

問5

1. 演習1、2、3、4の解析結果を基に化合物Aのイヌ、ラットにおける薬物動態(吸収、分布、代謝、排泄)の特徴について説明しなさい。
2. ヒトに1,500mg静脈内、経口投与した際の血漿中濃度推移を予測しなさい。(複数の方法があるため、代表的な1つの方法で良い)

		dog	rat
CL	L/h/kg	0.146	0.190
Vd	L//kg	0.729	0.842
t1/2	h	3.39	2.40

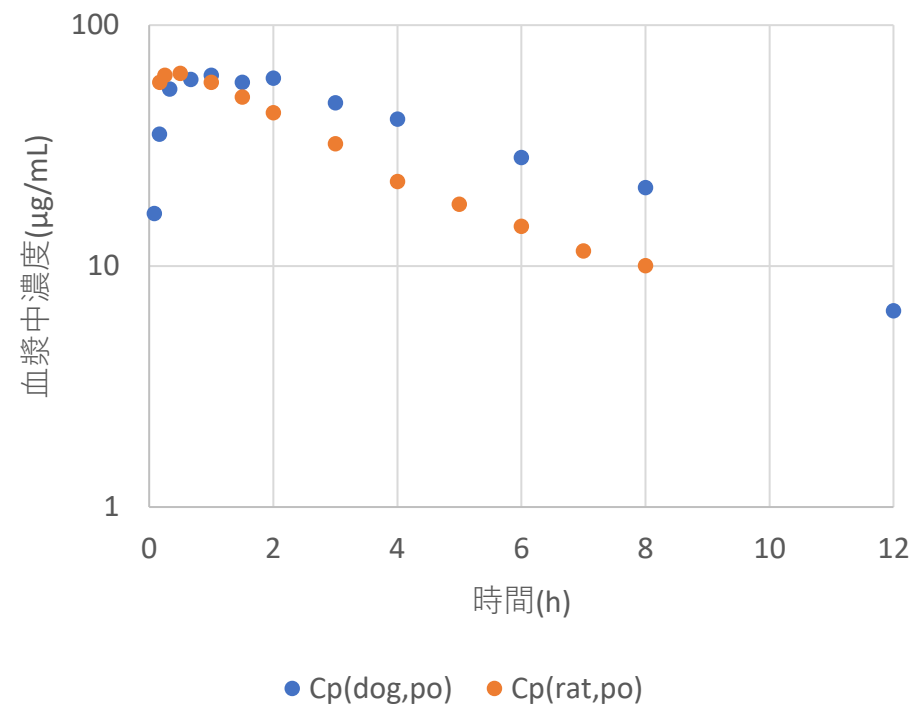
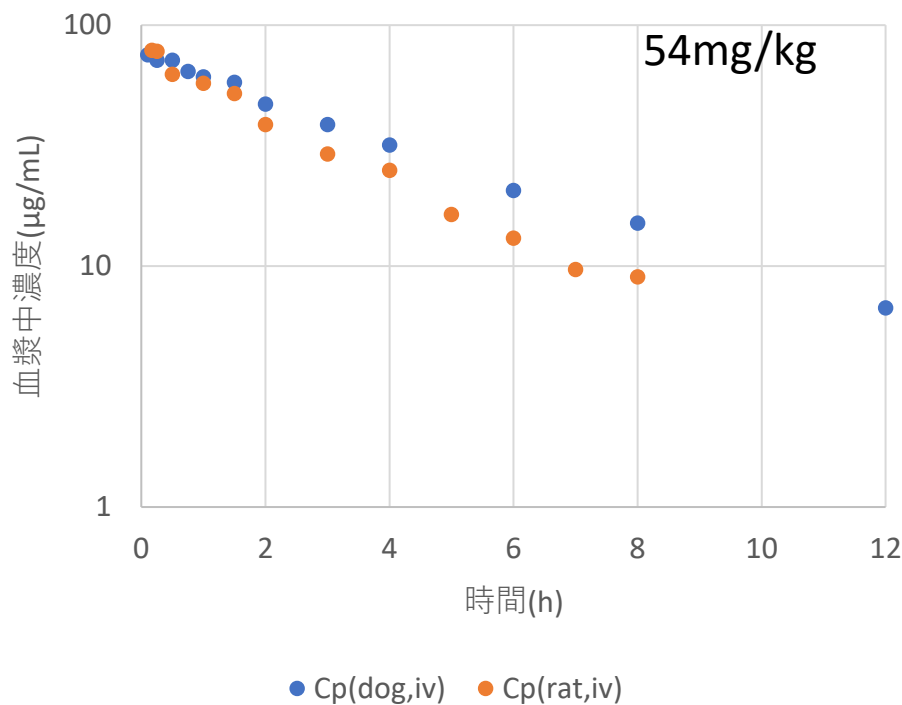
Log D: -0.6

水に極めて溶けやすい

タンパク結合ほとんどない

尿に78%(ラット) CLr=0.16 L/h/kg

F=100%



特徴

		dog	rat
CL	L/h/kg	0.146	0.190
Vd	L//kg	0.729	0.842
t1/2	h	3.39	2.40

Log D: -0.6

水に極めて溶けやすい

タンパク結合ほとんどない

尿に78%(ラット) CLr=0.16 L/h/kg

水溶性が高く、タンパク結合が小さい。

細胞外容積0.2L/kgより大きく、水分容積よりも少し大きい。

100%糸球体濾過で濾過される。

糸球体濾過速度よりも腎クリアランスは小さい。再吸収されている。

(イヌ:61.3mL/min/10kg, ラット:1.31mL/min/0.25kg, ヒト:125mL/min/70kg

イヌは大きくて、ラットは小さいと思う)

膜透過は良い。

尿に100%排泄されないことから、腎外クリアランスがある。

腎外クリアランスは肝血流速度よりも小さい

(イヌ:309mL/min/10kg, ラット:13.8mL/min/0.25kg)。

Fhはほぼ1、初回通過代謝は無視できるため、Fは100%、吸収率も100%

パラメータの値は、PharmRes 10:1093-1095, 1993 より引用

体表面積補正


	CL	Vd	SF	predicted CL	
	L/h/kg	L//kg			
rat	0.190	0.842	0.16	0.0305	
dog	0.146	0.729	0.54	0.0788	
human	0.0546	0.564		実際の値	

Table 1: Conversion of Animal Doses to Human Equivalent Doses Based on Body Surface Area

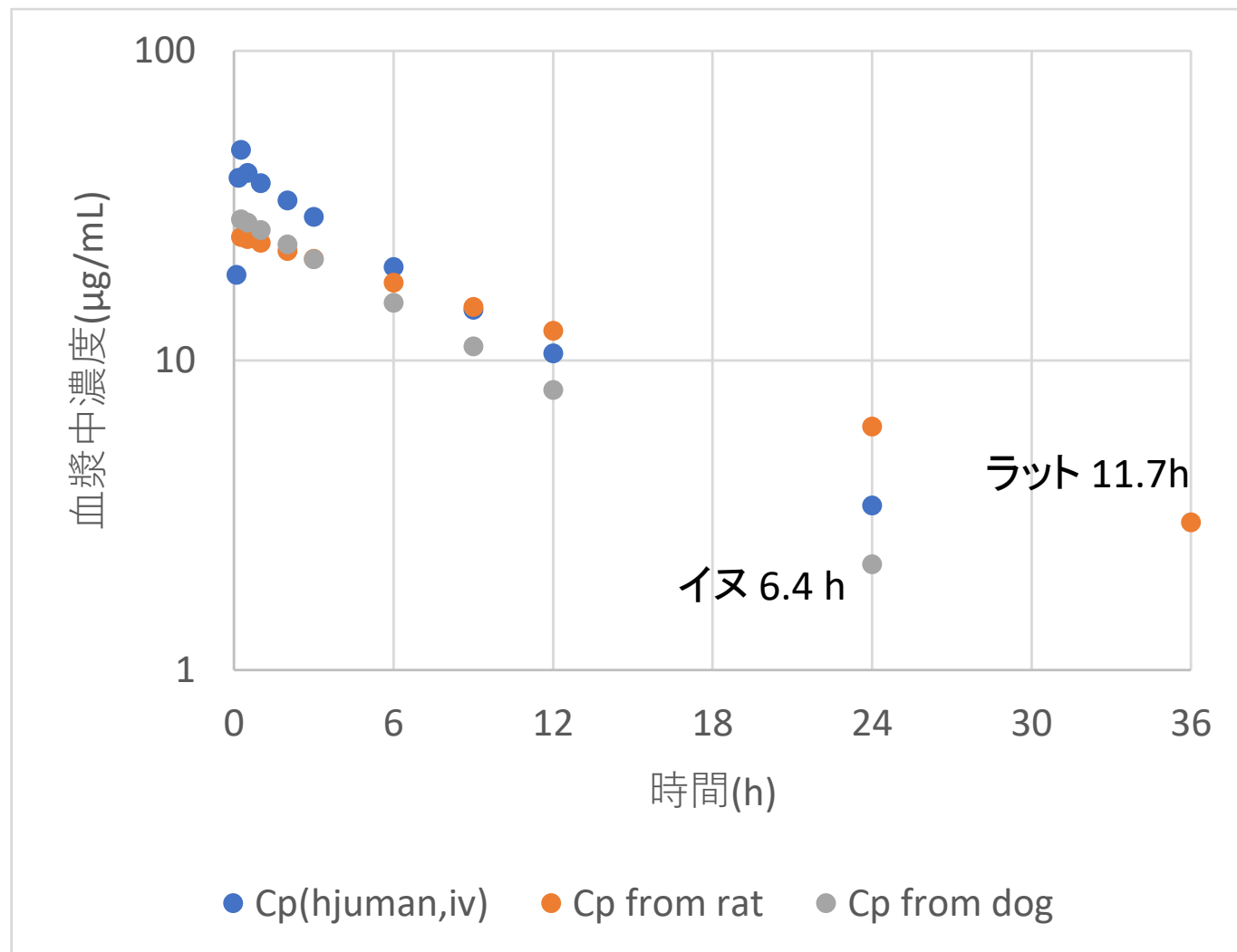
Species	To Convert Animal Dose in mg/kg to Dose in mg/m ² , Multiply by k _m	To Convert Animal Dose in mg/kg to HED ^a in mg/kg, Either:	
		Divide Animal Dose By	Multiply Animal Dose By
Human	37	---	---
Child (20 kg) ^b	25	---	---
Mouse	3	12.3	0.08
Hamster	5	7.4	0.13
Rat	6	6.2	0.16
Ferret	7	5.3	0.19
Guinea pig	8	4.6	0.22
Rabbit	12	3.1	0.32
Dog	20	1.8	0.54
Primates:			
Monkeys ^c	12	3.1	0.32
Marmoset	6	6.2	0.16
Squirrel monkey	7	5.3	0.19
Baboon	20	1.8	0.54
Micro-pig	27	1.4	0.73
Mini-pig	35	1.1	0.95

クリアランスのアロメトリーのべき係数は0.67
 分布容積のアロメトリーのべき係数は1

**Guidance for Industry
 Estimating the Maximum Safe Starting
 Dose in Initial Clinical Trials for
 Therapeutics in Adult Healthy
 Volunteers
 FDA(2005).**

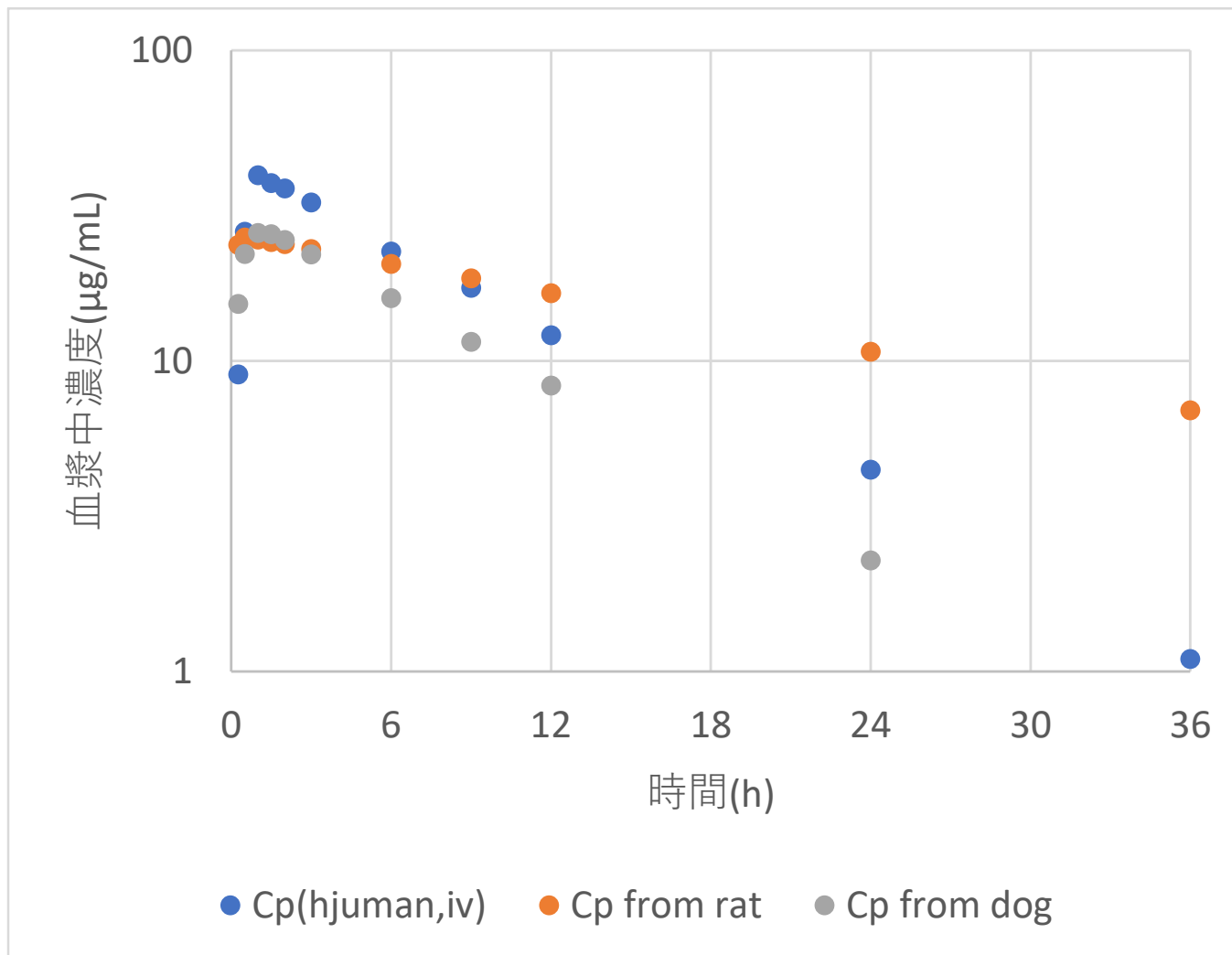
ちなみに、ラットとイヌでアロメトリーをしたらヒトのCLは0.127L/h/kg、2倍以上はずれる

Iv:6.1h, po: 6.9h



ヒトの半減期はラット、イヌの1.9倍、1.6倍 (薬物代謝学(東京科学同人))
半減期の経験則の方が、クリアランス、分布容積をそれぞれ予測するより、なぜか精度が高いと思う

吸収速度定数はそれぞれの動物の値を使用



この予測は、あっているとみますか？

当たっていないとみますか？

精度の高い予測は難しい