

各科診療科長
各科診療科副科長
各医局長 殿
各看護師長

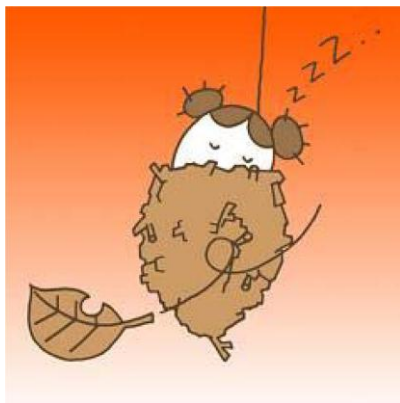
Drug Information News

平成24年11月20日

NO.233

目次

【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.295 -----	P1
* デノスマブ(遺伝子組換え)による重篤な低カルシウム血症について	
* 重要な副作用等に関する情報	
* 使用上の注意の改訂について	
【2】 添付文書の改訂 -----	P11
【3】 市販直後調査対象品目(院内採用薬) -----	P12
【4】 Q&A 薬物中毒について -----	P14
【5】 インシデント事例からの注意喚起 -----	P16
【6】 12月より長期投与可能となる医薬品について -----	P18



薬剤部HP (<http://www.oita-u.ac.jp/yakub/index.html>) に内容を掲載しています。

大分大学医学部附属病院薬剤部D1室
(内線:6108 E-mail:DI@oita-u.ac.jp)

【1】医薬品・医療機器等安全性情報 No. 295

*詳細は PMDA(医薬品医療機器総合機構)HP http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI295.pdf

1

デノスマブ（遺伝子組換え）による 重篤な低カルシウム血症について

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	デノスマブ（遺伝子組換え）	ランマーク皮下注120mg（第一三共）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品	
効能・効果	多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変	

1. はじめに

デノスマブ（遺伝子組換え）（ランマーク皮下注120mg：以下、本剤）は、破骨細胞の活性化に関与すると考えられているNF- κ B活性化受容体リガンド（Receptor activator for nuclear factor- κ B ligand：以下、RANKL）と結合することによって、骨破壊に起因する病的骨折等の骨関連事象の発現を抑制する、ヒト型モノクローナル抗体であり、国内においては平成24年1月に「多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変」の効能・効果で承認されています。

本剤投与による低カルシウム（以下、Ca）血症は、承認審査時に提出された臨床試験における発現状況を踏まえ、承認時より添付文書及び製造販売業者が作成した情報提供資料の「適正使用ガイド」において、注意喚起が行われています。

本剤の販売開始（平成24年4月17日）以降、平成24年8月31日までに約7300人に投与され、死亡例2例を含む32例の重篤な低Ca血症症例（平成24年8月31日時点）が報告されています。これらの情報を踏まえ、平成24年9月11日付で製造販売業者に対し安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を指示するとともに、更なる安全対策を講じたので、以下にその内容等について紹介します。

2. 本剤による低Ca血症について

(1)低Ca血症の発現状況について

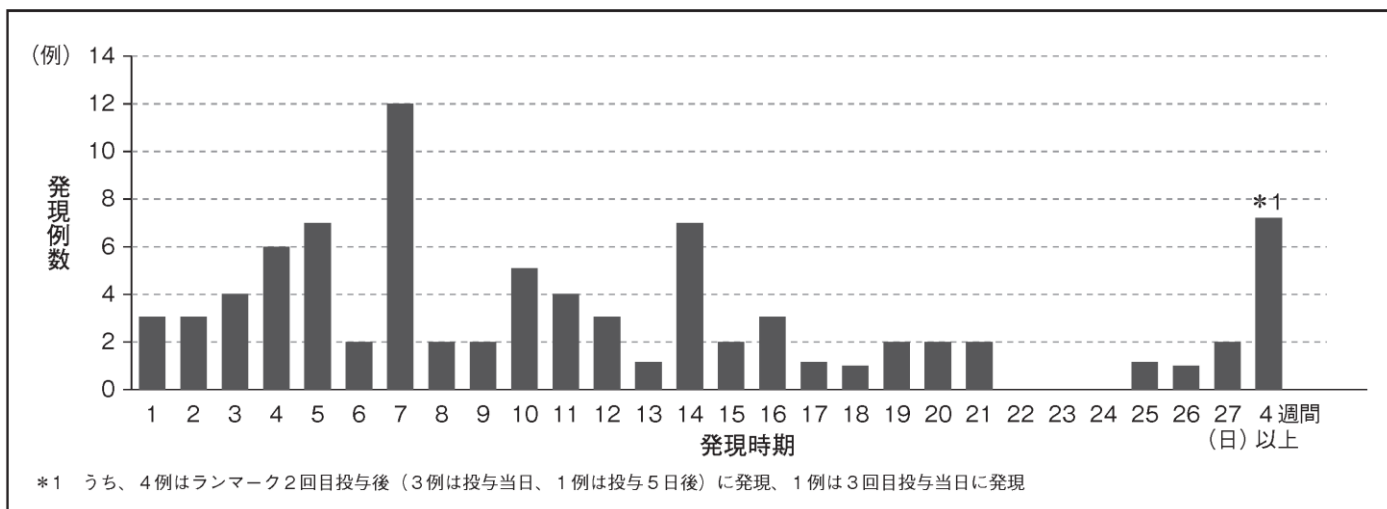
本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験では、低Ca血症の有害事象は、本剤群で9.6%（273/2841例）、対照群であるゾレドロン酸群で5.0%（141/2836例）報告されました。また、このうち重篤な低Ca血症は、本剤群で1.4%（41/2841例）、ゾレドロン酸群で0.6%（17/2836例）に認められており、本剤投与による低Ca血症は、ゾレドロン酸投与と比較して発現率及び重篤度が高い傾向を示しました²⁾。

本剤の製造販売開始後には、平成24年8月31日までに、死亡例2例を含む32例の重篤な低Ca血症症例が報告されました。

また、平成24年8月31日までに製造販売業者が入手した、非重篤症例も含めた91例の低Ca血症症例のうち、本剤投与開始から低Ca血症発現までの日数に関する情報が得られた85例において、低Ca血症の副作用の発現時期は、

図1³⁾ のとおりでした。

図 1 低Ca血症発現までの日数



本剤による低Ca血症は治療開始後数日から発現する可能性が示されており、本剤投与後は頻回に血液検査を行い、観察を十分に行う必要があります。

(2) CaとビタミンD補充の必要性について

本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験の治験実施計画書では、「全ての患者に対して、治験期間中に高Ca血症が認められない限り、毎日少なくとも500mgのCa及び400IUの天然型ビタミンDの補充を強く推奨する。」と規定されていました。3つの第Ⅲ相試験の結果、Ca又はビタミンDの補充を受けなかった患者では、補充を受けた患者と比較して、低Ca血症の発現率及び重篤度が高くなる傾向が認められました（表1参照）²⁾。

表 1 第Ⅲ相試験におけるCa又はビタミンD補充の有無別による、有害事象としての低Ca血症^{*1}の発現状況

低 Ca 血症	Ca 又はビタミン D 製剤 補充あり ^{*2}	Ca 及びビタミン D 製剤 補充なし ^{*3}
	本剤群：2374 例 ^{*4} 発現例数 (%)	本剤群：467 例 ^{*4} 発現例数 (%)
全 Grade	126 (5.3)	147 (31.5)
Grade 3	48 (1.9)	24 (6.7)
Grade 4	9 (0.4)	7 (2.0)

*1 アルブミン補正血清 Ca 値の低下

*2 低 Ca 血症発現後に、初めて経口 Ca 又は経口ビタミン D の投与を受けた患者を除き、試験期間中のいずれかの時期に経口 Ca 又は経口ビタミン D の投与を受けた患者

*3 経口 Ca 及び経口ビタミン D のいずれの投与も一度も受けなかった患者及び低 Ca 血症発現後に、初めて経口 Ca 又は経口ビタミン D の投与を受けた患者

*4 本試験における組み入れ症例のうち、安全性解析対象症例数

また、本剤の市販後に報告された、死亡例を含む低Ca血症症例において、ビタミンDが投与されていない症例や、Caが投与されているものの、その投与量が不足している症例など、Ca及びビタミンDの補充が十分でないと考えられる症例が複数認められています³⁾。

そのため、重篤な低Ca血症の発現を軽減するためには、Ca及びビタミンDの補充を徹底することが必要です。投与するビタミンDについては、①臨床試験では天然型ビタミンDが使用されたため、活性型ビタミンDを使用した臨床試験データがないこと、②一般に、漫然とした活性型ビタミンDの投与は高Ca血症を引き起こすおそれがあり、また、本剤を使用する患者は骨転移を有しているために、高Ca血症を起こしやすい状態であることから、活性型でなく天然型のビタミンDを用いることが必要です。

ただし、現時点で、天然型ビタミンD製剤は医療用医薬品としては供給されていないので、適切な一般用医薬品を購入のうえ服用するよう、患者への指導が必要です。

なお、腎機能障害患者に対するCa及びビタミンDの補充については次項の注意が必要です。

(3) 腎機能障害患者に対する本剤投与時の注意について

国内市販後に報告された低Ca血症症例の中には、重度の腎機能障害を有していると考えられる症例も含まれていました³⁾。

本剤の承認審査時に提出された3つの第Ⅲ相試験では、クレアチニンクリアランス値が30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外されており、重度の腎機能障害患者における使用経験は極めて限られています²⁾。腎機能障害患者を対象とした試験としては海外第Ⅰ相試験が実施されています。その結果、腎機能障害は本剤の薬物動態には影響を及ぼさず、腎機能障害患者に本剤を投与する際に用量を調節する必要はないと判断されていますが、この試験における有害事象としての低Ca血症の発現率は、クレアチニンクリアランス値が30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者(29.4%:5/17例)において、軽度及び中等度腎疾患患者並びに腎機能正常者(13.2%:5/38例)と比較して高いことが示されています²⁾。以上より、重度の腎機能障害患者では、本剤の慎重な投与が必要です。

また、一般に、腎機能障害患者や腎不全患者は、慎重な電解質管理が必要な状態であり、このような患者に本剤を投与する場合には、血液及び尿中のCaやリンを測定するなど、慎重な評価を行った上で、Ca投与の必要性や、Ca投与量の調整を行う必要があります。また、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されている場合もあるため、腎機能障害の程度に応じて、天然型ビタミンDではなく、活性型ビタミンDを補充することが必要となります。

腎機能障害患者に本剤を投与する場合には、必要に応じて腎臓の専門医に相談を行うことも考慮して、電解質の適切な評価と管理を行い、本剤のより慎重な投与をお願いします。

3. 注意事項について

以上を踏まえ、本剤の使用に当たっては、以下の事項に特に注意して適正使用をお願いします。

- ① 投与前に、血清補正Ca値を確認し、低Ca血症が認められた場合には、是正を行ってから投与を開始してください。
- ② Ca及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与してください。
- ③ 投与後、頻回に血清Caを測定してください。
- ④ 重度の腎機能障害患者では低Ca血症をおこすおそれが高いため、慎重に投与してください。
- ⑤ 低Ca血症が認められた場合には、Ca及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、Caの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行ってください。

ビタミンDの投与に際しては、天然型ビタミンDが、現時点では、医療用医薬品として供給されておらず、一般用医薬品を薬局等で患者自身が購入し服用する必要があるため、患者への十分な説明と服用の確認を適切に実施してください。

本剤の使用中は、低Ca血症に限らず、様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

なお、現在の添付文書では、【警告】、【用法・用量に関連する使用上の注意】、【慎重投与】、【重要な基本的注意】、【重大な副作用】及び【臨床成績】の項において低Ca血症に関する注意が記載されています。(平成24年9月11日付の使用上の注意の改訂箇所は本号の「2. 重大な副作用等に関する情報」を参照)

〈参考文献〉

- 1) 安全性速報(ブルーレター) : ランマーク®皮下注120mgによる重篤な低カルシウム血症について

<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/file/20120911freyno1.pdf>

2) 平成 23 年 11 月 24 日付審査報告書 ランマーク皮下注 120mg

http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200013/430574000_22400AMX00035000_A100_4.pdf

3) ランマーク皮下注 120mg 適正使用ガイド：第一三共株式会社

https://www.daiichisankyo.co.jp/med/contents/announce/0001347498291804/pdf/yp_ranmark_sep13.pdf

(医療関係者向け情報のホームページが表示されます。)

2

重要な副作用等に関する情報

平成24年9月11日及び9月25日に改訂を指導された医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

① デスノマブ（遺伝子組み換え）

販売名(会社名)	ランマーク皮下注120mg【試用】（第一三共）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能・効果	多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告]

本剤の治療開始後数日から、重篤な低カルシウム血症があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。本剤の投与に際しては、頻回に血液検査を行い、観察を十分に行うこと。本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、カルシウム及びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。

重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため、慎重に投与すること。本剤投与後に低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用するなど、適切な処置を速やかに行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくともカルシウムとして500mg及び天然型ビタミンDとして400IUの投与を行うこと。ただし、腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、腎機能障害の程度に応じ、ビタミンDについては活性型ビタミンDを使用するとともに、カルシウムについては投与の必要性を判断し、投与量を適宜調整すること。

[慎重投与]

重度の腎機能障害のある患者〔低カルシウム血症を起こすおそれがある。本剤の第Ⅲ相臨床試験では、クレアチニン・クリアランス値が30mL/min未満の重度腎疾患患者及び透析の必要な末期腎不全患者は対象から除外されており、本剤の使用経験が少ない。〕

〈参考〉

直近約5ヵ月間（販売開始～平成24年8月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・低カルシウム血症：32例（うち死亡2例）

関連企業が推定したおおよその使用患者数：約7300人（販売開始から平成24年8月31日）

販売開始：平成24年4月

② テトラコサクチド酢酸塩（0.5mg製剤）

販売名(会社名)	コートロシンZ筋注0.5mg（第一三共）
薬効分類等	脳下垂体ホルモン剤
効能・効果	副腎皮質機能検査、點頭てんかん、気管支喘息、関節リウマチ、ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモンを除く他剤が無効で、副腎皮質ホルモン療法が不適当な場合に限る）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

本剤投与中に水痘に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

- 1) 本剤投与前に水痘の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 2) 水痘の既往のない患者においては、水痘への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。
- 3) 水痘の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘を発症する可能性があるので留意すること。

[副作用（重大な副作用）]

誘発感染症、感染症の増悪：誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

〈参考〉

直近約3年6ヵ月間（平成21年4月1日～平成24年9月6日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・感染症関連症例：1例（うち死亡1例）

関連企業が推定したおおよその使用患者数：約1000人（平成23年度）

販売開始：昭和45年6月

③ レボカバスチン塩酸塩

① レボカバスチン塩酸塩（点眼剤）

販売名(会社名)	リボスチン点眼液0.025%（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	眼科用剤
効能・効果	アレルギー性結膜炎

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用（重大な副作用）]

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、顔面浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

② レボカバスチン塩酸塩（点鼻剤）

販売名(会社名)	リボスチン点鼻液0.025mg 112噴霧用（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	耳鼻科用剤
効能・効果	アレルギー性鼻炎

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用（重大な副作用）]

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、顔面浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

〈参考〉

直近約3年間（平成21年4月1日～平成24年7月22日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・ショック、アナフィラキシー関連症例：1例（うち死亡0例）

関連企業が推定したおおよその使用患者数：①約249万6000人（平成23年度）

②約19万3000人（平成23年度）

販売開始：①平成13年1月

②平成11年11月

3

使用上の注意の改訂について (その240)

平成 24 年 9 月 25 日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「2 重要な副作用等に関する情報」で紹介したものを除く。）について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

1. 〈鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤〉

ジクロフェナクナトリウム（外皮用剤）

〔販売名〕

ボルタレンゲル 1%（同仁医薬化工）

〔副作用（重大な副作用）〕

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 〈精神神経用剤〉

炭酸リチウム

〔販売名〕

リーマス錠 100、同 200（大正製薬）

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

過量投与による中毒を起こすことがあるので、投与初期又は用量を増量したときには維持量が決まるまでは 1 週間に 1 回をめぐに、維持量の投与中には 2～3 ヶ月に 1 回をめぐに、血清リチウム濃度の測定結果に基づきトランプ値を評価しながら使用すること。なお、血清リチウム濃度を上昇させる要因（食事及び水分摂取量不足、脱水を起こしやすい状態、非ステロイド性消炎鎮痛剤等の血中濃度上昇を起こす可能性がある薬剤の併用等）や中毒の初期症状が認められる場合には、血清リチウム濃度を測定すること。

〔重要な基本的注意〕

本剤で Brugada 症候群に特徴的な心電図変化（右側胸部誘導：V₁～V₃ の coved 型 ST 上昇）が顕在化したとの報告がある。なお、それに伴う心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮等が発現することがあるので、Brugada 型心電図が疑われた患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。

〔患者及びその家族への注意〕

患者及びその家族に、本剤投与中に食事及び水分摂取量不足、脱水を起こしやすい状態、非ステロイド性消炎鎮痛剤等を併用する場合等ではリチウム中毒が発現する可能性があることを十分に説明し、中毒の初期症状があらわれた場合には医師の診察を受けるよう、指導すること。

〔副作用（重大な副作用）〕

急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群：急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、腎機能検査（血中クレアチニン、血中尿素窒素、尿蛋白等の測定）を行うなど、観察を十分に行い、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。

甲状腺機能低下症、甲状腺炎：甲状腺機能低下症、甲状腺炎があらわれることがあるので、甲状腺機能検査（血中TSH、血中遊離T₃、血中遊離T₄等の測定）を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

副甲状腺機能亢進症：副甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、血清カルシウムの測定を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

3. 〈不整脈用剤〉

シベンゾリンコハク酸塩

[販売名]

シベノール錠 50mg（アステラス製薬）

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[副作用（重大な副作用）]

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、血圧低下、発疹、浮腫等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

循環不全による肝障害：本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害（トランスアミナーゼ、LDHの急激な上昇を特徴とするショック肝）があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、早急にドパミンの投与等心機能改善のための処置を行うとともに、必要に応じ肝庇護療法など適切な処置を行うこと。なお、このような症例では、腎障害を伴うことがある。

肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 〈血圧降下剤〉

アリスキレンフマル酸塩

[販売名]

ラジレス錠 150mg（ノバルティスファーマ）

[副作用（重大な副作用）]

アナフィラキシー：アナフィラキシー（喘鳴、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 〈甲状腺、副甲状腺ホルモン剤〉

プロピルチオウラシル

[販売名]

プロパジール錠 50mg（中外製薬）

[副作用（重大な副作用）]

アナフィラキシー：アナフィラキシー（そう痒、発疹、顔面浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

6. 〈代謝拮抗剤〉

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

[販売名]

ティーエスワン配合カプセル T20、同配合カプセル T25、同配合顆粒 T20【科限】、同配合顆粒 T25【科限】（大鵬薬品工業）

〔副作用（重大な副作用）〕

急性腎不全、ネフローゼ症候群：急性腎不全、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

涙道閉塞：涙道閉塞があらわれ、外科的処置に至った例が報告されている。流涙等の症状があらわれた場合には、眼科的検査を実施するなど適切な処置を行うこと。

7. 〈抗ウイルス剤〉

テラプレビル

〔販売名〕

テラビック錠 250mg【科限】（田辺三菱製薬）

〔副作用（重大な副作用）〕

血液障害（汎血球減少、無顆粒球症、好中球減少、血小板減少、白血球減少）：高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8. 〈その他の生物学的製剤〉

トシリズマブ（遺伝子組換え）

〔販売名〕

アクテムラ点滴静注用 80mg【科限】、同 200mg【科限】（中外製薬）

〔重要な基本的注意〕

抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

【2】添付文書の改訂

[illegible]

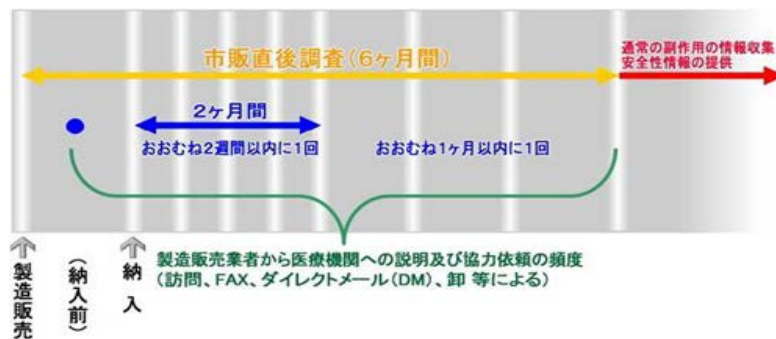
【3】市販直後調査対象品目(院内採用薬)

市販直後調査とは・・・

新医薬品がいったん販売開始されると、治験時に比べてその使用患者数が急激に増加するとともに、使用患者の状況も治験時に比べて多様化することから、治験段階では判明していなかった重篤な副作用等が発現することがあります。このように新医薬品の特性に応じ、販売開始から6ヵ月間について、特に注意深い使用を促し、重篤な副作用が発生した場合の情報収集体制を強化する市販直後調査は、市販後安全対策の中でも特に重要な制度です。

現在実施中の市販直後調査については下記の通りです。

副作用・感染症の報告については薬剤部DI室(内線6108)にご連絡ください。



商品名 会社名	一般名	調査開始日	備考
ペンレステープ18mg マルホ	リドカイン	平成24年6月22日	効能 「伝染性軟属腫摘除時の疼痛緩和」
リリカカプセル25mg, 75mg, 150mg ファイザー	プレガバリン	平成24年6月22日	効能 「線維筋痛症に伴う疼痛」
ネキシウムカプセル20mg 第一三共	エソメプラゾール マグネシウム水和物	平成24年6月22日	効能 「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」
イメンドカプセル80mg, 125mg 小野薬品工業	アプレピタント	平成24年6月22日	用法 「小児(12歳以上)」
ジスロマック点滴静注用500mg ファイザー	アジスロマイシン水和物	平成24年6月22日	効能 「骨盤内炎症性疾患」
レグナイト錠300mg アステラス製薬	ガバペンチン エナカルビル	平成24年7月10日	
スーテントカプセル12.5mg ファイザー	スニチニブ	平成24年8月10日	効能 「膵神経内分泌腫瘍」

シムビコートタービューヘイラー 60吸入 アストラゼネカ	ブデソニド/ ホルモテロールフマル酸塩水和物	平成24年8月10日	効能 「慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)」
ソナゾイド注射用16 μ L 第一三共	ペルフルブタン	平成24年8月10日	効能 「超音波検査における乳房腫瘍性病変の造影」
ユナシン-S静注用1.5g ファイザー	スルバクタムナトリウム/ アンピシリンナトリウム	平成24年8月10日	効能 「肺炎球菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス」 用法 「重症感染症」
ストラテラカプセル10 mg 日本イーライリリー	アトモキセチン塩酸塩	平成24年8月24日	効能 「成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)」
イモバックスポリオ皮下注 サノフィ・アベンティス	不活化ポリオワクチン (ゾークワクチン)	平成24年8月31日	
ゾシン静注用4.5 大正富山医薬品	タゾバクタムナトリウム/ ピペラシリンナトリウム	平成24年9月28日	効能 「腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎及び胆管炎」
プラビックス錠75mg サノフィ・アベンティス	クロピドグレル硫酸塩	平成24年9月28日	効能 「末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制」

【4】Q&A 薬物中毒について

平成 24 年 10 月から当院では救命救急センターが稼動し、県内全域における救急医療が開始されました。2011 年の全国における救急搬送人員は 510 万人を超え、3 年間で増加傾向にあります。その中でも、中毒患者の割合は全国の救命救急センターの入院患者の 4～8%に達しており、対応する機会が多くなると考えられます。今回、救急搬送される様々な要因のうち、薬物中毒についてまとめたのでお知らせします。

1. 起因物質

下の表に、一般人と医療機関から 2011 年に日本中毒センターに通報された中毒起因物質を品目ごとに分類しました（表 1）。この表から、医療機関においては家庭用品や医薬品の中毒が全体の大部分を占めていることがわかります。発生頻度が最も多いのは小児のタバコの誤飲ですが、入院加療を必要とする中等症以上の中毒は圧倒的に医薬品中毒が多く、なかでも睡眠薬、向精神薬が多いです。特に、本邦では多種類の薬剤が処方されることが多く、中毒例でも多剤の服用例が多くなっています。また反復して過量摂取する例が多いのも特徴です。

表 1. 起因物質別 受診件数と連絡者の内訳

起因物質別	受診件数			
	一般市民	医療機関	その他	合計
家庭用品	21079	1530	533	23142
医薬品	9013	1468	187	10668
医療用医薬品	5822	1078	146	7046
一般用医薬品	3191	390	41	3622
工業用品	678	323	60	1061
自然毒	557	116	44	717
農業用品	191	299	15	505
食品、他	587	120	18	725
計	32105	3856	857	36818

家庭用品： 洗剤・漂白剤、化粧品、殺虫剤・防虫剤、乾燥剤類、食品・嗜好品、燃料類・火薬、その他

医薬品： 催眠鎮静剤、抗てんかん剤、精神神経用剤、解熱鎮痛消炎剤、循環器用剤、アレルギー用剤、呼吸器官用薬、消化器官用薬、化学療法剤・抗生剤、外皮用薬、乱用薬物、その他

工業用品： 有機溶剤、有毒ガス、重金属、酸・アルカリ、樹脂硬化剤、その他

自然毒： 植物毒、キノコ、動物毒（咬刺傷、水生生物）

農業用品： 殺虫剤、殺菌剤、除草剤、燻蒸剤、殺鼠剤

2. 中毒物質分析

毒薬物による急性中毒が起こる背景には自殺企図、誤飲、事故による曝露や事件などが考えられますが、私たちの身近に存在する毒薬物は上述の通り種類が多いため、そのすべてについて定性（原因物質の特定）や定量（原因物質の血中濃度測定）分析を行うことは現実的に難しいと考えられています。したがって、通常は患者や家族、救急隊などの複数の関係者から詳細を聴取し、薬毒物を推定し、推定薬毒物を念頭に置いた治療を行っています。しかし、摂取した薬毒物の情報が希薄な場合、摂取したと推定される薬毒物と臨床症状に矛盾がある場合は機器分析を行う必要があります。分析が臨床上有用である具体的な毒薬物は日本中毒学会によってピックアップされています（表 2）。致死率の高い物質、服用頻度の多い物質、解毒・拮抗剤の存在する物質および定量分析に臨床的意義がある物質が選定されています。

表 2. 日本中毒学会が提言する「分析が有用な薬毒物 15 品目」とその選定根拠

薬毒物名	中毒死	分析頻度	解毒・拮抗剤の有無（品目）	定量分析の意義
メタノール		多い	有（エタノール）	解毒拮抗剤投与、特異的治療の判断が可能
バルビタール酸	多い	多い	無	特異的治療の判断が可能
ベンゾジアゼピン系	多い	多い	有（フルマゼニル）	
ブロムワレリル尿素	多い	多い	無	
三・四環系抗うつ薬	多い	多い	無	
アセトアミノフェン		多い	有（N-アセチル L-システイン）	解毒拮抗剤投与の判断が可能
サリチル酸		多い	無	特異的治療の判断が可能
テオフィリン			無	特異的治療の判断が可能
有機リン系殺虫剤	多い	多い	有（アトロピン、PAM）	
カーバメート系殺虫剤	多い		有（アトロピン）	
グルホシネート	多い		無	重症化の推定と予防的治療の判断が可能
パラコート・ジクワット	多い		無	解毒拮抗剤投与、特異的治療の判断が可能
ヒ素			有（BAL）	
青酸化合物			有（亜硝酸アミル、チオ硫酸ナトリウム）	
メタンフェタミン	多い	多い	無	

3. 当院採用の解毒・拮抗剤

救命救急センターの稼動に伴い、中毒患者の増加が想定されるため、当院採用の解毒・拮抗剤に分類されている医薬品について適応症、用法および作用機序についてまとめましたのでご参照下さい（表 3）。

表 3. 当院採用の解毒・拮抗剤

薬剤名	適応症	用法	作用機序
アセチルシステイン内服液 17.6%「ショーワ」 (アセチルシステイン)	アセトアミノフェン過量 摂取	初回:140mg/kg(本剤またはソフト ドリンク又は水で希釈して)次いで その4時間後から4時間毎70mg/kg を17回、計18回経口投与	本剤はアセトアミノフェンの代謝に関与 するグルタチオンの前駆体として働き、 解毒作用を示す。
デトキソール静注液2g (チオ硫酸ナトリウム)	シアン中毒 ヒ素剤中毒	シアン中毒:1回12.5～25g静注 ヒ素剤中毒:1日1～2g静注	ミトコンドリア内の酵素ロダナーゼによ り、シアンと本剤が反応し、尿中に排 泄されやすいチオシアン酸塩を生成す る。
パム静注500mg (プラリドキシムヨウ化物)	有機リン剤中毒	1回1gを徐々に静注	有機リン剤中毒時にリン酸エステルを コリンエステラーゼより離脱させ、コリン エステラーゼ酵素活性を回復させる。
バル筋注100mg「第一三共」 (ジメルカプロール)	ヒ素・水銀・鉛・銅・金・ ビスマス・クロム・アン チモン中毒	通常:1回2.5mg/kgを1日目は6時 間ごとに4回筋肉内注射し、2～6日 間は毎日1回2.5mg/kgを筋肉内注 射 重症緊急の中毒症状:1回 2.5mg/kgを最初の2日間は4時間 ごとに1日6回、3日目には1日4回、 以降10日間あるいは回復するまで 毎日2回筋肉内注射	金属と結合して体外への排泄を促進 し、阻害されていた酵素の活性を回復 する。
ブライアン点滴静注1g (エデト酸カルシウムナトリ ウム水和物)	鉛中毒	成人:1回1gを250～500mLの5%ブ ドウ糖注射液又は生理食塩液で希 釈し約1時間かけて静脈内に点滴 注射。最初の5日間は1日2回、そ の後必要があれば2日間休業して 更に5日間点滴注射 小児:体重15kg当たり0.5g以下、1 日2回点滴静注(15kg当たり1日1g 以下)	各臓器、血液中において Pb^{2+} と結合 し、 Ca^{2+} との置換作用により水溶性の 鉛錯塩となり、特異的に Pb^{2+} を体外へ 排泄する。

(参照)

日本中毒情報センターHP: <http://www.j-poison-ic.or.jp/>

薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト

薬毒物分析実践ハンドブック

総務省消防庁「平成23年の救急出動件数等（速報）」

【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 24 年 10 月の院内インシデント報告事例の中から、医薬品を安全に使用するために注意すべき事例などを挙げています。

血管外漏出（抗悪性腫瘍剤以外）について

薬剤の血管外漏出は、時に痛みを伴う皮下硬結や、難治性の皮膚潰瘍の原因となります。今回、血管外漏出を予防するためのポイント、抗悪性腫瘍剤以外の薬剤における対処・治療法をまとめました。

（抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の対処法は、薬剤部ホームページ参照）

【抗悪性腫瘍剤以外の薬剤の分類】

<高浸透圧薬>

浸透圧が高いほど組織破壊が起こる可能性が高くなる。

例：ビーフリード輸液、カロナリー輸液等

<血管収縮薬>

細胞に酸素欠乏状態が生じ、壊死を引き起こす可能性がある。

例：ボスミン注、ノルアドレナリン注等

<電解質補正薬>

細胞膜の働きを阻害して皮膚傷害をきたす可能性がある。

例：カルチコール注射液、フェジン静注等

<強アルカリ性>

薬剤が周囲に浸透しやすいため、広範囲の組織傷害をきたしやすい。

例：ボスミン注、ノルアドレナリン注等

<その他>

レミナロン注射用（濃度依存的に血管内皮細胞を障害）等

表 血管外漏出に注意すべき注射薬と症状の例

商品名	血管外漏出により生じることがある症状							
	壊死	疼痛	発赤	腫脹	炎症	潰瘍	硬結	その他
アレピアチン	○	○	○	○	○			皮膚の変色、浮腫
イノバン	○						○	
エホチール	○							
カルチコール								組織内石灰沈着
造影剤		○						水疱、血管痛
ドブトレックス、ドブポン	○		○	○				
コアヒビター、フサン	○				○			
ネオフィリン	○	○						
バンコマイシン	○							
フェジン		○		○				色素沈着、知覚異常
フローラン								組織障害
プロボフォール、ディプリバン	○	○		○				血腫
ボスミン、ノルアドレナリン	○							
メイロン	○				○			
レミナロン	○		○		○	○	○	血管痛

血管外漏出を予防するためのポイント

- ・血管外漏出の危険性を説明し、投与中に少しでも違和感があれば患者に知らせてもらい早期発見に努める。
- ・輸液が血管外漏出した場合のことも考慮し、事前に輸液の成分（配合剤も含む）、浸透圧等をチェックする。
- ・留置針を使用し固定部が観察出来る透明なテープ類を使用する。
- ・末梢ラインはなるべく太い静脈を使用する。手背部、手関節部、肘関節部はできるだけ避ける。
- ・ラインを確保したら、静脈血の逆流を確認すると同時に、生理食塩液や制吐薬などの混合調製された輸液を滴下し、漏出のないことを確認する。
- ・投与中はできるだけ患者に安静に努めてもらう。特に治療初回の場合、輸液ポンプや点滴スタンドを実際に示しながら移動時の注意点など指導する。
- ・滴下速度を確認し、低下している場合には血液の逆流の有無を確認する。
- ・穿刺部位およびその周囲、走行血管の色調の変化に注意する。
- ・投与が終了したら生理食塩液などでフラッシュを行い、注意して抜針する。

下表にアメリカ輸液看護師協会の血管外漏出評価スケールを記載しているので参考にしてください。

表 血管外漏出評価スケール（アメリカ輸液看護師協会）

グレード		臨床の基準
0	・症状なし	
1	・蒼白な皮膚 ・冷感	・2.5cm未満の浮腫 ・疼痛の有無は問わない
2	・蒼白な皮膚 ・冷感	・2.5～15cm未満の浮腫 ・疼痛の有無は問わない
3	・透けてみえる蒼白な皮膚 ・冷感 ・しびれ	・肉眼的に広範囲な浮腫(15cm以上) ・軽度から中等度の疼痛
4	・透けてみえる蒼白な皮膚 ・皮膚の変色、皮下出血、腫脹 ・皮膚に深い圧痕をつくる浮腫 ・血液製剤、炎症性または壊死性製剤の漏出(量は問わない)	・皮膚が硬くなる漏れ ・肉眼的に広範囲な浮腫(15cm以上) ・循環障害 ・中等度から重度の疼痛

対処・治療法

漏出の徴候が認められた場合には、直ちに投与を中止する。留置針を抜く前に、チューブ内や針に残存する薬剤を除去する目的で、3～5mlの血液を吸引し、組織に浸潤している薬剤をできる限り回収する。注射筒を引き戻してルート内を陰圧にしながら針を抜き、ルートを抜去する。

患肢挙上および冷罨法を行い、キシロカインなどの局所麻酔剤の投与を行う。

冷罨法のポイント

薬剤（一般の輸液剤・抗生剤など）が漏出した場合は、腫脹などの軽減に冷罨法が効果的であると報告されています。

20℃前後の冷罨法を漏出直後に行うことで、炎症反応が軽減します。3時間程度は継続して冷やしたほうが効果的ですが、30分間でも効果がみられています。20℃前後という温度は、患者が心地よいと感じる温度です。冷やしすぎには注意してください。また、水分が直接皮膚に触れると浸軟を引き起こし、傷害が悪化する可能性があるため、濡らさないように注意が必要です。

※対処・治療法として温罨法が薬剤を早期に吸収させる目的で行われることもあります。温罨法によって薬剤の血中濃度は上昇しますが、薬剤により傷害された皮膚組織を温めることで炎症反応が促進され、傷害が拡大するという報告もされているため、症状や薬剤に応じ対応してください。

（参考：Expert Nurse 2012年6月号）

【6】 12月より長期投与可能となる医薬品について

平成24年12月より、下記に示す院内採用品が長期投与可能となります。

処方及び使用の際には添付文書をご確認下さい。

採用薬	成分	効能・効果
イムセラカプセル 0.5mg(患限)	フィンゴリモド塩酸塩	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
テラビック錠 250mg(科限)	テラプレビル	セログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b))のC型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 (1)血中 HCV RNA 量が高値の未治療患者 (2)インターフェロン製剤の単独療法、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者
【試】 ムコスタ点眼液 UD2%	レバミピド	ドライアイ