

## 血中濃度シミュレーション

最近、立て続けに 2 件、血中濃度の経緯を知りたいという質問がありました。実際に測定できないのであくまでも推論（シミュレーション）での検討になるわけですが、ここでは **Qflex** という血中濃度シミュレーションの無料ソフトを利用して検討しました。

薬物はその時の薬物量に比例して吸収、消失が行われるとすると、その時の血中濃度  $C$  は下記のような奇天烈な式で表されます。**Qflex** ではこの式に基づいた血中濃度パターンを導きだしてくれます。

ここでは詳細を省き、とりあえず必要なパラメーターを代入したとして話を進めていきます。

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

F:バイオアベイラビリティ、Dose:投与量、Kab:吸収速度定数、Vd:分布容積、Kel:消失速度定数、t:投与後時間

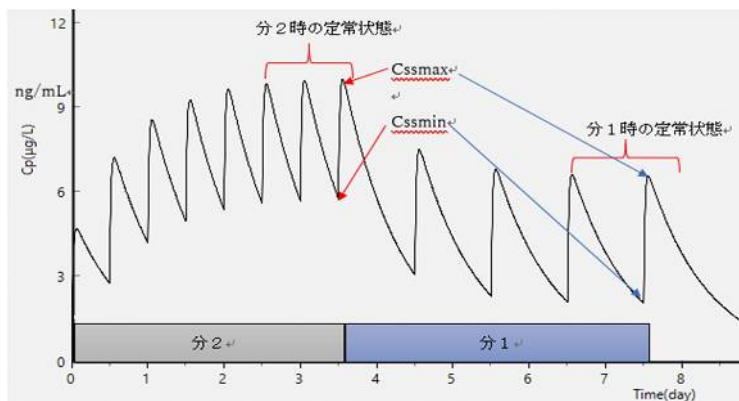
### 1) カルデナリンを 1 日 2 回から 1 日 1 回に変更すると血中濃度はどのように変化するか

#### ① 最初の処方： カルデナリン 0.5mg 錠 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後

- ☛カルデナリンは本来 1 日 1 回製剤なので 1 日 2 回では適応外処方になるのですが、夜間の不眠があり、どうやらカルデナリンが被偽薬となり、夕食後をやめることになりました。

#### ② 次の処方： カルデナリン 0.5mg 錠 1 回 1 錠、1 日 1 回朝食後

- ☛1 日量が半分になりましたから当然、血中濃度は低くなります。どのようなパターンに変化するかを大まかに知りたいというのが今回の質問の主旨でした。
- ☛**Qflex** に適宜数値を入れてシミュレーションカーブを描くと下記のようにになりました。



#### ① 1 日 2 回の場合

定常状態の最高血中濃度：9.95ng/mL  
定常状態の最低血中濃度：5.73ng/mL  
定常状態の平均血中濃度：7.84ng/mL  
定常状態時の血中濃度幅：4.22ng/mL

#### ② 1 日 1 回の場合

定常状態の最高血中濃度：6.53ng/mL  
定常状態の最低血中濃度：2.08ng/mL  
定常状態の平均血中濃度：4.31ng/mL  
定常状態時の血中濃度幅：4.45ng/mL

1. 本来、1 日 1 回の薬を 1 日 2 回で服用すると定常状態での血中濃度の上下動の幅が狭くなる傾向がでて、**より安定した血中濃度を保てる**ようになります。血中濃度と降圧作用に比例関係があるならば、**より安定した血圧推移を維持**することも可能です。今回は逆なので血中濃度の振れ幅がより大きくなり血圧の変動が大きくなるかもしれません。本来、血圧の変動が大きいことは体にとって良くありませんが、**もともと 1 日 1 回製剤**なので気にしなくてもよいかもしれません。

2.今回、1日1回に変更した際に1日量を倍量にしていなかったため、1日の平均血中濃度が約50%近くまで下がっており、**降圧効果自体が期待できない**可能性があります。

といったところでしょうか？

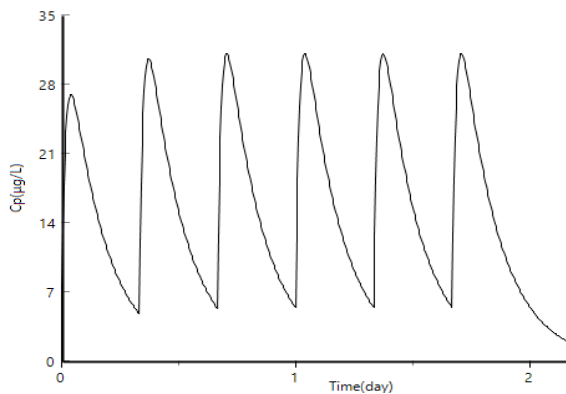
**2) 普段から1日1回の高血圧の薬を服用している患者さんがいたが、どうかすると一時的に血圧が高くなる傾向があるようで、血圧150mmHgを越えたらアダラートL錠を頓用で服用するようにという処方箋がでました。アダラートL錠を頓用で服用するのは意味があるのか？**

アダラートL錠は徐放性製剤で、徐々に成分が放出され吸収され血中濃度をある程度維持して1日2回の服用で安定した血圧を維持できるという製剤です。つまり徐々に吸収されるので**血中濃度の早い立ち上がり**が期待できず頓用には向かないのではないかという疑問につながります。

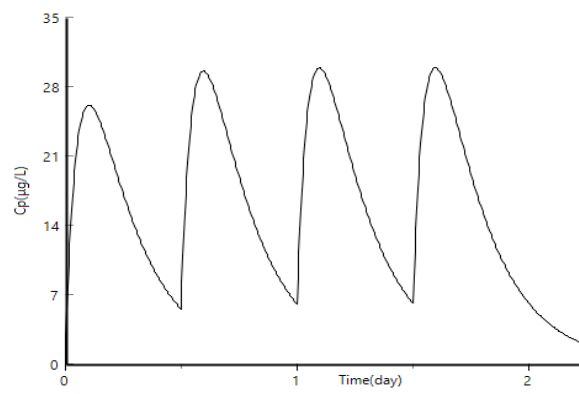
昔、速効性を期待して速効性アダラート Cap を舌下投与やかみ砕き投与で頓用利用していましたが、急激な血圧低下がかえって危ないため、今ではその使用は禁じられています(添付文書にも記載あり)。

そこで速効性アダラート Cap 10mg と持続性アダラートL錠 10mg を2日連続服用した際の相違を Qflex でシミュレーションして、頓用にするとどうなるかを考えてみました。

**【カプセル剤 (速効性)】**



**【L錠 (持続性)】**



上記のシミュレーションカーブから各血中濃度を読み取ると下記ようになります。

品名 (10mg)	用法	Tmax	t1/2	2回目 Cmax	2回目 Cmin	Cmax/ Cmin	変動/ 1h
アダラート Cap	1日3回	1.0h	2.4時間(β)	31.1	5.34	5.8	0.73
アダラートL錠	1日2回	2.5h	3.5時間	29.3	6.02	4.9	0.41

**①アダラート Cap**

Tmax と t1/2 が L錠より短い分、上下動の幅(Cmax/Cmin)が大きく、かつ1時間あたりの変動幅(変動/1h)も持続性と比べると約1.8倍(0.73÷0.41)大きく、血中濃度が早くあがり、効果発現も早いことがうかがえます。

**頓用使用の場合は第1のピークのみで考える**こととなりますが、鋭いピークの立ち上がりからも速効性を期待できそうですが、危険を伴う血圧低下も起こりそうです。

**②アダラートL錠**

速効性カプセル剤と比べると緩やかなピークの立ち上がりですが、1日1回製剤(**アダラートCR錠**)と比べると、**思いのほか鋭い立ち上がり**の印象もあります(CR錠の図は略)。ちなみにニフェジピンの降圧作用における**最低有効血中濃度は12ng/mL**とされています(アダラートのインタビューフォームより)。そして、アダラートL錠の添付文書から12ng/mLを越すのは**0.5時間から1時間の間**と読み取れますのでアダラートL錠を**頓用で利用しても1時間前後で効果が現れてくる**計算になります。

アダラートカプセルによる急激な血中濃度の上昇が急激な血圧低下を招くのでダメだとすれば、緊急性高血圧でない限り、血中濃度を急激には上げないが、と言って、さほどゆっくり上げる訳でもない**アダラートL錠を頓用で利用するのもあり**かもしれません。

(終わり)