

## 薬を飲み忘れたら

今さらのような話題で恐縮ですが、皆さんは患者さんが薬を飲み忘れた際に、どのようなアドバイスをしていますか？手元にある資料から抜粋すると

- ・薬により対応が違います（食直前・食直後薬、起床時・空腹時薬など）。
- ・一般的には、気が付いた時点で直ぐ服用してください。但し、服用した時間によっては薬の効果に違いが出る場合があるので対処法は予め医師や薬剤師に確認しましょう。
- ・次の服用時間が近い時には1回分は飛ばして、次の分を服用し、決して2回分を服用しないようにしましょう。

となっています。しかし、**次の服用時間が近い時**という場合、**どれくらいの時間が近いか？**については言及されていません。十年以上も前の記事では次のような記載が見られました。

『**1日3回服用の場合は、次回服用まで4時間以上、1日2回の場合は5時間以上、1日1回の場合は8時間以上をあげましょう**』と。一律的に記載されており、説明する際にも分かりやすい表現だと思うのですが、本当にどのような薬でも一律にこのような説明をしても良いものか？という疑問から発生したのが今回の話題になります。

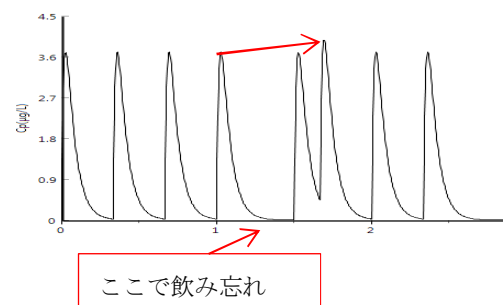
### 1) シミュレーションソフトを利用した検証

日本 TDM 学会のホームページで紹介されている無料ソフト「Qflex」を利用しました。

1日3回をポラキス錠®、1日2回をアダラートL錠®、1日1回をプロプレス錠®に設定して服用忘れのシミュレーションをしてみました。

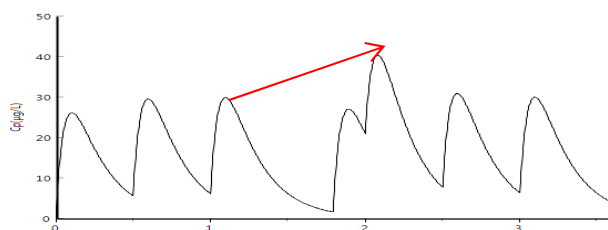
#### ① 1日3回(8時間毎)の場合

5回目を忘れて、6回目の**4時間前**に服用した場合がありますが(右図)、6回目の Cmax の上昇率は通常の上昇率の1.04倍で、特に問題は生じないと考えられ、**先の記事通りで良い**だろうということになります。

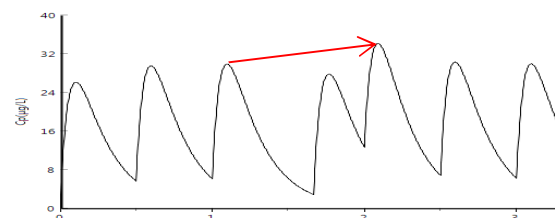


#### ② 1日2回(12時間毎)の場合

(4回目を忘れ、5回目の5時間前に服用)



(4回目を忘れ、5回目の8時間前に服用)

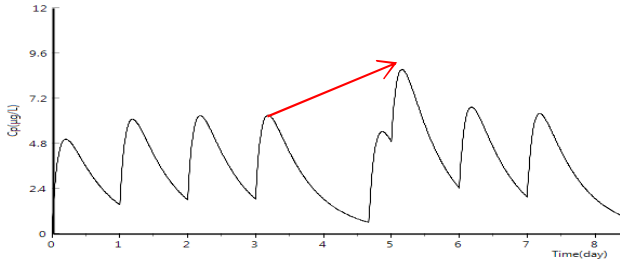


記事通りに**5時間前**丁度に服用すると5回目の Cmax の上昇率は通常の上昇率の**1.4倍**にもなり、多少余裕をみて**8時間前**に服用すると5回目の Cmax の上昇率は**1.1倍**で問題は無さそうでした。

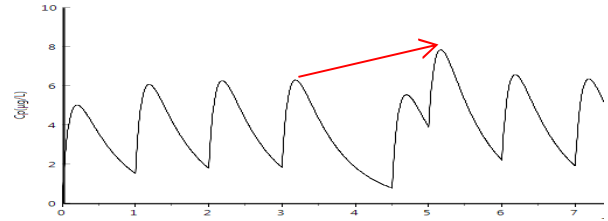
#### ③ 1日1回(24時間毎)の場合

ここでも記事にあった**8時間前**にすると Cmax は通常の上昇率の**1.4倍**にもなり、多少余裕を見て**12時間前**に服用すると Cmax の上昇率は**1.2倍**でどうにか許容範囲内かな？というレベルでした。

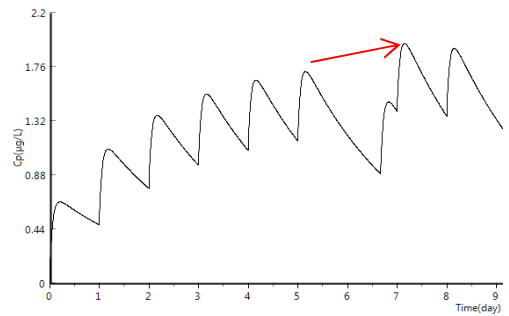
(5回目飲み忘れ6回目の8時間前に服用)



(5回目飲み忘れ6回目の12時間前に服用)



プロプレス錠( $t_{1/2} \approx 10h$ )では記事に記載されていた**8時間**では、次の  $C_{max}$  が高くなり副作用発生の可能性が高くなりそうでしたが、プロプレス錠より半減期の長いノルバスク錠( $t_{1/2} \approx 36h$ )で調べたところ、**8時間前**の投与にも関わらず  $C_{max}$  の上昇率は**1.13倍**と抑えられていることも分かりました(右図)。



どうやら**半減期の長さ**と**空けるべき時間の長さ**には何らかの関係がありそうです。

## 2) 半減期の長さが及ぼす次回服用時の $C_{max}$ への影響

今度は、**各用法で半減期の異なる薬**を使ったらどうなるかを**仮想薬剤**で検証してみました。最初に検証したのが1日2回の用法だったので、その薬物動態図を示し、以下同様の形で説明していきます(恐縮ですが出てきた結論は限定された条件での話になります)。

### ① 1日2回の薬

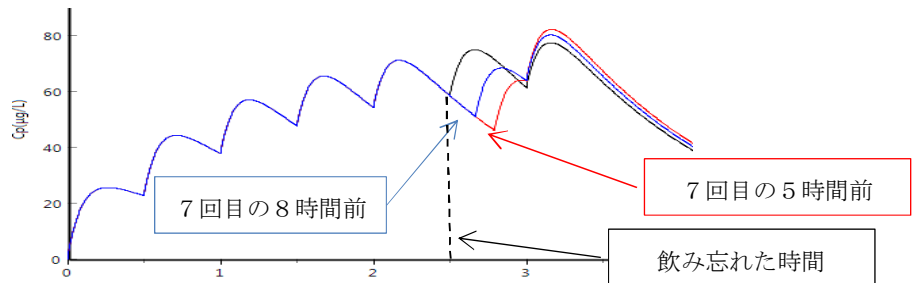
吸収速度定数 0.43/h、分布容積 2.1L/kg(60kg)、 $T_{max}=5h$  1回 4mg 1日2回 12時間毎服用

#### ○半減期20時間の場合

通常  $C_{max}$  ; 76.3  
5時間前後  $C_{max}$  ; 80.9  
8時間前後  $C_{max}$  ; 79.0  
単位;ng/mL

#### ○同様にして

半減期 10時間、5時間、2.5時間で検討。



各  $C_{max}$  濃度と半減期を表にすると以下のようにになりました。( )内は**通常**に対する比

半減期	20時間	10時間	5時間	2.5時間
通常	76.3	43.4	24.8	15.5
5時間前服用	80.9 (1.06)	50.4 (1.16)	32.9 (1.33)	21.7 (1.40)
8時間前服用	79.0 (1.04)	47.2 (1.09)	28.8 (1.16)	17.9 (1.15)
定常状態の有無	有	有	有	有 or 無

表だと分かりにくいので縦軸に  $C_{max}$  の倍率、横軸に半減期としてプロットします(右図)。

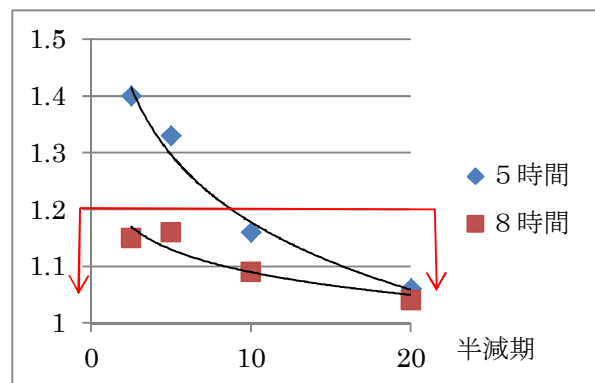
通常の  $C_{max}$  の1.2倍を超えると副作用が増加する可能性ありとするならば

#### ○次回服用5時間前迄に服用できる薬

半減期が10時間以上の薬

#### ○次回服用8時間前迄に服用できる薬

どの薬でも大丈夫



## ② 1日1回の薬

同様にシミュレーションソフトを利用して表とグラフを示すと以下のようにになりました。

半減期	20時間	10時間	5時間	2.5時間
通常	46.3	28.3	19.3	14.2
8時間前服用	55.8 (1.21)	38.9 (1.37)	27.4 (1.42)	17.8 (1.25)
12時間前服用	53.0 (1.14)	35.1 (1.24)	23.6 (1.22)	15.4 (1.08)
定常状態の有無	有	有	有 or 無	無

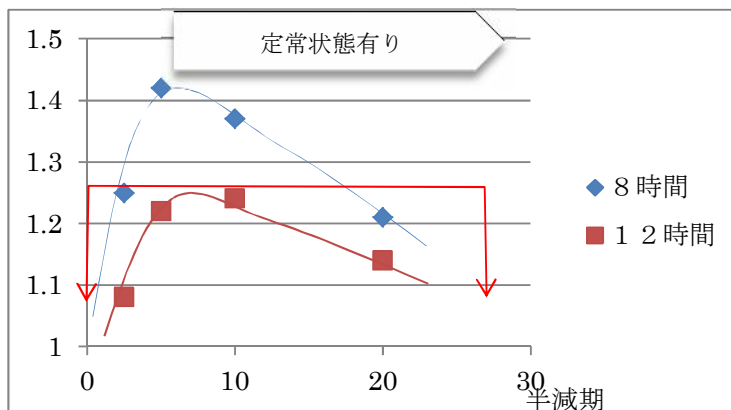
先ほどと異なり山型のグラフになりましたが、どうやら定常状態の無い薬は半減期が長くなるにつれ、Cmaxが高くなり、定常状態の有る薬は半減期が長くなるにつれCmaxへの影響が少なくなるようです。ここでは通常Cmaxの1.25倍迄を許容範囲内とすると以下が言えます。

○次回8時間前迄に服用できる薬

半減期が20時間以上の薬

○次回12時間前迄に服用できる薬

どの薬でも大丈夫



## ③ 1日3回の薬

単純に8時間毎に服用するケースはほとんど無いと思われ、朝食後(8時)、昼食後(13時)、夕食後(20時)として、朝食後を飲み忘れたケースを想定してシミュレーションしました。1日3回製剤の半減期は短い薬が多いので半減期など一部条件を変えてあります。

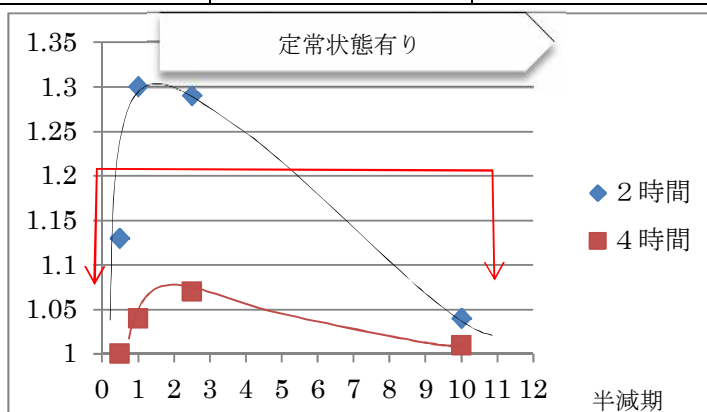
半減期	10時間	2.5時間	1時間	0.5時間
通常	14.16	6.03	3.93	2.98
4時間前服用	14.34 (1.01)	6.46 (1.07)	4.08 (1.04)	3.00 (1.00)
2時間前服用	14.78 (1.04)	7.78 (1.29)	5.09 (1.30)	3.36 (1.13)
定常状態	有	日中：有	無	無

1日1回と同様の傾向があり、定常状態の存在しない薬は半減期が長くなるにつれCmaxが大きくなり、定常状態の存在する薬は半減期が長くなるにつれてCmaxへの影響が少なくなります。

Cmaxの上昇率が1.2倍迄を許容範囲とするならば

○次回4時間前迄に服用できる薬

どの薬でも大丈夫



●グラフからみて3時間前迄でも恐らく大丈夫ではないでしょうか。

## 3) 等間隔投与が妥当と思われる薬

飲み忘れた際の対応で気を付けなければならないのは、薬自体のもつ特性もあります。食直前や食直後に意味がある薬、起床後すぐ(もしくは空腹時)に意味がある薬、メトトレキサート(リウマチ対応)のように飲み忘れた分は飛ばしてしまう指示のある薬もあります。また病気への対応でも気をつけなければいけない薬があります。できるだけ一定の血中濃度を保ち病気による症状の悪化を

防ぐ必要のある薬もあります。そのような薬は、医師の指示を優先させつつも、服用忘れがあった場合はなるべく等間隔になるような服薬指導が必要だと思われます。

#### 4) では、薬を飲み忘れた際の対応はどうすればよいのか？

釈迦に説法、薬剤師に服薬指導ですが、まとめると以下のようなになるでしょうか。

- ①通常は気が付いた時点で服用します。
- ②飲み忘れに気が付くのが遅れ、次の服用時間に近い時は、飲み忘れた1回分は飲まずに、次の分から飲みましょう。
  - ☛その際には二回分を一度に服用してはいけません。
  - ☛食事に関係なく服用が可能な薬であれば、その日に限って服用時間をずらすことも可能で、その際には下記の要領で間隔をあけます。

1日の回数	次回投与まで空ける時間	半減期の条件
1日1回	12時間以上あけて服用	どの薬でも大丈夫
	8時間以上あけて服用	20時間以上の薬が対象
1日2回	8時間以上あけて服用	どの薬でも大丈夫
	5時間以上あけて服用	10時間以上の薬が対象
1日3回	4時間以上あけて服用 (恐らく3時間までは大丈夫)	どの薬でも大丈夫

※ここに示した時間は少ない事例(たとえば  $T_{max}$  は考慮していない等)でのシミュレーションを基に作成したもので、あくまで参考意見としてみてください。

実際には患者さんの状況や薬剤師自身の見識に基づいて判断してください。

- ③血中濃度がある一定範囲内に収まるように等間隔に服用することに意味があるような薬剤は、医師の指示が最優先になりますが、飲み忘れが生じた場合はなるべく等間隔を維持できるような服用方法で指導しましょう。
  - ・抗生物質(ピロリ菌除菌含む)や抗ウイルス薬
  - ・不整脈用薬
  - ・テオフィリン製剤
  - ・抗てんかん薬
  - ・ジゴキシン製剤
  - ・麻薬性鎮痛剤                      など

以上

※今回利用したシミュレーションソフト Qflex は、日本 TDM 学会のホームページから無料ダウンロードサイトへと通じています。利用するにあたっては、吸収速度定数、分布容積、バイオアベイラビリティが必要になります。必須項目の吸収速度定数はインタビューフォームに記載されていますが、記載されていない場合は、一次速度過程の血中濃度の計算式に含まれる吸収速度定数を表計算ソフトエクセル利用で類推することは可能です。