

### 薬物動態学の基礎 ～腎機能と薬物の排泄を中心として～

薬物動態の基本的なイメージとして経口投与の場合、小腸から吸収→肝臓で代謝→腎臓で排泄され、全身循環で血管から作用部位へ分布する。

#### [添付文書を用いた薬物動態の理解]

##### (1) 代表的なパラメーター（吸収・分布） レボフロキサシン錠の場合

・  $t_{max}$ （吸収される速さの指標）＝約 1hr で吸収が速やかである。金属のカチオン含有製剤と併用すると、消化管で難吸収性のキレートを形成するので、レボフロキサシン服用後 1～2 時間後に金属カチオン含有製剤を服用すれば、レボフロキサシンは消化管に残っていないので相互作用を回避できる。消化管で起きる相互作用なので注射剤ではみられない。

・  $V_d$ （分布容積：体内分布を推察する指標）＝ $Dose / C_0$ （＝体内薬物量／血中濃度）

レボフロキサシン 500mg 錠は  $V_d = 500mg / C_{max} = 60L \rightarrow 1L/kg$  になる。

$V_d$  の基準 ① 0.04～0.05 L/kg 薬物が血液にのみ存在

② 0.6 L/kg 組織を含む体内全体に均一に分布

③ 2～3 L/kg 以上 組織移行生が高く血液に存在する薬物が少ない

レボフロキサシン錠は②にあてはまり組織を含む体内全体に均一に分布すると推察される。（参考）分布容積が大きい薬物は血液透析をしても多くの薬物が体内に残存する。つまり中毒の対処として透析は無効となるので注意。ジゴキシン、アミオダロンなど。

・  $t_{1/2}$ （半減期：消失の速さの指標）

薬物は繰り返して投与すると定常状態に達する。定常状態になる時間は  $t_{1/2}$  の 4～5 倍。レボフロキサシン錠は  $t_{1/2} \approx 8hr \rightarrow 8hr \times 4 \sim 5 = 32 \sim 40hr$ 、つまり飲み始めた翌日～2 日後に定常状態になる。

（参考）ジゴキシンの場合  $t_{1/2} \approx 1.5day \rightarrow 1.5day \times 4 \sim 5 = 6 \sim 7.5 day$  飲み始めた 1 週間後になる。その前に中毒症状が起きたら注意！その後、血中濃度はもっと上昇する。

・ AUC（血中濃度－時間曲線下面積：バイオアベイラビリティの指標）

経口投与・点滴静注の AUC を比較することで吸収されやすさがわかる。

レボフロキサシンは  $AUC \approx 50 \mu g \cdot hr/mL$  経口投与・点滴静注ともほぼ同じ値なのでほぼ 100% 吸収される。

##### (2) 代表的なパラメーター（代謝・排泄）

・  $A_e$ （尿中未変化体排泄率） $A_e$  が高い薬物は腎機能低下の影響を受けやすい。

レボフロキサシンは  $A_e = 80 \sim 85\%$  比較対象として発売中止のスパルフロキサシンは

$A_e = 12\%$  レボフロキサシンは腎機能低下の影響を受けやすいので添付文書には腎機能を目安にした用法用量が記載されている。

#### [腎臓の機能と薬物動態]

腎臓の血液量は  $1.2L/min$ （ $1728L/日$ ）であり、糸球体でろ過され尿細管で再吸収され尿量は  $1.5L/日$  になる。腎臓の機能は糸球体ろ過量で判断する。糸球体ろ過量（GFR）はイヌリンクリアランスを実測すれ

ば正確に推定できるが、検査では絶食と飲水・採血・採尿の回数が多いため、臨床上ではクレアチニンクリアランスが腎機能評価に用いられている。

血清クレアチニン値 (Scr) からクレアチニンクリアランス (CLcr) を推算できる便利な式に Cockcroft-Gault の式がある。年齢・性別・体重が反映されている。

$$eCLcr(\text{mL}/\text{min}) = \frac{A \cdot (140 - \text{年齢}) \cdot \text{体重}}{\text{Scr} \cdot 72} \quad \text{男性: } A = 1 \quad \text{女性: } A = 0.85$$

注意すべき点は、この式に反映されていない状態があること。

- ・小児 (18 歳未満)
- ・寝たきり・栄養不良 想定外に筋肉量が低く、過大評価してしまうので、Scr として 0.6 を代入する。
- ・肥満 体重に除脂肪体重や理想体重を用いる。

、実際の添付文書でご説明いただき、明日からの現場で添付文書の見方が変わりました。高齢者に対して腎機能に十分配慮する必要性を痛感しました。ありがとうございました。