

どんぐり未来塾の



薬物動態 マスター術

第 2 版

監 修 菅野 彊
編 著 佐藤 ユリ, 麻生 敦子
(NPO法人どんぐり未来塾)

企画協力 **CareNet**

じほう

Lessonの前に

副作用機序別分類を活用しよう

① 発生機序から考える副作用チェック～副作用機序別分類とは～	2
② 副作用機序別分類の実践1	11
③ 副作用機序別分類の実践2	19
● 練習問題	27
Topics 処方カスケードの可能性を考える	32

Lesson I

薬物動態学の基本を確認しよう

薬物動態とは	38
--------	----

Lesson II

保険薬局で薬物動態を活用しよう

① 線形型薬物と非線形型薬物	46
② 定常状態と薬の効果発現時間	54
③ 体内からの薬の消失時間	62
④ 定常状態平均血中濃度の推算	67
⑤ 薬物排泄経路の見極め	78
● 練習問題	87

Lesson III

腎機能低下患者への薬物投与設計を考えてみよう

① 腎機能を評価する	94
② クレアチンクリアランスの推算	101
③ Giusti-Hayton 法により投与量を推算する	112
④ 腎機能低下患者への薬物投与設計	118
● 練習問題	126

Lesson IV

特定の背景を有する患者の薬物動態をマスターしよう

① 高齢者における薬物治療の注意点 1	132
② 高齢者における薬物治療の注意点 2	143
③ 乳児薬物摂取量の推算	151
● 練習問題	159

Lesson V

実例を見てみよう

① 浮腫が現れ利尿薬が追加となった高血圧症患者	164
② 過去にオセルタミビル服用で体調不良を起こしたインフルエンザ感染患者	169
③ 抗アレルギー薬服用中の小児に起こった熱性けいれん	174
④ アセトアミノフェンの内服薬と坐薬を処方された患者	180
⑤ β 遮断薬で幻覚がでた患者	185
⑥ ワルファリンからエドキサバンに変更となった患者	189
⑦ 透析患者へ歯科医院からの処方	194
⑧ ファモチジンが処方された腎機能低下患者	198
⑨ クロナゼパム錠の効果発現時期	203
⑩ スピロラクトンで女性化乳房の例	207
⑪ 処方変更後、便秘から下痢になってしまった患者	211

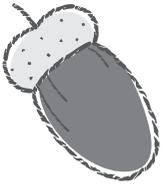
Topics 患者さんを副作用から守ろう！	
みんなで作る“コロプロ”の取り組み	216
練習問題解答	225

おことわり

本書に掲載している添付文書は、執筆時点で最新のものを使用しておりますが、その後改訂される可能性もありますので、実際に医薬品を使用される際には、最新の添付文書をご確認ください。

本書のなかで添付文書の記載内容を用いた解説に関する文責は、すべて執筆者にあり、添付文書を作成した製薬企業にはございません。ご了解のうえ本書をご利用ください。

また、掲載した添付文書に下線、枠線が付されているところがありますが、すべて著者によるものであり、添付文書を作成した製薬企業とは関係がありません。



薬物動態とは

みなさんは、「薬物動態学」と聞いてどのようなイメージをもちますか？

もしかすると、「難しそうだ」とか「どう使えるのかわからない」と思っている方もいるのではないのでしょうか。薬物動態は、学問としてあまり難しく考えず、何に活用できるかということを考えてよいかもしれません。

薬を服用してから、身体の中をどのように巡って効果を発揮し、どうやって排出されるか、血中濃度を推測することができるのが薬物動態です。

それを患者さんの薬物治療や日々の服薬指導などにどう活用できるかという、薬を服用してからどれくらいで効果が現れるか、服薬を中止してからどれくらいで体からなくなるかを予測したり、副作用のモニタリング、患者さんに合わせた薬物投与量の設計——などに活用することができます。これって、もしかすると日ごろの悩みを解決できるものなのではないでしょうか。

特に、副作用のモニタリングに関しては同じ薬でも、個々の患者さんの状況によって血中濃度は違ってくるため、血中濃度を推測することで副作用が起こりやすいか予測できます。また、投与量が多い場合はどれくらい減量すればよいかなど推算できるようになります。

つまり、薬物動態を学ぶことで、患者さんを副作用から守ることができるようになります。

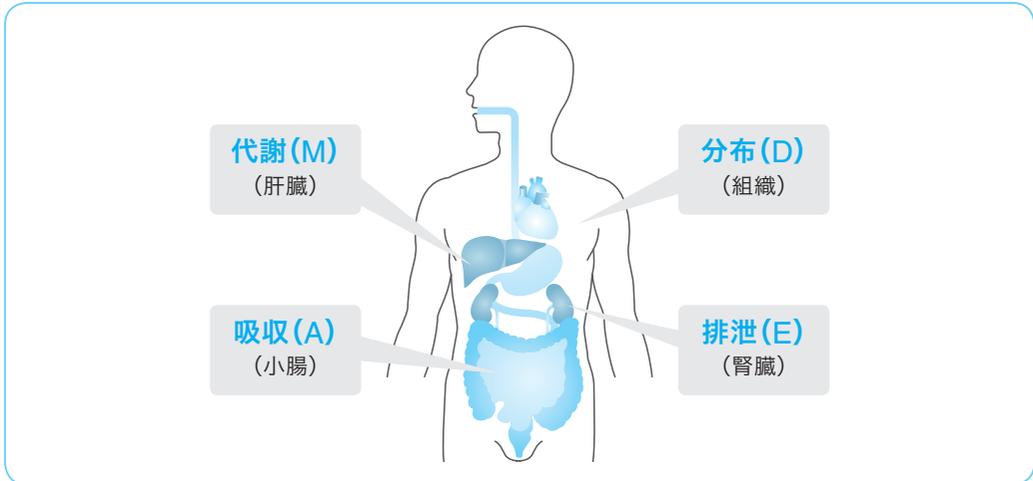
ADME

薬物動態を勉強すると初めに出てくる言葉が、ADME（アドメ）ではないでしょうか。ADMEとは、吸収(absorption)、分布(distribution)、代謝(metabolism)、排泄(excretion)の頭文字のことで、つまり、服用した薬が、身体の中をどのように動いているかということですが(図1)。

●吸収(A)

経口投与した薬は消化管を通過して、多くの場合、小腸から吸収されます。小腸から吸収された薬がすべて体循環血中に行くわけではなく、門脈、肝臓で代謝を受けて(初回通過効果)から血中に移動します。静脈内投与の場合は消化管を通らないので、全量が体循環血中

図1 ADMEとは



に移動します。

●分布(D)

血中に移動した薬は全身を循環して、組織に分布し効能を発揮します。薬は血中に入ると、血液中の蛋白質と結合します。蛋白質と結合した薬を結合型薬物、結合していない薬を遊離型薬物(非結合型薬物)といいます。結合のしやすさは薬によって違い、蛋白結合率という値で示されています。血中から組織に移動できる薬は、遊離型薬物のみで、組織と血液は常に平衡状態にあります。

●代謝(M)

薬は、主に肝臓で酵素などの働きにより活性を弱められ、体外に出ていきやすい構造に変化されます。薬物の代謝には、酸化、還元、加水分解、抱合などがあります。代謝において重要な働きをしている酵素にチトクロームP450があります。この酵素にて代謝を受ける薬を、同じ酵素を阻害する薬や誘導する薬と一緒に服用すると、代謝されずに血中濃度が上昇したり、または代謝が進み血中濃度が低下したりすることがあります。

●排泄(E)

体に入った薬は、肝臓で代謝され活性を失うものと、活性をもったまま未変化体として排泄されるものがあります。薬の排泄経路は主に、腎臓から尿中に排泄される腎排泄と、肝臓から胆汁中へそして糞中へと排泄される胆汁中排泄があります。例えば、腎機能が低下して、腎臓からの排泄が遅くなってしまうと、体から薬がなかなか消失しません。そこ



2 定常状態と薬の効果発現時間

患者情報

朝倉さん 60代男性

トラックの運転手。腰痛で整形外科からの処方薬を使用している。今回、新たに内科医より降圧薬が処方された。

初処方薬であるアムロジピンの薬物過敏症と薬理作用による副作用(「Lessonの前に②」17ページ参照)について伝えると、患者より次のような質問を受けた。

整形外科からの処方

- ロキソプロフェンナトリウム錠 60mg 1回1錠
1日3回毎食後 14日分
- ケトプロフェンテープ 40mg 14枚
1回1枚 1日1回14日分 腰部に貼付

内科からの処方

- アムロジピン錠 5mg 1回1錠
1日1回朝食後 14日分

患者の疑問

トラックの運転手をしているから、めまいやふらつきが出ないか心配だよ。薬が効いてくると起こる副作用だって言ったけど、いつ頃から出る可能性があるの？ いま飲んでる痛み止めみたいに、すぐに出るの？



薬の効き目があらわれる2つのパターン

薬がいつ頃から効いてくるのか、患者さんに新しい薬が追加になった際など、考えたことはありますか？ 薬には、効き始めるまでに時間がかかる「定常状態がある薬」と、比較的すぐに効いてくる「定常状態がない薬」があります。

Point

定常状態がある薬は、効き始めまでに時間がかかる。
定常状態がない薬は、すぐ効く。

● 定常状態がある薬

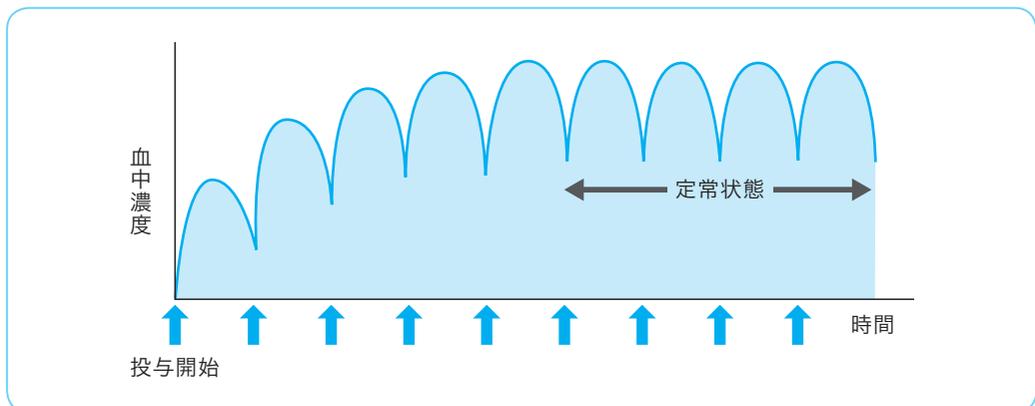
まずは、定常状態とはどのような状態なのか確認していきましょう。薬を連続投与した場合、血中から薬がなくならないうちに次回分を投与すると血中濃度は徐々に上がっていきます。

しかし、薬は多くの場合、血中濃度に比例して排出されるため、やがて薬が血中に入ってくる量と出ていく量が等しくなります。この状態を定常状態といいます(図1)。

Point

定常状態とは、薬が血中に入ってくる量と出ていく量が等しくなる状態をいう。

図1 定常状態がある薬物の血中濃度の推移



練習問題

Lesson II

1

線形型薬物と非線形型薬物

- Q1** 次のうち、非線形型薬物に該当する薬はどれでしょうか？
- ①フルボキサミン錠
 - ②ワルファリンカリウム錠
 - ③ニカルジピン塩酸塩錠
 - ④イブプロフェン錠
- Q2** カルバマゼピン錠を継続服用するうえで、注意が必要なことは何でしょうか？
- Q3** プロパフェノン塩酸塩錠は非線形型薬物です。
- (1)非線形型薬物には2つのタイプがありますが、どちらのタイプの非線形型薬物でしょうか？
 - (2)投与量を増量する際、患者さんへ注意すべき事項は何でしょうか？
- Q4** パロキセチン塩酸塩錠は線形型薬物、非線形型薬物のどちらでしょうか？ また、服用中の患者さんが減量する場合には、どのようなことに気をつけなくてはならないでしょうか？
- Q5** 次の薬剤の線形／非線形について、添付文書やインタビューフォームを利用し、調べてみましょう。

薬剤名	線形/非線形(急上昇・頭打ち)
カルバマゼピン錠	
クロバザム錠	
ジアゼパム錠	
フェニトイン散	

薬剤名	線形/非線形(急上昇・頭打ち)
バルプロ酸錠	
ゾニサミド錠	
ガパベンチン錠	
ラコサミド錠	
レベチラセタム錠	
ラモトリギン錠	
ペランパネル錠	
トピラマート錠	

解答は 232 ページ▶

Lesson II

2 定常状態と薬の効果発現時間

Q1 次の糖尿病治療薬は、定常状態がある薬でしょうか？ 定常状態がない薬でしょうか？

- ①グリメピリド錠
- ②リナグリプチン錠
- ③ルセオグリフロジン水和物錠

Q2 Q1の定常状態がある薬に関して、安定した効果が得られる血中濃度に達するまでには、どのくらいの時間が必要でしょうか？

Q3 なかなか痛みのコントロールができない腰痛症の患者さんへ、次の薬が処方になりました。効果が現れるまでに、どのくらいの時間が必要でしょうか？

Rp) エトドラク錠 200mg 1回1錠
1日2回朝夕食後 14日分



ワルファリンからエドキサバンに変更となった患者

症 例

患者情報

患者：Aさん

医療機関：D内科医院

他科受診：なし

併用薬：なし

合併症：なし

これまでの経過

心房細動、心筋梗塞のため通院中。状態は落ち着いている。納豆を食べたいという希望があり、これまで飲んでいたワルファリンを中止。他の抗凝血薬(エドキサバン)を開始することになった。



D内科医院からの処方

- アスピリン徐放錠 100mg 1回1錠
- カルベジロール錠 10mg 1回1錠
- ピタバスタチン錠 1mg 1回1錠
- コハク酸ソリフェナシン錠 5mg 1回1錠
1日1回朝食後 7日分
- 一硝酸イソソルビド錠 20mg 1回2錠
1日2回 朝夕食後 7日分
- センノシド錠 12mg 1回2錠
- ラメルテオン錠 8mg 1回1錠

1日1回就寝前 7日分

これまでは、以上の処方にくわえ「ワルファリンカリウム1mg 1回2錠 1日1回朝食後」が処方され服薬していた。今日からワルファリンを1週間休薬し、それからエドキサバンが追加されることになっている。そこで、Aさんから「納豆は明日から食べてもいいんだよね？」という質問があった。

薬物動態をココで活かす！

Aさんが、納豆を食べてもよいかの判断は、ワルファリンが体内に残っていて、納豆が抗凝固能に影響を与えないかどうかを考える必要があります。

まずは、ワルファリンに定常状態があるかどうかを考えてみましょう。ワルファリンの半減期は、添付文書より55～133時間であり(図1)、通常1日1回の投与のため投与間隔は24時間とします。投与間隔を消失半減期で割ると「 $24 \div 55 \sim 133$ 」で3以下になります。つまり、「定常状態のある薬」と判断できます。

定常状態のある薬の場合、投与を中止しても体内から薬がほとんどなくなるまで半減期の約5倍の時間を要します。Aさんの場合、ワルファリンの投薬を開始してからしばらく経っているので、すでに定常状態に達しています。そのため、体内から薬がなくなるには「 $55 \sim 133 \text{時間} \times 5 = 275 \sim 665 \text{時間}$ (約10～20日)」となり、半分になるのにも2～6日必要であると考えられます。

エドキサバン錠の添付文書には、ワルファリンからエドキサバンへ切り替えの場合、ワルファリンの投与を中止した後、PT-INR等の血液凝固能検査の値が治療域の下限以下になったことを確認した後でエドキサバンの投与を開始すると記載されています(図2)。医師の処方意図としては、体内のワルファリン濃度が約半分になる7日後にPT-INRを測定し、エドキサバンを投与開始するか判断したいのだと考えられます。