W-03

医薬品添付文書における薬物動態情報の在り方—抗菌薬—

嶋田基五郎

聖マリアンナ医科大学 微生物学教室・難病治療研究センター臨床薬理部門

CLINICAL INFORMATION OF PHARMACOKINETIC ON ANTIMICROBIAL AGENTS

Jingoro Shimada

Dept. Microbiol., Inst. Med. Sci. St. Marianna University School of Medicine

抗菌薬を例にとり、添付文書における薬物動態の在り方について述べる。

抗菌薬の使用目的は起炎微生物の殺滅・発育阻止である。したがって、その開発経緯をみると、第一に抗菌力であり、第二が選択毒性、つまり安全性が検討され、これらがクリアーされると健常成人を対象に臨床第Ⅰ相試験が施行され、ヒトにおける薬物動態が明らかにされる。

薬物動態を検討するということは、薬の吸収、分布、代謝、排泄 (ADME) を明らかにすることであり、抗菌薬の場合は 1) 薬と起炎微生物との相互作用を経時的に理解することであり、同時に 2) ヒトでの安全性を解析する上でも極めて重要である。つまり、抗菌薬の有用性 (有効性と安全性) を高める上で必須のデータであり、その用法を決める上で基本となる成績である。

今、現実の添付文書に記載されている体内薬物動態を、最も古典的な抗菌薬であるベンジルペニシリンカリウム (PCG) と、最新のメロペネム (MEPM) で比較し、その在り方を論じてみよう。

PCG の場合、「吸収・排泄: ヒトに 40 万単位筋注時の血中濃度のピークは 15 分後 5.73 単位/ mL、以後漸減して 3 時間後 0.25 単位/ mL。3 時間までの尿中排泄率約 50%」という記載のみである。そして、用法として「1 回 30 万~60 万単位 1 日 2~4 回筋注、髄膜炎、敗血症、細菌性心内膜炎については通常用量より大量を使用 (増減)」と記載されている。その他用法を考える上で参考になる記載はないかと探すと「一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意する」の他に薬効薬理として有効菌種の最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/mL}$) が記載されている。これらの記載から実地医家が適正抗菌薬療法を実施するのは極めて難しいと言わざるを得ない。つまり、1 日 2~4 回の決定は適応症によってなされるの

か、生理機能によってなされるのか、双方の要因を判断する記載が不十分である。ここでいう生理機能とは、PCG が腎排泄型の抗菌薬であるので、「一般に高齢者では腎機能が低下しているので…」と記載すべきであり、当然 PCG の健常成人での腎クリアランス値も併記すべきである。また、使用量や血中濃度が 30 万単位あるいは 0.25 単位と記載され、最小発育阻止濃度は $\mu\text{g/mL}$ で表示されており、有効血中濃度を維持しているのか否かが瞬時に理解できないのも問題である。このような古典的な抗菌薬であっても、欧米の記載では、「10 万単位 (0.6 g) 筋注では 20 分後に 12 $\mu\text{g/mL}$ の血中濃度に達し、6 時間後には測定限界以下になり、尿中排泄率は 6 時間までに 70%」となっている。つまり、腎機能が正常であれば 6 時間毎に投与すべきことは容易に理解できる。

それでは、最新のカルバペネム薬である MEPM の記載はどこまで改良されているであろうか。「血中濃度は投与量に依存して推移し、半減期は約 1 時間…」、「排泄は主として腎より排泄され、健常成人に 30 分点滴静注後 8 時間までの尿中排泄率葉、投与量にかかわらず、60~65% であった」とある。つまり、MEPM は PCG とほぼ同様の体内薬物動態を示すことが解る。それにもかかわらず、用法・用量は「1 日 0.5~1 g (力価) を 2~3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 2 g (力価) まで増量することができる」と記載されている。PCG と同様に血漿中半減期が短いものをなぜ 1 日 2 回の分割投与でよいのか薬物動態学の上から理解に苦しむ。

このように抗菌薬の薬物動態は開発・治験の段階から十分理解されておらず、臨床的意義もはっきり説明されていないのが現実である。