

相互作用コンサルティング事例その17
コルヒチンとクラリスの併用は問題ないか

質問編

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

3-1. 処方箋の種類

オーダー/印字出力

3-2. 患者の年齢、性別

40才代 男性

3-3. 具体的な処方の内容、及び処方/患者に関する特記事項

<処方1> (内科)

コルヒチン錠 (0.5 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	28 日分 (保険適用外)
ロキソニン錠 (60 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後	28 日分
セルベックス Cp (50 mg)	3 Cp	1 日 3 回	毎食後	28 日分

<処方2> (耳鼻科)

クラリス錠 (200 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	7 日分
----------------	-----	---------	------	------

保険適用外であるが、ペーチェット病のため、1の内科からの処方を服用中。副鼻腔炎のため耳鼻科から2の処方追加となった。

3-4. この処方での薬物相互作用の観点から問題点としてあげること何ですか？

- コルヒチンとクラリスが併用になっている。

3-5. 薬物相互作用回避のために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？また、次にどのような対応をとればよいと思いますか？

- 疑義照会したが、禁忌ではないのでそのまま調剤するように処方医から指示をされた。

3-6. 本事例において薬物相互作用について相談したい具体的なこと(疑問点)は何ですか？

- 添付文書には、コルヒチンがCYP3A4で代謝されるため、クラリスロマイシンにより阻害されコルヒチンの血中濃度が上昇すると書かれている。実際にどれくらいコルヒチンの血中濃度が上昇するのか、有害症例が報告されているのかを教えてください。

この質問に対する回答を見る

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご注意ください。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座(当講座)では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご注意ください。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護
されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droits réservés. Reproduction interdite

相互作用コンサルティング事例その17 (回答編)
コルヒチンとクラリスの併用は問題ないか

回答編

結論から言うと、両者の併用は非常に危険であり、併用により死亡例を含む、重篤な有害事象の報告がある。

報告されている症例で、コルヒチン<コルヒチン>とクラリスなど<クラリスロマイシン>の併用でコルヒチンの濃度が測定されているものはないが、コルヒチン 1 mg/日とエリスロシンなど<エリスロマイシン> 2g/日との併用 14 日間でコルヒチン濃度が 22 ng/mlまで上昇した症例が報告されている (健康人に 1 mg を投与したときの Cmax:5.64±1.37 ng/ml)。したがって、併用は避けるべきである。

併用によって有害事象が生じた報告症例は多いが[文献 1-6]]、その一例を以下に紹介する。

症例 [文献 3]]

76 歳男性。発熱、繰り返す吐き気、下痢、腹痛を訴え入院した。男性は、FMF (familial Mediterranean fever: 家族性地中海熱) と診断されており、時々、再発性腹痛、発熱、関節炎、丹毒様紅斑の症状を呈していた。

これまでの 6 年間で、1.5 mg/日のコルヒチンを服用しており、それにより症状は劇的に改善していた。高血圧、心筋梗塞発作、中等度腎機能障害 (推定クレアチニンクリアランス 38 mL/min)、胆嚢摘出、右結腸切除の既往があった。この数年間、アセプトロール、ラミプリル、スピロノラクトン、モルシドミン、低用量アセチルサリチル酸及びコルヒチンによる治療が行われていた。びらん性胃炎に伴うヘリコバクタピロリ菌の除菌のため、アモキシシリン 2 g/日、クラリスロマイシン 1g/日、オメプラゾール 40 mg/日の 7 日間の治療が行われた。

治療開始 4 日目に、患者は腹痛、血液混じりの下痢、嘔吐を呈した。入院 8 日後 (除菌療法が終了した次の日) に患者は、発熱し、脱水症状を呈した (皮膚の乾燥、口腔内粘膜乾燥、乏尿)。血液検査の結果は、汎血球減少症 (Hb: 6.8 g/dL、血小板数: 88,000 /mm³、WBC: 2.4 × 10³ /mm³、好中球: 1.3 × 10³ /mm³) を示唆し、CRP の上昇 (83 mg/L: 正常値 < 5)、中程度の胆汁うっ滞、リパーゼの上昇、蛋白尿、顕微鏡的な血尿が見られた。また低ナトリウム血症 (129 mEq/L) が認められた。クレアチニンと尿素窒素は上昇していた。検査の結果、感染症の疑いはなかった。血漿中のコルヒチン量は測定しなかったが、入院 13 日後にコルヒチンが 0.5 mg/日に減量となった。

点滴による水分補給以外の治療は行わなかったが、減量 10 日後には発熱はおさまり、減量 14 日後典型的な脱毛は残ったが、検査値が正常に戻るのにしたが患者は回復していった。1 ヶ月後には、コルヒチンの投与量は 1 mg/日、3 ヶ月かけて 1.5 mg/日に増量されたが有害事象は見られていない。その後一年あまり FMF の治療を続けているが、軽度の蛋白尿以外、問題は生じていない。

この副作用発現の原因は、コルヒチンとクラリスの相互作用であると考えられるがその根拠を順を追って考えてみよう。ポイントは以下の 3 点であると考えられる。

1. 約 50% は肝代謝を受けそのうち脱メチル体への代謝は主に CYP3A4 を介する。
2. コルヒチンは P-糖タンパク質 (MDR1) の基質である。
3. コルヒチンは約 50% が肝で消失をうけるが、10-20% が未変化体として尿中に排泄される。

まず、クラリスロマイシンは、周知のとおり CYP3A4 の不可逆的な阻害剤であり併用によりコルヒチンの代謝が阻害されコルヒチンの血中濃度が上昇したと考えられる。他にもエリスロマイシンやジョサマイシンとの併用でコルヒチンの中毒症状がでた症例が報告されている[文献 7]]。しかし、クラリスロマイシンのコルヒチン脱メチル代謝に対する阻害強度 (阻害定数) は現時点では不明である。

次に、コルヒチンは、MDR1 の基質として知られている[文献 8]]。MDR1 は、薬物の胆汁排泄および尿中排泄に係わる重要なトランスポーターであり、コルヒチンの胆汁排泄および尿中排泄にも関与している可能性がある。一方で、クラリスロマイシンは、MDR1 の阻害剤であることも知られており、クラリスロマイシンが MDR1 を経由したコルヒチンの排泄を阻害している可能性もある。MDR1 の阻害剤であるシクロスポリンを併用した際にコルヒチンの中毒症状を呈した症例があることからこの可能性が示唆される[文献 9]]。腎機能に関しては、未変化体が 20% 程度尿中排泄されることを考えると、腎機能が低下している患者ではコルヒチンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。実際、コルヒチン単独でも FMF の患者において、腎機能正常者の全身クリアランスが 0.726 ± 0.110 l/h/kg であったのに対し、腎機能障害患者では 0.168 ± 0.063 l/h/kg であったとの報告があり、腎機能障害の有無はコルヒチンの用量を設定する上で重要である。上記の症例においても、患者は高齢に加えて軽度の腎機能低下があったためリスクが高かったと考えられる。さらに、後ろ向きの症例研究において、コルヒチンとクラリスの同時併用されていた 88 人の患者の 10.2% (9 人) が死亡していることが報告されているが、併用期間の長さや並んで元々腎機能低下がある患者が死亡する率も有意に高かったと報告されている[文献 11]]。したがって、以上の理由から、コルヒチンとクラリスとの併用は避けるべきである。

<その他特記すべきこと>

コルヒチンは腸管循環することが報告されており、それにより消化器系副作用が発現しやすいとも考えられている。また、白血球中に濃縮されることも報告されており、それがコルヒチンを過量投与した際の骨髄抑制につながると考えられている。

【参考文献】

1. Cheng VC, et al., South Med J. 98(8):811-3,2005.
2. Hung IF,, et al., Clin Infect Dis. 41(3):291-300,2005.
3. Rollot F, et al., Ann Pharmacother. 38(12):2074-7,2004.
4. Prescrire Int. 12(63):18-9.2003.
5. Dogukan A, et al., Clin Nephrol. 55(2):181-2.2001.
6. Wilbur K et al.,Pharmacotherapy. 24(12):1784-92,2004.
7. Caraco Y, et al.,J Rheumatol. 19(3):494-6,1992.
8. Schinkel.AH, et al., 55(1):3-29,2003.
9. Gruberg L.et al.,Transplant Proc., 31(5):2157-8,1999.
10. Ben-Chetrit. et al., J Rheumatol. 21(4):710-3,1994.
11. Hung IF.Clin Infect Dis.41(3):291-300,2005.

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座(当講座)では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[質問に戻る](#)
[相互作用コンサルティングのインデックスに戻る](#)
[事例集へ戻る](#)
[アイフィスのトップページへ戻る](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護
されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droit réservés. Reproduction interdite

▶ 東京大学 ▶ 東京大学大学院薬学系研究科

▲ pagelop

[こちら](#)

相互作用コンサルティング事例その18

ラミシールの薬物相互作用は少ない？気になるノリトレンとの併用！

質問編

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

3-1. 処方箋の種類

オーダー／印字出力

3-2. 患者の年齢、性別

40歳代、男性

3-3. 具体的な処方内容、及び処方/患者に関する特記事項

<処方1> 病院の精神神経科

ノリトレン錠 (25 mg) 3錠 1日3回 毎食後 14日分

<処方2> 同じ病院の皮膚科 (今回新たに開始)

ラミシール錠 (125 mg) 1錠 1日1回 朝食後 14日分

3-4. この処方での薬物相互作用の観点から問題点としてあげることは何ですか？

- うつ症状の治療を目的として、精神神経科からノリトレン<塩酸ノルトリプチリン>が処方されていた患者に対し、皮膚科から爪白癬の治療のため、ラミシール<塩酸テルビナフィン>が新たに処方された。

3-5. 薬物相互作用回避のために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？また、次にどのような対応をとればよいと思いますか？

- ノリトレンの医療用添付文書には、同剤は主にCYP2D6で代謝されるため、CYP2D6を阻害する薬剤であるキニジンとの併用によって、血中ノルトリプチリン濃度が上昇することがあると記載されていた。(ラミシールに関する記載はない)
- 一方、ラミシールの医療用添付文書にも、ノルトリプチリンとの相互作用に関する記載はない(本件が投稿された7月の時点)。
- しかしながら、CYP2D6で代謝されるメジコン<臭化水素酸デキストロメトルファン>の医療用添付文書には、テルビナフィンはCYP2D6阻害作用を有するため、両者の併用は注意と記載されていた。
- 以上から、ノリトレンとラミシールの併用によって、CYP2D6を介した薬物相互作用が生じ、血中ノルトリプチリン濃度が上昇するのではないかと考えた。この時点では、文献検索(PubMedなどの調査)、企業への問い合わせは行っていない。
- そこで、処方医に連絡し、上記の説明を行ったところ、ラミシールをイトリゾールに変更することとなった。イトリゾールはCYP3A4の強力な阻害剤であるが、患者に本処方以外の服用薬はなく、CYP3A4で代謝される薬剤との相互作用が生じる可能性は低かった。なお、ノリトレンは、CYP2D6が主代謝経路である。

3-6. 本事例において薬物相互作用について相談したい具体的なこと(疑問点)は何ですか？

- 11月7日にラミシールの医療用添付文書の相互作用の項(併用注意)が、以下のように変更となった。

薬剤名等：

三環系抗うつ剤(イミプラミン、ノルトリプチリン、アミトリプチリン)、デキストロメトルファン

臨床症状・措置方法：

これらの薬剤又はその活性代謝物の血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。

機序・危険因子：

本剤のCYP2D6の阻害により、これらの薬剤又はその活性代謝物の代謝が遅延する。

これによると、上記事例においての我々の対応は正しかったと考えるが、ラミシールとノリトレンの相互作用はどの程度の重篤性、危険性があるのか具体的に知りたい。

この質問に対する回答を見る

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座(当講座)では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。

- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[前の事例](#)

[次の事例](#)

[相互作用コンサルティングのインデックスに戻る](#)
[事例集へ戻る](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護
されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droit réservés. Reproduction interdite

▶ [東京大学](#) ▶ [東京大学大学院薬学系研究科](#)

[▲ pagetop](#)

[こちら](#)

相互作用コンサルティング事例その18 (回答編)

ラミシールの薬物相互作用は少ない？気になるノリトレンとの併用！

回答編

結論から述べると、ラミシール<塩酸テルビナフィン>とノリトレン<塩酸ノルトリプチリン>との併用は、ノルトリプチリン (NT) 血漿中濃度を著しく上昇させ、副作用症状を惹起するリスクが高い。さらに、テルビナフィン (TER) の消失半減期 ($T_{1/2\gamma}$) は、53.8 日と極めて長いため、NT 血漿中濃度の上昇は、TER 中止後も長期間持続するおそれがある。なお、本相互作用のメカニズムは、CYP2D6 による NT の代謝を、TER が強力に阻害することによると推測される (K_i 値として $0.03 \mu\text{M}$)。

海外では、TER と NT の相互作用によって副作用が惹起された症例が報告されている。本邦における常用量は、海外症例における投与量の 1/2 であるが、今回我々が行った薬物動態学的モデル解析から、本邦常用量での併用によっても、NT 血漿中濃度は、十分副作用域に達することが予測され、副作用発現のリスクが高い相互作用であると考えられた。

また、TER が長期に服用されていた場合は、TER の服用を止めて 3 ヶ月間経過しても、NT 投与を開始すると、NT 血漿中濃度が TER 未服用時の約 2 倍に上昇することが予測された。したがって、CYP2D6 で代謝される薬剤が処方された際には、TER の同時併用だけでなく、TER の服用歴をチェックする必要があると考えられた。

以上から、両医薬品の医療用添付文書には、7 月の時点では、本相互作用に関する記載はなかったが、TER と NT の相互作用は回避すべきであり、今回のラミシールからイトリゾールへの処方変更は、妥当な対応であったといえる。

<ノルトリプチリンとテルビナフィンの併用で副作用症状が惹起された症例>

ノルトリプチリン (NT) とテルビナフィン (TER) の併用で、副作用が惹起された症例が 2 例 (<症例 1> [文献 1])、<症例 2> [文献 2])、これまでに報告されている。さらに、ごく最近、アミトリプチリン (AT) (商品名: トリプタノールなど) と TER の併用で副作用が惹起された症例 (<症例 3> [文献 3]) も報告された。なお、AT は、それ自体抗うつ活性を有するが、投与後、一部が NT に変換される薬剤である。

<症例 1> NT と TER の併用で副作用症状が惹起された症例(1)<症例 2> NT と TER の併用で副作用症状が惹起された症例(2)<症例 3> AT と TER の併用で副作用症状が惹起された症例

症例 1 ~ 3 における NT 血漿中濃度推移 (症例 3 については、AT 血漿中濃度推移も示している) を 図 1 にまとめた (グラフ中のシンボルが各症例における血漿中濃度の実測値を示す)。

図1 TER と NT 又は AT 併用による NT 及び AT 血漿中濃度推移

いずれの症例も TER 250 mg/日との併用開始後、NT (及び AT) 血漿中濃度の著しい上昇に伴い、易疲労感やめまいなどの副作用症状を生じている。さらに、それらの副作用は、TER の中止により、消失している。<症例 1> と <症例 2> では、患者の承諾を得て TER の再投与を行っている。その結果、双方とも、同様の副作用症状の出現と NT 血漿中濃度の上昇を認めた。さらに、注目すべき点として、いずれの症例においても、TER 中止後、NT 血漿中濃度が併用前の濃度に回復するのに、数ヶ月間要していることが挙げられる。これは、長期服用時の TER の消失半減期 ($T_{1/2\gamma}$) が、53.8 日と極めて長いためであると考えられた (図 2, 表 1)。

図2 健康人に TER 250 mg 1 日 1 回 28 日間投与時の TER 血漿中濃度推移

表1 算出された TER の体内動態パラメータ

<テルビナフィンとノルトリプチリンの相互作用メカニズム>

近年の研究から、TER は、CYP2D6 の強力な阻害剤であることが示されている [文献 4])。一方、NT (及び AT) の代謝 (10 位水酸化) には、主に CYP2D6 が関与している (図 3)。以上から、NT (及び AT) と TER の相互作用メカニズムは、TER が、CYP2D6 による NT の代謝過程を阻害することによると推測されている。

図3 AT 及び NT の代謝経路

我々は症例 1 ~ 3 の相互作用を表現するモデルとして、TER によって AT および NT の一部の消失過程 (CYP2D6 による代謝過程) が競合阻害される図 4 のモデルを構築した。なお、TER, NT, ならびに AT の体内動態パラメータとして、表 1 および表 2 を用いた。本モデルに、症例 1 ~ 3 の NT (及び AT) 血漿中濃度推移の実測値を、それぞれ当てはめた結果、得られたフィッティングラインは、図 1 の実線で示すように、実測値と良好に一致していた (図 1)。得られたパラメータを表 3 にまとめた。(解析の詳細は、<その他特記すべき事> に示す。)

以上から、TER と NT (及び AT) の相互作用は、TER が NT (及び AT) の消失過程を可逆的に競合阻害するモデルで良好に表現できることが示唆された。

図4 テルビナフィンとアミトリプチリンの相互作用を記述するモデル図とモデル式

表2 算出された NT と AT の体内動態パラメータ

表3 モデル解析により得られたパラメータ

<本邦における常用量でテルビナフィンとノルトリプチリンを併用した時のリスクは？>

過去の症例 1 ~ 3 では、TER 投与量が 250 mg/日と、本邦における常用量 (125 mg/日) の 2 倍量で投与されている。そこで、本邦での常用量である NT 75 mg/日 と TER 125 mg/日の併用で、どの程度 NT 血漿中濃度が上昇するかを前述のモデルと得られたパラメータ (表 3) を用いて予測した (図 5)。

図5. TER 125 mg/日 と NT 75 mg/日 (ともに本邦常用量) を 14 日間併用した際の NT 血漿中濃度推移のシミュレーション

その結果、両薬剤を本邦常用量で 2 週間併用した際の NT 血漿中濃度は、併用開始前の約 2.7 倍である 266 ng/ml にまで上昇すると予測され、これは副作用の閾値である 200 ng/ml を超えていた。さらに、TER の服用中止だけでは、NT 血漿中濃度が 200 ng/ml 未満に低下するには 6 日間要すること、TER 中止後 2 ヶ月経過しても、NT 血漿中濃度は TER 併用前の濃度に回復しないことが予測された。

以上から、国内における両薬剤の相互作用症例は未だ報告されていないが、本邦の用法用量においても、両薬剤の併用でNT血漿中濃度上昇によって副作用が惹起されるリスクが高いことが推測された。

<ノルトリプチリン投与を新たに開始する場合、テルビナフィン最終服用後、どのくらい間隔をおけばよいか？>
長期服用していたTER 125 mg/日あるいは250 mg/日を中止した後のNT血中濃度上昇率(AUC比)を経時的に予測した(図6)。

図6 TER 125 mg又は250 mg/日連続投与後における、TER最終投与後経過時間とNT血中濃度上昇率の予測値との関係

その結果、TER服用中止後3ヶ月間経過しても、NT血中濃度上昇率は、まだ約2倍であると推測された。したがって、NTをはじめとするCYP2D6で代謝される薬剤が処方された際には、TERの同時併用だけでなく、TERの服用歴をチェックする必要があると考えられる。

<その他特記すべき事>

- TERとNTの相互作用メカニズムは、TERによるCYP2D6阻害作用であることが推測されるため、TERとCYP2D6で代謝される医薬品との併用時には、十分な注意が必要である。表4に、CYP2D6で代謝される医薬品をまとめた。

表4 CYP2D6で代謝される医薬品リスト

- 日本人においては、CYP2D6の遺伝子型においてpoor metabolizerは少なく、多くの患者において本相互作用が惹起する可能性があるため十分に注意する必要がある。
- 今回行ったモデル解析の方法を以下に示す。
今回のモデル解析では、TERのAT及びNTに対する阻害定数が報告されていないことから、下記の2通りの仮定をたてて、各パラメータを算出した(表3)。

<<解析1>>

NTに対するTERの阻害定数(Kin)と、ATに対するTERの阻害定数(Kia)が等しいと仮定し、両者にデキストロメトルファンに対するTERの阻害定数(0.03 μM)を用いた場合

<<解析2>>

Kinのみ固定(=0.03 μM)し、Kiaもフィッティングにより求めた場合

その結果、<<解析2>>からKia=0.02442と算出され、KinとKiaはほぼ同等の値が得られた。さらに、<<解析1>>、<<解析2>>で得られたフィッティングラインはほぼ完全に重なった。(<<解析1>>のフィッティングラインを図1に示した)
以上から、<<解析1>>の仮定は妥当であることが示唆された。しかしながら、KiaとKinが等しいと保証されたわけではなく、一方で、KiaとKinを十分な精度で求めることもできなかったため、今後はin vitro試験により、AT、NTに対するTERの阻害定数(Kia, Kin)を実験的に求めて再度確認する必要がある。

【参考文献】

- 1) van der Kuy PH et al., BMJ 316:441 (1998).
- 2) van der Kuy PH et al., Ann. Pharmacother., 36: 1712-4 (2002).
- 3) Castberg I et al., Ther. Drug. Monit., 27:680-2 (2005).
- 4) Abdel-Rahmann et al., Drug Metab. Dispos., 27: 770-5 (1999).

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご注意ください。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座(当講座)では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご注意ください。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[質問に戻る](#)
[相互作用コンサルティングのインデックスに戻る](#)
[事例集へ戻る](#)
[アイフィスのトップページへ戻る](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droits réservés. Reproduction interdite

▶ 東京大学 ▶ 東京大学大学院薬学系研究科

▲ pagetop

[こちら](#)

相互作用コンサルティング事例その19

エビスタとエストリールの併用は薬理的に拮抗しないか？

質問編

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

3-2. 患者の年齢、性別

60歳代 女性

3-3. 具体的な処方の内容、及び処方/患者に関する特記事項

<処方 1> 整形外科

エビスタ錠 (60 mg)	1 錠	1 日 1 回	朝食後	28 日分
アルファロールカプセル (0.5 μg)	1 カプセル	1 日 1 回	朝食後	28 日分

(※投稿された事例に忠実に記した)

3-4. この処方での薬物相互作用の観点から問題点としてあげることは何ですか？

- 患者さんは大学病院の整形外科から<処方 1>を処方されている。投薬時に、併用薬を確認しようとお薬手帳を見ると、以下の処方が記載されていた。

<処方 2> 婦人科

エストリール (1 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	28 日分
---------------	-----	---------	------	-------

- そこで患者さんに尋ねたところ、「血液の混じったおりものがあって家の近所の婦人科を受診したところ、閉経にともなう萎縮性膣炎と診断され、この症状は女性ホルモンの不足が原因なのでそれを補う薬を飲むように医師から言われている」とのことであった。
- その際には、特に疑問も持たず薬歴に併用薬を記載したが、後になって子宮などにはアンタゴニストとして作用するエストロゲン受容体モジュレータであるエビスタ錠<塩酸ラロキシフェン>は、膣炎にたいしてマイナスの作用するのではないか。さらに、エストリール<エストリオール>の併用は問題ないのかと疑問に思えてきた。

3-5. 薬物相互作用回避のために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？また、次にどのような対応をとれば良いと思いますか？

- 確たるエビデンスを知らなかったので何も対応をしていない。

J-6. 本事例において薬物相互作用について相談したい具体的なこと(疑問点)は何ですか？

- 骨粗鬆症治療と萎縮性膣炎治療のためのエストロゲン受容体モジュレータであるエビスタ錠<塩酸ラロキシフェン>とエストリール<エストリオール>の併用は薬理的に拮抗するなど矛盾点がないのだろうか。
- また、エビスタ錠<塩酸ラロキシフェン>と、プレマリン<結合型エストロゲン>、エストラダーム M <経皮吸収型エストラジオール製剤>との併用は同時に行って良いのか。

この質問に対する回答を見る

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に変更したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座(当講座)では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護
されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droit réservés. Reproduction interdite

▶ 東京大学 ▶ 東京大学大学院理学系研究科

▲ pagetop

[こちら](#)

相互作用コンサルティング事例その19 (回答編)

エビスタとエストリールの併用は薬理的に拮抗しないか？

回答編

1. エビスタ錠<塩酸ラロキシフェン>が膈粘膜に対してアンタゴニストとして作用するかアゴニストとして作用するかは現時点では詳細は不明であるが、膈乾燥などの閉経後の症状に対し効果を示さないことや、膈上皮(パパニコロー塗抹標本判定)に何の影響も与えなかったこと(投与開始時と変化なし)が報告されている[文献 1,2]。したがって、塩酸ラロキシフェン単独では膈萎縮に対し悪化もさせなければ改善もしないと推察される。しかし、エストリオールとの併用による影響については報告されていないため、エストリオール投与中の患者において塩酸ラロキシフェンを投与した場合、エストリオールによる萎縮性膈炎治療への影響に関しては不明である。
2. 経口プレマリン<結合型エストロゲン>との併用試験は行われていないが、塩酸ラロキシフェンと結合型エストロゲン含有クリームとの併用試験(n=187, 6ヶ月)が行われており、塩酸ラロキシフェンを併用しても、結合型エストロゲンの膈萎縮への効果減弱は見られていない。[文献 3] また、エストラダーム<経皮吸収型エストラジオール製剤>との併用試験は行われていないが、エストラジオール膈リングと塩酸ラロキシフェンの併用試験(n=91, 6ヶ月)では、塩酸ラロキシフェンはエストラジオールの膈萎縮への効果を減弱させなかったと報告されている。[文献 4]

以下に詳細を示す。

エストロゲンは核内受容体スーパーファミリーのメンバーである受容体との相互作用によって作用を発揮する。2種の異なるエストロゲン受容体、ER α 、ER β がある。ラットにおいて、ER α は子宮、腎臓、副腎を中心に発現しており、ER β では卵巣と前立腺に多く発現し、精巣、子宮、膀胱、肺などでも発現が認められることが報告されており、卵巣と子宮ではER α 、ER β 両方の発現が見られている。[文献 5]

エストロゲンは全ての組織のエストロゲン受容体に対しアゴニスト作用を有しているが、選択的エストロゲン受容体モジュレータ(selective estrogen receptor modulators; SERM)の一種である塩酸ラロキシフェンは、骨組織や血管系(コレステロール代謝)に対してはアゴニスト作用を、乳腺組織や子宮内膜、子宮筋層に対してはアンタゴニスト作用を示すことが知られている。その組織特異性は多くの場合SERMの構造依存的であり受容体との複合体のコンフォメーションの違いによると考えられている。[文献 6]

塩酸ラロキシフェンは子宮内膜に対してアンタゴニストとして作用することから考えて、現時点では、膈に対してはアンタゴニストとして働くのではないかと考えられているが、詳細は分かっていない。これまでに行われた塩酸ラロキシフェンの臨床試験における副作用について解析をおこなった報告では、膈萎縮に関する事象(膈炎、白帯下、性交疼痛症、性欲の減少)の発現は、プラセボ群やホルモン療法群と有意な差は見られなかったと報告されている[文献 1]。また、60mgの塩酸ラロキシフェンを3ヶ月投与した閉経後女性(n=29)では、パパニコロー塗抹標本においてエストロゲンの作用を示す傍基底細胞の減少や中層、表層細胞の増加はみられなかったことから、膈上皮細胞に対しての影響はないと報告されている[文献 2]。

一方、エストリオールは、エストラジオールなどと比べてエストロゲン受容体への結合親和性も低いため臨床効果は弱いと考えられているが、子宮頸部、および膈に選択的に作用し頸管粘液の分泌増加などの作用は強いとされている。したがって、膈に対してはエストリオールの効果が優位に働くのではないかと推察されるが、このエストリオールの作用に対する塩酸ラロキシフェンの併用による影響に関しては報告がなく、また、in vitroにおけるエストリオールへの塩酸ラロキシフェン作用についても報告がない。このような情報の不足するなかで併用治療を行う場合には、エストリオールの治療効果に対する影響や有害症状の発現には十分注意をはらって頂きたい。

塩酸ラロキシフェンがホルモン療法(外用)に影響を与えるか否かの試験が行われている。

【塩酸ラロキシフェンと結合型エストロゲン含有クリームとの併用試験】[文献 3]

閉経後女性(n=187, 平均年齢: 59.4歳, 平均閉経後年数: 9.5年)を以下の4群に分け、(最終的には、(1)+(2)群と(3)+(4)群間の解析)性活動に関する問診項目のうち、膈の乾燥感や性交疼痛症の有無を質問した結果、併用において結合型エストロゲンの膈萎縮への効果減弱は見られなかった。

1. 塩酸ラロキシフェン 60 mg/日とプレマリンクリーム<結合型エストロゲン> 0.5g 併用 6ヶ月
2. 塩酸ラロキシフェン 60 mg/日と非ホルモン潤滑剤 2.5 g 併用 3ヶ月の後、非ホルモン潤滑剤の代わりにプレマリンクリーム 0.5g 併用 3ヶ月
3. プラセボとプレマリンクリーム 0.5g 併用 6ヶ月
4. プラセボと非ホルモン潤滑剤 2.5 g 併用 3ヶ月の後、非ホルモン潤滑剤の代わりにプレマリンクリーム 0.5g 併用 3ヶ月
(プレマリンクリーム: 0.625 mg/gの結合型エストロゲンを含有。日本未発売)

【エストラジオール膈リングと塩酸ラロキシフェンの併用試験】[文献 4]

閉経後女性(n=91, 平均年齢: 58歳, 平均閉経後年数: 9年)を以下の2群に分け、客観的評価(粘膜炎、点状出血、粘膜肥厚、乾燥、潰瘍形成など)および自覚症状(乾燥感、掻痒感、排尿困難、膈出血、性交疼痛など)による評価において、塩酸ラロキシフェンはエストラジオールの膈萎縮への効果を減弱させなかったと報告されている。(重度の膈萎縮患者は含まれていない)

1. 塩酸ラロキシフェンと17- β -エストラジオール膈リング 2 mg/3ヶ月を6ヶ月併用
2. プラセボと17- β -エストラジオール膈リング 2 mg/3ヶ月を6ヶ月併用
(エストラジオール膈リング: 24時間で7.5 μ gエストラジオールを放出。日本未発売)
(エストラダーム M: 一枚に0.72 mgのエストラジオールを含有。48時間中の放出率は18.3%)

塩酸ラロキシフェンとホルモン療法の併用により、骨組織では、相乗作用が期待できる反面、両者の競合による効果減弱も考えられる。子宮内膜、乳腺に対する塩酸ラロキシフェンのアンタゴニスト作用によりホルモン療法の副作用として考えられている子宮内膜増殖、乳ガン発生のリスクなどの軽減が期待できるかもしれない。また、塩酸ラロキシフェンは血清エストロゲン濃度の高い比較的若い女性に対しては子宮容積を変化させなかったが[文献 7]、より高齢の血清エストロゲン濃度の低い閉経前女性に対しては子宮容積を減少させたという報告[文献 8]や、男性骨粗鬆症への塩酸ラロキシフェンの投与試験でも、血清エストロゲン濃度の低さに比例して骨密度を上昇させたという報告から[文献 9]、血清エストロゲン濃度が低いほど効果を発すると推察される。したがって、ホルモン療法併用による血清エストロゲン濃度の上昇は塩酸ラロキシフェンの治療効果を減弱させる可能性はあると考える。しかし、併用による骨組織、子宮内膜、乳腺への影響については臨床試験が行われていないため全く不明である。

<エストロゲン製剤>

1. エストラジオール (E2)は、内因性エストロゲンとして最も生物活性が高いが、経口投与すると吸収後、肝臓において速やかに硫酸またはグルクロン酸抱合を受け不活性となる。したがって、エストラジオール経皮吸収剤、抱合・代謝を受けにくいエチニル基を有するエチニルエストラジオール剤、あるいは末梢でエストラジオールに転換されるエストロン製剤を経口的に用いる。
2. エストリオール (E3) はヒト内因性エストロゲンのなかで最も活性が弱い。また、エストラジオールへ転換されない。それゆえ、欧米ではホルモン補充療法にはほとんど使用されないようである。図1エストロゲンの代謝
3. 結合型エストロゲンは、妊馬尿より精製されたもので、もっとも頻用されている。組成はエストロン硫酸エステルナトリウム、エクイリン硫酸エステルナトリウム、17 α -ジヒドロエクイリン硫酸エステルナトリウムで、主成分であるエストロン硫酸エステルナトリウム自体はエストロゲン活性を有しないが、全身に分布するサルファターゼにより加水分解され、エストロンさらにエストラジオールとなり活性を発揮する。

表 日本におけるエストロゲン製剤

一般名	商品名
エストラジオール	エストラダムM、エストラーナ フェミエスト 2.17 mg/フェミエスト 4.33 mg エストラジオール貼付剤「F」
エチニルエストラジオール剤、	アンジュ 21/アンジュ 28、エデュレン、 オーソ 777-21 オーソ M-21、シンフェーズ T28、トライ ディオール 21 トライディオール 28、トリキュラー 21/ トリキュラー 28 ドオルトン錠、ノリニール T28
エストロン製剤	メサルモン F
エストリオール	エストリール錠 100 μ g/エストリール錠 0.5 mg/エ ストリール錠1mg、エストリオール錠 1 mg、エスト リオール錠 1 mg「科薬」 ホーリン錠 1 mg、メリストラーク錠 1 mg
結合型エストロゲン	ブレマリン

(は、閉経後骨粗鬆症に適応があるもの。 は、老人性骨粗鬆症に適応があるもの。)

<その他特記すべき事>

- 塩酸ラロキシフェンと併用効果が認められている薬剤
塩酸ラロキシフェンとアレンドロン酸ナトリウム水和物 (商品名: ボナロン) の併用効果が報告されている。[文献 10])
12ヶ月の併用により、大腿頸部の骨密度は、3.7% 上昇 (塩酸ラロキシフェン単独では 1.7%、アレンドロン酸ナトリウム水和物では 2.7% 上昇)、
腰椎の骨密度は、5.3% 上昇 (塩酸ラロキシフェン単独では 2.1%、アレンドロン酸ナトリウム水和物では 4.3% 上昇) といった結果が得られている。
- 塩酸ラロキシフェンと併用に注意すべき薬剤
添付文書には記載がないが、レボチロキシシン (商品名: チラーゼン S 錠) との併用によりレボチロキシシンの吸収が悪くなった症例が報告されているので注意して頂きたい。[文献 11]) 症例の概略を示す。

症例: 79歳の女性。1970年に甲状腺全摘術をうけてから慢性甲状腺機能低下症のためレボチロキシシンを毎朝 0.15 mg 服用していた。あるとき骨粗鬆症治療のため塩酸ラロキシフェン 60 mg をレボチロキシシンと同時に服用しはじめた。それから 2-3ヶ月後、TSH 値が 14.5 μ U/nL と上昇し甲状腺機能低下症状が見られたのでレボチロキシシンを 0.2 mg に増量。さらに6ヶ月間はTSH 値が上昇したためレボチロキシシンを 0.3 mg に増量しなくてはならなかった。塩酸ラロキシフェンを開始して9ヶ月目には、レボチロキシシンの服用量 0.3 mg、TSH 値が 9.36 μ U/mL であった。他の併用薬に変更はなく、用法にも変化はなかった。そこで塩酸ラロキシフェンの影響が疑われたため、両者の服用を 12 時間離れた所、TSH 値は改善された。レボチロキシシンと塩酸ラロキシフェンを同時服用し 6 時間までの T4 値を測定したところ併用により T4 値が低値を示すことが判明した。

【参考文献】

1. Davies GC, Obstet Gynecol. 93(4):558-65, 1999.
2. Komi J, et al., Menopause. 12(2):202-9, 2005.
3. Kessel B, Climacteric. 6(3):248-56, 2003.
4. Pinkerton JV, Menopause. 10(1):45-52, 2003.
5. Kuiper GG et al., Endocrinology. 138(3):863-70, 1997.
6. Grese TA et al., Proc Natl Acad Sci USA. 94(25):14105-10, 1997.
7. Palomba S et al., J Clin Endocrinol Metab. 87(8):3603-8, 2002.
8. Jirecek S et al., Fertil Steril. 81(1):132-6, 2004.

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっておりますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に変更したものが含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座 (当講座) では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[質問に戻る](#)
[相互作用コンサルティングのインデックスに戻る](#)
[事例集へ戻る](#)
[アイフィスのトップページへ戻る](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護
されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droit réservé. Reproduction interdite

▶ 東京大学 ▶ 東京大学大学院薬学系研究科

▲ [pagetop](#)

[こちら](#)

i-phiss

薬剤師さん、頑張ろう！
薬剤師間情報交換・研修システム

UPDATE:2006.2.1

◀ HOME ◀ 医薬品情報学講座 ◀ 腎臓セミナー

前の事例

次の事例

相互作用コンサルティング事例その20

ニューキノロン系抗菌剤と非ステロイド性抗炎症剤の相互作用は時間をあければ回避できるか？

質問編

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

2-1. 医療機関の総薬剤師数

20名

2-2. 処方チェックをした薬剤師の経験年数

20年以上

3-1. 処方箋の種類

オーダー/印字

3-2. 患者の年齢、性別

77歳の女性

3-3. 具体的な処方の内容、及び処方/患者に関する特記事項

泌尿器科

<今回の処方>

ウブレチド錠 (5 mg)	3錠	1日3回	毎食後	7日分
クラビット錠 (200 mg)	3錠	1日3回	毎食後	7日分
ボルタレンサポ (25 mg)	1回1個	頓用 (疼痛時)		全5個

<前回の処方>

ウブレチド錠 (5 mg)	3錠	1日3回	毎食後	7日分
セフゾンカプセル (100 mg)	3カプセル	1日3回	毎食後	14日分
ロキソニン錠 (60 mg)	3錠	1日3回	毎食後	14日分

- 患者の娘さんの話では、医師から、今までの痛み止めの薬と変更した抗生剤との飲み合わせがよくないので、痛み止めの坐薬を出すと告げられたとのことであった。

3-4. この処方での薬物相互作用の観点から問題点としてあげることは何ですか？

- 医療用添付文書において、併用注意の組み合わせであるニューキノロン系抗菌剤 (NQ) のクラビット錠<レボフロキサシン>と非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) のボルタレンサポ<ジクロフェナクナトリウム>が同時に処方された。

3-5. 薬物相互作用回避のために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？また、次にどのような対応をとればよいと思いますか？

- クラビットとボルタレンサポの併用に関して医師に疑義照会を行った。その結果、医師からは、「痛みが強いので、併用注意を理解した上で処方している」こと、さらに、「患者に対しては、クラビットとボルタレンサポの併用注意について説明し、クラビット服用後、3時間以上あけて坐薬を使用するように伝えた」との回答を得た。
- 患者の代理人には、医師の説明通りに痛み止めの坐薬は注意して使用するよう伝えて薬剤を交付した。

3-6. 本事例において薬物相互作用について相談したい具体的なこと (疑問点) は何ですか？

- NQは、金属カチオン含有製剤との併用で、キレートを作り吸収が悪くなるため、時間をあけてから服用するが、NQとNSAIDとの併用である本事例においても、クラビット服用後、3時間以上あけてボルタレン坐薬を使用することで相互作用による痙攣惹起リスク軽減の意味があるのだろうか？

この質問に対する回答を見る

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご注意ください。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座 (当講座) では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では

一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。

- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとしします。

[前の事例](#)

[次の事例](#)

[相互作用コンサルティングのインデックスに戻る](#)
[事例集へ戻る](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護
されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droit réservés. Reproduction interdite

▶ [東京大学](#) ▶ [東京大学大学院薬学系研究科](#)

* [pagetop](#)

[こちら](#)

相互作用コンサルティング事例その20 (回答編)

ニューキノロン系抗菌剤と非ステロイド性抗炎症剤の相互作用は時間をあげれば回避できるか？

回答編

結論から述べると、ボルタレンサポ<ジクロフェナクナトリウム>の投与タイミングをクラビット<レボフロキサシン (LVFX)>投与3時間後、あるいは6時間後にずらしても、痙攣発現リスク (GABAA 受容体結合占有率 Φ による評価) は、両薬剤を同時摂取した場合と比較して、ほとんど変化しなかった。さらに、ボルタレンサポを併用しても、LVFX による痙攣発現リスクはほとんど増強されないと推定された。これは、ジクロフェナクは、LVFX の GABAA 受容体親和性の増強作用 ($K_i/K_i' = 1.19$) が極めて弱いことと、ジクロフェナクの脳内濃度が低いためである。

すなわち、クラビットとボルタレンサポの相互作用はもともと弱いと推定され、投与間隔をあげることでこの相互作用が軽減されるかどうかの議論自体、あまり意味がないかもしれない。

以下、解説を述べる。

<ニューキノロン系抗菌剤 (NQ) と非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) との相互作用メカニズム>

これまでに、臨床において、NQ と NSAID との併用により、重篤な間代性・強直性痙攣を惹起したという症例が数多く報告されている。本相互作用による痙攣発現は以下のようなメカニズムに基づくと考えられている。

NQ は、元来中枢神経興奮作用をもち、単独でもまれに痙攣を引き起こすことが報告されている。この痙攣誘発作用は、NQ が抑制性神経伝達物質のひとつである GABA の GABAA 受容体への結合を阻害することにより発現する。NSAID は NQ の受容体結合阻害作用を増強し、NQ の痙攣誘発作用を相乗的に増強すると考えられている (図1)。

以上から、NQ と NSAID の併用による中枢性痙攣誘発作用はファーマコダイナミックなメカニズムに基づく相互作用であり、その痙攣誘発リスクは、NQ の GABAA 受容体への結合率を指標として定量的に予測できると考えられた。

<レボフロキサシンとジクロフェナク時間差投与による痙攣惹起リスクの解析>

レボフロキサシン (LVFX) とジクロフェナクとの時間差併用が痙攣惹起リスクに及ぼす影響を明らかにするために、「LVFX 600 mg/日を1日3回を投与中の患者に、レボフロキサシン投与と同時に、あるいは3時間後、6時間後にジクロフェナク 25 mgを直腸内投与した場合」を想定して、各条件における痙攣惹起リスクの解析を行った。

我々は、これまでに、NQ と NSAID 併用時の痙攣発現リスクを予測するモデルを、図1の考え方に基づき構築している。すなわち、NQ の痙攣誘発性は、*in vitro* における GABAA 受容体への NQ の結合占有率 (Φ) を指標として、定量的に予測可能であることを示唆してきた。 Φ は、以下の (1) 式で表すことができる (導出は、資料1を参照)。

$$\Phi = \frac{[Q] \cdot (K_i \cdot K_d \gamma + K_i \cdot [S])}{K_i \cdot K_d \gamma \cdot (K_i + [Q]) + K_i \cdot [S] \cdot ([Q] + K_i')} \dots (1)$$

Φ , NQ の GABAA 受容体結合占有率、[Q], 脳内非結合型NQ濃度、[S], 脳内非結合型NSAID濃度、 K_i , GABAA 受容体に対する NQ の阻害定数、 K_i' , NSAID が結合している GABAA 受容体に対する NQ の阻害定数、 $K_d \gamma$, GABAA 受容体に対する NSAID の解離定数、 γ , Hill 定数

(1) 式より、LVFX とジクロフェナクのパラメータ ($K_i, K_i', K_d \gamma$) (表1)、ならびに LVFX 及びジクロフェナクの脳内非結合型薬物濃度 ([Q], [S]) が与えられれば、LVFX とジクロフェナク併用時の「 Φ 」が求められることが分かる。脳内非結合型薬物濃度は、以下の関係式 (2) に基づき、両血液中薬物濃度から予測した。なお、脳内濃度と血中濃度は平衡関係にあると仮定した。

$$C_{brain,f}(t) = fT_{100} \times K_p \times C_p(t) \dots (2)$$

$C_{brain,f}(t)$, 脳内非結合型薬物濃度、 $C_p(t)$, 薬物血中濃度、 fT_{100} , マウスの脳組織中非結合型分率、 K_p , 組織-血漿中薬物濃度比 (=AUC_{brain}/AUC_{plasma})

LVFX、ジクロフェナクの fT_{100} と K_p を、表2にまとめた。LVFX およびジクロフェナクの $C_p(t)$ は、LVFX 200 mg 経口投与と、ジクロフェナク 25 mg 直腸内投与後の各薬物血液中濃度推移に [文献1, 2]、それぞれ1-コンパートメントモデルと2-コンパートメントモデルを当てはめ、各薬物の体内動態パラメータを算出した (表3, 表4, 図2, 図3)。算出されたパラメータを用いて、LVFX 連続投与時、LVFX 投与と同時に、あるいは3時間、6時間後に 25 mg ジクロフェナク直腸内投与後の各薬物の血液および脳内非結合型濃度推移を予測した (図4)。

図5に、両薬物の脳内非結合型濃度の時間推移と表1のパラメータを (1) 式に代入し、LVFX の GABAA 受容体結合占有率 Φ の時間推移を予測した。その結果、ジクロフェナクの投与タイミングにかかわらず、LVFX の GABAA 受容体占有率はほとんど変化しないことが示唆された。これは、ジクロフェナクの中に対する増強作用 ($K_i/K_i' = 1.19$) は極めて弱く、かつジクロフェナクの脳内濃度が低いためであると考えられた。

結論として、ボルタレンサポは、そもそもクラビットと同時に投与しても、痙攣発現作用にほとんど影響を及ぼさないと予測されるため、クラビットとの投与間隔をあげることで、痙攣発現リスクが軽減されるかどうかの議論自体が意味をもたないと考えられた。しかし、NSAID による NQ の GABAA 受容体親和性の増強作用や NQ 自身による GABAA 受容体阻害作用は、各薬物で異なる。したがって、痙攣の発現リスクが高い NSAID と NQ との組み合わせにおいて、時間差投与によってそのリスクが回避可能かは、興味深い課題である (<その他特記すべき事>参照)。

<その他特記すべき事>

痙攣の発現リスクが高い NSAID と NQ との組み合わせとして、併用禁忌であるエノキサシン (商品名:フルマーク錠) とフェンブフェン (商品名:ナパノール錠 (現在、販売中止)) を選択し、両薬物を食後に同時摂取した場合と、フェンブフェンの服用を食間にずらした場合の痙攣発現リスクを予測し、比較した。

◇◇仮想事例◇◇
 具体的な処方の内容
 <処方>食後投与

フルマーク錠 (200 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	4 日分
ナパノール錠 (200 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後	14 日分

<処方>食間投与

フルマーク錠 (200 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	4 日分
ナパノール錠 (200 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食間	14 日分

- 食後投与は、朝は午前 8 時、昼は午後 1 時、夕は午後 6 時、食間投与は、午前 10 時、午後 3 時、午後 8 時とした。
- 腰痛のため、ナパノールを定期的に服用していたが、今回、扁桃炎でフルマークが処方されたため、処方期間の 4 日間だけ、相互作用をさけるためにナパノールは時間を 2 時間ずらして食間服用とした。果たしてこれでいいのか？

本事例と同様のモデル解析を行い、エノキサシンの GABAA 受容体占有率 (ϕ) を指標として、時間差併用が、痙攣惹起リスクに及ぼす影響を検討した。フェンブフェン投与による痙攣増強作用は、フェンブフェンの代謝物であるピフェニル酢酸 (BPAA) によるものと仮定して、算出した。エノキサシン 200 mg 経口投与と、フェンブフェン 600 mg 経口投与後の各薬物血液中濃度推移に[文献 3, 4])、それぞれ 2-コンパートメントモデルと 1-コンパートメントモデルをあてはめ、エノキサシン (表 6, 図 6) および BPAA (表 7, 図 7) の体内動態パラメータを算出した。エノキサシン、BPAA の t_{100} と K_p を、表 8 にまとめた。

両薬物の脳内非結合型濃度の時間推移 (図 8) と、エノキサシンと BPAA のファーマコダイナミックパラメータ (表 5) を (1) 式に代入し、エノキサシンの GABAA 受容体結合占有率 ϕ を予測した (図 9)。図 9 から、エノキサシンとフェンブフェンとの食後同時投与によって、 ϕ は、エノキサシン単独投与と比較して、顕著に増大した。しかしながら、フェンブフェンを食後投与した場合と、食間投与した場合とで、 ϕ を比較すると、両者はほぼ類似したカーブを示し、投与タイミングをずらしても、痙攣発現作用の大幅な抑制は期待できないと推測された。したがって、NSAID と NQ との相互作用は、時間をずらすことで回避できるものではないと考えられた。

【参考文献】

- 1) 中村ら, 臨床薬理, 23: 515 (1992).
- 2) 水島ら, 炎症, 8: 475 (1988).
- 3) 川合ら, Chemotherapy, 32 (S-3): 332-58 (1984).
- 4) Cuisinaud et al., Eur J Clin Pharmacol, 16: 59-61 (1979).

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっておりますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご注意ください。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座 (当講座) では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご注意ください。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[質問に戻る](#)
[相互作用コンサルティングのインデックスに戻る](#)
[事例集へ戻る](#)
[アイフィスのトップページへ戻る](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
 すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
 All rights reserved. Reproduction Prohibited
 Tous droit réservés. Reproduction interdite

▶ 東京大学 ▶ 東京大学大学院薬学系研究科

▶ pagetop

[こちら](#)

育薬・医薬品適正使用コンサルティング事例その24
レキソタンの頓服の有効性と安全な使用法について知りたい

質問編

- 1 どのような医療機関ですか
開局薬局
- 2-1. 医療機関の総薬剤師数
2人
- 2-2. 処方チェックをした薬剤師の経験年数
5年以上 10年未満
- 3-1. 処方箋の種類
オーダー/印字出力
- 3-2. 患者の年齢、性別
30歳代、女性
- 3-3. 具体的な処方の内容、及び処方/患者に関する特記事項
<処方1> 精神科クリニック

デプロメール錠 (25 mg) 2錠 1日2回 朝夕食後 14日分
レキソタン錠 (2 mg) 1錠 不安が強いとき頓服 10回分

- 3-4. 患者背景を含めてこの処方の問題点としてあげることは何ですか?
・精神科クリニックにかかっている不安症の患者である。これまで、数ヶ月にわたって処方1の薬剤が2週間毎に出されている。
・レキソタン<一般名：プロマゼパム>の頓用の処方本患者以外にもよく見かけるが、レキソタンは、医療用添付文書では、定時服用のみであり頓用で使用されることにはなっていない。
- 3-5. 問題点を解決するために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？ また、次にどのような対応をとればよいと思いますか？
・例えば、外傷後ストレス障害 (PTSD) において不安、覚醒亢進などに対して、ルボックスなどに付加的にレキソタンを頓用で用いる場合があるとされている。従って、この使用法自体には特に誤りはないと考えられるため、特に疑義照会などはしていない。
- 3-6. 本事例において相談したい具体的なこと (疑問点) は何ですか?
1) レキソタンをはじめベンゾジアゼピン系薬剤の頓用はどのような場合に処方するのか?
2) ベンゾジアゼピン系薬剤の定時服用と頓用の差別化はどのように考えればいいのか?
3) ベンゾジアゼピン系薬剤の頓用で使用する場合どのような注意が必要か?
4) ベンゾジアゼピン系薬剤の頓用のガイドラインなどはあるのか?

この質問に対する回答を見る

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座 (当講座) では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droit réservés. Reproduction interdite

育薬・医薬品適正使用コンサルティング事例その24 (回答編)
レキソタンの頓服の有効性と安全な使用法について知りたい

回答編

まず、それぞれの疑問点について回答の要点を述べる。

1. 抗不安を目的としてベンゾジアゼピン系薬剤を使用する際には定時服用処方一般的なであり、頓服使用としての用法は定められていない。頓服使用の効果を示す明らかなエビデンスもない。しかし現実には、急に襲ってくる不安感を解消するために患者自身が頓服使用に切り替えたり、ベンゾジアゼピン系薬剤の頓服使用に関する明確な指針がないこともあり、医師も頓服使用処方をする場合が多々あるようである。
2. ベンゾジアゼピン系薬剤をパニック障害をはじめとする不安障害に用いる際には、あくまでも定時服用が基本であり、現時点では両者は差別化できない。
3. 「不安になるたび」に頓服使用を繰り返していくと次第に用量が増加し、休薬、中止を困難にする危険性が高い。従って、特に服用が長期にわたる場合には、用量が増えていないかのチェックが必要である。また、頓服使用により離脱症状（易刺激性、不眠、疲労、不安など）も起こりやすいので注意が必要である。
4. 頓服使用に関する国内でのガイドラインは存在しない。

以下に解説を述べる。

1960年代の不安障害の治療としては、ベンゾジアゼピン系薬物（以下BZsと略す）が主流であったが、依存形成、休薬や中止によるリバウンド、退薬症状などの問題点が生じることから、1990年代頃より、より安全性の高い選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下selective serotonin reuptake inhibitor: SSRIと略す）が不安障害に対する第一選択薬となり、現在も第一選択薬として広範に使用されている【文献1】。

しかしながら、現時点ではSSRIがBZsに比べて有意に有効であるという大規模臨床試験がないため、ガイドライン上SSRIを不安障害に対する第一選択薬とする米国においてもBZsの処方量は減少していないとの報告もある【文献2】。

γ-アミノ酪酸(GABA)やセロトニンは不安障害（パニック障害）の主な責任部位である扁桃体へのアラーム入力を阻害し、不安・恐怖を抑制する。したがって、不安症状が強い場合や代表的な不安症状であるパニック障害の治療に際しては本事例のようなSSRIとBZsの併用は合理的である。その際BZsはSSRIが効き始めるまでの数週間の併用後、長期間慢性使用は避けSSRI単独治療に切り替えることを推奨する報告がある【文献3】。しかし、現時点では、日本における不安障害、パニック障害治療のガイドライン自体が存在せず、主に米国精神学会のガイドラインに準じていることが多いようである。

さて、上記のように、抗不安薬として現在でも単独あるいはSSRIとの併用で使用頻度の高いBZsであるが、使用法としては定時服用か頓服かどちらが良いのであろうか？結論から言うと、現時点では、BZsをどのように処方すべきかに関するガイドラインはない。しかし最近、BZsの頓服使用に関する総説がLondon Health Sciences Centre不安障害及び情動障害部門により報告されており、参考になると考えるので、各ポイントについてその概略を以下に示す【文献4】。

1. 不安障害の治療を受けている患者間でのBZsの頓服使用の実態は？
長期的に抗不安療法をうけている患者において、医師の処方にかかわらずBZsの患者自身の意図による頓服使用は一般的に行われており、ロラゼパムやアルプラゾラムを慢性的に服用している患者群を対象にした調査などで治療が長期になればなるほど、症状が重症（不安感が強い）になるほど、BZsの服用は定時服用から頓服使用へ高頻度で患者によって変更される傾向があることが示唆されている。頓服使用に移行した理由として、急に強い不安感が襲った際の対処として用いたことがきっかけとなっている。
2. 医師によるBZsの頓服処方が多いのか？
不安障害治療のための薬剤処方に関して医師にアンケート調査した結果、医師もBZsの頓服使用を好む傾向が有ることがわかった。この傾向は家庭医において多くみられ、一方、精神科専門医は定時服用処方好む傾向があった。どちらにしても、医師たちはBZsの常習性を防ぐためや退薬症状を避けるためにBZsの用量を最小限にする必要性は認識している。
3. 定時服用に比べてBZsの頓服処方は不安障害克服のために有効なのか？離脱症状などは起こっていないか？
BZsを頓服使用することにより急性症状が寛解し、患者の満足度はあがるため、それだけで治療効果があるのではないかと推察されるかもしれないが、残念ながら患者の主観的かつ一時的な症状を取り除くことと本質的に症状が良くなることは異なっており、この推察は定時服用と頓服服用の効果と比較する上で根拠とはならない。また、BZsの頓服使用における効果と定時服用における効果を直接調査した試験は少ないが、限られた試験の中でのいくつかの試験の結論としては、不安症のコントロールに対し、定時服用に比べて頓服使用の方が有害な影響があること、定時服用の方が抗不安効果も高いことが示唆されている。

BZsを頓服使用している患者が、症状が出るたび何度も頓服使用することで結果として投与量が増え続けたり、症状をコントロールできなくなるということはないとしても、頓服使用によりBZsの服用回数が増えることは薬をやめにくくしている。さらにBZsの離脱症状は定時服用に比べて頓服使用時の方が起こりやすいとされている。また、長期にわたる不安障害治療には患者自身の認知変化が必要であるが、症状が出るたびにBZsの頓服使用を続けることは、この認知変化を阻害するか減少させる可能性があり本質的な治療を遅延させる結果となりかねない。

以上の事から、全体にエビデンスは少ないが現時点では頓服使用の利点を支持するような論理的証拠は意外と報告されておらず、むしろ定時服用の方が高い抗不安効果を得ることができると考えられる。従って、BZsの頓服使用は避けた方が良さそうであるとの結論に達するが、しかし、BZsの頓服が頻繁に行われているのも事実であり、医師の裁量で使用される場合には、薬剤師は、患者の頓服使用の使用実態（服用回数の増加、離脱症状の発現状況）などを患者インタビューなどから調査し、問題が認められた場合には、医師と協議して対応を考える必要があるだろう。

＜その他特記すべき事＞

- ・抗不安作用が強く、消失半減期が短～中時間型薬剤では血中濃度の変動が大きいため、服薬の合間にリバウンド、離脱症状やパニック発作が生じやすいと言

われている。また、中止にあたっては短時間作用型薬剤では困難な場合が多い。従ってSSRIとの併用においても、長時間作用型を用いることになるが、長期慢性使用は避けることが望ましい（ベンゾジアゼピン薬剤の分類は表参照）。

[文献]

- 1) 小野真吾他：治療 87(3)：569-574，2005
- 2) Bruce SE et al.：Am J Psychiatry. 160(8):1432-8, 2003
- 3) 福原秀浩他：新薬と臨床 52(8)：1117-1123，2003
- 4) H. A. Westra1 and S. H. Stewart：Current Pharmaceutical Design, 8: 59-74, 2002

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっておりますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に変更したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座（当講座）では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[質問に戻る](#)
[育薬・医薬品適正使用コンサルティングのインデックスに戻る](#)
[事例集へ戻る](#)
[アイフィスのトップページへ戻る](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護
されています。

Copyright (C) 2000-2005 by The University of Tokyo
All rights reserved. Reproduction Prohibited
Tous droit réservés. Reproduction interdite

▶ [東京大学](#) ▶ [東京大学大学院薬学系研究科](#)

▲ [pagetop](#)

[こちら](#)

育薬・医薬品適正使用コンサルティング事例その25
オイグルコンは食前に服用した方がよいのか？

質問編

- 1 どのような医療機関ですか
病院等の薬局・薬剤部（科）
- 2-1. 医療機関の総薬剤師数
2人
- 2-2. 処方チェックをした薬剤師の経験年数
3年以上5年未満
- 3-1. 処方箋の種類
オーダー／印字出力
- 3-2. 患者の年齢、性別
73歳、男性
- 3-3. 具体的な処方の内容、及び処方/患者に関する特記事項
<処方1>

ベネット(2.5 mg)	1錠	1日1回	起床時	14日分
プレドニゾン錠(5 mg)	5錠	1日2回	朝食後4錠 夕食後1錠	14日分
プレドニゾン散10%	2mg (成分量)	1日1回	夕食後	14日分
イスコチン錠(100 mg)	3錠	1日1回	朝食後	14日分
オイグルコン錠(2.5 mg)	1錠	1日1回	朝食前	14日分

- 3-4. 患者背景を含めてこの処方の問題点としてあげることは何ですか？
 - ・本患者は、間質性肺炎にて服用中のプレドニゾンを1週間ごとに1mgずつ漸減中のため、処方変更が頻繁に行われていた。
 - ・本処方からベネットが追加になったため、患者が一包化を希望した。しかし、オイグルコン（グリベンクラミド）は、食前服用であるためにその他の薬と一包化できなかった。
- 3-5. 問題点を解決するために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？ また、次にどのような対応をとればよいと思いますか？
 - ・オイグルコンが食後服用であれば、ベネット以外の薬を一包化できるため、薬の服用法がより簡便になり、患者がコンプライアンス良く薬を服用できると考えた。
 - ・しかし、オイグルコンを食後服用にした場合も、食前と同じ臨床効果が得られるかどうか不明であったため、医師への問い合わせは行わなかった。
- 3-6. 本事例において相談したい具体的なこと（疑問点）は何ですか？
 - ・本事例のオイグルコンに限らず、グリミクロン他（グリクラジド）などのスルホニル尿素(SU)薬は食前服用の指示が多い。
 - ・医療用添付文書では、食前、食後服用どちらでも構わないことになっているので、処方内に食後服用が指定された併用薬が少なからず存在する場合、それらの薬剤にあわせて、食後服用するのが服薬コンプライアンスの観点からも合理的ではないか。
 - ・本件に関して医師に疑義照会するにしても、「なぜ、食前でも食後服用でもよいのか？」という知識をしっかりとりたいので、その根拠をお教え願いたい。

この質問に対する回答を見る

注意

- ・本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に変更したものが含まれていますのでご注意ください。
- ・また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- ・東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座（当講座）では、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご注意ください。
- ・本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。