

A. 研究目的

- 1) 副作用情報提供法の体系化と具体的指針の作成を目的に、現行の医療用医薬品添付文書中に記載されている「重大な副作用」の記載頻度と発現時の対応の記載内容について検討した。
- 2) 繰り返し注意を喚起しても副作用が減らないケースについて検討した。

B. 研究方法

1)の課題については、臨床の場で医師が必要としている副作用関連情報について、文献検索により検討した。ついで、東京大学医科学研究所付属病院で使用している医薬品のうち内服薬 110 品目、外用薬 28 品目および注射薬 75 品目についての医療用医薬品添付文書を対象に、「重大な副作用」の記載頻度および記載内容について検討した。

2)の課題については、致死的な血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少および重篤な肝障害の発現が報告されている、血小板凝集抑制薬のパナルジン(塩酸チクロピジン)を例に、副作用発生状況、安全性に関する情報提供、および対応策について検討した。

C. 研究結果および考察

1) 副作用情報提供法の体系化と具体的指針の作成

添付文書に記載されていた「重大な副作用」項目は、内服薬、外用薬および注射薬で各々 794、113 および 522 件で、このうち発現頻度が記載されていたのは各々 30.9、22.1 および 55.0% であった(表1)。「その他の副作用」についての発現頻度の記載率は、内服薬、外用薬および注射薬で各々 73.1、46.1 および 73.1% であった(表1)。

副作用発現頻度の記載については、調査対象例数を把握することが可能であった使用成績調査の行われる頻度が今後は減少することが予想されるため、その記載は一層減ることが懸念される。紺野[1]は、臨床の場で医師が抗菌薬を使用する際に最も必要となる副作用関連情報として、発現頻度を挙げているが、現状では記載されていないことが多い。また、記載されていても承認以前の臨床試験に基づくものが多く、市販後の広範な臨床経験の積み重ねの中で書き改められたものは極めて少ないと述べている。

さらに、重大な副作用に記載されていた項目において、発現時の対応の記載内容について調査した結果、「投与を中止する」

表1 調査対象医薬品の概要

	内用薬	外用薬	注射薬	合計
薬剤数	110	28	75	213
重大な副作用	794	113	522	1429
その他の副作用	4300	462	2060	6822
頻度記載： 重大な副作用 (%)	245 (30.9)	25 (22.1)	287 (55.0)	557 (39.0)
頻度記載： その他の副作用 (%)	3143 (73.1)	213 (46.1)	1505 (73.1)	4861 (71.3)

が 48% で、「適宜処置をする」が 42% であり、記載のないものが 10% あった。「投与を中止する」という指示があった重大な副作用の項目をさらに詳細に検討したところ、各副作用項目において必ずしも投与中止指示がされているわけではないことがわかった(表2)。汎血球減少症、血小板減少症、白血球減少症、感染症、心筋梗塞および肝障害の項では、調査対象品目中 50～60% において中止指示の記載がなかった。

重大な副作用に関しては、少なくとも発現時の具体的な対応方法の記載が必要と考える。記載がないというのは問題であり、早急に改善を望むものである。また、「適宜処置をする」というあいまいな表現は避けるべきであり、具体的に対応方法を記載する必要があると思われる。渡辺ら[2]は、臨床成績に関する情報提供の在り方について検討し、抗がん剤を例に有害事象の程度に応じた具体的な対応方針についての記載は可能であることを示唆している。重大な副

作用として記載する際の基準に関して、製薬企業にアンケート調査(82 社中 72 社が回答)を施行した著者らの結果では、厚生労働省基準に基づくが 23.2%、厚生労働省の指導が 39.4%、製薬協の基準が 12.7%、社内基準が 16.2%、その他 7%(類薬・先発品の記載にあわせる、医学専門家へ相談、海外本社の指示など)であり、その基準が様々であることを示した[3]。添付文書中に記載する副作用情報の基準は企業間で統一する必要がある、どのような内容を、どのような基準に基づいて記載するのか、より具体的で明確な基準の設定の検討が必要であると考えられる。

過量投与時の対応の項は、薬剤を飲み過ぎた場合や小児が誤って服用した場合に現れる兆候・症状および処置法についての情報が記載されており、医療現場では非常に有用な情報になる。しかし今回、血中薬物濃度モニタリング(TDM)対象薬について、過量投与時の副作用発現に対する対応法についての記述の有無を調査した

表2 投与中止指示のある「重大な副作用」

副作用名	中止指示／出現回数	副作用名	中止指示／出現回数
ショック	66/77	肝障害	9/19
急性腎不全	33/44	血管浮腫	9/9
皮膚粘膜眼症候群	33/40	紅皮症	9/9
アナフィラキシー様症状	30/38	循環血液量の減少	8/9
間質性肺炎	29/38	低血圧	8/10
中毒性表皮壊死症	29/29	黄疸	7/9
無顆粒球症	21/30	大腸炎	7/8
溶血性貧血	19/27	中毒症状	7/7
汎血球減少症	13/29	SLE 症候群	6/7
うっ血性心不全	12/15	白血球減少症	6/15
再生不良性貧血	12/17	悪性高熱	5/5
血小板減少症	11/25	感染症	5/10
PIE 症候群	10/10	心筋梗塞	5/11
消化性潰瘍	10/16	脳症	5/8
無菌性髄膜炎	10/11	喘息発作	5/6
ネフローゼ症候群	9/15		

結果、プリドンは記載されていなかった。これについては早急に記載されることを要望する。

2) 繰り返し注意を喚起しても副作用が減らないケース

パナルジンを例に検討した。まず、パナルジンの安全性に関する情報提供について調べた結果、表3に示すように平成10年9月から平成14年7月にかけて情報提供がたびたび行われていた。緊急安全性情報に関する厚労省発表資料からのパナルジンの副作用症例数に関する情報では、平成10年10月～(平成11年6月)の間に、新たに血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)が11例(死亡2例)報告され、合計22例、死亡6例となり、さらに、平成13年7月～平成14年6月の間に、TTPが13例(死亡5例)、顆粒球減少35例(死亡6例)、重篤な肝障害97例(死亡6例)が報告されていた。このことは、緊急安全性情報を含む、安全性に関する情報が出されてもパナ

ルジンによる重篤な副作用発現例数は、少なくとも減少していないことを示している。

重大な副作用が発生した場合に、企業側が提供する安全性情報に盛り込まれるべき内容として、1)副作用の初期症状、2)副作用早期発見のための手段、3)副作用の発現が疑われた時の対応法、および4)実際の報告症例数が考えられた。そこで、パナルジンの副作用発現例数が減少しない要因を検討するために、企業側の作成した適正使用情報冊子[4]の記載内容を調べた。その結果、上記の1)～4)(文献4の p.15、p.16、p.18 および p.122 に記載)に関しては、いずれの情報も表形式で見やすく記載されていた。

上記のパナルジンのケースでは、企業側から発せられた情報の量に関しては、十分であったと考えられるので、次に、適正使用のためにこれらの情報を有効に活用するための効果的な警告情報の伝達方法について考察した。まず、処方医師への対応方法としては、(1)企業の医薬品情報室から提

表3 パナルジンの安全性に関する情報提供の状況

H 10.9	使用上の注意改訂指示(定期的な検査、特に開始後2ヶ月間:重要な基本的注意、重大な副作用)
H 11.6	使用上の注意改訂指示(開始後2ヶ月間は原則2週に1回の血液検査:重要な基本的注意から削除し、警告を新設。患者への説明追記、重大な副作用) 緊急安全性情報
H 11.8	医薬品等安全性情報 No.156、報道発表
H 13.2	使用上の注意改訂指示(原則として2週に1回来院:警告、原則禁忌を新設等、肝障害時の注意を追加)
H 14.7	使用上の注意改訂指示(開始後2ヶ月は、原則1回2週間分の処方:警告、用法・用量に関連する使用上の注意) 緊急安全性情報

供された情報も活用し、病院内の医薬品情報室にて、重要な情報を短時間で取得できるようなダイジェスト版を作成する、(2)このようなダイジェスト版を配布しても、各臨床医まで情報が伝わっていないケースも十分に考えられる。そのために、病院内の医薬品情報室からの情報発信に加え、病棟薬剤師からも医師に情報伝達を行うと共に、代替薬の提案も含めて話し合う、(3)オーダーリングシステムを採用している病院であれば、パナルジン処方時に警告の概要を表示するなど、各処方医に注意を促す。例えば、リンクを貼って、ドクターレターの閲覧を可能にする、などの方法が考えられる。患者への対応方法としては、(1)患者本人への指導を強化する。企業が作成している情報冊子(文献4の p.101)、あるいは医療施設で独自に作成したパンフレットを用いて、副作用を早期に発見するための啓蒙活動に利用すると共に、2週に1度来院するように指導する。以上のような警告情報提供を行った上でも、副作用発現の事態が改

善されないのであれば、代替薬の提案が考えられる。パナルジンのケースでは、顆粒球減少が見いだされた日またはその直近の白血球数を、2週に1度の定期的な検査が実施されていた患者とそうでなかった患者で比較した結果では、2群間で検査値の中央値の差はごくわずかであり(中央値が各々1500と1250/mm²)、しかもいずれの群でも検査値には大きなばらつきが見られている(図1)[4]。このことは、定期的な検査でも、パナルジンによる重篤な副作用発現を早期に発見するのは困難であることを示唆しており、繰り返し副作用情報提供を行っても副作用発現症例が減らないことにつながっていると考えられる。

引用文献

- 1) 紺野昌俊 著、抗菌薬療法の考え方 第2巻、ミット、2002
- 2) 渡辺亨、安藤正志:厚生科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)平成13年度分担研究報告書、95-99(2002)

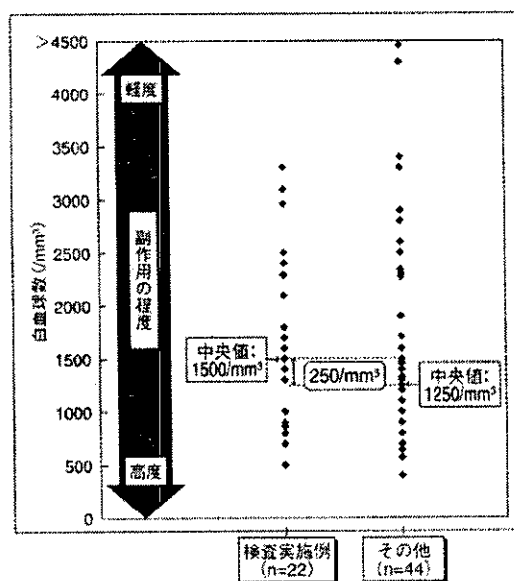


図1 顆粒球減少が発見された日(またはその直近)の白血球数

- 3) 鹿志村淳子、岩井祐一、小瀧 一:第8回クリニカル・ファーマシーシンポジウム、仙台、2000.7
- 4) パナルジンを安心してお使いいただくために:パナルジン適正使用情報、第一製薬株式会社、2002年8月)

D. 結論

現行の医療用医薬品添付文書中に記載されている「副作用」の頻度記載と発現時の対応の記載内容について検討した。重大な副作用に関しては、少なくとも発現時の具体的な対応方法の記載が必要と考える。今回の調査において、対応方法の記載がない例が10%も見いだされたというのは問題であり、早急に改善を望むものである。また、「適宜処置をする」というあいまいな表現は避けるべきであり、具体的な対応方法を記載する必要があると思われる。添付文書中に記載する副作用情報の基準は企業間で統一する必要がある、どのような内容を、どのような基準に基づいて記載するのかという基準設定の検討が必要であろう。

繰り返し注意を喚起しても副作用が減らないケースとして、パナルジン(塩酸チクロピジン)を例に検討した。警告情報の伝達方法として、企業および医療施設のそれぞれ場で取りうる対応策について考察した。

E. 健康危険情報

該当する内容は無い。

F. 研究発表

該当する発表はない。

特殊な集団に関する情報提供の在り方

分担研究者：上田 志朗 (千葉大学大学院薬学研究院 教授)
研究協力者：佐藤 信範 (千葉大学大学院薬学研究院 助教授)
寺嶋 朝子 (千葉大学大学院薬学研究院)
長田 和士 (千葉大学大学院薬学研究院)

研究要旨

医療用医薬品の特殊な集団(肝・腎機能低下、高齢者、小児など)に関する情報提供の在り方について、昨年度は、肝機能障害を有する患者に対する薬剤の影響を、肝薬物代謝酵素の面から検討を加えた。本年度は、腎機能の面から薬物排泄に関して検討を加えた。その結果、塩酸キナプリルの添付文書のように、慎重投与に「重篤な腎機能障害のある患者」「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)とされ、添付文書において塩酸キナプリルの排泄を見てみると、引用文献が記載されている。さらに、この引用文献を見てみると、インタビューフォームに詳細な情報が記載されており、ITを利用した添付文書情報では、これら情報を階層化する必要があるものと考えられる。一方、薬物動態が腎機能に大きく影響を受ける薬剤は尿中に未変化体(活性体)として排泄される割合の大きい薬物であるが、一般に尿中排泄率は投与量に対する割合で示されており、これには薬物の吸収率が直接影響してくることから、吸収された薬物量に対する尿中排泄率を添付文書等による薬物動態に関する記載から検討した。

その結果、検索された成分のうち経口剤形のある100成分中未変化体尿中排泄率の記載があったものは75成分であり、吸収量に対する排泄率の検討が可能であったものは38成分であった。

さらに、今回、妊婦に使用する薬物に関しても、高血圧の適用のみを有する薬剤について、そのリスクを米国FDAの妊婦に対する薬剤カテゴリーと比較した。

キーワード:添付文書、インタビューフォーム、腎排泄、妊婦、高血圧

A. 研究目的

薬物療法において重要なポイントとして患者の状態に合った薬物投与を実施すること

であり、そのために必要な情報として投与薬剤の薬物動態データを知ることが挙げられる。

すでに我々は肝臓での薬物代謝に焦点をあてた、薬物代謝酵素 Cytochrome P450(CYP)分子種に関する情報の収集・整理を行ってきた。その結果、添付文書上の CYP 記載率は薬効大分類別に腫瘍用薬、化学療法剤、中枢神経系用薬の順であった。

腎臓を介した尿中排泄は薬物の重要な排泄経路のひとつであり、添付文書等にも記載されている。今回、数種類の薬物の添付文書上の腎排泄に関連する記載項目及び記載内容について検討を加えた。また、腎機能が低下している患者において、薬物の尿中排泄率が低下することも種々の薬物で報告²⁾されており、このような患者への薬物療法では、その薬物の尿中排泄率や、さらに尿中排泄物質が未変化体のままであるのかあるいは代謝物として排泄されるのか等のデータが重要な投与設計情報となる。薬物の排泄率は一般に、投与量を基準として情報が提示されており、この場合の排泄率にはその薬物の吸収率が直接影響してくる。そこで、今回我々は、尿中排泄率を、医療用医薬品の添付文書およびインタビューフォーム(IF)から薬物動態に関するデータを用いて、薬物の未変化体および代謝物の尿中排泄率に吸収率およびバイオアベイラビリティ(BA)を反映させることで算出し、その薬物の代謝率・排泄率についての整理・検討を行った。

B. 研究方法

1. 腎排泄に関する添付文書上の記載

腎排泄に当に関する添付文書上の記載に関しては、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)が管理する Web サイト「医薬品情報提供ホームページ」内の「医療用医薬品の添付文書

情報」から慎重投与に「腎機能障害の障害のある患者」を検索しそのうち、数種類の添付文書の記載を確認し、「腎機能障害の障害のある患者」の記載に続けて、添付文書の他の項を参照と在るものを選び、さらに、排泄の項で引用文献等が記載されているものについて検討を加えた。

2. 腎排泄に関する添付文書の記載状況等に関して

腎排泄に関する添付文書の記載状況は、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(医薬品機構)が管理する Web サイト「医薬品情報提供ホームページ」内の「医療用医薬品の添付文書情報」から以下の条件で検索し、抽出された成分に関して検討を行った。

検索日:2002年4月9日

キーワード:腎排泄

データの抽出

検索された成分の先発品を中心とした添付文書、IF および文献から投与経路、投与量ごとに尿中・糞中排泄率(未変化体・代謝物)、吸収率、初回通過効果の割合および各薬物速度論的パラメータ(T_{max} :最高血中濃度到達時間、 C_{max} :最高血中濃度、 V_d :分布容積、 $T_{1/2}$:血中消失半減期、 AUC :血中濃度-時間曲線下面積、 K_a :吸収速度定数、 K_{el} :消失速度定数、 F :バイオアベイラビリティ、 CL_{tot} :総クリアランス)を抽出した。

C. 研究結果

1. 腎排泄に関する添付文書上の記載

添付文章に、「腎機能障害の障害のある患者」が記載されておりさらに、添付文書の

ほかの項目に記載の有る医薬品のうち、インタビューフォーム等に排泄に関するデータがある医薬品の記載は、塩酸キナプリルでは、図1のような、イオトロラン注射液では、図2に示す添付文書の記載である。さらに、これら医薬品のインタビューフォームでは、塩酸キナプリルでは、表1、2に示すように、塩酸キナプリルを単回あるいは反復投与した際の腎障害患者あるいは健康成人に対する薬物動態の情報が記載されている。さらに、腎障害患者への情報ではないものの、イオトロラン注射液では、表3、4に示すような尿中への排泄に関する情報が記載されていた。

慎重投与

(3) 重篤な腎機能障害のある患者

(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)

「用法・用量に関連する使用上の注意」

重篤な腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが30mL/分以下、又は血清クレアチニン値が3mg/dLを超える場合)では、本剤は腎排泄性であり、また腎機能を低下させることがあるので低用量(例えば2.5mg)から投与を開始するか、もしくは投与間隔をのばすなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

薬物動態「排泄」

健康成人に、5~20mgを1回経口投与したとき48時間までにキナプリル、キナラプリルがそれぞれ投与量の3.8~6.0、30.5~40.9%排泄された^{1, 2)}。

図1 塩酸キナプリル添付文書の記載例

慎重投与

(3) 重篤な腎障害(無尿等)のある患者
「本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では急性腎不全等、症状が悪化するおそれがある」

薬物動態「吸収・排泄」

子宮卵管撮影

イオトロラン注射液(300mg/mL)100mg/kgをウサギ子宮腔内に投与したところ、1日以内に尿及び膣からの流出液中に投与量の約97%が排泄された。子宮腔内投与後本剤は、主に膣口から直接排泄されるとともに、一部腹腔内に移行して、その後速やかに血中に吸収されて完全に尿中に排泄される¹⁾。

関節撮影

イオトロラン注射液(300mg/mL)100mg/kgをウサギ後肢膝関節腔内に投与したところ、24時間以内にほぼ完全に尿中に排泄され、糞中への排泄あるいは投与部位での残存は認められなかった¹⁾。

図2 イオトロラン注射液添付文書の記載例

2. 腎排泄に関する添付文書の記載状況等に関して

検索結果および記載率

検索の結果、656製品、15薬効大分類が抽出された。成分数はのべ154成分であり、配合剤を1成分としている日本医薬品集の表題数で、のべ135成分であった。また、添付文書と添付文書およびIFにおける尿中未変化体・代謝物の排泄率の記載率、吸収率、記載率等を表5に示した。排泄率は添付文書のみでは53.9%の記載率を、さらに添付文書およびIFでは65.6%であった。一方、吸収率およびBAの記載率は添付文書のみでは8.6%、IFを加えて34.3%の記載率であった。

3. 排泄率による分類

表6に、それぞれの薬剤の投与量における尿中総排泄率と、尿中排泄率中の未変化体排泄率の割合を投与経路ごとに分類したものを示す。経口投与の成分数は尿中総排泄率 70% ≤ ~ < 90% がアセトアミノフェン、アセトヘキサミドなど 25 成分と最も多く、次いで 50% ≤ ~ < 70% (イブプロフェン、オキサプロジンなど 19 成分)、30% ≤ ~ < 50% (アロプリノール、アンピロキシカムなど 17 成分)であった。静脈内投与では排泄率不明を除いた 40 成分中、33 成分が排泄率 50% 以上であったが、50% 未満の成分はリン酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、アムホテリシンB、クリンダマイシン、イオトクロス酸メグルミン、デスラノシドおよびリン酸ヒドロコルチゾンナトリウムの7成分であった。

また、経口用の剤形がある 100 成分のうち、未変化体の尿中排泄率および代謝物の尿中排泄率に関する記載があったものは 75 成分であり、その中で吸収率または BA の記載があるか、BA の算出が可能であった経口剤 38 成分の尿中・糞中排泄率について、主として代謝物で尿中に排泄されるものを表7に、主として未変化体で尿中に排泄されるものを表8に示した。

妊婦に対する添付文書上の禁忌について、高血圧のみに対して適応の有る薬剤で本邦で販売されている薬剤は表9に示す13製剤でありFDAのカテゴリーではいずれもCかDに分類されていた。

D. 考察

腎臓は、肝臓と並び生体内に取り入れられた薬剤を体外に排出重要な臓器の一つである。今回の研究では、腎機能に障害を有する患者への添付文書等の情報につい

て数々の薬剤を参考に整理・検討した結果、添付文書の高血圧治療薬でACE阻害薬の塩酸キナプリルなどでは、腎機能患者における排泄の関連情報がインタビューフォームに詳細に記載されておりこれら情報をITを応用した今回の主研究テーマである、添付文書情報の構造化に組み込むことは、これら医薬品の使用者である医療関係者に有用であると考ええる。

さらに、直接的に腎機能患者に対しての情報が存在しない造影剤のイオトロラン注射液の場合などは、表5に示すように本薬剤の薬物動態が記載されており直接腎機能障害を有する患者の情報がなくてもこれら情報を構造化することにより有効な医薬品添付文書情報の構築になるものと考えられる。しかしながら、医師や薬剤師でコンピュータの前に座ってこれら画面を見られるものは一部のものに限られている現状を考えると、いかに忙しい現場の現場の医療関係者が簡単に、短時間で見て理解しやすくするか今後の課題と考える。

E. 結論

今年度は、腎機能障害のある患者に対しての添付文書等の情報をどの様に構築するかについて検討を加え、添付文書の情報の他に、医薬品インタビューフォーム等の情報を構造化することにより、コンピュータ等の技術を用いた添付文書情報では可能であることを示唆した。しかし、利用者の現状を考えるとより早く理解されるソースの構築も必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表:なし
2. 学会発表:第23年会日本薬学会発表

H. 参考文献

- 1) 日本薬学会 第122年会 要旨集-4, 101,2002
- 2) 小瀧 一ほか:月刊薬事,42(4), 1423-1436,2000
- 3) Maass.A.R.et al.:Clin. Pharmacol. Therap.,10(3),366-371,1969
- 4) 中村 毅:臨床薬理,12(1),1-16,1981
- 5) Petersen,M.C.et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol.,25,643-650,1983
- 6) 松木明知ほか:基礎と臨床,18(3), 1081-1089,1984
- 7) 森 健ほか:診断と治療,79(5), 1182-1188,1991
- 8) 清水喜八郎ほか:J.Antibiot[B],18(2), 82-84,1965
- 9) 池内 宏ほか:臨牀と研究,66(7), 2360-2370,1989
- 10) 小川 正ほか:臨牀と研究,66(9), 3023-3026,1989
- 11) 山本 真ほか:薬理と治療,17,1653,1989
- 12) 田口鐵男ほか:癌と化学療法,24(15), 2253-2264,1997
- 13) Rupp,W.et al.:Arzneim.-Forsch,19, 1428,1969
- 14) Heptner,W.et al.:Arzheim.-Forsch,19, 1400,1969
- 15) Kellner,H.M.et al.:Arzheim.-Forsch,19, 1388,1969
- 16) 寺川雅人ほか:薬物動態誌,3(4), 407-416,1988
- 17) Haddock R.E.et al.:Xenobiotica,14(4), 327-337,1984
- 18) 菅原幸子ほか:薬理と治療,14(10), 6293-6307,1986
- 19) 樋口三郎ほか:基礎と臨床,21(9), 3949-3955,1987
- 20) Hollmann,M.et al.:Arzneim.-Forsch, 33(I),Nr.5,763-770,1983
- 21) Hege,H.G.et al.:Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.,9(1),41-55,1984
- 22) 釘宮豊城ほか:臨床薬理,21(3), 555-565,1990
- 23) K.-O.HAUSTEIN.et al.:Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet., 13(2), 81-90, 1988
- 24) 水島 裕ほか:炎症 8(5),475-482,1988
- 25) Willis,J.V.et al.:Eur. J. Clin. Pharmacol., 16,405-410,1979
- 26) Rieess,W.et al.:Scand. J. Rheum., Suppl.22, 17-29,1978
- 27) 笹 征史ほか:臨床薬理,18(3), 523-536,1987
- 28) 笹 征史ほか:臨床医薬,6(3), 427-439,1990
- 29) de Miranda,P.et al.:J. Antimicrob. Chemother.,12(Suppl.B),29-37,1983
- 30) 中川圭一ほか:Chemotherapy,17(5), 788-792,1969
- 31) 徳田源市ほか:Chemotherapy,17(5), 892-895,1969
- 32) 阿部達生ほか:癌と化学療法,5(4), 747-750,1978
- 33) Anttila,M.I.et al.:Cancer Chemother. Pharmacol.,10,150-153,1983
- 34) 中島光好ほか:臨床医薬,5(7), 1325-1348,1989
- 35) 副島林造ほか:Jpn. J. Antibiot.,30(2), 161-165,1977
- 36) 斎藤 玲ほか:Jpn. J. Antibiot.,30(3), 228-233,1977
- 37) 草間光俊ほか:日内分泌誌,46(6), 654-658,1970
- 38) 後藤幸夫ほか:J.Antibiot[B],18(2), 95-97,1965
- 39) 景山孝正:基礎と臨床,18(12), 6478-6490,1984
- 40) Glazko,A.J.:Ann. Phys. Med.,Suppl, 23-36,1967
- 41) 大友弘士ほか:新薬と臨床,34(3), 415-423,1985
- 42) 多田昭博ほか:薬学雑誌,102(11), 1061-1066,1982
- 43) Elion,G.B.et al.:Am. J. Med.,45, 69-77,1968
- 44) Elion,G.B.et al.:Biochem. Pharmacol., 15,863-880,1966
- 45) 金沢真雄ほか:炎症,11(1),81-90,1991
- 46) 小坂樹徳ほか:薬理と臨床,7(5), 585-599,1997
- 47) Busch,U.et al.:Clin. Drug. Invest.,11(2), 97-107,1996
- 48) Schmid J et al.:Drug. Meab. Dispos., 23(11),1206-1213,1995
- 49) 丁 宗鉄ほか:基礎と臨床,24(10), 5379-5389,1990

- 50) 佐藤友英ほか:最新医学,35(1),51-59,1980
 51) G.Hitzenberger:Postgrad. Med. J.,
66(Suppl.4),S22-S26,1990
 52) 菅原幸子ほか:薬理と治療,9(2), 507-517,1981
 53) 金沢真雄ほか:医学と薬学,16(4), 1055-1067,1986
 54) Fleuren,H.L.J.et al.:Eur. J. Clin.
Pharmacol.,15,35-50,1979
 55) Doherty,J.E.et al.:Prog. Cardiovasc.
Dis.,21(2),141-158,1978
 56) 堀 了平ほか:TDM 研究 XI (1), 7-17,1994
 57) 中島光好ほか:Chemotherapy,41(S-1),
109-125,1993
 58) 小林真一ほか:Chemotherapy,36(S-1),
200-214,1988
 59) 東 純一ほか:臨床医薬,14(15), 2683-2700,1998
 60) Soul-Lawton,J.et al.:Antimicrob. Agents
Chemother.,39(12),2759-2764, 1995
 61) 大西明弘ほか:Jpn. J. Antibiot.44(8),
860-876,1991
 62) 中野重行ほか:臨床薬理,11(3), 271-284,1980
 63) Rumote,M.M.:Drug Intel. Clin. Pharm.,
18,701-707,1984
 64) Peets,E.A.et al.:J. Pharmacol. Exper.
Therap.,180(2),464-474,1972
 65) Melby,J.C.et al.:Metabolism,10, 75-82,1961
 66) Kwan,K.C.et al.:J. Pharmacokinetic.
Biopharm.,4(3),255-280,1976
 67) Duggan,D.E.et al.:J. Pharmacol. Exptl.
Therap.,181(3),563-575,1972
 68) Millis,R.F.N.et al.:Xenobiotica,3(9),
589-598,1973
 69) 東 威ほか:臨床薬理,15(4),555-565,1984
 70) Janssen F.W.et al.:Clin. Pharmacol.
Ther.,27(3),352-362,1980
 71) 老田哲也ほか:基礎と臨床,16(2), 711-722,1982
 72) 中島光好ほか:臨床医薬,9(3), 503-522,1993
 73) Badian,M.et al.:Drug Metabol. Drug
Interact.,11(4),331-339,1994
 74) Eckert,H.G.et al.:基礎と臨床,27(5),
1493-1524,1993
 75) Pottier,J.et al.:Rheumatology,7, 70-77,1982
 76) Pottier,J.et al.:J. Pharm. Sci.,66(7),
1030-1039,1970
 77) Kaneto,H.et al.:応用薬理,15(2), 185-190,1978
 78) Zak,S.B.et al.:J. Pharm. Sci.,63(2),
225-229,1974
 79) O'Malley,K.et al.:Clin. Pharmacol. Ther.
18(5-Part1),581-586,1975
 80) Hellman,L.et al.:J. Clin. Invest.,35,
1033-1044,1956
 81) Eichelbaum,M.et al: Eur. J. Clin.
Pharmacol.,19,133-137,1981
 82) Piotrovskii,V.K.et al.:Int. J. Clin. Pharmacol.
Ther. Toxicol., 24(1), 4-11,1986
 83) Schomerus,M.et al.:Cardiovasc. Res.,10,
605-612,1976
 84) 長沼英夫ほか:臨床医薬,2(9), 1219-1237,1986
 85) Rennekamp,H.et al.:Naunyn-Schmiedeberg's
Arch. Pharmacol.,273,172-174,1972
 86) Hinderling,P.H.et al.:J. Pharm. Sci.,
66(3),314-325,1977
 87) USPDI
 88) 柗山幸志郎ほか:臨床医薬,9(Suppl.7), 3-16,1993
 89) 東 純一ほか:コナン臨床文献集, 161-178,1995
 90) 鈴木 稔ほか:Chemotherapy,4(5), 244-247,1956
 91) Beerman,B.et al.:Clin. Pharmacol. Ther.,
19(5-Part1),531-537,1976
 92) Sheppard,H.et al.:Toxicol. Appl.
Pharmacol.,2,188-194,1960
 93) Anderson,K.V.et al.:Arch. Intern. Med.,
107,736-742,1961
 94) 中川卓雄:J. Kyoto Pref. Univ. Med.,
81(3),145-159,1972
 95) Vermeulen,A.:J. Endocrinol.,18, 278-291,1959
 96) Bergrem,H.et al.:Scand. J.
Gastroenterol.,18,273-276,1983
 97) 中川圭一ほか:Chemotherapy,33(S-4),
357-378,1985

- 98) 岡本三郎:最新医学,15(7), 1882-1890,1960
- 99) 大久保一衛ほか:Chemotherapy,21(2),
241-245,1973
- 100) Mannisto,P.T.et al.:J. Antimicrob.
Chemother.9,461-470,1982
- 101) 中島 良文ほか:Jpn. J. Antibiot.,30(8),
582-586,1977
- 102) O'Reilly S.et al.:Clin. Oncol.,14(12),
3062-3073,1996
- 103) O'Reilly S.et al.:J. Natl. Cancer Inst.,
88(12),817-824,1996
- 104) 森下亘道ほか:臨床薬理,11(4), 495-496,1980
- 105) 力富直人ほか:医薬品研究,20(6), 1173-1180,1989
- 106) 高橋 淳ほか:化学療法の領域,6(9),
167-175,1990
- 107) 刊行 廣川書店:第十三改正 日本薬局方解説
書.C69-C73,1996
- 108) Galloway,J.A.et al.:Diabetes,16(2),
118-127,1967
- 109) McMahon,R.E.et al.:J. Pharm. Exp.
Ther.,149(2),272-279,1965
- 110) Kumar,P.N.et al.:Antimicrob. Agents
Chemother.,43(3),603-608,1999
- 111) 栗山欣彌ほか:臨床医薬,3(4), 419-446,1987
- 112) E.S.Ferdinandi et al.:Xenobiotica,
16(2),153-166,1986
- 113) 佐々木富男ほか:リウマチ,21(4), 277-289,1981
- 114) 景山孝正ほか:リウマチ,13(3), 245-255,1973
- 115) 佐々木克ほか:薬理と治療,20(6), 2167-2174,1992
- 116) Acosta,E.P.et al.:Clin. Pharmacokinet.,
30(4),251-262,1996
- 117) Wide,M.I.,et al.:Drugs, 46(3), 515-578,1993
- 118) 清水房江:東京女子医科大学雑誌,30(11),
2572-2582,1960
- 119) 吉尾郁美ほか:薬学雑誌,110(7), 509-515,1990
- 120) Perel,J.M.et al.:Life Sci.,9(1), 1337-1343,1970
- 121) Cunningham,R.F.et al.:Clin.
Pharmacokinet.,6,135-151,1981
- 122) Goodman Gilman,A.et al.:Goodman and
Gilman's The Pharmacological Basis of
Therapeutics,7th ed.pp.and
1705,1985,Macmillan Publishing Co.,Inc.
- 123) Butler,J.et al.:J. Endocrinol.,46, 379-390,1970
- 124) Goodman Gilman,A.et al:グッドマン・ギルマン薬
理書・第8版[下巻](藤原元治ほか監訳),p.2035,
廣川書店,東京,1992
- 125) 岸田秀人ほか:医学と薬学,35(4), 711-730,1996
- 126) 加藤林也ほか:臨床薬理,13(4), 505-513,1982
- 127) Ohashi,K.et al:Arzneimittelforschung,
34(I),Nr.4,503-507,1984
- 128) 石崎高志:総合臨床,31(1),63-68,1982
- 129) Perrier,D.et al:Clin. Pharmacokinet.,2,
292-311,1977
- 130) 佐藤友英 ほか:総合臨床,21, 456-464,1972
- 131) Okita,G.T.et al.:Circulation,7(2), 161-168,1953
- 132) 中島光好ほか:Chemotherapy39(S-3),
242-264,1991
- 133) 中島光好ほか:Chemotherapy39(S-3),
265-288,1991
- 134) 東野正男ほか:基礎と臨床,26(9), 3907-3921,1992
- 135) 加藤林也ほか:薬理と治療,11(8), 3105-3111,1983
- 136) Dieterle,W.et al.:Eur. J. Clin.
Pharmacol.,9,135-145,1975
- 137) Dieterle,W.et al.:Arznein-Forsch,
30(I),Nr.6,989-993,1980
- 138) 小林清隆ほか:薬理と治療,12(1), 195-203,1984
- 139) Bleidner,W.E.et al.:J. Pharmacol. Exp.
Ther.,150(3),484-490,1965
- 140) Wu,M.J.et al.:Clin. Nephrol.,17(1), 19-23,1982
- 141) Koppel,C.et al.:Biomedical Mass
Spectrometry,12(9),499-501,1985
- 142) 木村雅彦ほか:臨床医薬,11(12), 2521-2530,1995
- 143) Hanyok,J.J.:Am. J. Cardiol.,72, 19A
-26A,1993
- 144) 東 純一ほか:薬理と治療,17(2), 495-508,1989
- 145) 中島光好ほか:臨床医薬 5(4), 661-678,1989
- 146) van Leeuwen,R.et al.:AIDS,6, 1471-1475,1992
- 147) 角尾道夫ほか:臨床医薬,13(6), 1459-1482,1997

- 148) 笹 征史ほか:臨床薬理,14(3), 471-479,1983
- 149) Speck,U.et al.:Fortschr. Rontgensir.,
127,270,1977
- 150) 中島光好ほか:臨床医薬 14(1), 47-61,1998
- 151) Freeman,M.V.:J. Pharm. Exper. Ther.,
122,154-162,1958
- 152) Zurek,W.Z.et al:Surg. Gynec. Obstet.,
126,331-338,1968
- 153) Henderson,E.S.et al:Cancer Res.,25,
1018-1024,1965
- 154) 中島章博ほか:JJSHP,19(10), 873-876,1968
- 155) Ahern,M.et al:J. Rheumatol.,15(9),
1356-1360,1988
- 156) 渋谷 健ほか:臨床医薬,2(6), 793-818,1986
- 157) Federal Register,63(205),56802-56819 (October
23,1998)
- 158) 関 隆ほか:臨床薬理,9(2),169-177,1978
- 159) Tocco,DJ et al.:Drug. Meab. Dispos.,
3(6),453-466,1975
- 160) Nuernberg,B et al.:Biopharm. Drug.
Dispos.,10,377-387,1989
- 161) Volz,M.et al.:Br. J. Clin. Pharmacol.,
10(S-2),299S-308S,1980
- 162) Maren,T.H.et al:Bull. Johns Hopkins
Hosp.,106,1-24,1960
- 163) 阿部 裕ほか:診療と新薬,10(6), 1223-1230,1973
- 164) Polak,A.,et al.:Chemotherapy,22,
137-153,1976
- 165) 本多 裕ほか:精神医学,24(2), 199-209,1982
- 166) 角尾道夫ほか:臨床医薬,9(Suppl.5) Ioxilan 特集
号,19-33,1993
- 167) 柴田久雄ほか:診療と新薬,37(8), 907-921,2000
- 168) Eugene,M.S.et al.:Investigative
Urology,2(5),432-438,1965
- 169) Charles,M.E.et al.:Circulation,36,
441-448,1967
- 170) 中村 宏:Medical Digest, No.81-M,1965
- 171) 竹井ほか:臨床放射線,22, 1031-1037,1977
- 172) 徳永 仰ほか:放射線科 3,200-213,1984
- 173) 中島光好ほか:臨床と研究 63(8), 2715-2722,1986
- 174) 小林直紀ほか:Prog. Med.,6(Suppl.2),
2437-2445,1986
- 175) 宍戸 亮ほか:臨床医薬,6(4), 677-689,1990
- 176) 中島光好ほか:臨床医薬,8(1),19-30,1992
- 177) 宗近宏次ほか:Prog. Med.,12(S-2), 1823,1992
- 178) 角尾道夫ほか:薬理と治療,21(12),
4635-4657,1993
- 179) 渡部恒夫ほか:薬理と治療 14(6),4317-4326,1986
- 180) 百瀬和夫ほか:産婦人科の世界,42(3),
275-287,1990
- 181) 菅原洋一ほか:Chem. Pharm. Bill.,
26(11),3312-3321,1978
- 182) 高橋忠男ほか:Radiosotopes,22(7),
351-359,1973
- 183) 小野山薫ほか:臨床と研究,70(8), 2593-2601,1993

表1 腎障害者に塩酸キナプリル10mgを毎日1回反復経口投与したときのキナプリラートの薬物動態

投与日	障害度	例数	薬物動態値			
			tmax (hr)	Cmax	0~48 ・hr/mL	t1/2z (hr) in)
1日目	正常 (A)	6	±1.0	±167	±877	±8.0 ±16.4
	中等度 (B)	4	±1.2	±141	±3606	±23.0 ±17.1
	高度 (C)	3	±1.2	±96	±3606	±6.6 2)
			NS	NS	A<C**,	
10日目	正常 (A)	6	±1.9	±138	±795	±3.0 ±12.1
	中等度 (B)	4	±0.0	±132	±1460	±8.3 ±23.5
	高度 (C)	3	3.3±1.2	±122	±7041	±8.3 ±3.8
			NS	A<C**, B<C**	A<C**, B<C**	

A:SCr 1.5 mg/dL未満、B:SCr 1.5以上2.0 mg/dL未満、C:SCr 2.0 mg/dL以上

平均値±S.D., t検定、* : P<0.05, ** : P<0.01

—小野山薫ほか：腎障害を伴う高血圧患者におけるQuinaprilの薬物動態および安全性の検討：臨床と研究70(8), 2593-2601, 1993より引用及び塩酸キナプリルの添付文書及びIFより引用

表2 Quinapril単回経口投与時の尿中薬物排泄率

投与量・投与方法	被験者数	未変化体	Quinapril	合計
10mg・空腹時	6	6.0±1.3	35.3±1.6	41.4±1.1
20mg・空腹時	6	5.6±1.8	33.7±3.4	39.4±4.9
10mg・食後	6	4.9±1.2**	30.5±2.6**	35.4±1.9**

投与後48時間までの排泄量の投与量に対する百分率(%)

** : P<0.01 (10mg 空腹投与の排泄率との対応のあるt検定)

平均±S.D.

—東 純一ほか：健康成人におけるQuinaprilの薬物動態試験—その2—

コナン臨床文献集、161-178、1995より引用

表3 イソピストをウサギ子宮内に投与（100 mgI/kg）後の尿中排泄、
および投与7日目の投与部位残存性

試料	処置	
	無処置	子宮頸管結紮
卵巣卵管	n.d.	n.d.
膣	0.02±0.03	0.1±0.0
子宮	n.d.	1.8±1.4
子宮内液	0.01±0.02	49.0±10.7
尿 1 day	96.6±1.3	5.2±5.1
2	97.5±1.1	16.5±3.0
3	97.8±1.1	23.8±3.9
7	99.5±1.3	40.8±2.5

Mean±S.D. (n=3)、投与量に対する%、n.d.：10 μgI/mL or g 湿重量以下
 宮本好明ほか：イソピストをウサギ関節腔、子宮および腹腔内投与
 後の薬物動態
 基礎と臨床、27(12)、4669-4674、1993 から引用

表4 イソピストをウサギ後肢ひざ関節腔に投与（100 mgI/kg）
後の投与部位残存量および糞尿中排泄

p.a. (hr)	尿	糞	投与部位 (関節)
24	111.7±5.1	<0.1	<0.1
48	<0.1	<0.1	<0.1

Mean±S.D. (n=3)、投与量に対する%

宮本好明ほか：イソピストをウサギ関節腔、子宮および腹腔内投与
 の薬物動態
 基礎と臨床、27 (12)、4669-4674、1993 より引用

表5 薬効大分類別抽出成分数(A)および記載率(B)

A

大分類番号	薬効名	抽出数		経口剤成分数
		抽出表題数	抽出成分数	
11	中枢神経用薬	36	36	35
19	その他の神経系及び感覚器官用薬	1	1	1
21	循環器用薬	17	19	16
23	消化器用薬	1	1	1
24	ホルモン剤	20	20	10
25	泌尿生殖器及び肛門用薬	2	3	1
26	外皮用薬	1	1	0
32	滋養強壯用薬	1	1	1
33	血液・体液用薬	2	2	2
39	その他の代謝性医薬品	16	16	16
42	腫瘍用薬	3	5	4
61	抗生物質製剤	8	10	4
62	化学療法剤	11	12	12
64	寄生虫に対する薬	2	4	2
72	診断用薬(体外診断用医薬品は除く)	14	14	0
	合計*	135	154	105

B

	尿中未変化体・代謝物の排泄率の記載	
	記載あり	記載なし
添付文書+IF	65.60% ³	4.40%
添付文書	53.90% ⁴	6.10%
吸収率またはBAの記載率	記載あり	記載なし
添付文書+IF	34.30% ⁶	5.70%
添付文書	8.60% ⁹	2.40%

表6 投与量に対する尿中排泄率

尿中総排泄率 (%)	尿中未変化体排泄率	経口投与	数	静脈内投与	数	その他	数
	尿中総排泄率 (%)						
<10	<40	レセルピン ³⁾ * ² * ³	1	リン酸デキサメタゾンナトリウム ⁴⁾ リン酸ベタメタゾンナトリウム ⁵⁾⁶⁾	2	—	0
	40≦~<60	—	0	—	0	—	0
	60≦	—	0	アムホテリシンB ⁷⁾	1	—	0
	不明	塩酸リンコマイシン ⁸⁾	1	—	0	—	0
	Total		2		3		0
10 ≦ ~ <30	<40	インドメタシンファルネシル ⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ * ¹ * ² オテラシルカリウム ¹²⁾ グリブゾール グリベンクラミド ¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾ * ² ナブメトン ¹⁶⁾¹⁷⁾ マレイン酸プログルメタシン ¹⁸⁾ * ¹ 塩酸プロパフェノン ¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾ * ² 塩酸プロピペリン ²²⁾²³⁾	8	—	0	ジクロフェナクナトリウム(坐剤) ²⁴⁾	1
	40≦~<60	—	0	—	0	—	0
	60≦	アシクロビル ²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾ * ² クリンダマイシン ³⁰⁾³¹⁾ テガフル ¹²⁾³²⁾³³⁾ * ¹ * ² * ⁴ 塩酸テモカプリル ³⁴⁾ * ¹	4	クリンダマイシン ³⁵⁾	1	クリンダマイシン(筋注) ³⁶⁾ トリアムシノロンアセトニド(筋注) ³⁷⁾ 塩酸リンコマイシン(筋注) ³⁸⁾	3
	不明	フルフェナム酸アルミニウム ³⁹⁾⁴⁰⁾ ピリメタミン ⁴¹⁾	2	イオトロクス酸メグルミデスラノシド ⁴²⁾	2	ケトプロフェン(貼付)	1
	Total		14		3		5
30 ≦ ~ <50	<40	アロプリノール ⁴³⁾⁴⁴⁾ アンピロキシカム ⁴⁵⁾ * ¹ ジクロフェナクナトリウム ²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾ * ² スルファドキシム ⁴¹⁾ ナテグリニド ⁴⁶⁾ メロキシカム ⁴⁷⁾⁴⁸⁾ * ² モフェゾラク ⁴⁹⁾ ラナトシドC ⁵⁰⁾ * ² ロルノキシカム ⁵¹⁾ * ²	9	—	0	ピロキシカム(坐剤) ⁵³⁾	1
	40≦~<60	—	0	—	0	—	0
	60≦	クロルタリドン ⁵⁴⁾ ジゴキシン ⁵⁵⁾⁵⁶⁾ 塩酸セフカペンピボキシル ⁵⁷⁾ セフポドキシムプロキセチル ⁵⁸⁾ 塩酸パラシクロビル ⁵⁹⁾⁶⁰⁾ * ¹ * ²	5	—	0	イミベネム(筋注) ⁶¹⁾	1
	不明	アセメタシン ⁶²⁾ * ¹ d-マレイン酸クロルフェニラミン ⁶³⁾⁶⁴⁾ 酢酸フルドロコルチゾン	3	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム ⁶⁵⁾	1	インドメタシン(坐剤) ⁶⁶⁾	1
	Total		17		1		3

50 ≤ ~ <70	<40	イブプロフェン ⁶⁸⁾ オキサプロジン ^{69)70)* 2} グリクラジド ⁷¹⁾ グリメピリド ^{72)73)74)* 2} チアプロフェン酸 ⁷⁵⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾ 塩酸ヒドララジン ⁷⁸⁾⁷⁹⁾ ヒドロコルチゾン ⁸⁰⁾ ピロキシカム ⁵²⁾ 塩酸ベラパミル ^{81)82)83)* 2} ロキソプロフェンナトリウム ^{84)* 1}	10	—	0	ケトプロフェン(坐剤)	1
	40 ≤ ~ <60	メチルジゴキシン ⁸⁵⁾⁸⁶⁾	1	—	0	—	0
50 ≤ ~ <70	60 ≤	塩酸キナプリル ^{87)88)* 1* 2} ギメラシル ¹²⁾ ピラジナミド ^{89)* 1* 2} ヒドロクロロチアジド ^{90)91)92)* 2} プレドニゾン ⁹³⁾⁹⁴⁾⁹⁵⁾	5	シラスタチンナトリウム ⁹⁶⁾ トリメプリム ⁹⁹⁾ ピペラシリンナトリウム ¹⁰⁰⁾	3	イミペネム(筋注) ⁶¹⁾ ピペラシリンナトリウム(筋注) ¹⁰⁰⁾	2
	不明	インドメタシン ⁶⁶⁾⁶⁷⁾ 酢酸コルチゾン ¹⁰¹⁾ フェンブフェン* ¹	3	塩酸ノギテカン ¹⁰²⁾¹⁰³⁾ 塩酸ベラパミル ⁸³⁾¹⁰⁴⁾ メチルジゴキシン ⁸⁵⁾ レボチロキシナトリウム	4	ケトプロフェン(筋注)	1
	Total		19		7		4
70 ≤ ~ <90	<40	アセトアミノフェン ^{105)106)107)* 2} アセトヘキサミド ^{108)109)* 2} 硫酸アパカビル ^{110)* 2} エトドラク ¹¹¹⁾¹¹²⁾ ケトプロフェン ¹¹³⁾¹¹⁴⁾ ザルトプロフェン ¹¹⁵⁾ ジドブジン ^{116)117)* 2} スルファメトキサゾール ^{97)98)* 2} トルブタミド ¹¹⁸⁾ ブロナプロフェン ¹¹⁹⁾ フルルビプロフェン* ² プロベネシド ^{120)121)122)* 2} ベタメタゾン ^{123)124)* 2} 塩酸メキシレチン ^{125)126)127)* 2}	14	ジギトキシン ¹³¹⁾ スルファメトキサゾール ¹⁰⁰⁾ パニペネム ¹³²⁾¹³³⁾ フルルビプロフェンアキセチル ¹³⁴⁾ 塩酸メキシレチン ¹²⁷⁾¹³⁵⁾	5	—	0
	40 ≤ ~ <60	スルフィンピラゾン ¹³⁶⁾¹³⁷⁾	1	—	0	—	0
	60 ≤	リン酸オセルタミビル* ^{1* 2} 塩酸ソタロール ¹⁴²⁾¹⁴³⁾ トリメプリム ^{98)* 2} ニザチジン ^{144)* 2} 塩酸ビルジカイニド ^{145)* 2} メスナ ラミブジン ^{146)147)* 2}	7	アシクロビル ¹⁴⁸⁾ アミドトリゾ酸メグルミン ¹⁴⁹⁾ イミペネム ⁹⁶⁾ 塩酸ビルジカイニド ¹⁵⁰⁾ オトレキサート ¹⁵¹⁾¹⁵²⁾ ラミブジン ¹⁴⁶⁾¹⁴⁷⁾	6	イオヘキサゾール(髄腔内投与)	1
	70 ≤ ~ <90	不明	アルミノプロフェン ^{156)* 2} メフェナム酸	2	吉草酸ジフルコルトロン	1	アセトアミノフェン(坐剤)
	Total		24		12		2
90 ≤	<40	アスピリン ¹⁵⁷⁾ ジフルニサル ^{158)159)160)* 2} スルピリン ¹⁶¹⁾	3	—	0	—	0
	40 ≤ ~ <60	—	0	—	0	—	0

	60≤	塩酸アマンタジン 138)139)140)141)* 2 アセタゾラミド 162) グルコン酸カリウム 163) フルシトシン 164)* 2 メトトレキサート 153)154)155)* 2 炭酸リチウム 165)* 2	6	イオキサグル酸 イオキシラン 166) イोजキサノール 167) イオタラム酸ナトリウム 168)169)170) イオタラム酸メグルミン 171) イオパミドール 172) イオヘキソール 173)174) イオベルソール 175) イオメプロール 176)177) ベタミプロン 132)133) パラアミノ馬尿酸ナトリウム ミルリノン 178)	12	イオトロラン(クモ膜下腔) 179)	1
	不明	ナプロキセン 180)181)	1	—	0	—	0
	Total		10		12		1
不明	<40	ジギトキシン 55)128)129)130)* 2	1	—	0	—	0
	40≤~<60	—	0	—	0	—	0
	60≤	—	0	—	0	—	0
不明	不明	アスコルビン酸 アルミニウムグリシネート エテンザミド グリクロピラミド 乾燥甲状腺 サリチルアミド ジスルフィラム シノキサシン デキサメタゾン トラザミド 塩酸プロホルミン リオチロンナトリウム レボチロキシナトリウム	13	アミトリゾ酸ナトリウムメグルミン インドメタシンナトリウム バルミチン酸デキサメタゾン コハク酸プレドニゾロンナトリウム リン酸プレドニゾロンナトリウム	6	吉草酸ジフルコルトロン(坐剤) 酢酸デキサメタゾン(筋注など) 酢酸ハロプレドン(関節腔) 酢酸ベタメタゾン(腱鞘内など) リドカイン(坐剤)	5
	Total		14		6		5
Total			100		46		20

* 1:プロドラッグの活性代謝物は未変化体とした。

* 2:吸収率および BA が記載されていた成分、または BA の算出が可能であった成分

* 3:レセルピンはエシドライの配合成分として検索され、エシドライには吸収率および BA の記載はなかった。検索では抽出されなかったが、レセルピン製剤であるアポブロン®には吸収率の記載があった。

* 4:テガフルは TS-1 の配合成分として検索され、TS-1 には吸収率および BA の記載はなかった。検索では抽出されなかったが、テガフル製剤であるフトラフル®から BA の算出が可能であった。

表 7 尿中・糞中排泄率 (主に代謝物: 吸収率・BA 記述あり、または BA 算出可能成分)

尿中総排泄率(%)	一般名	投与量	尿中排泄率		糞中排泄率	
			未変化体	代謝物	未変化体	代謝物
10<	レセルピン	0.25mg	—	8% (4day)(主に代謝物)	60%~(4day)(主に未変化体)	—
	インドメタシン ファルネシル*	100mg	—	—	46% (未変化体)	4% (インドメタシン + その代謝物)
		200mg	2.9% (72hr)	7.4% (72hr)	—	—
10≤~<30	グリベンクラミド	5mg	0% (72hr)	22.3% (48hr)	54.3% (72hr)	17.1% (72hr)
	塩酸プロパフェノン	150mg	0.06% (48hr)	5-OH 体(活性有) 1.29% (48hr) 5-OH 体以外 21.21% (48hr)	—	—
30≤~<50	メロキシカム	30mg	0~0.34% (48hr)	43% (168hr)	0.28 ~ 3.71 % (180hr)	43.29 ~ 46.72 % (180hr)
	ラナトシド C	—	6.66% (96hr)	30.34% (96hr)	—	—
	ロルノキシカム	4mg	0% (24hr)	11.4% (24hr)	—	—
			31.46% (120hr)		41.37% (120hr)	

50 ≤ ~ < 70	オキサプロジン	400mg	グルクロン酸抱合	32% (5day)	—	—	
		600mg	体が主排泄物	60% (15day)	—	30% (15day)	
		0.25mg		0% (24hr)	36.6% (24hr)	—	—
	グリメピリド	0.5mg		0% (24hr)	38.1% (24hr)	—	—
		1mg		0% (24hr)	44.9% (24hr)	—	—
		1mg		57.5% (168hr)		35.0% (168hr)	
ジクロフェナク ナトリウム	25mg		6.75%	27.53%	—	—	
	50mg		60% (96hr)		30% (96hr)		
塩酸ベラパミル	120mg		1% (24hr)	20.3% (24hr)	—	—	
	80mg		65.8~70% (120hr)		—	—	
70 ≤ ~ < 90	アセトアミノフェン	300mg		2.6% (24hr)	69.2% (24hr)	—	—
	アセトヘキサミド	1000mg	—		77.2% (48hr) (主に代謝物)	—	—
	硫酸アバカビル	600mg		1.22 ± 1.37 % (240hr)	83.04% (240hr)	16.13 ± 2.23% (240hr)	
	ジドブジン	—		14%	74%	—	—
	スルファメトキサゾール	800mg		17% (48hr)	68% (48hr)	—	—
	フルルビプロフェン	40mg		10.6% (24hr)	62.2% (24hr)	—	—
		2g		<4% (48hr)	66.5% (48hr)	—	—
	プロベネシド	0.5~2g		5~11% (4day) 75~88% (4day)	—	—	—
ベタメタゾン	—		70% (48hr)(排泄量の 15~30%が非抱合体で排泄)	—	—	—	
塩酸メキシレチン	10,150, 200mg		4.9~6.3% (24hr)	—	—	—	
	—		82% (96hr)		—	—	
90 ≤	ジフルニサル	125mg		42% (24hr)	—	—	
		250mg	一部	55% (24hr)	—	—	
		500mg		30% (24hr)	—	—	
		50,500mg		95% (96hr)	4% (96hr)		

* :プロドラッグの活性代謝物は未変化体とした
—:データなし