

【招待講演】

薬物血中濃度と薬効評価

福 地 坦

広島大学医学部附属病院薬剤部*

Therapeutic Drug Monitoring and Evaluation of Drug Efficacy

HIROSHI FUKUCHI

Department of Pharmaceutical Services, Hiroshima University Hospital*

TDM が病院薬学の重要な研究課題の一つとして取り上げられ、それが更に病院薬剤部におけるルーチン・ワークとして定着して以来はや10数年が経過した。TDM の目的は薬物療法における効果的な薬物投与と投与スケジュールを決定し、更には標的器官での薬物濃度推移を推定することにより、より高い治療効果を求め併せて過剰投与、副作用の発現を未然に防止することにある。特に有効血中濃度と中毒濃度の幅が狭い薬物の投与に際しては必要不可欠とされている。我々は抗生物質・向精神薬・その他についてTDMを実施し合理的な薬物療法にアプローチをするべく検討してきたのでその概要について述べる。

1. 成人および新生児でのトブラマイシン (TOB) 投与

TOB が使用され始めたころの投与規定は常用量1回60mg筋注のみに限られていた。この投与量と外国文献によるそれとの差が大きいことに疑問を抱き、成人患者と新生児について enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) で血中濃度測定を実施したところ、大部分の例で有効血中濃度 ($4 \sim 10 \mu\text{g/ml}$) に達していないことが判明した。このことを確認する目的で健康成人ボランティア7例について同様の検討を行い、患者での結果とほぼ一致した結果を得た¹⁾。その

ため適正な投与量を知る必要があるのでボランティアデータから得た薬動学的パラメーターを用いてTOBの最低有効血中濃度 $4 \mu\text{g/ml}$ を得るのに必要な投与量を算出し ($1.2 \sim 1.7 \text{mg/kg}$)、この量をボランティアに筋注投与すると全例有効血中濃度が得られた (Table 1)。

同様に、患者においても有効血中濃度を得るには投与法 (筋注・点滴静注) に関係なく少なくとも 1.2mg/kg 以上の投与量が必要であることが判明した²⁾。次に新生児を対象として同様の検討を行ったところ、 2mg/kg 1時間、 3mg/kg 1時間および 3mg/kg 30分の点滴でいずれも有効血中濃度に達していない例が多いことを観察した。その原因を知る目的でパラメーターを検討したところ、新生児では分布容積、全身クリアランス共に成人に比して大きく、また生後7日以内とそれ以降ではパラメーターが変化することを認めた²⁾ (Table 2)。したがって投与設定に際しては、それぞれ異なったパラメーターを用いる必要があるものと考えられた。これらの知見とTOBの実測値から、新生児への点滴静注常用量 ($2 \sim 3 \text{mg/kg}$) では不十分であり、生後7日以内で 4.8mg/kg 以上、それ以降では 4.2mg/kg 以上の投与量が必要ではないかと考えている。

アミノ配糖体系抗生物質の使用に際しては安全性に留意しつつ、その効果を最大限に発揮できるような使用法を採る必要がある。一般に、日本では米国などと比較して投与量が少ないと言われて

* 広島市南区霞1-2-3; Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima, 734 Japan

Table 1. Serum Concentration of Tobramycin Following Intramuscular Administration at a Dose of 90mg

Volunteer	Age (yr)	Body Weight (kg)	Dose (mg/kg)	Serum TOB Conc. (μg/ml)					
				0.25	0.5	1.5	2.5	4	8 (hr)
A	48	74.0	1.2	5.2	4.8	3.2	2.4	1.3	0.4
B	45	74.0	1.2	4.6	4.4	3.1	1.9	1.2	0.3
C	45	72.0	1.3	4.3	4.3	3.3	2.3	1.5	0.5
D	29	54.0	1.7	4.1	4.7	3.6	2.5	1.5	0.3
E	26	56.0	1.6	5.6	4.5	3.1	1.7	1.0	0.1
F	26	58.0	1.6	4.8	5.3	3.8	2.4	1.8	0.7
G	25	75.0	1.2	5.2	5.4	3.0	1.7	1.1	0.7
Mean	34.9	66.1	1.4	4.8	4.8	3.3	2.1	1.3	0.4
±S.D.	±10.5	±9.6	±0.2	±0.5	±0.4	±0.3	±0.3	±0.3	±0.2

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Tobramycin by Days after Birth^{a)}

Age (day)	<i>kel</i> (hr ⁻¹)	<i>t_{1/2}</i> (hr)	<i>Vd</i> (l/kg)	<i>Cl</i> (l/hr/kg)
4-7 (n=8)	0.199 ±0.060	3.71 ±0.86	1.098 ±0.146	0.221 ±0.085
10-29 (n=10)	0.348 ^{b)} ±0.114	2.26 ^{b)} ±0.94	0.880 ±0.328	0.285 ±0.092

a) Each value represents the mean±S.D. b) $p<0.005$.

いる。これは、日本では副作用を危惧する念がより強いと考えられる。ここに示したように、有効血中濃度が得られるような用量を初回から投与すれば高い治療効果が得られ、かつ治療期間も短縮され、より有効で安全な薬物療法が期待されるものと思われる。

2. 標的器官での薬物濃度と血中濃度—眼前房水—

眼感染症に対する薬物療法として、種々の抗生物質の静脈内注射による全身投与あるいは点眼剤による局所投与の併用が行われている。眼前房水中薬物濃度と血中薬物濃度の関係を薬動的に解明できれば眼感染症に対する薬物療法の指針として有用と考え、白内障患者の血中薬物濃度推移から眼前房水中の薬物濃度の予測を試みた³⁾。ラタモキシフ（LMOX）1000mg を静注あるいはセファクロール（CCL）500mg を経口投与された患

者の血中濃度と眼前房水中濃度—時間データから種々のコンパートメントモデルを構築し、同時シミュレーションを行った結果、両薬物とも modified 2-compartment model が最適であった。この結果は、予め家兎を用いて同様な検討を行い得られたものと同じであった⁴⁾。次いで別の白内障患者に LMOX を静注または CCL を経口投与した際の眼前房水中薬物濃度予測をこの構築したモデルで検討したところ、予測値はいずれも実測値とほぼ一致することが確認され、このモデルは眼前房水中薬物濃度推移の予測に応用し得ることが判明した (Fig. 1, Fig. 2)。

一般に、標的器官での薬物濃度を知ることは困難である。その意味から、血中の薬物濃度推移から前房水中の薬物濃度推移の予測が可能であったことは、目的とする眼起炎菌を阻止し得るのに必要な前房水中薬物濃度を維持するための適切な投与量、投与間隔の設定が容易になり、有効で安全な薬物療法が施行できるものと思われる。

3. 抗うつ薬の投与量と血中濃度

抗うつ薬はその使用経験の多さに比較して、投与量と血中濃度あるいは臨床効果との関係に未だ不明な点が多いのが現状である。薬効評価を困難にしている原因の一つは、抗うつ薬の多くが活性代謝物を有していることにあると考えられる。特に、薬効が多数回投与により得られる場合、活性代謝物の生成率、投与経路あるいは投与法に基づ

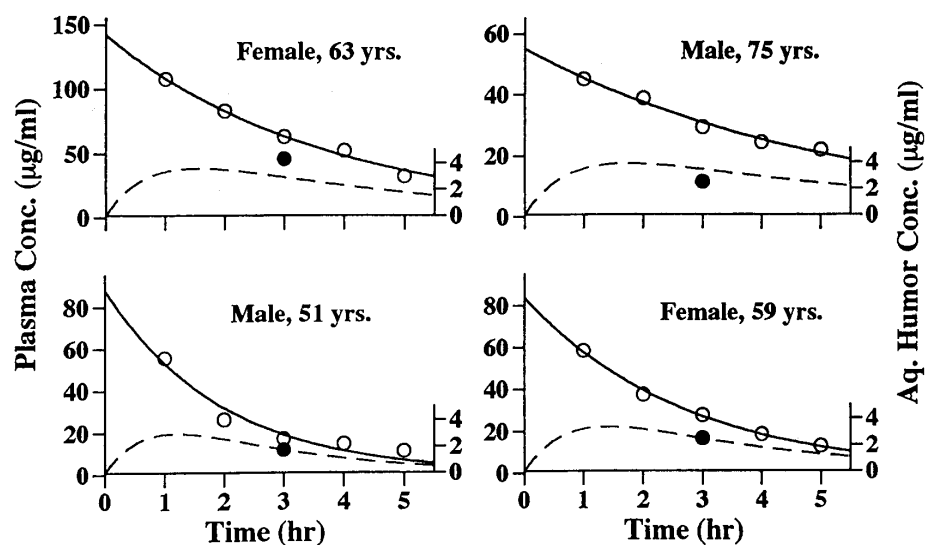


Fig. 1. Prediction of Aqueous Humor Concentration of Latamoxef from Individual Plasma Concentration-Time Profile Following Intravenous Administration at a Dose of 1000mg in Human
—○—, plasma ; ...●..., aqueous humor.

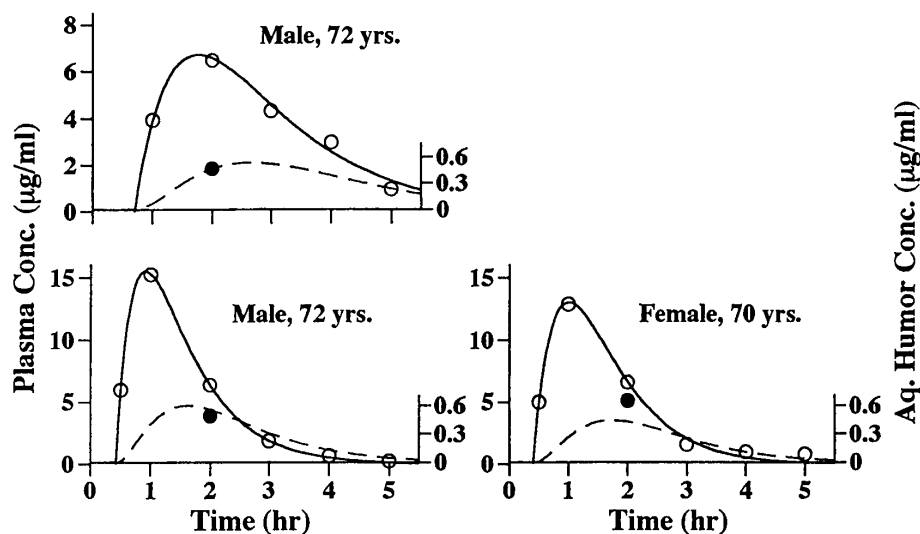


Fig. 2. Prediction of Aqueous Humor Concentration of Cefaclor from Individual Plasma Concentration-Time Profile Following Oral Administration at a Dose of 500mg in Human
—○—, plasma ; ...●..., aqueous humor.

く体内動態の変化を明らかにする必要がある。これらの点についてはラットを用いて検討し報告した⁵⁻⁸⁾。

次いで、三環系抗うつ薬のアミトリプチリン (AMT)、その脱メチル化体であるノルトリプチリン (NRT) あるいは四環系抗うつ薬のマプロチリン (MAP) で治療を受けている患者を対象とし

て、投与量と血清中濃度との関係およびそれらに及ぼす年齢等の影響を検討した⁹⁾。MAP および NRT 投与群では投与量と血中濃度との間に有意な相関が認められたが、AMT 投与群では認められなかった。さらに AMT の脱メチル化代謝率が MAP に比してより大きな個体差を示すことを認めた。すでに、ラットを用いて行ったモデル解析に

より, AMT の脱メチル化代謝率の変化が MAP のそれより大きいこと, またその一因として脱メチル化活性の亢進に基づくことを明らかにしており⁶⁾, ヒトにおいても脱メチル化生成率の変化が体内動態に影響を与えることが示唆された. 必要な血中濃度を得るための投与量を算出する指標となる血中濃度—投与量比 (C/D 値) は個体内変動が少ないのに対して, 個体間変動は大きく (Table 3), また年齢の影響を受けないことがわかった. AMT, NRT および MAP の初期および維持投与量を決定する際は C/D 値を基準におき臨床経過を観察しながら活性代謝物を含めた TDM の必

要性を再認識した.

4. 抗てんかん薬ゾニサミドの投与量と血中濃度

ゾニサミド (ZNS) は広い発作型スペクトラムを有する抗てんかん薬であるが, その体内動態や他の抗てんかん薬との相互作用について不明な点が多い. その点に関してはラットを用いて詳細に検討し報告した^{10,11)}. 次いで, ZNS を長期投与している難治性小児てんかん患者を対象として, ZNS の血中総濃度と遊離型濃度の関係, 投与量と血中濃度の関係および C/D 値に及ぼす年齢の影

Table 3. Ratio of Serum Concentration to Dosage for Anti-depressant Drugs and Demethylated Metabolites^{a)}

Group and Ratio	Range	Mean $\pm$ S.D.	CV (%)
AMT(n=16)			
CAMT/D	13.9 - 68.9	36.5 $\pm$ 17.6	48.2
CNRT/D	7.3 - 48.6	22.9 $\pm$ 10.4	45.4
CAMT+NRT/D	24.5 - 92.9	59.0 $\pm$ 20.3	34.4
NRT(n=30)			
CNRT/D	14.6 - 153.4	77.9 $\pm$ 39.0	50.1
MAP(n=27)			
C _{MAP} /D	12.3 - 113.3	51.7 $\pm$ 23.7	45.8
C _D MAP/D	13.5 - 73.1	39.8 $\pm$ 15.8	39.7
C _{MAP} +C _D MAP/D	27.2 - 176.8	91.5 $\pm$ 36.8	40.2

a) CV=coefficient of variation, C=steady-state serum drug concentration (in ng/ml), D=Dosage (in mg/kg/day).

Table 4. Ratio of Serum Concentration to Daily Dose for Zonisamide in Patients^{a)}

Age (yr)	n	C/D _w ^{b)}	C/D _s ^{c)}
0.6 - 5.9	27	1.89 $\pm$ 0.53	0.080 $\pm$ 0.023
6.0 - 11.9	40	1.86 $\pm$ 0.64	0.077 $\pm$ 0.024
12.0 - 17.9	26	2.48 $\pm$ 0.79 ^{d)}	0.075 $\pm$ 0.023
18.0 <	12	3.36 $\pm$ 1.05 ^{e)}	0.092 $\pm$ 0.025

a) Each value represents the mean $\pm$ S.D. b) C = steady-state serum level (in μ g/ml), D_w = dose based on body weight (in mg/kg/day). c) D_s = dose based on body surface area (in mg/m²/day). d) $p < 0.01$, vs. aged 0.6-5.9 years group and $p < 0.001$, vs. aged 6-11.9 years group. e) $p < 0.001$, vs. aged 0.6-5.9 years and 6-11.9 years groups, respectively.

響について検討した¹²⁾。血中総濃度と遊離型濃度の間には良好な直線関係が観察され、臨床用量では ZNS の蛋白結合は飽和を示さないこと、また他の抗てんかん薬との間に相互作用を示さないことが判明した。投与量と血中濃度の関係では体重よりも体表面積で標準化する投与量の方が血中濃度とより相関し、また体表面積で標準化した C/D 値には年齢の影響がみられなかった (Table 4)。これらのことから、ZNS の投与量設定は体表面積を指標にするのが合理的であろうと思っている。

服薬指導の実施に際して病状と薬物の副作用に不安を訴える患者に TDM の数値を具体的に示しながら、わかり易い説明をするのが有益なことをしばしば経験しているし、またコンプライアンス向上のための患者教育に有用であることもしばしば経験している。薬物療法における投与設計のみならず服薬指導においても TDM の有用度は高い。

引用文献

- 1) 福地 坦, 吉田 稔, 突合皐月, 熊谷三千男, 北浦照明, 沖原美穂, 徳岡澄子, 横山 隆, 基礎と臨床, **15**, 4783-4789 (1981).
- 2) H. Fukuchi, S. Tsukiai, T. Kitaura, T. Yokoyama and Y. Harada, *Chemotherapy*, **33**, 553-561 (1985).
- 3) T. Kitaura, S. Tsukiai, S. Arai, K. Miyake, M. Kimura and H. Fukuchi, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **12**, 60-66 (1989).
- 4) T. Kitaura, S. Tsukiai, S. Arai, K. Miyake, M. Kimura and H. Fukuchi, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **11**, 694-699 (1988).
- 5) K. Miyake, H. Fukuchi, T. Kitaura, M. Kimura, K. Sarai and T. Nakahara, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 288-291 (1990).
- 6) K. Miyake, H. Fukuchi, T. Kitaura, M. Kimura, Y. Kimura and T. Nakahara, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 1114-1118 (1991).
- 7) K. Miyake, H. Fukuchi, T. Kitaura, M. Kimura and Y. Kimura, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **15**, 157-166 (1992).
- 8) K. Miyake, H. Fukuchi, T. Kitaura, M. Kimura and Y. Kimura, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 1032-1037 (1992).
- 9) H. Fukuchi, T. Kitaura, K. Miyake, M. Kimura, Y. Kimura, K. Sarai and T. Nakahara, *Clin. Pharm.*, **9**, 45-49 (1990).
- 10) M. Kimura, N. Tanaka, Y. Kimura, K. Miyake, T. Kitaura and H. Fukuchi, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **15**, 631-639 (1992).
- 11) M. Kimura, N. Tanaka, Y. Kimura, K. Miyake, T. Kitaura and H. Fukuchi, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 722-725 (1993).
- 12) M. Kimura, N. Tanaka, Y. Kimura, K. Miyake, T. Kitaura, H. Fukuchi and Y. Harada, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 193-195 (1992).