

博士学位論文

救急医療現場における意図的な薬毒物中毒患者の血中薬物濃度推移
評価に関する研究

令和3年度

昭和薬科大学 大学院 薬学研究科
薬物動態学研究室

安達 昂一郎

目次

序論	1
第 I 章 救急搬送事例となった企図的過量服用医薬品等の適正投与時の生理学的薬物動態モデルを用いた血中薬物動態の再現	4
第 1 節 緒言	4
第 2 節 実験材料および方法	5
2-1 研究対象者	5
2-2 簡易薬物動態モデルを用いた血漿中薬物濃度の推定	6
2-3 薬毒物の体内動態を簡便に予測するための重要因子および予測方法の検証	7
第 3 節 結果	9
第 4 節 考察	12
第 II 章 意図的な薬物中毒患者の血中濃度実測と評価の臨床事例	15
第 1 節 緒言	15
第 2 節 研究対象および方法	18
2-1 患者由来血漿試料の収集	18
2-2 患者血漿中薬物濃度の測定	18
2-3 簡易薬物動態モデルを用いた血漿中薬物濃度の推定	21
第 3 節 結果	25
Case 1	25
Case 2	28
Case 3	30
Case 4	31
Case 5	33
第 4 節 考察	34
総括	38
本論文内容の誌上発表	42
謝辞	43
参考文献	44

序論

救命救急病棟での薬剤師業務に対し病棟薬剤業務実施加算 2 が 2016 年 4 月より新設され、集中治療・救命救急領域においても薬剤師の職能発揮が求められている。医療が高度化、細分化される中で、チーム医療を担う一員として薬剤師にも高度な専門性を発揮する必要がある、薬剤師としての専門的知識が要求される事例の 1 つに急性薬物中毒への対応が挙げられる。現在、薬物の過量服用や誤飲による日本中毒センターへの問い合わせ件数は年間 1 万件を超えている。特に自殺企図により多種多様な薬物を過量服用した患者が集中治療室での治療を必要とする症例が近年多数報告され(Ichikura et al., 2016; Scanlon et al., 2016; Alibegovic et al., 2019)、社会問題化している。これらの薬物中毒対処に精通した医療スタッフが常駐する施設は稀であり、原因薬物や治療法に関する情報を収集しつつ迅速に治療に当たる救命救急に携わる医療スタッフの負担は大きい。

筆者は、救命救急センター専任薬剤師として業務に従事する中で、ほぼ全ての急性薬物中毒症例において薬物動態や治療に関する意見を医師から求められる。しかし薬物中毒に関する基盤情報は限られており、薬物過量服用後のヒト体内動態情報は十分に整備されていない。特に救急現場で必要とされる薬物の毒性発現と時間依存的に変化する薬物血漿中濃度の関係に関してヒトにおけるデータは不足している。このような状況では、推定過量服用量から臨床症状の時間変化を予測することは困難である。

保険適用を受けた治療薬物モニタリングの要領にて、経時的に患者の薬物血中濃度を測定し、薬物のヒト体内での薬物の挙動を把握し、治療に活かす医療

が実践されている一方、日常的に薬物中毒患者の受入れを行っている医療機関であっても、迅速に被疑薬の定性定量分析が可能な院内設備を備える施設は少数である。このような背景から、測定した薬物血漿中濃度をその場で活用することは容易ではない。さらに前述の急性薬物中毒の薬物動態学的な問題点だけでなく、治療上の問題点も存在する。薬物を強制排泄する手段として、薬物服用後概ね 1 時間以内であれば胃洗浄や活性炭投与の適応とされているが(Vale, 1997)、これらの経験的な治療は 1980 年代から現在に至るまで更新されておらず、個別の消化管吸収に関する明確な理論的根拠はない。このように救急医療現場において胃洗浄や活性炭投与の適否等、科学的根拠に基づいた治療方針を一律に定めることは困難である。

個々の患者における定常的な血漿中濃度の薬物モニタリング(Ereshefsky, 1996; Zhou, 2009)は、一般的に薬物動態モデルやシミュレーションによって予測でき、複雑な生理学的薬物動態モデル(PBPK)を用いれば患者の薬物モニタリング結果を高精度に予測することが可能となってきた(Zhou, 2009; Huang et al., 2012; Ota et al., 2019; Notsu et al., 2020; Emoto et al., 2021)。医薬品開発の領域においては、様々な生理学的情報をもとに構築された PBPK モデルが利用されている。しかし、これらの PBPK モデルは多くの薬物動態パラメータを必要とする複雑なコンパートメントモデルであり、臨床現場に適用することは困難である。**Fig. 1** に示すように、最小限のコンパートメントで構成された簡素化 PBPK モデル(Kamiya et al., 2019)は化学物質のヒト体内動態をより簡便に予測できる長所を持つ。一刻を争う救急医療の現場において、化学物質のヒト血中濃度推移を簡便な方法で予測し可視化できれば、その後の治療方針を迅速に決定するための重要な指標となる可能性がある。そこで本研究では、薬毒物過量服用時

のヒト血漿中濃度推移を簡便な方法で予測し、それを可視化するための基盤を確立することを目的とした。第 I 章では、薬毒物の体内動態を簡便に予測するための重要因子および予測方法を検証した。第 II 章では、意図的な薬物中毒患者の血漿中濃度実測と評価の臨床事例研究を取り上げた。自らが救急救命現場で体験した意図的な薬物中毒患者事例研究を通して血漿中中毒物質濃度経時変化結果の評価を行い、これまで未整備であった救急処置の適用時間に対して薬物動態学的観点から最適化が可能か検証した。本研究によって、急性薬物中毒治療の基盤となる血漿中薬物濃度推移評価に関する重要な知見を得たので、以下に詳述する。

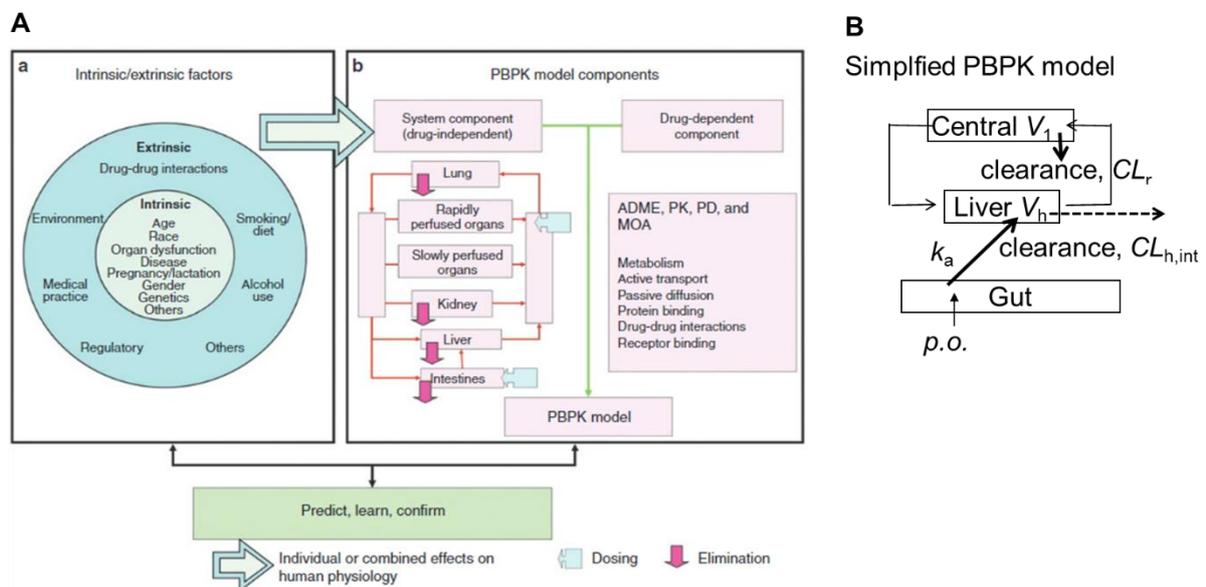


Fig. 1. Diagrams of the general (A) (Huang et al., 2012) and simplified PBPK models (B) (Kamiya et al., 2019) taken from literatures.

第I章 救急搬送事例となった企図的過量服用医薬品等の適正投与時の生理学的薬物動態モデルを用いた血中薬物動態の再現

第1節 緒言

自殺企図により薬物を過量服用した患者が集中治療室での治療を必要とする症例が近年多数報告されているが(Ichikura et al., 2016; Scanlon et al., 2016; Alibegovic et al., 2019; Baselt, 2020)、その主原因薬物は多種多様である。適切な透析処置などにて救命した自殺企図事例(Muraro et al., 2016; Kohl et al., 2020)も多く報告されるが、これらの薬物中毒対処に精通した医療スタッフが常駐する施設はそれほど多くないと考えられる。原因薬物や治療法に関する情報を収集しつつ、迅速に治療に当たらなければならない集中治療室等の医療スタッフの負担は大きい。

新薬候補物質の探索を目的とする創薬の初期段階において、*in vitro* 試験のデータを基に *in vivo* での血漿中化合物の体内動態を予測する *in vitro* – *in vivo* 外挿法がある。その代表的な手法の一つとして、*in vitro* 試験で得られた肝固有クリアランス ($CL_{h,int}$)の値をもとに *in vivo* の $CL_{h,int}$ を予測する well-stirred モデルが活用されてきた (Braian et al., 1994)。近年では、化学構造情報をもとに実験動物やヒトでの体内動態を予測する機械学習モデルが活用され始めた(Madan et al., 2012)。ラットの全身クリアランス (CL_{tot})を予測する際、各種 *in vitro* 試験で得られた情報の他、血漿タンパク非結合率 ($f_{u,p}$) および $CL_{h,int}$ を *in silico* 機械学習モデルに組み込むことで予測性が向上することが報告されている(Kosugi et al., 2020)。化学物質のヒト血漿中濃度推移を簡便な方法で予測することができれば、その後の治療方針を決定するための重要な指標となる可能性がある。

そこで、第 I 章では、薬毒物のヒト体内動態を簡便に予測するための重要な因子および予測方法を検証することを目的とした。

第 2 節 実験材料および方法

2-1 研究対象者

2018 年 4 月から 2021 年 3 月の期間において国立病院機構京都医療センターに救急搬送され、急性薬物中毒と診断された患者を対象とした。後方視的にカルテ調査を行い、急性薬物中毒と診断された患者 87 人およびその原因薬物延べ 154 種を調査、集計し、**Table I-1** に提示する。本研究の実施は国立病院機構京都医療センターの倫理委員会の承諾を得て行った(承認番号：18-018、承認日：平成 31 年 2 月 18 日)。

Table I-1 Top 14 substances causing acute poisoning from overdoses that led to admission to the emergency room of Kyoto Medical Center

Substance	Number of poisoning cases (%)
1. Flunitrazepam	12 (7.8)
2. Diphenhydramine	8 (5.2)
3. Etizolam	7 (4.5)
4. Quetiapine	7 (4.5)
5. Ethanol	6 (3.9)
6. Lorazepam	5 (3.2)
7. Triazolam	5 (3.2)
8. Brotizolam	4 (2.6)
9. Diazepam	4 (2.6)
10. Loxoprofen	4 (2.6)
11. Risperidone	4 (2.6)
12. Caffeine	3 (1.9)
13. Duloxetine	3 (1.9)
14. Trazodone	3 (1.9)
Total	154 (100)

A cohort study of 87 patients was conducted who self-administered substances that resulted in acute poisoning and admission to the emergency room of Kyoto Medical Center between January 2018 and March 2021.

2-2 簡易薬物動態モデルを用いた血漿中薬物濃度の推定

2-1 項に述べた薬物中毒における搬送件数の多い起因物質ジフェンヒドラミン、エチゾラム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、クエチアピンおよびトリアゾラムに着目した。それらの標準服用量での体内動態を再現する目的で、常法に従い、Simcyp および ChemDraw ソフトウェアを活用して薬物固有の物性値を決定した。すなわち、化合物固有の分子量とソフトウェアで算出した酸解離定数と血漿タンパク非結合率($f_{u,p}$)を用いて算出した血液中-血漿中薬物濃度比(R_b)と肝または腎血液分配係数($K_{p,h}$ または $K_{p,r}$) (Poulin et al., 2002) を **Table I-2** に示す。

生体側の定数は、個人差があるものの平均値とし、ヒトの V_h と V_r はそれぞれ肝 (1.5 L) と腎 (0.28 L) 容積、 Q_h/Q_r は全身循環から肝および腎コンパートメントへの固定血流速度 (96.6 L/h) (Kato et al., 2008) とした。 X_g は消化管における基質量、 C_h 、 C_r および C_b はそれぞれ肝、腎、血中の時間依存的に変動する基質濃度を表す。

$$\begin{aligned}\frac{dX_g}{dt} &= -k_a \cdot X_g \quad \text{when at } t = 0, X_g(0) = Fa \cdot Fg \cdot \text{dose} \\ V_h \frac{dC_h}{dt} &= k_a \cdot X_g - \frac{Q_h \cdot C_h \cdot R_b}{K_{p,h}} - CL_{h,int} \cdot \frac{C_h}{K_{p,h}} \cdot f_{u,p} + Q_h \cdot C_b \\ V_1 \frac{dC_b}{dt} &= -(Q_h + Q_r) \cdot C_b + \frac{Q_h \cdot C_h \cdot R_b}{K_{p,h}} + \frac{Q_r \cdot C_r \cdot R_b}{K_{p,r}} \\ V_r \frac{dC_r}{dt} &= Q_r \cdot C_b - \frac{Q_r \cdot C_r \cdot R_b}{K_{p,r}} - CL_r \cdot \frac{C_r}{K_{p,r}} \cdot f_{u,p}\end{aligned}$$

通常量経口投与後のジフェンヒドラミン(Madan et al., 2009)、フルニトラゼパム(Gafni et al., 2003)、クエチアピン(Piper et al., 2019)、トリアゾラム(Kotegawa et al., 2012)、ロラゼパム(Kamal et al., 2010)およびエチゾラム(Fracasso et al., 1991)のヒト血中濃度推移報告値をもとに、非線形最小二乗法

プログラム MULTI(Yamaoka et al., 1981) を用いて最適化計算を行い、消化管、肝臓、腎臓および全身の各コンパートメントからなる簡素化された PBPK モデル用入力値を本研究において同様に設定した。算出した PBPK モデル最終入力用パラメータ値を **Table I-3** に、PBPK モデルからの出力曲線を **Fig. I-1** に、それらから算出した薬物動態パラメータ値を **Table I-4** に示す。

2-3 薬毒物の体内動態を簡便に予測するための重要因子および予測方法の検証

京都医療センターに救急搬送された急性薬物中毒の原因薬物上位 6 種に注目し、それら薬物の物性値と薬物血中消失の関係を調べるため、ソフトウェアにて計算した物性値、すなわちオクタノール/水分配係数 ($\log P$)、分子量 (MW) および $f_{u,p}$ を説明変数とし、応答変数を肝クリアランス (CL_h) と腎クリアランス (CL_r) の和とした CL_{tot} として、単変量、二変量および多変量解析を Microsoft Excel を用いて行った。本検討では t 検定を行った結果、 p 値が 0.05 未満を統計的に有意とみなした (**Table I-5**)。

Table I-2 Physiological parameters for PBPK modeling for the six selected chemicals

Parameter	Molecular weight	Octanol–water partition coefficient, $\log P$	Plasma unbound fraction, $f_{u,p}$	Blood–plasma concentration ratio, R_b	Liver (kidney)–plasma concentration ratio, $K_{p,h}$ and $K_{p,r}$
Diphenhydramine	255	3.45	0.216	0.898	3.27
Flunitrazepam	313	1.78	0.324	0.921	1.17
Quetiapine	384	2.99	0.125	0.852	2.69
Etizolam	343	2.87	0.248	0.907	2.83
Lorazepam	321	2.37	0.750	0.827	2.82
Triazolam	343	2.62	0.167	0.877	2.29

Table I-3 Final calculated parameters for PBPK models established in this study

Parameter	Diphenhydramine	Flunitrazepam	Quetiapine	Etizolam	Lorazepam	Triazolam
Fraction absorbed \times intestinal availability	0.436	1.0	1.0	1.0	0.977	0.496
Absorption rate constant, 1/h	1.36 \pm 0.01	2.48 \pm 0.05	2.86 \pm 0.05	0.551 \pm 0.041	15.7 \pm 0.1	2.86 \pm 0.02
Volume of systemic circulation, L	117 \pm 1	80.7 \pm 0.1	206 \pm 1	51.0 \pm 0.2	79.4 \pm 0.1	40.2 \pm 0.1
Hepatic intrinsic clearance, L/h	100 \pm 1	15.8 \pm 0.1	954 \pm 1	31.0 \pm 0.2	5.30 \pm 0.01	70.0 \pm 0.1
Hepatic clearance, L/h	17.7	4.84	53.4	7.13	3.82	10.4
Renal clearance, L/h	0.3	0.48	5.3	0.02	0.41	1.10

Data are means \pm standard deviation obtained by fitting to reported concentrations (Fracasso et al., 1991; Gafni et al., 2003; Madan et al., 2009; Kamal et al., 2010; Kotegawa et al., 2012; Piper et al., 2019).

The original plasma concentrations of triazolam, lorazepam, and etizolam were taken from the literature after oral doses of 0.25, 2.0, and 2.0 mg, respectively. The PBPK-modeled maximum plasma concentrations and areas under the curve were consistent with the reported data (Fracasso et al., 1991; Gafni et al., 2003; Madan et al., 2009; Kamal et al., 2010; Kotegawa et al., 2012; Piper et al., 2019) (i.e., within a two-fold range of observed values).

第3節 結果

2018年4月から2021年3月の期間に救急搬送され、集中治療が必要となった総患者数およびその原因薬物を **Table I-1** に示す。総患者数は87人であった。その原因薬物154種は多岐にわたり、上位6種類の薬物で搬送数全体の25%を占めた。その6種薬物の仮想経口投与後の血漿中濃度時間曲線を **Fig. I-1** に図示する。

代謝消失を代表する薬物動態パラメータから、応答変数として CL_{tot} を選択し、その説明変数を被験物質の物性値、すなわち $\log P$ 、 MW および $f_{u,p}$ とした単変量、二変量あるいは多変量回帰分析結果を **Table I-5** に示す。Predicted CL_{tot} , L/h = $4.76 \times (\log P) + 0.059 \times (MW) - 9.66 \times (f_{u,p}) - 19.6$ ($p < 0.01$) となる三変量予測式を得た。上記多変量予測式を検証するため、観測および予測 CL_{tot} 値の関連を調べた。**Fig. I-2** に示すように、調べた範囲にて、対象薬物の脂溶性の指標である $\log P$ が CL_{tot} と相関関係を示したが (**Fig. I-2A**)、説明変数 MW および $f_{u,p}$ 単独では観測 CL_{tot} の間に有意な相関関係は認められなかった (**Fig. I-2B, 2C**)。次いで、説明変数を二変量とすると、いずれの二変量回帰式出力値も観測 CL_{tot} と相関関係にあった (**Fig. I-2D-2F**)。さらに、説明変数をこれら三変量とした場合に、 MW および $\log P$ の係数に有意な相関が認められ、三変量回帰式により算出した CL_{tot} と観測値の間に有意な相関関係が観察された ($r = 0.99, p < 0.01, n = 6$, **Fig. I-2G**)。

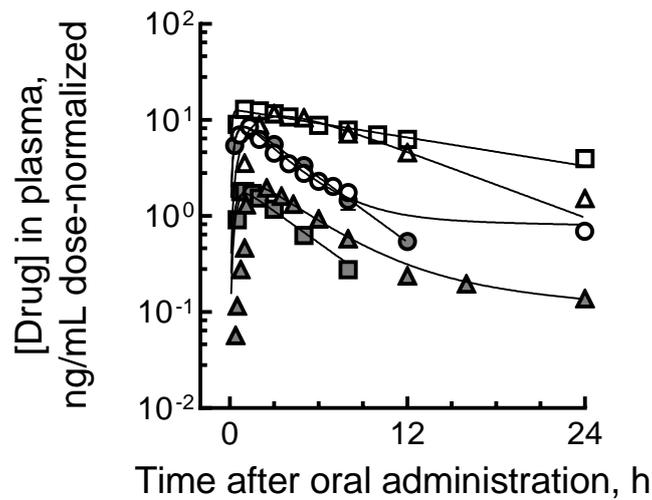


Fig. I-1. Plasma concentrations of the six selected drugs after oral dose-normalized (1.0 mg) administrations. The original plasma concentrations of quetiapine (dark squares), diphenhydramine (dark triangles), triazolam (dark circles), lorazepam (open squares), etizolam (open triangles), and flunitrazepam (open circles) were taken from the literature. The plasma concentrations generated using the current simplified PBPK models are also shown (lines).

Table I-4 Output parameters for PBPK models established in this study

Parameter	Diphen- hydramine	Flunitrazepam	Quetiapine	Etizolam	Lorazepam	Triazolam
Estimated values						
Cmax in plasma, ng/mL	0.209 (1.07)	9.12 (1.08)	44.2 (0.98)	21.8 (0.94)	25.2 (0.98)	2.14 (0.94)
AUC in plasma, ng h/mL	1.46 (1.07)	52.1 (1.02)	172 (0.95)	245 (0.97)	337 (0.99)	9.91 (0.98)
Reported levels						
Cmax in plasma, ng/mL	0.195	8.47	45.0	23.2	25.8	2.27
AUC in plasma, ng h/mL	1.36	51.2	181	253	339	10.1

Values in parentheses are ratios to the estimated/reported values taken from the literature (Fracasso et al., 1991; Gafni et al., 2003; Madan et al., 2009; Kamal et al., 2010; Kotegawa et al., 2012; Piper et al., 2019).

Table I-5 Correlation coefficients and factors obtained using univariate, bivariate, and trivariate analysis for estimating CL_{tot} values for the six selected drugs from physiological properties

	Property	Correlation coefficient	<i>p</i> -value	Factor	95% confidence interval
Univariate analysis					
	$\log P$	0.84	0.035*	7.7	0.88 to 14
	MW	0.59	0.22	0.072	-0.065 to 0.21
	$f_{u,p}$	0.60	0.21	-0.17	-39 to 12
Bivariate analysis					
$\log P$ and MW		0.92	0.0097**		
	$\log P$	-	0.054	6.7	-0.22 to 14
	MW	-	0.21	0.046	-0.05 to 0.14
	Intercept	-	0.091	-24	-54 to 7.0
MW and $f_{u,p}$		0.89	0.018*		
	MW	-	0.092	0.080	-0.02 to 0.18
	$f_{u,p}$	-	0.088	-15	-35 to 4.3
	Intercept	-		-12	-46 to 22
$\log P$ and $f_{u,p}$		0.88	0.020*		
	$\log P$	-	0.10	6.5	-2.2 to 15
	$f_{u,p}$	-	0.40	-6.7	-28 to 15
	Intercept	-	0.52	-6.1	-33 to 21
Trivariate analysis					
$\log P$, MW , and $f_{u,p}$		0.99	0.0002**		
	$\log P$	-	0.048*	4.76	0.10 to 9.4
	MW	-	0.047*	0.059	0.002 to 0.12
	$f_{u,p}$	-	0.066	-9.66	-21 to 1.6
	Intercept	-	0.046*	-19.6	-38 to -0.80

Predicted CL_{tot} , L/h = $4.76 \times (\log P) + 0.059 \times (MW) - 9.66 \times (f_{u,p}) - 19.6$. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

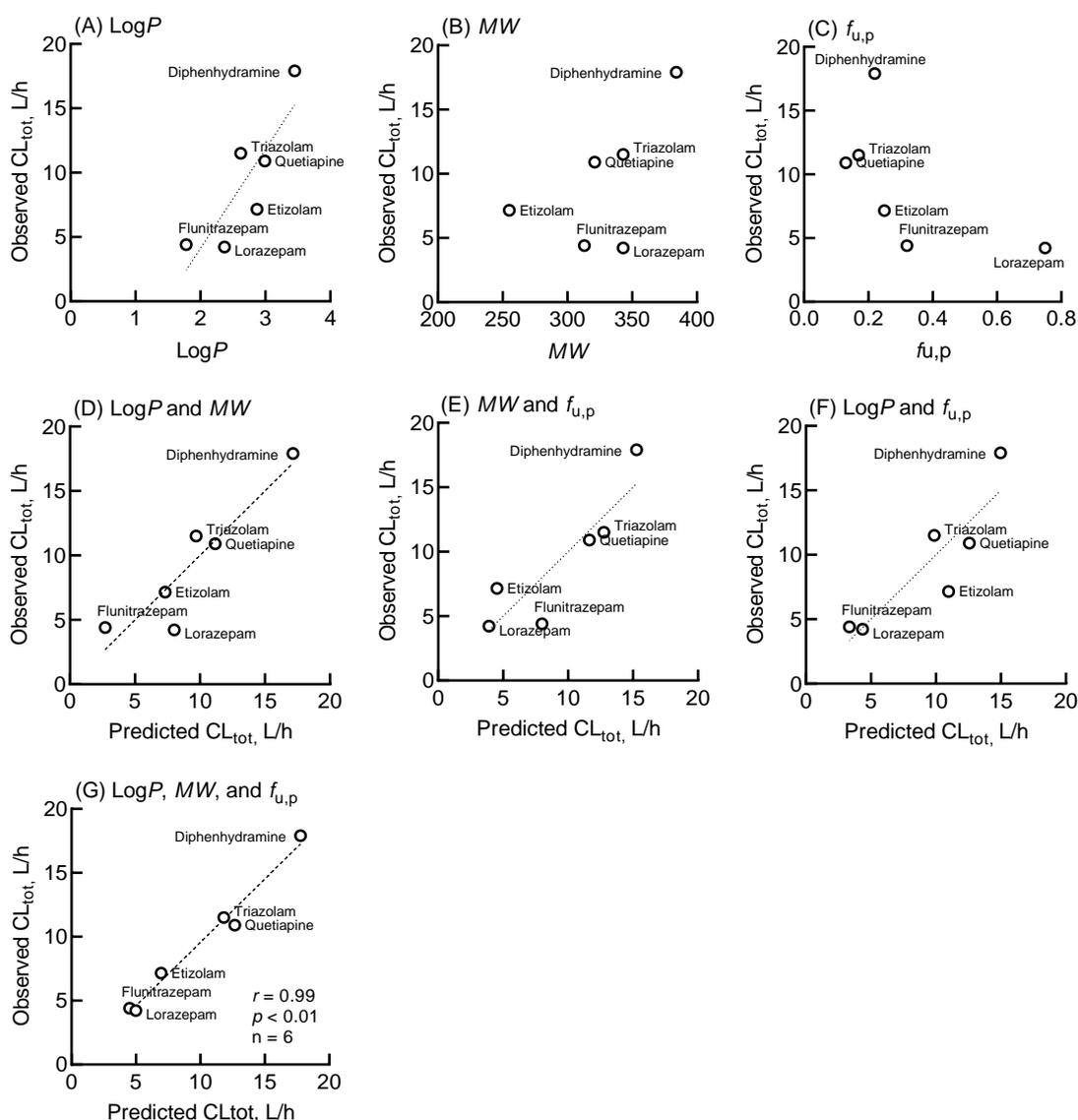


Fig. I-2. Relationship between observed and predicted CL_{tot} values for the six selected drugs calculated using univariate (A-C), bivariate (D-F), and trivariate (G) linear regression analyses. The details of the uni-, bi-, and trivariate linear regression analyses are shown in **Table I-5**.

第4節 考察

企図的過量服用事例のある医薬品6種の物性値、すなわち $\log P$ 、 MW および $f_{u,p}$ を活用すると、薬物の代謝消失を規定する CL_{tot} を多変量回帰により推定す

ることが可能であった (Fig. I-2)。Table I-5 および Fig. I-2 に示すように、説明変数が増えるにつれて、これら説明変数と応答変数の相関が向上する傾向がみられた。このことから、これら説明変数を消失予測モデルに組み込むことで体内動態予測精度が向上することが示唆された。これは実験動物の CL_{tot} を予測した機械学習モデルの既報結果と相反するものではない(Kosugi et al., 2020)。ヒト体内動態パラメータの情報が不足する毒物をはじめとする様々な化学物質であっても、上記の基本的な物性値の情報を *in silico* 手法にて予測し、基本的な物性値計算が可能であれば、その化学物質の血漿中からの消失、すなわち全身クリアランス値を概算できることが示唆された。本研究では、個別薬物血漿中濃度推移を投与量 1.0 mg に規定して比較し、可視化した (Fig. I-1)。体内動態情報が不足している毒物等の服用症例において、着目した 3 つの物性値と三変量回帰式から予測した全身クリアランスを情報既知の物質と比較することで、消失の傾向を予測しうると推察される。

筆者は、物性値や動物実験の結果からヒト体内動態を予測する PBPK モデルを用いて可塑剤フタル酸エステル(Adachi et al., 2015)の化学物質の毒性評価を行った。基礎研究分野において、Simcyp PBPK Simulator 等血漿中薬物濃度推移を予測する市販のシミュレーションツールは存在するが、化合物固有の物性値や酵素源を用いた *in vitro* 代謝消失速度値や特定集団の臓器酵素発現量等、数多くの化合物側および生体側パラメータ値が必要である。基質の物性値と全身クリアランス値の相関性から薬物動態パラメータを予測することは、ヒトでの体内動態に関する情報を得ることができない多様な化学物質の体内動態を予測することに役立つ可能性がある。本研究により、各種薬物血中濃度推移を投与規定量にて補正し、可視化することでより薬物動態学的な特徴を把握しやすくなる。

特に、実験的にヒトに投与できない毒物等のヒトでの体内動態が未知である化学物質を企図的に服用した場合であっても、類似物性値をもつ薬毒物のヒト体内動態が、既知薬剤と容易に比較することができる可能性が推測された。多忙な臨床現場では細かな薬物動態学的なパラメータ値を個別に精査することは困難であることも多い。一刻を争う救急医療の現場において煩雑なシステムを使用することは現実的ではない。しかし、臨床現場で簡便な PBPK モデルによる血漿中濃度予測を臨床に応用することで、現場の医療従事者が迅速に利用できるだけでなく、原因薬毒物と投与量が分かれば、搬送初期段階の予想血漿中濃度推移を可視化することが可能であるため、活性炭や拮抗薬投与、人工透析の適否を迅速に決定する一つの判断材料となり得る。以上のことから、事前に中毒の原因となる化学物質の PBPK モデルを予め構築し、備えておくことは、特に中毒症状を引き起こす薬毒物の定量を行なう機器を持たない施設では、非常に有益な情報となる可能性が示唆された。

第II章 意図的な薬物中毒患者の血中濃度実測と評価の臨床事例

第1節 緒言

第 I 章では、薬毒物の体内動態を簡便に予測するための重要因子および予測方法を検証した。その結果、PBPK モデルは薬物過量服用時の体内動態の予測に有用である可能性が示唆された。しかし、急性薬物中毒症例における血漿中中毒物質濃度経時変化結果の評価は十分に行われておらず、PBPK モデルの実際の有用性を評価するためのデータは不足している。そこで、高頻度で自殺目的に服用される薬物や重篤な経過をたどる薬物等、臨床における重要度が高いと思われる薬物に関して血漿中濃度経時変化結果の評価を行った。本章では、集中治療が必要となった原因薬物であるデュロキセチン、フルニトラゼパム、クエチアピン、トラゾドン、ジフェンヒドラミン、ロキソプロフェン、カフェイン、エドキサバンを取り上げる。

抗うつ薬デュロキセチンは、他の抗精神病薬と頻繁に併用して処方されることから、デュロキセチンが自殺目的で意図的に大量服用され、その死亡例と非死亡例が頻繁に報告されている(Menchetti et al., 2009; Paulzen et al., 2009; Kruithof et al., 2011; Pellicciari et al., 2012; Scanlon et al., 2016; Alibegovic et al., 2019)。前章で述べたように、筆者が勤務する京都医療センターでは、2018年1月から2021年3月の間に3回デュロキセチンの過量服用後の救急搬送症例を経験したが(**Table I-1**)、デュロキセチンと他の抗精神病薬を過量服用した際の血液試料の包括的な分析を行った報告は、調べた範囲においてない。クエチアピンの過量投与による症例は比較的多く報告されており(Montgomery, 2008)、筆者が勤務する臨床現場にて延べ7回の救急搬送例がある。デュロキセチンとクエチア

ピンの同時服用事例を評価した結果を後述する。

市販薬として広く流通するジフェンヒドラミンは、H₁ 受容体拮抗薬であり、通常の臨床投与量は 50～150 mg/日 (Botch-Jones et al., 2014) とされ、アレルギーの治療や睡眠導入に用いられるが、一般的な乱用薬ではない (Simons, 2004; Botch-Jones et al., 2014)。ジフェンヒドラミンは、肝機能障害や過鎮静等の副作用が発現することがあるが (Simons, 2004)、適切に使用すれば安全に使用することができ、処方箋医薬品だけでなく市販薬としても広く活用されている。臨床現場では、ジフェンヒドラミンの過量摂取による死亡例および非死亡例が報告されている (Botch-Jones et al., 2014)。2016 年の薬物中毒に関する国内コホート研究では、ジフェンヒドラミンは上位 20 物質には該当しないが (Ichikura et al., 2016)、筆者の調査対象となった急性薬物中毒事例では、救急搬送 8 例が記録され、その起因薬毒物として全体の 2 位であった (Table I-1)。同じく市販品として認知度の高いロキソプロフェンは、国内で頻用されている非ステロイド性解熱鎮痛剤であり、通常の臨床投与量は 60～180 mg/日 (Greig and Garnock-Jones, 2016) とされている。ロキソプロフェンの主な副作用は腎機能障害であるが、健康成人であれば安全に使用できる薬物である。調べた範囲において、ロキソプロフェンを過量服用し腎機能障害が発現した症例が報告されているが、筆者が経験した症例のように意識障害により集中治療が必要となった症例は認められない。筆者が調査した急性薬物中毒事例では、4 例の救急搬送が記録されている。医薬品にかぎらず、食品成分としても広く認知されているカフェインは、一般的に使用されている中枢神経系刺激剤である (Baselt, 2020)。カフェインの過量摂取事例は、39 歳の男性が純粋な無水カフェイン約 12 g を自己摂取した結果、致死的となった症例が報告されている (Jabbar and Hanly, 2013)。一方、39 歳と 19

歳の男性がそれぞれ 50 g と 40 g のカフェインを過剰摂取したケースでは、血液透析と高度救命処置がそれぞれ奏功している(Muraro et al., 2016; Kohl et al., 2020)。これらの症例以外でも、カフェインの過剰摂取による自殺未遂により重度の中毒症状を呈した症例が多数報告されており(Nojima et al., 2019; Kitano et al., 2021; Yasuda et al., 2021)、カフェインの血漿中濃度を広い用量範囲でモニタリングすることは臨床または緊急事態において考慮されるべきであり、現場の救急医からの要望の声も大きい。

上記の医療用精神科薬や一般用医薬品として身近な薬物は、意図的な乱用が危惧される代表的な化学物質である。他方、乱用の頻度が極めて低く、過量服用時のデータが存在しない薬物も存在する。その一例がエドキサバンである。エドキサバンは静脈血栓塞栓症の治療等において、その治療範囲の広さと予測可能な薬理作用のため、ワルファリンに代わり頻用されるようになった(Parasrampur and Truitt, 2016; Lu et al., 2020)。最近の研究では、直接経口抗凝固薬(アピキサバン、ダビガトラン、リバーロキサバン)による治療に関連した出血イベントによる入院が増加していることが報告されている(Parasrampur and Truitt, 2016)。しかし、直接経口抗凝固薬の薬物動態については、限られた情報しかなく、さらに過量服用に関する情報は調べた範囲では存在しない。

第 II 章では、上記薬物の意図的な薬物中毒患者の血中濃度の実測と評価の臨床事例研究を取り上げ、第 I 章で提唱した生理学的薬物動態モデルの臨床への利用拡大に関して実地に検討した。

第 2 節 研究対象および方法

2-1 患者由来血漿試料の収集

2018 年 4 月から 2021 年 3 月の期間において、京都医療センターに救急搬送された薬物中毒患者（Case 1-5、計 6 名）から血液を採取し、薬物血中濃度を測定した。これら中毒患者の詳細を **Table II-1** に示す。次亜塩素酸等、消化管から吸収されない薬物を過量摂取した患者、ならびに服用量や服用時間が不明である患者は本検討対象から除外した。EDTA 添加スピッツにて採血を行い、直ちに 3000 rpm で遠心分離した後、血漿を -60 °C 以下の冷凍庫で保管した。研究目的、方法について記載した内容を書面にて提示し研究対象者本人または代諾者から同意を得た。同意を撤回できるように同意撤回文書を渡し、同意を撤回された場合は速やかに中止することとした。薬物を過量摂取した患者の心理状態に配慮が必要であるため、意識状態および心理状態が改善し、医師がインフォームド・コンセントを取得可能と判断した段階で、研究対象者本人から同意文書を取得した。なお、本研究は京都医療センター倫理審査委員会から承認を得て実施した（承認番号：18-018、承認日：平成 31 年 2 月 18 日）。

2-2 患者血漿中薬物濃度の測定

患者の血漿サンプルは 4 倍量のアセトニトリルで除タンパクをした後、グラジェント溶出プログラムを用いた液体クロマトグラフィーとそれに続くタンデム質量分析システムによって定量化した。具体的には、エレクトロスプレーポジティブイオン化モードで API4000 タンデム質量分析計（AB Sciex, Framingham, MA, USA）に、オクタデシルシラン（C18）カラム（XBridge, 3.5 μ m, 2.1×150 mm, waters, Tokyo, Japan）を装着した液体クロマトグラフ 20A System

(Shimazu, Kyoto, Japan) を連結させて測定した。液体クロマトグラフィーのカラムの温度は 40°C に維持し、調製したサンプル (2.0 μ L) をオートサンプラーで注入した。各測定薬物の溶媒、グラジエントプログラムおよびモニタリングトランジションの詳細は以下に示す。

デュロキセチン、フルニトラゼパム、クエチアピン、トラゾドン、ジフェンヒドラミンの液体クロマトグラフィーの測定条件は既報の方法を一部改変した (Patel et al., 2008; Zhao et al., 2009; Chen et al., 2019; Furugen et al., 2019; Koller et al., 2019)。溶媒 A を 10 mM 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH6.8)、溶媒 B をアセトニトリルとした。以下のグラジエントプログラムを流速 0.25 mL/分 に設定した : 0-8 分、35%B 液 (v/v) - 70%B 液 ; 8-10 分、90%B 液でホールド ; 10-15 分、35%A 液でホールドした。4 種類の薬剤の選択反応モニタリングトランジションは、デュロキセチン、フルニトラゼパム、クエチアピン、トラゾドン、ジフェンヒドラミンは、それぞれ m/z 298 \rightarrow 154、 m/z 314 \rightarrow 268、 m/z 384 \rightarrow 253、 m/z 372 \rightarrow 176、 m/z 256 \rightarrow 167 とした。この条件では、血漿中のデュロキセチン、フルニトラゼパム、クエチアピン、トラゾドン、ジフェンヒドラミンの濃度は、各時点で定量可能 (≥ 10 ng/mL) および検出可能 (≥ 0.1 ng/mL) であった。デュロキセチン、フルニトラゼパム、クエチアピン、トラゾドン、ジフェンヒドラミンは Fujifilm Wako Pure Chemicals, Osaka, Japan から購入した。

ロキソプロフェンとその還元型トランスアルコール代謝物の液体クロマトグラフィーによる測定条件は既報の方法 (Shrestha et al., 2018) を一部改変した。溶媒 A は 0.1% ギ酸とし、溶媒 B は 0.1% ギ酸 - アセトニトリルとした。以下のグラジエントプログラムを流速 0.25 mL/分 と設定した ; 0-0.5 分、10% B 液 (v/v) でホールド ; 0.5-21 分、10% B 液 - 50% B 液 ; 21-22 分、50% B 液 - 95% B 液 ;

22-25 分、95% B 液でホールド；25-30 分、10% B 液でホールドした。ロキソプロフェンとその還元型トランスアルコール代謝物の選択反応モニタリングトランジションは、それぞれ m/z 245→83 と m/z 247→191 とした。内部標準物質として、ロキソプロフェン-d3 およびトランス-ロキソプロフェン-d3 アルコールを用い、それぞれ m/z 248→83 および m/z 250→194 とした。この条件では、ロキソプロフェンおよびその還元型トランスアルコール代謝物の血漿中濃度は、10 ng/mL 以上で定量可能であり、1.0 ng/mL 以上で検出可能であった。標品のロキソプロフェンとその還元型トランスアルコール型は Fujifilm Wako Pure Chemicals, Osaka, Japan から購入し、ロキソプロフェン-d3 とそのトランスアルコール型は Toronto Research Chemicals, North York, ON, Canada から購入した。

カフェインとパラキサンチンの液体クロマトグラフィーによる測定条件は既報の方法(Emoto et al., 2021)を一部改変した。カフェインとパラキサンチンの液体クロマトグラフィーの条件は、溶媒 A は 0.1%ギ酸、溶媒 B は 0.1%ギ酸 - メタノール溶液とした。0.20 mL/分の流速で次のグラジエントプログラムを使用した；0-1 分、5% B 液(v/v)でホールド；1-17 分、5% B 液 - 100% B 液；17-21 分、100% B 液でホールド；21-24 分、5% B 液でホールドした。カフェインとパラキサンチンの選択反応モニタリングトランジションはそれぞれ m/z 195→138 と 181→124 とし、¹³C-カフェインを内部標準物質 (m/z 198→140) として用いた。この条件では、血漿中のカフェインおよびパラキサンチン濃度は、10 ng/mL 以上で定量可能、1.0 ng/mL 以上で検出可能であった。カフェインとパラキサンチンの測定値のアッセイ間およびアッセイ内の変動は、変動係数の 15%以内であった。カフェインとパラキサンチンは Fujifilm Wako Pure Chemicals, Osaka, Japan から、¹³C-カフェインは Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA から購入した。

エドキサバンの測定にはグラジエント溶出プログラムを用いた液体クロマトグラフィーとそれに続くタンデム質量分析は既報の方法(Yamazaki-Nishioka et al., 2019)を用いた。定量範囲を確認するため、5.0 ng/mL の標品および公比を 10 とした標準物質溶液の希釈系列液を本条件で測定し、検量線を作成した。直線性を確認できた検量線上の最低濃度値 1.0 ng/mL を検出限界、2 番目の低濃度値 5.0 ng/mL を定量下限とし、5.0-1000 ng/mL の範囲で測定した。

2-3 簡易薬物動態モデルを用いた血漿中薬物濃度の推定

Case1 から 5 は I-2-2 で示した方法に基づき簡易型薬物動態モデルを用いてヒト血漿中薬物濃度を推定した。各種薬物の物性値を **Table II-2** に、入力パラメータを **Table II-3** に示す。

Case 1、2 において、4 種の抗精神病薬およびジフェンヒドラミンを通常の治療量で経口投与した患者のヒト血中濃度の報告に基づき(Gafni et al., 2003; Grimm et al., 2006; Farkas et al., 2009; Gajula et al., 2013; Vale, 1997; Madan et al., 2009)、消化管、肝臓、腎臓、全身に加え、末梢の各コンパートメントからなる単純な PBPK モデルを個別に設定した(Adachi et al., 2015; Kamiya et al., 2019; Yamazaki-Nishioka et al., 2019; Kamiya et al., 2020a)。全身 (第 1) コンパートメントから末梢 (第 2) コンパートメントへの移行に関するフルニトラゼパムおよびジフェンヒドラミンの速度定数 (k_{12}/k_{21}) の値に関してフルニトラゼパムは $k_{12}=0.28 \pm 0.02$ 、 $k_{21}=0.04 \pm 0.01$ 、ジフェンヒドラミンは $k_{12}=0.107 \pm 0.001$ 、 $k_{21}=0.0437 \pm 0.0001$ を既報の方法をもとに算出した値を採用した(Miyaguchi et al., 2015)。結果として得られた以下の微分方程式を解き、本研究の過量投与患者の血中薬物濃度を予測した。

$$\frac{dX_g(t)}{dt} = -k_a \cdot X_g(t) \text{ when at } t = 0, X_g(0) = \text{dose}$$

$$V_h \frac{dC_h}{dt} = Q_h \cdot C_b - \frac{Q_h \cdot C_h \cdot R_b}{K_{p,h}} + k_a \cdot X_g - CL_{h,int} \cdot \frac{C_h}{K_{p,h}} \cdot f_{u,p}$$

$$V_1 \frac{dC_b}{dt} = -(Q_h + Q_r) \cdot C_b + \frac{Q_h \cdot C_h \cdot R_b}{K_{p,h}} - k_{12} \cdot V_1 \cdot C_b + k_{21} \cdot X_{peripheral} + \frac{Q_r \cdot C_r \cdot R_b}{K_{p,r}}$$

$$V_r \frac{dC_r}{dt} = Q_r \cdot C_b - \frac{Q_r \cdot C_r \cdot R_b}{K_{p,r}} - CL_r \cdot \frac{C_r}{K_{p,r}} \cdot f_{u,p}$$

$$\frac{dX_{peripheral}}{dt} = k_{12} \cdot V_1 \cdot C_b - k_{21} \cdot X_{peripheral}$$

Case 3-5 において、ロキソプロフェンとカフェインを通常の治療量で経口投与した患者のヒト血中濃度の報告に基づき (Naganuma H, 1990; Shrestha et al., 2018; Turpault et al., 2009; Tanaka et al., 2014)、I-2-2 と同様の消化管、肝臓、腎臓および全身循環の各コンパートメントからなる単純な PBPK モデルを基質と代謝物 (添字_m) 個別に設定した。なおエドキサバンのモデルは既報 (Yamazaki-Nishioka et al., 2019) を利用した。

$$\frac{dX_g}{dt} = -k_a \cdot X_g \text{ when at } t = 0, X_g(0) = Fa \cdot Fg \cdot \text{dose}$$

$$V_h \frac{dC_h}{dt} = k_a \cdot X_g - \frac{Q_h \cdot C_h \cdot R_b}{K_{p,h}} - CL_{h,int} \cdot \frac{C_h}{K_{p,h}} \cdot f_{u,p} + Q_h \cdot C_b$$

$$V_1 \frac{dC_b}{dt} = -(Q_h + Q_r) \cdot C_b + \frac{Q_h \cdot C_h \cdot R_b}{K_{p,h}} + \frac{Q_r \cdot C_r \cdot R_b}{K_{p,r}}$$

$$V_r \frac{dC_r}{dt} = Q_r \cdot C_b - \frac{Q_r \cdot C_r \cdot R_b}{K_{p,r}} - CL_r \cdot \frac{C_r}{K_{p,r}} \cdot f_{u,p}$$

$$V_{h,m} \frac{dC_{h,m}}{dt} = Q_h \cdot C_{b,m} - \frac{Q_h \cdot C_{h,m} \cdot R_{b,m}}{K_{p,h,m}} + CL_{h,int} \cdot \frac{C_h}{K_{p,h}} \cdot f_{u,p} - CL_{h,int,m} \cdot \frac{C_{h,m}}{K_{p,h,m}} \cdot f_{u,p,m}$$

$$V_{1,m} \frac{dC_{b,m}}{dt} = -(Q_h + Q_r) \cdot C_{b,m} + \frac{Q_h \cdot C_{h,m} \cdot R_{b,m}}{K_{p,h,m}} + \frac{Q_r \cdot C_{r,m} \cdot R_{b,m}}{K_{p,r,m}}$$

$$V_{r,m} \frac{dC_{r,m}}{dt} = Q_r \cdot C_{b,m} - \frac{Q_r \cdot C_{r,m} \cdot R_{b,m}}{K_{p,r,m}} - CL_{r,m} \cdot \frac{C_{r,m}}{K_{p,r,m}} \cdot f_{u,p,m}$$

化合物の $f_{u,p}$ 、 $\log P$ 、 R_b 、 $K_{p,h}$ は in silico ツールを用いて推定した (Takano et al., 2010; Uchimura et al., 2010; Yamazaki-Nishioka et al., 2019)。吸収率×腸管有効率 ($F_a - F_g$) および CL_h の初期値は、経験的な 1 コンパートメントモデルの排泄定数から推定した。PBPK モデルの k_a 、 V_1 、 $CL_{h,int}$ を非線形回帰分析によりフィッ

テイニングして標準偏差を求め、これらの最終的なパラメータである k_a 、 k_{12} 、 k_{21} 、 $CL_{h,int}$ 、 V_1 の変動係数は 25%以内とした。乱数を用いて作成した 100 名の仮想被験者を用いて、既述の方法で固有肝クリアランス値の 95%信頼区間 (CI) を推定した(Yamazaki-Nishioka et al., 2019)。結果として得られた記述の微分方程式を解き、本研究の過量投与患者の血漿中薬物濃度を予測した。

Table II-1 Patient information for each case

	Case 1	Case 2 A	Case 2 B	Case 3	Case 4	Case 5
Age	37	21	27	33	25	57
Gender	male	female	female	male	female	female
Body weight, kg	64	52	67	55	43	69
Overdosed medications	Duloxetine 780 mg Flunitrazepam 18 mg Quetiapine 850 mg Trazodone 1100 mg	Diphen- hydramine 900 mg	Diphen- hydramine 1200 mg	Loxoprofen 6000 mg	Caffeine 5900 mg	Edoxaban 750 mg
Main clinical symptoms	QT prolongation Disturbance of consciousness	Disturbance of consciousness	Disturbance of consciousness	Disturbance of consciousness	Disturbance of consciousness	Disturbance of consciousness Coagulation abnormalities

Table II-2 Physiological parameters for PBPK modeling for the eight selected chemicals

Parameter	Molecular weight	Octanol–water partition coefficient, $\log P$	Plasma unbound fraction, $f_{u,p}$	Blood–plasma concentration ratio, R_b	Liver (kidney)–plasma concentration ratio, $K_{p,h}$ and $K_{p,r}$
Duloxetine	297	4.26	0.114	0.843	3.18
Trazodene	372	3.85	0.0732	0.805	3.01
Diphenhydramine	255	3.45	0.216	0.898	3.27
Loxoprofen	246	1.97	0.0681	0.799	1.15
Reduced <i>trans</i> -alcohol metabolite of loxoprofen	248	2.23	0.0559	0.782	1.49
Caffeine	194	-0.04	0.758	0.822	0.681
Paraxanthine	180	-0.279	0.798	0.798	0.689
Edoxaban *	548	0.152	0.369	0.923	0.538

*Data are taken from Yamazaki-Nishioka et al., 2019.

Table II-3 Final calculated parameters for PBPK models established in this study

Parameter	Fraction absorbed \times intestinal availability	Absorption rate constant, 1/h	Volume of systemic circulation,	Hepatic intrinsic clearance, L/h	Hepatic clearance, L/h	Renal clearance, L/h
Duloxetine	1	0.372 ± 0.007	755 ± 1	385 ± 1	30.2	3.0
Trazodene	1	1.12 ± 0.26	66.2 ± 9.5	173 ± 16	11.2	1.1
Diphenhydramine	0.436	1.36 ± 0.01	117 ± 1	100 ± 1	17.7	0.3
Loxoprofen	1	6.17 ± 0.27	4.67 ± 0.17	76.3 ± 0.3	4.93	0.10
Reduced <i>trans</i> -alcohol metabolite of loxoprofen	-	1.36 ± 0.01	1.36 ± 0.01	1.36 ± 0.01	10.7	1.1
Caffeine	1	4.94 ± 0.15	18.8 ± 0.1	2.70 ± 0.05	2.00	0.06
Paraxanthine	-	-	74.5 ± 0.1	6.66 ± 0.08	5.04	0.15
Edoxaban *	0.0657	1.33 ± 0.20	127 ± 0.3	30.3 ± 0.3	40.2	10.0

*Data are taken from Yamazaki-Nishioka et al., 2019.

第 3 節 結果

薬物の意図的な薬物中毒患者の血漿中濃度の実測と評価の臨床事例研究を以下に 5 事例を取り上げ、第 I 章で提唱した生理学的薬物動態モデルの臨床への適用を検討した。ヒトでの標準量あるいは少量を経口投与した血中薬物濃度推移文献値ならびに算出した PBPK モデル出力値を **Table II-4** に示し、過量内服患者の予測血中薬物濃度推移を **Fig.II-1** から **Fig.II-5** に示す。

Case 1

30 代男性（体重 64 kg）が自殺を企図として、デュロキセチン、フルニトラゼパム、クエチアピンおよびトラゾドンをそれぞれ 780 mg、18 mg、850 mg および 1100 mg を合わせて過量内服した際の血漿中濃度推移を **Fig. II-1** に示す。これら 4 薬物の実測血漿中濃度値は、それぞれ内服 1 および 32 時間後に、デュロキセチンは 57 ng/mL と 126 ng/mL、フルニトラゼパムは 46 ng/mL と 26 ng/mL、クエチアピンは 1140 ng/mL と 52 ng/mL、およびトラゾドンは 1720 ng/mL と 1060 ng/mL であった。調べた範囲において、デュロキセチン血中濃度のみ、搬送時点に比較して 2 日目の測定値がより高値を示した。薬物の吸収相と見なされる内服 1 時間後の 4 剤の血漿中濃度は、通常用量に基づいた PBPK モデルに当該過剰服用量を入力した予測結果 (**Fig.II-1**) との間に線形（直線）性が認められた。一方、実測可能であった 32 時間後の血漿中濃度を薬物消失相として評価すると、本症例でのクエチアピンとトラゾドンの実測値は、予測血漿中濃度推移曲線の 95%信頼区間幅よりも高値であった。

Table II-4 Output parameters for PBPK models established in this study

Parameter	Duloxetine	Trazodone	Diphenhydramine	Loxoprofen	Reduced <i>trans</i> - alcohol metabolite of loxoprofen	Caffeine	Paraxanthine	Edoxaban*
Estimated values								
Cmax in plasma, ng/mL	44.9 (0.93) ^b	491 (0.72)	0.209 (1.07)	6940(0.97)	770(0.86)	5340(1.3)	649(0.45)	237
AUC in plasma	1210 (1.19)	3610 (0.77)	1.46 (1.07) ^b	11400(1.1)	2380(0.90)	29300(1.1)	3440(0.40)	256
Reported levels								
Cmax in plasma, ng/mL	48.5 ± 8.3 ^c	681 ± 128 ^f	0.195	7160	896	4020	1450	1920
AUC in plasma, ng h/mL	1020 ± 220	4670 ± 790	1.36	10700	2650	26600	8680	1766

*Data are taken from Yamazaki-Nishioka et al., 2019

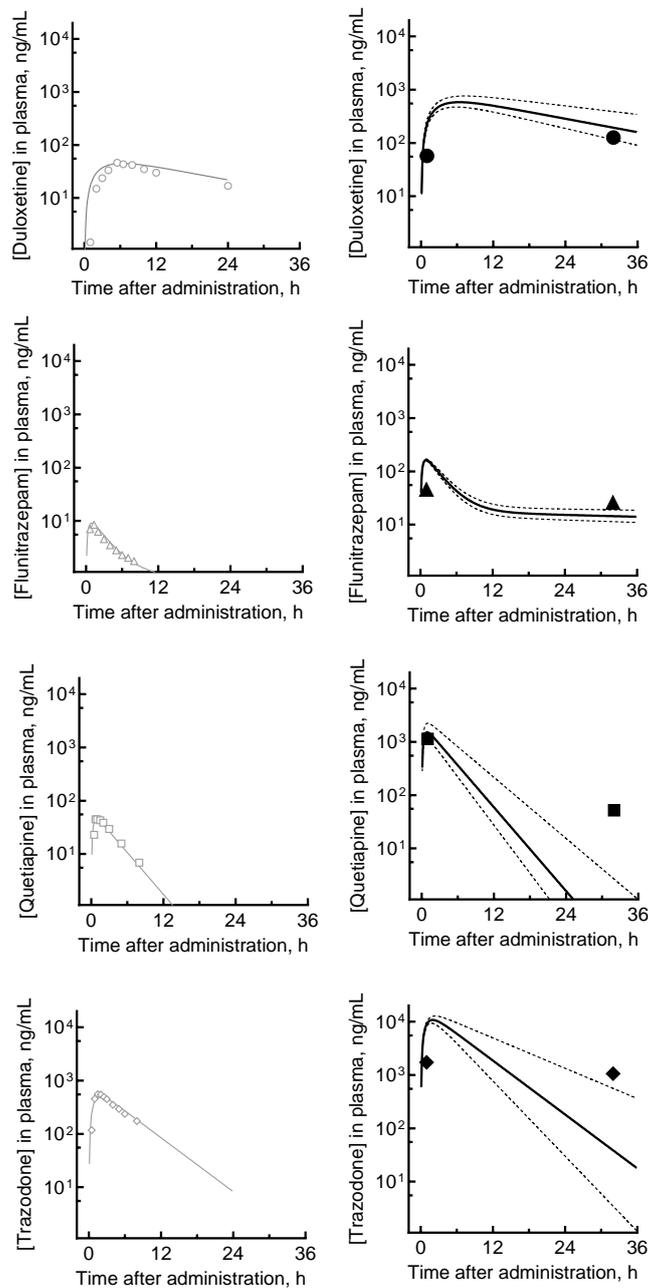


Fig. II-1. Measured (filled plots) and estimated (lines) plasma concentrations of duloxetine, flunitrazepam, quetiapine, and trazodone in a patient who took a single oral overdose of these drugs. The patient took a single excessive oral dose of duloxetine (780 mg), flunitrazepam (18 mg), quetiapine (850 mg), and trazodone (1100 mg) in combination. The modeled plasma concentration curves after virtual administrations (solid lines) are shown with 95% confidence intervals (broken lines) based on the hepatic intrinsic clearance values shown in **Table II-2**. Reported/observed blood levels (open symbols) were taken from the literature: duloxetine [60 mg, (Gajula et al., 2013)], flunitrazepam [1 mg, (Gafni et al., 2003)], quetiapine [25 mg, (Grimm et al., 2006)], and trazodone [50 mg, (Farkas et al., 2009)].

Case 2

20代女性（体重 52 kg）と 20代女性（体重 67 kg）（Case 2A、2B）が自殺を企図として、それぞれ 900 mg と 1200 mg のジフェンヒドラミンを単回過量内服した際の臨床検査値を **Table II-5** に、実測血漿中薬物濃度を **Fig. II-2** に示す。臨床検査として実測された Case 2A、2B 経口投与後約 3 時間でのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼ値はいずれも正常であったが、Case 2A のみ肝障害の指標となる総ビリルビン値がやや高値を示した（**Table II-5**）。Case 2A の実測血漿中ジフェンヒドラミン濃度は 900 mg を服用してから 2.5 時間後および 11.5 時間後に、それぞれ 977 ng/mL および 425 ng/mL であった。Case 2B ではジフェンヒドラミン 1200 mg を服用した後、投与後 3 時間および 18 時間の実測血漿中濃度は、それぞれ 1320 ng/mL および 475 ng/mL であった。

PBPK モデルを用いて推定した血漿中濃度および台形法により求めた AUC 値は、ジフェンヒドラミン 900 および 1200 mg を単回経口過量投与した際の実測値と一致した。**Fig. II-2** に示すように、PBPK モデルによる血漿中濃度および AUC 値の比較的良好な適合性（観察値の 2 倍の範囲内）が認められた。ジフェンヒドラミン 900 および 1200 mg を過剰内服した 2 例のデータから算出した半減期はそれぞれ 7.5 時間および 10 時間であり、報告されている通常値 9.2 ± 2.5 時間 (Simons, 2004) の範囲内であった。PBPK モデルでは、血漿中濃度推移と同時に肝あるいは腎中薬物濃度も同時に推測が可能である。いずれの症例も PBPK モデルにより、ジフェンヒドラミンは血液中よりも肝臓中に高い暴露が予測された（**Fig. II-2**）。Case 2A（900 mg 服用）では総ビリルビンの僅かな増加が認められたが（**Table II-5**）、Case 2A または 2B（1200 mg 服用）で実測ある

いは予測されたジフェンヒドラミン血漿中濃度は、ジフェンヒドラミン由来の高度肝機能障害を引き起こすほどの高レベル血中または肝中曝露域には到達しないと推察された。

Table II-5 Clinical laboratory results in two patients who had taken single oral overdoses of diphenhydramine

	Time after administration of oral dose			
	Case 2A		Case 2B	
	2.5 h	11.5 h	3 h	18 h
Aspartate aminotransferase (U/L)	20	26	21	19
Alanine aminotransferase (U/L)	10	11	26	22
Total bilirubin (mg/dL)	1.6	1.5	0.5	0.6
Serum creatinine (mg/dL)	0.67	0.70	0.83	0.79
Creatinine clearance (mL/min)	109	104	108	113

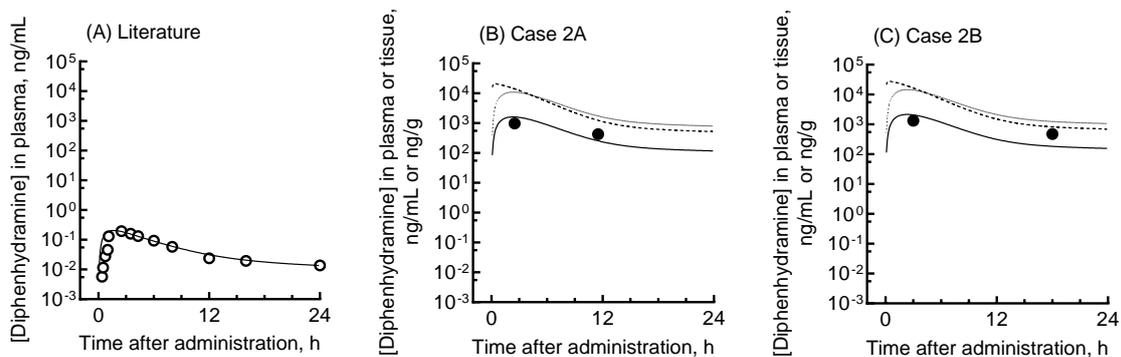


Fig. II-2. Reported/measured (circles) and estimated (lines) concentrations of diphenhydramine in plasma and/or tissues of healthy subjects (A) and two patients who took single oral overdoses (B, C). Plasma concentrations of diphenhydramine were measured in patients who had taken single oral overdoses of diphenhydramine of 900 mg (case 2A, B) and 1200 mg (case 2B, C). The modeled plasma (solid lines), hepatic (broken lines), and renal (dotted lines) concentration curves after virtual administrations of 900 and 1200 mg diphenhydramine are also shown. In panel A, reported mean plasma concentrations of diphenhydramine after an oral microdose (0.1 mg) were taken from literature (Madan et al., 2009).

Case 3

30 代男性（体重 55 kg）が自殺目的で 6000 mg のロキソプロフェン過量摂取した際の血漿濃度の測定値を **Fig. II-3** に、入院後の臨床検査値を **Table II-6** に示す。本患者におけるロキソプロフェンおよびその還元型トランスアルコール体の血漿中濃度は、6000 mg を内服してから 4、26、50、121 時間後に、それぞれ 52 および 24 $\mu\text{g/mL}$ 、3.7 および 2.3 $\mu\text{g/mL}$ 、0.81 および 0.54 $\mu\text{g/mL}$ 、0.015 および 0.011 $\mu\text{g/mL}$ であった。ロキソプロフェンの吸収相においては、治療量の 100 倍のロキソプロフェンを投与しても線形性の範囲内であると仮定した。これは、6000 mg の経口投与から 4 時間後のロキソプロフェンおよびそのトランスアルコール代謝物の血漿中濃度が、シミュレーションした濃度プロファイルと一致したことに基づいている (**Fig. II-3**)。一方、消失期の薬物動態は、線形範囲を外れていた。6000 mg 投与後に観察された消失相半減期は 6~12 時間（2 つのデータポイントを用いて算出）で、報告されている通常値の 1~2 時間よりも数倍長かった(Cho et al., 2006)。

Table II-6 Clinical laboratory results for a patient who took a single oral overdose of 6000 mg loxoprofen

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 6
Aspartate aminotransferase (U/L)	45	39	46	32
Alanine aminotransferase (U/L)	30	27	29	28
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	77.0	62.8	68.9	90.8
Serum creatinine (mg/dL)	0.93	1.12	1.03	0.80
Creatinine clearance (mL/min)	87.9	73.0	79.4	102.0

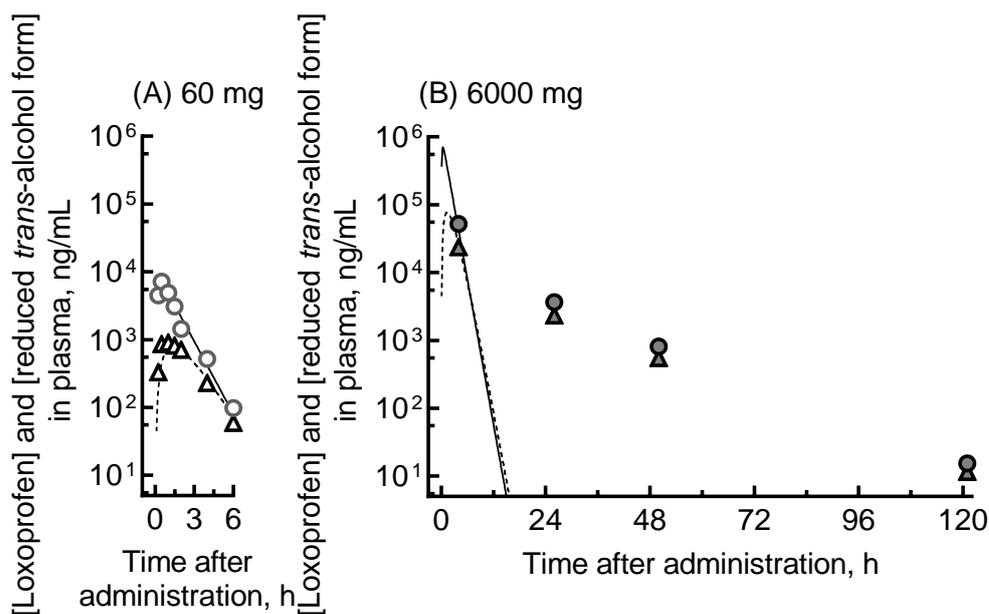


Fig. II-3. Measured (plots) and estimated (lines) plasma concentrations of loxoprofen and its reduced trans-alcohol metabolite: measured values were from the literature (A) and from the patient who took a single oral overdose (B). Plasma concentrations of loxoprofen (circles) and its reduced metabolite (triangles) were taken from the literature for 24 volunteers who were administered a therapeutic dose of 60 mg 4.14 (A). Plasma concentrations of loxoprofen are also shown for the patient who took a single oral overdose of 6000 mg (B). The PBPK-modeled plasma concentration curves for loxoprofen (solid lines) and its reduced trans-alcohol metabolite (broken lines) after virtual administration of loxoprofen are also shown.

Case 4

健康な日本人 4 名と白人 30 名を対象に、カフェイン 100 mg を単回経口投与した後のカフェインとその一次代謝物であるパラキサンチンの血漿中濃度を **Fig. II-4(A)** に示した。報告されている日本人の平均カフェイン濃度は白人に比べて高く、代謝物であるパラキサンチンの濃度は両グループで同程度であった。カフェイン 5900 mg を過量摂取した 20 代女性患者のカフェインとパラキサンチンの血漿中濃度の実測値および予測血漿濃度推移を **Fig. II-4(B)** に示す。カフェイン過量摂取 12、20、30、56 時間後のカフェイン血漿中濃度は 100、81、63、

21 $\mu\text{g/mL}$ であり、パラキサンチンの血漿中濃度は 7.3、9.9、12、14 $\mu\text{g/mL}$ であった。

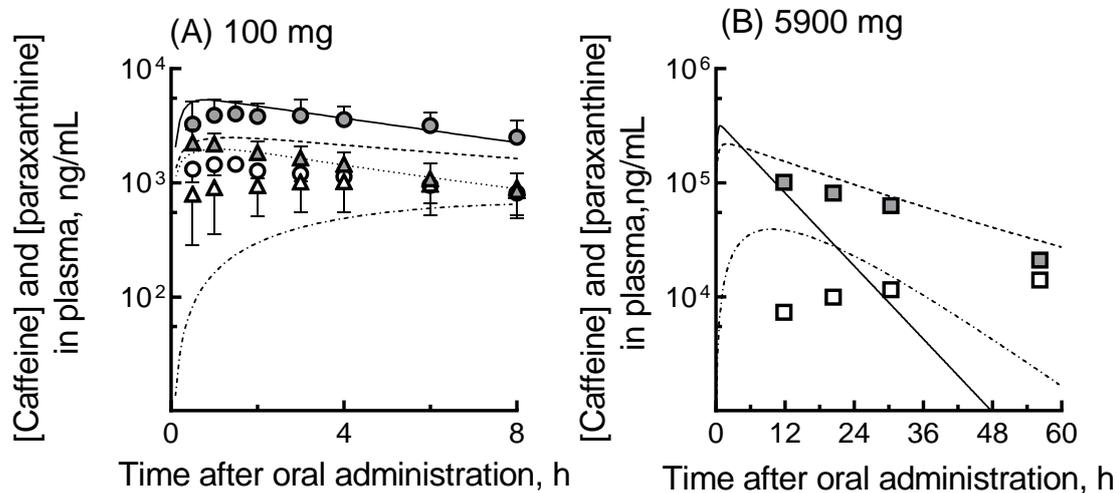


Fig. II-4. (A) Reported (plots) and estimated (lines) plasma concentrations of caffeine and paraxanthine in male volunteers administered single oral doses of 100 mg caffeine, and (B) measured (plots) and estimated (lines) concentrations of caffeine and paraxanthine in a female patient who took an oral overdose of 5900 mg caffeine. (A) Plasma concentrations of caffeine (closed symbols) and paraxanthine (open symbols) were taken from the literature (circles, from 4 Japanese volunteers (Tanaka et al., 2014); triangles, from 30 Caucasian volunteers (Turpault et al., 2009)). The plasma concentrations of caffeine (solid line) and paraxanthine (dash-dot line) estimated using the current simplified PBPK model and the estimated caffeine concentrations for virtual Japanese (dashed line) and Causation (dotted line) populations generated by the Simcyp simulator are also shown. (B) Measured plasma concentrations of caffeine (closed squares) and paraxanthine (open squares) in a patient who took a single oral caffeine overdose of 5900 mg. Solid and dashed lines are estimated plasma caffeine concentrations generated by the current simplified PBPK model and by the Simcyp simulator, respectively. The dash-dot line shows the PBPK-modeled paraxanthine concentrations.

5900 mg の過量投与後に観察されたカフェインの半減期は 27 時間 (1 日目と 2 日目の 2 つのデータポイントと 3 日目の 16 時間から算出) であり、報告されている通常値の 2~12 時間よりも数倍長かった。その結果、今回の患者で観察された内服後 56 時間での血漿中の一次代謝物パラキサンチン濃度は、簡略化 PBPK モデルで予測された値よりも はるかに高値を示した。

Case 5

前例と同様に、単回経口投与後のエドキサバンの血漿中濃度の測定結果を **Fig. II-5** に示す。50 代女性の薬物大量服用 8 時間後のエドキサバンの血漿中濃度は 4920 ng/mL であり、服用 28、36、52 時間後には 368 ng/mL、154 ng/mL、31 ng/mL と徐々に低下した。服用後 60 および 76 時間経過しても、血漿中濃度は 7 ng/mL 程度の定量可能なレベルであった。エドキサバンの血漿中濃度は、服用 100 時間後には検出可能 (~ 1.8 ng/mL) であったが、定量不能 (定量可能レベルの 2.0 ng/mL 以下) であった。

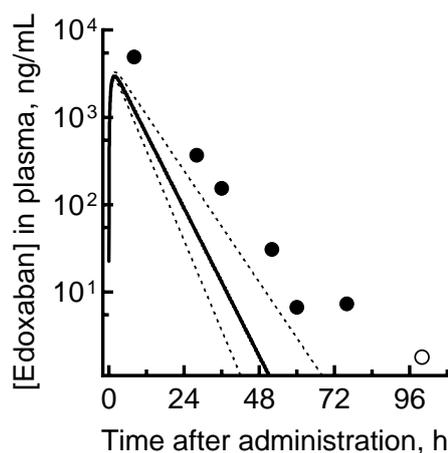


Fig. II-5. Measured (circles) and estimated (lines) plasma concentrations of edoxaban in a patient who took an excessive single oral dose of 750 mg. The plasma concentration curve after virtual administration of 750 mg of edoxaban (solid line) is shown with the 95% confidence interval (broken lines) based on the hepatic intrinsic clearance values of 100 virtual subjects created using random numbers, as described previously 10. The open circle at 100 h indicates that edoxaban was detectable, but below the measurable limit, using the present liquid chromatography–tandem mass spectrometry system.

過量服用後の時間に対するエドキサバンの血漿中濃度の実測値に、予測仮想血漿中濃度曲線 ($CL_{h,int}$ の変動に基づく 95%CI 付き) を重ねてプロットした (Fig. II-5)。エドキサバン 750 mg を過量服用した患者の観察された血漿中薬物濃度は、予測された血漿濃度曲線の 95%CI よりも高値を示した。実測の過量内服後 100 時間までの AUC_{0-100} は $75.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$ と算出され、線形モデルで予測された AUC_{0-100} ($24.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/L}$) の 3 倍であった。しかし、エドキサバンの消失相の傾きは、このような大量の過量服用であっても、概ね PBPK モデルで予測された傾きと一致した。

第 4 節 考察

一般に臨床現場では、過量投与後 1 時間以内に胃洗浄と活性炭の投与が推奨されている。一方、症例報告 (Pollak and Zbuk, 2000) では、胃内に薬剤が残存している場合、胃洗浄が有効であることが報告されている。活性炭は、徐放性デュロキセチン製剤の投与後 1 時間の吸収を妨げると報告されている (Howell and Chauhan, 2010)。本研究にて Case1 の検討結果より、実測値とモデル出力値の比較から、クエチアピンとフルニトラゼパムの消失遅延が推察された。一方、クエチアピンは吸収が速く、活性炭の従前の適応時間 1 時間以内でも、その効果は得え難いと推察された。一方、フルニトラゼパムとトラゾドンの過量服用の場合、それぞれ 2 時間と 4 時間以内での迅速な活性炭投与が有効である可能性がある。今回構築した PBPK モデルでは、デュロキセチンの最大濃度に達するまでの時間が約 6 時間と予測されたことから、内服 6 時間以内でも実臨床では活性炭の投与が有効であると期待される。Case2 の検証においても PBPK モデルを用いて予測したジフェンヒドラミンの血中濃度推移は、いずれも概ね実測値を再現した。

服用した薬物が高用量であってもその消失が線型性を示す場合は、体内動態をある程度精確に予想することができ、急性薬物中毒症例で PBPK モデルを用いた血中濃度予測は有用であると推察された。

一方、Case 3 において、内服から 4 時間後のロキソプロフェンおよびそのトランスアルコール代謝物の血漿中濃度が、シミュレーションした濃度プロファイルと一致したことから、ロキソプロフェンの吸収相においては、治療量の 100 倍のロキソプロフェンを服用しても線形範囲内であると推察できた。一方、消失期の薬物動態は、線形範囲外であった。6000 mg 投与後に観察された消失相半減期は 6~12 時間 (2 つのデータポイントを用いて算出) で、報告されている通常値の 1~2 時間よりも数倍長く、今回の症例では通常治療量の 100 倍の範囲でロキソプロフェンの排泄薬物動態に用量非線形性があることが示唆された (Fig. II-3)。なお、ロキソプロフェンは健常者でも数時間から 120 時間の間に血漿中から二相的に消失する可能性も否定できないと示唆された。ロキソプロフェンと同様に、Case 4 において今回の過剰摂取患者のカフェイン濃度の測定結果は、致死量となりうるカフェインを摂取した後に肝代謝が飽和したことを示している。この所見は、広い用量範囲におけるカフェインの薬物動態の非線形性を示唆しており (Denaro et al., 1990)、本ケースの簡略化された PBPK モデルでシミュレーションされた値の正確性に影響を与えている。Case 5 において、消失相の傾きは再現できたものの、予測の上限を逸脱していた理由としては、少なくとも過量内服後 8 時間までの過程で肝代謝が飽和したためと考えられる。

通常用量の血漿中濃度曲線の報告に基づいて設定された今回の簡易 PBPK モデルの限界は、高用量の薬物を服用したことによる薬物動態の非線形性に起因するものであった。カフェインの血漿中濃度を Simcyp フル PBPK モデルにおける

in vitro-in vivo 外挿システムで予測したところ、この非線形性による悪影響を受けなかった。これらの結果は、簡易型 PBPK シミュレーションシステムは、用量-濃度直線性の上限がわかっている場合に適切に血漿中濃度を予測できる事実を示唆している。例えば、セルトラリンの過量服用症例では内服量が 5000 mg までの範囲において、その血漿中濃度推移は線型性が保たれることが報告されている (Cooper et al., 2015 ; Hori et al., 2016)。薬物の服用量と消失の線型性について、臨床的に重要度の高い薬物を中心に症例をさらに集積することが重要である。一方、簡素型 PBPK モデルは生体側の個人差の一因となる腎機能障害、肝機能障害等を考慮しない固定平均値を採用している。しかしながら、薬物過量服用患者の特徴として、40 代以下の患者が大半を占めることが報告されており (Kubota et al., 2015)、特殊病態を考慮したモデルでなくとも、簡便に薬物体内動態を予測することが可能であると推察される。薬物過量服用時でも、その体内動態が線型性を示す範囲内においては十分に消失過程まで予測できることが明らかとなり、さらに用量-濃度直線性の上限を逸脱していた場合においても、代謝・排泄の飽和に左右されない過量服用後の早期に到達する最高血漿中濃度の予測は、ある程度可能であることが示唆された。中毒医療では、致死量または中毒量を摂取した際、早期に強制排泄ができるか否かが最大の焦点であり、その後は対症療法が基本となる。以上をまとめると、簡便に過量投与後の予想最高血中濃度とその到達時間を予測し、患者に適切な応急処置を施すことが可能となる意義は大きいと考えられる。今後さらに薬物の過量投与実例と評価症例を蓄積していくことで、PBPK モデルは臨床での利用に十分耐えうると考えられる。

胃洗浄や活性炭投与等の強制排泄の処置は薬物の服用後 1 時間とされているが、本研究で取り上げたデュロキセチンのような吸収の遅い薬剤であれば服用 1

時間以上経過している場合でも、強制排泄が有用である可能性が示唆された。簡易型 PBPK モデルは医療従事者が迅速に利用できるメリットがあり、原因薬毒物と投与量が分かれば、予想血中濃度推移を可視化することが可能であるため、活性炭や拮抗薬投与、人工透析の適否を迅速に決定する一つの判断材料となり得る。以上、中毒原因候補物質の PBPK モデルを予め構築し、血中消失の可視化に備えることは、起因薬毒物の定量分析装置を持たない施設において、有益な治療支援情報となりうることが推察された。

総括

救命救急病棟での薬剤師業務に対し病棟薬剤業務実施加算 2 が 2016 年 4 月より新設され、集中治療領域においても薬剤師の職能発揮が求められている。現在、薬物の過量服用や誤飲による日本中毒センターへの問い合わせ件数は年間 1 万件を超え、社会問題化している。2018 年 4 月から 2021 年 3 月の期間において、演者が救命救急センター専任薬剤師として業務に従事する施設に救急搬送され集中治療が必要となった総患者数は 87 人に上り、その原因薬物 154 種は多岐にわたっている。しかし、薬物中毒に関する基盤情報は限られており、特に薬物過量服用後のヒト体内動態情報は十分に整備されていない。そのため、過量服用症例において血漿中濃度推移を予測する際、通常投与量での体内動態の情報をどの程度反映させられるのか明らかでない。薬物を強制排泄する手段として、薬物服用後概ね 1 時間以内であれば胃洗浄や活性炭投与の適応とされているが、これら経験的な治療は 1980 年代から現在に至るまで更新されておらず、個別の消化管吸収に関する明確な根拠はない。

以上の背景から、救急医療現場において胃洗浄や活性炭投与の適否等、科学的根拠に基づいた治療方針を一律に定めることは困難である。個々の患者における定常的な血漿濃度の薬物モニタリングは一般的に薬物動態モデルやシミュレーションによって予測でき、複雑な生理学的薬物動態モデルを用いれば患者の薬物モニタリング結果を高精度にて予測することが可能となってきた。一刻を争う救急医療の現場において、化学物質のヒト血漿中濃度推移を簡便な方法で予測し、可視化できれば、その後の治療方針を迅速に決定するための重要な指標となる可能性がある。そこで本研究では、薬毒物過量服用時のヒト血漿中濃度推移を簡便な方法で予測し、それを可視化するための基盤を確立すること目的とした。さら

に、自らが救急救命現場で体験した意図的な薬物中毒患者事例研究を通して血液中中毒物質濃度経時変化結果の評価を行い、これまで未整備であった救急処置の適応時間に対して薬物動態学的観点からの最適化が可能か検証することを目標とした。

第 I 章では、薬毒物の体内動態を簡便に予測するための重要因子および予測方法を検証した。前述の救急搬送事例の上位 25% を占める 6 種薬物ジフェンヒドラミン、エチゾラム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、クエチアピンおよびトリアゾラムに着目し、インタビューフォーム掲載データを元に簡易型生理学的薬物動態モデルを用いて適正投与時の薬物動態を再現した。注目した薬物の物性値と薬物血中消失の関係を調べるため、Simcyp および ChemDraw ソフトウェアにて計算した物性値、すなわちオクタノール/水分配係数 ($\log P$)、分子量 (MW) および 血漿タンパク質非結合率 ($f_{u,p}$) を説明変数とし、応答変数を肝および腎クリアランスの和とした全身クリアランス (CL_{tot}) として単相関および共相関分析を行った。各薬物の CL_{tot} は、基質薬物の 3 種物性値との間に共相関が認められ、predicted CL_{tot} , L/h = $4.76 \times (\log P) + 0.059 \times (MW) - 9.66 \times (f_{u,p}) - 19.6$ となる三変量予測式を得た。観測 CL_{tot} 値と三変量予測式による予測 CL_{tot} 値は、調べた範囲において、有意な相関関係が認められた ($r = 0.99, p < 0.01, n = 6$)。以上のことから、ヒト体内動態パラメータの情報が不足する毒物をはじめとする様々な化学物質であっても、上記の基本的な物性値の情報をソフトウェアで予測し、基本的な物性値計算が可能であれば、その化学物質の血中からの消失、すなわち全身クリアランス値を概算できることが示唆された。

第 II 章では、意図的な薬物中毒患者の血漿中濃度実測と評価の臨床事例研究を取り上げた。クエチアピン 850 mg、フルニトラゼパム 18 mg、デュロキセチ

ン 780 mg、トラゾドン 1100 mg を過量内服した症例の実測値と予測血中濃度推移を提示した。クエチアピンは吸収速度が速く、仮に活性炭の古典的な適応時間内であったとしてもその効果は十分に得られない可能性が推察された。一方、フルニトラゼパムの過量内服の場合は 2 時間以内での活性炭処置が可能と推察され、デュロキセチンとトラゾドンの場合は、実測および予測濃度推移より内服後 4 時間以上経過しても活性炭の効果が十分得られる可能性があるかと推察された。

市販抗ヒスタミン薬ジフェンヒドラミン 900 mg (Case1) および 1200 mg (Case2) 過量内服した 20 代女性 2 症例の実測値と予測血漿中濃度推移を提示した。本薬 0.1 mg の報告体内動態を再現する簡易 PBPK モデルを用いて予測した症例の血漿中濃度推移は、概ね観測値を再現できた。これらのことから、急性薬物中毒症例で簡易 PBPK モデルを用いた血漿中濃度予測は有用であると推察された。薬物体内動態を規定する要素の一つである代謝消失が飽和する血漿中薬物濃度はそれぞれ異なる。しかし、自体験症例の救急搬送初日のように、内服経過時間が比較的短い場合は、服用量に幅があっても PBPK モデルにより出力した血漿中濃度推移は、臨床上一定の確度が得られるものと推察される。

救急救命において患者の経時的な血漿中薬物濃度推移を PBPK モデルを用いて可視化することは、胃洗浄あるいは活性炭投与は過量服用後 1 時間を超える薬物強制排泄非適応症例等において緊急処置を決定する一つの判断材料となり得る。PBPK モデルの利用により最高血漿中濃度予測が可能となれば、致死量であるか否か、緊急透析適否等を決定する有益な対処情報となり得る。さらに薬物の過量投与実例と評価症例を蓄積していくことで、PBPK モデルは十分に臨床での利用に耐えうると考えられる。以上、中毒原因候補物質の PBPK モデルを予め構築し、血中消失の可視化に備えることは、起因薬毒物の定量分析装置を持

たない施設等において、有益な治療支援情報となりうることが推察された。

本論文内容の誌上発表

本論文の内容は以下の原著論文に発表した。

- 1) Adachi K, Tuchiya J, Beppu S, Nishiyama K, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetics of anticoagulant edoxaban in overdose in a Japanese patient transported to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, **6**, 20 (2020).
- 2) Adachi K, Beppu S, Nishiyama K, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetics of duloxetine self-administered in overdose with quetiapine and other antipsychotic drugs in a Japanese patient admitted to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, **7**, 6 (2021).
- 3) Adachi K, Beppu S, Terashima M, Kobari W, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetic modeling of over-the-counter drug diphenhydramine self-administered in overdoses in Japanese patients admitted to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, **7**, 32 (2021).
- 4) Adachi K, Sugitani Y, Unita R, Yoshida K, Beppu S, Terashima M, Fujii M, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetics of loxoprofen in a self-administered overdose in a Japanese patient admitted to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, **7**, 33 (2021).
- 5) Adachi K, Beppu S, Terashima M, Fukuda T, Tomizawa J, Shimizu M, Yamazaki H. Pharmacokinetics of caffeine self-administered in overdose in a Japanese patient admitted to hospital. *J Pharm Health Care Sci*, **7**, 36 (2021).
- 6) 安達昂一郎、別府 賢、清水万紀子、福田利明、山崎浩史：救急搬送事例になった企図的過量服用医薬品等の適正投与時の生理学的薬物動態モデルを用いた血中薬物動態再現の基盤研究、中毒研究、印刷中（2022年35巻第1号予定）。

謝辞

本研究の遂行および本論文を作成するにあたり、終始御丁寧な御指導、御鞭撻を賜りました昭和薬科大学薬物動態学研究室教授 山崎浩史先生に深甚なる謝意を表しますと共に、篤く御礼申し上げます。

本論文の主査としてのご審査を賜りました昭和薬科大学薬物治療学研究室教授 水谷颯洋先生、副査としてご審査を賜りました同薬理学研究室教授 渡邊泰男先生、衛生化学研究室教授 石井 功先生に深く感謝致します。

さらに本研究に多くの御助言および御支援をいただきました京都医療センター救命集中治療医長 別府賢先生、救命センター長 寺島真理子先生、救命救急科医師 宇仁田亮先生、吉田浩輔先生、杉谷勇季先生、土屋旬平先生、西山慶先生（現新潟大学大学院医歯学総合研究科教授）および姫路医療センター薬剤部長 福田利明先生ならびに昭和薬科大学薬物動態学研究室准教授 清水万紀子先生、同講師 村山典恵先生および特任助教 神矢佑輔先生に厚く御礼申し上げます。

最後に、本研究の遂行に際し、貴重な血液試料を御提供戴きましたボランティアの患者様、種々御協力、御便宜を図って戴きました京都医療センター看護部、および検体検査科の皆様、昭和薬科大学薬物動態学研究室の皆様にご心より感謝いたします。

参考文献

- Adachi K, Suemizu H, Murayama N, Shimizu M, and Yamazaki H (2015) Human biofluid concentrations of mono(2-ethylhexyl)phthalate extrapolated from pharmacokinetics in chimeric mice with humanized liver administered with di(2-ethylhexyl)phthalate and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Environ Toxicol Pharmacol* **39**:1067-1073.
- Alibegovic A, Kariz S, and Volavsek M (2019) Fatal overdose with a combination of SNRIs venlafaxine and duloxetine. *Forensic Sci Med Pathol* **15**:258-261.
- Baselt RC (2020) Diphenhydramine, in: *Disposition of toxic drugs and chemicals in man*, pp 682-684, Biomedical Publications, Seal Beach, California.
- Botch-Jones SR, Johnson R, Kleinschmidt K, Bashaw S, and Ordonez J (2014) Diphenhydramine's role in death investigations: an examination of diphenhydramine prevalence in 2 US geographical areas. *Am J Forensic Med Pathol* **35**:181-185.
- Brian Houston, J (1994) Utility of in vitro drug metabolism data in predicting in vivo metabolic clearance. *Biochem Pharmacol* **47**:1469-1479.
- Chen X, Liang C, Cui L, Le J, Qian Z, Zhang R, Hong Z, and Chai Y (2019) A rapid LC-MS/MS method for simultaneous determination of quetiapine and duloxetine in rat plasma and its application to pharmacokinetic interaction study. *J Food Drug Anal* **27**:323-331.
- Cho HY, Park CH, and Lee YB (2006) Direct and simultaneous analysis of loxoprofen and its diastereometric alcohol metabolites in human serum by on-line column switching liquid chromatography and its application to a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **835**:27-34.
- Denaro CP, Brown CR, Wilson M, Jacob P, 3rd, and Benowitz NL (1990) Dose-dependency of caffeine metabolism with repeated dosing. *Clin Pharmacol Ther* **48**:277-285.
- Emoto C, Shimizu M, Tanaka T, and Yamazaki H (2021) Feasibility of physiologically based pharmacokinetic simulations for assessing pediatric patients after accidental drug ingestion: A case study of a 1.4-year-old girl who ingested alprazolam. *Drug Metab Pharmacokinet* **39**:100394.
- Ereshefsky L (1996) Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* **57 Suppl 11**:12-25.
- Farkas D, Volak LP, Harmatz JS, von Moltke LL, Court MH, and Greenblatt DJ (2009) Short-term clarithromycin administration impairs clearance and enhances pharmacodynamic effects of trazodone but not of zolpidem. *Clin Pharmacol Ther*

85:644-650.

- Fracasso C, Confalonieri S, Garattini S, and Caccia S (1991) Single and multiple dose pharmacokinetics of etizolam in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **40**:181-185.
- Furugen A, Nishimura A, Kobayashi M, Umazume T, Narumi K, and Iseki K (2019) Quantification of eight benzodiazepines in human breastmilk and plasma by liquid-liquid extraction and liquid-chromatography tandem mass spectrometry: Application to evaluation of alprazolam transfer into breastmilk. *J Pharm Biomed Anal* **168**:83-93.
- Gafni I, Busto UE, Tyndale RF, Kaplan HL, and Sellers EM (2003) The role of cytochrome P450 2C19 activity in flunitrazepam metabolism in vivo. *J Clin Psychopharmacol* **23**:169-175.
- Gajula R, Maddela R, Babu Ravi V, Inamadugu JK, and Pilli NR (2013) A rapid and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometric assay for duloxetine in human plasma: Its pharmacokinetic application. *J Pharm Anal* **3**:36-44.
- Greig SL and Garnock-Jones KP (2016) Loxoprofen: A Review in Pain and Inflammation. *Clin Drug Investig* **36**:771-781.
- Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, and Reece SB (2006) Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* **61**:58-69.
- Huang SM and Rowland M (2012) The role of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Regulatory Review. *Regulatory Science* **91**:542-549.
- Hori S, Kinoshita K (2016) Clinical characteristics who overdose on multiple psychotropic drugs in Tokyo. *J Toxicol Sci* **41**:765-773.
- Howell BA and Chauhan A (2010) A physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for predicting the efficacy of drug overdose treatment with liposomes in man. *J Pharm Sci* **99**:3601-3619.
- Ichikura K, Okumura Y, and Takeuchi T (2016) Associations of Adverse Clinical Course and Ingested Substances among Patients with Deliberate Drug Poisoning: A Cohort Study from an Intensive Care Unit in Japan. *PLoS One* **11**:e0161996.
- Isbister GK, Friberg LE, Hackett LP, and Duffull SB (2007) Pharmacokinetics of quetiapine in overdose and the effect of activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther* **81**:821-827.
- Jabbar SB and Hanly MG (2013) Fatal caffeine overdose: a case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol* **34**:321-324.

- Kamal MA, Smith DE, Cook J, Feltner D, Moton A, and Ouellet D (2010) Pharmacodynamic differentiation of lorazepam sleepiness and dizziness using an ordered categorical measure. *J Pharm Sci* **99**:3628-3641.
- Kamiya Y, Otsuka S, Miura T, Takaku H, Yamada R, Nakazato M, Nakamura H, Mizuno S, Shono F, Funatsu K, and Yamazaki H (2019) Plasma and Hepatic Concentrations of Chemicals after Virtual Oral Administrations Extrapolated Using Rat Plasma Data and Simple Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Chem Res Toxicol* **32**:211-218.
- Kamiya Y, Otsuka S, Miura T, Yoshizawa M, Nakano A, Iwasaki M, Kobayashi Y, Shimizu M, Kitajima M, Shono F, Funatsu K, and Yamazaki H (2020a) Physiologically Based Pharmacokinetic Models Predicting Renal and Hepatic Concentrations of Industrial Chemicals after Virtual Oral Doses in Rats. *Chem Res Toxicol* **33**:1736-1751.
- Kamiya Y, Takaku H, Yamada R, Akase C, Abe Y, Sekiguchi Y, Murayama N, Shimizu M, Kitajima M, Shono F, Funatsu K, and Yamazaki H (2020b) Determination and prediction of permeability across intestinal epithelial cell monolayer of a diverse range of industrial chemicals/drugs for estimation of oral absorption as a putative marker of hepatotoxicity. *Toxicol Rep* **7**:149-154.
- Kato M, Shitara Y, Sato H, Yoshisue K, Hirano M, Ikeda T, Sugiyama Y (2008) The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Pharm Res* **25** : 1891-1901.
- Kitano T, Okajima M, Sato K, Noda T, and Taniguchi T (2021) Suicidal attempt with caffeine overdose treated with dexmedetomidine: a case report. *J Med Case Rep* **15**:11.
- Kohl BA, Kaur K, Dincher N, Schumann J, Carachilo T, and Komurek C (2020) Acute intentional caffeine overdose treated preemptively with hemodialysis. *Am J Emerg Med* **38**:692 e691-692 e693.
- Koller D, Zubiaur P, Saiz-Rodriguez M, Abad-Santos F, and Wojnicz A (2019) Simultaneous determination of six antipsychotics, two of their metabolites and caffeine in human plasma by LC-MS/MS using a phospholipid-removal microelution-solid phase extraction method for sample preparation. *Talanta* **198**:159-168.
- Kosugi Y and Hosea N (2020) Direct Comparison of Total Clearance Prediction: Computational Machine Learning Model versus Bottom-Up Approach Using In Vitro Assay. *Mol Pharm* **17**:2299-2309.
- Kotegawa T, Tsutsumi K, Morita H, Imai H, Morita M, Yoshizato T, Ohyama T, Uchida S, Watanabe H, Namiki N, and Ohashi K (2012) Effects of dosing interval on the pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the oral adsorbent AST-120 and triazolam in humans. *Eur J Clin Pharmacol* **68**:1605-1610.

- Kruithof MK, Bruins NA, and van Roon EN (2011) Coma after overdose with duloxetine. *Ann Pharmacother* **45**:e5.
- Kubota Y, Hasegawa K, Taduchi H, Kitamura T, Nishiyama C, Iwami T, Nishiuchi T, Hiraide A (2015) Characteristics and trends of emergency patients with overdose drugs in Osaka. *Acute Med Surg* **2**:237-243.
- Lu G, Conley PB, Leeds JM, Karbarz MJ, Levy GG, Mathur VS, Castillo J, Crowther M, and Curnutte JT (2020) A phase 2 PK/PD study of andexanet alfa for reversal of rivaroxaban and edoxaban anticoagulation in healthy volunteers. *Blood Adv* **4**:728-739.
- Madan A, Dureja H (2012) Prediction of pharmacokinetic parameters. *Methods Mol Biol* **929**:337-357.
- Madan A, O'Brien Z, Wen J, O'Brien C, Farber RH, Beaton G, Crowe P, Oosterhuis B, Garner RC, Lappin G, and Bozigian HP (2009) A pharmacokinetic evaluation of five H(1) antagonists after an oral and intravenous microdose to human subjects. *Br J Clin Pharmacol* **67**:288-298.
- Menchetti M, Gozzi BF, Saracino MA, Micolini L, Petio C, and Raggi MA (2009) Non-fatal overdose of duloxetine in combination with other antidepressants and benzodiazepines. *World J Biol Psychiatry* **10**:385-389.
- Miyaguchi T, Suemizu H, Shimizu M, Shida S, Nishiyama S, Takano R, Murayama N, and Yamazaki H (2015) Human urine and plasma concentrations of bisphenol A extrapolated from pharmacokinetics established in in vivo experiments with chimeric mice with humanized liver and semi-physiological pharmacokinetic modeling. *Regul Toxicol Pharmacol* **72**:71-76.
- Montgomery SA (2008) Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr* **13**:27-33.
- Muraro L, Longo L, Geraldini F, Bortot A, Paoli A, and Boscolo A (2016) Intralipid in acute caffeine intoxication: a case report. *J Anesth* **30**:895-899.
- Naganuma H KY (1990) Enantioselective disposition of loxoprofen in the rat and man. *Drug Metab Pharmacokinet* **5**:447-61.
- Nojima T, Naito H, Kosaki Y, Osako T, Tanaka K, Murata A, and Nakao A (2019) Caffeine Intoxication in Pregnancy; a case Report. *Arch Acad Emerg Med* **7**:e67.
- Notsu Y, Shimizu M, Sasaki T, Nakano A, Ota M, Yoshida S, and Yamazaki H (2020) Simple pharmacokinetic models accounting for drug monitoring results of atomoxetine and its 4-hydroxylated metabolites in Japanese pediatric patients genotyped for cytochrome P450 2D6. *Drug Metab Pharmacokinet* **35**:191-200.
- Ota M, Shimizu M, Kamiya Y, Emoto C, Fukuda T, and Yamazaki H (2019) Adult and infant pharmacokinetic profiling of dihydrocodeine using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Biopharm Drug Dispos* **40**:350-357.

- Parasrampur DA and Truitt KE (2016) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Edoxaban, a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant that Inhibits Clotting Factor Xa. *Clin Pharmacokinet* **55**:641-655.
- Patel BN, Sharma N, Sanyal M, and Shrivastav PS (2008) High throughput and sensitive determination of trazodone and its primary metabolite, m-chlorophenylpiperazine, in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* **871**:44-54.
- Paulzen M, Hiemke C, and Grunder G (2009) Plasma levels and cerebrospinal fluid penetration by duloxetine in a patient with a non-fatal overdose during a suicide attempt. *Int J Neuropsychopharmacol* **12**:1431-1432.
- Pellicciari A, Balzarro B, Scaramelli A, Porcelli S, Serretti A, and De Ronchi D (2012) Generalized tonic-clonic seizure secondary to duloxetine poisoning: a short report with favorable outcome. *Neurotoxicology* **33**:189-190.
- Piper BJ, Alinea AA, Wroblewski JR, Graham SM, Chung DY, McCutcheon LRM, Birkett MA, Kheloussi SS, Shah VM, Szarek JL, Zalim QK, Arnott JA, McLaughlin WA, Lucchesi PA, Miller KA, Waite GN, and Bordonaro M (2019) A Quantitative and Narrative Evaluation of Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. *Pharmacy (Basel)* **8**.
- Pollak PT and Zbuk K (2000) Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions. *Clin Pharmacol Ther* **68**:92-97.
- Poulin P, Theil F. P (2002) Prediction of pharmacokinetics prior to in vivo studies. 1. Mechanism-based prediction of volume of distribution. *J Pharm Sci* **91** : 129-156.
- Scanlon KA, Stoppacher R, Blum LM, and Starkey SJ (2016) Comprehensive Duloxetine Analysis in a Fatal Overdose. *J Anal Toxicol* **40**:167-170.
- Shrestha R, Cho PJ, Paudel S, Shrestha A, Kang MJ, Jeong TC, Lee ES, and Lee S (2018) Exploring the Metabolism of Loxoprofen in Liver Microsomes: The Role of Cytochrome P450 and UDP-Glucuronosyltransferase in Its Biotransformation. *Pharmaceutics* **10**.
- Simons FE (2004) Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* **351**:2203-2217.
- Takano R, Murayama N, Horiuchi K, Kitajima M, Kumamoto M, Shono F, and Yamazaki H (2010) Blood concentrations of acrylonitrile in humans after oral administration extrapolated from in vivo rat pharmacokinetics, in vitro human metabolism, and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Regul Toxicol Pharmacol* **58**:252-258.
- Tanaka S, Uchida S, Inui N, Takeuchi K, Watanabe H, and Namiki N (2014) Simultaneous LC-MS/MS Analysis of the Plasma Concentrations of a Cocktail of

5 Cytochrome P450 Substrate Drugs and Their Metabolites. *Biol Pharm Bull* **37**:18-25.

Turpault S, Brian W, Van Horn R, Santoni A, Poitiers F, Donazzolo Y, and Boulenc X (2009) Pharmacokinetic assessment of a five-probe cocktail for CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A. *Br J Clin Pharmacol* **68**:928-935.

Uchimura T, Kato M, Saito T, and Kinoshita H (2010) Prediction of human blood-to-plasma drug concentration ratio. *Biopharm Drug Dispos* **31**:286-297.

Vale JA (1997) Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* **35**:711-719.

Wallace JE, Biggs JD, and Dahl EV (1966) Determination of diphenhydramine and certain related compounds by ultraviolet spectrophotometry. *Anal Chem* **38**:831-834.

Yamazaki-Nishioka M, Kogiku M, Noda M, Endo S, Takekawa M, Kishi H, Ota M, Notsu Y, Shimizu M, and Yamazaki H (2019) Pharmacokinetics of anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban in elderly Japanese patients with atrial fibrillation treated in one general hospital. *Xenobiotica* **49**:1001-1006.

Yasuda S, Hisamura M, Hirano T, Kukihara Y, Kodama K, Konishi K, Nakamura M, Hiramatsu G, and Koshimizu K (2021) Caffeine poisoning successfully treated by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and emergency hemodialysis. *Acute Med Surg* **8**:e627.

Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T, Uno T (1981) A pharmacokinetic analysis program (multi) for microcomputer. *J Pharmacobiodyn* **4** : 879-885.

Zhao RK, Cheng G, Tang J, Song J, and Peng WX (2009) Pharmacokinetics of duloxetine hydrochloride enteric-coated tablets in healthy Chinese volunteers: a randomized, open-label, single- and multiple-dose study. *Clin Ther* **31**:1022-1036.

Zhou SF (2009) Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet* **48**:761-804.