

F1 薬物の体内動態パラメータ値とその特徴づけ

—病態変化に伴う血中非結合形濃度の予測への応用

我が国において臨床的に利用可能な薬物の中で、信頼できると考えられる体内動態(PK)パラメータ値が報告されている薬物について、PKパラメータの特徴づけ(変動要因の明確化)を行った結果(〔A〕:薬物の動態パラメータとPKシート)と各薬物のPKパラメータの予想される変動因子とその病態変化に伴う動きをTable(〔B〕:1111~2332)にまとめました。さらに、病態の変化に伴い CL_{intX} , Q_X , fu_B がそれぞれ変化した場合における各薬物の予想される血中総濃度・非結合形濃度推移を投与ルート(静脈内・経口)と投与方法(急速・持続点滴投与, 単回・繰り返し経口投与)別に図示しました(〔C〕:繰り返し投与では投与間隔と薬物の半減期の関係から蓄積しない場合があります, その場合は単回投与の繰り返しとなるので, 注意しましょう)。また, PKの特徴づけが同一の(同一Table番号である)薬物を〔D〕表にまとめました。

以下に今回用いた各薬物の動態パラメータとPKシート〔A〕(PKの特徴づけ)についてこのシートの上段から説明します。PKシートは文献値, 基本パラメータ, 二次パラメータと特徴づけの4つのパートで構成されています。

F1・1 【文献値】について

1. 記載したPKパラメータは基本的に“Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics (9~13th edition)” (McGraw-Hill)のAppendix (Pharmacokinetic Data Table)に掲載されている薬物のPKパラメータ値で, かつ日本で販売されている薬物(医薬品医療機器総合機構(PMDA)のHP¹⁾で添付文書が掲載されている)を抽出し, “文献値”として以降の解析に用いました。一部, おもに新薬に関しては審査報告書や引用文献にさかのぼってPKパラメータ値を検索・解析した薬物情報(薬物治療塾のHP²⁾)を引用しました。血漿あるいは血清中薬物総濃度を用いてパラメータ値が算出されている場合, $CL_{tot}(p)$, $V_d(p)$ と記載しました。
2. “文献値”の中で CL_{tot}/F と V_d/F に○がついている薬物は, 経口投与後の血漿あるいは血清中薬物総濃度を用いてPKパラメータが算出されていたのにも関わらず, 文献に CL_{tot} (mL/min/kg)と V_d (L/kg)として記載されていた薬物です。静脈内投与後のデータが明確でないため(Fが不明か, Fはあるが CL_{tot}/F や V_d/F のみが報告されている場合), これらの薬物については特徴づけを行いませんでした。
3. “文献値”の中で $CL_{tot}(B)$ と $V_d(B)$ としている薬物は, 血漿ではなく全血液中薬物濃度の測定により求めた CL_{tot} (mL/min/kg)と V_d (L/kg)が文献に記載されていた場合で,

血漿データから得られた $CL_{tot}(p)$ や $V_d(p)$ と区別して示しました。

4. B/P (B/P ratio, Blood/Plasma 中の薬物濃度比) は報告が非常に限られているのが現状ですが、血漿パラメータを全血液パラメータに変換するためには必要不可欠な値です。医薬品申請資料や審査報告書 (PMDA の HP¹⁾) を検索すると記載されている場合があります。赤血球への分布データ (血球中薬物濃度か、血球移行率/分布率/分配率; ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の項など) が記載されている場合は、B/P を算出できます (書籍 pp.28-29, ならびに [F2・3 項計算](#) を参照)。

F1・2 【基本パラメータ】について

5. 【基本パラメータ】の中で $CL_{tot}(B)$ (mL/min) と $V_d(B)$ (L) は血漿パラメータではなく血液パラメータです。全血液中薬物濃度、あるいは血漿パラメータと B/P を使い血液パラメータに変換した値です。
6. 【文献値】の $CL_{tot}(p)$ と $V_d(p)$ には体重 (/kg), 体表面積 (/m²), あるいは CL_{cr} (mL/min) 当たりの値が文献に記載されていたため、文献データの主対象であると考えられる平均的な白人健常成人男性 (体重 = 70 kg, 体表面積 = 1.73 m², CL_{cr} = 100 mL/min) を用いて、まず $CL_{tot}(p)$ (mL/min) と $V_d(p)$ (L) を算出しました。ただし、審査報告書に記載されている国内日本人データの場合は、体重 = 60 kg, 体表面積 = 1.6 m² を基準値としました。
7. 次に B/P が報告されている薬物は、6 で算出した $CL_{tot}(p)$ (mL/min) と $V_d(p)$ (L) をそれぞれ B/P で除して血液パラメータに変換し ($CL(B) = CL_{tot}(p)/(B/P)$, $V_d(B) = V_d(p)/(B/P)$), “基本パラメータ” を求めました。
8. B/P が報告されていない場合における血漿パラメータから全血液パラメータへの補正が、今回の改訂で追加された部分です。薬物が血漿中のみに限局している場合は、ヘマトクリット値を便宜的に 0.5 とすると、B/P は 0.5 と最小値になります。つまり、必ず $B/P \geq 0.5$ なので、 $CL_{tot}(B) \leq CL_{tot}(p)/0.5$, $V_d(B) \leq V_d(p)/0.5$ と表現しました。
9. 【基本パラメータ】の血漿中非結合形分率 (fuP) は、文献値の Bound in plasma (%) /100 を 1 から引き、 $fuP = 1 - (\text{Bound in plasma } \%/100)$ により求めました。

F1・3 【二次パラメータ】について

10. 【二次パラメータ】の $CL_R(B)$ は $CL_{tot}(B)$ (mL/min) $\cdot A_e$ (%) /100 で求めました。次に腎外クリアランス ($CL_{eR}(B)$) は肝で消失する薬物の $CL_H(B)$ と、肝以外で消失する薬物 (例えば、レミフェンタニルのような血漿中エステラーゼによる加水分解で消失する場合や、高分子薬物が肝臓や脾臓などの細網内皮系に取り込まれて消失する場合など) の $CL_x(B)$ とに分けて考えることにしました。そのため、肝臓や腎臓以外の消失

機構で消失する薬物は消失機構を可能な限りメモ欄に記載しました。 $CL_R(B) = CL_{tot}(B) \cdot A_e(\%) / 100$, $CL_{tot}(B) - CL_R(B) = CL_{eR}(B)$, 肝臓で消失する場合は $CL_H(B)$, 肝臓以外の臓器 x で消失する場合は $CL_x(B)$, 消失臓器が不明の場合は $CL_{eR}(B)$ のままとしました。

11. 【二次パラメータ】の臓器抽出比 ($E_x(B)$) は臓器 $CL_x(B)/Q_x(B)$ で求めました。 $Q_H(B)$ は平均的な白人健常成人の値として肝血流速度 = 1600 mL/min, $Q_R(B)$ は腎血流速度 = 1200 mL/min を用いて, $E_H(B)$ と $E_R(B)$ をそれぞれ算出しました。
12. 肝代謝型薬物 ($A_e(\%) < 30$ で $CL_{eR}(B)$ が肝臓からの消失を表している場合) で, 経口投与後の F 値 ($F = F_{oral}$) がある薬物では, $1 - F < 0.3$ の場合には $E_H(B) < 0.3$ としました。

F1・4 【特徴づけ】について

13. B/P がなく $B/P \geq 0.5$ の関係を用いて $E_x(B)$ や $V_d(B)$ を算出した場合は, 以下のように特徴づけました (書籍 p.29 参照).

$E_x(B) < 0.3$ か, 肝代謝型薬物で $1 - F < 0.3$ の場合は消失能依存型

$E_x(B) > 0.3$ の場合は特定不能

$V_d(B) < 20$ L の場合は $V_d(B)$ は小さい

$V_d(B) > 20$ L の場合は特定不能

腎臓や肝臓以外で消失する薬物に対して, $CL_x(B)$ と $Q_H(B)$ を使い $E_H(B)$ を求めて PK の特徴づけをすることはできません. 例えばレミフェンタニルのように血中エステラーゼで消失する薬物の場合は, 消失臓器までの運搬過程はありませんから, 血中エステラーゼ活性そのものが $CL_x(B)$ の変動要因となり Capacity-limited 型と判定されます. レミフェンタニルの場合は $CL_{tot}(p)$ が 3500 mL/min/70kg と非常に大きいことから, エステラーゼ活性の capacity はかなり大きいと予想されます. 一方, 主として肝臓や脾臓の細網内皮系で消失する抗体医薬品のトシリズマブの場合は, $CL_{tot}(p)$ は最大 4.4 mL/min (用量依存性がある) であり³⁾, 肝臓や脾臓への血流速度 (それぞれ 1600 mL/min と 160 mL/min⁴⁾) に比較して非常に小さいことから, この場合も Capacity-limited 型と判断できます (なお, 抗体医薬品の PK パラメータは CL と V_d は小さく, A_e や血漿たん白との結合はほとんど無視できることが共通した特徴です). このように腎臓・肝臓以外で消失する薬物の特徴づけに関しては, その消失機構ごとに関与する変動要因を考慮することが重要となります.

14. $A_e(\%)$ (文献値), 算出した臓器抽出比 ($E_x(B)$, 二次パラメータ), $V_d(B)$ (基本パラメータ), fuP (基本パラメータ, fuB の特徴づけはその変化率をもとに評価しますが, それは fuP の変化率と同一であるため, ここでは fuP を使いました. 書籍 p.7 参照) をもとに, [表 F1・1](#) の①~④にそれぞれ示した Range を基準として各薬物を Code (コー

ド) 分けして体内動態の特徴づけを行い、その値をもとに Number により分類しました (表 F1・2 (A), (B)). この分類は各薬物の体内動態の大まかな特徴づけを目的としていますので、例えば A_e について考えてみますと、30%以下であれば主として肝代謝、70%以上であれば主として腎排泄により消失する薬物であると便宜的にとらえているため、絶対的な分類ではありません。傾向を示すと考えてください。各薬物は PK シート [A] の【特徴づけ】欄右端に記載されている 4 桁の Table 番号 (表 F1・1 の①~④のパラメータについて各コードごとの Number) により PK の特徴づけがなされています (表 F1・2 (A), (B)).

- ① A_e (消失臓器, elimination organ : 特徴づけ Table 番号 1 桁目, 腎排泄 vs 肝代謝)
- ② $CL_{tot}(B)$ (臓器抽出比 $E_x(B)$: 特徴づけ Table 番号 2 桁目, Capacity-limited vs Flow-limited). クリアランスの特徴づけの流れは表 F1・3 (A), (B) に示しました。
- ③ $V_d(B)$ (特徴づけ Table 番号 3 桁目, 大 > 50 L vs 小 < 20 L)
- ④ 血漿中非結合形分率 (fuP : 特徴づけ Table 番号 4 桁目, binding sensitive < 0.2 vs binding insensitive 0.2~1.0)

例 : Table 番号が 1121 に分類される薬物の場合

1121 の 1 桁目 : 1 ; A_e (%) < 30, H, 肝代謝型薬物

1121 の 2 桁目 : 1 ; $E_H(B)$ < 0.3, C, 消失能依存型

1121 の 3 桁目 : 2 ; $V_d(B)$ = 20 - 50 L, M, 中間型

1121 の 4 桁目 : 1 ; fuP < 0.2, S, 血漿中たん白結合依存型

15. 肝代謝型薬物 (A_e (%) < 30) と腎排泄型薬物 (A_e (%) > 70) の特徴づけの流れを、それぞれ表 F1・2 (A), (B) と表 F1・3 (A), (B) にまとめました。腎・肝混合型薬物については複雑になり、あわせて肝疾患や腎疾患などの単独疾患では、PK の変化が小さいという点から特徴づけの対象としませんでした。
16. [B] にそれぞれの Table 1111~2332 に入るそれぞれの薬物について、各 PK パラメータの変動因子と病態の変化 (CL_{intX} , Q_x , fuB の増減) に伴って予測される各体内動態パラメータ ($V_d(B)$, C_{B0} , $CL_{tot}(B)$, $AUC_{iv}(B)$, $C_{Bss(iv)}$, $CL_{po}(B)$, $AUC_{po}(B)$, $C_{Bssave(po)}$, k_{el} , $t_{1/2}$) の変化について矢印で示しました。例として肝代謝型 Flow-limited 型薬物の変動因子について Table 1331 を示しましたが、この表の最下段には総濃度測定により TDM を行う場合に、fuB の変化に伴い治療域が変わる場合について示しました。例えば、Table 1331 の Flow-limited 型薬物を fuB が上昇している患者 (病態の変化や薬物相互作用などにより) に IV あるいは PO 投与後の定常状態における総濃度の変化は非結合形濃度の変化を反映していません。この場合では総濃度に基づく治療域を下げる必要があります (fuB の上昇により、IV 投与後では C_{Bss} は変化しませんが C_{Bssf} は上昇するため、総 C_B に基づく治療域は低下させる必要があります。一方、PO 投与後では

$C_{Bssavef}$ は変化しませんが, C_{Bssave} は低下してしまうので, この場合も総 C_B に基づく治療域は低下させる必要があります). これらの結果を用いて, 血中総濃度・非結合形濃度の時間推移を投与ルート (経口・静脈内) 別に単回投与と繰り返し投与を想定して, [\[C\]](#) に図示しました. ただし, 繰り返し投与しても投与間隔が半減期の 4~5 倍以上の場合は, C_B が蓄積しないため単回投与と同様の動きをするので (単回投与の繰り返し, とくに抗がん剤のプロトコールなどで多い), 各薬物の投与方法ごとに個別に判断してください. なお, $V_d(B)$ や $CL_{tot}(B)$ が中間型に分類される場合の k_{el} の決定因子については A4・3 項 g (書籍 p.67) に考え方が述べられています. 病態の変化により各 PK パラメータが変化したとしても, その変化の程度は小さいと予想される場合は [\[B\]](#) の矢印に (括弧) をつけて示しましたが, ほとんど変動しないとして $CL_x(B) = CL_x(B)$, $V_d(B) = V_d(B)$ と表現し, k_{el} の変化で考察して良いのではないかと考えます.

17. [\[D\]](#) 表には特徴づけ後, 同一 Table 番号である (体内動態の特徴が同一である) 薬物をまとめました. 同一番号である薬物の各 PK パラメータの変動因子は共通することから, 病態による変化も同様であると考えられます.

F1・5 薬物の動態特性の臨床応用

18. 次に薬物の動態特性を病態時の薬物治療へ応用する場合の例として, 静注製剤も経口製剤 (錠剤) も使用可能であり, 抗不整脈薬として頻脈性の不整脈に使われることの多い Ca チャネル拮抗薬のベラパミルについて, 肝硬変患者に使用するときの体内動態の変化や投与量について考察していきます. ベラパミルは光学異性体のラセミ体として投与されますが, (−) 体のほうが活性が高く, CL_{tot} や CL_{po} は光学異性体間で異なり ((−) 体 > (+) 体)⁵⁾, 複雑な体内動態を示します^{5~8)}. また, 活性代謝体であるノルベラパミルも血管拡張作用を示しますが, 心拍数や P-R 間隔には直接的な影響はないとされています. P-R 間隔の変化は血漿中ラセミ体ベラパミル濃度と非常に高い相関性 ($P < 0.001$, $\Delta PR = 0.65 \cdot C_p - 2.3$) を示すため⁷⁾, 今回は肝硬変患者にベラパミルを IV と PO で投与後のラセミ体の動きを考えていきます. また, ベラパミルは代謝酵素 CYP3A4 と排出トランスポーター P 糖たん白の基質であり, かつ強力な阻害薬です. 血漿中の主結合たん白はアルブミンと α_1 -酸性糖たん白です⁵⁾. 通常, 病態時には Table [\[B\]](#) 1111~2332 に予想したような CL_{intx} , Q_x , fuB が単独で変化するのではなく, 同時に複数のパラメータが変化する場合が多いと考えられます. 肝硬変患者の場合でも

- ① Q_H と CL_{intH} の低下
- ② アルブミンや α_1 -酸性糖たん白などの血漿中の薬物結合たん白の合成低下による fuB の上昇
- ③ 門脈大静脈シャント形成による初回通過効果の回避と F の上昇

などが同時に起こる可能性があります。

a. ベラパミルの PK の特徴づけと変動要因

まず、肝硬変患者におけるベラパミルの PK の変化を予測するために、ベラパミルについて“Goodman & Gilman の薬理書”に記載されている PK パラメータを用いて、その特徴づけを行いました ([\[A\]](#))。

- * $A_e = 3.0\%$ (Hepatically eliminated drug)
- * $CL_{tot}(B) = 15 \text{ mL/min/kg} \cdot 70 \text{ kg}/0.89 (=B/P) = 1180 \text{ mL/min}$
- * $CL_H(B) = 1180 \cdot 0.97 = 1144 \text{ mL/min}$
- * $E_H(B) = 1144/1600 = 0.72$ (Flow-limited drug)
- * $V_d(B) = 5.0 \text{ L/kg} \cdot 70 \text{ kg}/0.89 (=B/P) = 393 \text{ L}$ (Large)
- * $fuP = 0.1$ (binding sensitive drug)
- * $t_{1/2} = 2.4 \text{ h}$ (経口の場合は 1 日 3 回投与が標準的投与方法ですので、連続投与後の蓄積係数 = 1.3 と計算されますが、実際には 2 倍以上の上昇が報告されています。)

以上の PK の特徴づけからベラパミルは肝代謝型で $CL_H(B)$ は Flow-limited, $V_d(B)$ は大きい薬物であり、binding-sensitive であるので [Table 1331](#) に分類されます。同様の体内動態の特徴をもつ循環器系薬物にはプロプラノロール、プロパフェノン、ヒドララジンなどがあり ([\[D\]](#) 表), これらの薬物についても肝硬変患者ではベラパミルと同様の体内動態の変化が認められる可能性があります。

b. 肝硬変によるベラパミルの PK 変化：予測

次に、ベラパミルを IV と経口 (PO) 投与後におけるそれぞれの PK パラメータの変動因子を明確にしました ([\[B\]](#) の [Table 1331](#) 参照)。IV と PO 投与後の $CL_{tot}(B)$ と $CL_{po}(B)$ の変動因子が異なるため、病態による影響も投与経路ごとに異なることに注意しましょう。

- * $CL_{tot}(B) \approx Q_H(B) \downarrow$ (Q_H が低下する肝硬変のような病態では低下する可能性)
- * IV 投与後の効果に影響する C_{Bssf} や $AUC_f(B)$ を決定する
 $CL_{totf}(B) \approx Q_H(B) \downarrow / fuB \uparrow$ (肝硬変患者では Q_H は低下し、一方で fuB は上昇する可能性があり、これらの変化はともに $CL_{totf}(B)$ を低下させ、 C_{Bssf} や $AUC_f(B)$ は上昇する方向に動く)
- * $CL_{po}(B) \approx fuB \uparrow \cdot CL_{intH}(B) \downarrow / F_a$ (肝硬変患者では fuB と $CL_{intH}(B)$ の影響が逆方向に働くため、 $CL_{po}(B)$ はそれぞれの影響の程度により増減する可能性)
- * 経口投与後の効果に影響する $C_{Bssavef(po)}$ や $AUC_{pof}(B)$ を決定する
 $CL_{pof}(B) \approx CL_{intH}(B) \downarrow / F_a$ (肝硬変患者ではベラパミルの主代謝酵素である CYP3A4 活性は低下するため、 $C_{Bssavef(po)}$ や $AUC_{pof}(B)$ は上昇する可能性)
- * $V_d(B) \approx (fuB \uparrow / fuT) \cdot V_T$ (肝硬変患者では上昇する可能性)
- * 負荷投与後の C_{Bof} を決定する $V_{df}(B) \approx V_T / fuT$ (肝硬変患者では大きな変化は認めら

れない可能性)

- * $t_{1/2} \approx 0.693 \cdot fuB \uparrow \cdot V_T / (fuT \cdot Q_H(B) \downarrow)$ (肝硬変患者における fuB の上昇や $Q_H(B)$ の低下はともに $t_{1/2}$ を延長させる可能性)

c. 肝硬変によるベラパミルの PK 変化：文献調査（予測の妥当性評価）

次に、文献検索 5~9) を行い、これらの予測の妥当性について臨床試験との比較を試みました。まず、ベラパミルの $CL_{tot}(p)$ については肝血流速度との良好な相関性が報告されており ($CL_{tot}(p) = 0.87 \cdot \text{肝血流速度}$, $r = 0.99$ ⁸⁾), 予測したように Flow-limited 型の薬物であることが確認できました。ここからは肝硬変患者と健常成人について安定同位体ラベル化したベラパミルを IV と PO で同時期に同一対象者に投与して得られた PK パラメータをもとに考えていきます (表 F1・4)⁷⁾。

血漿中たん白結合については、この論文⁷⁾ では肝硬変患者のデータのみが報告されていたため、その後に報告された *in vitro* 系の血漿中たん白結合実験結果⁹⁾ をもとに考察しました。文献 9) は年齢と性別を肝硬変患者とマッチさせた健常人血漿を用いて比較しています。その結果、健常成人に比較して肝硬変患者では fuP が 9.9% から 16% へ約 1.6 倍上昇することが報告されていました ($fuB^{IM}/fuB^N > 1$, A1・2 項, 書籍 p.4 参照)⁹⁾。以下に文献 7) で報告された PK パラメータの変化を示しました。次いで健常成人の B/P から想定された各 PK パラメータの決定因子をもとに、肝硬変患者における変化について考察しました。

- ① $CL_{tot}(p)$ (37.0 L/h vs 75.5 L/h; 肝硬変患者/健常成人の比=0.49) は約 51% 減少
* 肝硬変患者で $Q_H(B)$ が 49% へ低下していた可能性がある。
- ② $CL_{po}(p)$ (78 L/h vs 382.8 L/h; 肝硬変患者/健常成人の比=0.20) は 80% 減少
* fuP は肝硬変患者では 1.6 倍へ上昇していたので、 CL_{intH} (CYP3A4 活性や P 糖たん白活性) は 12.5% へ低下していた可能性がある。
- ③ $V_{d\beta}$ (12.1 L/kg vs 6.8 L/kg; 肝硬変患者/健常成人の比=1.8 倍) へ上昇
* 肝硬変患者では fuP が約 1.6 倍上昇したので、その上昇が $V_{d\beta}$ の上昇へ反映しているものと考えられる。
- ④ $t_{1/2}$ (14.2 h vs 3.7 h; 肝硬変患者/健常成人の比=3.8 倍) へ延長
* 肝硬変患者では CL_{tot} の低下と V_d の上昇により、 k_{el} が約 18~27% へ低下した可能性がある。
- ⑤ F (52.3% vs 22%; 肝硬変患者/健常成人の比=2.4 倍) の上昇
* $F = CL_{tot}(B)/CL_{po}(B) = Q_H(B) / (fuB \cdot CL_{intH}(B)/F_a)$ と表現できるので、肝硬変患者では $CL_{tot}(B)$ ($Q_H(B)$) は半減していたが、 $CL_{po}(B)$ は 20% (うち $CL_{intH}(B)$ は 12.5% へ低下) へより大きく低下したため、 F が上昇したと考えられる。

これらの文献調査により、各 PK パラメータの肝硬変による変化についてそれぞれの PK パラメータの変動要因に基づく予測の妥当性を確認しました。

d. 肝硬変による非結合形ベラパミルの PK 変化：予測

そこで次に、肝硬変患者における非結合形の PK パラメータの変化について考察を進めました。

- ① $CL_{totf}(B) = CL_{tot}(B)/fuB$ (肝硬変患者/健常成人の比 = $0.49/1.6 = 0.31$)
 $AUC_{iv}(B) = Dose(iv)/CL_{tot}(B)$ (肝硬変患者/健常成人の比 = $1/0.49 = 2.0$)
 $AUC_{ivf}(B) = Dose(iv)/CL_{totf}(B)$ (肝硬変患者/健常成人の比 = $1/0.31 = 3.2$)
- ② $CL_{pof}(B) = CL_{po}(B)/fuB$ (肝硬変患者/健常成人の比 = $0.2/1.6 = 0.125$)
 $AUC_{po}(B) = Dose(po)/CL_{po}(B)$ (肝硬変患者/健常成人の比 = $1/0.2 = 5.0$)
 $AUC_{pof}(B) = Dose(po)/CL_{pof}(B)$ (肝硬変患者/健常成人の比 = $1/0.125 = 8.0$)
- ③ $t_{1/2} \approx 0.693 \cdot fuB \uparrow \cdot V_T / (fuT \cdot Q_H(B) \downarrow)$ (肝硬変患者/健常成人の比 = $1.6/0.49 = 3.3$).

肝硬変患者では健常成人に比較して IV 投与後より PO 投与後のほうが血中総濃度 ($AUC(B)$ や C_{Bssave}) の上昇率が大きく (2 倍 vs 5 倍), さらに肝硬変患者では効果に影響する非結合形濃度は IV 投与後では $C_{Bssf(iv)}$ や $AUC_f(B)$ は約 3 倍, 経口投与後では $C_{Bssave(po)}$ や $AUC_{pof}(B)$ は健常成人の約 8 倍へ上昇することが予想されます. つまり肝硬変患者では静脈内投与でも経口投与でも健常成人と同様の定常状態における平均血中非結合形濃度を保つためには, 投与量の減量が必須となると考えられます. また半減期も長くなりますので, 肝硬変患者で血中濃度を治療域に保つためには, 減量とともに投与間隔の延長が必要になると考えられます.

e. 病態時における血中非結合形濃度予測に基づく投与設計の手順

以上のように薬物の PK の特徴づけと病態時における文献情報を組み合わせることにより, 病態時における非結合形濃度の動きを比較的定量的に予測できる可能性があります. 薬物の PK 特性を活かした投与設計の手順をまとめますと以下ようになります.

- ① 個々の薬物の PK パラメータの特徴づけを行う
- ② 各 PK パラメータの変動要因を明確にする ([Table 1111~2332](#))
- ③ 病態時における各変動要因の変化について文献を検索する
- ④ 薬理効果, 副作用に影響する非結合形濃度の動きを予測する
- ⑤ 非結合形濃度-効果・副作用の関係を調べる

PK-PD 関係の考慮は投与設計に重要となりますが, 現実的には非結合形濃度の測定はほとんどなされておらず, 効果・副作用についても適切なバイオマーカーが確立していない場合が多いので, 5 に関しては今後の課題といえます. しかし, 1~4 に関しては現在多くの情報が利用可能になってきていますので, 臨床の現場でも PK の特徴づけを利用することにより, 常に非結合形濃度の動きを予想しながら投与設計をすることが可能です. とくに TDM 対象薬物に関しては総濃度のみを測定する場合がほとんどですので, 総濃度と非結合形濃度の動きにギャップが生じる場合 (binding-sensitive 薬物で fuB が病態により変化する場合, 例えば, 腎不全時のフェニトインやバルプロ酸など) の血中濃度のように, TDM 時の

治療域を病態により変化させて考える必要がある場合は、とくに総濃度の解釈に注意して治療計画を立案することが非常に重要となってきます。

このような薬物の動態特性を利用した最適な投与設計を行うためには、薬物の血漿中濃度ではなく全血液中濃度をもとにした正しいPKの特徴づけが基本となります。そのためにはIV投与後のPK情報とともに、B/Pに関する情報が必要不可欠です。今回のPKシートではB/Pを見つけることができた薬物は約25%のみで、現在のところB/Pの報告は非常に限られています。B/Pはラベル体を用いれば*in vitro*系の実験で比較的容易に求めることができますので、今後新薬情報には必ず記載されていることが望まれます。

文 献

- 1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 医療用医薬品 情報検索
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (2023.6.6)
- 2) 薬物治療塾
<https://plaza.umin.ac.jp/~juku-PT/summaryD.html> (2023.6.6)
- 3) 飯田理文, 高分子医薬品の体内動態. ファルマシア 2018 ; **54** : 425 – 429.
- 4) 斉藤正之, 寺林秀隆, 和田勝則ら, パルスドロッパー複合装置による門脈・脾血流速度, 血流量測定の臨床的意義. 肝臓 1984 ; **25** : 1281 – 1287.
- 5) McTavish D, Sorkin EM, Verapamil: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. *Drugs* 1989 ; **38** : 19 – 76.
- 6) Hamann SR, Blouin RA, McAllister RG, Clinical pharmacokinetics of verapamil. *Clin Pharmacokinet* 1984 ; **9** : 26 – 41.
- 7) Somogyi A, Albrecht M, Kliems G, Schäfer K, Eichelbaum M, Pharmacokinetics, bioavailability and ECG response of verapamil in patients with liver cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1981 ; **12** : 51 – 60.
- 8) Woodcock BG, Rietbrock I, Vóhringer HF, Rietbrock N, Verapamil disposition in liver disease and intensive-care patients: kinetics, clearance, and apparent blood flow relationships. *Clin Pharmacol Ther* 1981 ; **29** : 27 – 34.
- 9) Giacomini KM, Massoud N, Wong FM, Giacomini JC, Decreased binding of verapamil to plasma proteins in patients with liver disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984 ; **6** : 924 – 928.