

抗菌薬の薬物動態について

静岡県立静岡がんセンター RMQC室 望月 敬浩

薬物動態については、薬剤師の方以外は普段なじみが薄いと思います。薬物動態とは、薬が体内に入ってから出ていくまでの動きのことで、吸収、血中、組織への移行、肝臓や腎臓での代謝、胆汁から消化管を経て便中、また腎臓から尿中への排泄を示します。添付文書を見た時に、薬物動態についての記載はありますが、熟読する方は多くないかもしれません。抗菌薬を有効に使うために薬物動態を理解する指標について、2回に分けて情報共有をさせていただきます。

(1) 血中濃度を表す最も基本的なパラメータ(Cmax、Tmax、AUC、t_{1/2}、F)について

(2) 組織移行性、分布容積について

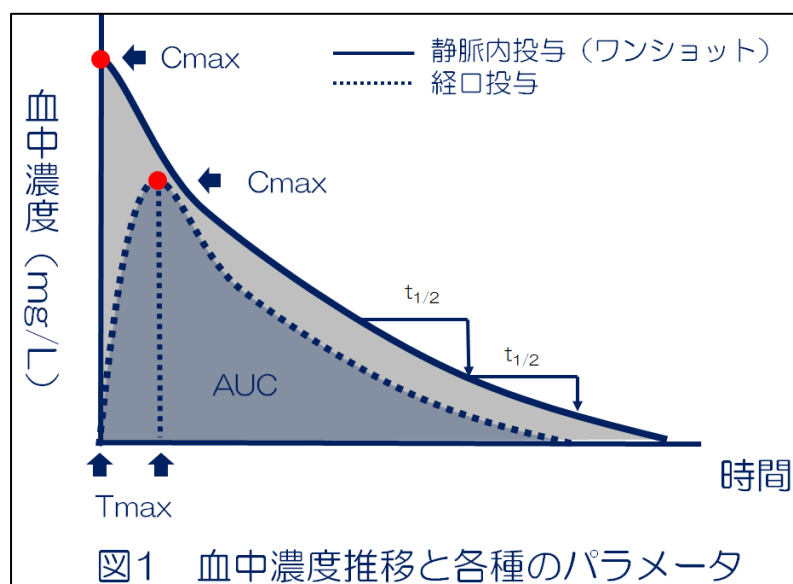
(3) 定常状態について

(4) PK/PD 理論

(5) ピーク値・トラフ値について

(1) Cmax、Tmax、AUC、t_{1/2}、F などの薬物動態学的なパラメータについて

ヒトの体内に投与された薬物は、代謝・排泄され、消失していきます。図 1 は、薬物を静脈内投与と経口投与した場合の血中濃度推移となります。今回は、下記の各種パラメータについて記載します。



・Cmax: 最高血中濃度(単位:mg/L など);図1 赤丸の濃度

文字通り、最高の血中濃度のことです。経静脈投与の場合は、投与終了直後の血中濃度となり、経口投与では、吸収速度が最も高いタイミングでの血中濃度となります。

・Tmax: 最高血中濃度に到達する時間(単位:hr など); 図 1 の 赤丸の濃度となった時間
これは、Cmax に到達する時間です。静脈内投与であれば投与終了直後のタイミングとなります。
経口投与の場合は、吸収にかかる時間を示す指標となり、短いほど吸収が早いこととなります。

・AUC: Area under the concentration-time curve(血中濃度-時間曲線下面積、単位:mg・hr/L など); 図 1 塗りつぶし部分

縦軸: 血中濃度、横軸: 時間として、血中濃度推移をグラフ化した際に、血中濃度に囲まれた面積であり、薬物の曝露量の指標となります。AUC が有効性の指標とされるバンコマイシンは、定常状態での 24 時間あたりの AUC が用いられますが、AUC₂₄₋₄₈ のように記載された場合は、投与開始 24~48 時間目の AUC を示すので、時間軸を意識することも重要です。

・t_{1/2}: 半減期(単位:hr など)

血中濃度が半分に低下するのに必要な時間です。半減期が短いほど、消失が早く、半減期が長いほど、消失に時間がかかります。また、半減期の 4~5 倍の時間が経過すれば、定常状態に到達するため、定常状態となるまでにかかる時間を考えるうえでも重要なパラメータとなります。

・F: バイオアベイラビリティ (F: fraction of drug reaching systemic circulation)

投与された薬物のうち、血中に移行した薬物の割合を示す指標です。静脈内投与であれば、100%となります。一方、経口投与では、吸収率を示す指標であり、腸管での吸収、肝臓での初回通過効果(代謝)を経て、血中に移行した薬物の割合となります。図 1 は模式的にまとめたものですが、仮に投与量が同じで静脈投与での AUC を 10 mg・hr/L、経口投与での AUC を 8 mg・hr/L とすれば、F は 0.8(80%)となります。

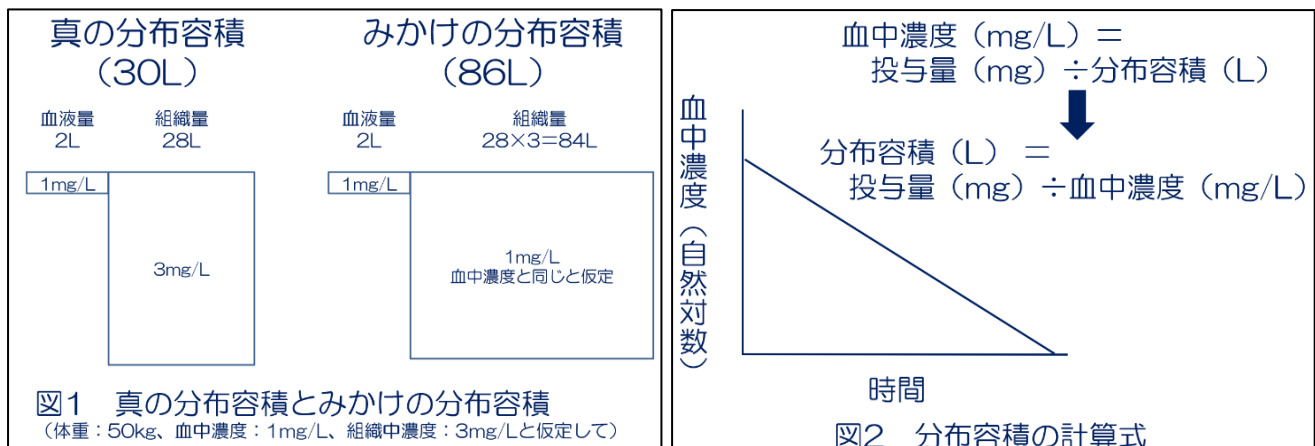
出典 望月敬浩: 薬局(増刊号 薬語図鑑), Vol.74, No.4:490-491, 2023.

株式会社南山堂の許諾を得て掲載。無断転載禁止。

(2) 組織移行性・分布容積について

組織移行性を示す指標として、分布容積(Volume of distribution、Vd、単位:L または L/kg)が知られています。分布容積とは、血中濃度と同じ濃度で体内の各組織に移行していると仮定した場合に、その薬物がどれだけの容積にひろがっているかを示す指標です。分布容積が大きいほど、組織移行性は良好で、分布容積が小さいほど、組織移行性は不良となります。一般的に組織移行性の良好な脂溶性薬物の分布容積は大きく、組織移行性が不良な水溶性薬物の分布容積は小さいとされています。

また、この分布容積は「みかけの」容積であり、組織移行性の良好な薬物では、体液量を超える場合も存在します。「真の」分布容積ではないことに注意が必要です。つまり、分布容積は、一般的な体液量とされる体重(kg)×0.6(L)を上回る場合もありますが、これは、血中濃度と同じ濃度で体内の各組織に移行していると仮定した「みかけの」容積のためとなります(図 1)。分布容積(L) = 投与量(mg) ÷ 血中濃度(mg/L)で求められ、分布容積は 1 回量を決める重要な指標です(図 2)。



分布容積は組織移行性の指標の1つではありますが、個々の臓器の移行性を示すものではありません。血中濃度と比較して、組織での薬物濃度を測定することは難しく、すべての臓器に対する移行性データが揃っているわけではありません。例えば、レボフロキサシンの場合、血漿中濃度比で喀痰: 45~154%、胆管胆汁: 137~231%、腹腔内滲出液: 135~230%、前立腺組織: 116%のように、組織により移行性は異なります¹⁾。薬物治療において、移行性が特に重視される臓器として、中枢神経・眼・前立腺などが知られていますが、レボフロキサシンなどのキノロン系抗菌薬は前立腺への移行性が良好な薬物とされています。同様に、前立腺移行が良好な薬物として、ST合剤も知られています。

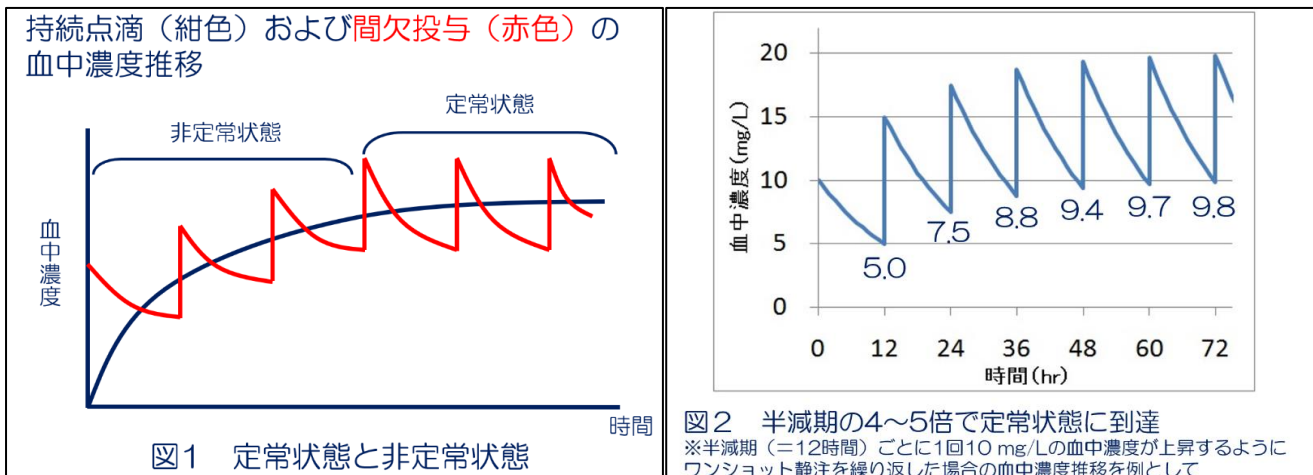
中枢神経は、血液脳関門により、移行が制限されています。ただし、髄膜炎などの炎症がある場合には、抗菌薬の移行性が高くなり、炎症の改善と共に移行性が低下することが知られています。中枢神経系の感染症に使用可能な抗菌薬として、アンピシリン、セフトリアキソン、セフェピム、メロペネムなどがありますが、これらの移行性は髄膜炎のある場合でアンピシリン: 5%、セフトリアキソン: 10%、セフェピム: 20%、メロペネム: 30%とされています²⁾。

引用文献:

- 1) クラビット点滴静注 500mg/20mL 医薬品インタビューフォーム 2019年11月改訂(第10版)
 - 2) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会編集 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014
- 出典 望月敬浩: 薬局(増刊号 薬語図鑑), Vol.74, No.4: 502-503, 2023.
 株式会社南山堂の許諾を得て掲載。無断転載禁止。

(3) 定常状態について

定常状態とは、薬物が体内に入る速度と体外に排泄される速度が同じになっており、薬物の血中濃度が安定した状態となります。血中濃度が一定となるまでは、非定常状態となります(図1)。血中濃度を評価する薬物の場合、一般的に定常状態における血中濃度を使用します。このため、投与開始後や投与方法の変更後、定常状態に到達したと考えられる適切なタイミングで採血を行う必要があります。その適切なタイミングを知るうえで重要な情報が半減期となります。



一般的に、定常状態に到達する時間は半減期の4~5倍と考えられています。例えば、レボフロキサシンの半減期は8時間程度のため、32~40時間程度必要であり、2日以内には定常状態に到達することがわかります。

半減期の4~5倍で定常状態に到達することを単純にイメージするために、半減期（=12時間）ごとに1回10 mg/Lの血中濃度が上昇するようにワンショット静注を繰り返した場合の血中濃度推移のグラフを作成しました（図2）。この場合の定常状態のトラフ値は、10 mg/Lとなります。1半減期後である12時間後の血中濃度は5 mg/Lと、定常状態の50%になります。2半減期（24時間）後には7.5 mg/Lとなり、3、4、5半減期（36、48、60時間）後には8.8、9.4、9.7 mg/Lになります。つまり、4半減期後には定常状態の約94%、5半減期後には定常状態の約97%に到達していることとなります。

半減期の短い薬物は定常状態に早く到達し、半減期の長い薬物は、定常状態に到達するまで時間がかかります。このため、早期の血中濃度維持を目的に負荷投与が行われることがあります。投与回数や投与量が変われば、定常状態での血中濃度は変わりますが、定常状態となるまでの時間は変わりません。また、図1に示すように、投与方法が異なっても定常状態となるまでの時間は変わりません。ただし、腎排泄型の薬物の場合、腎機能が低下すれば、排泄が遅延します。半減期も延長し、定常状態に到達する時間も延長するため、患者の病態に合わせて、定常状態に到達する時間を考慮していく必要があります。

出典 望月敬浩:薬局(増刊号 薬語図鑑), Vol.74, No.4:494-495, 2023.
株式会社南山堂の許諾を得て掲載。無断転載禁止。