

## 血中濃度半減期の有効活用

### 薬が効いてくる定常状態到達時間は血中濃度半減期の4~5倍

『ラニラピッドは1週間すれば確実に効いてくる』⇒それは、ラニラピッドの血中濃度半減期が36時間だからである。

多くの慢性疾患では、薬を連続投与する。かりに投与間隔を血中濃度半減期と同じにして連続投与したとすると、血中濃度は少しずつ上がっていき、4-5回目の投与で入ってくる薬の量と、消失していく薬の量が等しい定常状態に達する。

なぜならば、初回投与後、1半減期を経過したときには、血中濃度は最高血中濃度の半分に低下しているの、体内薬物量も半分になる。2回目の投与後、2半減期を経過したときには、初回投与と2回目投与の分の残りがあるので、最高血中濃度の薬75%が残っている。このように、3半減期経過では87.5%、4半減期経過で最高血中濃度の約94%に達し、5半減期目の投与でほぼ100%定常状態になる。

もし、血中濃度半減期より短い投与間隔で投与したとすると、高い血中濃度で定常状態に達するだけで、定常状態到達時間は半減期の4~5倍であることに変わりない。

血中濃度半減期より長い投与間隔で投与した場合は、半減期の4倍以内であれば定常状態が達成されるが、定常状態到達時間は延長する。

血中濃度半減期は、このように薬がいつ効いてくるのか、つまり定常状態到達時間を判断するのに大きな役割を果たす。血中濃度半減期がわかれば、投与間隔が血中濃度半減期の5倍以内であれば、血中濃度は投与するたびに上昇し、必ず定常状態到達時間が存在し、その時間は確実に薬が効いてくるときである。

### 投与間隔が血中濃度半減期の5倍以上だったらどうなるか

血中濃度半減期の5倍の時間がたつと体内の薬は消失してしまうので、この場合、何回連続投与しても当然、血中濃度は初回投与のときと同じで上昇していかない。このパターンはよくあることで、例えば、半減期が1.2時間のロキソニンを1日3回投与する場合などである。下表においては定常状態到達時間はないので、これらの薬は初回投与から効果を表す。

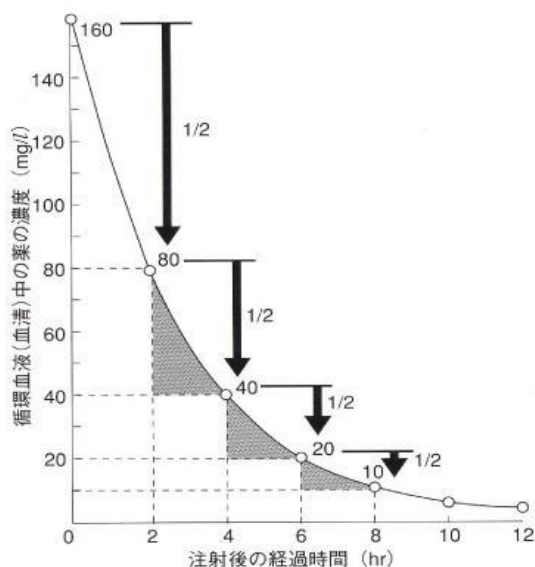
### 血中濃度が上がっていかない服用回数と血中濃度半減期

服用回数	血中濃度半減期	具体例
1日1回投与の場合	4時間位	フルイトラン錠
1日2回投与の場合	2.5時間位	ザンタック錠
1日3回投与の場合	1.6時間位	ボルタレン
1日4回投与の場合	1.2時間位	ケフラール(非採用薬)

現在は1日1回の半減期が長い薬が多くなったが、効果が持続する薬は副作用も持続する。したがって短い半減期の薬を選んで1日何回か投与する方法は、もっと見直されても良いかもしれない。

### 薬の効き目や副作用が消失する時、それは血中濃度半減期の4-5倍

薬は連続投与をやめ、血中濃度半減期の時間が経過すると血中濃度は半分になり、体内薬物量も半分になる、次の2半減期でさらにその半分になり、初期体内薬物量の75%が消失する。3半減期で87.5%が消失し、4半減期を経過すると約94%が消失する。下記にそのイメージ図を示した。



大切なのは、この鉄則は一次速度過程でしか適応されないということ。ふつう薬は体内薬物量に比例して消失していく一次速度過程をとる。ただ、薬が体内にいっぱいになって代謝酵素の働きが限界に達してしまった場合には、体内薬物量にかかわらず一定の量しか消失しないゼロ次速度過程を示す。そうすると血中濃度は高いままでしばらく持続することになり、消失には血中濃度半減期の5倍以上の時間がかかる。たとえば、フェニトイン中毒のように代謝酵素がめいっぱい働いていて、体内薬物量にかかわらず一定量しか消失していかない場合が、ゼロ次速度過程

である。その薬が一次速度過程をたどるか、ゼロ次速度過程をたどるかを判断するには、添付文書の投与量と血中濃度の比をみればわかる。一次速度過程が成立する場合は投与量と血中濃度は比例するので、投与量が倍になれば血中濃度も2倍になる。ところが、投与量以上に血中濃度があがる場合があり、そのときはゼロ次速度過程を示す。

血中濃度半減期は、このように薬がいつ効いてくるのか、つまり定常状態到達時間を判断するのに大きな役割を果たす。半減期が36時間のノルバスクを内服し初めて、効果を判定するのは( $t_{1/2} \times 36 \times 4.5 = 162$ 時間) 1週間ほどかかることになる。

また、副作用で、薬剤を中止するときなどに血中濃度半減期の4-5倍の時間が経てば、体内から薬物が消失したと思われる時間に相当するので、ジギタリス中毒の時などの投与中止時に役立てて頂きたい。

参考文献：添付文書の読み方  
日本臨床薬理学会