

薬物動態からみた循環器病薬

上野 和行*

はじめに

近年の分子生物学の発展に伴い、薬物の体内動態を担う種々の蛋白質の機能解析が進んできた。それに伴い最近の薬物動態学の進歩は著しく、かつ基礎における薬物動態研究と臨床における薬物動態研究とが融合できるようになり、多くの臨床におけるブラックボックスが明らかになりつつある。循環器領域においては薬理作用がシャープで、有効安全な治療濃度域が狭い薬物が多い。そのため一般にその適正使用が難しいことが知られている。したがってより慎重な投与が求められると同時に薬物の体内動態の特徴を生かした薬物療法の実施が求められる。また循環器疾患としては一般に高血圧、心不全、虚血性心疾患、不整脈などに分類されるが、同系統の薬物が疾患により使い分けられ、その使用法がより難しい。そこで、本稿では薬物系統別に、特に薬物体内動態からの個々の薬物の特徴と使用上の注意点について、その考え方について記載する。

薬物体内動態の考え方

薬物は基本的には吸収・分布・代謝・排泄という過程を経て体内に入り体外へと消失していく。薬物の体内からの消失に関しては主として腎より未変化体で排泄される場合と肝などで代謝され腎あるいは胆汁中へ排泄される場合とに大別される。前者は腎排泄型薬物、後者は肝代謝型薬物と言う。一般に薬物の物性として水溶性の高い薬物では腎排泄型の薬物が多く、反対に脂溶性の高い薬物では未変化体では排泄されにくいいため、代謝を受けて体内より消失する場合が多い。腎排泄型の薬物

では腎機能、たとえばクレアチニンクリアランス (CCr) を指標として投与量を設定できるが、CCr と薬物全身クリアランスは必ずしも線形性があるとは限らない。肝代謝型薬物では代謝に関与する酵素の活性の評価により投与量の設定が可能となる。薬物の代謝に関しては一般にフェーズ I 反応とフェーズ II 反応に大別され、基本的にはフェーズ I 反応後、フェーズ II 反応を受け体内から消失する。薬物によりフェーズ I 反応のみ、あるいはフェーズ II 反応のみで体内から消失する薬物もある。フェーズ I 反応は薬物代謝酵素 CYP が担っており、後者は抱合反応である。したがって肝代謝型薬物では代謝を担う酵素の特徴の把握が重要となる。またこれらの代謝酵素においては遺伝的多型性が報告され、特にフェーズ I 反応では分子種により大きな特徴がある。臨床的には遺伝的多型性に基づく poor metabolizer (PM), extensive metabolizer (EM) などが知られている。CYP2D6, 2C19, 2C9 における一塩基置換 (SNPs) の存在およびそれに起因する PM が臨床問題とされている。CYP1A2 や CYP3A4 に関する SNPs の存在が報告されているが SNPs と PM とは一致しない。また CYP3A4 には PM が存在しないといわれている。

循環器病薬の体内動態の特徴

循環器病薬としては古くはジギタリス製剤、利尿薬、最近ではアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) など、非常に多種多様な薬物が用いられる。そこで、本稿においては、それらのうち近年使用頻度の高い薬物について体内動態の特徴と使用上の注意点について記載する。

A. レニン・アンジオテンシン (RA) 系

RA 系薬物としてはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、および ARB がある。ACE 阻害薬

*新潟薬科大学薬学部

表1 主な β 遮断薬の物性および薬物体内動態値

| | カルベジロール | プロプラノロール | メトプロロール | ピンドロール | アテノロール |
|-----------------|---------|----------|---------|--------|--------|
| 分子量 | 406 | 259 | 267 | 248 | 266 |
| 分配係数* | 180 | 20 | 0.98 | 0.82 | 0.02 |
| 吸収率(%) | 100 | 100 | 95 | 95 | 50 |
| バイオアベイラビリティ(%) | 20 | 35 | 45 | 87 | 50 |
| 主たる排泄経路 | 肝 | 肝 | 肝 | 肝・腎 | 腎 |
| 蛋白結合率(%) | 95 | 96 | 20 | 50 | 10 |
| 分布容積(l/kg) | 7 | 3.3 | 4.2 | 2 | 0.65 |
| クリアランス(l/hr/kg) | 2 | 0.9 | 0.9 | 0.46 | 0.16 |
| 消失半減期(hr) | 6 | 5 | 5 | 3 | 7 |
| 透析性 | — | — | — | — | + |

*: n-オクタノール/水系分配係数(pH7.4) 代謝酵素: 主としてCYP2D6

はカプトリルに代表されるように基本的にはすべて腎排泄型薬物である。エナラプリルなどはプロドラッグ製剤であり活性代謝物は腎排泄である。またテモカプリルやベナゼプリルなどは尿中だけでなく一部胆汁中へ排泄される。使用上の注意としてCCrが30ml/min以下、あるいは血清クレアチニンが3mg/dl以下では投与量の減量・間隔の延長が添付文書に記載されているように腎機能低下患者あるいは高齢者に投与時には特に注意が必要であり腎排泄型薬物の特徴でもある。一方RAはロサルタンで代表されるようにすべて肝代謝型薬物である。代謝を担う分子種はロサルタン、バルサルタンでは主としてCYP2C9で代謝され、カンデサルタンシレキセチルはプロドラッグ製剤(エステル化)で活性代謝物は抱合反応により代謝される。CYP2C9で代謝される薬物はワルファリンに代表されるように個体間変動が大きい。ロサルタンなどの個体間変動に関する臨床研究は少なく今後の課題と考えられる。相互作用としてはアミオダロン、抗真菌薬フルコナゾール、NASIDsなどはCYP2C9の阻害作用が強いことより併用時注意しなければならない。

B. β 遮断薬

主な β 遮断薬の物性と体内動態を表1に示した。 β 遮断薬の物性は非常に幅広く、たとえばアテノロールは水溶性が非常に高く、反対にカルベジロールは脂溶性が非常に高い。したがって β 遮断薬使用時では薬物の物性と体内からの消失過程を十分把握する必要がある。 β 遮断薬の代謝を担う分子種は主にCYP2D6である(アセプトロールのみN-アセチルトランスフェラーゼにより代謝される)。CYP2D6の遺伝的多型性が知られており、欧米人

ではPMの頻度が高く5~10%であるが、日本人では非常に少なく0.5%程度である。しかし日本人ではやや活性が低い中間型(Intermediate metabolizer: IM)の頻度が非常に高く約40%であり、 β 遮断薬の個体間変動は非常に大きくなる。したがって肝代謝型の β 遮断薬を投与するときには個体間変動の把握が重要である。また β 遮断効果は一般的にS体のほうがR体より強いことが知られているが、市販 β 遮断薬はすべてラセミ体であるため、光学異性体別の体内動態研究が重要である。カルベジロールの代謝に関しては光学異性体により異なることが報告されている¹⁾。カルベジロールの代謝経路とその分子種を図1に示したが、S体は主としてCYP2C9、CYP2D6で、R体は主としてCYP2D6で代謝される。したがって光学異性体により体内動態の挙動が異なり、また相互作用においても影響度が異なる場合がある。しかしカルベジロール以外の β 遮断薬に関しては光学異性体別の薬物体内動態に関する臨床報告はほとんどなく、今後の検討課題である。一方 β 遮断薬投与時において効果が期待できるレスポnderと期待できないノンレスポnderの存在が知られて、その原因が受容体における遺伝的多型性の影響が大きいと考えられているが、光学異性体別の体内動態が明らかになれば、 β 遮断薬の薬物動態と薬効動態の関係が明らかとなり、より適正使用が可能となるであろう。

C. カルシウム拮抗薬

ニフェジピンに代表されるジヒドロピリジン系、ベラパミル、ジルチアゼムなどがあるがCa拮抗薬はすべて脂溶性が高く、肝代謝型薬物である。また代謝を担う分子種は主にCYP3A4である。CYP3A4

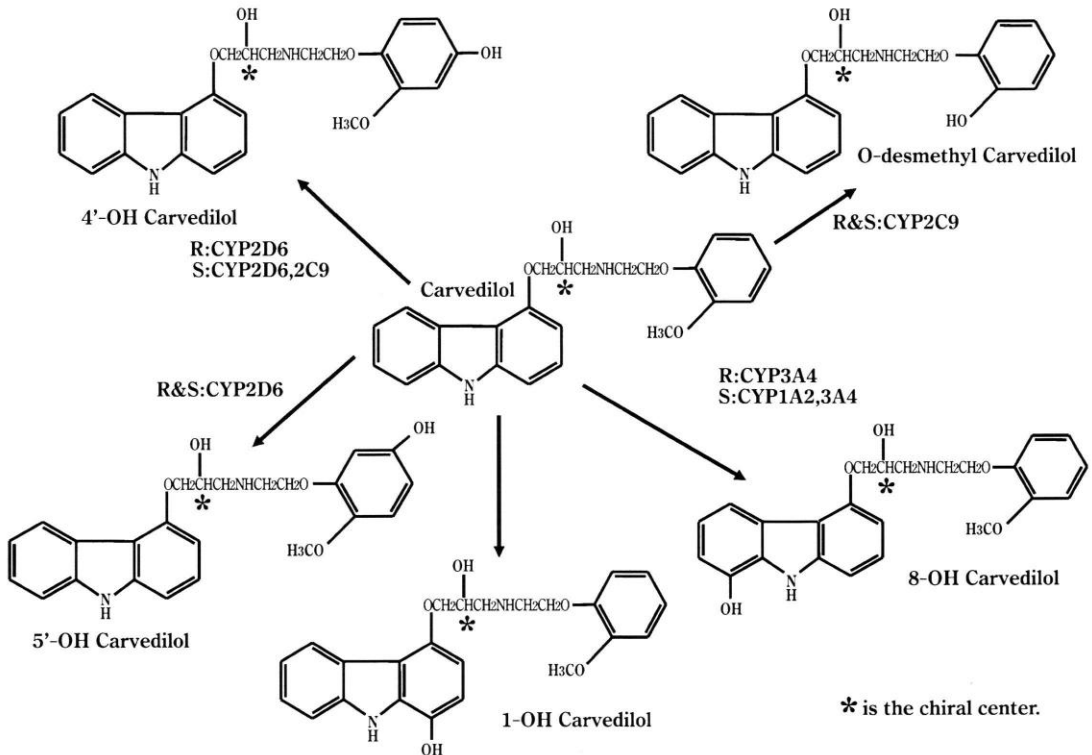


図1 カルベジロールの代謝経路と CYP 分子種

R is metabolized at similar rates to 4OHC, 5OHC, and ODMC. S is ODMC>4OHC>5OHC>8OHC.

は遺伝的多型性はない。しかし CYP3A4 で代謝される薬物は肝臓だけでなく小腸における代謝が比較的大きく、また一般的に初回通過効果が大きく、そして CYP3A4 の活性を阻害する薬物と併用時相互作用が大きく現われる場合がある。たとえばグレープフルーツジュース (GFJ) と Ca 拮抗薬との相互作用が知られているが、その機序は小腸における相互作用であり、初回通過効果が大きい薬物ほど影響度が高い。したがって臨床的にはすべての Ca 拮抗薬において影響があるのではなく、ニソルジピン、フェロジピンなどのように初回通過効果が大きい薬物ではより影響度が高く、アムロジピンのように初回通過効果が小さい薬物ではほとんど影響はない。反対にアムロジピンは消失半減期が非常に長いので、血中濃度が正常に達するまでには約 1 週間程度必要である。CYP3A4 の阻害薬としては GFJ のほかに抗真菌薬、マクロライド系抗生物質などがあり併用時注意が必要である。

D. 抗血栓薬

抗血栓薬としてはワルファリンに代表される抗凝固薬、アスピリン、チクロピジン、シロスタゾ

ールなどの抗血小板薬が市販されているが薬物体内動態を考慮して投与する必要がある薬物はワルファリンとシロスタゾールである。アスピリンの消化管からの吸収は非常に速く、血漿中あるいは諸臓器組織内でも加水分解され、またチクロピジンは血小板には作用せず、不安定な活性代謝物が血小板に作用するためこれらの薬物では体内動態を考慮する必要性が低い。ワルファリンは光学異性体で市販ワルファリン (ワルファリンカリウム) はラセミ体である。ワルファリンの体内動態パラメータを表 2 に示した。ワルファリンは大部分肝で代謝される肝代謝型薬物である。またその代謝を担う分子種は光学異性体により異なる。より活性の強い S 体は主として CYP2C9 により代謝され、R 体は CYP1A2 および CYP3A4 で代謝される。またともに消失半減期は非常に長い、S 体は比較的短く約 30 時間である。R 体では約 45 時間である。ともに蛋白結合率は高く 99% 以上である。また従来ワルファリンの相互作用は蛋白結合の問題と言われてきたが、最近ではその多くは代謝を介する相互作用であるとされている。

表2 ワルファリンの体内動態パラメータ

| | S 体 | R 体 |
|-------------------|--------|-------------|
| バイオアベイラビリティ (%) | 100 | 100 |
| 分布容積 (l/kg) | 0.14 | 0.14 |
| 蛋白結合率 (%) | 97-99 | 97-99 |
| 代謝酵素 | CYP2C9 | CYP1A2, 3A4 |
| 消失半減期 (hr) | 33 | 45 |
| クリアランス (ml/hr/kg) | 3.6 | 2.2 |

表3 主な抗不整脈薬の主たる排泄経路と代謝分子種

| 抗不整脈薬 | 分配係数 # | 主たる排泄経路 | 代謝の比率 (%) | CYP 分子種 | 有効治療濃度域 ($\mu\text{g/ml}$) |
|------------|--------------------|---------|-----------|------------------|------------------------------|
| アミオダロン*1 | 1×10^5 以上 | 肝 | 100 | 3A4, 2C8 | 0.5-2.5(?) |
| ニフェカレント | 85.7 (pH8) | 肝 | 95 以上 | 抱合 | |
| リドカイン*1 | 65 | 肝 | 90 以上 | 3A4 | 2-5 |
| キニジン | 36 | 肝 | 90 以上 | 3A4 | 2-5 |
| アプリンジン | 17 | 肝 | 100 | 2D6 | 0.25-1.25 |
| プロパフェノン*1 | 13 (pH7) | 肝 | 90 以上 | 2D6 | 0.05-1(?) |
| メキシレチン | 1.5 (pH7) | 肝 | 85 以上 | 2D6, 1A2 | 0.5-2.0 |
| ジソピラミド*2 | 0.66 | 肝・腎 | 40-50 | 3A4 | 2-5 |
| フレカイニド | 0.34 | 肝・腎 | 40-50 | 2D6 | 0.2-1 |
| プロカインアミド*1 | 0.08 | 肝・腎 | 40-50 | NAT [§] | 4-10 |
| ピルメノール | 1.25 (pH7) | 腎 | 30-40 | 3A4(?) | 0.4- (?) |
| シベンゾリン | 0.13 | 腎 | 20-30 | 2D6 | 0.2-0.8 |
| ビルジカイニド | 0.26(?) | 腎 | 5 | — | 0.2-0.9 |
| ソタロール | 0.02 (pH6.8) | 腎 | 0 | — | ? |

#: n-オクタノール・水系 (pH7.4) 分配係数

*1: 活性代謝物あり, *2: 代謝物の抗コリン作用が強力

§: N-アセチルトランスフェラーゼ

一方、シロスタゾールは脂溶性の非常に高い薬物で CYP3A4 により代謝される。また ABC トランスポーターのひとつ P 糖蛋白質の基質にもなる。CYP3A4 および P 糖蛋白質が関与する薬物ではバイオアベイラビリティの変動が大きいことが知られているが、シロスタゾールは比較的その影響度は小さい。その理由のひとつとして脂溶性が非常に高いため管腔側から入ったシロスタゾールは非常に早く血管側へ移行するためと考えられる²⁾。しかし CYP3A4 を阻害する薬物では相互作用が生じるので、注意しなければならない。

E. 抗不整脈薬

現在、我が国で市販されている Vaughan Williams の分類でクラス I あるいは III に属する抗不整脈薬は十数種類あるが、抗不整脈薬の体内動態を考える場合、薬物の脂溶性を念頭に入れると比較的容易に理解できる。薬物の脂溶性を示す指標として、n-オクタノール/水系分配係数 (pH 7.4) が用いられ

る。数値が大きくなれば脂溶性が大きくなることも意味している。抗不整脈薬の分類には Vaughan Williams の分類あるいは Sicilian Gambit の考えによる分類などが用いられているが、体内動態を考える場合は物性による分類は理解しやすい。各種抗不整脈薬の n-オクタノール/水系分配係数と体内動態の特徴を表3に示した。メキシレチン以上は肝代謝型であり、ピルメノール以下は主に腎排泄型である。そこで、抗不整脈薬の体内動態と投与時の注意点を述べるにあたり、表1を基にクラス I および III に属する抗不整脈薬について述べる。

1. アミオダロン

アミオダロンは特異的な体内動態を有することで知られている(表4)。物性として n-オクタノール/水系分配係数が非常に高く、脂溶性が極端に高い。肝代謝型薬物で蛋白結合率も非常に高く、また分布容積も極端に大きい。特に脂肪組織への移行が大きく、ついで、肺>肝>甲状腺>脾臓、副

表4 アミオダロンの体内動態の特徴

| | |
|--------------------|----------------|
| 分配係数*1 | 1000 以上 |
| バイオアベイラビリティ (%) | 30~75 |
| Tmax (hr) *2 | 4~5 |
| 蛋白結合率 (%) | 96 |
| 分布容積 (l/kg) | 100 以上 |
| 腎からの排泄 (%) | 0 |
| 代謝の分子種 | CYP3A4, CYP2C8 |
| 全身クリアランス (l/hr/kg) | 0.15 |

*1: n-オクタノール/水系分配係数 (pH7.4)

*2: 最高血中濃度到達時間

腎、心臓、腎>骨格筋、脳に分布する。肺あるいは甲状腺への特異的な分布は副作用とも関連する。また分布容積が極端に大きいため、投与中止後においても体内からの消失はかなり長期間必要とする。定常状態に達している場合では消失には数ヶ月は必要である。アミオダロンの代謝を担う分子種は主に CYP3A4 と CYP2C8 であり、また P 糖蛋白質の基質でもある。代謝物デスエチルアミオダロンは同等の薬理作用を有する。したがって初回通過効果を受けバイオアベイラビリティは 30~75% である。消失半減期は単回投与時と長期投与時では大きく異なり、長期投与時の消失半減期は 30 日程度以上にもなり極端に長い。この理由のひとつとして代謝物デスエチルアミオダロンが CYP3A4 や P 糖蛋白質の活性を阻害することに起因する^{3,4)}。いわば子が親の首を絞めるような現象によると考えられる。排泄は主に胆汁中へ排泄されるが、一部アミオダロンは腸肝循環すると考えられる。アミオダロンの体内動態は極めて特異的であるため、投与時には特徴を把握した設計が望まれる。定常状態に達した後ではデスエチルアミオダロンの血中濃度は大体アミオダロンの血中濃度の約 80% 程度である。アミオダロンの個体間変動について長期投与患者を対象としたアミオダロンクリアランスの頻度分布を図2に示した。比較的個体間変動が小さいことが認められる。また脂肪組織への移行が非常に大きいことに関連して体重当たりのクリアランスは女性の方が男性より大きい傾向にある。その理由は女性の方が男性より体脂肪比率が大きいことによると考えられる。また同様の理由によりアミオダロンクリアランスには年齢の影響はほとんど見られない。有効血中濃度域に関しては 0.5~2.0 μ g/ml という報告もあるが、

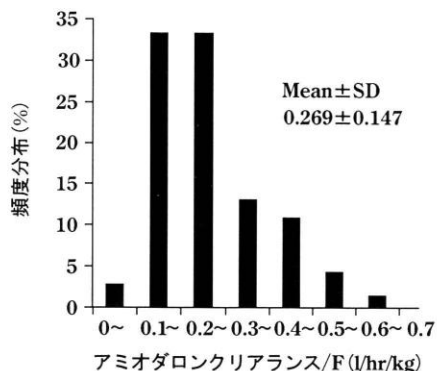


図2 長期投与患者を対象としたアミオダロンクリアランスの頻度分布
F: bioavailability

非常に古い報告であり、代謝物を含めた研究はない。また近年アミオダロン療法においては低用量療法が広く実施されているが、有効血中濃度域は必ずしも明らかではない。今後は不整脈治療と心不全治療の両方における有効治療域を明らかにしていかなければならないであろう。

2. リドカイン

一般的に静注時の投与量は 1mg/kg、点滴静注時は 1~2mg/min であるが、点滴時の投与量は個人差が大きい。主代謝酵素は CYP3A4 でありバイオアベイラビリティの変動が大きいなどにより抗不整脈薬としては静脈内投与のみである。また全身クリアランスは非常に大きく、消失半減期が短く、肝血流量にも影響を受ける。したがって相互作用が非常に多い。循環不全、肝障害、心筋梗塞の患者や β 遮断薬併用時には肝血流量減少によりクリアランスが減少する。また定常に達する時間が延長する。CYP3A4 の阻害薬併用時相互作用に注意しなければならない。

3. キニジン

肝代謝型薬物で、代謝を担う分子種は CYP3A4 である。キニジンにおける薬物体内動態に関する大きな注意点は相互作用の問題である。すなわちキニジンは CYP2D6 および P 糖蛋白質の阻害作用が強く、それらの基質である薬物併用時は併用薬の血中濃度が急上昇する場合があるので特に注意が必要である。P 糖蛋白質の基質としてはジゴキシンが知られている。

4. アプリンジン

内服での通常投与量は 20~40mg/day であるが、

蛋白結合率が非常に高いため、静注で速効性を期待するのであれば比較的高用量が必要である。この理由は蛋白結合率が約98%と非常に高く、遊離型濃度が低いためアプリンジンの組織への移行が小さくなるためである。すなわち初回投与時においてアプリンジンはいわば血液中にその多くがトラップされることになり、静脈内投与により十分な効果を期待するのであれば高用量が必要となる。しかし静注投与期間が長くなる場合には維持投与量設定には細心の注意が必要である。またアプリンジンは通常の投与量の範囲内でも非線形性な薬物体内動態を示し、少しの投与量の増量で急激な血中濃度の上昇を来たす場合があり、個体間・個体内変動が非常に大きい。したがって投与量変更時あるいは肝機能変動時には特に十分なモニタリングが必要である。例えば炎症によるC反応性蛋白質(CRP)上昇時に血中濃度が急上昇したという報告がある⁷⁾。通常定常状態に達するのに約2~3週間必要であるが、定常状態に達するまでに十分なモニタリングが必要である。

5. プロパフェノン

主にCYP2D6で代謝され、その代謝物(5-ハイドロキシプロパフェノン)も同程度の薬理作用がある。かつ体内動態が非線形性である。プロパフェノンは β 遮断作用もあり、抗不整脈薬としての大きな特徴であるが、CYP2D6のPM患者ではプロパフェノンの血中濃度上昇に伴う β 遮断効果が増大するので特に注意が必要である。PM患者あるいは代謝の非常に小さい患者では通常投与量を投与した場合顕著な血圧低下、心拍数減少などの症状が現われる場合がある。したがって血中濃度のモニタリングができない場合は、初回投与から1週間程度は特に副作用の出現に注意する必要がある。

6. メキシレチン

肝代謝型薬物で、CYP2D6およびCYP1A2で代謝される。CYP2D6で代謝されるため個体間変動が大きく、かつPM患者の存在が予測できるが、CYP1A2も関与しているため表現型としてPMは存在しないと考えられる⁵⁾。メキシレチンクリアランスの頻度分布を図3に示した。CYP1A2も遺伝子解析ではSNPsがあるが表現型と遺伝子型が一致しない。その理由の一つとしてCYP1A2は多くの薬物などにより誘導されやすいためと言われている。

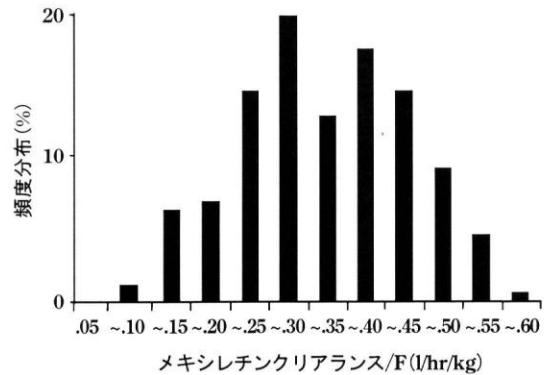


図3 メキシレチンクリアランスの頻度分布
F: bioavailability

る。メキシレチンは抗不整脈薬の中では個体間変動は比較的小さく、使いやすい薬物のひとつである。投与量は大体5~10mg/dayである。しかし目標とする十分な有効血中濃度を得るためには比較的高用量が必要であるが、胃腸障害などにより増量できない場合がある。血中濃度上昇に伴い振せんなどの副作用が現われる。注意したい相互作用としてメキシレチンとテオフィリンとの併用によりテオフィリンのクリアランスが半減する^{6,7)}。機序はCYP1A2を介する相互作用であり、両薬物の親和性の違いによる。

7. ジソピラミド

中間型の薬物であるが、ジソピラミドで最も注意したいのは蛋白結合に関する問題である。すなわち一般的に多くの薬物はアルブミンと結合するが、ジソピラミドは α_1 酸性糖蛋白質(AAG)と結合し、その蛋白結合率はジソピラミドの濃度依存的で20~75%と大きく変動する。またAAGの変動の幅はアルブミンと異なり、かなり大きく(通常50mg/dl程度であるが、炎症時300mg/dl程度まで上昇する場合がある)、かつ炎症性の蛋白質であるため蛋白結合率が疾患時に変動する。感染時、血液透析施行時、心筋梗塞患者などでは高くなり、血中ジソピラミド総濃度が有効域内であっても、遊離型濃度が低く効果が期待できない場合もある。またその場合投与量の増量で効果が現われても、AAGの減少により蛋白結合率が低下した場合、予期せぬ副作用が出現する場合も考えられ、投与量設定が難しいとされている。血中蛋白非結合型(遊離型)濃度をモニタリングすれば安全である。また

代謝物モノ N-デアアルキルジソピラミド(腎排泄)の抗コリン作用は非常に強い為、腎機能低下患者あるいは高齢者では抗コリン作用に基づく副作用が現われやすいので特に注意が必要である。

8. フレカイニド

中間型の薬物である。主代謝酵素は CYP2D6 である。代謝における PM 患者の問題、また個体間変動の大きさの問題もあるが、腎からの排泄がかなり寄与するため、PM 患者であっても腎機能障害患者でない限り、プロパフェノンのように血中濃度が異常に上昇する可能性は小さい。したがって腎機能低下患者でなければ、比較的個体間変動は小さく、投与量設定が容易である。反対に腎機能障害患者では代謝の寄与率が大きくなるので、個体間変動が大きくなり、血中濃度のモニタリングによる投与量設定が必要となる。

9. プロカイニンアミド

中間型の薬物である。代謝酵素は CYP ではなく、N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) である。NAT も遺伝的多型性が知られており、欧米人では PM 患者は約 50% 存在するが、日本人では約 10% 存在する。フレカイニド同様腎排泄の寄与があるため、腎機能低下患者でない限り、PM は大きな問題とはならない。しかし、腎機能低下患者では PM 患者が問題となると同時に、活性代謝物(N-アセチルプロカイニンアミド; NAPA)が問題となる。NAPA はほとんど腎排泄型であると同時にプロカイニンアミドと同程度の薬理効果があるため、腎機能低下患者ではプロカイニンアミドだけでなく NAPA の体内動態に注意しなければならない。

10. ピルメノール

腎排泄型薬物であるが、代謝の寄与は比較的大きい。代謝の分子種は明らかになっていないが CYP3A4 と考えられる。有効治療濃度は 0.4µg/ml 以上と報告されているが、中毒域に関する報告が少なく、今後の検討課題である。

11. シベンゾリン

腎排泄型の薬物であるが一部 CYP2D6(通常 20~30%程度)で代謝を受ける。基本的には CCr を指標として投与できるが、腎機能低下患者では個体間変動が大きいことに注意しなければならない。一方シベンゾリンやジソピラミドは膵臓の K チャネル抑制に基づくインスリンの分泌作用があり、低血糖を惹き起こす。特にシベンゾリンの作用は強く、血中濃度依存性であるため血中濃度の高い患者では低血糖に基づくめまい、ふらつきなどの副作用に注意しなければならない。投与量の増量時においては血糖値のモニタリングが必要な場合もある。有効治療トラフ濃度域は大体 150~350ng/ml であり、この程度であれば大きく血糖値が低下することはない。シベンゾリンの初回投与時のひとつの指針を図4に示した⁸⁾。

12. ピルジカイニド

代謝の寄与率が非常に小さいため、腎機能低下、あるいは高齢者に投与時では特に注意しなければならない。若年者の初期投与量は 150mg/day でもいいが、高齢者では多くて 75mg/day から開始するべきである。また血中濃度のモニタリングは非常に重要である。I 群薬の多くは Na チャネル以外の阻害作用も有するため、血中濃度上昇時は心外性の副作用が問題となる場合が多いが、ピルジカイ

| 腎機能 | | Body weight (kg) | | |
|----------------|---------|------------------|-------|-----|
| | | ~50 | 50~70 | 70~ |
| Cr (ml/min) | 0~10 | 投与量/日 25mg/days | | |
| | 10~20 | 50 | | |
| | 20~29 | 50 | 100 | |
| | 30~39 | 100 | 150 | 200 |
| | 40~49 | 100 | 150 | 200 |
| | 50~59 | 100 | 150 | 200 |
| | 60~109 | 100 | 150 | 200 |
| | 110~119 | 200 | 300 | 400 |
| | 120~ | 200 | 300 | 400 |

図4 腎機能を指標としたシベンゾリン初期投与ノモグラム

クレアチンクリアランス Ccr(男性) = (140 - 年齢) × 体重 / (72 × Scr), 女性 = 男性値 × 0.85

| Body weight (kg) \ Ccr (ml/min) | ~50 | 50~70 | 70~ |
|---------------------------------|-------------------|-------|-----|
| 0~19 | 投与量/日 25mg/2 days | | |
| 20~29 | 25 | | 50 |
| 30~39 | 50 | 50 | 75 |
| 40~59 | | 75 | 100 |
| 60~79 | | | |
| 80~99 | 75 | 100 | 150 |
| 100~ | | | |

図5 腎機能を指標としたビルジカイニド初期投与ノモグラム

クレアチンクリアランス Ccr(男性) = (140 - 年齢) × 体重 / (72 × Scr), 女性 = 男性値 × 0.85

ニドはNaチャンネル以外の阻害作用はほとんどないため血中濃度上昇に伴う患者の心外性の副作用に基づく訴えが少なく、いきなり伝導障害、循環器障害などに陥る場合もある。したがって腎機能低下患者あるいは高齢者に投与する場合はより注意が必要である。初回投与時のひとつの指針を図5に示した⁹⁾。

おわりに

循環器病薬の体内動態と使用上の注意点について、薬物系統別に記載した。近年の薬物動態学の進歩を考えれば適正な薬物療法を実施するためには、薬物体内動態の特徴を十分に把握することが肝要であり、そのためには医療チームの中における薬物体内動態の理論とそれをリアルタイムに臨床展開できるコーディネータ役の必要性が増すと考えられる。そしてその人材育成も重要である。またそのためのスタッフの理解が必要である。今まさに社会から薬物の適正使用が望まれているところであり、真の意味での臨床における薬物動態学の実践と教育が大きなカギになると考える。

文献

- Oldham HG, Clarke SE: In vitro identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of R(+)- and S(-)-carvedilol. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 970-7.
- Toyobuku H, Tamai I, Ueno K, et al: Limited influence of P-glycoprotein on small-intestinal absorption of cilostazol, a high absorptive permeability drug. *J Pharm Sci* 2003; 92: 2249-59.
- Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, et al: Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 244-53.
- Ohyama K, Nakajima M, Nakamura S, et al: A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1303-10.
- Ueno K, Tamamura A, Matsumoto K, et al: Evaluation of mexiletine clearance in a Japanese population. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 241-5.
- Ueno K, Miyai K, Seki T, et al: Interaction between theophylline and mexiletine. *Ann Pharmacother* 1990; 24: 471-2.
- Ueno K, Miyai K, Kato M, et al: Mechanism of interaction between theophylline and mexiletine. *Ann Pharmacother* 1991; 25: 727-30.
- 上野和行, 土下喜正, 小林順二郎ら: 日本人を対象とした抗不整脈薬シベンゾリン至適投与ノモグラムの検討. *Pharma Medica* 2002; 20: 155-61.
- 上野和行, 川井仁之, 田中一彦ら: ビルジカイニドの体内動態の特徴と初期投与ノモグラムの検討. *Pharma Medica* 2003; 21: 165-71.