

薬と“食事の影響”について

もう随分昔の話になるが「薬は食後でも食前でも効果に差はないからとにかく飲み忘れないことが大切だ」と言う製剤学のT教授がいた。ある日T教授の研究室を卒業した友人の結婚式に出席するために私は富山駅発のしらさぎに乗り、もう1人の友人とT教授とは金沢駅で合流し岐阜へ向かった。電車の中でT教授は当時の研究成果を我々に滔々と語ってくれた。何故今でも覚えているかという帰りの電車の中でひどい目にあったからだ。富山に就職して3年目頃で学生時代の体型ではなくなり礼服も少しきつめと感じていたが結婚披露宴場ではそれなりに食べた。再び3人で電車に乗って帰る途中で急に腹痛が始まった。何度も電車のトイレに行く羽目になったがベルトを緩めても腹部膨満のままで繰り返し来る腹痛に油汗を流しながら耐え金沢駅で彼らと別れ富山駅に着くと直ぐに我が家の近くにある病院に直行すると急性腹症と言われ入院する羽目になる。ペントジン注射で痛みを緩和して経過観察。軽い腸閉塞だったのですぐに退院はできた。しかし礼服は大きめのものを買直すはめになった。大学時代の細身の体型は維持できないものだと実感した日であり、そのせいもあり午前中に聞いたT教授の話も妙に印象に残っていたというどうでも良い話を前座にして今回は薬服用と食事の影響のお話。

1) 薬の服用時間について(関連記事本ニュース 157号)

前述のT教授は薬の飲む時間はいつでも良いと言っていましたが、その後、食前、食直前、食直後の服用でないと効果が無いという薬がでてきて必ずしも彼の言うことが当てはまらない時代になってきました。そこで食事関連用法について検索してみました。SAFE-DI(アルフレッサ)で内用を対象にして「先発薬」「食後」と検索すると296品目がヒットしてきました。同様に「食直後」は29品目、「食前」は39品目、「食直前」は20品目、「空腹時」は41品目、「食間」は5品目がヒットしてきました。この中には用法が重複する薬もあるのであくまでも概算値としてとらえてください。

一方、先発や後発に分類されない漢方製剤の用法は「食前または食間」で565品目ありましたが今回の検討対象外としました。ここで母数となる内服薬の「先発薬」を検索すると1205¹⁾品目がヒットしてきました(ここでも同一成分剤型違いや検査薬も含むので概算値として捉えるしかありません)。

さて漢方薬をのぞく内服薬1205品目のうち食事とは無関係の用法の薬の数は775品目²⁾(1205-(296+29+39+20+41+5))で先発薬全体のうち約64%が食事とは関係のない用法であると推定できます。

この%は正規分布でいうと平均値±1SDの範囲内(68.3%)に近く、多くの薬が食後や食前を気にせずに飲めると考えてよさそうだという発想につながります。大胆な発想ですが特別な薬を除けばT教授の言った内容は現在でも“当たり”と言えそうです。一般に食前投与はうっかり飲み忘れが多くなったり、食後に飲み忘れに気が付いても食後では飲んではいけないという誤解を生むなどの問題が指摘されており問題が無いのならアドヒアランス上、食後投与に統一した方がよいとされています。

2) 「薬を飲み忘れた時は気が付いた時にすぐ飲んでください」は正解か?

薬の中には食後と空腹時投与で血中濃度の違いのある薬やどちらかの投与でなければ薬効が発揮されない薬があります。血中濃度での検討であれば添付文書の「薬物動態」の項目に「食事の影響」の項目のある医薬品がありますので、今度はこの項目から食事関連の有無を見ていきましょう。

ここでもSAFE-DIの検索を利用します。「先発薬、内用」をベースにして、薬物動態の中の「食事の

影響」を検索すると**512³⁾**品目がヒットしてきます。これが添付文書で「食事の影響」の記載がある薬品数になります。さらに用法に「食後」、薬物動態に「食事の影響」で検索すると**130**品目の先発薬がヒットしてきます。同様に「食直後」と「食事の影響」は**13**品目、「食前」と「食事の影響」は**17**品目、「食直前」と「食事の影響」は**9**品目、「空腹時」と「食事の影響」は**27**品目、「食間」と「食事の影響」は**3**品目となり、用法に**食事関連指示**ありかつ**食事の影響**の記載のある医薬品の合計が**199⁴⁾**品目になりました。しかし「食事の影響」の項目があるからと言って**食後と空腹時の薬物動態に差が無い薬も多数あり**そうです。実際に統計学的に差が無いとか臨床的に差が無いとしている薬もあるので「食事の影響」の解釈には注意が必要です。

さて「食事の影響」の記載がありながら**食事関連の用法がない薬は残りの313⁵⁾**品目(512³⁾-199⁴⁾)になります。1) 項では**775²⁾**品目が食事指定の無い医薬品としていましたが、その中の**462⁶⁾**品目(775²⁾-313⁵⁾)が**食事指定の無い医薬品**でかつ「食事の影響」の項目が無い医薬品と考えて良いでしょう。つまり「食事の影響」の項目が無いということはエビデンス上も食事の影響がないと大胆に考えると食事に関係なく堂々と服用できる薬は**462⁶⁾**品目になります。この462品目ですが全先発薬の約**38%**(462⁶⁾÷1205¹⁾)になり、2) 項の**64%**を大幅に下回ってしまいました。飲み忘れた時には「いつでも服用しても良いですよ」と言うには不安を感じる確率になってしまいます。ただ前述したように「食事の影響」の中で食後と空腹時で差が無いと判断されている薬の数によって%は変わってきます。たとえば食事の影響の項目のある薬が512品目でしたからこの半数256品目が食事の影響を受けないとすると**60%**((462+256)/1205))が食事に関係なく服用できることになります。しかし**飲み忘れた時の指導**は賭けのような判断ではなく**しっかり添付文書を見て指導する**のは言うまでもありません。

3) 食事関連の薬の話題を3つ

ここでは食事関連用法の3つの薬について見ていきます。処方箋に食後の指示があるけれども飲み忘れた場合に空腹時に飲んでもらっても良いですよと患者さんに指導して良いかという話題です。

以下は日経D I 8月号の記事と今回調べていた最中にたまたま見つけた薬の用法になります。

・テルミサルタン(ミカルディス[®]) : ARBの一つ。

6. 用法及び用量では1日1回と食事指定はありません。一方、**薬物動態の16.2 吸収**では空腹時のCmaxが食後投与で57%低下したとあります。そして**適用上の注意の14.1.2**では食後に服用している患者には毎日食後服用するよう注意し空腹時に服用すると血中濃度が上昇し副作用発現の要因に…という記載があります。この注意書きはもっと見やすい**7.の用法及び用量に関連する注意**に記載にすべきだと思います。また「食事の影響」に関する項目はなく薬物動態の吸収に記載されているだけで見落としてしまいそうです。記載を変更してもらいたい添付文書かなと思います。

・タルチレリン(セレジスト[®]) : 脊髄小脳変性症における運動失調改善

6. 用法及び用量では1日2回朝夕食後と食後の記載があります。この薬も「食事の影響」に関する項目は無いのですが、**薬物動態の16.2 吸収**の項目にCmaxとAUCはそれぞれ食後は空腹時の77%、75%低下したとの記載があります。用法に食後の記載はありますが、この薬の方こそ食後の飲み忘れに気が付いた空腹時に飲んでしまうと血中濃度がかなり上昇してしまいそうですが**6. 用法及び用量**や**14. 適用上の注意**にも注意喚起の記載はありません。

・カルベジロール(アーチスト[®]) : 高血圧、心房細動、慢性心不全に適応

適応症と用量が気になる薬ですが用法は高血圧、心房細動では食事に関係なく、慢性心不全は食後となっています。「食事の影響」に関する項目もなく血中濃度の違いも記載されていないことから適応症と用法の違いは臨床治験の過程で生じた違いによるものだと推察されます。飲み忘れた場合は気づいた時に飲んでくださいという指導が妥当な薬と思われます。(終わり)