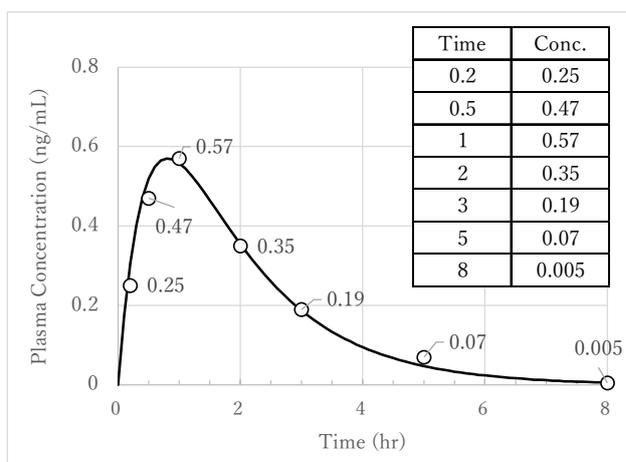


## 臨床薬物速度論（1）～血中濃度推移とモデルに依存しない薬物速度論パラメータ。

薬物速度論パラメータには  $C_{max}$ （最高血中濃度）、 $T_{max}$ （投与時点から最高血中濃度に達するまでの時間）、AUC（血中濃度曲線下面積、Area Under Curve）や、二次的に算出できる CL（クリアランス、clearance）、 $V_d$ （分布容積、distribution volume）、 $C_{ss}$ （定常状態濃度、stead-state concentration）、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）などがあり、それぞれ計算方法を理解する必要がある。薬物血中濃度推移は「推移」とあるように刻々と変化していることを意識し、同じ患者でも現在と数分後とでは血中濃度は異なるため濃度を「いつ（投与後の時間）」測定したのかを正確に知ることが必要である。

図はある薬物を経口投与したときの初回投与時の血中濃度推移で、曲線は理論的な値を、○は測定値を示している（表及びプロットの数値はその値）。測定値には測定誤差が含まれるため○は真の値（曲線）とは重ならないとは限らない。実際には真の推移はわからないが、 $T_{max}$  や  $C_{max}$  ををできるだけ正確にとらえるため、○のように適切なタイミングで採血することが必要になる。一方で患者では短時間に何度も採血を行えないため、図のような頻回採血は動物実験や臨床第 1 相試験などの限られた状況でしか実施できない。



図のように測定値データが得られたとき、 $C_{max}$  は最大値を示すものなので  $0.57\text{ng/mL}$ 、投与 1 時間後に採血されたので  $T_{max}$  は 1hr となる。理論値では  $T_{max}$  は 1hr よりも少し小さい値であるが、実測値のみから  $T_{max}$ 、 $C_{max}$  を得る必要があるので、最高濃度になるであろう時刻を予測して採血ポイントを決める工夫・計画が必要である。

AUC は 0～8hr までの曲線下面積とすると各測定値間を台形に区切って面積を計算し足し合わせる（台形法と呼ばれる）。今回のような経口投与の場合には投与時（0hr）での濃度は 0 と仮定できるので、この時点のデータも計算に加えると精度が増す。具体的には次のようになる。

$$\begin{aligned} \text{AUC} &= (0+0.25) \times (0.2-0.0)/2 + (0.25+0.47) \times (0.5-0.2)/2 + (0.47+0.57) \times (1.0-0.5)/2 \\ &+ (0.57+0.35) \times (2.0-1.0)/2 + (0.35+0.19) \times (3.0-2.0)/2 + (0.19+0.07) \times (5.0-3.0)/2 \\ &+ (0.07+0.005) \times (8.0-5.0)/2 \end{aligned}$$

台形法で計算に用いる測定ポイント数は限られ、各ポイントを（通常は）直線で結んで面積を計算するために、理論値による AUC とは一致せず計算誤差が生じる。この問題点も考慮して、できるだけ真の値を把握できるような時点での採血が望まれる。具体的には、推移の変化が大きな（縦の濃度変化が急な）部分ではできるだけ頻繁に採血すること、濃度が十分に小さくなる時点まで測定し「一番右の測定値」ができるだけ小さいこと、などが望まれる。

8hr 以降の曲線下面積をさらに詳細に計算（外挿）して AUC に加算し、無限時刻までの AUC を求める場合もある。あるいは静脈内瞬時投与では投与直後に最大の血中濃度になるが、実際にはその値が測定できないため、投与後数ポイントのデータを時刻 0 に外挿して投与直後の血中濃度計算値を求めて AUC を算出する手法もある。

経口投与など吸収過程が含まれる場合には、バイオアベイラビリティ（通常 F で表される）を考慮する必要がある。投与量 D についてその  $F \times 100\%$  が体循環系に入ったとしてそのときの量は  $D \times F$  となり、薬物の体内からの消失の程度を表す CL は、

$CL = (D \times F) / AUC$ 、あるいは  $CL / F = D / AUC$ 、特に  $F=1$  の場合には  $CL = D / AUC$  となる。同じ投与量・バイオアベイラビリティの場合、AUC が大きいほど CL は小さくなる。

（吸収後の）体内での薬物がどのような動きをするかで、薬物速度論では 1-コンパートメント、2-コンパートメントなどの区別がある。ここでは体内での薬物の動きが「ある時点での濃度は血液中や他のどの部位でも同じ」とする 1-コンパートメントを前提に説明する。

分布容積について、コンパートメントに関係なく「からだ全体」の薬物の広がり の程度を表す場合には  $V_{ss}$  (distribution volume at steady state) と表記し、特に 1-コンパートメントを仮定する場合に  $V_d$  と表記することがある。 $V_{ss}$  (あるいは  $V_d$ )、 $C_{ss}$  については  $MRT$  (平均滞留時間、Mean Residence Time) の計算値を用いて  $V_{ss} = CL \times MRT$ 、 $C_{ss} = D ( \times F ) / V_{ss}$  で求められ、それぞれ「薬物の体内での広がり」、「推移を平均化したときの濃度」の目安となる。 $MRT$  とは、薬物 (分子) が体内に存在する時間の平均値と考え、AUC と同じく測定値を用いて計算できるが詳細は省略する。吸収過程のある場合「薬物が吸収され体内に広がり、さらに体外に消失するまでの過程に要する時間」となる。特に、吸収過程のない静脈内瞬時投与で 1-コンパートメントを仮定した場合には、消失速度定数 ( $K_e$ ) =  $1 / MRT$  の関係がある。さらに消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は  $t_{1/2} = \ln(2) / K_e$  ( $\ln(2)$  は 2 の自然対数で約 0.693) で計算できる。2-コンパートメントを仮定する場合にはこれらの式は用いることはできない (もう少し複雑な式となる)。

### 【練習問題】

ヒト静脈内瞬時投与時の薬物動態パラメータが  $V_d = 8.22$  (L)、 $CL = 0.93$  (L/hr) と得られた。1-コンパートメントモデルを仮定するとき、消失半減期を単位と共に少数点以下 1 桁で示しなさい。また、目標 AUC を  $400 \mu g \times hr / mL$  としたいとき、投与量は何 mg とすべきか？

(こたえ)

$V_{ss} (=V_d) = CL \times MRT$  より、 $MRT = V_{ss} / CL$ 。

また仮定より  $K_e = 1 / MRT$  とでき、 $K_e = CL / V_{ss} = 0.113 (/hr)$ 。

よって、 $t_{1/2} = \ln(2) / 0.113 = 6.1$  (hr)。

目標  $D = CL \times$  目標  $AUC = 0.93 \times 400 = 372$  (mg)。