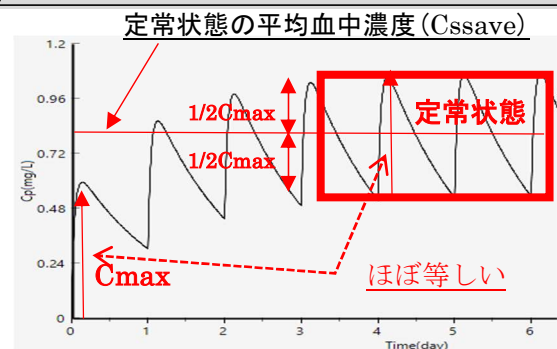


定常状態の血中濃度の振れ幅

私が尊敬する菅野彊先生監修の「どんぐり未来塾の薬物動態マスター術第2版(2019年9月)じほう」資料¹や遡って「わかる臨床薬物動態理論の応用(1998年10月)医薬ジャーナル社」資料²などは私を薬物動態の世界に導いてくれ、理解を深めさせて頂いた愛読書なのですが、今一つ理解できていない(納得できていない?)部分があります(本ニュース156号でも言及)。今回はその話題についてです。

1) 定常状態の平均血中濃度(C_{ssave})について

定常状態は次回投与時に薬物が血中に残っており、徐々に血中量が増えていき、やがて投与間隔中に血中に入ってくる薬物量と血中から消失する薬物量が等しくなった時に**一定の血中濃度**(定常状態の平均血中濃度 C_{ssave})を挟んで上下するようになった状態で、薬物投与開始後**5半減期ほど経過**すると成立します。右図は半減期20時間の薬で5半減期後の100時間(約4日)後に定常状態に達している図です。定常状態では投与間隔(τ)の間に入ってきた薬物量($F \cdot S \cdot Dose$)とその時間に消失した薬物量が等しいので τ という時間間隔の中では次の式が成立します。



$$\frac{F \cdot S \cdot Dose}{\tau} = C_{ssave} \cdot K_{el} \cdot V_d \quad (\text{式の誘導法は資料1や2を参照して下さい})$$

F: バイオアベイラビリティ、S: 塩係数(何かの塩の時の補正係数)、 K_{el} : 消失速度係数、 V_d : 分布容積

よって定常状態の平均血中濃度は $C_{ssave} = \frac{F \cdot S \cdot Dose}{\tau \cdot K_{el} \cdot V_d}$ と現わせます

右辺に添付文書やインタビューフォームから数値を探しだして代入すると C_{ssave} の値が導きだせます。実際には平均値からの**振れ幅**があるわけですから、上限値、つまり**定常状態の最高血中濃度**がもし**中毒域**に達していると**副作用リスク**が増加して問題になります。そこで、その**振れ幅**がどれくらいになるかが次の問題になります。

2) 振れ幅は単回投与の最高血中濃度になる。

定常状態の時、次に服用する時の血中濃度は**定常状態の最低血中濃度**(C_{ssmin})を示します。その時に薬を服用すると次第に血中濃度が上がり**定常状態の最高血中濃度**(C_{ssmax})に到達します。計算上は**単回投与の最高血中濃度**(C_{max})を**定常状態の最低血中濃度**(C_{ssmin})にプラスした値($C_{ssmax} = C_{ssmin} + C_{max}$)になるので、定常状態では**平均血中濃度** C_{ssave} に C_{max} の**2分の1**を**プラスマイナス**した濃度を上下動していることになります。そこで、この C_{max} を求める必要があるわけですが資料1や2では

全て $C_{max} = \frac{F \cdot S \cdot Dose}{V_d}$ としています(式1)。これが私の納得できていない点になります。

3) 血中濃度を現わす式とは(「はじめての薬物速度論。南山堂。2008年」から引用)

1コンパートメントモデルで1次速度式に従うとすると経口薬の薬物血中濃度 C は次式になります。

$$C = \frac{F \cdot S \cdot Dose}{V_d(K_a - K_{el})} \cdot (e^{-K_{el} \cdot t} - e^{-K_a \cdot t}) \quad (\text{新しく加わった } K_a \text{ は吸収速度定数})$$

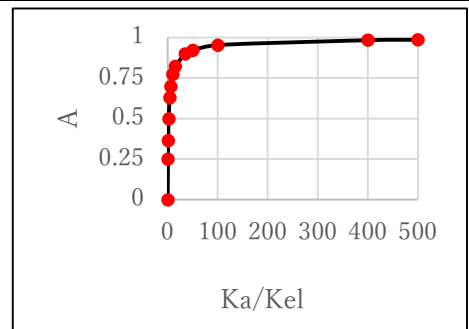
ここから $C_{max} = \frac{F \cdot S \cdot Dose}{V_d} \cdot \left(\frac{K_a}{K_{el}}\right)^{\frac{K_{el}}{K_{el}-K_a}}$ となるそうです。 (式2)

資料1と資料2等で紹介されている式と比べますと赤字で示した項が増えています。

そこで、赤字の式の部分をAとして、べきの部分 $\frac{K_{el}}{K_{el}-K_a} = \frac{1}{1-K_a/K_{el}}$ と変形して K_a/K_{el} の変化に対してAがどのような変化をするかをエクセルで追跡してみました(但し、 $K_a \neq K_{el}$)。

Ka/Kel	0	0.5	0.99	2	4	6	10	15	35	50	100	400	500
A	0	0.25	0.37	0.5	0.63	0.7	0.77	0.82	0.9	0.92	0.95	0.99	0.99

上表に対応させたのが右図で K_a/K_{el} の比が右へ、つまり K_a が大きく、かつまたは K_{el} が小さくなるほどAの値が1に限りなく近づくことが分かります。Aが1に近づくということは赤字で示した式2の C_{max} の値が限りなく資料1~2で示された式1の C_{max} に近づくことを意味します。つまり式1の C_{max} を使える薬は吸収速度定数(K_a)が消失速度定数(K_{el})よりかなり大きい薬に限定されるわけです。一般の薬ではワンショットの静脈注射をした時くらいに相当しますから式1の C_{max} を経口薬に当てはめると、定常状態の最高血中濃度を過大評価しかねない危険性があるわけです。そのため血中濃度的には本当は安全なのに出現した副作用のような症状を薬の副作用として誤って判断する誤解を生み出しかねません。もし患者さんの過去の血中濃度の実測値でもあれば、それを利用した推算をするとかなり現実味を帯びるとは思いますが。



4) 式1の C_{max} を許容できる内服薬の条件とは

資料1の例題から85歳女性身長150cm、体重35kg、うっ血性心不全でジゴキシン錠1回0.125mgを1日1回服用中の患者が、最近調子が悪いので勝手に0.25mgの倍を飲んだが大丈夫かとの質問があり、1)や2)の式を使って推算した所、0.25mgでは $C_{ssave} = 1.328\text{ng/mL}$ 、**振り幅** $= 0.765\text{ng/mL}$ (式3)、 $C_{ssmax} = 1.71\text{ng/mL}$ となり、**ジゴキシン中毒域** 1.5ng/mL を超えたので副作用に注意が必要であるとしています。先の検討からジゴキシン内服が静注レベルの吸収速度定数 K_a であれば(つまりAがほぼ1の時)、このアセスメントは成立する訳ですが実際はどうでしょうか？

K_{el} はインタビューフォーム記載や半減期から推算もできますが、 K_a は残念ながらインタビューフォームにもなかなか記載がありません。それでも太陽ファルマのジゴキシン散では $K_a = 1.92\text{h}^{-1}$ 、 $K_{el} = 0.134\text{h}^{-1}$ との記載がありました。すると $K_a/K_{el} = 14.3$ になりますから $A = 0.82$ です(表から)。

従って、**補正した振り幅** $=$ 式3の振り幅 $(0.765) \times 0.82 = 0.627\text{ng/mL}$ になります。

定常状態の**最高血中濃度**は $C_{ssave} + 1/2 \cdot C_{max} = 1.328 + 0.627 \div 2 = 1.64\text{ng/mL}$ となり、**上限値は中毒域**に入りましたが、これはあくまでも**散剤でのデータ**であり、**錠剤**ですと T_{max} が遅くなり、 C_{max} が低くなる代わりに半減期が長くなる傾向があるようです。より正確に C_{max} を評価するなら**錠剤での吸収速度定数 K_a を知る**必要があるでしょう。

とは言え、保険薬局での血中濃度評価に厳密性を要求されても困ってしまいますから、**あくまでも参考**にする程度の意識が良いと思いますし、ジゴキシンについては**散剤での設定**とは言いながらも**中毒域を予測**しうることが分かりましたので、**Aが0.8以上**ある薬が単回投与 C_{max} を**振り幅**として**上限値推算**に利用できる薬と言えるかもしれません。ですが、すべての薬を式1の C_{max} で**振り幅扱い**していると**上限値を過大評価**してしまう**リスク**があることは理解しておきましょう。 (終わり)