

## 薬の血中濃度半減期

ここ数年、富山大学薬学部の医療薬剤学の講義に非常勤講師として年3回参加させて頂いておりますが、その際、添付文書の利用という話の中で、血中濃度半減期の利用方法という話題提供をしています。対象学生は3年生で薬物動態は現在習っている最中。私もこの分野の専門家ではないので詳細はプロの先生にお任せし、私は簡単な保険薬局での利用法の話をしているのですが、今回はその周辺のお話です。

### 1) 投与を中止してから血中濃度半減期の4~5倍過ぎれば薬の効き目は無くなっていると考えてよい。

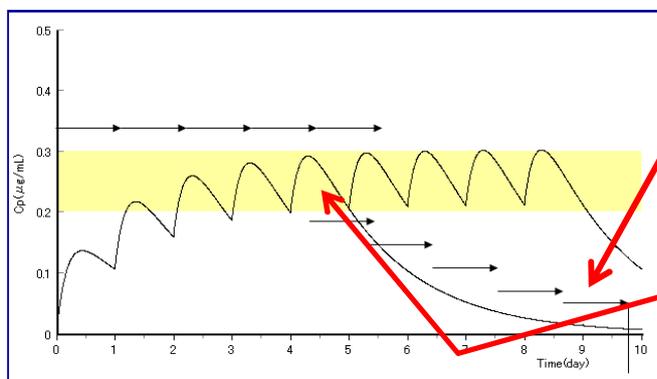
これは理解しやすいと思います。例えば最高血中濃度を示した時から、その後は薬の補給がされませんから、1半減期経過すれば、最高血中濃度の半分、2半減期経過すれば4分の1・・・要するに2分の1のn回乗で減少していくので、4半減期経過で元の0.0625倍、5半減期では元の0.031倍と減少します。完全にゼロにはなりません、最高血中濃度の6.25%や3.1%の血中濃度では臨床上の効果はないと考えられます。よって投与中止後4~5半減期も過ぎれば薬の効き目は無いと考えてよいという話になります(一次速度過程をとる薬剤が前提の話です)。

私が担当した患者さんで、血圧の薬だけが処方されなくなった患者さんがいました。話を聞くと最近低血圧気味で高血圧の薬を中止して様子を見るのだと言います。そこで、薬を止めてどれくらい経てば薬の影響が無くなったと考えてよいか?という質問がありました。その薬の半減期は約35時間だったので、大体1週間経てば薬の影響のない血圧と考えて良いですよとその時に答えたものです。

しかし、これは血中濃度がそのまま臨床効果に結び付く場合の話です。薬によっては血中濃度がゼロになっても臨床効果が残る薬もありますから注意が必要です。例えば、酵素などの標的となる分子に非可逆的に結合する薬やスタチン系薬剤のように投与によってコレステロール不足になった結果、発現したLDL受容体がしばらく発現したままになっているようなケースです(本 NewsNo94 参照)。

### 2) 投与を開始してから血中濃度半減期の4~5倍経過すると定常状態に達していると考えて良い。

薬を投与した後、血中から薬が消失する前に次の投与が開始されると、以前の薬がまだ血中に残っているので上積みされます。さらに継続して投与を繰り返しますと、どんどん血中濃度は高くなりますが、高くなる度合いは次第に弱くなり、やがて一定の最高血中濃度と一定の最低血中濃度の間を行ったり来たりするようになります。この状態を定常状態と呼びます。1) と 2) のイメージ図を下に示します。



1) →が1半減期。4~5半減期経過すると血中濃度がぐっと下がっている

2) 血中濃度がゼロになる前に次の投与を開始すると、4~5半減期後には一定の血中濃度幅を往復するようになる。左図の黄色い帯が定常状態部分

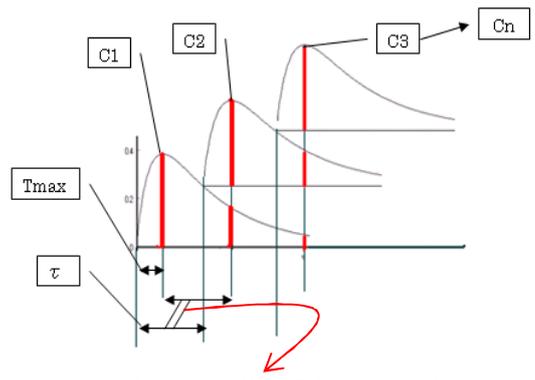
定常状態のある薬は、定常状態に達した時に安定した臨床効果を示す薬とも言えます。1)とは逆に「4~5半減期も経てば安定した効果が出てきますよ」という説明もできるわけです。ただ、問題は(私だけの問題かもしれないので恐縮ですが)、消失する場合は2分の1が何回続けば良いかという事なので、概念的に分かりやすいのですが、定常状態に達する時間が何故同じように投与してから4~5半減期な

のでしょうか？です。なんだか分かりにくいのです。

今回はこの説明を高校生の時に習った**等比級数を利用**して私なりに簡単に解説してみようという試みです。

**初回投与後**の最高血中濃度を  $C_1$  とします。これは添付文書にある単回投与の最高血中濃度  $C_{max}$  に相当します。つまり、 $C_1 = C_{max}$  です(右図)。

次に**2回目投与後**の最高血中濃度を  $C_2$  とすると、初回投与分の残分と二回目投与分の和となるので、投与間隔を  $\tau$ (タウ)時間とすると次のようになります。



$C_1$  到達時間と  $C_2$  到達時間の差は投与間隔  $\tau$  に等しい

$$C_2 = C_{max} \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max}$$

- 急に奇妙な式を出してしまいましたが、 $Kel$  は**消失速度定数**と呼ばれ血中から薬物が消失する割合です。また詳細は略しますが、 $e^{-Kel \cdot \tau}$  は  $\tau$  時間後に元の濃度がどれだけになっているかという**残存率**を表します。従って  $C_{max}$  に  $\tau$  時間後の残存率を掛けると  $C_{max}$  の  $\tau$  時間後の残量(正確には残血中濃度)となります。上図が蓄積の概念図で、赤い棒線を足したものがそれぞれの時点での血中濃度です。

- 上式で、濃い濃度と薄い濃度を足して良いのかという疑問が出ますが、 $C_2$  の時には初回投与分の薬物の絶対量としての残分  $X_1$  と 2回目投与分の  $C_{max}$  時の薬物の絶対量  $X_2$  がある訳ですから、それらを足して見かけの分布容積  $V_d$  で割ると  $C_2 = (X_1 + X_2) / V_d = X_1 / V_d + X_2 / V_d = C_{max} \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max}$  となり、結局、薄い濃度と濃い濃度を足した値になります。

更に**3回目投与後**の最高血中濃度を  $C_3$  とすると、2回目までの残分と3回目投与の和となるので、

$$C_3 = C_2 \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max} = (C_{max} \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max}) \cdot e^{-Kel \cdot \tau} + C_{max} \\ = C_{max} \cdot (e^{-Kel \cdot 2\tau} + e^{-Kel \cdot 1\tau} + e^{-Kel \cdot 0\tau})$$

同様にして  $n$  回目投与後の最高血中濃度を  $C_n$  とすると

$$C_n = C_{max} \cdot (e^{-Kel \cdot (n-1)\tau} + e^{-Kel \cdot (n-2)\tau} + \dots + e^{-Kel \cdot 0\tau})$$

この式をじっくり見てみますと、下線部は公比が  $e^{-Kel \cdot \tau}$  の等比級数となっています。

式を簡単にするために、下線部を  $X_n$ 、公比を  $a$  としてみますと次のようになります。さらに両辺に  $a$  を掛けたものとの差をとってみます(昔懐かしい誘導式ですね)。

$$X_n = a^{(n-1)} + a^{(n-2)} + \dots + a^1 + a^0 \\ -) \underline{aX_n = a^n + a^{(n-1)} + \dots + a^2 + a^1}$$

$$X_n - aX_n = 1 - a^n$$

という結果が得られます。ここから  $X_n = (1 - a^n) / (1 - a)$  となるので、 $a$  を元に戻して、

$$X_n = (1 - e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}) / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$$

$$C_n = C_{max} \cdot (1 - e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}) / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$$

この式の**直線下線部**は薬の投与量や投与間隔  $\tau$ 、消失速度で決まる**定数**になります。分子の  $e^{-Kel \cdot \tau \cdot n}$  は、変数  $n$  が大きくなる程に限りなくゼロに近づくため、分子の**波線部分は限りなく1に近づきます**。つまり  $C_n$  は最初の  $C_{max}$  の  $1 / (1 - e^{-Kel \cdot \tau})$  倍(蓄積率)の大きさに限りなく近づき、それが**定常状態の最高血中濃度( $C_{ssmax}$ )**になっていきます。ところで  $Kel$  は半減期( $t_{1/2}$ )と次のような関係があります。

$$Kel = 0.693 / t_{1/2} \quad \text{すると} \quad e^{-Kel \cdot \tau \cdot n} = e^{-(0.693/t_{1/2}) \cdot \tau \cdot n} \quad \text{になります。}$$

この式の  $\tau \cdot n$  は、 $n$  回分の投与間隔の総時間になります。それを**最初に投与されてからの時間**と柔軟に考えます。つまり、 $n$  は**整数でなくても良い**と考えて、 $\tau \cdot n$  を4半減期分とすると  $\tau \cdot n = 4 \cdot t_{1/2}$  になります。これを式に当てはめると  $e^{-(0.693/t_{1/2}) \cdot \tau \cdot n} = e^{-(0.693 \cdot 4)} = 0.0625$  です。

この値は投与を続けて**4半減期経過すると定常状態の最高血中濃度まで残り6.25%**になることを示しています。同様に**5半減期経過**した場合を計算すると、**残り3.1%**で定常状態の最高血中濃度に到達することが分かります。という訳で、その程度しか残りが無いのであれば定常状態とみなしても良いだろう・・・という結論になるわけです。4~5半減期後の消失する際の残分の%と定常状態に達する際の残分の%の値が一致しているのは何とも beautiful ではありませんか! ? (終わり)