

こんな事ってありませんか？



処方箋の用法は食後である場合が多い

しかし添付文書上には食後の規定がある場合と
ない場合がある

その規定にはどんな「根拠」があるのだろうか？



昨年の発表では、インタビューフォームに記載されている食事の影響などを中心に調査し、日常の業務に活かしやすいようデータベース化を行った

データベース表への
リンクQRコードです



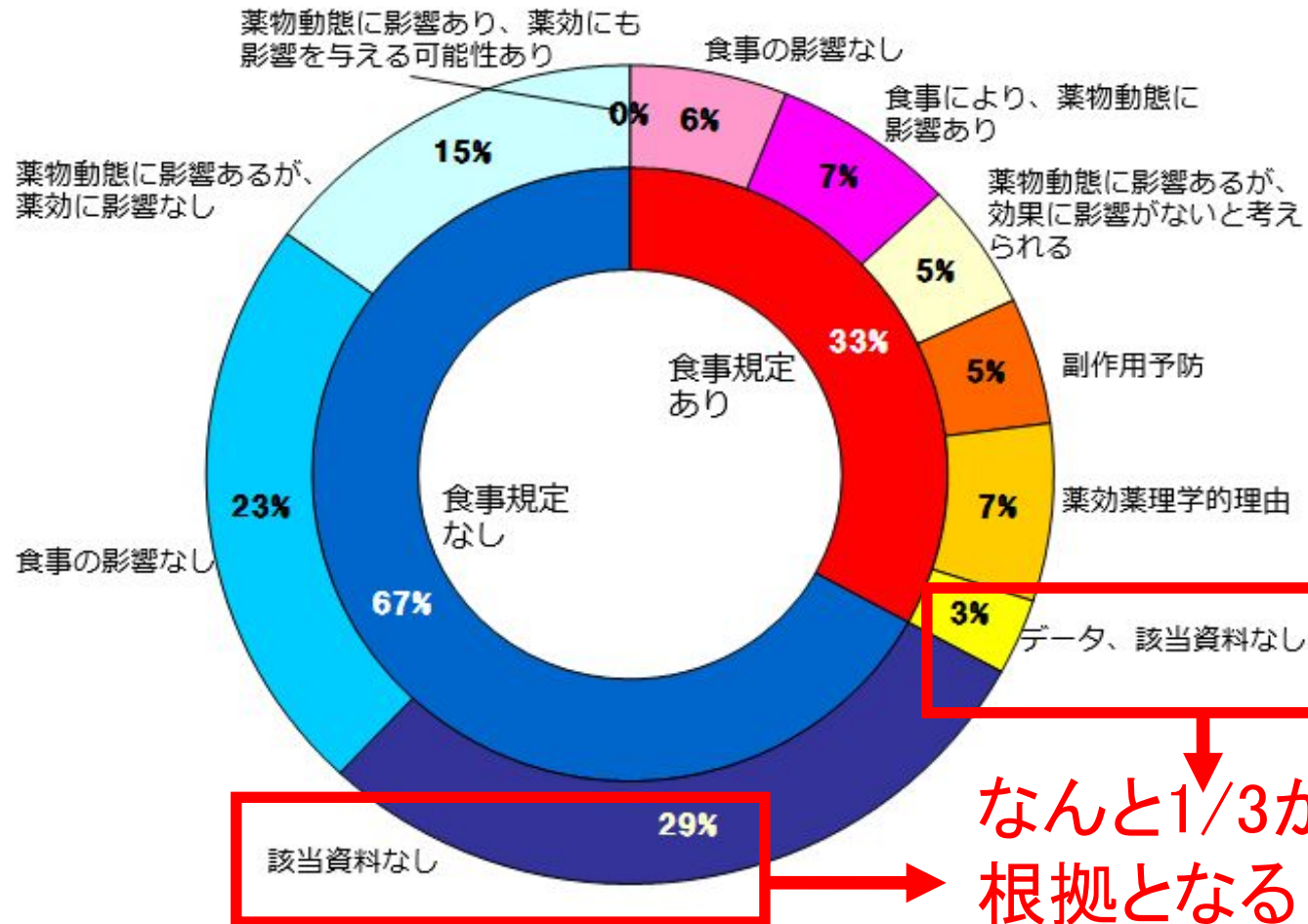
たけの薬局ホームページへの
リンクQRコード
です



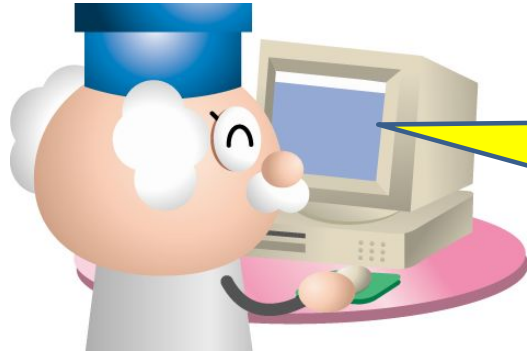
医薬品名	添付文書設定	理由分類	試験データ	参照資料	用法	一般名
アイビーディカプセル100	あり	食事により薬物動態に影響あり	食後の経口投与で吸収性が認められているので食後投与。経口投与CAUCの上昇認められず、安全性に問題なし	タイボクD	1回100mgを1日3回毎食後に経口投与する。	スプラタストシル鹽塩
アストマリ錠15mg(マジコン)	なし	食事資料なし	食事資料なし(検討しなさい)	シオノギ(マジコン)D	1回15~30mgを1日1~4回経口投与する。	デキストロトルファン臭化水素酸塩水化物
アスベリン錠20/20mg	なし	食事資料なし	食事資料なし	添付文書	1日60~120mgを3回に分けて経口投与する。 小児には、1日1歳未満5~20mg、1歳以上2歳未満10~20mg、2歳以上4歳未満15~40mg、4歳以上6歳未満20~30mgを1日3回に分けて経口投与する。	チベジシシベンズ鹽塩
アスモット錠20mg(アレジオン)	なし	薬物動態に影響ありが、薬効は空腹時投与の約70%低下し、AUCは約50%減少。気管支喘息では従来剤で試験。臨床試験で食後投与での試験されているが臨床成績に差認められなかった	食後投与でのOmaxは空腹時投与の約70%低下し、AUCは約50%減少。気管支喘息では従来剤で試験。臨床試験で食後投与での試験されているが臨床成績に差認められなかった	ペーリンガー(アレジオン)D	・気管支喘息、季節性、通年・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬 ・通年、成人には1回20mgを1日1回経口投与する。 ・アレルギー性鼻炎 ・通年、成人には1回10~20mgを1日1回経口投与する。	エビナスタン鹽塩
アダラートCR錠20mg	なし	食事の影響なし	食事の影響なし	添付文書	高血圧症、腎臓病、腎臓病による高血圧症 成人には10~40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10~20mgより投与を開始し、必要に応じて漸次増量する。 狭心症、異型狭心症 成人には40mgを1日1回経口投与する。最高用量は1日1回40mgとする。	ニフェジピン塩酸塩
アーネスト錠2.5mg	なし	薬物動態に影響ありが、薬効は空腹時投与の約70%低下し、AUCは約50%減少。気管支喘息では従来剤で試験。臨床試験で食後投与での試験されているが臨床成績に差認められなかった	食後投与でのOmaxは空腹時投与の約70%低下し、AUCは約50%減少。気管支喘息では従来剤で試験。臨床試験で食後投与での試験されているが臨床成績に差認められなかった	添付文書	○本剤は高血圧症(併合→併用) カルベジロールとして、通年、成人1回10~20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○腎臓病による高血圧症 カルベジロールとして、通年、成人1回10~20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○狭心症 カルベジロールとして、通年、成人1回10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚脱性心不全又は低頻拍性心不全に基づく虚脱性心不全 カルベジロールとして、通年、成人1回1.25mg、1日2回食後経口投与から開始する。1回1.25mg、1日2回の用量に忍容性がある場合には、1週間以上の間隔で忍容性が増した後に段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は1.25mg、2.5mg、5mg又は10mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日2回食後経口投与とする。通年、成人は1回2.5~10mgを1日2回食後経口投与する。なお、年齢、症状により、開始用量は上記に依りておき、必要に応じて増量する。	カルベジロール錠
リビトル錠10mg	なし	薬物動態に影響ありが、薬効は空腹時投与の約70%低下し、AUCは約50%減少。気管支喘息では従来剤で試験。臨床試験で食後投与での試験されているが臨床成績に差認められなかった	半減期が長いので、投与時の服用も、Tmax、Cmaxに差はありますがAUCは有意差なし	アステラス(リビトル)D	・高コレステロール血症 通年、成人にはアトルvastatinとして10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量である。 ・家族性高コレステロール血症 通年、成人にはアトルvastatinとして10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量である。	アトルvastatinカルシウム錠
アブレス錠錠20%	あり	食事の影響なし	食後の試験し、食後の影響なし	特許D	通年、成人には1回100mgを1日3回毎食後に経口投与する。	トロンキッド錠錠

※上記資料は下に置いてある
白いファイルに入っています

データベースの内容をグラフ化すると……

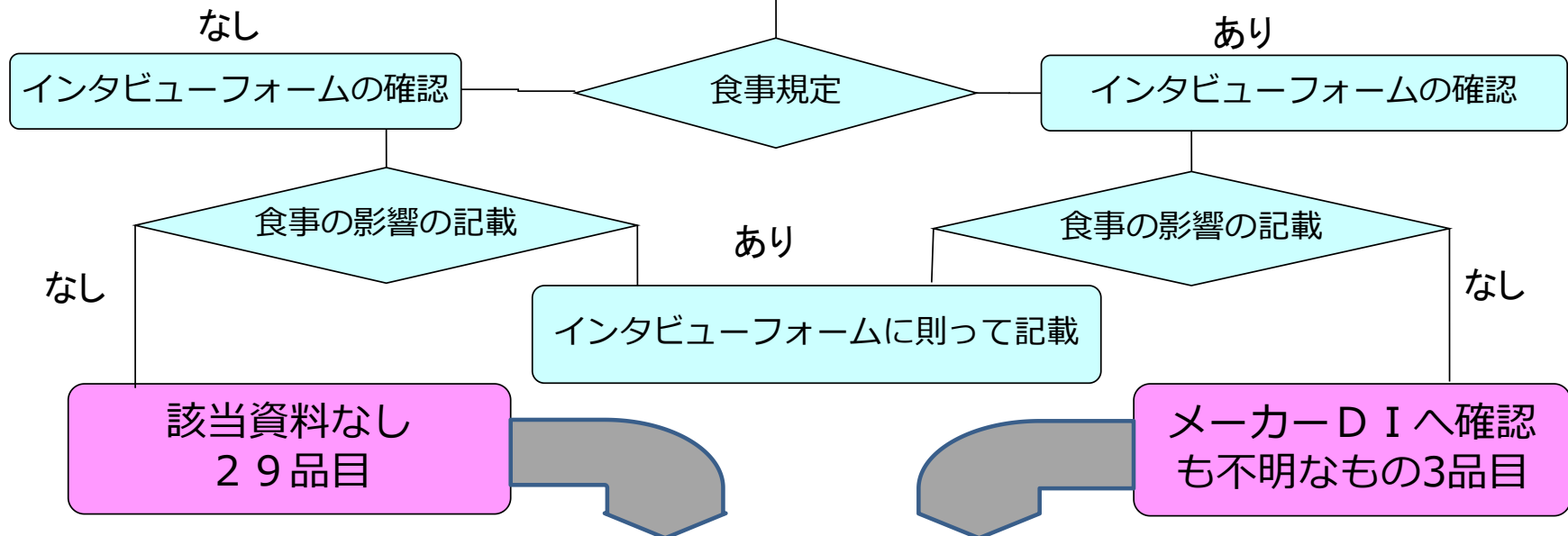


なんと1/3が
根拠となる
該当資料なしに
なってしまった！



そこで今回は該当資料がないものについて「薬学的考察」を加え推定してみる

添付文書上の食事規定の確認



GERの変化・胃酸の影響・副作用・作用機序・LogP値から
吸収・効果などへの影響を検討した

食後規定なし

医薬品名	吸収・効果などの影響予測	推測根拠
アストマリ錠15mg (メジコン)	食後の方が吸収が良い	①LogP1.2=脂溶性
アスベリン錠20 20mg	食後の方が吸収が良い	①推定LogP4.1=脂溶性
アリメジンシロップ0.05%	食後の方が吸収が良い	①推定LogP4.7=脂溶性
アルドメット錠125mg、250mg	空腹時の方が吸収が良い	①高蛋白食・硫酸鉄にて吸収低下の報告あり ②LogP-2.0=水溶性
アルサルミン内用液10%	空腹時の方が効果が高い	①損傷部位に付着して薬理作用 ②空腹時の方が治療結果がよかったとの報告あり
アレルギン散1% (ネオレスタミン)	空腹時の方が吸収が良い	①LogP-2.2 (pH1.2) = 水溶性、 LogP0.9 (pH6.8) = 若干の脂溶性
イサロン錠 100mg	空腹時の方が効果が高い	①損傷部位に付着して薬理作用
ゼスン錠30mg (セスデンカプセル)	食後の方が吸収が良い	①推定LogP0.2=脂溶性、 服用3時間後に40%吸収(動物)
タンナルビン「ヨシダ」	食後の方が効果が高い	①胆汁により分解をうけて薬効発揮
チラーヂンS錠50 μg	空腹時の方が吸収が良い	①空腹時の方が吸収が安定する、 ②胃酸分泌障害の患者で吸収率低下の報告有。
デパス錠0.5mg	食後の方が吸収が良い	①LogP2.5=脂溶性 ②エチゾラムは、pH4.0以下の酸性水溶液(胃液)では開環体へと変化し効力が減弱するが、アルカリ性の小腸に達すると再び閉環体に戻り、活性を持って小腸で吸収される 消化管からの吸収は良好。(動物)

医薬品名	吸収・効果などの影響予測	推測根拠
テフメチン細粒20% (セレキノン)	どちらでも問題ない	①pH1.1でのLogP-2=水溶性、pH6.8でのLogP1.99=脂溶性 消化管での吸収は速やか。1時間で94%(動物実験)
ドパコール錠100mg	空腹時の方が吸収が良い	①空腹時の方が吸収が早いとの報告あり。 ②LogP=水溶性 (LDopa)-2.39 (カルビドパ)-0.16
トラニラストカプセル100mg「CH」(リザベン)	食後の方が吸収が良い	①LogP2.9=脂溶性
ナーカリシン錠25mg(ユリノーム)	食後の方が吸収が良い	①推定LogP5.6=脂溶性
ハーフジゴキシシン錠0.125mg	食後の方が吸収が良い	①GER速度大で吸収過程に飽和がみられる可能性 ただし多量の食物繊維で吸収量低下の報告あり。
ビーエイ配合錠	食後の方が副作用リスク少ない	①副作用(胃腸障害)予防のため空腹時の投与は避けることが望ましいと添付文書に記載有
ビオフェルミン配合散	食後の方が効果が高い	①胃酸で失活との報告あり
フェノテロール臭化水素酸塩シロップ小児用0.05%「タナベ」(ペロテック)	食後の方が吸収が良い	①推定LogP1.4=脂溶性
フスコデ配合錠	食後の方が吸収が良い	①推定LogP=脂溶性(ジヒドロコデイン)2.2(クロルフェニラミン)0.9 (メチルエフェドリン)1.7
フラビタン錠5mg/10mg	食後の方が吸収が良い	①GER速度大で吸収過程に飽和がみられる可能性
プレドニゾン錠1mg(旭化成)	食後の方が副作用リスク少ない	①副作用(胃腸障害)予防のため空腹時の投与は避けることが望ましい ②推定LogP1.6=脂溶性
ホファン散10% (アストミン)	食後の方が吸収が良い	①推定LogP4.0=脂溶性

医薬品名	吸収・効果などの影響予測	推測根拠
ムコソルバンLカプセル 45mg	食後の方が吸収が良い	①推定LogP3.7＝脂溶性
ムコダイン錠250mg	どちらでも問題ない	①LogP1＝脂溶性。水溶性の偏りなし ②24時間吸収率90%以上と考えられる
メチコパール錠500μg 0.5mg	食後の方が吸収が良い	①唾液中の成分と結合し酸での分解が防がれる。 ②胃の内因子と結合して空腸下部で吸収
ラックビーR散 ラックビー微粒N 1%	食後の方が効果が高い	①胃酸で失活との報告あり
リネステロン散0.1% (リンデロン)	食後の方が副作用リスク少ない	①副作用(胃腸障害)予防のため空腹時の投与は避けることが望ましい
レスタミンAコーワ散10%	食後の方が吸収が良い	①LogP3.3＝脂溶性
ロキシソニン錠60mg	食後の方が副作用リスク少ない	①副作用(胃腸障害)予防のため空腹時の投与は避けることが望ましいと添付文書に記載有
ワーファリン錠1mg	どちらでも問題ない	①推定LogP2.4＝脂溶性 ただし、食後によって吸収速度はわずかに低下するが非常に吸収良好で空腹時、食後どちらでもほぼ100%吸収される。

LogP

n オクタノール/水分配係数を常用対数であらわしたもの。

基本的には正の値⇒脂溶性

負の値⇒水溶性

と判断できる。

食後規定あり

医薬品名	吸収・効果などの影響予測	推測根拠
セロクラール	食後の方が吸収が良い	①臨床試験を食後で行っている。 ②推定LogP4.2＝脂溶性
マグミット錠250mg	空腹時の方が効果が高い	胃酸で塩化マグネシウムとなった後、腸内で重碳酸塩となり薬効を発揮する。胃内のpHが低い方が利用率が高いと考えられる。
メリスロン錠6mg	食後の方が副作用リスク少ない	①H1受容体刺激作用有。

GER (胃内容物排出速度) :

薬物吸収の多くは小腸からであり、薬物吸収速度は胃から小腸に移行する速度に大きく影響を受ける。

GER が小さいとき、一般的に薬物吸収は遅れ、吸収が不完全になる。

逆に吸収が良好になる薬物もある。ゆっくり吸収部位に移動することで能動輸送機構の飽和が生じることなく吸収される。他には脂溶性食餌に薬物が溶解して、さらに胆汁分泌を促進したため薬物の分散・溶解が促進されることもある

考察

今回多方面から薬剤の吸収への影響を検討してみた。いくつかの薬剤では食事が薬剤の吸収へ影響を及ぼす可能性があることが分かったが、多くの薬剤では明確な根拠は得られなかった。

しかしながら水溶性・脂溶性を調べることで、そこから食事と薬剤の吸収についておおまかな予測を立てることは可能であると思われる、より良い服薬指導に生かせると考えている。

脂溶性、水溶性を調査するための手法として計算でLogPの値を求めてみることにしました。

PubChem

The screenshot shows the PubChem page for Warfarin (CID 54678486). The Canonical SMILES string is CC(=O)CC(C1=CC=CC=C1)C2=C(C3=CC=CC=C3OC2=O)O, which is circled in red. Below the SMILES string, there are sections for Related Records and Related Compounds with Annotation, showing Warfarin structures.

- ①最初に医薬品のSMILESを調べます。
今回はPubchemというサイトで調べてみました
- ②ページ頭にある検索窓に検索したい薬品名を入力します。
(今回はWarfarinを調べてみました)
- ③少し下の方にあるSMILESをコピー

VCCLAB

④ トップページ右側のALOGPS2.1をクリック

⑤ Pubchemで調べたSMILESを入力しSubmitをクリック

種々の推定LogP値がでますが今回はALogPを使用しました



Welcome to the ALOGPS 2.1 program!

Provide CAS RN or SMILES of a molecule and press the submit button

CC(=O)CC(C1=CC=CC=C1)C2=C(C3=CC=CC=C3OC2=O)O © VCCLAB 2007

Upload a file with molecule(s) in 48 formats

CC(=O)CC(C1=CC=CC=C1)C2=C(C3=CC=CC=C3OC2=O)O

CAS RN	81-81-2	formula	C19H16O4	MW	308.35
SMILES	<chem>CC(=O)CC(C1=CC=CC=C1)C2=C(C3=CC=CC=C3OC2=O)O</chem>				
logP (exp):	2.60	logS (exp):			
ALOGPs	2.41 <-0.19>	ALOGpS	-3.82 (47.17 mg/l)		
AC_logP	3.32 <+0.72>	AC_logS	-3.72 (58.48 mg/l)		
AB/LogP					
miLogP	3.03 <+0.43>	Average logS	-3.77		
ALOGP	2.66 <+0.06>				
MLOGP	3.20 <+0.60>				
KOWWIN	2.23 <-0.37>	AB/pKa (Base)			
XLOGP2					
XLOGP3	2.70 <+0.10>	AB/pKa (Acid)			
Average logP	2.79(+0.41) <+0.19>	PhysProp ref	Sangster's ref		
User's LogP LIBRARY	<input type="button" value="upload library"/>	User's LogS LIBRARY	<input type="button" value="upload library"/>		

The calculated results are available.

推測されたLogP