

高の原中央病院 DIニュース 2019年3月号

薬と血中濃度

薬が効果をあらわすには適切な量(治療域)があり、ある一定量を超えると副作用や中毒症状を引き起こす可能性があります。また、年齢・性別・遺伝的差異・環境因子・食事・生活習慣・基礎疾患・併用薬との相互作用など様々な因子が影響します。

各患者に応じた適切な薬物血中濃度治療域を確認することは、至適用量の設定と副作用回避の助けとなります。薬物血中濃度をはじめ、治療効果や副作用に関わる様々な因子をモニタリングしながらそれぞれの患者に適した薬物投与を行うことをTDM(治療モニタリング)といいます。

●TDM 対象薬剤 (表1 参照)

投与薬剤の血中濃度を測定し、その結果に基づき当該薬剤の投与量を精密に管理した場合、月1回に限りTDMの診療報酬として「特定薬剤治療管理料1」が算定できます。その対象薬剤は、抗不整脈薬・ジギタリス製剤・抗てんかん薬・免疫抑制剤・抗生剤などがあり、有効な血中濃度(治療域)と副作用や毒性の出る血中濃度(中毒域)が近い・薬効や副作用に個人差が大きいなどの特徴があります。

●TDM はどんな時に有効か

- ・薬物の投与量が適切であるか否かの判断が必要な時(十分な投与量であるはずなのに治療効果がみられないなど)
- ・中毒や副作用が疑われる時、血中濃度依存性の副作用の回避
- ・疾患の急激な変化や剤形変更により、薬の体内動態の変化が予想される時(※1)
- ・併用薬剤の変更による血中濃度の変動が予想される時(※2)
- ・きちんと服薬できていないことが疑われる時の服薬状況の確認 など

(※1) 腎排泄型(尿中未変化体排泄率の高い)薬物は、腎機能の変化により血中濃度が容易に変動する

肝代謝型薬物は、急性肝炎では代謝酵素は減らないため血中濃度は変わらないが、肝硬変では代謝酵素と肝血量が低下し血中濃度が上昇する

(※2) フェノバルビタール・プリミドン・カルバマゼピン・フェニトインなどの酵素誘導薬剤は、肝臓での特定の代謝酵素を活性化し、併用によって元の薬物の半減期を減少させる

●採血のタイミング

薬物血中濃度を測定する際、採血のタイミングも重要なポイントとなります。

一般的に血中濃度が定常状態(※3)に達している段階で採血を行います。通常はトラフ値(次回投与の直前)の採血を行うことを基本としますが、ピーク値に依存して副作用が起こることが知られている薬剤、例えばアミノグリコシド系抗生物質ではトラフ値のみならず、ピーク値も採血を行います。他には、メトレキサートでは24・48・72時間毎に採血を行います。

(※3) 定常状態…薬物が体内に入る速度と代謝・排泄される速度が等しい状態。一般的に消失半減期の約5倍で定常状態に達するといわれる

表 1 TDM 対象薬(特定薬剤治療管理料 1 の算定が出来る薬剤)と体内動態

t1/2: 消失半減期(濃度がピークから半分になる時間) Tmax: 最高血中濃度到達時間

BA: バイオアベイラビリティ(投与量に対する全身循環血に移行した割合) fe: 尿中未変化体排泄率 PBR: たん白結合率

対象薬物	主な商品名	対象疾患	参考血中濃度治療域($\mu\text{g/ml}$)	t1/2(hr)	Tmax(hr)	BA(%)	主要消失経路	fe(%)	PBR(%)	
抗不整脈薬	ビルシカイド	サンリズム	0.2~0.9	4~5	1~2	76~89	腎	90~93	35	
	ソクロール	ソコール	?	7~11	3	98~100	腎	80~90	10	
	シベンゾリン	シベノール	0.2~0.8	5~8	1	83~92	腎	55~62	70	
	フロカニファミド	アミサリン	4~10	2~5	1	85	肝/腎	50~60	15	
	ジシヒラミド	リスモダン	2~5	5~9	2~4, R:5	70~90	肝/腎	48	20~75	
	フレカイド	タボコール	0.2~1	11~15	2~3	70~95	肝/腎	40	60	
	ビルメノール	ビメノール	0.4~(?)	7~10	1~3	82.6~87	肝/腎	20~30	80	
	アフリンジン	アスヘノン	0.25~1	1~2日	2~4	100	肝	<1	95~98	
	アミオダロン	アンカロン	0.5~2	14~107日	4.6	31~65	肝	<1	96	
	ヘフリジル	ヘフリコール	0.2~0.8	80	3	50~70	肝	<1	99	
	リドカイン	オリベス注	2~5	1~3	-	-	肝	<5	10~80 濃度依存的	
	プロパフェノン	フロノン	0.05~1	3~5	1~2	5~100	肝	0	75~88	
	メキシレチン	メキシチール	0.5~2.0	10	3	80~100	肝	約10	70	
	キニジン	硫酸キニジン	2~5	3~20	1~4	80	肝	5~50	70~95	
アミノ配糖体 抗生物質	ゲンタマイシン	ゲンタシン	トラフ値 <1 ピーク値 $\geq 15\sim 20$ (MICが $2\mu\text{g/ml}$ の場合や重症例) $\geq 8\sim 10$ (MIC $\leq 1\mu\text{g/ml}$ の場合や軽症・中等症例)	2~4	-	-	腎	70~90	0~10	
	トブラマイシン	トブラリン	ゲンタマイシンと同じ	2~4	-	-	腎	70~85	<5	
	アマキシ	アマキシ	トラフ値 <4 ピーク値 50~60 (MICが $8\mu\text{g/ml}$ の場合や重症例) 41~49 (MIC $\leq 4\mu\text{g/ml}$ の場合や軽症・中等症例)	2~4	-	-	腎	60~70	0	
	アルベカシン	ハベカシン	トラフ値 <1~2 ピーク値 15~20	1~3	-	-	腎	80	3~12	
グリコペプチド系抗生物質	バンコマイシン	バンコマイシン	10~20	4~6	-	-	腎	90	30	
	テイコブラン	知シッド	15~30	α 相: 0.4~1.0 β 相: 6.6~38 γ 相: 83~182	-	-	腎	40~60	90	
トリアゾール系抗真菌薬	ホリコゾール	ブイフェン	$\geq 1\sim 2$	3~11 用量依存的	1.2~2 (経口投与)	96~100 (経口投与)	肝	<2	58	
免疫抑制剤	シクロホリン	サンデムシモンネオール	臓器移植後(拒否反応の抑制)	移植臓器の種類、治療方法、治療時期、患者の状態等で異なる	5~10	1~2	30~40	肝	<1	>90
			ベーチェット病	開始初期<200ng/ml						
			非感染性ぶどう膜炎	長期投与<150ng/ml						
			乾癬	<200ng/ml						
			再生不良貧血	150~250ng/ml						
			ネフロゼ症候群	<150ng/ml(6か月以上使用する場合は $\leq 100\text{ng/ml}$)						
	アトピー性皮膚炎	<200ng/ml								
タロムス	プログラフ	臓器移植後(拒否反応の抑制)	5~20ng/ml	3~40	1.6~6.5	5~60	肝	<1	99	
		潰瘍性大腸炎	投与2週間 10~15ng/ml 投与2週後以降 5~10ng/ml							
多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎 全身性重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎	5~10ng/ml									
エタロムス	サーティカン	臓器移植後(拒否反応の抑制)	シクロホリン併用時 3~8ng/ml	25~43	1~2	>11	肝	ほぼなし	74	
ミコフェノール酸	セルセプト	臓器移植後(拒否反応の抑制)	1~4.5	12~17	0.7	94	肝	ほぼなし	97~99	
サリチル酸		若年性関節リウマチ、リウマチ熱、慢性関節リウマチ(継続的に投与)	150~200	3	1	80~100	肝	10	75~90	
抗悪性腫瘍薬	イトレキセト	イトレキセト	中毒域 10 μM (24時間値) 1 μM (48時間値) 0.1 μM (72時間値)	2~15	1~2	65~70 (経口投与)	腎	80~90	50	
	イマチニブ	グレバツク	1000ng/ml~1500ng/ml	12~14	2~3	98	肝	5	95	
抗精神薬	ハロペリドール	セネース	1~10ng/ml	12~36	5~6	50~70	肝	<5	92	
	アロムヘリドール	インプロミン	12~15ng/ml	20~36	4~6	50	肝	<10	97	
気分安定薬	リチウム	リマス	躁うつ病	0.3~1.2mEq/L	6~18	2~3	100	腎	95	結合しない

対象薬物	主な商品名	対象疾患	参考血中濃度治療域 ($\mu\text{g/ml}$)	t1/2(hr)	Tmax(hr)	BA(%)	主要消失経路	fe(%)	PBR(%)
強心薬	ジゴキシン ハーゾジキシン	心疾患	0.5~1.5ng/ml	36~44	1~2	60~80	腎	75	20~30
気管支拡張薬	テオフィリン テオドール ユニフィルA	気管支喘息、慢性気管支炎 喘息性(様)気管支炎 肺気腫、未熟児無呼吸発作	8~20	非喫煙者9.4~9.8 喫煙常習者4.3	5	90~100	肝	10	40~70
抗てんかん薬	コトラセハム	ベンザリリン	0.02~0.1	21~40	1.3~2.5	78~80	肝	1.1	80~90
	ガバベンチン	ガバベン	2~20	5~9	2~3	70(200mg投与時) 40~46(400~800mg投与時)	腎	ほぼ100	<3
	レバチラセタム	イーケブラ	12~46	6~8	0.5~2	100	腎	56~65	<10
	トピラマート	トピナ	5~20	20~30	1~4	80	腎	35~59	10~40
	ゾニサミド	エカセラン	10~40	50~70	2~5	97~100	肝/腎	29~48	48
	フェバルピタール	フェバルール	15~40	70~130	0.5~4	90~100	肝/腎	12~55	50
	フリズドン	フリズドン	5~12	10~20	2~4	不明	肝/腎	20	20
	エトスクジミド	エトシオブチマル ザロンチン	40~100	40~60	1~7	不明	肝	25	4~5
	ラモトリキン	ラモクタール	2.5~15	15~35	1~3.5	97.6	肝	10	53~56
	ペランパネル	フィコンパ	0.05~0.4	53~136	0.25~2	116	肝	微量	95
	ルフィナミド	イハロン	30~40	8~12	4~6	>85	肝	2	34
	ジアセハム	セルシン、ホリリン、 ダイアップ	0.2~0.05	20~70	1	100	肝	<1	98
	フェニトイン	アレビアチン ヒダントール	7~20	少量:7~42 多量:20~70	4~8	90~98	肝	<5	90
	アセチラミド	ダイアモックス	10~14	10~15	2~4	100	腎	90~100	95
	クロバサム	マイスタン	0.03~0.3	17~49	0.5~2	不明	肝	1~2	90
	トリメジオン	ミノアレ	700	16	0.5	不明	肝	0.8	ほとんどなし
	クロナゼハム	ラントセン リホトリール	0.02~(0.07)	17~56	1~4	>90	肝	<1	85~95
スルチアム	オスホロット	8~15	6~8	2~4	不明	不明	不明	44.6	
カルバマゼピン	テグレート	4~12	10~36	4~8	>70	肝	1~2	70~80	
バルプロ酸	デバケン、R セルニカR	てんかん、躁うつ病又は躁病 偏頭痛	50~100	11~20 R:12~26	2~4 R:7.5~16	約100	肝	1~3	>90

参考・引用文献: 各種ガイドライン, 各医薬品添付文書・インタビューフォーム