

薬物動態学を使いこなす！

薬の特徴を把握して服薬指導に役立てよう

～体内動態で見分ける薬の特徴～

第1回 令和8年1月27日

一般社団法人服薬ケア医療学会

理事長 岡村 祐聰

筑西薬剤師会学術講演会 CO I 開示

岡村祐聰

演題発表に関連し、開示すべきCO I 関係にある企業などはありません。

この講座で目指すもの

- ・薬物動態学を日々の業務の中で役立ててほしい
 - ・お勉強としてではなく、臨床で役立つ「考え方」として活用できるようになってほしい
- ・お薬を体内動態の違いから、「こんな薬」と特徴づけて把握できるようになろう
 - ・薬の特徴を把握する際に、キャラクタライズするためのポイントを理解してほしい
- ・添付文書やインタビューフォームのデータから、その薬が患者さんの体の中で、どこにあり、どのように動き、どのように消えていくのか、イメージできるようになってほしい

「薬物動態学」には限界がある

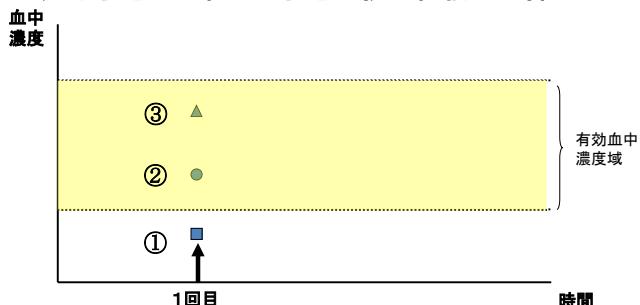
- ・薬物動態学とは、すべてが推論の上に成り立っている学問である
- ・教科書に書いてある理論や数式は、実際の人間の身体にそのまま当てはめることはできないし、計算結果が正しいことを証明することもできない
- ・薬についての様々なパラメータは、多くの場合(実測値を除き)、絶対的なものではない。あくまで**目安**である
- ・したがって、**目の前の患者さんの体内で、文献や添付文書に書いてある数値通りになっていると捉えてはならない**。

しかし、「薬物動態学」は臨床において意味を持つ

- ・医師はすべてを「実際の目の前の患者さんの様子」から判断する。「添付文書にこう書いてあるから」という判断は絶対にしない
- ・しかし実際に副作用と考えられる害反応が表れているときに、「血中濃度が高すぎるのかもしれない」と予測できることは、判断するにあたり、大きな材料となるはずである
- ・もしくは、「血中濃度が高くなる可能性がある」と予測することで、起きるかもしれない害反応を未然に防ぐことができる
- ・実臨床においてわかつることは、**投与された量**(体内的薬物量ではない)だけであって、ごく限られた薬を除き、血中濃度すら測ることはできない
- ・しかし「血中濃度が高い(低い)のではないか」「このまま投与を続けたのでは、危険なのではないか」と予測できるならば、それは臨床的に大きな意味がある

血中濃度を測ることができると
仮定して、その場合の投与量の
決め方について、こんな例で考
えてみましょう

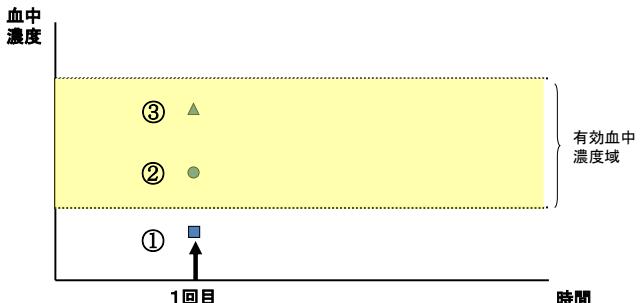
定常状態と思われる状態で投与直前での採血



- もし①だった場合、副作用がみられなければ、投与量を増やす提案ができる

1) Dr.Hirayama のスライドより

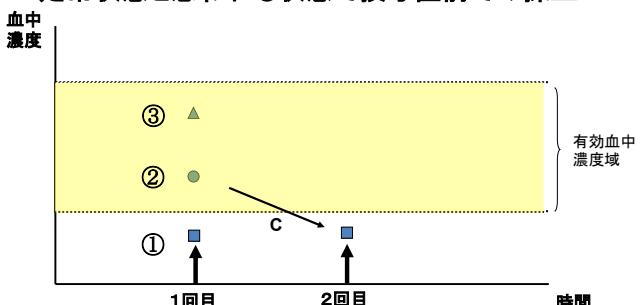
定常状態と思われる状態で投与直前での採血



- もし①だった場合、副作用がみられなければ、投与量を増やす提案ができる
- ②又は③だった場合、副作用がみられなければ、そのままの量を維持できるであろう

1) Dr.Hirayama のスライドより

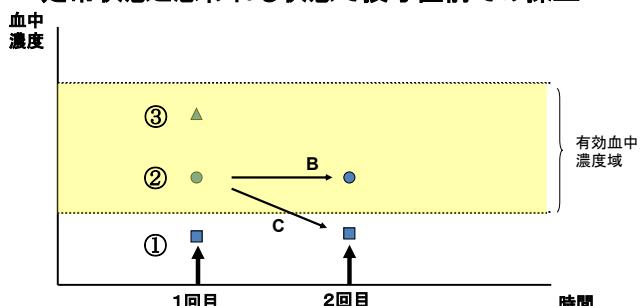
定常状態と思われる状態で投与直前での採血



- 2回目の採血でCのように下がっていた場合、副作用がなければ、投与量を増やす提案ができる

1) Dr.Hirayama のスライドより

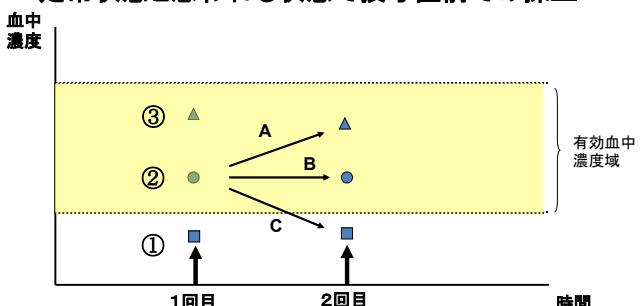
定常状態と思われる状態で投与直前での採血



- 2回目の採血でCのように下がっていた場合、副作用がなければ、投与量を増やす提案ができる
- もしBならば、同じ量を続ける提案ができる

1) Dr.Hirayama のスライドより

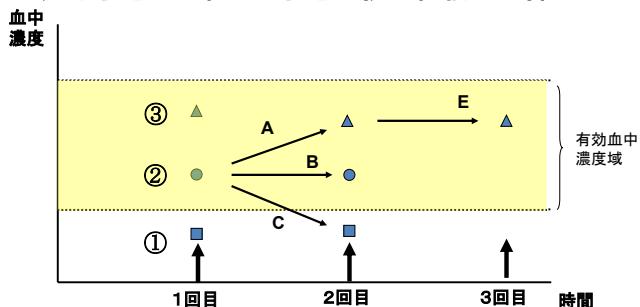
定常状態と思われる状態で投与直前での採血



- 2回目の採血でCのように下がっていた場合、副作用がなければ、投与量を増やす提案ができる
- もしBならば、同じ量を続ける提案ができる
- もしAならば、投与量が多いと思われる所以、減量の提案ができるだろう

1) Dr.Hirayama のスライドより

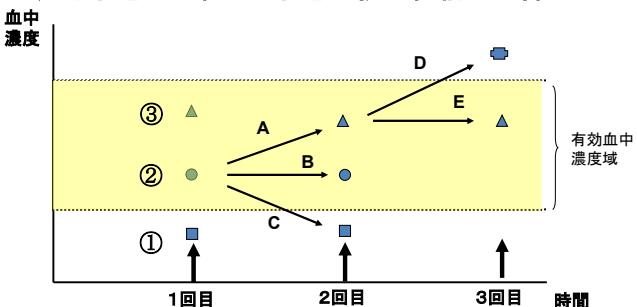
定常状態と思われる状態で投与直前での採血



- 3回目の採血でEの場合、同じ量を続ける提案ができる

1) Dr.Hirayama のスライドより

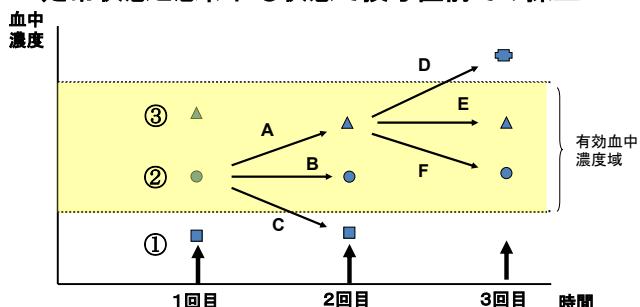
定常状態と思われる状態で投与直前での採血



- 3回目の採血でEの場合、同じ量を続ける提案ができる
- もしDならば減量の提案が必要であろう

1) Dr.Hirayama のスライドより

定常状態と思われる状態で投与直前での採血



- 3回目の採血でEの場合、同じ量を続ける提案ができる
- もしDならば減量の提案が必要であろう
- もしFならば、副作用がなければ、投与量を増やす提案ができる

1) Dr.Hirayama のスライドより

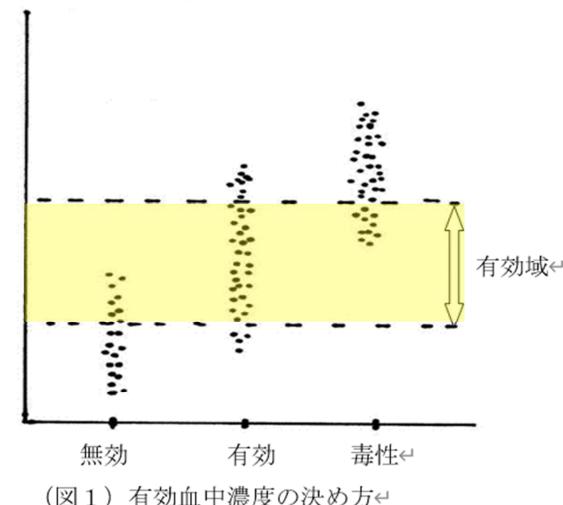
- ここで大切なのは、あくまで実測した血中濃度と、患者さんの様子で増やすか、減らすか、あるいはそのままの量で良いか、考えるということである。
- この考え方は、「有効血中濃度域」という目安はあったとしても、それも実測値と患者さんの様子から求めたものだし、モデルベースの薬物動態「学」は一切用いていない

これが基本である

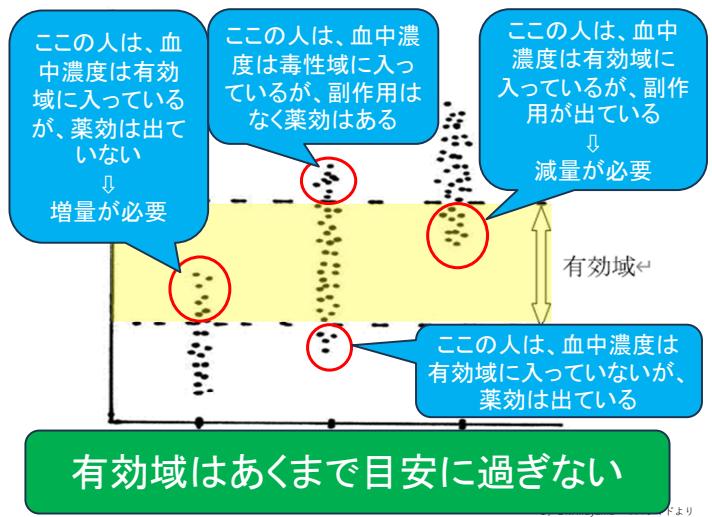
- しかし現実には、多くの薬が薬物動態学のモデル(仮説)にほぼ見合った薬物動態を示すことが多いため、ある程度の目安として、薬物動態「学」は便利に使えることができる
- そのために、基本的な薬物動態「学」を学ぶのである

そもそも有効血中濃度というのはアバウトなもの

- 有効血中濃度というのは、何かで理論的にカチッと計算されたものでは決してない
- 実際に薬をヒトに飲んでもらい、一定の指標の元に、患者さんの様子から、無効、有効、毒性を判断する
- そして、それぞれの人の血中濃度を実際に測定してみて、図1のようにプロットしてみる。その分布の状態からおおよその境目を決めて、有効血中濃度の下限と上限を決めるのである
- つまりアバウトに「これくらいで効いているよね」と決めた範囲に過ぎない



1) Dr.Hirayama のスライドより



1) Dr.Hirayama のスライドより

薬物動態学とは

血液中の薬物の濃度から、すべてを推測によって組み立てた理論である

事実として、ヒトの体内でそのようになって いるわけではない

あくまで目安である

例えば、コンパートメントモデルを考えてみる

- 実際の体内に、そのようは区別されたコンパートメントがあるわけではなく、実際には薬物は、混然一体となって体のどこかに分布しており、全体として吸収されて体内に入り、全体として体から消失していく
- しかし、例えば2コンパートメントモデルの場合、仮に2つのコンパートメントがあると仮定して、それぞれに吸収、分布、消失をモデルとして想定してみると、その2つのモデルの合わさった数値が、実際の測定値の動きと「大体似ている」ということに過ぎない
- したがってコンパートメントモデルは、実臨床においては、ほぼ無視してよい
- 消失を考えるときは、後ろ側のコンパートメントの半減期等を目安とすればよい

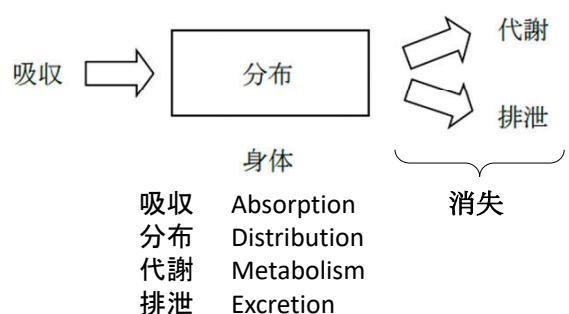
薬物動態は、イメージで捉えよう！

- 薬物動態は、「イメージで捉える」ことで、実臨床での応用が出来るようになってくる
- どんなに緻密に計算しても、それは実際のありようとは異なるのだから、まずは知られている数値を元に、「こんな風になっているのではないか」とイメージで捉えることである
- そして、「まあ、安心していて大丈夫だろう」と思うのか、「ちょっと危険な予感がするので、少し注意して観察しよう」と思うのか、その判断のためのよすがとして、薬物動態「学」を用いるのである

まずは「苦手意識」を払拭して、
「イメージで捉える」ことを心がけよう！

ADMEの概念を理解し、イメージしよう

- 薬が体内でどのように動くのか、その挙動を推測するために、吸収、分布、代謝、排泄をまず理解し、イメージしよう



ADMEは常に変化する

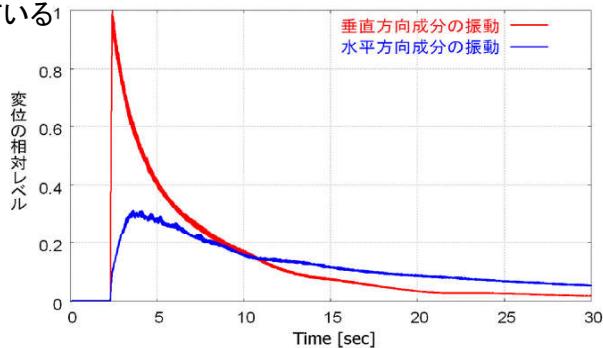
- 薬は体内において、常に時間と共に変化する
- したがって、その変化の特徴をまず前提として理解する必要がある
- それが…

線形一次

- 線形(リニア)とは、そこでの変化がそこにある量に依存して定まる状態をいう

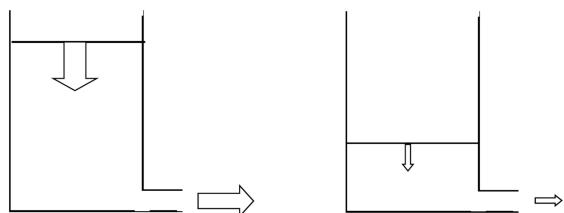
- 線形一次とは単位時間あたりの変化がその量に比例している場合をいう
 - もしその量の二乗に比例している場合は、線形二次という

- 自然界に存在するものの変化は、線形一次に従うものが多い
- 薬の体内の挙動も、例外でない限り線形一次に従うものが多い
- 例えばクラシックギターの弦振動の減衰曲線は次のようになっている¹



線形一次のイメージ

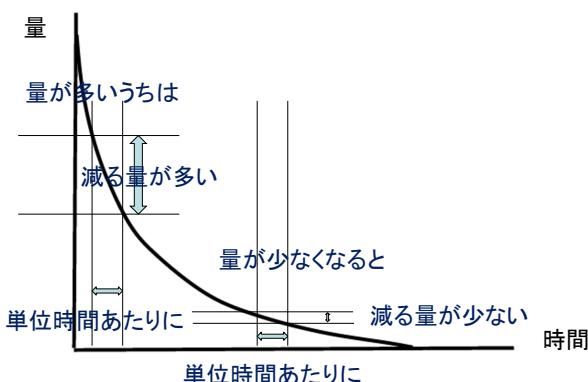
- 下に一定の大きさの穴が開いている、水の入ったある容器をイメージしてほしい



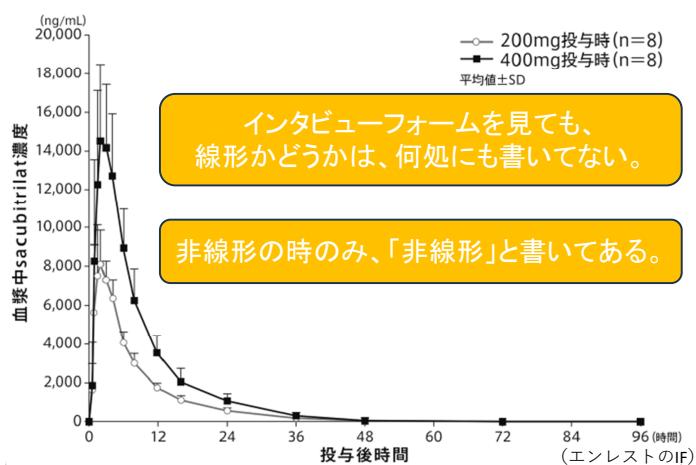
- 水がたくさん入っている間は、水の圧力(重み)で勢いよく水が出ていく(左)
- しかし水が少なくなると、水の出る勢いは小さくなり、単位時間当たりに出る量は減ってくる(右)

線形一次のグラフ

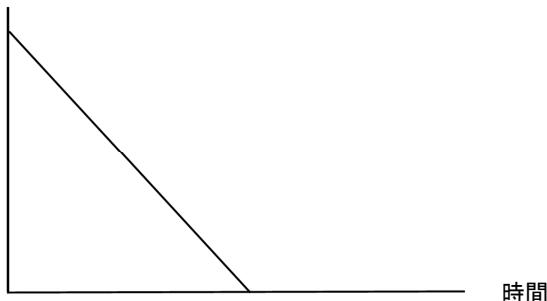
- これをグラフで表すと、次の図のような曲線(内側にへこんだ曲線)になる



サクビトリルバルサルタン200mg又は400mgを
単回経口投与したときのsacubitrilat血漿中濃度推移(空腹時)



線形一次のグラフは対数を取ると直線になる



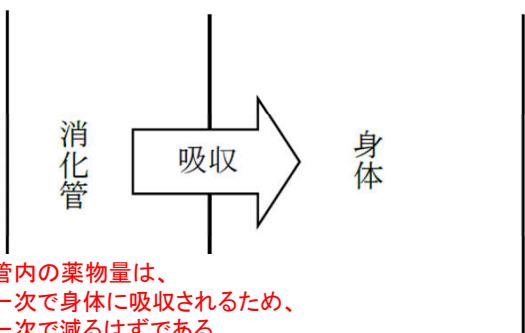
- 線形一次の真ん中が凹んだグラフは、対数を取ると直線になる
- なので、文献によっては、初めから対数を取っていることがある

人体において、消失と同様に吸収も線形一次によって変化すると考える

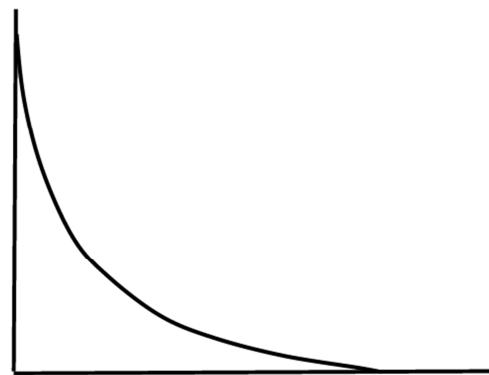
- 実際には、経口投与の場合の吸収は、そのときの消化管の状態、一緒に食べたものの影響など、様々な要因によって影響を受けるため、簡単に論ずることはできない
- しかし、そういった細かいことを一切無視して、ごく単純なモデルとして考えると、吸収も線形一次になると考えられる

消化管から身体への単純な吸収モデルを考える

- この時、右の身体側が飽和に達しない限り、左側の消化管内の薬物量は線形一次で減ると考える

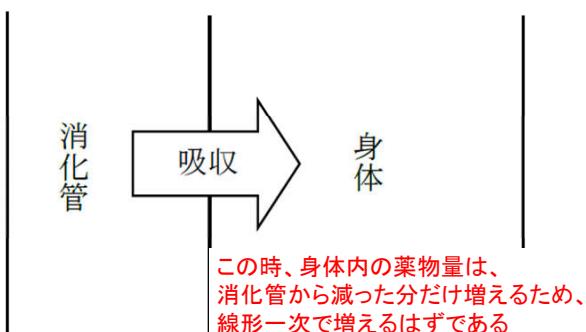


- したがって、左側の消化管内の薬物量は下のグラフのように変化するはずである

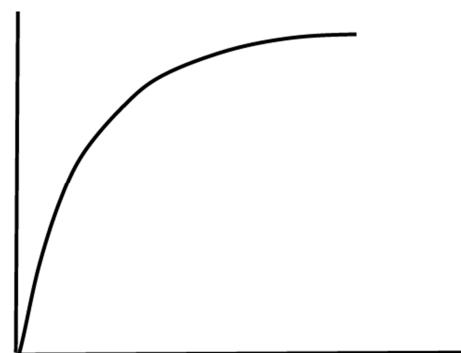


消化管から身体への単純な吸収モデルを考える

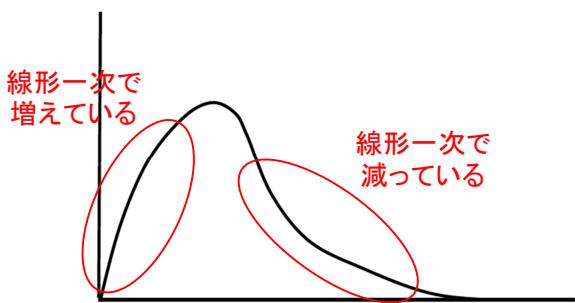
- この時、右の身体側が飽和に達しない限り、左側の消化管内の薬物量は線形一次で減ると考える



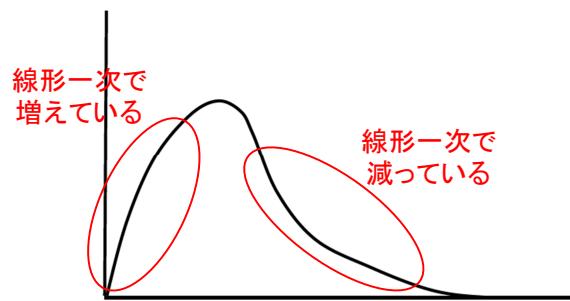
- この時、右側の身体側に取り込まれた薬物量は、前のグラフを逆さまにした形になるはずである



- 実際には、身体内に薬が増えてくると、今度は代謝、排泄により消失していくので、ある時点から減少する曲線にとって代わる

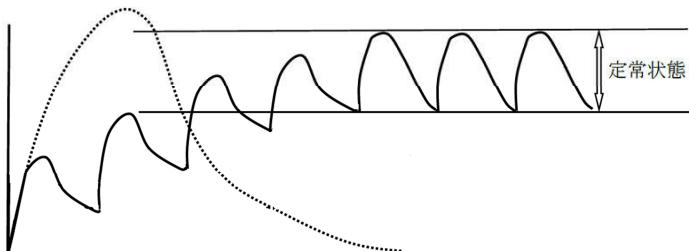


- この時前半と後半がそれぞれ線形一次であると考えることができる

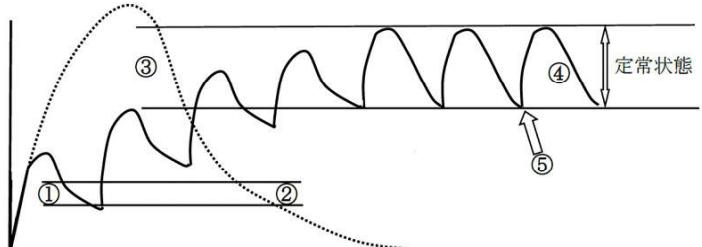


これが経口投与における、
身体内の薬物量の変化を表すグラフである

- 一定間隔で経口投与を繰り返すと、体内の薬物量は、やがてある一定の範囲内に収まるようになる
- これが定常状態である

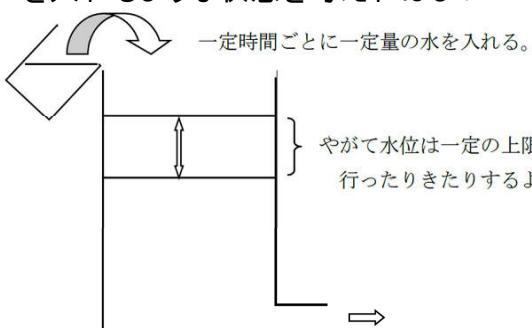


- このとき、それぞれの小さな山の前半と後半は、それぞれ線形一次になっているはずなので、模式的に大量の一回投与の場合のグラフと重ねた場合、①と②、③と④の曲線の傾きは、それぞれ同じはずである。



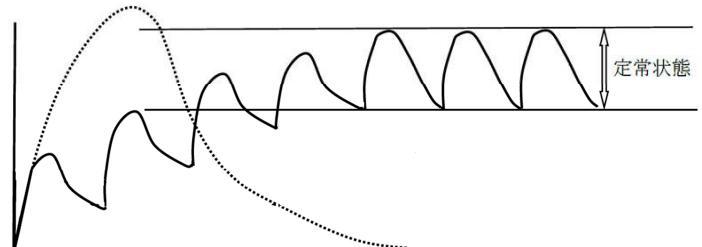
経口投与の定常状態モデル

- 経口投与の場合、一定の間隔で一定量の薬が入ってくるので、先ほどのモデルで説明するならば、一定時間おき(例えば 30 分)にバケツ一杯の水を入れるような状態を考えればよい



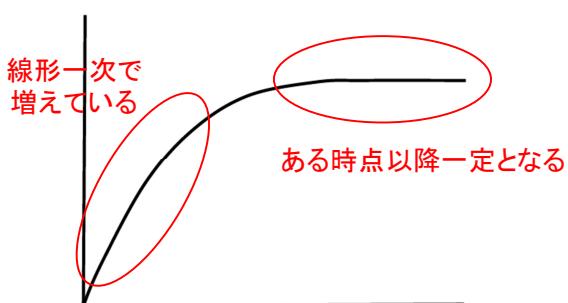
やがて水位は一定の上限と下限の間を行ったりきたりするようになる

- 持続的に水を入れていないので、水位は常に動いている。しかしやがてある一定の上限と下限の間を、水位が上下するようになる
- これが経口投与の定常状態のモデルである



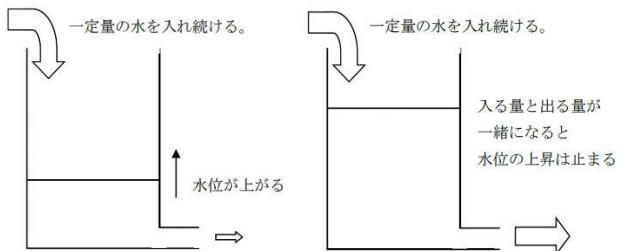
持続点滴での定常状態

・持続点滴をした場合の血中濃度の定常状態



- 前半は線形一次で増え、ある時点で一定の血中濃度になる

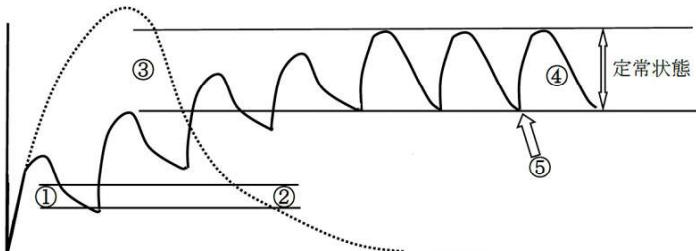
水の容器モデルでの定常状態のイメージ



- このようなモデルで水位が止まっている状態が、持続点滴における薬物の定常状態での血中濃度を表していると考えられる

採血はどこですか？

- 経口投与の場合、常に血中濃度は変化している。したがってどこか採血する時を決める必要がある
- 経口投与で採血をする場合は、定常状態になった後の、次の服用の直前がもっとも適している（例えば⑤のところ）

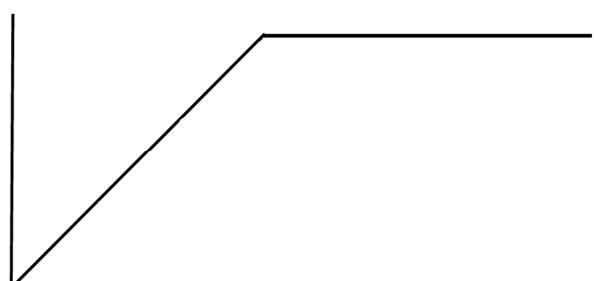


- このときに測った値は、定常状態の最低血中濃度となることに留意する。通常経口投与の血中濃度を考えるとき用いる、定常状態の平均血中濃度ではないので注意

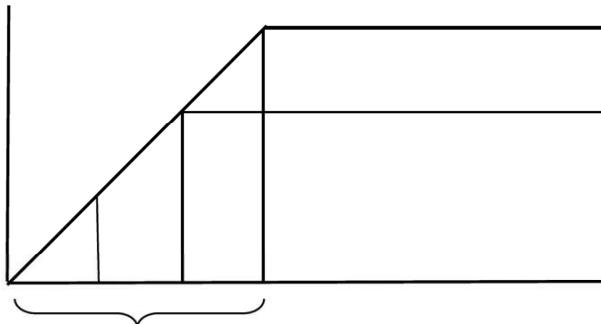
- 実際に血中濃度を測ることは、そう頻繁に行われるわけではないし、多くの場合実際には血中濃度を測らずに、患者さんの様子から効果が得られないか、あるいは逆に害反応が見られてすでに毒性域に入ってしまったのではないかと、推測することしかできない
- 特に薬局薬剤師の場合は、自分の提案で血液検査を実施することは、まず不可能と言ってもよい
- そのような場合は、ザクッと大まかに捉えることが大切である
- 血中濃度はわからないのだから、自分で判断できる根拠となる情報は、飲んだ薬の量と、飲み始めてからの時間、そして患者さんの様子だけである

定常状態の大まかな捉え方

- そんなときは、まず定常状態に達するまでのカーブを、大まかに直線であると考える。大変乱暴ではあるが、薬局の現場ではこのくらい大雑把に捉えた方がかえってわかりやすいのである

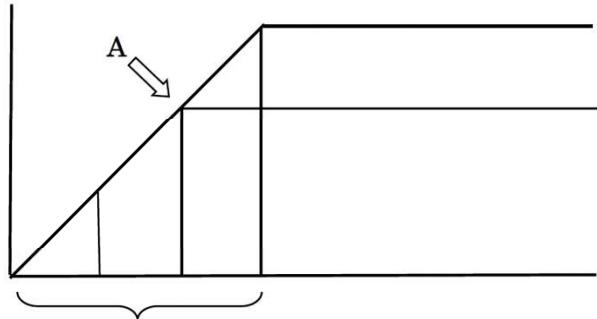


- 大まかに、半減期の3倍まで直線で血中濃度があがり、そこからは直線で一定の濃度であると仮定する



半減期の 3 倍程度

- 例えば半減期の2倍の所(A点)で害反応が見られ、毒性域が疑われる場合、薬用量を半分にすることを試みる
- 逆にA点で充分効果が現れたと思われる場合には、2/3で効果を表したと判断し、薬用量を2/3に減ずる



半減期の 3 倍程度

注)

- 定常状態に達するまでの時間は、通常5倍となっている成書が多いが、3倍で90%近くには達しているので、ここではザクッと3倍と考えることにする
- 同じように、体内から消失する時間も、おおよそ「半減期の3倍」とする。同じく3倍で90%近くは消失しているので、新たな薬の投与などを計画する場合には、3倍ですでに前の薬はないと考えてほぼ問題ない
- ただし、母乳への移行の影響を排除したい場合など、安全性に関わる場合は、5倍と考えるべきであろう

半減期と定常状態到達率の間には次の関係がある。

半減期	$t=0$	$1t_{1/2}$	$2t_{1/2}$	$3t_{1/2}$	$3.3t_{1/2}$	$4t_{1/2}$
定常状態	0	50	75	87.5	90	93.75
到達率 (%)						

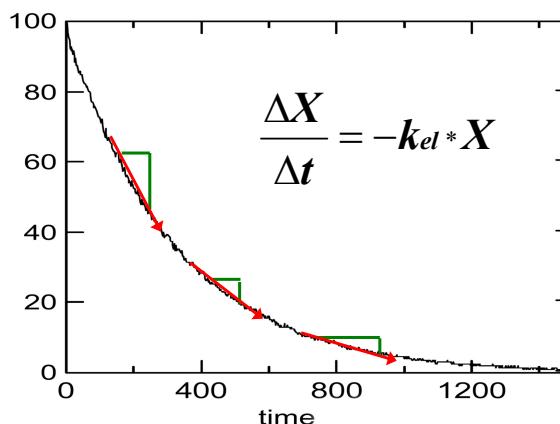
ゆえに、通常10%程度の残渣は無視して問題ないので、3半減期程度でほぼ定常状態へ達したと判断してよい。

同じく消失率も次のような関係がある。

半減期	$t=0$	$1t_{1/2}$	$2t_{1/2}$	$3t_{1/2}$	$3.3t_{1/2}$	$4t_{1/2}$
消失率 (%)	0	50	75	87.5	90	93.75

こちらも同じく、3半減期程度でほぼ体内からは消失したと考えてよい。

線形一次で減るグラフを式に表すとこうなる



1) Dr.Hirayama のスライドより

△は「変化」を表すため、これは「変化量」を表す

したがってこの式は、「一定時間当たりの変化量」を表す。これは「速度」である

$$\frac{\Delta X}{\Delta t} = \frac{dX}{dt}$$

「変化量」をその「変化に要した時間」で割っている

それを微分式に書き直したのが、右辺である

- つまり、時間あたりの変化量を数式で表した式は、

$$\frac{\Delta X}{\Delta t} = \frac{dX}{dt}$$

今ある量の変化を表している。
(かつ、その変化量を時間で割っている
ので、速度を表している)

線形(リニア)とは、そこでの変化がそこにある量に依存して定まる状態をいうのだから、定数を置くことができる

$$- K_{el} * X$$

この K_{el} を「**消失速度定数**」という

したがって、次のような式で表すことができる

$$\frac{dX}{dt} = - K_{el} * X$$

1) Dr.Hirayama のスライドより改変

薬の特徴を掴むために着目するところ

- 脂溶性か水溶性か？
- 消失型（I型、II型、III型）は？
- P糖蛋白等のトランスポーターの基質かどうか？
- 血中濃度変化は線形か、非線形か？
－どのくらいの時間で吸収され、消失するのか？
- 代謝物に活性はあるか？ 腸肝循環はあるか？
- タンパク結合率は？ 分布は？ 分布容積は？
- 吸収に何か特徴はあるか？ BAは？
- 相互作用の機序を調べ、必要なら相手の添付文書もチェック
- 副作用に気になるところ（特徴）はあるか？

キャラクタライズメント	
商品名	
一般名	
構造式	
効能・効果	
作用機序	
水溶性か脂溶性か (分類基準)	
消失型（I型、II型、III型） (消失半減期、吸収半減期) (肝代謝の有無、代謝産物)	
トランスポーター (基質・増害・競争)	
血中濃度変化（線形性）	
$T_{max}, t_{1/2}$ などのパラメーター	
代謝物に活性はあるか？	
薬剤価値はあるか？	
[分子の特徴 分子量 タンパク結合率など]	
[既存の特徴 バイオアベシティ 高率の吸収など]	
その他の (相互作用、副作用など 相手の特徴など)	