

## 菅野彊先生研修会①

知人から富山での菅野先生(どんぐり工房)の研修会の世話係を一緒にしてもらえないかと頼まれたのが今年の 1 月末のこと。結局、私が主催者、知人が代表世話人となって、5 月 10 日午前中に第一回薬剤師スキルアップ研修会として開催しました。

私は約 17 年前に富山県病院薬剤師会で、初めて菅野先生の D I に関する講演を聞き、さらに同時発売していた書籍にサインをしてもらったので強く印象に残っていた先生でした。その後、「添付文書の読み方の 10 の鉄則」という冊子を読み感銘を受け、当時勤務していた病院の薬剤師を集めて勉強会をした位でした。その後も菅野先生の著書を 5 冊は購入し、大学の非常勤講師として、その内容を基にして講義をした経緯もあり、言ってみれば私は菅野先生の熱烈な隠れファンなのでしょう。前夜の交流会、当日の司会などを仕切らせてもらい表面には出しませんでしたがとても感激しました。

今回は会場の都合で 2 時間 15 分という短い時間であったこともあり先生も内容を十分に話しきれなかっただろうし、また質問時間も十分に取れなかったこともあり、ここでは僭越ながら、講演内容を一部捕捉した内容にしたいと思います。今回のテーマは「添付文書の読み方 10 の鉄則」でした。

### 鉄則 004. この薬物は線形薬物か非線形薬物か？

まず線形という言葉です。大学時代に線形代数学と言う授業がありましたが、この場合は単純に直線と考えれば良いと思います。投与量を倍にすると血中濃度の指標となる最高血中濃度や体内に存在する薬物量の指標となる AUC が倍になるという具合です。投与する薬物量を X 倍にすると最高血中濃度も X 倍になるような比例関係(グラフにすると直線になる)を線形と表現するわけです。

ところが、これは薬物の代謝酵素が薬物に対して十分に働いている時に起こる現象です。酵素の働きが薬物量より少ない時は、薬物には代謝される順番待ち状態が起こり、血液中に薬物が残ったままになります。つまり血中濃度が予想以上に高くなるという現象が起こります。投与量を倍にしても、血中濃度がそれ以上に増加するような比例関係が崩れた状態を非線形と表現します。この非線形を示す薬剤は多くはないので繁用されそうな薬剤は積極的に覚えておきましょう、という話でした。

スライドでは投与量が増加するのに逆に血中濃度が頭打ちになるグラフも紹介されていました。これは薬物とアルブミンの結合が強く、かつ高用量で投与した時に現われる現象と言えます。

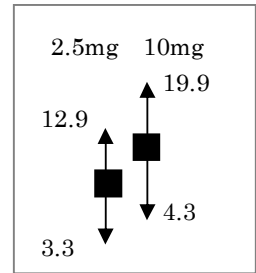
その薬物はアルブミンと強く結合しますが、少ないながらも一定の確率で遊離薬物となって組織に取り込まれます。投与量が増えて血中の薬物量が増加してくると一定の存在量しかないアルブミンとの結合が飽和状態に達します。さらに投与量を増やすとアルブミンと結合できない遊離の薬物が増加してきます。その遊離の薬物は速やかに組織に取り込まれて行きます。すると見かけ上、投与量を増やしても血中濃度の増え方が鈍る現象が起こってきます。この時、体のどこかには薬物が存在しているので、決して薬物が消えているのではないという理解が必要です。代表的な薬物としてはバルプロ酸ナトリウムがあるようです。

その他、相互作用で血中濃度が予想以上に上がる、酵素誘導で血中濃度が予想以上に下がる、半減期のやたらと長い薬物は定常状態に達した時点で酵素飽和が起こり非線形になりかねない等も頭に入れておく必要があります。

### ◆半減期の延長で、非線形性薬物を評価できるか◆

この問題は私もはっきりした事は言えないのですが、前記のように酵素飽和が原因の非線形性の薬

物は、あくまでも**体内薬物量**で評価すべきだと思いますので、**量(mg 等)**という要素を反映する Cmax ならびに AUC で評価した方が良いと思います。その結果として半減期の延長という現象が生じるのではないのでしょうか？今回問題にあったフォシーガの 2.5mg 錠と 10mg 錠の半減期は  $8.1 \pm 4.78$  時間、 $12.1 \pm 7.79$  時間となっています。確かに平均値で見ると延びていますが、標準偏差も考慮するとかなり重複しているのが分かります(右図)。Cmax と AUC がきれいに線形性を示していますし、半減期もほぼ同じと見なせますのでフォシーガは線形性薬物と言えるでしょう。



ちなみに後発医薬品の生物学的同等性試験で比較対象となるのは Cmax と AUC の二つで、時間要素の Tmax や t1/2 は用いられません。バラツキ具合が大きいのがその理由のようです。

#### 鉄則 005. 薬物消失半減期 4～5 倍の法則

私は、この考え方が好きで、初めて「添付文書の 10 の鉄則」を読んだ時に最初に食いついた部分でした。薬物動態の考え方を中々理解できなかった当時の私を救ってくれた記事でもありました。

最高血中濃度から **4～5 半減期経つと Cmax の 6.25% や 3.13%** 程度になり、その程度の血中濃度では、もはや臨床効果は期待できないというもので、少なくとも薬効や副作用が**血中濃度に依存するタイプ**の薬物では、それらの**効果が無くなる時間の目安**となるわけです。

**血中濃度に依存するタイプ**としたのはスタチン系や非可逆的な酵素阻害薬（抗血小板剤の一部など）等は、血中から薬物が消えても効果がある程度持続するからです。さらに服用開始して**半減期の 4～5 倍経過すると定常状態に達する**という原理は、消失する場合と比べると分かりにくいのですが、私なりに解説した内容を**本ニュース 145号**に載せておりますので参考にしてください。

#### 鉄則 006. 腎排泄型薬剤と肝消失型薬剤

この考え方も、初めて読んだ時になるほどと感心させられた記事でした。世の中に「添付文書の見かた」という書籍はありますが、「10 の鉄則」のように「添付文書を読み取る」という所までは追及しきれていないので、自分なりに理解を深めようとした記憶があります。ここでのポイントは**年齢と共に肝機能、腎機能が必然的に低下してくる**という点です。

特に腎機能低下は薬物の副作用をダイレクトに起こしやすいとされています。肝臓はある程度の代償的な機能を有しているので肝機能障害もかなり進まない限り、一般的には薬物濃度に影響を与えないとされています。ここは、**どの薬物が腎排泄型か**を読み取り、特に**高齢者に漫然と成人量が投与**されていないかどうか、そして、最も発現しやすい**薬理作用に基づく副作用が起こっていないか**をチェックする手段(Op や Cp)として利用できるはずの部分です。

もっとも腎排泄型薬物では添付文書の**用法用量の使用上の注意**に「クレアチニン・クリアランス別投与量の設定」が記載されていたり、**使用上の注意欄**で「腎障害時に血中濃度上昇」等の記載のある場合も多いので、まずそれを見た方が手っ取り早いでしょう。そこを見ても納得できない場合やより確信したい場合に**尿中未変化体排泄率**を見てみましょう。

そこで、今回の研修会での内容のポイントですが

##### ①血液中の未変化体がどの程度、尿中に未変化体のまま排泄されているか

添付文書の尿中未変化体排泄率は**投与量**に対する比で①の条件を満たしていないため、**バイオアベラビリティによる補正**が必要になります。そして、補正值が 70% 以上で **100% に近いほど腎排泄型薬物**で腎障害時に血中濃度が高くなると考えます。

- バイオアベラビリティは残念ながら添付文書ではほぼ書いて無く、インタビューフォームを見なければいけません（但し、全ての薬物に記載されている訳でもありません）。
- 薬物動態の**排泄**の項目の中で注目すべきは、**未変化体の文字**になります。フォシーガの場合では「<sup>14</sup>C」フォシーガを投与した時、**総放射能の 75% が尿中に排泄**されたとあります。この表現は**くせ者**で、フォシーガの代謝物でもその構造体の中に「<sup>14</sup>C」が含まれていれば放射能

として検知されてしまいます。つまり、尿中に75%とはありますが、薬理活性の無い代謝物がどれだけ含まれているか分からないので、この値をもって腎排泄型とするには無理があります。添付文書ではさらにその下に「**未変化体として投与量の1.0%、1.1%が尿中に排泄された**」とあります。そこで、インタビューフォームを調べると外国人のデータですが**バイオアベラビリティが78%**とありますから、**真の尿中未変化体排泄率は(1.0~1.1%)÷0.78=1.3~1.4%**となり、**肝消失型薬剤(0~30%程度まで)**であることが分かります。

## ②活性代謝物はどうなるのか？

研修会では**未変化体が薬理活性を持ち、代謝されると活性を失う**。だから未変化体の血中濃度が高い状況になると「**薬理作用に基づく**」副作用が発生しやすくなる。薬理活性を失った代謝物が体内にある程度残っていても大きな問題は起こらないという前提での話でした。

薬物の中には、当然ながら代謝を受けて初めて薬理活性を發揮する薬物もあれば、未変化体も代謝物も薬理活性を持つ場合があります。この辺りの話は**本ニュースの138号(活性代謝物の尿中排泄率)**に私なりの解釈を載せていますので、①の内容も含めて参考にしてください。

また薬理活性を失った代謝物に長期間曝露された臓器が薬物毒性を引き起こす可能性はゼロでは無いとも想定しておきましょう。

## 鉄則008. RIDの話

授乳中の女性が薬物治療を受ける際に母乳を飲んでいる赤ちゃんにどれだけ影響が出るかという問題でした。従来は乳汁/血漿薬物濃度比(M/P比;実際には各々のAUCの比)を指標にして考察していましたが、この値はあくまで**薬物の母乳への移行性の指標**であって、乳児の経母乳的薬物の影響を評価する**間接的な指標**にしかありませんでした。

そこでM/P比よりも直接的に乳児への影響を評価できる指標として**相対乳児摂取量(Relative Infant Dose: RID)**が利用されるようになってきました(とは言っても推定値です)。

RIDは下記のように「乳児が1日に摂取する体重当りの薬物量」を、「母親の体重当りの1日投与量」で割った値と定義されています。

$$RID = \frac{1 \text{ 日乳児薬物摂取量} / \text{乳児体重}}{1 \text{ 日母親薬物摂取量} / \text{母親体重}} \times 100 (\%) \quad 1)$$

この値は体重換算された値であるため、母体に投与された薬物が乳児にどの程度摂取され薬理作用を及ぼし得る曝露量なのか否かを評価する際に有用とされています。

RIDの**分母**(つまり母親の薬の摂取量)は、その薬物が**母親に十分な薬効を示す量**と考えればよいので、その十分な薬効を示す量の**どれだけ少ない量であれば乳児にほぼ薬効を示さない量**となり、乳児に安全になるかを考えれば良いこととなります(体重当たりにするとところがミソです)。

そこで、1)式を書き換えると、**乳児の薬物摂取量=母親の薬物摂取量×RID**となります。一般的には母親の薬物摂取量の10%以下なら臨床的に大きな効果を乳児に与えないとされます。

そのような訳で、研修会のスライドには、「一般にRIDが**10%以下では安全、1%以下ではまず問題にならない**」との記載がされていた訳です。

さて、この式は研修会のスライドの中でも紹介されていたのですが、分子の**乳児の薬物摂取量をどう推定するのが問題**になります。実際には下記のようになります。

$$\text{乳児の摂取量(日)} = \text{乳汁中薬物濃度} \times \text{哺乳量(1日)} \quad 2)$$

$$= \text{母親の平均血漿中濃度} \times \text{M/P比} \times \text{哺乳量(1日)} \quad 3)$$

ところが、研修会のスライドでは3)式の「母親の**平均**血漿中濃度」の部分が「母親の**最高**血漿中濃度」となっていました。何故なのでしょう？

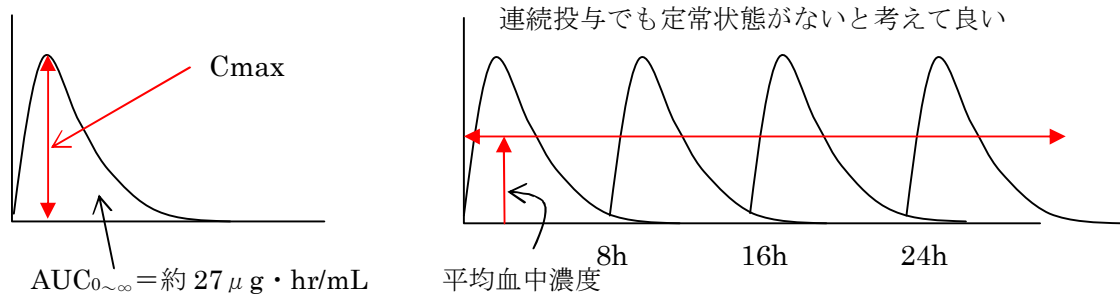
**最高血漿中濃度の値**を利用すると、明らかに**乳児の薬物摂取量を過大評価**することになります。乳児の**安全性を配慮する観点**から見ると、**実用上、それが妥当だ**と言えるかもしれません。ましてやバラツキのある**他人のデータ**を利用した**推定式**で構成されるのですから。

では、もし仮に 3)式にある母親の**平均血漿中濃度**を求めるにはどうすれば良いのでしょうか？

### ①定常状態の無い薬物の場合

研修会の例で出されていた**サワシリン Cap** の**最高血中濃度到達時間(Tmax)**は約**2時間**、**血中濃度半減期(t1/2)**は約**1時間**と添付文書から読み取れます。サワシリンの用法が1日3回なので投与間隔を一律**8時間**とすると、 $T_{max} + 5 \times t_{1/2} \div 7$ 時間なので、**次の投与時には血中濃度はほぼゼロ**になっています。つまりサワシリンは**定常状態の無いタイプ**の薬になります。

一方で、**AUC(血中濃度時間曲線下面積)**の値は**0～∞時間**とか**0～12時間**という値で示されています。7時間でほぼ血中濃度が0になると近似できますから、0～∞時間のAUCの値も0～8時間(投与間隔)のAUCもさほど値は変わらないと考えられます(大胆ですが)。

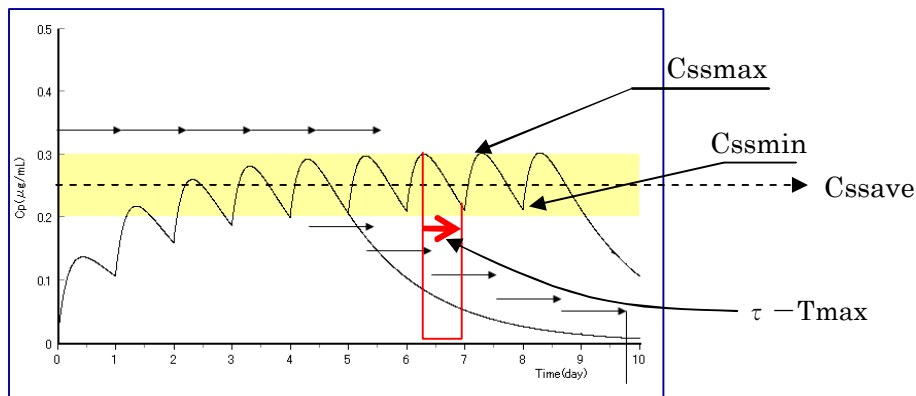


AUCは**血中濃度×時間**の単位で現されますから、**8時間のAUCを8時間で割ると濃度**が出てきます。それは丁度、**8時間の間における平均血中濃度**に相当します。

今回の例で利用したAUC値は**1回750mg投与時**のものなので、研修会問題の1回250mgには利用できませんが、サワシリンの8時間当たりの平均血中濃度は  $27 \div 8 \div 3.4 \mu\text{g/mL}$  になります。

### ②定常状態の存在する薬物の場合

定常状態のある薬物では**定常状態における最高血中濃度(Cssmax)**と**最低血中濃度(Cssmin)**が存在します。その**中間の濃度**が概ね定常状態のある薬物の**平均血中濃度(Cssave)**になります。その求め方も菅野先生の著書にありますので、下記のように考えれば良いでしょう。



**Cssmax** は、**初回投与時の Cmax** で表現でき、**蓄積率**と呼ばれる  $1 / (1 - e^{-K_{el} \cdot \tau})$  倍になります。ここで  $K_{el}$  は消失速度定数(半減期と関係し  $K_{el} = 0.693/t_{1/2}$ )、 $\tau$  は投与間隔、 $e^{-K_{el} \cdot \tau}$  は  $\tau$  時間後の減少率になります(詳細は**本ニュース 145号**を参照して下さい)。

**Cssmin** は、次の**投与直前の血中濃度の値**と考えると **Cssmax** の  $(\tau - T_{max})$  時間後になるので

$$C_{ssmin} = C_{ssmax} \times e^{-K_{el} \cdot (\tau - T_{max})}$$

で表現できます。

そこで大まかな **Cssave** の値は「 **$(C_{ssmax} + C_{ssmin}) \div 2$** 」で表現できることがわかります。その他に体内から出て行く薬物量と体内に入ってくる薬物量から求める計算式もありますが、いずれにしても添付文書の薬物動態の値は、少ない例数から導きだしたものが多く、ここから導きだした**推定値もあくまでも参考値**としてみておく必要があります。(終わり)