

クロルフェニラミンの用法の話題



今回は本ニュース 412 号の spin-off 版になります。登録販売者学習会の中で総合感冒薬を取り上げると鼻水やくしゃみの治療に抗ヒスタミン成分の d-クロルフェニラミンマレイン酸塩が配合されている製品が多いことを知ります。一般用医薬品の総合感冒薬は 1 日 3 回がほとんどで、必然的に d-クロルフェニラミンも 1 日 3 回の服用になります。

一方で、d-クロルフェニラミンの医療用の先発薬にはポララミン[®]錠がありますが、添付文書をみると用法は 1 日「1 回から 4 回」と幅広い用法になっています。

ここでちょっとした違和感を覚えます。一般的にも言われ、私の著書「知って納得！薬のおはなし」でも紹介していますが、1 日 1 回の薬は一般に半減期が長く、定常状態になってから安定した薬効が期待できる。一方、1 日 3～4 回の薬は半減期が短く、定常状態が存在せず、1 回投与しただけでしっかりと薬効が発揮できるという原則です。この原則から言うとポララミン錠は 1 回投与した時から効果があり、さらに定常状態に達してからも安定した効果が持続するタイプの薬になります。昔から知っていた薬にもかかわらず、本ニュース 412 号での検討した時に初めて知った私には衝撃の事実(?)になります。今回はクロルフェニラミンの血中濃度シミュレーションを利用した考察になります。

1) d-クロルフェニラミンの血中濃度パラメーター

最初から話は本題から離れますが、クロルフェニラミンの医薬品には実は鏡像異性体の d 体と dl 体 (d 体と l 体の混合物) の 2 種類があります。d 体が薬理活性をもち、l 体は活性が無いもしくは弱いとされています。従って dl 体の医薬品の 1 回量は d 体の倍量以上の設定になっています。たとえば

d 体 : ポララミン[®]錠の 1 回量は 2 mg

dl 体 : アストーマ[®]配合カプセルのクロルフェニラミン(鏡像異性体として)は 1 回 4～6 mg

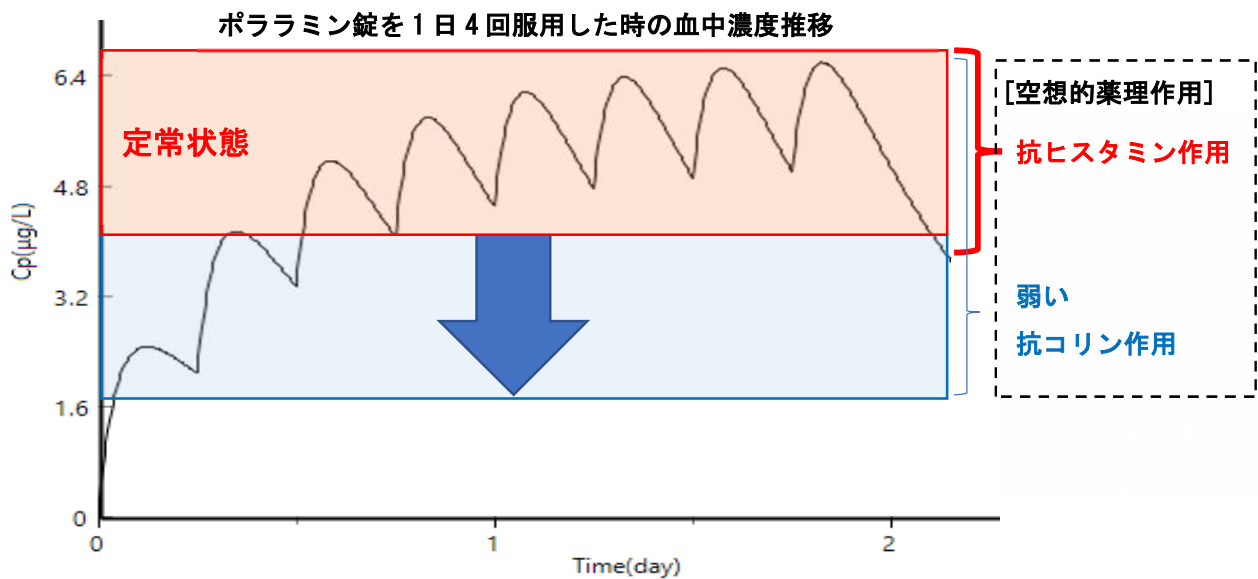
話を元に戻します。クロルフェニラミンの最高血中濃度到達時間 (T_{max}) と血中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は「ポララミンのインタビューホーム」と「武田テバのジェネリック薬の生物学的同等試験の対象となった標準薬(おそらくポララミン錠)」から以下のようになります。

	T_{max}	$t_{1/2}$
ポララミン	3. 0 時間	7. 9 時間
ジェネリック薬の標準薬	3. 5 時間	18. 1 時間

これらの時間要素のパラメーターは個人差(ばらつき)がかなり多いとされていますが、それにしても意外なほど T_{max} と $t_{1/2}$ が長いことが分かります。この半減期の長い薬を 1 日 1 回でも良ければ 1 日 4 回でも良いとは一体どういうことなのでしょうか？

Qflex という血中濃度シミュレーションソフトを使って、先発薬ポララミン錠を 1 日 4 回(6 時間間隔)、2 日間服用した時の血中濃度推移は次図のようになります(血中濃度は設定条件の違いから添付文書の値とは違っています)。

定常状態の有無でいうと、投与間隔が 6 時間で半減期が 7. 9 時間では投与間隔の中に半減期が 0. 76 個あり、3 個以下の時が定常状態ありですから、典型的な定常状態がある薬になります。定常状態の最高血中濃度 (C_{max}) は初回投与時の C_{max} の約 2. 6 倍になっています。



- ①通常は定常状態付近の血中濃度領域で安定した薬効が期待できる薬になりますから、血中濃度が図中の赤枠領域(定常状態域)に入ったあたりから安定した薬効が期待できるはずですが。
- ②ポララミンの用法は1日1回～4回となっていますから、1日1回でも薬効が期待できると言えます。つまり図中の第1回目のピーク付近(一番左の低いピーク)でも効果があることになります。
- ③第1回目のピークでも効果があるならば、薬の有効域を図の定常状態領域からぐっと青線付近まで引き下げて考えないと用法設定の説明がつかなくなります。
- ④以上からクロルフェニラミンは有効域が広い薬だということが確認できます。逆に言うと安全域が広くて、問題となる副作用が少なさそうな薬になります。

まとめると軽い鼻水症状には1日1回頓用的に使っても良いし、しつこい痒みには1日3～4回と持続性を持たせるような使い方をしてよい薬と考えるのが妥当だと思われま。知らないだけでこのように有効域がかなり広い薬は結構あるのかもしれない。

2) 抗ヒスタミン薬には抗コリン作用もあるので…

ここからは私のちょっとひねった薬学的空想論になりますので、ご注意ください。

クロルフェニラミンを始めとする抗ヒスタミン薬は抗コリン作用も併せもっていますが、あくまでも抗ヒスタミン作用が主体の薬なので抗コリン作用は純粋な抗コリン薬よりは弱いはずですが。そして抗ヒスタミン作用と抗コリン作用を示す血中濃度は果たして同じでしょうか？多分、違うはずだと考えてみます。また抗コリン作用には腺分泌抑制作用や気管支収縮抑制作用があるため、鼻水止めや咳止めにも応用が効きそうです。

そのような前提から空想するとクロルフェニラミンの薬理作用は、低い血中濃度レベルでは**弱い**抗コリン作用が最初に発揮されはじめ、ある程度高い血中濃度レベルになってから(つまり定常状態付近になってから)抗ヒスタミン作用が十分に効き始めるのではないのでしょうか？

まとめると『**風邪の初期症状の鼻水や咳には弱いながらも抗コリン作用が抑制的に働き1日1回の血中濃度でも効果がでる**(図中の青のくくり：もちろん重い症状には効果がない)。そして**1日3回などの定常状態を生じるような投与方法で高い血中濃度をキープして、やっと十分な抗ヒスタミン作用**(図中の赤のくくり)が出てきて、**蕁麻疹や皮膚炎に伴う掻痒やアレルギー性鼻炎に対応できるようになる**』となります。

以上、クロルフェニラミンの1日1回～4回という用法の幅広さは、抗ヒスタミン作用と弱い抗コリン作用の効果発現血中濃度の違いで説明できるのではないかという薬学的空想話でした。(終わり)