

朝から夕への用法変更は妥当か？

- ・ 88歳男性A氏、施設入所で、常時おむつを利用。
- ・ 前立腺肥大にてナフトピジルを1回50mg、1日1回朝食後に服用。
- ・ 紹介病院から数年にわたり漫然と投与が継続されている様子あり。現在、別病院の往診対象患者で、保険薬局の薬剤師が訪問指導中。

ある日、上記の患者さんの担当薬剤師Dさんから相談を受けました。併用薬、病歴など詳細を私は聞いておりませんが、彼女の話をもとにして少し経緯を創作してみました。

1. 施設職員Bさんの憂鬱

最近、A氏の夜間排尿量が多いのよね。おむつも確実に重くなっているし、おむつ交換も頻繁にしないといけないから、職員の少ない夜間の負担が大変だわ。薬の効果が夜には切れているみたいだから、ナフトピジルを朝から夕に変更してみたらどうかしら。早速、往診医師に提案書を送ってみよう。

提案書要点：A氏の夜間尿量が多くなり、職員数の少ない夜間のおむつ交換も負担になってきているので、利尿薬のナフトピジルを朝から夕に服用時間の変更をしてもよろしいでしょうか？

2. 主治医C氏の戸惑い

ナフトピジルはそもそも利尿薬ではないし、たとえ利尿薬だとしても夕に変更するとますます出てしまうし、何を言っているのか分からないなあ。おむつで何とかなっているのだから現在のままで問題は無いと思うけどなあ。

3. 保険薬局薬剤師Dさんの戸惑い

(施設職員のBさんからナフトピジルを朝から夕に替えてもらうように薬剤師さんからも医師に提案してもらえないかという相談を受けました) ナフトピジルは α 1遮断薬だから前立腺肥大で尿道の通りが悪くなった状態を改善して尿の通りをよくする薬だし、夜間になるとむしろその効果が薄れて尿量は減るんじゃないかしら。今度、泌尿器科外来受診予定があるそうだから、そこまで辛抱できないのかしら。でも、Bさんからの夜間対策の要望も無視はできないし、かと言ってC医師に夕に変更してもらう合理的な説明もできないし・・・(と迷ってしまいました)。

というざっくりとした内容ですが、どのような対応が良いのでしょうか？

- ①メーカーに確認して夕食後投与での有効性のデータを出してもらい、医師に提案する。
- ②泌尿器科受診を前提にして施設職員が納得する投与法に当面だけ変更してもらう。
- ③泌尿器科受診まで現在のままの処方にしめしめと施設職員を説得する。
- ④その他、私には別に妙案がある。

我々は薬剤師ですから、まずは薬からアプローチする必要があります。

基本：ナフトピジル(先発薬フリバスOD錠®)について確認してみます。

用法用量：1日1回食後25mgから開始し、効果不十分時には50～75mgに増量。

機序：前立腺および膀胱頸部の α 1受容体を遮断し、尿道の通りを良くして尿を出しやすくする。

薬物動態：最高血中濃度到達時間；0.75時間、血中濃度半減期；10.3時間

尿中未変化体排泄率；0.01%以下、代謝；主にCYP2C9、3A4。

肝消失型薬剤(肝障害時には健常人と比較してCmaxが2倍、AUCが4倍)

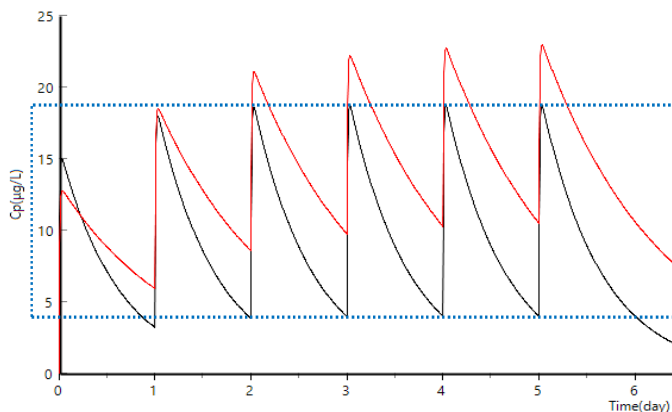
応用：定常状態について：投与間隔÷半減期=24時間÷10.3=2.3(<3なので**定常状態有り**)

定常状態到達時間は4～5半減期後なので約46時間後(約2日後)になる。

☛この薬は定常状態があるので一般的には2日以降は1日中安定した薬効があると考えます。

・**ナフトピジルの血中濃度推移のシミュレーション：**上記のパラメーターを基にシミュレーションしてみました(黒線)。そして青い点線が**定常状態の上下動区域**で、この辺りをキープして

いけば薬効があるだろうという領域です。とは言え、朝服用したナフトピジルが夜間にはかなり濃度が下がり効きが弱くなっている(≒尿が出にくくなっている)と思われるので、A氏の症状とは矛盾します。



・**A氏は88歳の高齢でした。**当然、彼の若い時と比べて薬の**吸収量**や**代謝量**・**排泄量**

は**落ちて**いるはずですが。高齢者の場合、差し引き**体内に蓄積される量が多くなる**とされています。

一般に**半減期の4～5倍**で体内から薬物が消失するとされますが、**高齢者の場合には10半減期は必要**という話もあります(山本雄一郎著：「現場で役立つ実践薬学」の17ページ)。

☛そこで半減期が**若年者の2倍**(ここでは20時間)になったとしてシミュレーションをしたものが上図の**赤線**になります。ここでは吸収率を黒線と同じにしましたが、血中濃度は**高めの濃度で上下動**をしていきます。しばらく泌尿器関係は**放置状態**だったというA氏のナフトピジルの血中濃度も**実際にはかなり高めを上下動**しているのではないのでしょうか？(Qflexソフト利用)

考察：夜間もかなり薬効が出ていることになり、睡眠中の**無意識状態での尿道の開きやすさ**は**尿量の増加**につながると考えても間違いではないような気がします(この辺りは私の想像です)。日中は本人の意識もあるので、ある一定時間排尿を我慢できたりして尿量の抑制が図れていると考えるのも可能でしょう(これも私の想像)。また日中の血中濃度が治療域以上に高くなっている可能性があるので **α 1遮断作用による過剰な副作用**が日中に出ていないかも押さえておきたいポイントです(例えば低血圧傾向、ふらつき、過剰鎮静など)。そう考えてくると薬剤師から医師への提案はおのずと決まってくるような気がします。

結論：④その他の妙案として「**ナフトピジルを減量する**」です。当たり前結論と言ってしまうまでもありますが「やっぱり最初から朝から夕への変更の提案はないよねえ」と担当薬剤師のDさんと話をしながら減量の提案の方が薬剤師として医師に報告しやすいという結論になりました。

ちなみに①**メーカーさんに確認**したところ「夕食後投与で尿量が減少したという報告がある」そうです。その資料が届くには数日かかるようでしたが、まずは理論的、薬学的にアプローチしていきたいと思った案件でした。(終わり)