

つい最近、「服薬指導につなげる薬物動態学的思考」という大げさな題をつけたセミナーをしました。どんぐり工場の菅野彊氏が昨年出版された本(患者とくすりが見える薬局薬物動態学:南山堂)の内容をベースにしたものですが、一部をご紹介します。

## 【線形性と非線形性】

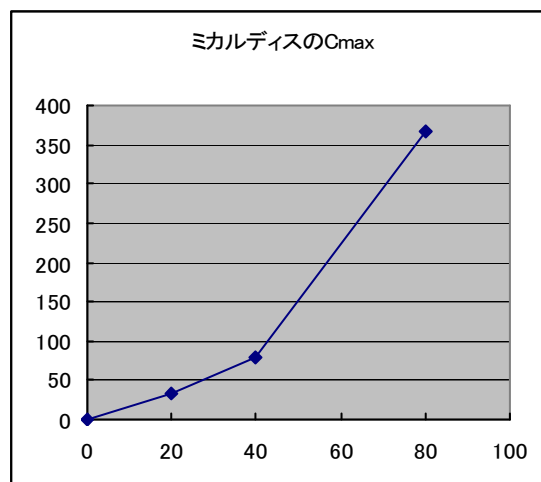
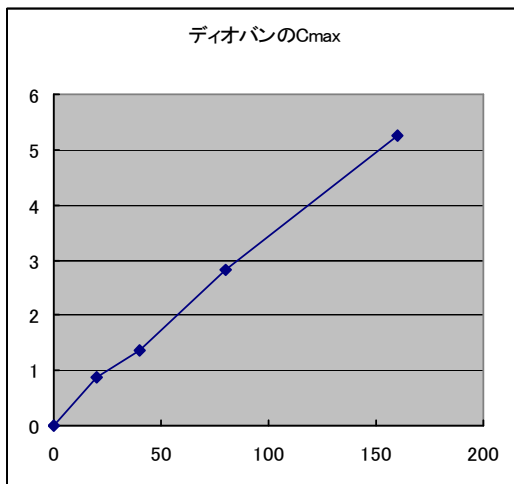
【問題 1】ここにアンジオテンシン II 受容体拮抗剤であるディオバン錠とミカルディス錠があります。ディオバン錠を 1 日 40 mg から 80 mg まで増量する場合とミカルディス錠を 1 日 80 mg から 1 日 160 mg まで増量する場合とで、患者さんに対する服薬指導で気をつけるべきことに違いはあるでしょうか？

多くの薬は服用した量に比例して血中濃度や AUC が上昇していきます(線形性があると言います)。しかし、中には常用量範囲内で、服薬した量の増加以上に、血中濃度が上昇してしまう薬があります。このような薬は先ほどの線形性から逸脱しているのが、非線形性の薬と呼ばれます。

投与量の少ない時は血中濃度と比例関係にあるのですが、多くなってくると比例から逸脱するような薬をミカエリス・メンテン型とも呼ぶそうです。大学時代の研究室が生化学系であったせいもありますが、ミカエリス・メンテンの式という酵素反応の式が浮かび、これに薬が何故関係するのは分からなかったのですが薬物代謝酵素とのからみということで何とか理解ができました。

薬は小腸や肝臓で代謝を受けて血液中へ出現しますが、そこでの代謝能力や分布性に限界があり、限界を超えた薬が素通りして血中へ出現するために、投与された増加分以上の割合の薬が血中に現れるというわけです。

そこでディオバンとミカルディスの投与量別の最高血中濃度 Cmax をグラフにしてみました。



ディオバンは投与量(横軸です)に比例して Cmax(縦軸です)が推移しているのに対して、ミカルディスは 40 ~ 80 mg の間で一気に血中濃度が上昇しています。

このような薬物の場合、増量すると増量倍数以上に血中濃度の上昇が見られ、効果が大きくでる可能性があります。しかし、我々が注意すべきは副作用モニターであると思いますので、増量時には、血中濃度に依存して出やすそうな副作用に注意するよう患者さんと話をするべきでしょう。

このような非線形性の薬剤は、他にアレビアチン錠・散、パキシル錠、アスペノン Cap、イトリゾール Cap、ブイフェンド錠、レイアタツ Cap、レスクリプター錠などがあります。

## 【血中濃度を推測する】

S氏、52歳男性で、体重55kg。高血圧があり、時々発作性心房細動を起こすため、サンリズムカプセルを投与されています。その後、ワーファリン錠も追加されて、下記の治療を続けています。発作も少なくなり良好にコントロールされていたのですが、最近発作の頻度が増えて、酒を飲みすぎた翌朝によく起こると言います。先生は酒を控えて、もう1回同じ処方で様子を見ようと言っていたというので、その時は忘れず服用してくださいと伝えたのですが、薬歴を書いている時に発作の頻度が増えてきたのは有効な血中濃度になっていないのではないかとはいったと思いついたのです。

処方1	サンリズムカプセル 50mg	3Cap	分3	毎食後	28日
処方2	ワーファリン錠1mg	2錠	分1	朝食後	28日
処方3	プロプレス錠 4mg	1錠	分1	夕食後	28日

シミュレーションソフトと体内動態パラメーターが判れば、楽々に予想ができるのですが、それらの手段がない場合はどのように予測するのか？

菅野氏の著書ではサンリズムは定常状態になる薬だから、公式を使って平均血中濃度を求めて評価すればよい。また定常状態の最高血中濃度や最低血中濃度も分かる公式もあるから大体の予測ができる。それを薬歴や服薬指導に活かしていこうという内容が書いてありました。

ここでは添付文書の平均値±標準偏差という幅を持たせて評価した方がよいのではないかと思います、私なりに問題を解いてみました。以下、血中濃度の推測手順です。

- ①サンリズムの半減期は4.8時間、投与間隔は8時間。 $8 \div 4.8 = 1.6$  (< 4~5)なので**定常状態の存在**する薬物療法である。(⇒体内から薬が無くなる前に次の投与がされている)
- ②単回投与の最高血中濃度は添付文書から $0.356 \pm 0.027 \mu\text{g/mL}$ となっているので**0.329~0.383  $\mu\text{g/mL}$** の間に**大体7割**くらいの人が入る計算になります。(⇒±1標準偏差の面積は0.67)
- ③**定常状態における最高血中濃度**は単回投与の最高血中濃度の $1 / (1 - e^{-\text{kel} \cdot \tau})$ 倍になることが分かっています(ここでKelは消失速度定数で、半減期=0.693/消失速度定数の関係があり、 $\tau$ は投与間隔)。
- ④8時間ごとに1回50mgを服用した7割近くの人**の定常状態の最高血中濃度の範囲**は

$$C_{ss\max} = (0.329 \sim 0.383) \times (1 / (1 - e^{-(0.14 \times 8)})) = 0.487 \sim 0.567 \mu\text{g/mL}$$

- ⑤**定常状態の最低血中濃度**は、 $C_{ss\max}$ から次回投与時までの時間でどれだけ下がるかで求められますので

$$C_{ss\min} = C_{ss\max} \times e^{-\text{Kel} \cdot (\tau - T_{\max})} = (0.487 \sim 0.567) \times e^{-0.14 \times (8 - 1.22)} \\ = (0.487 \sim 0.567) \times 0.39 = 0.190 \sim 0.221 \mu\text{g/mL}$$

突然出てきた  $e^{-\text{Kel} \cdot (\tau - T_{\max})}$  は時間がたてばどれだけ残存しているかを表わす式です。

- ⑥サンリズムの**有効血中濃度は0.2~0.9  $\mu\text{g/mL}$** (添付文書より)ですから、最低血中濃度からみると下回る人がでてくる可能性がありそうです。ひよっとしたら、S氏は朝には有効血中濃度以下になっているのかもしれない。という思考も働いてきます。

- ⑦今回は8時間毎として計算していますが、**実際には毎食後**ですから間に差があります。たとえば夕食後から朝食後までは**12時間近くの間隔**があいている可能性があります。それを基にして再度計算すると...

朝食前の最低血中濃度の範囲は**0.136~0.116  $\mu\text{g/mL}$** となり、7割近い人で早朝に有効血中濃度以下となり、発作がおこる可能性が考えられることとなります。**発作の起こりやすそうな人のサンリズムはなるべく8時間間隔で飲んだほうがよいのかな**という発想になってきます。

個人差も多いと言われる血中濃度のパラメーターではありますが、薬歴を記載しながら体内動態に思いを馳せていると、次回の服薬指導に役立つ何かが出てくるかもしれません。**地道にこのような発想を繰り返して**いけば、いざという時に役にたつと思いませんか？(人間、日々トレーニングですね) ~終わり~