

## 抗リウマチ薬の正しい服用方法について

虎石 顕一 済生会福岡総合病院薬剤部

(2006年、第7回博多リウマチセミナー)

一般的に、薬のみ方には食前、食後、食間、寝る前、時間ごと、頓用の6種類に大きく分けられ、食事と関連づけることで飲み忘れが防止でき、食事の時間はほぼ一定なので規則正しい服薬が期待できるということで普及しました。

食前：食事前30分が目安

薬効を十分に発揮させる目的

- ・糖尿病治療薬の $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤 (ベイスン、グルコバイ)
- ・速効型インスリン分泌促進剤 (ファステック、スターシス)

吸収率の上昇 ・抗生物質 (リファンピシン)

食後：食事後30分が目安

脂溶性が高い ・免疫抑制剤 (サンデイムン)

- 胆汁分泌が必要 ・ビタミンK剤 (グラケール) 高脂血症用剤 (エパデール)
- ・NSAIDs (インフリー) 抗真菌剤 (イトリゾール)

食間：食事後2時間が目安

吸収率の上昇目的・漢方薬・AIDS治療薬 (クリキシバン) 抗癌剤 (アルケラン)

寝る前、頓用

薬効を最も期待できる時刻にあわせる

時間ごと、

血中濃度を一定に保つため・抗生物質

薬の正しい服用方法は添付文書に記載された服用方法と併用薬の注意を守って服用することになっているが実際は正しく服用されていない場合があります。

その代表例が「ついうっかり忘れる」であり

上記の分類では食間や食前が多い、日々の生活に追われうっかりをなくすことは難しいが患者さんに薬効と薬の服用の必要性を十分理解してもらうことでうっかりを減らすことは可能です。

もし薬を飲み忘れ、それに気がついた場合、食前服用の薬を除けばその時点で服用することが基本となりますが、次の服用時間が間近な場合はそのまま服用せず次の服用時間に服用するようにします。

次の服用時間までどのくらい時間をあければよいかというと1日の服用回数により以下のようにおおまかに規定されています。文献<sup>1</sup>

1日3回服用の場合 次回服用までは、4時間以上あける

1日2回服用の場合 次回服用までは、5時間以上あける

1日1回服用の場合 次回服用までは、8時間以上あける

抗リウマチ薬のリウマトレックスは不規則投与をするので飲み忘れ時の対応には注意が必要です。リウマトレックスを飲み忘れた初回時の対応について52名の医師にアンケートを採ると、翌日から服用が28名、当日の夕方から服用が20名、その週は飲まないが4名と、医師により飲み忘れ時の対応が異なることが判明しました。文献2

紹介患者においてはリウマトレックスの飲み忘れに対し、前医の指示を実行する場合があるので十分な説明が必要であり、患者から薬剤師に飲み忘れに対し問い合わせがあった場合は医師への疑義照会が必要です。

「ついうっかり忘れる」を除く正しく服用されていない場合として

【1】しかたなく間違った服用をする

【2】意図的に間違った服用をする

が考えられる。

【1】しかたなく間違った服用をする場合はいろいろなパターンがあります。

\*うっかり錠剤をかみ砕いて服用することの例として、錠剤は裸錠と糖衣錠に分けられ、裸錠は粉薬をそのまま圧縮したものであるが、糖衣錠は主薬の味が不快なため錠剤の外側に糖質の層で覆って不快さを隠す様にした薬剤です。

一部の薬\*を除くと錠剤をかみ砕いて服用しても不快な味が口に残る以外は問題はありません。

錠剤のまま服用した場合とかみ砕いた場合の効果の発現速度については、多くの錠剤には胃の中で早く崩れるように崩壊剤というものが含まれているため胃の中でも崩壊しやすく、錠剤のままとかみ砕いた場合とでは吸収の早さはほとんど変わらないとされています。

鎮痛剤、催眠鎮静剤や胃薬では効果が速く現れることを期待して意図的にかみ砕いて服用する場合がありますが、あまり差はないということを念頭に置いておくべきです。

一部の薬剤例として

#### \*腸溶錠

この薬は主薬が胃液で分解されるため胃では溶解しない様に錠剤の表面をコーティングしてある物があり、これらをかみ砕いて服用すると胃液で分解されたり口腔内の刺激や潰瘍の原因となる場合がある。

抗リウマチ薬（アザルフィジン EN） PPI 製剤（オメプラール、パリエット）

#### \*徐放性・持続性の薬剤

この薬は服用回数を減らすため主薬がゆっくり溶け出すようにした薬剤でこれを砕いて服用すると本来ゆっくり薬効が現れるところが早く効果が現れ、副作用が現れるたり逆に長く効かないため本来の役目を果たさなくなったりする。

Ca拮抗剤（ヘルベッサール）、テオフィリン製剤（テオドール）

#### \*かみ砕いて服用した場合の口腔粘膜や食道粘膜からの薬物の吸収について

口腔や食道粘膜からかみ砕いた薬物の吸収は個々の薬剤により異なり、溶解してイオン形に解離した薬物は口腔粘膜からは吸収されません。文献3

近年開発された口腔内速溶錠（ガスター OD・タケプロン OD）は水なしで服用可能であるが口腔粘膜からの吸収はわずかであり、唾液で溶解したものをはき出せば効果は期待できません。文献4 文献5

口腔粘膜から吸収される薬剤では、通常の消化管を介した吸収とは異なり、粘膜から直接血液中に入り、速い薬効を示すことも確認されています。文献6

Ca拮抗剤のアダラートカプセルではカプセルをかみ砕き油状の内容物を出して服用し早い効果を期待する場合があります。

\*骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート製剤）の中には規定以上の水で服用することと記載されている薬剤があります。

規定以上の水が服用できない場合、服薬ができず服薬中止となります。

一部の人においてはこの規定の水の量は多すぎて飲めないと言う意見もあり、この薬は少ない量の水で服用すると消化管に付着する可能性があり、注意が必要です。

\*グレープフルーツジュースとCa拮抗薬 文献7

Ca拮抗薬とグレープフルーツジュースを同時に摂取するとCa拮抗薬の血中濃度が上昇することはよく知られています。しかし患者自身がグレープフルーツジュースを飲まないように注意をしてもついうっかり飲んでしまうことは実際にあることで、この場合休薬期間が必要な薬もある。

このメカニズムとしてはグレープフルーツジュース中の成分フラノクマリン類が薬物代謝酵素チトクロームP450（以下CYP）を不可逆的に不活性化するため薬物の代謝が阻害され薬効が強くなることによります。

これらはグレープフルーツジュースだけではなくグレープフルーツの果肉を食しても起こり、他の柑橘類ではフルーティヤザボンでも同様のことが起こり、バレンシアオレンジ、温州ミカン、カボスやレモンでは認められてはいません。

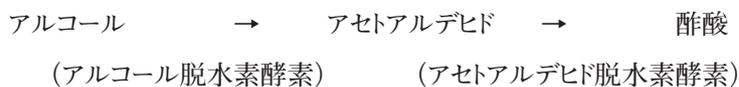
しかし、グレープフルーツでもピンク色のルビータイプグレープフルーツでは阻害作用がごく僅かとされています。

グレープフルーツジュースとCa拮抗薬の併用については各薬剤の相互作用の強さが調べられているがグレープフルーツジュースと抗リウマチ剤との併用についてはまだ十分に調べられていない。CYPを介して代謝される抗リウマチ剤はアラバのみでその他の抗リウマチ剤は現在のところグレープフルーツジュースとの併用は問題ないとされています。（各社添付文書より）

**[2] 意図的に間違った服用をする場合** 文献8

意図的に間違った服用する例としてアルコール飲料で薬を服用する場合は考えられ、催眠鎮静剤トリアゾラム（ハルシオン）をアルコールで服用し作用が強くて、短期間の記憶能の低下が起こり、このことで新聞を賑わしたことが知られています。図1

アルコールの人での代謝は以下の経路に加えチトクロームP450の関与が知られている。



薬物をアルコールで服用した場合の体への影響は

①薬剤のアルコールに対する溶解度、②アルコール脱水素酵素の有無、③アセトアルデヒド脱水素酵素の有無、④CYPの代謝酵素の影響を受ける薬剤であるかの4点に分けられる。

①薬剤のアルコールに対する溶解度

鎮痛剤の多くは脂溶性でアルコール飲料で服用する溶解度が増し効きがよいと予測されるが報告は見あらず、胃粘膜傷害の増強のおそれがあります。

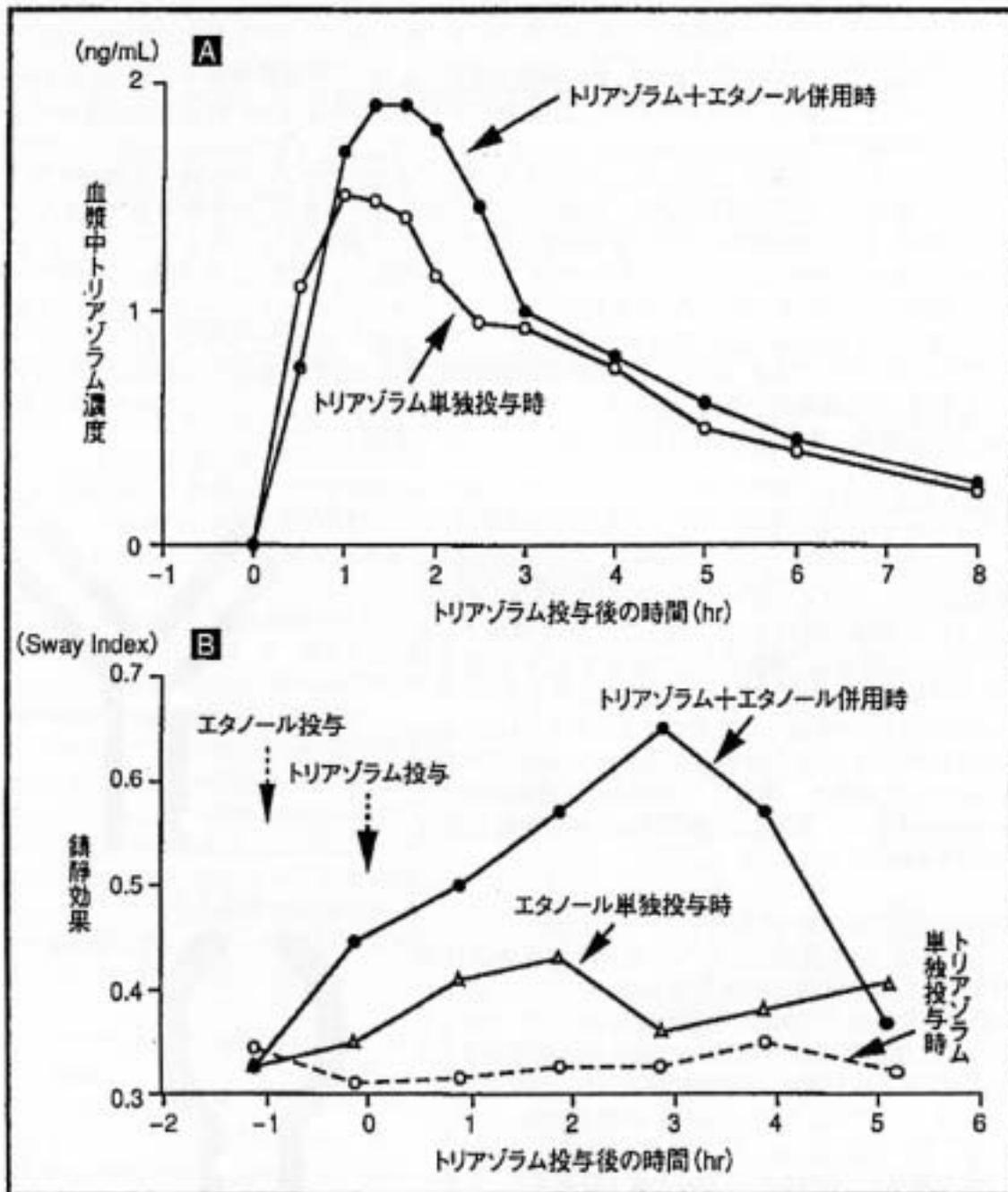


図1 トリアゾラムの血漿中濃度 (A) および鎮静効果 (B) に及ぼすエタノール摂取の影響

②薬の服用者がアルコール脱水素酵素を有しているか否か

アルコールは肝臓のアルコール脱水素酵素でアセトアルデヒドに代謝されるが H<sub>2</sub> ブロッカーはアルコール脱水素酵素を阻害します。H<sub>2</sub> ブロッカーとアルコールを同時に服用すると少ないアルコール量で酔うことになる、タガメットやザンタックでの報告があるがガスターではこの作用の報告はありません。

③薬の服用者がアセトアルデヒド脱水素酵素を有しているか否か

嫌酒剤のシアナマイドに代表される薬剤でアセトアルデヒド脱水素酵素を阻害することで血中アセトアルデヒド濃度が上昇し顔面紅潮や頭痛、嘔吐などの症状が現れます。

抗てんかん剤 (フェニトイン) や抗生物質 (セフォペラジン) などがこの作用を有することで知られています。

④服用する薬剤がCYPの代謝酵素の影響を受ける薬剤であるか

アルコールの代謝にCYPの関与が知られており、主にCYPで代謝される薬剤ではアルコールで服用すると代謝を拮抗し合ひ、薬物の血中濃度が上昇することになります。

一方、アルコール常飲者では常にCYPが誘導された状態になっており、アルコール常飲者がアルコールを服用しないで薬物を服用すると薬物の代謝が亢進し、薬物の血中濃度が上昇しないことも予測されます。

中枢神経抑制作用を持つ薬剤との併用

アルコールは中枢神経系を抑制するため中枢神経抑制作用を持つ薬剤と併用すると作用が増強されることがある。ハルシオンでは血中濃度が上昇するがジアゼパムでは変わりません。

薬物のアルコールに対する影響は表1、2、3にまとめて記載しています。文献<sup>9</sup>

表1 薬物の体内動態に及ぼすアルコールの影響

薬物 (主な商品名)	臨床症状	作用機序
シクロスポリン (サンディミエン)	シクロスポリンの毒性発現の可能性	薬物の代謝抑制
ニフェジピン (アダラート)	ニフェジピンの毒性発現の可能性	
フェニトイン (アレビアチン)	アルコール摂取によるフェニトインの毒性の増強	
ワルファリンカリウム (ワーファリン)	アルコール摂取による抗凝血効果の増強	
アモバルピタルなどのバルピツール酸類	慢性的なアルコール乱用による鎮静効果の減弱	薬物の代謝促進
イソニアジド (イスコチン)	一部のアルコール中毒患者においてはイソニアジドの効果減弱の可能性	
プロプラノロール (インデラル)	$\beta$ 遮断作用の減弱	
アセトアミノフェン (ピリナジ)	慢性アルコール中毒者における常用量のアセトアミノフェンでの重篤な肝毒性発現 (代謝物の生成促進)	
トルブタミド (ラスチノン) グリベンクラミド (オイグルコン) グリクラジド (グリミクロン)	慢性的なアルコール乱用による血糖降下作用の減弱	
フェニトイン (アレビアチン)	慢性的なアルコールの乱用による抗けいれん効果の減弱	
ワルファリンカリウム (ワーファリン)	慢性的なアルコール乱用による抗凝血効果の減弱	
エリスロマイシン (エリスロシン)	エリスロマイシンの効果減弱の可能性	

表2 アルコールの体内動態に影響を及ぼす薬物

薬物 (主な商品名)	作用機序	臨床症状
シサブリド (アセナリン) ペラバミル (ワソラン)	アルコール代謝酵素の阻害	アルコールの効果増強
シメチジン (タガメット) ラニチジン (ゼンタック)	アルコールの吸収促進	
アセトヘキサミド (ジメリン) イソニアジド (イスコチン) カルモフル (ミフロール) グリセオフルビン (フルビスタチンUF) クロルプロバミド (アベマイド) ジスルフィラム (ノックビン) セフメノキシム (ベストコール) セフォペラゾン (セフォペラジン) トルブタミド (ラスチノン) フルコナゾール (ジフルカン) メトロニダゾール (フラジール) ラタモキシフ (シオマリン)	アルデヒド脱 水素酵素阻害	ジスルフィラム作用発現 (フラッシング、低血圧、吐き気、顔赤、腹部けいれん、呼吸困難など)
プロモクリブチン (パーロアル)	消化器への直接作用	消化器系副作用を起こす可能性

表3 アルコールと薬物の同時摂取時の薬力学的な相互作用

薬物 (主な商品名)	相互作用
<b>精神神経用薬</b> (三環系抗うつ薬) 塩酸イミプラミン (トフラニール) 塩酸アミトリプチリン (トリプタノール) 塩酸クロミプラミン (アナフラニール) (フェノチアジン系) クロルプロマジン (コントミン) レボメプロマジン (ヒルナミン) マレイン酸フルフェナジン (フルメジン) など	認知機能の低下  運動協調性の低下
<b>催眠鎮静薬、抗不安薬</b> (抱水クロラール系) 抱水クロラール (バルビツール酸系) フェノバルビタール (フェノバル) (ベンゾジアゼピン系) ジアゼパム (セルシン) エチゾラム (デパス) クロチアゼパム (リーゼ) トリアゾラム (ハルシオン)	催眠効果の延長  急性アルコール摂取時、中枢神経抑制の増強  中枢神経抑制の増強、運動協調性の低下
<b>狭心症治療薬</b> (硝酸薬) ニトログリセリン (ニトロベン)	低血圧発現の可能性 (アルコール摂取時1時間以上経過後に服用した時のみ報告あり)
<b>非ステロイド性消炎鎮痛薬</b> イブプロフェン (ブルフェン) メフェナム酸 (ボンタール) ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン) など	アルコールによる胃の粘膜障害の増強、運動協調性の低下
<b>免疫抑制薬</b> メトトレキサート (メソトレキセート)	メトトレキサートによる肝障害増強の可能性
<b>胃腸機能調整薬</b> メトクロプラミド (プリンペラン)	鎮静効果の増強の可能性
<b>抗ヒスタミン薬</b> マレイン酸クロルフェニラミン (ポララミン) メキタジン (ゼスラン) 塩酸シプロヘプタジン (ペリアクチン) など	中枢神経抑制の増強
<b>インスリン</b> <b>経口糖尿病薬</b> トルブタミド (ラスチノン) グリベンクラミド (オイグルコン、ダオニール) グリクラジド (グリミクロン) など	急激なアルコール摂取、特に空腹時において低血糖作用の増強

RACS診療に役立つ知識

## まとめ

近年の薬剤は薬効がはっきりしており間違っただ服用や特定の食品を摂取すると重篤な副作用を起こす可能性が高い。副作用を起こさないためには患者の理解が得られるまで十分な薬効の説明、併用の注意が必要です。

薬物をうっかりもしくは意図的に間違っただ服用した場合、効果については薬剤の種類やその人の個人の代謝能力に左右され、期待される効果が現れるか否かの画一的な答えはでにくい。できるだけ正しい服用方法を指導する必要があります。

## 【文献】

- 1) 健康と薬とっておきの話 朝長 日本地域社会研究所 P74
- 2) 福田 孝昭 第47回日本リウマチ学会総会 2003 Vol43. No2 W41-5-o/p
- 3) 木村 聡城郎 医薬品の新しい投与経路(1) 口腔粘膜からの薬物吸収 クリニカルファーマシー Vol4. No16 49~53 1988
- 4) 末永 高寛 ファモチジン新口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験および口腔粘膜吸収試験 薬理と臨床 8(6) 637~647 1988
- 5) タケブロンインタビューフォーム 武田薬品
- 6) 芝田 信人 徹底分析 飲んでよい薬、よくない薬 LiSA Vol08. No02 134~143 2001
- 7) 澤田 康文 日経DIクイズ3 服薬指導・実践編「食とくすり」の基礎知識 20~24P
- 8) 藤塚 一行 日経DIクイズ3 服薬指導・実践編「食とくすり」の基礎知識 16~19P
- 9) 根岸 悦子 体内動態に及ぼすアルコールの影響 月刊薬事 Vol42. No4 339~345 2000