

ジスロマックやゾコーバの投与間隔

ジスロマック®(アジスロマイシン)やゾコーバ®(エンシトレルビル)はそれぞれ1日1回で3日分、5日分と投与期間が限定されている薬です。一般に抗生物質関連薬では1日2回朝夕食後の指示のある処方箋が昼過ぎに持ち込まれた場合、帰宅して直ぐに飲んで頂き、その日は寝る前に飲み、翌日からは朝夕食後に服用し飲みきるようにと指導しているかと思えます。今回のような1日1回の薬で例えば朝食後の指示がで夕方近くに処方箋をもってきた患者さんにはどのような指導が適切なのでしょうか？

1) ジスロマック®(アジスロマイシン)の場合

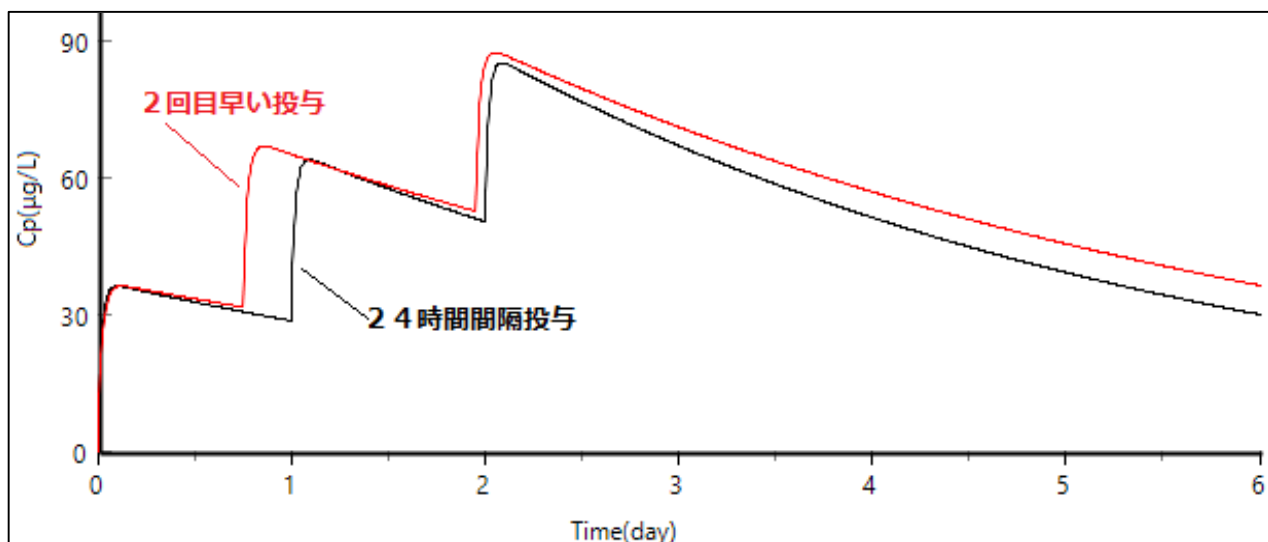
マクロライド系の抗生物質で他のマクロライド系と較べると半減期が長いために1日1回で、かつ3日間投与で他のマクロライド系の5日投与と同等の効果が得られるとされています。下記の処方箋を夕方近くに持参してきた患者さんがいて、医師から今日は家に帰ったら直ぐに2錠を服用して明日からは朝食後に2錠を飲むように言われたとします。この医師の指示は妥当でしょうか？

ジスロマック錠250mg 1回2錠(1日2錠) 1日1回朝食後 3日分

処方箋を受け取った薬局で妥当性を判断するにはジスロマックの薬物動態で判断するしかないと思います。下記に必要な薬物動態パラメーター(500mg単回投与時)を示します。

$T_{max} : 2.5h$ $C_{max} : 0.58 \mu g/mL$ $t_{1/2} : 61.9h$ $AUC_{0-48} : 3.32 \mu g \cdot hr/mL$

ここで体重60kgの患者を想定して1回500mgを3日間投与した時のシミュレーションを示します(濃度の数値は吸収率、体重等により変動するので無視)。黒線は朝8時に3日間とも服用。赤線は初日17時に服用し翌日は朝8時(15時間後)、3日目も朝8時に服用した場合を示します。



上図からは2回目を9時間前の前倒し服用(赤線)したとて、その後も本来の血中濃度(黒線)からさほど高くないため副作用の心配をせずに済みそうです。従って医師の指示は妥当と言えるでしょう。

マクロライド系の抗生物質の効果の指標はAUC/MICで、ここでのMIC(細菌の最小発育阻止濃度)は未知にはなりますが、1日1回投与でもAUCは高くなっているため抗菌効果条件は満たしそうです。一般に定常状態のある薬は「投与間隔÷半減期 \leq 3」の条件を満たす薬とされています。ジスロ

マックをこの式に当てはめると $24 \text{時間} \div 61.9 \text{時間} = 0.39$ となり明らかに定常状態がある薬になります。さらに定常状態に到達する時間は半減期の $4 \sim 5$ 倍時間なので $61.9 \text{時間} \times 4 \sim 5 = 247.6 \sim 309.5 \text{時間}$ となります。これは約 12 日後になります。しかしジスロマックは 3 日間投与で十分な効果が得られるとされていますから定常状態になる遙か前にジスロマックの対象になる細菌の MIC が存在していると言えるでしょう。ただし添付文書では反復投与時初回投与後と 3 回投与後の血清中濃度に差が認められない(16.1.2(2))としていますますが本当なのでしょうか？

2) ゴコーバ®(エンシトレルビル)の場合

本ニュース 538 号でも紹介しましたが SARS-CoV-2 感染症の経口治療薬の一つになります。処方では以下のようになります。

Rp1. ゴコーバ錠 125mg 1回3錠(1日3錠) 朝食後 1日分(1日目に服用)

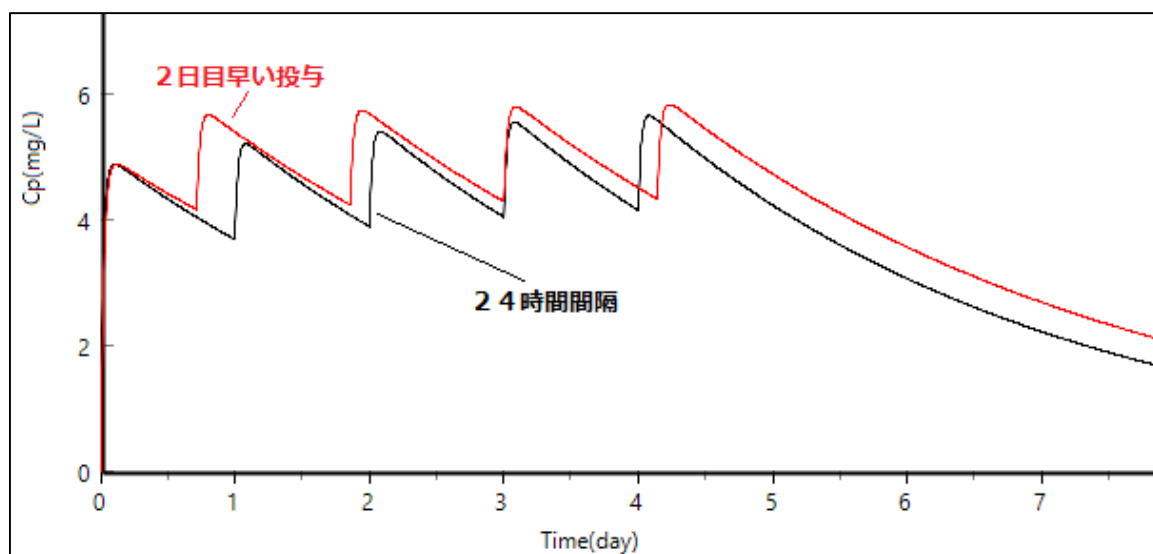
Rp2. ゴコーバ錠 125mg 1回1錠(1日1錠) 朝食後 4日分(2日目から服用)

この処方箋を夕方に薬局に持ってきた患者さんがいました。患者さんから「**1日目の処方は明日の朝食後から服用すれば良いのでしょうか?**」という質問があったとします。それにどのように答えるか？

1項と同様に薬物動態から解決策を見いだしてみましよう。添付文書のパラメーターは単回投与と反復投与のデータがありますが反復投与のデータ数が多いので以下のデータを利用します。

1日目 T_{\max} : 2.5h 、 C_{\max} : $22.3 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC : $372.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 。5日目 $t_{1/2}$: 51.4h

今回も 24 時間服用間隔(黒線)と1日目は 17 時、2日目を朝 8 時に服用したシミュレーション(赤線)を下記に示します。



感染症では症状発現から早急な投与が求められていますが、ゴコーバは 72 時間以内に投与するとなっています。ゴコーバは半減期が約 51 時間ですから定常状態に達するには $51 \text{時間} \times 4 \sim 5$ 半減期 $\div 230 \text{時間} \div 10$ 日間かかるはずですが**初回に翌日からの投与量の3倍を投与**しているために $2 \sim 3$ 日で定常状態と思われる血中濃度に到達しています。図からは2回目を早めに服用する(赤線: 違い明確化のためズレあり)と血中濃度は確かに高くなりますが $4 \sim 5$ 日目での定常状態の濃度(黒線)とさほど変わらないレベルになるだけで高濃度での副作用がでる心配は無いと考えられます。この傾向は半減期の血中濃度が長い薬ほど当てはまります(足立著「知って納得薬のおはなし」22p, 2021年)。

今回の患者さんの質問に対しては「**家に帰ったら直ぐに飲んでください。明日からは指示通り朝食後に服用して処方分は飲みきってください**」の指導で良いと思われます。

ウイルスの薬物治療では急速に薬物血中濃度 (C_{\max}/MIC) を上げて、一定期間血中濃度を維持 (AUC/MIC 又は $T > \text{MIC}$) する薬物動態学的治療法が有効といえそうです。 (終わり)