

2021年9月28日放送

薬物治療に役立つ臨床薬理学の基礎知識

国立成育医療研究センター 研究開発監理部
開発企画主幹 中村 秀文

臨床薬理学は大きく分けて薬力学と薬物動態学に分けることができます。薬力学とは、体の中の作用部位に到達した薬に対して細胞、臓器や体がどのように反応するか、を検討する学問です。レセプター近くの濃度への反応性の研究や、薬のレセプターなどの遺伝的な変異の効果への影響を検討するのがその代表例です。一方、薬物動態学とは薬を投与した後、どのように吸収され、全身の臓器に分布し、その後どのように代謝され排泄されるか、つまり血中濃度がどのように推移し作用部位にどう到達して消失していくか、を検討する学問です。今日は、薬物治療の際に知っておくと役立つ、薬物動態学の基礎知識について時間の許す範囲でご紹介します。英語では吸収は absorption、分布は distribution、代謝は metabolism、排泄は elimination ですから、専門家は薬物動態のことをこれらの頭文字 ADME をとってアドメと呼ぶこともあります。薬物動態が解って初めてその薬の投与量や投与間隔を決定することができるため、皆さんが使っている薬の多くで薬物動態が評価されています。適応外の医薬品、特に成人でしか投与経験がないような医薬品では、このような薬物動態の情報がないため、子どもの投与量を科学的に決定することが困難です。体重や体表面積などを用いた換算式で推測してきましたし、最近ではコンピューターシミュレーションもできるようになってはきましたが、まだまだ完璧ではありません。適切な投与量の決定のためには薬物動態を調べておく必要があることは肝に銘じておいてほしいと思います。

血中濃度は多くの場合は血清もしくは血漿で測定されますが、タクロリムスやシクロスポリンのように全血で測定されるものもあります。実際に効果を発揮するためには薬物は作用部位に到達せねばならず、その作用部位での濃度が有効性や安全性と関係するわけですが、作用部位の濃度を測定することはほとんどの場合は困難です。例えば循環器系の薬について、心臓の心筋内の濃度を測るなんてできないですよ。このため作用部位の濃度と相関すると考えられる血中濃度

で代用して、評価することが多いわけです。

薬物血中濃度モニタリング、TDM ともいいますが、それをしないといけない薬と、しなくてすむ薬の違いは何でしょうか。

TDM が必要とされる薬は一般的には有効血中濃度の幅が狭くて、かつそれを少し超えるだけで副作用が出る、あるいは外れると効果が出ないような薬で、かつ血中濃度の上に個人差が多い薬です。抗菌薬や抗てんかん薬のように、血中濃度が十分に上がっているのに効いていないのか、血中濃度が十分に上がっていないからによって、用量や薬物選択を変えないといけないような薬で、良く TDM が行われます。また抗てんかん薬では、長期投与して長く発作がない場合に、薬の血中濃度がしっかりと高いからてんかん発作が抑えられているのか、それとも低いけれど発作がない

のかによっても、薬の投与量や中止時期の判断が変わってきます。一方、TDM を必要としない薬の多くは、一定の投与量を投与していれば概ね効果が出る、すなわち人によって血中濃度にさほどばらつきがない、あるいはばらつきがあっても、有効性や安全性に問題がないような薬です。

TDM を行う薬では、何故投与後に採血する時間が、薬によって異なるのでしょうか。

投与後比較的速やかに体全体に分布する薬であれば、血中濃度と作用部位の濃度が相関するために、血中濃度は比較的良く効果や安全性と相関すると考えられます。一方、例えばジゴキシンは筋肉などの臓器に多く分布しますが、投与後に全身臓器への分布が終了するのに 12 時間程度かかるため、投与後 12 時間より早く採血した血中濃度は、分布が終わる前の値であり、作用部位濃度との相関がなく評価にあまり使えないのです。高いからと言っても副作用が出るというわけではなく、また値が有効血中濃度であるからといっても、投与量が十分であるとは限らない、ということがいえます。

投与後どの時期の血中濃度が最も効果と相関するかについては様々な研究が行われ、その結果、それぞれに薬について、どのタイミングで血中濃度測定をするべきかが定められています。ジゴキシンの投与後 12 時間以降、また薬によっては投与後 2 時間後とか投与直前などのように採血時間が規定されているのにはこのように理由があるので、必ず守って採血するようにしてください

何故、臨床に臨床薬理学が必要か

- 適切な投与量・投与間隔・投与期間で投与せねば、
 - 十分な効果を得ることはできない。
 - 副作用が出る可能性がある。
- この薬は効かないと、薬の変更や他剤の併用を行うことがあるが、
 - 本当に、適切な薬を使っているか？
 - 適切な投与量・投与間隔で使っているか？
 - 薬の数が増えれば、副作用のリスクも増える

吸収 ⇒ 分布 ⇒ 代謝・排泄
体全体に分布
標的となる臓器・組織の濃度が効果と相関 **薬物動態学**

個人差(トランスポーターやレセプターの
遺伝的な多型等も知られている)
で薬剤反応は異なる **薬力学**

薬物血中濃度モニタリングTDMが必要な薬

1. 治療域が狭く中毒域の差があまりない薬物
2. 血中濃度の上り(薬物動態)に個人差が大きい薬
3. 治療効果が不十分な場合、それが投与量の不足なのか、薬の選択の誤りなのかを早急に判断する必要のある薬
4. 発作予防に用いる抗てんかん薬のように薬物の効果を判定するのが困難な薬
5. 科学的根拠のある有効治療血中濃度が定められている薬

い。また一部の薬については食前、食後など、食事によって薬物動態が大きく変わる薬もあります。

薬物動態を規定する 3 つの大きな因子は

- ・投与量
- ・分布容積
- ・それからクリアランス です。

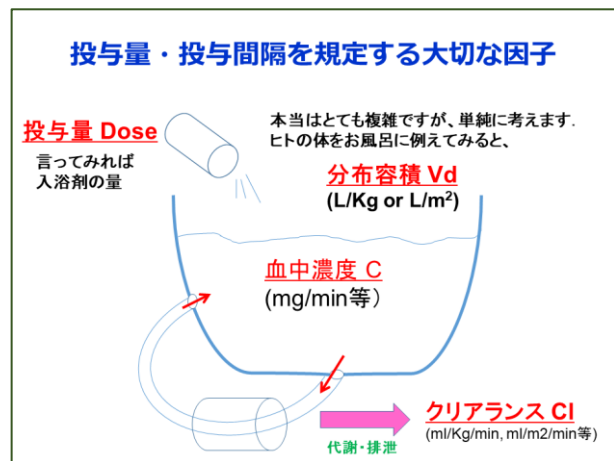
薬の半減期や、血中濃度等は、これらの因子から算出することが可能です。

投与量は体をお風呂に例えらるとお風呂に入れる入浴剤の量のようなイメージです。分布容積は体全体が血清、血漿あるいは血液であると仮定した場合、例えば全血中濃度を測定する場合には血液と仮定しますが、体全体がどれくらいの血清、血漿、血液の量に相当するかという、いわばお風呂のお湯の量を示すような仮想的な値です。投与後、体への分布が終了した後の血中濃度は、ざっくりというと、投与量を分布容積で割った値、になります。まさにお風呂に入浴剤を入れてかき混ぜた後のお湯の中の入浴剤の濃度と同じです。細胞外液に主に分布するアミノグリコシド系抗菌薬ゲンタマイシンでは、細胞外液の割合が大きいほど体重当たりの分布容積が大きくなりますから、細胞外液量の割合が高い早期産児では、年長小児などに比べてゲンタマイシンの分布容積が大きくなるために、体重当たり投与量を大きくしないと、同じ最高血中濃度を得ることができないわけです。

一方、代謝・排泄の指標であるクリアランスは、このように体全体が血清、血漿もしくは血液だったとした場合の、薬を代謝・排泄する能力を現す値で、言ってみればお風呂のお湯から入浴剤を抜いていくような能力の指標です。

薬の半減期は、分布容積に比例します。これは、お風呂にたくさんお湯が入っていると、なかなか入浴剤をすべて除去ことが難しく、お湯の量が少ないと簡単に除けるというイメージです。また半減期はクリアランスには反比例します。代謝・排泄の能力が高ければすぐ薬を除去することができる、すなわち半減期は短くなる、一方クリアランスが低ければなかなか薬は除去できない、すなわち半減期は長くなるのです。

先ほどのゲンタマイシンは主に腎臓から排泄される薬ですから、腎機能の未熟な早期産児では、クリアランスが低くなります。細胞外液量が多く分布容積が大きいいうえに、クリアランスも低い



わけですから、半減期は年長小児よりかなり長くなります。早期産児でゲンタマイシンの投与間隔を長くするのはこのような薬物動態の特徴を踏まえてのことなのです。

ゲンタマイシンはあくまで一例ですが、それぞれの薬でその分布や代謝のされ方が成長・発達によりどう変わるかを踏まえて、容量・投与間隔の調節が必要となります。

腎機能障害などがある場合はどうでしょうか。心配で何となく最初から投与量をさげなくなるかもしれません。しかし、腎臓から主に排出されるゲンタマイシンのような血中濃度をしっかり高くしたい薬では、腎機能が低くても初回の投与量は変更せず同じ投与量を投与しなくてはなりません。なぜなら、腎機能が悪くても分布容積には変化がないからです。

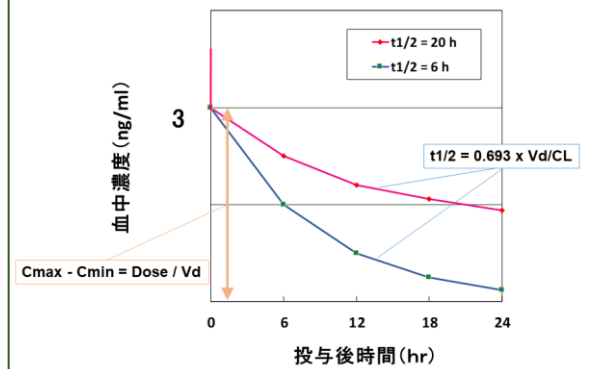
したがって、同じ投与量を投与して血中濃度はしっかり上げておきたいと考えます。一方、腎機能が落ちている、すなわちクリアランスが落ちていて、半減期は長くなっていますから、投与間隔を長くするのが一般的です。一方、腎機能や肝機能によってあまり投与量を気にしなくてよいような薬もあります。このような細かい調節をせずに一律に例えば腎排泄の薬でクレアチンクリアランスによって

例えば50%減量するなどとされていることもあります。このような薬は、血中濃度の変化がさほど有効性や安全性に影響しないため、ゆるやかな減量の規定になっています。

早産児へのゲンタマイシン投与量は成熟児や年長児と比べて、

- 主に腎排泄⇒腎機能が未熟
-クリアランスは低い
- 水分率が高い
-分布容積(体重当たり)は大きい
- 半減期 ($t_{1/2} = 0.693 \times Vd/CL$) は?
-長くなる ($t_{1/2} = 0.693 \times Vd \uparrow / CL \downarrow$)
-投与間隔を長めにとる。
- 最高血中濃度を有効血中濃度に入れるためには、投与量(体重当たり)を
-多くしなくてはならない ($C_{max} - C_{min} = Dose / Vd \uparrow$)

半減期の違いと血中濃度推移



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>