

尿中未変化体排泄率がない場合は 油水分配係数を見よう

薬剤	油水分配係数 (P)	Log P
メバロチン	0.34	-0.33
リピトール	16.22	1.21
ローコール	55.00	1.74
リポバス	10000.00	5.0

水溶性のくすり ($P < 0$ 、 $\log P -$) \Rightarrow 腎排泄型。
脂溶性のくすり ($P > 1$ 、 $\log P +$) \Rightarrow 肝消失型。

腎排泄型薬物と肝消失型薬物の違い

項目	腎排泄型	肝消失型
胃腸管吸収	低いが一定	高いがばらつく
初回通過効果	受けにくい	受けやすい
肝臓への負荷	少ない	あり
腎臓への負荷	あり	少ない
肝疾患時血中濃度	変化なし	不明
腎疾患時血中濃度	上昇	変化なし
酵素誘導・阻害	影響が少ない	影響が多い
透析による除去	できる	できない

症例 **Kさん80歳男60kg、糖尿病**

Rp)

1. アマリール錠**3mg** **1錠**
 グラクティブ錠**50mg** **1錠**
 1日1回朝食後内服 **14日分**
2. フリバス錠**50mg** **1錠**
 1日1回夕食後内服 **14日分**

アマリール錠、フリバス錠で治療中グラクティブ錠が加わった。どんな注意が必要か？
Problemをあげて**Plan**を示して下さい。

DPP-4阻害薬グラクティブ錠は、 腎排泄？肝消失？

比較項目	グラクティブ錠	エクア錠
尿中未変化体排泄率	0.79~0.88	0.227
油水分配係数 P		1.255
Log P		0.098
腎排泄型・肝消失型	腎排泄型	肝消失型
投与間隔	24hr	12hr
消失半減期	11.4±2.4hr	2.41±0.7hr
投与間隔／消失半減期	2.1	4.98
定常状態の有無	有	無
定常状態到達時間	2.4日間	
累積率 AUC 7日目/初日		1.01±0.114

P#1 高齢者に腎排泄型薬物 グラクティブ錠の投与

S 腎臓が悪いと言われたことはなかったが、最近むくむ。

O グラクティブ錠は、 f_u が約0.8の腎排泄型薬物である。

A ①26歳以降 CL_{cr} は年1%の低下。80歳のAさんの CL_{cr} は約55%低下で、45mL/minくらいと推測される。

$$e-CL_{cr} = 100 - (\text{年齢} - 25) \times 1.0$$

②もうひとつの CL_{cr} の推測 Cockcroft-Gaultの式

$$e-CL_{cr} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / 72 \times S-Cr$$

P ①アマリール錠、グラクティブ錠の減量。

②グラクティブ錠からエクア錠、トラゼンタ錠への変更。

An illustration of a brown squirrel wearing a white shirt, standing on a wooden stool and painting a yellow wall with a brush. A red paint drop is shown falling from the brush. The background is a blue grid pattern. In the top left corner, there are stylized green and orange shapes resembling leaves or fruit.

鉄則

007

「警告は守らなければならない。しかし「禁忌」は禁忌でない場合もある。そして「慎重投与」であっても大胆に投与しなければならない場合が多い。

症例：Iさん73歳女、緑内障

眼圧が上昇し、エイソプト点眼液から、コソプト点眼液(β 遮断剤チモプトール含有)に変更。

Rp)

1. コソプト配合点眼液1% 15mL

外用 1日2回 両眼

2. レスキュラ点眼液0.12% 10mL

外用 1日2回 両眼

Iさんには内科クリニックから、アンカロン(アミオダロン錠)が処方されていた(お薬手帳)。

アンカロン(アミオダロン)錠

添付文書は併用注意

薬剤等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
B遮断剤 メプロロール	心停止、房室ブロックを を発症したとの報告が ある。	本剤がメプロロー ロール、プロプラノ ノロールの肝代謝を を抑制し、初回通過 過効果を低下させ ることが考えられる。

P#1 アンカロン(アミオダロン) 服用時コンプト点眼は危険？

- S** 今は落ち着いてはいますが、時々苦しい発作性の不整脈があります。
- O** アミオダロン錠を服用。 β -遮断剤のメプロロール、プロプラノロールはアミオダロンの肝代謝抑制を起こす。徐脈、心停止例有り。
- A** チモプトロールも危険？ 眼科に疑義照会。
- P** コンプト点眼中止。眼科医が内科医と協議。

鉄則

008

妊婦、授乳婦、小児への添付文書は「有益性投与」が原則である。では“有益性”って誰のため？ もちろん、生まれてくる赤ちゃんのため、幼児のため、小児のためである。



母親の薬物摂取量に対する乳児摂取量の割合RIDの検討

$$\cdot \text{RID} = \frac{\text{乳児薬物摂取量 (mg/kg/day)}}{\text{母親薬物摂取量 (mg/kg/day)}} \times 100 (\%)$$

$$\cdot \text{MP比} = \frac{\text{薬物の母乳中濃度}}{\text{母体の薬物血漿中濃度}}$$

$$\cdot \text{乳児薬物摂取量/日} = \text{母体最高血漿中濃度} \times \text{MP比} \times \text{哺乳量/日}$$

一般的にRIDが10%以下であれば問題なく授乳を続けることができるとされる。

症例：Nさん29歳女性55kg授乳中。

フォシーガ錠は飲める


か？

ラットでCmaxの乳汁／血漿比0.55. フォシーガ錠
10mg/日服用時のCmaxは124ng/mL。赤ちゃんは生
後6か月で体重3kgとすると、kgあたり哺乳量は0.15L
だから、RIDは

$$\frac{0.124 \times 0.55 \text{mg} \times 0.15 / \text{kg} / \text{日}}{0.1818 \text{mg} / \text{kg} / \text{日}} \times 100$$

= 5.6% ⇒ 服薬しながら授乳可能

母乳に移行し難いくすりの性格

- 1.脂溶性が低い。
 - 2.分子量が大きい。
 - 3.M/P比が小さい。
 - 4.血清蛋白結合率が高い。
 - 5.生物学的利用率が低い。
 - 6.消失半減期が短い。
 - 7.分布容積が小さい。
 - 8.弱酸性薬剤である。
- 
- A stylized illustration in the background shows a hand holding a pen, poised to write on a document. The hand and pen are rendered in warm, muted colors like orange, yellow, and brown. The document is white with some faint lines. The overall style is clean and modern.

鉄則

009

添付文書では「高齢者には慎重にあるいは少量から投与をする」とされる場合が多い。

しかし、高齢者の生理的変化は個人差が大きいので、くすりの投与量は薬剤別、高齢者別、疾病別に検討される必要がある。



高齢者に使用しないほうがいくすり

1. Beers Criteria (M H. Beers他,最新は2003年版)
 2. 日本老年医学会ガイドライン(鳥羽研二他,2005年)
 3. Beers Criteria Japan (今井博久他,2008年)
 4. 欧州の「STOP」&「START」
 5. 2015年老年医学会ガイドライン「STOP」&「START」
- 
- The background features a stylized illustration of a notepad with a pencil resting on it. To the right, there is a character with a round, orange head and a large, open mouth, resembling a stylized 'O' or a character from a game. The overall color palette is warm, with shades of orange, yellow, and red.

ストップ：中止を考慮すべき薬物もしくは使用法のリスト

分類	薬物 (クラス または一 般名)	代表的な一般名 (商品名) 全て該当の場合は 無記載	対象 となる 患者群	主な 副作用・ 理由	推奨される使用法	エビデ ンスの 質と 推奨度	参考に した ガイド ライン または 文献
抗精神病薬	抗精神病 薬全般		認知症	脳血管障害 と死亡率の 上昇	可能な限り使用を 控える。 非薬物療法や抑肝 散の投与を実施 し、改善しない場 合、できるだけ少 量の非定型抗精神 病薬を短期間使用 する。 代替薬：抑肝散	エビデ ンスの 質：中 推奨 度：強	[1] [2] [3] [4] [5]
			てんかん発 作	発作の閾値 低下のリス ク	発作が頻発する例 では使用しない 代替薬：抑肝散、 抗痙攣薬(バルブ ロ酸など)	エビデ ンスの 質：中 推奨 度：強	[1] [6]
			失神	低血圧、徐 脈	可能な限り使用を 控える。 代替薬：抑肝散	エビデ ンスの 質：中 推奨 度：弱	[1]
抗精神病 薬(クエ チアピン を除く)	クエチアピン(セ ロクエル)以外	パーキンソ ン病	ドバミン受 容体遮断作 用により パーキンソ ン症状を出 現・悪化し やすい	可能な限り使用を 控える。フチロ フェノン系(セレ ネースなど)は禁 忌	エビデ ンスの 質：中 推奨 度：強	[1]	
定型抗精 神病薬	ハロペリドール (セレネース)、 クロルプロマジン (ウインタミン、 コントミン)、 レボメプロマジン (レボトミン、 ヒルナミン)、 など	認知症	錐体外路症 状 過鎮静 認知機能低 下 口渇、便秘 誤嚥性肺炎	可能な限り使用を 控える。 代替薬：抑肝散、 非定型抗精神病薬	エビデ ンスの 質：高 推奨 度：強	[1] [5] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13]	
非定型抗 精神病薬	リスベリドン (リスパダール)、 オランザピン (ジブレキサ)、 アリピプラゾール (エビリファイ)、 クエチアピン (セロクエル)	糖尿病	血糖値上昇 のリスク	糖尿病患者に対し てオランザピン、 クエチアピンは禁 忌。抑肝散、リス ベリドン、アリ プラゾール、ペロ スピロンに変更	エビデ ンスの 質：低 推奨 度：強	[14]	

ストップ：

中止を考慮する薬物も しくは使用法のリスト



スタート:

強く推奨される薬物もしくは使用法のリスト

スタート: 強く推奨される薬物もしくは使用法のリスト

分類	薬物 (クラスまたは一般名)	代表的な 一般名 (商品名) 全て該当の場合は 無記載	推奨される使用法 (対象となる病態・ 疾患名)	注意事項	エビデンス の質と 推奨度	参考にした ガイド ライン または 文献
抗パーキンソン病薬	レドバ (DCI配合剤)	レドバ・カルビドバ配合剤(ネオドバストン、メネシット)、レドバ・ベンセラジド配合剤(マドパー、イーシー・ドパール、ネオドパゾール)	1日量 150mgから開始し、悪心・嘔吐などを観察しながら増量し至適用量にする	運動合併症(ウェアリングオフ、ジスキネジア、on-off)の発生が用量依存的に誘発されるため注意する。急な中断により、悪性症候群が誘発されることがあり注意する。閉塞隅角緑内障では禁忌	エビデンスの質: 中 推奨度: 強	[39]
インフルエンザワクチン	インフルエンザワクチン		高齢者での接種が奨められる。特に、呼吸・循環系の基礎疾患を有する者に勧められる	本剤成分によるアナフィラキシー既往歴を有する患者では禁忌	エビデンスの質: 高 推奨度: 強	[22] [84] [85]
肺炎球菌ワクチン	肺炎球菌ワクチン	ニューモバックスNP、プレベナー13	高齢者での接種が奨められる。特に、呼吸・循環系の基礎疾患を有する者に勧められる	副作用として局所の発赤、腫脹など。再接種時に反応が強くなる可能性があり注意する	エビデンスの質: 高 推奨度: 強	[22]
ACE阻害薬	ACE阻害薬		心不全 誤嚥性肺炎ハイリスクの高血圧 (脳血管障害と肺炎の既往を有する高血圧)	高カリウム血症 (ARBとは併用しない。アリスキレン、K保持性利尿薬との併用に注意) 空咳	エビデンスの質: 高 推奨度: 強	[8] [38] [86] [87] [88] [89] [90] [91] [92]
アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)	ARB	カンデサルタン(プロプレス)	心不全に対してACE阻害薬に忍容性のない場合に使用。低用量より漸増	高K血症(ACE阻害薬とは併用しない。アリスキレン、K保持性利尿薬との併用に注意) 心不全に保険適応のないジェネリックもあるため適応症に注意	エビデンスの質: 高 推奨度: 強	[93] [94] [95]

症例 H.Nさん女。高血圧他。大1年8月5日生まれ。

- 処方) 1. ウルソ錠100mg 1錠
 ビタメジン配合カプセル25 1cap
 朝食後服用 14日分
2. アーティスト錠10mg 1錠
 ミカルディス錠20mg 1錠
 昼食後服用 14日分
3. ニバジール錠4mg 2錠
 サンリズムカプセル50mg
 朝夕食後服用 14日分
4. ガスモチン錠5mg 3錠
 朝昼夕食後服用 14日分
5. ロヒプノール錠 1mg 1錠
 就寝前服用 14日分
6. イドメシンコーワパップ70mg 40枚
 1日2回貼付(両膝)

ストップ薬、スタート薬

◎STOP

◎START



鉄則

010

添付文書が変わるとき、
それは何か起きたとき。
そのわけを知ろう。
対策を立てられるから。



安全性速報

重
要

2015年2月
14-03号

ラミクタール®錠小児用 2mg、5mg、 ラミクタール®錠 25mg、100mg による 重篤な皮膚障害について

2014年9月～2014年12月までの約4カ月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が4例報告されました。これら4例はいずれも用法・用量が守られていない症例であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例でした。そこで、更なる適正使用の徹底を図るべく、本剤の「使用上の注意」の「警告」を改訂することに致しました。

なお、これらの症例を含めて、2008年12月12日の販売開始以降、2015年1月26日までの間に、本剤の投与により、重篤な皮膚障害が発現し死亡に至った症例が16例報告されております（推定使用患者約376,000人^注）。注）推定使用患者数は販売開始から2014年12月31日まで

本剤の使用にあたっては、以下の点につきましてご注意ください。

用法・用量を遵守してください。

用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなります。

- 投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと
- パルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）
- 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと
- 増量時期を早めないこと

皮膚障害の早期発見、早期治療に努めてください。

- 発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には、重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること

○発熱(38℃以上)	○眼充血
○口唇・口腔粘膜のびらん	○咽頭痛
○全身倦怠感	○リンパ節腫脹 等

- 処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので、早い段階で、皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと
- 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診し、医師・薬剤師に本剤を服用している旨を伝えるよう指導すること

お問い合わせ先につきましては4ページをご参照ください。

ラミクタール錠、小児用 ラミクタール錠25mg、 100mgによる重篤な皮膚障 害



2015年2月 14-03号

症例報告 会社)

(グラクソ・スミスクライン株式

性別 年齢	原疾患	副作用	投与期間	転帰
男性 50歳代	てんかん	中毒性表皮壊死症 薬剤性過敏性症候群 (DIHS)	25mg/日8日間 50mg/日35日間	投与中止30日 後、肝不全を 発症し死亡
女性 60歳代	双極性障害	薬剤性過敏性症候群 (DIHS)	50mg/日25日間	投与中止48日 後、多臓器不 全、劇症肝不 全、薬剤誘発 性過敏性症候 群および腎不 全で死亡
男性 80歳代	てんかん	中毒性表皮壊死症候群 スティーブン・ジョン ソン症候群	25mg/日9日間 50mg/日22日間	投与中止19日 目死亡

ラミクタール 添付文書改訂内容

改訂内容 [部：薬食安指示による改訂、 部：自主改訂]

改訂後 (下線部：変更箇所)	改訂前
<p>【警告】 本剤の投与により 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること (「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p>1. <u>用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。</u></p> <p>(1) <u>投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること (成人のみ)。</u></p> <p>(2) <u>維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。</u></p> <p>2. <u>発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。</u></p> <p><u>発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹 等</u></p> <p>3. <u>重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。</u></p> <p>4. <u>患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。</u></p>	<p>【警告】 本剤の投与により 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること (「用法・用量」に関連する使用上の注意、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと (「警告」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと (「警告」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p>
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>2) 薬剤性過敏症候群 (頻度不明) の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害 (好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現) 及び臓器障害 (肝機能障害等) の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。(以下、省略)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>2) 薬剤性過敏症候群 (頻度不明) の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害 (好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現) 及び臓器障害 (肝機能障害等) の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。(以下、省略)</p>

【お問い合わせ先】

グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター
フリーダイヤル: 0120-563-607

- 2015年2月4日～2月13日の受付時間：平日9：00～18：00/土日祝日9：00～17：00
 - 上記以外の受付時間：9：00～18：00 (土日祝日および当社休業日を除く)
- FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

安全性速報概略と添付文書用法・用量

◎安全性速報

用法・用量を遵守して下さい。

皮膚障害の早期発見、早期治療に務めて下さい。

◎バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

最初の**2週間**は**1回50mg**を隔日投与、次の**2週**

間は**1日25mg**を**1回経口投与**。その後は**1～2週**

間ごとに**25～50mg**ずつ増量。維持用量は**1日**

**症例1: 男性50歳代、中毒性表皮壊死症・
薬剤性過敏性症候群(DIHS)を発現。**

処方)

- 1. バルプロ酸ナトリウム錠200mg 6錠
1日3回朝昼夕食後服用 14日分**
- 2. ラミクタール錠25mg 1錠
1日1回1錠服用 14日間**

**バルプロ酸投与中、ラミクタール25mg/日8日間投与後、
50mg/日に変更35日間投与。投与中止30日後、Ten型
薬疹、Steven-Jonson、DIHSに罹患。肝不全を発症し死
亡。**

用法・用量を守ったら副作用を防げるか？

中毒性表皮壊死症

スティーブン・ジョンソン症候群

薬剤性過敏性症候群 (DIHS)



薬物過敏症



用量・用量に関係なく発症



まとめ

- 1.添付文書に明記されない副次的な薬理作用を見逃さないことが大切である。
- 2.小児・高齢者、妊娠・授乳に対する添付文書情報は役に立つことが少ない。別の情報を探ることが必要である。
- 3.添付文書以外に、インタビューフォーム、使用上の注意解説は目を通そう。

ご清聴、ありがとうございます！！



Hitomi.