

Sawchuk-Zaske 法による薬物動態評価。

静脈内点滴時の薬物体内動態を評価する方法として Sawchuk-Zaske 法がある。体内動態に 1-コンパートメントモデルを仮定して簡便な計算で薬物動態パラメータ、分布容積 (Vd)、クリアランス (CL) (あるいは消失速度定数、 k) を求める。さらに目標ピーク濃度、トラフ濃度を設定し、これらを満たす推奨投与方法を計算する。今では最小二乗法によるモデルあてはめ計算も簡単に行えるが、パソコンがあまり発達していなかった頃にはよく用いられていた方法だと思う。

点滴投与 1-コンパートメントモデルで定常状態を考える。モデル式は次のようになる。

点滴中：

$$Cp = \frac{Rate}{Vd \cdot Ke} \frac{1 - e^{-k \cdot t}}{1 - e^{-k \cdot \tau}}$$

点滴終了後：

$$Cp = \frac{Rate}{Vd \cdot Ke} \frac{(1 - e^{-k \cdot T_{inf}}) \cdot e^{-k \cdot (t - T_{inf})}}{1 - e^{-k \cdot \tau}}$$

測定値としてトラフ (投与直前値) および消失相での 2 ポイント以上を用いる。消失相濃度データの対数値を直線回帰し、切片 b 、傾き a (k に相当) から理論上の C_{max} (直線回帰から求めた点滴終了時の濃度) が得られる。

$$C_{max} = \exp(a \times T_{inf} + b)$$

特にデータ数が 2 ポイントの場合は直線回帰をせずに次式で k が得られる。

$$k = \frac{\ln C_2 - \ln C_1}{t_2 - t_1}$$

半減期は次のようになる。

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \cong \frac{0.693}{k}$$

今回投与時の最大血中濃度 C_{max} からトラフ実測値 (C_{min}) から求められる、前回投与までの蓄積分を差し引くと次のようになり、

$$C_{max} - C_{min} \cdot \exp(-k \cdot T_{inf})$$

これは単回投与時の C_{max}

$$C_{max} = \frac{Rate}{Vd \cdot Ke} (1 - \exp(-k \cdot T_{inf}))$$

と同じなので、次の手順で Vd が得られる。

$$C_{max} - C_{min} \cdot \exp(-k \cdot T_{inf}) = \frac{Rate}{Vd \cdot Ke} (1 - \exp(-k \cdot T_{inf}))$$

$$Vd = \frac{Rate \cdot (1 - \exp(-k \cdot T_{inf}))}{k \cdot (C_{max} - C_{min} \cdot \exp(-k \cdot T_{inf}))}$$

目標とする最大、最小血中濃度を C_{peak} 、 C_{trough} と定めたときの推奨投与量・投与間隔を計算する。定常状態で次式が成り立ち、変形して推奨投与間隔が得られる。

$$C_{peak} \times -C_{min} \cdot \exp(-k \cdot T_{inf}) = C_{trough}$$

$$-k \times (\tau - T_{inf}) = \ln\left(\frac{C_{trough}}{C_{peak}}\right)$$

$$\tau = -\frac{1}{k} \times \ln\left(\frac{C_{trough}}{C_{peak}}\right) + T_{inf}$$

定常状態でのピーク値は次式で、変形して推奨投与量（点滴速度）が得られる。

$$C_{peak} = \frac{Rate}{k \cdot Vd} \times \frac{1 - \exp(-k \cdot T_{inf})}{1 - \exp(-k \cdot \tau)}$$

$$Rate = C_{peak} \times k \times Vd \times \frac{1 - \exp(-k \cdot \tau)}{1 - \exp(-k \cdot T_{inf})}$$

模式図を示した。トラフ値 (■) と消失相測定値 (●)、推奨濃度域 (横線) をそれぞれ示している。

