

相互作用コンサルティング事例その22(回答編)

食品中のカフェインとテオフィリンの併用はどの程度危険か

回答編

当該患者がどれほどのカフェインを毎日摂取しているかは不明であるが、テオフィリンの使用中にコーヒーなどのカフェイン含有飲料物を大量に摂取すると、テオフィリンとカフェインの代謝(両薬剤ともテトクロムP450 1A2(Cytochrome P450 1A2、以下CYP1A2と記す)が主な代謝酵素である)が相互に阻害されることによって両物質の血清中濃度が上昇する可能性があり、それによってテオフィリンやカフェインの共通の中毒症状(頭痛や吐き気、興奮、心悸亢進)が起こることがあるので注意が必要である。また両物質の代謝メカニズムについてまとめる。

【カフェイン含有食品を摂取した際のテオフィリン血中濃度の変化について】

● テオフィリンの代謝[文献 1]

テオフィリンは消化管から良好に吸収され、その後投与量の 85-90% が肝臓で代謝を受けるが、その主な代謝酵素は CYP1A2 でありその他 CYP2E1 や CYP3A4 の関与が推察されている。また、投与量の約 10% が未変化体として尿中に排泄される。喘息治療における有効血清中濃度は10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であるとされているが、これより高くなるとテオフィリンの副作用(頭痛、吐き気、不眠、胃部不快感、嘔吐、下痢、興奮、心悸亢進など)が現れることになる。

多くの場合、治療濃度範囲でテオフィリン投与量と血清中濃度は線形を示す。しかし、テオフィリンの代謝には飽和過程があるため、摂取量の増加により非線形を示すことがあり注意が必要である。臨床的にはテオフィリンのクリアランスを 25% 以上変動(減少または増加)させる併用薬には注意が必要であると考えられている。

● テオフィリンの代謝カフェインの代謝[文献 2-3]

カフェインは消化管から良好に吸収される。通常、1mg/kg(通常コーヒー一杯に含まれるカフェイン量)のカフェインを経口投与した際、その C_{max} は1-2mg/L(5-10 μM)である。投与量の約 5% 以下が未変化体として尿中に排泄され、投与量のほとんどが肝臓で代謝を受ける。その主な代謝酵素はCYP1A2であり、主な代謝産物はパラキサンテン(80%)、テオプロミン(11%)、テオフィリン(5%)である。その他CYP2E1 や CYP2A6の関与が推察されている。血清カフェイン濃度が、100 μM を超えると代謝過程に飽和が生じると報告されており、テオフィリンと同様に摂取量の増加により非線形を示すことがあり注意が必要である。また、ヒトでの中毒域は通常 200 μM 以上であると考えられている。

次に、両物質併用時の体内動態の変化を検討した臨床試験を紹介しよう。

【臨床試験 1】

● 健常人におけるコーヒー連用時の経口テオフィリンの体内動態の変化[文献 4]

インスタントコーヒーを 2-7 杯(120~180mgから420~630mgカフェインを含有)飲用した時と、コーヒー非飲用時のテオフィリンの血液中濃度が比較されている。その結果、**図1**に示すように、アミノフィリン500mgを経口投与した後、コーヒー飲用時にはテオフィリンの血清中濃度は高く、その半減期は 32% 延長し、全身からのクリアランスは 23% 低下することが報告されている。またこの時点での血清中カフェイン濃度は1.0~2.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (**図1**)と変動していた。(ここでアミノフィリンは体内で直ちにテオフィリンに変換する。したがってテオフィリンを投与したのと同様である。)

【臨床試験 2】

● 健常人におけるカフェイン摂取時の静注テオフィリンの体内動態の変化[文献 5]

テオフィリンを静脈内に24時間点滴投与(1,200mg)時の血漿中テオフィリン濃度に及ぼすカフェイン摂取(300mg1日3回経口投与)の効果を検討した結果、テオフィリンの定常状態における血中濃度と血漿中濃度下面積は、それぞれ23%と40%増大した。**(図2)**。

この臨床試験では、普段の生活におけるカフェイン含有飲料摂取の有無によって、副作用の発現率が影響を受けるか否かについても検討されている。コーヒーを日常的に1日8~9杯飲用している2名の被験者においては副作用が観測されなかったが、普段コーヒーを飲用していない2名の被験者においては、頭痛や吐き気などの副作用がカフェインとテオフィリンの併用時にみられた。したがって、特に、コーヒーのようなカフェイン含有飲料を習慣的に摂取しない患者は相互作用を受けやすい可能性があることが示唆された。

このコーヒー飲用、カフェイン摂取によるテオフィリンの血清中濃度の増加は、コーヒー中のカフェインが主に CYP1A2 を介するテオフィリンの代謝分解を阻害したことが原因していると考えられている。

カフェインもテオフィリン共に、主に CYP1A2 によって代謝分解されるため、お互いに競合的な阻害が起こって、カフェインによりテオフィリンの血液中濃度が、またテオフィリンによりカフェインの血液中濃度が上昇することになると考えられている。

- よく知られているように、カフェインはコーヒーだけではなく、日本茶、紅茶、コーラ、ある種のガムなどにも含まれている(表1)[文献6]。また、多くの市販の医薬品、栄養ドリンク剤にも含まれている(表2)。過量の摂取はテオフィリンの血清中濃度を増加させ、思いも寄らない副作用が惹起する可能性があるので十分な注意が必要であろう。

表2 カフェインを1日量として100mg以上含む市販薬の例

含有量(1日量)	商品名	効能
100mg	アナクール持続性鼻炎カプセル	鼻炎用内服薬
	プレコール持続性鼻炎カプセルL	鼻炎用内服薬
	ベンザ鼻炎薬α	鼻炎用内服薬
	新エスタック「W」	かぜ薬
	新エスタック12	かぜ薬
	新ノバボン鼻炎カプセル	鼻炎用内服薬
200mg	ペレタック顆粒	解熱鎮痛薬
	アオーク(AWOUK)	眠気防止薬
	カフェクール200	眠気防止薬
400mg	エスタロンモカ12	眠気防止薬
500mg	カフェロップ	眠気防止薬
	ダイヤルモカ	眠気防止薬
	トメルミン	眠気防止薬

*ほとんどの栄養ドリンク剤が一瓶に50mgのカフェインを含む(アリナミンV、アスパラドリンク、ユンケル、リポビタンDなど)

(日本医薬品集 2005年7月版より)

<その他特記すべきこと>

- 健康人においても1-2%程度テオフィリンのメチル化によるカフェインの産生が見られるが、肝機能低下者の場合、産生したカフェインの蓄積がおこり有害事象が発症する場合もあるので注意が必要である。アルコール性肝障害患者において、アミノフィリンとカフェインの併用により有害症状がおこった症例が報告されている[文献7]。
【症例】58歳の男性。アルコール性肝障害、慢性気道閉塞の既往歴がある。入院前に3日間、徐放性アミノフィリン(225mg錠)を服用していた。吐き気、落ち着きの無さ、興奮し易い、頻脈、期外収縮、腸運動の減少などの症状を呈したため入院となった。入院時のテオフィリン濃度は6.4μg/mlと治療下限濃度付近であったが、カフェインの血漿中濃度は33μg/mlと上昇がみられ、カフェインの代謝物であるパラキサンチンやテオプロミンは低値であった。入院中にカフェイン非含有の食事を3週間行った後、テオフィリンとカフェインのチャレンジテストを行ったところ、同様にカフェインの蓄積が認められている。すなわち、徐放性アミノフィリン(225mgを12時間毎に5回)のみを服用後の血漿カフェイン濃度は上昇し、これはテオフィリンのメチル化によるカフェインの産生であると考えられた。さらに、カフェインを投与したところ(250mg)、血漿カフェイン濃度は3.8から8.4μg/mlへと上昇した。

【参考文献】

- 1) 澤田康文他、「医薬品適正使用のための臨床薬物動態」p.611、じほう(東京)2000.
- 2) Carrillo JA et al. Clin Pharmacokinet. 39(2):127-153,2000.
- 3) Magkos F, et al., Crit Rev Food Sci Nutr. 45(7-8):535-62, 2005.
- 4) Sato J, et al. Eur. J. Clin. Pharmacol. 44:295-298,1993.
- 5) Jonkman JHG, et al. Clin. Pharmacol. Ther. 49: 248-255,1991.
- 6) 「飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用」研究班編:改訂3版 飲食物・嗜好品と医薬品の相互作用. p.238、じほう(東京)1998.
- 7) Iversen SA, et al. Hum Toxicol. 3:509-512,1984.

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 réservé. Reproduction interdite

▶ 東京大学 ▶ 東京大学大学院薬学系研究科

▲ [pagetop](#)

i-Phiss事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15 美工本郷第二ビル5階 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座
事務局へのご要望・ご意見は[こちら](#)

相互作用コンサルティング事例その24

ユリーフ投与中の前立腺肥大症患者へのデトルシール投与は問題ないか。

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

75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> オーダー/印字

メパロチン錠 (10 mg)	1 錠	1 日 1 回	夕食後	14 日分
オルメテック錠 (20 mg)	1 錠	1 日 1 回	朝食後	14 日分
ノルバスク (5 mg)	1 錠	1 日 1 回	朝食後	14 日分
ユリーフカプセル (4 mg)	2 Cap	1 日 2 回	朝夕食後	14 日分
デトルシールカプセル (4 mg)	1 Cap	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？

- 患者は、前立腺肥大症に伴う排尿障害治療に用いられる $\alpha 1$ 受容体遮断薬のユリーフカプセル<シロドシン>が処方されていた。
- 今回、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁の治療に用いられるデトルシールカプセル<酒石酸トルテロジン徐放剤>が新たに処方された。デトルシールは抗コリン薬であり、排尿困難のある前立腺肥大の患者には慎重投与とされている。

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？

- ユリーフカプセルとデトルシールカプセルは、両方とも薬局で採用されたばかりの新薬であり、これまで併用で処方された経験もなかった。
- 本患者には、デトルシールは慎重投与であると考えられた。
- また、ユリーフは「尿の出を良くする」薬剤であり、デトルシールは「尿が出過ぎないようにする」薬剤と認識したので、両薬剤は相反する薬効をもつと考えた。このため、両剤を併用してもよいのかどうか不安に思った。
- そこで、医師に疑義照会を行ったが、「このまま投薬してください」との回答しか得られなかった。医師には、前立腺肥大症による過活動膀胱の症状があるかどうか聞くことができなかった。
- 患者に話を聞くと、夜中に3回ほどトイレに起きるが、トイレに行ってもまだ残尿感があり、何度も行きたくなるということであった。
- デトルシールを服用して尿がでにくくなる等の症状がでた場合は服用をやめて、連絡するように説明した。

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？

1. 前立腺肥大による排尿障害の治療薬であるユリーフカプセルと排尿困難のある前立腺肥大の患者へは慎重投与となっているデトルシールカプセルは、相反する薬効を有する薬剤と考えて良いのでしょうか。
2. このような働きをもつ両薬剤を併用することがあるのでしょうか。

[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。

[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) 2000-2006 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](#)

i-Phiss事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15 美工本郷第二ビル5階 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座
事務局へのご要望・ご意見は[こちら](#)

相互作用コンサルティング事例その24(回答編)

ユリーフ投与中の前立腺肥大症患者へのデトルシール投与は問題ないか。

回答編

まず結論から述べる。

1. 両剤は、厳密には相反する薬効を有する薬剤ではない。 $\alpha 1$ 遮断薬は、主に下部尿路を弛緩させ、尿路抵抗を低下させることにより排尿困難を改善する。また、抗コリン薬は、おもに膀胱の収縮を抑制することにより頻尿や失禁を抑制する。このため、尿の「出を良くする」「出ないようにする」という見方をすれば、相反する薬効となる。しかし両剤はいずれも、異なるメカニズムにより泌尿器系の緊張を抑制し、排尿に関する問題を改善するという点で、相反する薬効を有しているとはいえない。
2. 前立腺肥大症と過活動膀胱の症状を合併している患者に対しては、本事例のように抗コリン薬と $\alpha 1$ 受容体遮断薬を併用して治療を行う場合がある。(過活動膀胱については、<その他特記すべきこと>参照)

当該患者は、薬剤師のインタビューで、過活動膀胱の症状である夜間頻尿と尿意切迫感を訴えている。また、従来から前立腺肥大治療薬のユリーフが処方されていた。したがって、前立腺肥大症と過活動膀胱の症状を合併しているため、双方の改善を目的として、今回、抗コリン薬であるデトルシール<酒石酸トルテロジン>と $\alpha 1$ 受容体遮断薬であるユリーフ<シロドシン>が同時に処方されたものと考えられる。

<抗コリン薬と $\alpha 1$ 受容体遮断薬の併用による治療効果は？>

初期の前立腺肥大症は排尿困難以外に頻尿や切迫性尿失禁を主訴とする場合が多い。前立腺肥大治療薬として用いられる $\alpha 1$ 遮断薬と抗コリン剤との組み合わせは、このような患者に対する薬物療法として経験的に用いられてきている。

本事例の処方と同様の組み合わせであるトルテロジンとシロドシンの併用による臨床報告は見いだせなかったが、トルテロジンと $\alpha 1$ 受容体遮断薬との併用例としては、以下に示すトルテロジンとタムスロシン(商品名:ハルナール)の併用[文献 1, 2])の他、トルテロジンとドキサゾシン(商品名:カルデナリン、本邦では、前立腺肥大症による排尿障害に対する適応はない)の併用[文献 3])による臨床報告がある。

<臨床試験>トルテロジンとタムスロシンの併用[文献 1])

前立腺部尿道の閉塞状態と下部尿路症状を合併する 50 名の患者を対象とした。タムスロシン 0.4 mg/日 を 1 週間経口投与した後に、タムスロシン単独投与群とタムスロシンとトルテロジン(2 mg x 2/日)併用群の 2 群に分け(各群 25 名)、3ヶ月間治療を継続した。3ヶ月後に、QOL に関するアンケート調査と尿流動態検査を実施した。統計的解析から、治療後、併用群の患者の方が、QOL スコア*が上昇したことが明らかになった。尿流量の増加と残尿量の有意な低下は両群において同様に認められた。一方、併用群では、膀胱内圧検査で、不随意収縮及び圧の有意な低下、並びに最大膀胱容量の増加しており、過活動膀胱症状の改善が認められた。さらに、トルテロジン投与によって、急性の尿貯留は観察されなかった。

*QOL スコアは、QOL に関する9つの質問(排尿の問題のために、仕事や家事、外出、レジャーが制限されるか、疲れややる気に影響があるか、生活全般の満足度、性生活への影響などに関する質問)に対する回答を点数化したもの。(<その他特記すべき事> に日本で用いられているQOLの調査票の例を掲載した)

これらの併用例の他、国内において、塩酸タムスロシン(商品名:ハルナール)と塩酸プロピベリン(商品名:パップフォー)の併用で治療効果があったとの報告がなされている。両薬剤の併用療法の報告については、アイフィスの過去の類似事例(<相互作用コンサル(その14)>「アビシヨットとパップフォーの併用に問題はないか?」(04.12.4 配信))において、3件紹介しているので、参照していただきたい。

このように、抗コリン薬と $\alpha 1$ 受容体遮断薬併用により、排尿障害の症状とともに過活動膀胱症状が改善したことが報告されて

いる。しかしながら、十分な例数での無作為試験の報告は未だなされておらず、また、安全性に関しても、さらなるエビデンスの蓄積が必要であるのが現状である。現在、国内では、ハルナールとバップフォー(通常量の半量)の併用による有効性と安全性を検討するための医師主導(日本排尿機能学会)の臨床試験が2007年3月までの予定で進行中であり、今後、両薬剤併用の治療指針がより明確になることが期待される。

＜抗コリン薬と $\alpha 1$ 受容体遮断薬の薬理作用機序は？＞

膀胱には、ムスカリン性アセチルコリン(mACh)受容体(主にサブタイプ M3)とアドレナリン受容体が局在している(図)*。

*＜ヒヤリハット(その150)＞「薬剤性排尿困難の既往患者へチアトロンが処方された」(06.8.9 配信)の図3から引用

過活動膀胱では、mACh 受容体機能の亢進により、排尿筋(膀胱平滑筋)の不随意収縮が引き起こされると考えられている。抗コリン薬は、膀胱において、主に膀胱体部に局在する mACh 受容体に対する拮抗作用を介して、排尿筋の不随意的収縮を抑制する働きをもつ。しかしながら、mACh 受容体拮抗作用は、膀胱括約筋の収縮も引き起こすため、排尿障害を誘発することもある。一方、前立腺肥大症による排尿困難では、排尿筋の過剰収縮により、尿道が閉塞状態にある。膀胱において、 $\alpha 1$ 受容体は、膀胱底部や尿道、膀胱神経節に局在し、いずれも受容体刺激によって、収縮作用を示す。 $\alpha 1$ 受容体遮断薬は、これらの $\alpha 1$ 受容体遮断作用を介して、膀胱壁の平滑筋や尿道の膀胱括約筋を弛緩させ、過剰収縮による閉塞を抑制し、排尿障害を改善する。

＜抗コリン薬と $\alpha 1$ 受容体遮断薬の併用時の注意点は？＞

デトルシールの添付文書において、「尿閉を発生するおそれのある患者」や「排尿困難のある前立腺肥大の患者」への投与は、排尿困難又は残尿がさらに悪化するおそれがあるため、慎重投与となっている。このように、抗コリン薬による治療開始時には、排出障害の程度を知るために、残尿測定(腹部超音波検査を使う方法が有用)を行うことが望ましい。検査の結果、残尿が 50 mL 以上ある例では、過活動膀胱の治療に抗コリン剤を使うと、排出障害を悪化させ、尿閉をきたす危険性があるので、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬をまず単独で投与し、排尿症状を改善させておく、等の対策をとる必要がある。

前立腺肥大症等のような下部尿路閉塞疾患を合併している過活動膀胱症候群の治療法としては、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬をまず単独で投与し、排尿症状は改善したが蓄尿症状が残る場合で、かつ残尿量の比較的少ない場合には、抗コリン薬を少量から併用し、尿排出障害の悪化がないことを確認しながら、抗コリン薬を増量していく方法が推奨されている。これは、前立腺肥大症における過活動膀胱の症状は、前立腺肥大症の治療により消失又は軽減することがあるためである。本事例では、ユリーフがデトルシールに先行して投与されていたのも、このためであると推測される。また、デトルシールの添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」にも「前立腺肥大症における過活動膀胱の症状は、前立腺肥大症の治療により消失又は軽減することがあるので、前立腺肥大症の治療を優先すること。」と記されている。

この他、前立腺肥大が明らかな場合には経尿道的前立腺切除術を先行して行う治療法もある[文献4]。また、抗コリン剤による治療開始後も、頻尿、尿失禁が改善しないときは、残尿が増加していないか、適宜、残尿測定を行うことが勧められる。

＜処方チェック、服薬指導のポイントは？＞

泌尿器科医が前立腺肥大症と過活動膀胱の症状を合併している患者に対して両薬剤を併用している場合は、残尿量や排尿症状、抗コリン薬による副作用などに十分留意していると考えられる。しかし、両薬剤が初回で併用され、医師の処方意図が不明確な場合には、念のため、医師への疑義照会を行う必要があるだろう。さらに、両薬剤併用中の患者に対しては、排尿障害や頻尿等の症状、並びに副作用モニタリングを行い、症状の改善が認められない場合や悪化した場合、副作用症状の発現が認められる場合には、医療従事者に伝えるように指導しておく必要があるだろう。

＜その他特記すべきこと＞

- 過活動膀胱(overactive bladder, OAB)[文献5] 過活動膀胱(overactive bladder, OAB)とは、尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常は頻尿と夜間頻尿を伴う新しい概念である(尿意切迫感とは、急に起こる、抑えられないような強い尿意で、我慢することが困難な愁訴であり、通常の尿意とは異なる。切迫性尿失禁は必須ではない。我が国における下部尿路症状に関する疫学調査によれば、過活動膀胱の症状を、排尿回数が1日8回以上、かつ、尿意切迫感が週1回以上と定義すると、その有症状率は、集団全体の12.4%と高率であった。国際禁制学会(IGS)の2002年用語基準によると、OABは症状症候群であり、その診断のためには局所的な病態(膀胱腫瘍、膀胱結石、尿路感染など)を除外する必要があるとしている。OABの除外診断の対象となるものには、膀胱疾患(膀胱癌、膀胱結石、膀胱炎)、前立腺癌、全身性疾患(糖尿病、心不全など)、行動や身体機能の異常、アルコールやカフェイン摂取などの生活習慣、薬剤の副作用などがあり、多彩である。このような除外診断のためには、身体所見、尿検査、尿細胞診、超音波検査、膀胱鏡、X線検査、前立腺特異抗原、腎機能検査などが必要である。
- デトルシールの添付文書では、尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁等の症状は、尿路感染症、尿路結石、前立腺癌、膀胱癌、前立腺肥大症等の疾患が原因となっている場合もあるので、薬物療法を開始する前に、問診及び尿検査等によりこれらの疾患を出来るだけ特定し、必要に応じて泌尿器科専門的検査を実施することが望まれるとの記載がある。また、慢性尿閉に伴う溢流性尿失禁の患者では、過活動膀胱の症状と類似した症状を示すことがあるため、溢流性尿失禁等の症状が疑われた場合には鑑別のため必要に応じて、投与前に尿流動態検査等を実施することの記載もなされている。尿失禁の病態分類に関しては、アイフイスの過去の事例、＜処方チェック(その83)＞「前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬ハルナールが女性に処方された」(05.9.21 配信)において取り上げているので、参照されたい。

- 排尿機能が QOL に及ぼす影響を調査するために実施するテストとして、キング健康調査(King's Health Questionnaire)がある。以下のURL より、閲覧が可能である。
日本排尿機能学会のホームページ内
キング健康調査票(日本語版): <http://square.umin.ac.jp/nbs/UDS/KHQpdf.pdf>
キング健康調査票計算法: <http://square.umin.ac.jp/nbs/UDS/KHQkeisan.pdf>

【参考文献】

- 1) Athanasopoulos A et al. J Urol. 169(6): 2253-6 (2003).
- 2) Athanasopoulos A and Perimenis P. Expert Opin Pharmacother. 6(14): 2429-33 (2005).
- 3) Athanasopoulos A et al. BJU Int. 95(7): 1117-8 (2005).
- 4) 日経 DI クイズ、服薬指導・実践篇 5、尿失禁、p. 30-33、日経 BP 社 (2004).
- 5) 今日の治療指針、19. 泌尿器科疾患、過活動膀胱、p.809-10、医学書院 (2006).

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](#)
[事例集に戻る](#)
[アイフィスのトップページに戻る](#)

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

* page top

i-Phise事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15 美工本郷第二ビル5階 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座
事務局へのご要望・ご意見はこちら

相互作用コンサルティング事例その26

リファンピシンの酵素誘導によるグリクラジドの効果減弱、誘導の程度は？

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

3-2. 患者の年齢、性別

69 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> 2004 年6 月 整形外科

グリミクロン錠 (40 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	14 日間
ガスマチン錠 (5 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後	14 日間
ガスサル錠 (40 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後	14 日間
ペリチーム顆粒	3 g(製剂量)	1 日 3 回	毎食後	14 日間
ザンタック錠 (150 mg)	1 錠	1 日 1 回	夕食後	14 日間
ヨーデル糖衣錠 (80 mg)	2 錠	1 日 1 回	眠前	14 日間

- 他に心療内科から、ヒルナミン、ペゲタミン A、シンバスタチンなどが処方されている。
- 投稿された処方に忠実に記載した。

<処方2> 2005 年 4 月 別の循環器科

イスコチン錠 (100 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	14 日間
リファジンカプセル (150 mg)	3 Cap	1 日 1 回	朝食前	14 日間

<処方3> 2005 年 7 月 21 日

追加処方

ベイスン錠 (0.2 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食直前	14 日間
----------------	-----	---------	------	-------

<処方4> 2005 年 7 月 30 日

グリミクロン錠 (40 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後	14 日間
ガスマチン錠 (5 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後	14 日間
ガスサル錠 (40 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後	14 日間
ペリチーム顆粒	3 g(製剂量)	1 日 3 回	毎食後	14 日間
ザンタック錠 (150 mg)	1 錠	1 日 1 回	夕食後	14 日間
ヨーデル糖衣錠 (80 mg)	2 錠	1 日 1 回	眠前	14 日間
ベイスン錠 (0.2 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食直前	14 日間

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？

- 2004 年6 月に糖尿病と診断され(食後 2 時間血糖値 361 mg/dL、HbA1C 9.9%)、<処方1 >が処方された。以後、2004 年 4 月まで(食後 2 時間血糖値 130 mg/dL)とコントロールされていた。

- ところが、2004年4月に結核と診断され、〈処方2〉が開始となり、2004年7月には食後2時間血糖値が400 mg/dLを越すようになった。そこで、〈処方3〉が追加となり、さらに〈処方4〉に変更(グリミクロンの増量)となった。
- しかし、食後2時間血糖値 200-300 mg/dLと高値を示した。

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?

- リファジンカプセルなど〈リファンピシン〉によって酵素誘導が起こったために、スルフォニル尿素薬(グリミクロンなど)の血中濃度が低下し、その効果が減弱したのではないかと考えた。
- そこで、この相互作用について医師に伝えた(どのように伝えたかは不明)が、処方に変更されなかった。

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?

- 添付文書では併用注意であるが、リファンピシンとグリクラジドとの相互作用の程度を知りたい。

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。

[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) 2000-2006 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

▲ [page top](#)

i-Phiss事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15 美工本郷第二ビル5階 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座
事務局へのご要望・ご意見はこちら

相互作用コンサルティング事例その26(回答編)

リファンピシンの酵素誘導によるグリクラジドの効果減弱、誘導の程度は？

回答編

リファンピシンとグリクラジドの併用でグリクラジドを増量しなくてはならなかったⅡ型糖尿病患者の症例報告がある。さらに、健康人における相互作用臨床試験でリファンピシンがグリクラジドのAUCを70%低下させ、半減期を61%短縮し、これに伴って血糖値も上昇することが報告されている。したがって、両者の併用により血糖コントロールが悪化することが予測されるため添付文書上併用注意であっても併用は避けるべきだと考える。

例外もあると思われるが、リファンピシンを他剤へ変更することは困難な場合が多いと思われる。リファンピシンによる治療を行いながらスルフォニル尿素薬を併用する場合には、比較的リファンピシンによる酵素誘導の影響を受けにくいと考えられるアマリール<グリメピリド>が代替薬のひとつとして提案可能であると考え。しかし、血糖値の変動には十分に注意する必要があることは言うまでもない。

以下に詳細を記載する。

リファンピシンとグリクラジドの併用でグリクラジドを増量しなくてはならなかったⅡ型糖尿病患者の症例、健康人におけるリファンピシンとグリクラジドの併用臨床試験を紹介する。

◆リファンピシンとグリクラジドの併用によりグリクラジドの増量が必要になった症例 [文献 1)]

症例: 65歳の男性。Ⅱ型糖尿病患者である。ダイエット(30 kcal/kg)とグリクラジド(80 mg/日)の服用で何の問題もなく2年間血糖コントロールができていた。1998年に非定型抗酸菌症と診断されリファンピシン(450 mg/日)、イソニアジド(400 mg/日)、エサンブトール(750 mg/日)、クラリスロマイシン(400 mg/日)が処方された。これらの処方を服用する前には空腹時血糖が115 mg/dL、HbA1cが5.4%であったが、これらの処方服用11日目に空腹時血糖が上昇し、17日目に空腹時血糖が203 mg/dLと上昇した。グリクラジドは120 mg/日まで増量されたが、20日目にはまだ空腹時血糖が>162 mg/dLと高値であった。そのため32日目にはグリクラジドは160 mg/日まで増量となった。併用75日目のグリクラジド80 mg服用2時間後の血漿グリクラジド濃度は1.4 µg/mlであったが、リファンピシンを中止7ヶ月後の血漿グリクラジド濃度は4.7 µg/mlと上昇していた。そこで、グリクラジドを再び80 mg/日の減量したがHbA1cは5.4-5.6%であった。

(注: 原著の血糖値表記は mmol/L となっていたため mg/dL に換算した(グルコース 1 モル = 180 として計算)。)

◆健康人におけるリファンピシンとグリクラジドの併用試験 [文献 2)]

臨床試験: 9人の健康男性韓国人を対象に二方向クロスオーバー(4週間のwash out期間)、無作為試験が行われている。
方法: リファンピシン 600 mg またはプラセボを午後8時に6日間服用。7日目にグリクラジド 80 mg を絶食下服用し、その後4時間は絶食とした。また、被験者はグリクラジド服用30分後にグルコース 75 g を服用。グリクラジドの血中濃度とグルコース濃度を測定。

結果:

1. リファンピシンのグリクラジドの血中濃度に対する影響 (図 1)
グリクラジドのAUC_{0-∞} はプラセボ群と比較して70%減少(p<0.001)し、グリクラジドの消失半減期は3.3時間と短縮(p<0.05)した(プラセボ群の消失半減期: 9.5時間)。またC_{max}も43%低下(p<0.001)し、リファンピシン投与群におけるグリクラジドの見かけの経口クリアランス(CL/F)はプラセボ群の4倍(p<0.001)にまで上昇していた。

2. リファンピシン併用時の血糖値の経時的変化 (図 2)

表、図に示すように、血清インスリン濃度には変化はなかったがリファンピシン併用時の血糖値はプラセボ群に比べて上昇していた。副作用などは両群で認められていない。

◆上記のような症例や臨床試験の結果に対する作用機序について

グリクラジドは主にトリル基のメチル基が酸化を受け、ヒドロキシメチル体、カルボキシル体を生成する経路とアザピシクロオクチル環の異なった位置に水酸基が導入される経路とがある。このうちヒドロキシ体生成には、CYP2C9 が関与することが報告されている[文献 3)]。

一方、リファンピシンはCYP1A2を始め CYP2A6、CYP2B6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP3A4 と多くのサブタイプの酵素を誘導することが知られている[文献 4]。したがって本症例(および臨床試験)においてはリファンピシンがCYP2C9 を誘導したため、グリクラジドの血中濃度が低下し、血糖降下作用が減弱したと思われる。

グリベンクラミド、グリメピリド、トルブタミドなどのスルフォニル尿素薬も CYP2C9 で代謝されるため、これらの血糖降下薬においてもリファンピシンとの併用により血糖降下作用が減弱した症例や臨床試験の結果が報告されている。

■グリベンクラミド(オイグルコンなど)との併用試験[文献 5]
<p>臨床試験: 10人の健常人(男性4、女性 6、日本人)を対象に 二方向クロスオーバー(4 週間のwash out 期間)、無作為試験が行われている。</p> <p>方法: リファンピシン 600 mg またはプラセボを午後 8時に 5日間服用。6日目にグリベンクラミド 1.75 mg を午前 8時 30分(リファンピシン最終投与 12.5 時間後)に絶食下服用した。グリベンクラミド服用 15 分後に朝食(総カロリー 370 kcal、炭水化物 70 g、たんぱく質 8 g、脂肪 6 g)を摂取、3 時間後、7 時間後にそれぞれ軽食を摂取した。被験者のグリベンクラミドの血中濃度および血中グルコース濃度を測定した。</p> <p>結果:</p> <p>1. リファンピシン併用時のグリベンクラミドの血中濃度推移 リファンピシン投与群ではグリベンクラミドの血中濃度に顕著な低下が見られた、AUC_{0-∞} はプラセボ群と比較して 39% 減少(p<0.001)し、グリベンクラミドの消失半減期は 1.7 時間と短縮(p<0.05)した(プラセボ群の消失半減期: 2.0 時間)(図 3)。</p> <p>2. リファンピシン併用時の血糖値の経時的変化 リファンピシン併用時のグリベンクラミドの血糖降下作用は顕著に減少し、血糖値の増加分はプラセボ群に比べて上昇していた。血糖の最大減少値は 1.4 mmol/Lとプラセボ群(2.2 mmol/L)に比較して顕著(p<0.001)に減弱していた(図 3)。</p>

■グリメピリド(アマリール)との併用[文献 6]
<p>臨床試験: 10人の健常人(男性5、女性 5、日本人)を対象に 二方向クロスオーバー(4 週間のwash out 期間)、無作為試験が行われている。</p> <p>方法: リファンピシン 600 mg またはプラセボを午後 8時に 5日間服用。6日目にグリメピリド1 mg を午前 8時 30分(リファンピシン最終投与 12.5 時間後)に絶食下服用した。グリメピリド服用 15 分後に朝食(総カロリー 370 kcal、炭水化物 70 g、たんぱく質 8 g、脂肪 6 g)を摂取、3 時間後、7 時間後にそれぞれ軽食を摂取した。被験者のグリメピリドの血中濃度および血中グルコース濃度を測定した。</p> <p>結果:</p> <p>1. リファンピシン併用時のグリメピリドの血中濃度推移 リファンピシン投与群ではグリメピリドの血中濃度に顕著な低下が見られた、AUC_{0-∞} はプラセボ群と比較して 34% 減少(p<0.001)し、グリメピリドの消失半減期は 2.0 時間と短縮(p<0.05)した(プラセボ群の消失半減期: 2.6 時間)(図 4)。</p> <p>2. リファンピシン併用時の血糖値の経時的変化 リファンピシン併用時のグリメピリドの血糖降下作用はプラセボ群に比べて有意な減弱はみられなかった。</p> <p>グリメピリドはグリベンクラミドなどと同様に CYP2C9 で代謝を受けるが、絶対バイオアベイラビリティは約100%と報告されており(インタビューフォーム)、初回通過効果を受けにくい。したがって、リファンピシンによる酵素誘導の影響が少ないと考えられる。</p>

■トルブタミド(ラスチノンなど)との併用[文献 7]
<p>臨床試験: 4 週間リファンピシンによって治療を受けた 9人の糖尿病患者において、トルブタミドの消失半減期は 43% 短縮した。また、服用 6 時間後のトルブタミドの血中濃度はリファンピシンを服用しない群に比べて半減していた。</p>

また、アクス<塩酸ピオグリタゾン>の代謝にはチトクロームP4501A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与しているが、主にCYP3A4 とCYP2C8 で代謝されると考えられている。しかし、塩酸ピオグリタゾンの代謝はイトラコナゾールによる阻害の影響を受けないため、CYP2C8 が重要な代謝酵素である。最近リファンピシンとの併用で塩酸ピオグリタゾンの AUC が 54% 減少することが報告され、添付文書上で併用注意との記載が追加になった(2006 年 8 月改訂)。

■塩酸ピオグリタゾン(アクスなど)との併用試験[文献 8]
<p>臨床試験: 10人の健常人(男性7、女性 3、白人)を対象に二方向クロスオーバー(4 週間のwash out 期間)、無作為試験が行われている。</p> <p>方法: リファンピシン 600 mg またはプラセボを午後 8時に 6日間服用。6日目に塩酸ピオグリタゾン 30 mg を午前 9 時に絶食下服用し、その後 3 時間は絶食とした。塩酸ピオグリタゾン、活性代謝物 M-IIIおよび</p>

M-IV の血中濃度を測定。

結果:

1. リファンピシンの塩酸ピオグリタゾンの血中濃度に対する影響

塩酸ピオグリタゾン服用 2 時間まではプラセボ群とリファンピシン投与群間の塩酸ピオグリタゾンの血中濃度には差がなかった。3時間を越えるとリファンピシン投与群では血中濃度の低下が見られ、AUC_{0-∞} はプラセボ群と比較して 54% 減少 ($p < 0.0007$) し、塩酸ピオグリタゾンの消失半減期は 2.3 時間と短縮 ($p = 0.0002$) した (プラセボ群の消失半減期: 4.9 時間) (図 5)。M-III および M-IV の生成率は増加するが、M-III および M-IV の消失半減期はそれぞれ 50%、55% 短縮し、M-III および M-IV の AUC_{0-∞} はそれぞれ 34%、39% 減少した (図 6)。

本事例の場合医師に疑義照会して処方を変更してもらおうとしたが、医師を説得できなかった。どのような説明の仕方をしたのかは不明であるが、添付文書上「併用注意の組み合わせ」に関して処方変更などを提案する場合には、上記のような文献を提示した理論的な疑義照会を行わなければならない。そのためには、自分の勤務する薬局(病院)の採用薬のうち問題のあると考えられる併用に関する文献等は日頃から収集、分別してすぐに取り出せるように準備する必要がある。

【参考文献】

- 1) Kihara Y, Otsuki M. Diabetes Care. 23(8):1204-5. 2000.
- 2) Park JY. et al. Clin Pharmacol Ther. 74(4):334-40. 2003.
- 3) Rieutord A. et al. Xenobiotica. 25(12):1345-54. 1995.
- 4) Up To Date drug information "rifampin"
- 5) Niemi M. et al. Clin Pharmacol Ther. 69:400-6. 2001.
- 6) Niemi M. et al. Br J Clin Pharmacol. 50:591-5. 2000.
- 7) Syvälahti EKG. et al. Lancet. 2:232-3. 1974.
- 8) Jaakkola T. et al. Br J Clin Pharmacol. 61(1):70-8. 2006.

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ください。
- 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 réservé. Reproduction Interdite

▶ 東京大学 ▶ 東京大学大学院薬学系研究科

※ pagetop

i-Phiss 事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15 美工本郷第二ビル5階 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座
 事務局へのご要望・ご意見はこちら

相互作用コンサルティング事例その30

パキシルを漸減中のロプレソールの投与量調節法は？

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歳の男性

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> 病院の循環器内科、オーダー/印字出力

コニール錠 (4 mg)	1錠	1日1回	朝食後	14日分
ロプレソール SR 錠 (120 mg)	1錠	1日1回	朝食後	14日分

<処方2> 病院の心療内科、オーダー/印字出力

パキシル錠 (20 mg)	1錠	1日1回	夕食後	14日分
ガスマチン錠 (5 mg)	3錠	1日3回	毎食後	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？

- 循環器内科で高血圧治療中の患者に対して、新たにロプレソール SR 錠<酒石酸メプロロール>が追加された。患者の薬歴を確認したところ、患者は、同じ病院の心療内科にも通院中であり、うつ病の治療のために、メプロロールと併用注意の薬剤であるパキシル(塩酸パロキセチン)(<処方2>)を服用中であることが判明した。
- さらに、患者の話と心療内科医師への問い合わせから、うつ症状の改善が認められているため、今後パキシルの投与量を漸減し(<処方3>、<処方4>)、その後休薬する予定であることも分かった。

<処方3> 病院の心療内科、処方オーダーリング

パキシル錠 (10 mg)	1錠	1日1回	夕食後	14日分
---------------	----	------	-----	------

<処方4> 病院の心療内科、処方オーダーリング

パキシル錠 (10 mg)	0.5錠	1日1回	夕食後	14日分
---------------	------	------	-----	------

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？

- 循環器内科の医師に疑義照会をして、パロキセチンがメプロロールは併用により、メプロロールの降圧作用が強く表れる場合があることを説明したところ、医師からは、できればメプロロール錠を用いて、用量調節しながら、高血圧の治療を開始したいが、過度の血圧低下の出現が心配であるので、今回は従来のコニール錠のみで様子を見ることとなった。

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？

- 今回は、パロキセチンとメプロロールの併用は回避することとなったが、両薬剤の相互作用について教えていただきたい。
 - 1) パロキセチンとメプロロールは併用注意であり、併用禁忌にはなっていないが、やはり回避すべきだったのだろうか。
 - 2) パロキセチンとメプロロールの相互作用の特徴とメカニズムは？
 - 3) パロキセチンを漸減しながら、メプロロールを併用する場合、どのような投与設計をとればよいか？

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ください。
- 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。

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

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) 2000-2006 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

i-Phiss事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15 美工本郷第二ビル5階 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座
事務局へのご要望・ご意見はこちら

相互作用コンサルティング事例その30(回答編)

パキシルを漸減中のロプレソールの投与量調節法は？

回答編

1) ロプレソール<酒石酸メプロロール>とパキシル<塩酸パロキセチン>の併用により、メプロロールの半減期が約 2 - 3 倍程度に延長し、AUCが約 5 - 8 倍程度増大するとの報告があり、併用により重度の血圧低下の可能性がある。このため、相互作用の重篤度から考えれば、併用禁忌に準ずる相互作用として、常用量での併用は原則として回避する必要があるだろう。

2) 前述のように、この両剤の相互作用は臨床に重大な意味を持つ。この相互作用のメカニズムは、パロキセチンがメプロロールの代謝酵素である肝臓のチトクロム P450 (CYP) 2D6 を不可逆的に阻害することによると考えられている。このため、パロキセチンが血中から消失しても相互作用が持続する可能性があることにも注意する必要があるだろう。

3) パロキセチンの投与を中止あるいは漸減する場合において、メプロロールの併用が治療上避けられない場合は、両薬剤の薬物動態学的特徴を加味して、以下に記すような方法を参考にしてメプロロールの投与量を漸増する必要がある。

以下に、詳細な解説と、具体的漸増方法について述べる。

ロプレソール<酒石酸メプロロール>とパキシル<塩酸パロキセチン>の併用により、重度の血圧低下を来した症例が報告されている[文献1]。

<症例> [文献1]

62歳、女性。入院中重度の鬱病と診断され、パロキセチンが30 mg/dayで処方された。他の併用薬は炭酸リチウムであった。3日後に心臓検査を受診した際、重度の肥大型心筋症及び高血圧の疑いがあると診断され、メプロロールが100 mg/dayで追加処方された。このときの心拍数は76 /minであった。併用6日目、患者は眠気、吐き気、易疲労感を訴えた。翌7日目には高度徐脈(41 /min)が現れたため、メプロロールの投与量を50 mg/dayに減量した。しかし、併用9日目にも依然徐脈は持続した(41 /min)。したがって、メプロロールをさらに25 mg/dayに減量した。それでもなお徐脈が持続していたため、併用11日目にメプロロールの使用を中止した。その後の経過を観察したところ、メプロロール中止後1週間で脈拍は53~76 /minまで回復した。

事実、パロキセチンの併用により、メプロロールの(S)-体及び(R)-体の半減期がそれぞれ約 2.1 及び 2.5 倍に延長し、AUCがそれぞれ約 5 及び 8 倍増大するとの報告もある[文献2]。このメカニズムは、パロキセチンが肝臓の薬物代謝酵素(チトクロム P450 (CYP) 2D6)を不可逆的に阻害することによると考えられている。パロキセチンは自身も CYP2D6 で代謝されるため、自己代謝阻害も起こす薬物である。このため、漸減するパロキセチンとメプロロールの併用が治療上避けられない場合は、パロキセチンのこれらの薬物動態学的特徴を加味してメプロロールの投与量調節を行う必要がある。

そこで今回、CYP2D6 に対する不可逆的阻害を考慮に入れたパロキセチンの薬物動態モデルを新たに構築した。加えて、パロキセチンとメプロロールの相互作用についても、前述の CYP2D6 の不可逆的阻害に基づくモデルを適用することで、様々な投与量でのパロキセチンとメプロロールの相互作用を予測した(なおメプロロールはラセミ体で投与されるが、(S)-体が(R)-体の 10 倍以上の薬理作用を示すため、ここでは(S)-体について解析をおこなった)。その結果、(S)-メプロロールの代謝は、その 84.5% を CYP2D6 が担っていると推算された。そして、パロキセチン(20 mg/日)とメプロロール(徐放製剤 120 mg/日)を併用した場合の血漿中 S-メプロロール濃度は、パロキセチン非併用時と比較して、ピーク値で 2.7 倍、トラフ値で 14 倍にもなることが予測された(図1)。また、代謝酵素 CYP2D6 の相対活性は、パロキセチンにより著しく不活化されており、パロキセチン20 mg、10 mg、5 mg投与時のCYP2D6 活性はパロキセチン非併用時の約 9%、19%、41%程度にまで低下していると予測された(図2)。パロキセチン漸減中に、メプロロールの AUC を徐放製剤 120 mg 1 日 1 回単独投与時の値に維持するためのメプロロールの最適投与量は、パロキセチン投与量 20 mg、10 mg、5 mg の時に、それぞれ 26 mg、37 mg、60 mg と予測された(表1)。

以上から、パロキセチンの減量のタイミングに合わせて、<処方5>~<処方7>に示すように、メプロロール普通錠で 30 mg から開始し、パロキセチン減量のタイミングに合わせて、メプロロール 40 mg、60 mg と漸増させていくと、メプロロールの AUC を徐放製剤 120 mg 1 日 1 回単独投与時の値に維持することができると予測された(図3)。

<処方5> 病院の循環器内科、処方オーダーリング(パキシル 20 mg/日投与時)

ロプレソール 錠 (20 mg) 1.5 錠 1 日 1 回 朝食後 14 日分

<処方6> 病院の循環器内科、処方オーダーリング(パキシル 10 mg/日投与時)

ロプレソール錠 (20 mg)	2 錠	1 日 1 回	朝食後	14 日分
-----------------	-----	---------	-----	-------

<処方7> 病院の循環器内科、処方オーダーリング(パキシル 5 mg/日投与時)

ロプレソール SR 錠 (120 mg)	0.5 錠	1 日 1 回	朝食後	14 日分
----------------------	-------	---------	-----	-------

【参考文献】

- 1) Konig F et al. Psychiatr Prax. 23: 244-245 (1996).
- 2) Hemeryck A et al. Clin Pharmacol Ther, 67: 283-291 (2000).

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](#)
[事例集に戻る](#)
[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

i-Phiss事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15 栄工本郷第二ビル5階 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座
 事務局へのご要望・ご意見はこちら

育薬・医薬品適正使用コンサルティング事例その42

セファランチン末の滲出性中耳炎への適応外使用

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

15名

2-2. 処方チェックをした薬剤師の経験年数

調剤した薬剤師の経験年数：1年

鑑査した薬剤師の経験年数：4年以上 5年未満

服薬指導した薬剤師の経験年数：10年

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

36歳、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

病院の耳鼻科

<処方1>

セファランチン末(1%)	3g(製剤量)	1日3回	毎食後	7日分
クラリシッド錠(200mg)	2錠	1日2回	朝夕食後	7日分
トーク点鼻液(0.118%)	15ml	1回2～3滴	1日数回点鼻	

・本患者において、耳鼻科からの処方初めであった。

3-4. 患者背景を含めてこの処方での問題点としてあげること何ですか？

- セファランチン<タマサキツツラフジ抽出アルカロイド>経口製剤の適応症は、放射線による白血球減少症、円形脱毛症・粗糙性脱毛症であり、その1日用量は1.5～6mgである。本用法用量から考えると、本処方のセファランチン末は大量(30mg)投与であり、処方ミスが疑われた。

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？

- 処方せんをよく見ると、耳鼻科からの処方であり、別の治療目的で処方された可能性が考えられた。これまでの本病院の耳鼻科からの処方を調査すると、滲出性中耳炎治療の目的で処方されている例が多くあることが判明した。
- 先輩薬剤師にも特に問題ないことを確認し、更に、患者インタビューにおいても中耳炎であることが判明したことから、医師へは疑義照会を行わず、処方通り調剤して患者に交付した。
- その後、文献を調査すると、セファランチン経口製剤は、適応外使用として滲出性中耳炎に使用されることが判明した。

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？

- セファランチン注には、滲出性中耳炎の効能があり、タマサキツツラフジ抽出アルカロイドとして1回2～5mgを1日1回静脈内に注射するか又は皮下に注射することになっている。経口投与では滲出性中耳炎で使用する場合、適応外となるが、本処方において、さらに文献においても30mg/日(分3)の投与量で使用されているが、これら投与ルートによる用量の違いはどのような理由からなのであろうか？

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ます。

[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](#)

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) 2000-2006 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](#)

i-Phiss事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷3-14-15 美工本郷第二ビル5階 東京大学大学院薬学系研究科医薬品情報学講座
事務局へのご要望・ご意見は[こちら](#)

育薬・医薬品適正使用コンサルティング事例その42(回答編)
セファランチン末の滲出性中耳炎への適応外使用

回答編

結論から述べると、セファランチンの経口バイオアベイラビリティは 18.9% 程度と推算された。また、セファランチンが滲出性中耳炎で使用されている投与量である2～5 mg/日(分1) 静脈内投与と、30 mg/日(分3) 経口投与時の血液中濃度推移をそれぞれシミュレーションし、両投与経路における偽定常状態の血中濃度時間曲線下面積 (AUC; 24時間値) を比較したところ、両者の AUC (24時間値) はそれぞれ近い値を示した。滲出性中耳炎の治療効果が、血液中濃度プロファイルに依存するのか、AUC に依存するのかは不明であるが、両投与ルートで同等な治療効果が得られるのであれば、本シミュレーションの結果から判断すると、AUC が重要な指標である可能性が示唆される。しかし、今後の詳細な解析が必要であろう。

以下に、経口投与ルートでも臨床試験結果、体内動態解析の結果を示す。

<セファランチン経口投与による滲出性中耳炎治療の臨床試験>

- 通常、セファランチン経口製剤は放射線による白血球減少症 (3～6 mg/日を分2～3)と、円形脱毛症・批棘性脱毛症 (1.5～2 mg/日を分2～3)に使われるが、適応外使用で 30 mg～60 mg/日という高用量で滲出性中耳炎に効果があるという報告がある。
- 滲出性中耳炎の成因は、感染、耳管機能不全、アレルギーなどが多層的に内存して引き起こされるといわれている。これに対してセファランチンの抗アレルギー作用や抗炎症作用が有効であると考えられている。

本邦における、滲出性中耳炎治療を目的とした経口セファランチンの臨床試験結果を以下に示す[文献1),2)]。

臨床試験1 [文献1])

患者背景:
10 歳代～80 歳代までの重症～軽症の滲出性中耳炎の患者 30 例で行われた。
治療:
セファランチン粉末の 1 日量 30 mg を 1 日 3 回食後分服。全症例に耳管通気法、一部の症例に鼓膜穿刺の物理療法を併用。
結果:
<ul style="list-style-type: none"> • 治療に要したセファランチンの投与期間は、2 週間以内(10%)、3～4 週間(43%)、5～6 週間(30%)、7 週以上(17%)で、4 週投与が最も多い。 • 耳閉塞感が完全に消失した症例は 19 例(63%)、耳鳴りの改善 18 例(59%)、頭重感の改善は 23 例(76%)、めまい感は 1 例以外全員改善、自声強聴が完全に消失した症例は 20 例(72%)。 • 有効率では、極めて有効 6 例(20%)、有効 13 例(43%)、やや有効 7 例(23%)、何とも言えない 4 例(14%)であった。副作用著明な副作用はなかった。

臨床試験2 [文献2])

患者背景:
27 歳～68 歳の滲出性中耳炎の患者 23 例で行われた。
治療:
セファランチン粉末の 1 日量 30 mg(1% 散 3 g)を 1 日 3 回食後分服。23 例中 19 例に穿刺、通気、鼓膜切開などの物理療法が併用。
結果:
<ul style="list-style-type: none"> • 治療に要したセファランチンの投与期間は 6 日間～65 日間。4 週以内が 7 例(30%)、6 週以内が 5 例(22%)、6 週以内が 11 例(48%)。 • 自覚症状で、投与後無症状になった症例は、耳痛 100%、自声強聴 77%、自閉感 73%、難聴の改善 91%であった。