

体重と血中濃度

体重別に薬用量が明確に設定されている薬は数が限られ、多くの薬は『成人 1 回 1 錠を 1 日〇回服用。(薬によっては、症状に応じて増減する)』という表現になっているかと思います。

成人といっても小柄な人から大柄な人まで様々ですから、1 回 1 錠で本当に大柄な人でも効果があるのか、小柄な人では副作用が出やすくなるかと思ってしまう人は私だけではないのではと思います。今回は私自身を納得させるための自己暗示的考察です。

1) 仮定の薬「アダック錠(adac)錠 750mg®」の紹介

・アダック錠の効能又は効果

顔は思い出せるが名前が思い出せない症候群の諸症状の緩和。

・アダック錠の用法及び用量

1 回 750mg を 1 日 2 回、12 時間ごとに投与する。

・アダック錠の薬物動態パラメーター

半減期は 10 時間、最高血中濃度到達時間は 1 時間、吸収速度定数(Ka)は 3.9/h、分布容積は 0.64L/kg、薬物の血中からの消失は 1 次速度式に従う。

・アダック錠の有効血中濃度(または安全域)

12~42mg/L(=μg/mL) 参考にした薬はありますが伏せておきます。

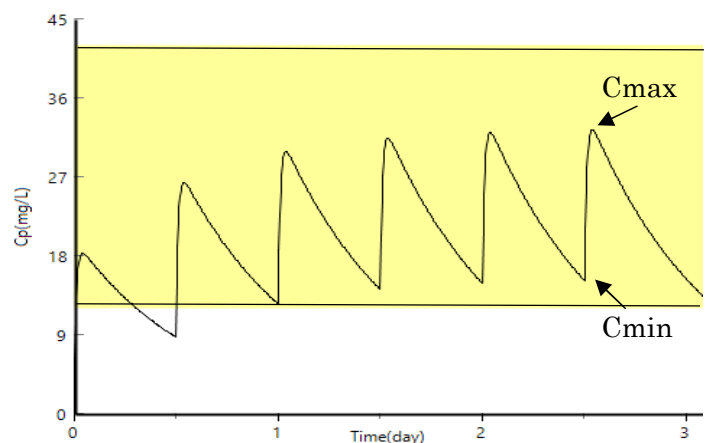
2) アダック錠を体重 60kg の人に用法用量通り投与した時の血中濃度推移

・フリー血中濃度シミュレーションソフト Qflex を利用したところ右図のグラフができました。

・有効血中濃度の範囲を黄色で示します。また、横軸の時間は日単位、縦軸の血中濃度 Cp は mg/L(=μg/mL) で現わしています。

・定常状態は半減期の 4~5 倍(4.5 倍とします)で達しますのでアダック錠の定常状態到達時間は 4.5 時間後のほぼ 2 日後になります。

・体重 60kg の人ではアダック錠の有効血中濃度の範囲内で血中濃度が推移しており、めでたしめでたしという結果になりました(もっとも、そうなるようにパラメーターを調整したのですが)。



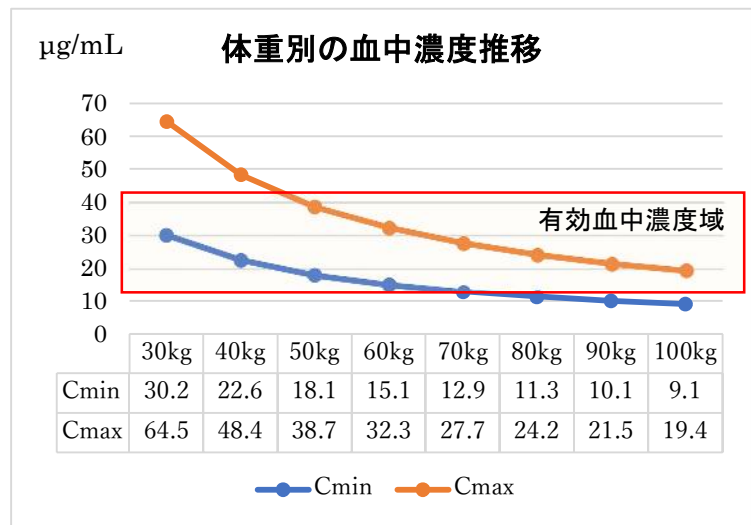
3) 体重が 60kg ではない人の場合はどうなるのでしょうか？

上記の 6 回目投与の直前の血中濃度を定常状態の最低血中濃度 Cmin、6 回目投与直後の最高値を

定常状態の最高血中濃度 C_{max} として、体重 30kg から体重 100kg までの人の血中濃度推移を Qflex シミュレーションソフトで測定した結果が次のグラフになります。

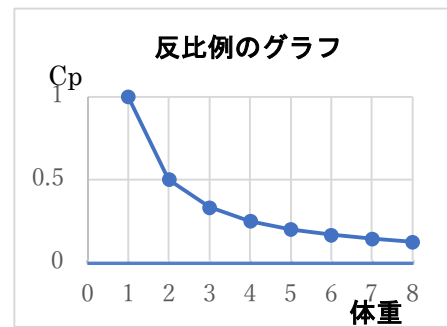
・同じ投与量であれば**体重の重い人ほど**血中濃度が下がり**効果が薄れて**いく傾向になり、**体重が軽い人ほど**血中濃度が上がり**副作用の出る可能性が高くなる**ことが分かります。まあ、**当たり前の話**だと言えそうですが、**体重の軽い人ほど**血中濃度の**振れ幅が大きい**ことは分かります。

このようになる原因は多くの薬の血中濃度(C_p)の理論式が次で表現されることにあります。



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

・この式の詳細は他の薬物動態学関連書籍に譲りますが、この式で**体重**に関連する部分は **V_d (分布容積)**になります。単位は通常 L/kg になるので V_d は体重が重いほど大きな値をとります。言い換えれば**血中濃度 C_p と体重 Kg は反比例の関係**になります。極論的に $C_p = \frac{1}{\text{体重}}$ とすると**右のグラフ**になり、前述のグラフと同様、軽い体重になるほど変化が大になります。



4) まとめ

あくまでも**仮想薬剤アダック錠**が**体重 60kg の人**で**丁度よい有効血中濃度域**に入っている時の話になりますが、日本人の男女を合わせた**体重分布で $40\text{kg} \sim 80\text{kg}$ の範囲の中に多くの人(約 70% 近く)**がいるだろうと考え、かつこの**体重分布が正規分布**するなら**平均値 \pm 標準偏差**で表現すると **$60\text{kg} \pm 20\text{kg}$** となります。アダック錠の場合、 $40\text{kg} \sim 80\text{kg}$ の範囲であれば両サイドに**若干のはずれ**はあるものの**有効血中濃度域**にほぼほぼ治まっており、多くの人**がアダック錠を有効かつ安全に利用できるとみな**せます。一方で C_{max} の高い低体重の人や C_{min} の低い高体重の人がそれぞれ **15% 前後**存在していることは見逃せません。以上を一般論としてまとめますと、

①**薬の常用量は、有効血中濃度幅もしくは安全域の平均値と日本人の体重の平均値が合致した付近に結果的に設定されており、多くの人にとって利用価値のある量になっている。**

☛と考えると多くの人用に同じ薬用量が設定されている訳が理解できるという強引な結論です。

②**有効血中濃度幅や安全域の狭い薬は許容できる体重幅も狭くなるため、体重別や表面積別の投与量設定が必要になる。**

③**個人として激太りや激やせには血中濃度に変化がでてきて注意が必要である。特に激やせの場合には血中濃度の上昇率が大きいので薬の副作用に注意する必要がある。**

(終わり)