

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
特別寄稿
22(3) 221 - 229 (1996)

血漿たん白質への薬物の結合の競合が原因となる
薬物相互作用の臨床的意味に関する理論的、文献的考察
—ワルファリン—

緒方宏泰*, 太田稔邦
明治薬科大学薬剤学†

**Consideration of Clinical Significance of Drug Interactions Induced by
Competitive Inhibition of Drug Binding to Serum Proteins**
—Warfarin—

HIROYASU OGATA* and TOSHIKUNI OHTA

Department of Biopharmaceutics, Meiji College of Pharmacy†

(Received November 15, 1995)
(Accepted April 12, 1996)

The competitive inhibition of drug binding to plasma proteins caused by coadministered drugs has been thought to be one of the most important causes of drug interaction inducing clinically significant events. However, from the theoretical considerations of factors determining the free plasma concentration at a steady state, it is thought that cases in which an increase in the unbound fraction plays an important role very restricted. On the other hand, the free concentration of most drugs can be enhanced by inhibition of their metabolism, except when a drug having a high extraction ratio is administered intravenously. Warfarin, an anticoagulant, is typical of a drug with a very low extraction ratio and very low unbound fraction, with many drugs being capable of enhancing its effects. Although competitive inhibition of warfarin binding to protein by coadministered drugs has been considered responsible for drug interaction, such speculation seems to have been based on misunderstanding, judging from the above stated theory of pharmacokinetics. Therefore, we reevaluated these interactions on the basis of reports describing the clinical interaction of warfarin with other drugs. Phenylbutazone and sulfinpyrazone were clarified to reduce the hepatic metabolism of warfarin, although they also reduced its protein binding. Clofibrate also induced a longer prothrombin time. However, the free warfarin concentrations remained unchanged, suggesting the presence of pharmacological interaction between the two drugs. Ibuprofen and diflunisal also showed clear displacement of warfarin binding to protein in plasma, and reduced the total plasma concentration of warfarin, but did not clearly change its clinical effect. These cases suggest that warfarin's anticoagulant effect is enhanced by inhibition of hepatic metabolism, and also by pharmacological interactions, but not by displacement pharmacokinetics.

Key words — drug interaction, plasma protein binding, free concentration in plasma, warfarin

緒 言

医薬品の安全性を確保し有効にかつ適正に使用することが強く求められている。ソリブジンとウラシル系抗腫瘍剤との相互作用は多くの問題点を提示した。複数以上の医薬品の併用によって薬物治療が行われることが大半であるわが国の状況においては、薬物相互作用に関する基本的な理解力によって、重篤な副作用を示す可能性のある薬物の組み合わせを科学的にチェックすることが望まれる。

薬物の相互作用にはその発現の機構から、薬物動態学的相互作用と薬理学的相互作用に大別される。薬物動態学的相互作用とは、薬物の吸収、バイオアベイラビリティ、分布、代謝、排泄など、薬物が投与された後、循環血中に移行し、順次体内から消失する過程において、その動態が併用薬剤の存在によって影響を受ける場合である。薬物の血中濃度については作用部位における濃度が変化し、効果(副作用)の減弱や増強となって現れる。薬理学的相互作用は薬物の効果(副作用)発現の生化学的、生理的機構に他剤が影響を与え、効果(副作用)の減弱や増強となって現れる場合である。

薬物の血漿たん白質への結合は薬物の体内動態に対し多面的に影響を与えている。それだけに、併用薬剤が薬物の血漿たん白質への結合に影響を与えたとき、その結果として現れる薬物血中濃度の変動は多面的であり、その正確な理解が必要である。しかし、わが国の薬学、医学領域において、一部、混乱があるように思われる。“薬物の血漿たん白質の結合部位が他の併用薬物によって置換された結果、薬物濃度が上昇するため”、“薬物の血漿たん白質の結合部位が他の併用薬物によって置換された結果、組織移行が増し”、副作用の発現をもたらすといった記述が多く認められるが、この表現は読者に誤解を与えているよう

に思われる。本文ではまず、薬物の定常状態血中濃度を決定するクリアランスに影響を及ぼす薬物の血漿たん白質結合に関し理論的に考察し、次に血漿たん白質との結合率が大きく、しかも作用増強が出血傾向に結びつくワルファリンを例に、具体的にその相互作用発現機構に関する文献上の考察を行い、ワルファリンの薬物相互作用に関し誤った見解を指摘すると共に、薬物の血漿たん白結合の競合による薬物相互作用の臨床的意義について考察した。

I 理論的考察¹⁻⁵⁾

1. クリアランス

体内に存在する薬物は、薬物の全血中濃度 C_b に比例して消失する。

$$\text{消失速度} = CL \cdot C_b \quad (1)$$

CL は血液からの薬物の除去能を表すので、クリアランスとよぶ。全身からの薬物消失については以下の式で表され、全身クリアランス CL_{tot} が得られる。

$$\text{全身からの薬物の消失速度} = CL_{tot} \cdot C_b \quad (2)$$

上式を時間に対し積分する。薬物血中濃度の時間に対する積分値を AUC_b (area under curve) という記号で表す。

$$\text{全消失量} = CL_{tot} \cdot AUC_b \quad (3)$$

全身からの薬物の全消失量は全身循環に入った総薬物量 ($F \cdot D$) に相当するので以下の関係として表すことができる。 F は投与した薬物のうち全身循環血中に到達した割合を示す。

$$F \cdot D = CL_{tot} \cdot AUC_b \quad (4)$$

薬物を静脈内投与するとき、 $F=1$ であるので、次式となる。

$$D = CL_{tot} \cdot AUC_b \quad (5)$$

一方、経口投与後の AUC_b である AUC_{bpo} を用いて、次式により経口クリアランス CL_{po} を定義する。

$$CL_{po} = D / AUC_{bpo} = CL_{tot} / F \quad (6)$$

また、経口投与の時、バイオアベイラビリティの

† 東京都田無市谷戸町1-22-1;1-22-1, Yato-cho, Tanashi-shi, Tokyo, 188 Japan

低下は、吸収の不全と肝による初回通過効果によると考えると、Fは次式で表される。

$$F = F_a \cdot F_f \quad (7)$$

$$F_a \cdot F_f \cdot D = CL_{tot} \cdot AUC_b \quad (8)$$

F_a , F_f はそれぞれ吸収率および初回通過効果回避率を表す。

クリアランスは薬物を持続的にあるいは繰り返し投与したとき得られる定常状態の血中濃度を決定する。

静注持続投与のとき：

$$Cb_{ss} = R / CL_{tot} \quad (9)$$

経口繰り返し投与のとき：

$$Cb_{ssave} = (D/\tau) / CL_{po} \quad (10)$$

ここで、 Cb_{ss} , Cb_{ssave} は、それぞれ静注持続投与時の定常状態全血中薬物濃度、経口繰り返し投与時の定常状態における平均全血中薬物濃度を表す。また、 R , D/τ は薬物の投与速度を表す。 τ は投与間隔である。

薬物の効果や副作用は血液中の総薬物濃度ではなく、一般に、血液中遊離形濃度の関数となっていると考えて良い例が多い。薬物の遊離形濃度は次式で得られる。

静注持続投与のとき：

$$Cb_{ssf} = R / CL_{totf} = R / (CL_{tot} / fu_B) \quad (11)$$

経口繰り返し投与のとき：

$$Cb_{ssavef} = (D/\tau) / CL_{pof} \\ = (D/\tau) / (CL_{po} / fu_B) \quad (12)$$

ここで、 Cb_{ssf} , Cb_{ssavef} は、それぞれ静注持続投与時の定常状態全血中遊離形薬物濃度、経口繰り返し投与時の定常状態における平均全血中遊離形薬物濃度を表す。 CL_{totf} , CL_{pof} は遊離形薬物濃度に基づいて定義されるそれぞれのクリアランスである。 fu_B は血中薬物遊離形分率である。

2. クリアランスの変動要因

薬物の消失に関与するある臓器のクリアランスの変動要因について考察をすすめる。

臓器に血液が流速 Q で流入しているとする。薬物濃度は動脈血中で Ca , 静脈血中で C_v であるとする。臓器を通過するときの薬物消失速度は

次式で表される。

$$\text{消失速度} = Q \cdot Ca - Q \cdot C_v \quad (13)$$

一方、消失速度は臓器クリアランス CL との関係でも表される。

$$\text{消失速度} = CL \cdot Ca \quad (14)$$

$$CL = Q \cdot (Ca - C_v) / Ca \\ = Q \cdot E \quad (15)$$

ここで E は抽出比 (extraction ratio) と呼び、薬物の臓器を通過する際の薬物濃度の消失率を表している。

次に、臓器からの薬物の消失の視点からクリアランスを考える。臓器の有する固有の薬物除去 (消失) 能を固有クリアランス CL_{int} として表す。また、組織中および血液中の薬物は均一に分布しており、組織と血液の間で薬物は速やかに平衡関係が成立し、遊離形薬物濃度は互いに等しいとする。すると、次式が得られる。

$$E = fu_B \cdot CL_{int} / (Q + fu_B \cdot CL_{int}) \quad (16)$$

$$CL = Q \cdot fu_B \cdot CL_{int} / (Q + fu_B \cdot CL_{int}) \quad (17)$$

fu_B は薬物の全血中遊離形分率を表す。

ここで、 E の値から薬物を大きく次の3つに分類する¹⁾。

1) $E < 0.3$, 2) $E > 0.7$, 3) 中間型

1) $E < 0.3$ のとき、 CL は次式のように近似的に表すことができる。

$$CL = fu_B \cdot CL_{int} \quad (18)$$

この場合、遊離形薬物濃度に基づく臓器クリアランス CL_f は次式となる。

$$CL_f = CL_{int} \quad (19)$$

2) $E > 0.7$ のとき、 CL , CL_f は次式のように近似的に表すことができる。

$$CL = Q \quad (20)$$

$$CL_f = Q / fu_B \quad (21)$$

3. 肝代謝によってのみ消失を受ける薬物の定常状態血中濃度

全身クリアランスのすべてを肝クリアランス CL_H が占める薬物について考察を進める。

$$CL_{tot} = CL_H \quad (22)$$

経口投与時のクリアランス CL_{po} を考える.

$$CL_{po} = D/AUC_{po} = CLH/F \quad (23)$$

$$Ff = 1 - E = Q/(Q + fuB \cdot CL_{int}) \quad (24)$$

上の関係から次式が得られる.

$$CL_{po} = fuB \cdot CL_{int}/Fa \quad (25)$$

$$CL_{pof} = CL_{int}/Fa \quad (26)$$

一般に、薬物の血中濃度は血漿中あるいは血清中の薬物濃度として測定され、全血液中濃度の測定が行われるのはまれである。上で述べてきた関係はすべて全血液中薬物濃度をもとに考察した。そこで血漿あるいは血清中薬物濃度の関係にすべて変換する必要がある。薬物の血漿あるいは血清中濃度と血球中濃度の比が1よりかなり大きい、あるいはかなり小さい場合には、全血液中薬物濃度をもとにして得られる解析結果と血漿中あるいは血清中薬物濃度をもとにした解析結果は食い違いが大きくなるが、薬物の血漿あるいは血清中濃度と血球中濃度の比が1に近い場合には全血液中薬物濃度をもとにして得られる解析結果と血漿中あるいは血清中薬物濃度をもとにした解析結果はほぼ同じであり、上で述べた考察中、全血液中薬物濃度を血漿中あるいは血清中薬物濃度に置き換え解析し考察を行っても差し支えないと考えられる⁹⁾。临床上よく用いられる薬物の濃度比は比較的1に近い例が多い。そこで、本論文においては、薬物の血漿あるいは血清中濃度と血球中濃度の比が1に近い場合を仮定し、全血液中薬物濃度を血漿中薬物濃度に置き換え考察を進める。

以上の考察から得られた関係式を **Table 1** にま

とめた.

ここで薬物間の相互作用によって血漿中遊離形分率 fu が上昇した場合、および固有クリアランス CL_{int} が低下した場合の定常状態における薬物濃度の変化の方向性を **Fig. 1** に図示した。理解の便宜上示したものであり、図中、変化の程度は問題にしていない。血漿中遊離形分率 fu が上昇した場合とは、併用薬が薬物の血漿中たん白結合を阻害した場合と想定できる。また、固有クリアランス CL_{int} が低下した場合とは、併用薬が薬物の肝代謝を阻害した場合と想定できる。

なお、併用薬物の存在や病態の変化によって血漿中遊離形分率が変化する場合、その変化率が大きい場合に血中濃度の変化率が大きくなり、臨床的な重要性が生じる。それは、一般には薬物の血漿たん白結合が80~90%以上である場合である。以下、薬物の遊離形分率の変化を考察する場合には、そのような薬物を想定することにする。

Fig. 1 で明らかなように、定常状態における血漿中薬物総濃度の変化と遊離形濃度の変化が食い違う例が遊離形分率の変化の場合に認められる。

$E < 0.3$ の条件を有する薬物の場合、投与経路に関係なく、遊離形分率の上昇によって、定常状態における血漿中薬物総濃度は低下するが、遊離形濃度は変化を示さず、よって、投与速度を維持しても薬効や副作用の変化は無い例であると考えられる。逆に総濃度が低下していることを理由に投与量を増加させることは危険な例であると考えられる。

Table 1. 定常状態における血漿中薬物濃度を表す近似的な関係式

薬物	静注持続投与		経口繰り返し投与	
	総濃度	遊離形濃度	総濃度	遊離形濃度
$E < 0.3$	$R/(fuCL_{int})$	$R/(CL_{int})$	$(FaD/\tau)/(fuCL_{int})$	$(FaD/\tau)/CL_{int}$
$E > 0.7$	R/Q	$R/(Q/fu)$	$(FaD/\tau)/(fuCL_{int})$	$(FaD/\tau)/CL_{int}$

E: 抽出比, R: 投与速度(静注持続投与), D/τ: 平均投与速度(経口繰り返し投与)

τ: 投与間隔, Fa: 吸収率, fu: 血漿中薬物遊離形分率, CL_{int}: 固有クリアランス

Q: 臓器血流(血漿)速度

薬物は肝による代謝のみで消失し、薬物の血球中濃度と血漿中濃度の比が1に近い場合を仮定した。

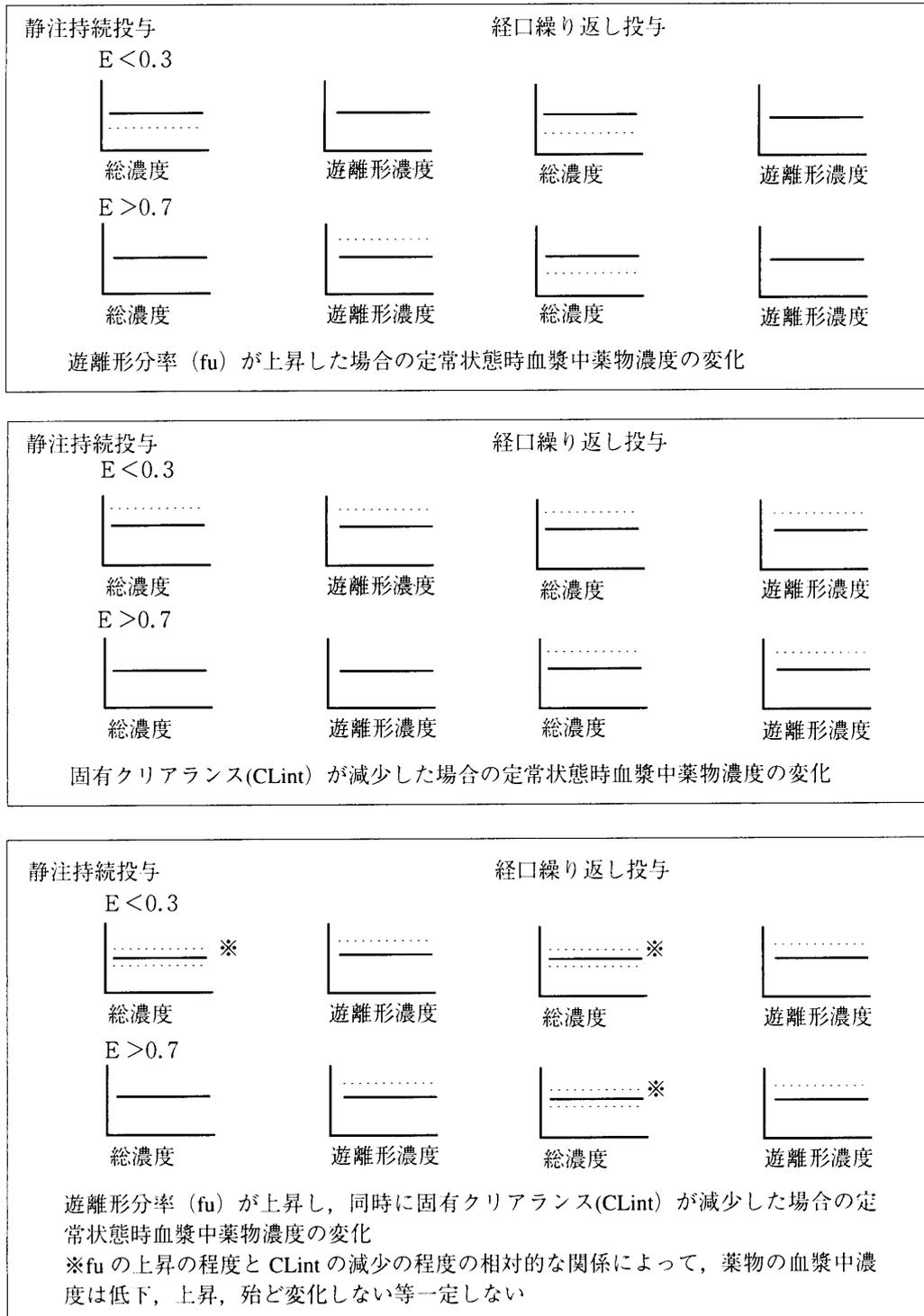


Fig. 1. 薬物の血漿中遊離形分率および固有クリアランスが変化したときの定常状態における血漿中薬物濃度の変化

薬物の血中からの消失に関与する臓器は便宜上、一つ（例えば肝）であると仮定している。

変化前の血中濃度：—— 変化後の血中濃度：……

——のみの場合は変化のないことを示す。

図中、縦軸は薬物濃度、横軸は時間を示す。

血中薬物濃度の変化の大きさは任意に描いた。

薬物の血漿中濃度と血球中濃度の比が1に近い場合を仮定した。

$E > 0.7$ の条件を有する薬物の場合、静脈内持続投与では血漿中薬物総濃度における変化は認められないが、遊離形濃度は上昇しており、投与量を維持することは効果の増強、副作用の発生の危険性に結びつく可能性のある例である。一方、経口繰り返し投与では血漿中薬物総濃度は低下するが、遊離形濃度は変化を示さず、よって、投与速度を維持しても薬効や副作用の変化は無い例であると考えられる。逆に投与量を増やすことは危険な場合である。

固有クリアランスが低下した場合について見ると、 $E < 0.3$ の条件を有する薬物の場合、投与経路に関係なく、固有クリアランスの低下によって、定常状態における血漿中薬物総濃度、遊離形濃度ともに上昇し、投与速度を維持した場合、効果の増強、副作用の発生の危険性がある例である。この場合には総濃度の上昇に対応させて投与量を減少させるなどの対策が意味を持つ。

$E > 0.7$ の条件を有する薬物の場合、静脈内持続投与では血漿中薬物総濃度、遊離形濃度ともに変化は認められないが、経口繰り返し投与の場合には血漿中薬物総濃度、遊離形濃度ともに上昇し、投与速度を維持した場合、効果の増強、副作用の発生の危険性がある例となっている。この場合にも総濃度の上昇に対し投与量の減少などの対策が意味を持つ。

遊離形分率が上昇し、同時に代謝阻害による固有クリアランスの低下も引き起こされた場合には、定常状態における血漿中薬物総濃度には殆ど変化が現れないか、現れた場合には上昇する場合や低下する場合が症例ごとに食い違う可能性が高い。しかし、遊離形濃度の上昇は、先の固有クリアランスのみの低下の場合と同様に引き起こされる。それゆえ、薬物の総濃度の変化が明確でないだけに、遊離形濃度の変化に考えが至らず、相互作用を見落とししたり、相互作用の原因を薬理学的な要因であると考え違いをする可能性が高い例であると考えられる。

このように見ると、血漿たん白質への結合に対

する競合を原因とする薬物相互作用が臨床的に問題となるのは、薬物の血漿たん白質との結合が80～90%以上であり、かつ $E > 0.7$ の条件を有する薬物を持続点滴している場合の相互作用に限られると考えられ、一般にいわれるほどの重要性はないと考えられる。薬物動態のテキストには、ワルファリン、トルブタミドが血漿たん白結合において置換され、重篤な副作用を発現する例としてよく示されている。両薬物とも血漿たん白質との結合は90%以上であるが、しかし、両薬物とも $E < 0.3$ の条件を有する薬物であり、結合の競合が定常状態における遊離形濃度の上昇をもたらすとは考えられない薬物である。一方、このような薬物の代謝阻害が併用薬剤によって引き起こされたときには、薬物遊離形濃度の上昇が考えられるため、临床上重要な相互作用となりうる危険性を有しており、注意を向けておく必要がある薬物と考えられる。

上で述べた考察は定常状態を想定して行ったものであり、対象とする薬物の効果や副作用発現機構によっては、一時的な薬物濃度の上昇が問題となる例もあるかもしれない。その点は慎重な考察と観察が必要となろう。

そこで、ワルファリンを例に主な事例に関し研究報告を見直し、相互作用発現機構に関し文献的考察を加え、上で述べた理論的考察の妥当性あるいは急激な一過性の濃度上昇による作用増強が临床上引き起こされているのかに関し考察を加えた。

II ワルファリンにおける薬物相互作用の文献的考察

ワルファリンの体内動態特性値を **Table 2** に示した。尿中排泄率 ($A_e\%$) が1%以下であり、全身クリアランスはほぼ肝クリアランスに相当していると考えられる。クリアランス値は約3ml/minと肝血流速度(血漿流速として700～800ml/min)と比べ非常に小さく、 $E < 0.3$ の条件を有する薬物である。しかも血漿遊離形分率は1%である。

Table 2. ワルファリンの臨床薬物動態パラメータ値

F	Ae	fu	CL	Vd	t1/2
%	%	%	ml/min	L/kg	hr
100	<1	1	3.2±1.7	0.11±0.01	37±5

F: バイオアベイラビリティ, Ae: 尿中排泄率,
fu: 血漿中遊離形分率, CL: 全身クリアランス,
Vd: 分布容積, t1/2: 消失半減期

D. R. Krishna and U. Klotz, "Clinical Pharmacokinetics",
Springer-Verlag, Berlin, 1990.

血漿遊離形分率が10~20%以下である薬物では結合率の僅かな変化が遊離形分率の大きな変化をもたらすため、binding-sensitiveな薬物と呼ばれるが、ワルファリンはそのような特徴を有している薬物である。また、分布容積(Vd)は0.1L/kgと小さい。半減期(t1/2)は37時間と比較的長い。経口投与の場合、バイオアベイラビリティ(F)は完全である。

1. フェニルブタゾンとの相互作用

P. M. Aggeler⁶⁾はワルファリン(8mg/day)で安定的に治療が行われている患者にフェニルブタゾン(400mg/day)が併用され、その結果、prothrombin complex activityが低下した症例を報告している。同時にワルファリンの血漿中濃度の上昇が測定された。健常人にフェニルブタゾン(600mg/day)を連続投与後、ワルファリン(1.5mg/kg)を単回投与し、体内動態パラメータが算出され、単回投与の場合と比較された。同時投与によってワルファリンの半減期は短くなり、血中濃度も低下した。しかし、prothrombin timeは延長した。ワルファリンの血漿たん白質との結合はフェニルブタゾンによって抑えられた。著者らは血中濃度が減少したにも拘らず効果が増強された原因をフェニルブタゾンによるワルファリンの血漿たん白結合の追い出しに求めている。

W.L.Schary⁷⁾は同様な測定結果を見いだすと共に遊離形濃度が上昇していることを報告した。ワルファリンのようなタイプの薬物の遊離形濃度が上昇するためには、CLintの低下が関与する必要がある。すなわち、フェニルブタゾンによる

ワルファリン代謝阻害が示唆された。R.A.O'Reilly⁸⁾はフェニルブタゾンがワルファリンのS体のクリアランスを低下させ、R体のクリアランスを増加させることを見いだした。S体の方がより効果が強いことから、フェニルブタゾンがワルファリンのS体の代謝阻害によってクリアランスを低下させ、S体の濃度を選択的に上昇させることが、相互作用のメカニズムであることが明らかとなった。ちなみにR体のクリアランス増加による血中濃度の低下は主にfu増加によると考えられる。

2. スルフィンピラゾンとの相互作用

R.A.O'Reilly⁹⁾は健常人に対しスルフィンピラゾン(400mg/day)を繰り返し投与し、3日後にワルファリンをラセミ体(1.5mg/kg)、S体(0.75mg/kg)、あるいはR体(1.5mg/kg)として投与し、効果および体内動態パラメータをワルファリンの単回投与の場合と比較した。同時投与によって効果およびワルファリンラセミ体血漿中濃度の有意な上昇が認められた。S体においてはスルフィンピラゾンとの併用により、効果が有意に上昇し、クリアランスは有意に低下した。S体においては効果には有意な変化が認められず、クリアランスは逆に上昇した。スルフィンピラゾンはS体に対して主に代謝阻害の作用を示し、一方、R体に対しては代謝阻害作用がほとんどなく、血漿たん白結合の阻害によってかえってクリアランスが大きくなったと考えられる。同様な報告がS.Toon¹⁰⁾によっても行われている。

3. イブプロフェンとの相互作用¹¹⁻¹⁴⁾

臨床的意義は明確ではない。ワルファリンの血漿中たん白質への結合に対してイブプロフェンが追い出し作用を示すことが認められる。ラットにおいてイブプロフェン共存時にワルファリンのクリアランスが大きくなることが報告されており、ワルファリンの代謝への影響は示唆されていない。S.Schulam and K.Henriksson¹²⁾はイブプロフェンの併用によってbleeding timeの延長を認めているが、これはNSAIDsによるthromboxane A₂生

成の阻害によるものと推定され、たん白結合の競合による相互作用ではない。prothrombin time に関しては有意な変化が認められていないことから明らかである。これらの報告からはイブプロフェンによる血漿たん白結合の競合がクリアランスには影響を示す可能性は指摘できるが、臨床的に意味のある結果を生じさせているとの報告は認められない。

4. クロフィブラートとの相互作用

T.D.Bjornsson^{15,16)}は健常人に対しクロフィブラート (2g/day) の繰り返し投与を行い、投与後3週間目にワルファリン (5~10mg/day) の投与を開始し、両薬剤の同時投与を9日間継続した。ワルファリンの効果および体内動態パラメータの比較を単独投与時と同時投与時で行った。効果は有意に上昇した。総濃度はやや低下し、遊離形分率は有意に上昇したが、遊離形濃度には有意な変化は認められなかった。クロフィブラートがワルファリンの血漿たん白結合を置換することによって遊離形分率を上昇させたことがワルファリンのクリアランスを上昇させ、結果として総濃度を低下させたと推定される。また、クロフィブラートはワルファリンのR体のクリアランスを上昇させたが効果には影響を与えなかった。一方、クロフィブラートはS体のクリアランスに有意な影響は与えなかったが、効果は増強された。以上より、クロフィブラートがワルファリン、特にS体の作用増強に対し薬理的な面で影響を与えている可能性が指摘できる。

5. ジフルニサルとの相互作用

臨床的意義は明確ではない例である。M.J. Serlin¹⁷⁾はワルファリンを健常人を対象に2週間連続投与 (平均 3.5 mg/day) した後の定常状態においてジフルニサル (1000 mg/day) を2週間同時投与した。効果の変動は認められなかったが、血中ワルファリン総濃度は低下し、遊離形分率は上昇した。また、ワルファリンの血漿たん白結合に対し、ジフルニサルが競合を示すことが認められた。体内動態上の挙動はジフルニサルによるワル

ファリンのfuが上昇した結果として合理的に説明できる。ジフルニサルがfuのみに影響を与える場合、遊離形濃度は変化しないと考えられるので、効果の有意な増強や減弱は起こらなかったと推定できる。

ま と め

ワルファリンの示す薬物相互作用は多く報告されている。今回そのうちの一部を対象に検討を加えたが、臨床においてワルファリンの血漿たん白結合の阻害を引き起こす例は多く存在するが、結合の阻害のみの相互作用の場合には、血中の薬物総濃度の低下はもたすが、出血傾向などの臨床で、重要な結果をもたらしていないことが明らかとなった。臨床で重要な相互作用を示している場合には、その主要な要因は代謝阻害であり、一部には薬理的な作用増強も引き起こされていることが認められ、先に述べた理論的考察はワルファリンに対し妥当性を持つことが確認できた。また、一過性の薬物の遊離形濃度の上昇による作用の増強といった可能性もワルファリンについてはないことが推定された。

薬物体内動態学上の要因が原因となる薬物相互作用のうち、薬物の血漿たん白結合の競合によって薬物の遊離形分率が上昇することが作用の増強に結びつく例は、非常に限られていることを述べた。その限られた例に入る $E > 0.7$ の条件を有する薬物で静脈内投与する場合の臨床で重要な相互作用のケースは幸運にも報告されていない。 $E < 0.3$ の条件を有する薬物において、その薬物がすでに定常状態に維持されているとき、相互作用をもたらす薬物を急激に定常状態時の血中濃度にまで上昇させる場合には、薬物の定常状態が崩され、一時的に遊離形濃度が上昇し、作用が増強される可能性がある。しかし、幸運にも、このような状況で臨床で問題とすべき作用の増強をもたらされた例の報告例も見あたらない。今回検討したワルファリンについてもそのような現象は起こっていないようである。相互作用をもたらす薬物の

クリアランスが小さく、定常状態にまで到達させるのに長時間必要とすることが、急激な変化をもたらす状況を生み出していない理由である²⁾と考察されている。ワルファリンのような $E < 0.3$ の条件を有する薬物において重要なのは、固有クリアランス CL_{int} の低下である。相互作用では代謝阻害の場合に認められる。

薬物血中濃度が薬物相互作用を理解する上で重要であることは論を待たないが、上にも示したように薬物総濃度でモニターする限りにおいては、万能ではない。かえって誤解に導く場合もあり、そのため TDM においては、血中薬物総濃度の変化のみに基づいて投与設計の変更を行うと、かえって危険な場合もあることを頭に入れるべきである。薬物の遊離形濃度の動きをマスクする役割を血漿たん白質がとるからである。臨床での効果や副作用のモニターを必ずあわせて行うという基本が重要である。

また、薬物の適正使用にあたって、薬物相互作用に関する情報を広く収集することは大切であるが、さらに、収集された情報を科学的に吟味し、判断することはさらに重要である。臨床薬物動態の考え方は、単に TDM に必要であるばかりでなく、薬物治療にかかわる者すべてが基礎として身につけておかなければならないものと考えられる。

引用文献

- 1) M. Rowland and T. N. Tozer, "Clinical Pharmacokinetics", 3rd ed., A Lea Febiger Book, Baltimore, 1995, pp. 156-183.
- 2) M. Rowland and T. N. Tozer, "Clinical Pharmacokinetics", 3rd ed., A Lea Febiger Book, Baltimore, 1995, pp. 267-289.
- 3) 今村順茂, 小田切優樹, 杉山雄一, 堀江利治, 宮内正二, "薬物のタンパク結合実験法", 小田切優樹, 杉山雄一編集, 廣川書店, 東京, 1991, pp. 103-144.
- 4) 緒方宏泰, "医療薬学", 堀了平, 北澤式文, 奥村勝彦編著, 廣川書店, 東京, 1990, pp. 117-133.
- 5) 粟津莊司, 渡辺淳, "薬物速度論の基礎 体内動態の考え方", 廣川書店, 東京, 1988, pp. 35-70.
- 6) P. M. Aggeler, R. A. O'Reilly, L. Leong and P. E. Kowitz, *New Engl. J. Med.*, 276, 496-501 (1967).
- 7) W. L. Schary, R. J. Lewis and M. Rowland, *Res. Commun. Pathol. Pharmacol.*, 10, 663-672 (1975).
- 8) R. A. O'Reilly, W. F. Trager, C. H. Motley and W. Howald, *J. Clin. Invest.*, 65, 746-753 (1980).
- 9) R. A. O'Reilly, *Circulation*, 65, 202-207 (1982).
- 10) S. Toon, L. K. Low, M. Gibaldi, W. F. Trager, R. A. O'Reilly, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 39, 15-24 (1986).
- 11) J. A. Penner and P. H. Abbrecht, *Curr. Ther. Res.*, 18, 862-871 (1975).
- 12) S. Schulman and K. Henriksson, *Brit. J. Rheumatol.*, 28, 46-49 (1989).
- 13) J. T. Slattery and G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1067 (1977).
- 14) J. T. Slattery, A. Yacobi and G. Levy, *J. Pharm. Sci.*, 66, 943-947 (1977).
- 15) T. D. Bjornsson, P. J. Meffin and T. F. Blaschke, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 5, 495-505 (1977).
- 16) T. D. Bjornsson, P. J. Meffin, S. Swezey and T. F. Blaschke, *J. Pharmacol. Ther.*, 210, 316-321 (1979).
- 17) M. J. Serlin, S. Mossman, R. G. Sibeon, K. F. Tempero and A. M. Breckenridge, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28, 493-498 (1980).