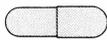


山形県病薬

D
I
news



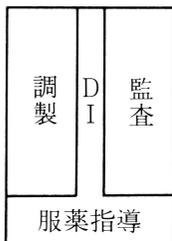
No.1



山形県病院薬剤師会D I 委員会編

◆表紙

島津憲一



各分画は調製、監査、服薬指導、D Iを表わしている。
調剤の三要素の中央にD Iを配し、調剤におけるD Iの
役割、重要性を表現した。

発刊にあたって

山形県病院薬剤師会 会長 大橋 克也

山形病薬の活動も年々活発になり、すでに会員数も250名を超えるに至った。その中において昭和61年から発足したD I委員会も着実な活動を続け、63年度からは県内ネットワーク化の第一歩を踏み出し、ブロック毎に、D I委員を配するまでに至った。

この山形病薬D I委員会においては、幅広い問題に取り組んでいるが、特に最近頻発している医薬品の重要な副作用の事例については、即時対応し、すでに10回以上のD Iニュースを迅速に会員施設に送っている。

この間における、山形大学医学部附属病院薬剤部を中心とする委員諸氏の大きい労苦と、それを克服している使命感とを、サイドから見ても、ひしひしと伝わってくるのを常に感じている。

それだけに、この度、今までの速報のうち、63年度分をまとめて「山形病薬D Iニュース」として発刊することに漕ぎつけたことは、制約された予算の中での努力の表われとして非常に感慨深いものがある。

さて、病院薬剤師の守備範囲は近年益々、質的にも量的にも拡大されてきている。

いま、薬剤師に期待される業務内容がより高度になるか、ならないかは、吾々自身の努力による他はないと思う。

この時にあたり、精選され、説得力のある情報伝達は、より一層、薬剤師としての活動に力となるものと思われる。

この冊子が会員の“よい手引”となることを心から希いながら、発刊の言葉とします。

目 次

血液製剤の加熱処理条件について.....	1
薬物血中濃度測定について.....	9
ファンギゾンシロップ含嗽療法の効果は如何に.....	18
アロプリノールによる再生不良性貧血について.....	22
市販コルチコステロイド外用剤の分類.....	26
金チオリンゴ酸ナトリウム(シオゾール)による間質性肺炎について.....	28
ホバンテン酸カルシウム製剤の代謝性アシドーシスについて.....	33
経口腸管洗浄液 Golytely	38
ファモチジンによる汎血球減少をどのように受け止めるべきか.....	41
ヴェノピリンの副作用について.....	44
ーショックを含む副作用に関する調査結果とその対策ー	

血液製剤の加熱処理条件について

山形大学医学部附属病院薬剤部 東海林 徹

〔はじめに〕

血液製剤による肝炎あるいはAIDS感染の問題は、大きな社会問題となっており、各製薬会社とも製品の安全性には十分配慮しているところである。それにもかかわらず、昭和63年2月26日付けの新聞に「加熱血液製剤で肝炎」、次いで27日には「加熱血液製剤でエイズに感染」という見出しで第一面に報道された。またフィブリノーゲン-HTは加熱処理されているにもかかわらず、肝炎が発症したという症例が製薬会社より報告された。安全性を約束されたかのように思われた加熱処理製剤の相次ぐウイルス感染の発症には何が問題なのであろうか。今回県病薬DI委員会ではこれら血液製剤の安全性と問題点について、加熱処理条件を中心に文献上の調査を行ったので、その結果を報告する。

1. 血液製剤の加熱の必要性について

以前から輸血によって肝炎に感染することがしばしば経験され、その原因としてウイルスが関与することが知られていた。このことを考慮して、コーン博士が1944年に血液を各成分に分画する方法を確立した¹⁾。次いで1945年、アメリカの National Research Council Subcommittee on Blood Substitutesはコーン分画されたアルブミン製剤中のウイルスを不活化させる条件として、液状のまま60℃、10時間加熱を提唱した。以来、現在までに液状加熱処理されたアルブミン製剤の投与を受けた患者に肝炎が発症した例が1例もないことより、加熱処理の有用性が認められていると同時に液状で60℃10時間加熱処理条件がウイルス不活化の一つの目安となった。

2. 血液凝固第Ⅷ因子および第Ⅸ因子製剤が加熱処理の対象となる理由は？

ウイルスはエタノール処理でも不活化されることより、コーン分画方法(資料1)自体にウイルス不活化作用がある。しかし、第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤は、エタノール処理を施さない最初のfractionに分画される。従って、ウイルスを不活化する手段としては、加熱処理が必須となる。このことは、未加熱処理製剤を使用していた時点で、血友病患者は常にウイルス感染の危険にさらされていたことを意味する。実際、未加熱処理製剤を投与された患者がAIDSあるいは肝炎に感染したという事実がある。その後、加熱処理製剤が開発されるに従い、AIDSあるいはB型肝炎ウイルスによる感染が減少したことも事実である。

現在とられている加熱処理には次の3つの方法がある。1つは製剤を凍結乾燥させた後に60℃～70℃程度で加熱する方法であり、乾燥加熱処理と言われている。2つ目は、1200ミリバール以上の圧力をかけ加熱する方法であり、加圧蒸気加熱処理と言われている。3つ目は、液状のまま60℃で加熱する方法で、液状加熱処理と言われている。

3. 乾燥加熱処理条件とその問題点

AIDSウイルス (Human Immunodeficiency Virus: HIV) は比較的熱に弱いことより、アメリカのCDC (Center for Control, 国立防疫センター) は血友病因子製剤に熱処理を施すように勧告した^{2,3)}。以来、HIVに対する加熱製剤の安全性は確立したものと思う。一方、肝炎ウイルスに対する問題はまだ未解決の部分もあるので、ここでは肝炎ウイルスの不活化の問題を取り上げる。

日本における乾燥加熱処理製剤の肝炎ウイルス不活化条件としては、60℃, 72時間あるいは65℃, 96時間の2つの条件が製薬会社より提示されている。チンパンジーを用いた感染実験において、65℃, 96時間加熱処理では肝炎ウイルスが不活化されるが、60℃, 72時間では肝炎ウイルスの不活化は不十分であるという報告がある⁴⁾。2月26日付けの新聞で問題とされた製剤は、いずれも乾燥加熱処理条件が60℃, 72時間よりも緩い製剤であった。

更に近年、B型肝炎ウイルス以外のウイルスが肝炎を引き起こす可能性が示唆されている⁵⁾。いわゆるNon A, Non B型肝炎である。このウイルスの実態はまだ明らかではなく、その不活化を確かめる方法としては、チンパンジーを用いての感染実験しかなく、その検査にも苦慮しているのが現状である。乾燥加熱処理製剤のNon A, Non B型肝炎ウイルスの不活化にはやはり65℃, 96時間加熱処理条件が必要であると言われている。以上より、乾燥加熱処理条件は、65℃, 96時間以上の条件が必要であると考えられる。しかし、乾燥加熱処理では熱の伝導にムラができやすく、十分に熱が伝わらない問題がある。さらに、チンパンジーを用いた実験で、B型肝炎ウイルスおよびNon A, Non B型肝炎ウイルスに汚染されていないと確かめられた乾燥加熱処理製剤を血友病パーজনケース (治療歴のない患者) に投与したところ、患者にNon A, Non B型肝炎が発症した例が報告されている⁶⁻⁸⁾。

4. なぜ凝固因子製剤は液状加熱処理が困難なのか?

血液凝固因子は熱に弱く、適当な安定剤を添加しないと、蛋白変性を引き起こす。液状加熱処理時に凝固因子活性の低下を抑え、あるいは蛋白変性を起こさせないための対策として、高濃度の糖類の添加が考えられている。しかし、高濃度の糖類は、同時に肝炎ウイルスをも熱から保護してしまうことが知られている。凝固因子製剤の加熱処理条件の理想は、各種ウイルスの完全不活化と蛋白変性の完全抑制である。このような条件の開発は現在、各製薬会社で検討中であり、より安全な製剤が製品化されてくるものと考えられるが、国による一定の処理基準を設けることが必要なのではないかと考える。

5. 液状加熱製剤の安全性と問題点

現在、資料2に示す如く、第Ⅷ因子製剤のほとんどは液状加熱処理が施されている。液状加熱製剤の安全性を示す例として、ここでは最も早期に液状加熱処理された製剤の一つであるヘマーテPを紹介する。

ヘマーテPは安定剤として2モルのglycineと60% sucroseを添加しており、60℃, 10時間加

熱処理を施している⁹⁾。安全性については、上記条件処理でB型肝炎ウイルス、Non A, Non B型肝炎ウイルスおよびAIDSウイルスが不活化されていることがチンパンジーを用いた感染実験で確かめられている¹⁰⁾。また、パーजनケースへの長期投与で、肝障害の発症が無いことが確かめられている。この液状加熱条件で蛋白変性あるいは活性低下は認められていない¹¹⁾。以上ヘマーテPを例にその安全性について示したが、他社の液状加熱処理製剤も同様に安全性が確立されていると考えられる。

一方、問題点としては、次のことが考えられる。液状加熱処理は濃縮製剤であるがゆえに未知のウイルスの混入、アロ抗原や免疫複合体あるいは抗A抗B抗体の混入が考えられる。そして熱処理による蛋白変性も問題である。アロ抗原や免疫複合体は、アレルギーや免疫低下の原因となり¹⁴⁾、抗A・抗B抗体は溶血の原因になる。変性された蛋白は、インヒビターあるいは過敏症を生じさせる新たな抗原となりうるかも知れない。これらのことより、今後の第Ⅷ因子製剤の開発の方向性としては、より純化された製剤が望まれる。

6. ヘモフィルMの紹介

従来製の製剤に比べ、より高純度の製剤であるヘモフィルMについて紹介する。ヘモフィルMは、モノクロナール抗体による免疫吸着法で精製された第Ⅷ因子製剤であり、その製造工程を資料3に示した。本剤は、加熱処理を施していないことが特徴である。従って、加熱処理による蛋白変性は加熱処理製剤に比べ著しく少ない¹⁵⁾。ではなぜ加熱処理なしでウイルスを不活化出来るのであろうか？資料3を見るとウイルスの不活化としてTNBP/TritonX-100処理が施されている。TNBPは有機溶剤であるトリ(n-ブチル)ホスフェイトの略称であり、TritonX-100は界面活性剤である。この処理方法は、ニューヨーク血液センターのPrinceら¹⁶⁾によって開発された方法で、HIV、B型肝炎ウイルス、Non A, Non B型肝炎ウイルスおよび種々のウイルス不活化に有効である^{16,17)}。更にイムノアフィニティークロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーでウイルスを除去している。またこのイムノアフィニティークロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーへの吸着・溶出の繰り返しは、TNBP/TritonX-100、モノクロナール抗体などの製造過程の処理剤およびアロ抗原や抗A・抗B抗体などの夾雑蛋白の除去の役割を果たしている。臨床上の安全性に関しては、本剤投与によって非パーজন・パーজন症例についてHIVの陽転した症例はなく、またパーজন症例で肝炎の発症を認めた例がないことが確かめられている¹⁸⁾。以上紹介したように本剤は、現段階では最も安全な第Ⅷ因子製剤であると言えるかも知れない。しかし、開発されて間もないことより、長期に亙るヘモフィルMの安全性に関してのデータが乏しいことは否めないことから今後とも十分な情報を入手していくことが必要となろう。

7. ガンマーグロブリン製剤は加熱処理していないが、問題は無いのか？

資料1のコーン分画を見ると、ガンマーグロブリン製剤は、エタノールで、3回抽出されている。先にも述べたように、各種ウイルスは、エタノールで不活化されるので、一応問題は無いとされている。特にHIVウイルスの不活化はエタノール処理で十分であるとアメリカFADも認

めている。しかし、ガンマグロブリン製剤を投与された患者にNon A, Non B型肝炎ウイルスによる肝炎が発症したという報告がある¹⁹⁾ので、今後、各製薬会社はガンマグロブリン製剤の加熱処理をも検討する必要があるのではないだろうか。

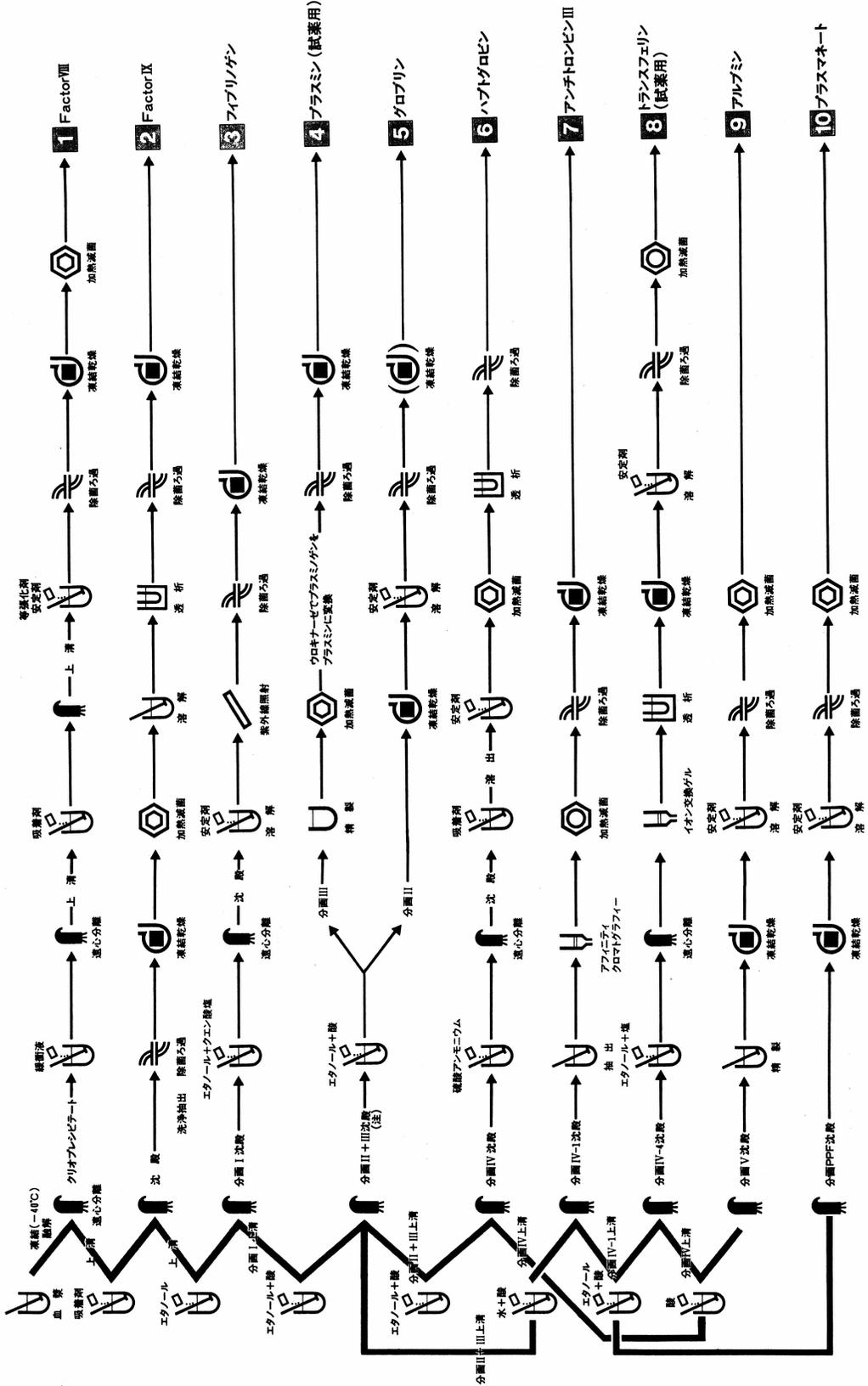
[最後に]

血液凝固因子製剤を投与されている患者が、肝炎あるいはAIDSに感染したことは、いわば医原病と言える。我々薬剤師は今、どの製剤が最も安全な製剤であるということを慎重に検討する必要があると思う。液状加熱処理はより安全性が高いと考えられるが、はたして問題はないのだろうか。多量の糖を添加することで、製剤の安定性が得られるという報告と、同時にウイルス自体も熱から保護されるという報告がある現状では更に多くの情報の収集に努める必要があろう。また抗第Ⅷ因子モノクロナールによる免疫吸着法で精製された第Ⅷ因子の安全性は、真に確立されたものであろうか？そして今後製品化されるであろう遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤は理想的製剤となり得るであろうか？引き続きより確かな情報を入手次第、会員各位に情報を提供したいと思う。

参考文献

- 1) Cohn E. J. et.al. : J. Clin. Invest., 23, 417 (1944).
- 2) MMWR 33 (42), 589 (1984).
- 3) MMWR 34 (29), 275 (1985).
- 4) 宮本誠二ら：基礎と臨床, 19 (13), 289 (1985).
- 5) 志方俊夫：月刊薬事, 27 (3), 41 (1985).
- 6) Colombo M. et.al. : The Lancet, Jul., 6, 1 (1985).
- 7) Prince A. M. : The Lancet, Nov., 16, 1134 (1985).
- 8) Preston F. E. et.al. : The Lancet, Jul., 27, 213 (1985).
- 9) ヘマーテPインタビューフォーム
- 10) Heimburger, N. et.al. : Die gelben Hefte ,4, 165 (1980).
- 11) 小池克昌ら：診療と新薬, 24 (8), 62 (1987).
- 12) 稲垣稔, 小佐野満：臨床血液, 29 (5), 635 (1988).
- 13) 池松正次郎：血液と脈管, 16, 1 (1985).
- 14) 池松正次郎：日本輸血学会雑誌, 33, 586 (1987).
- 15) 福武勝幸ら：免疫と血液, 10 (3), 350 (1988).
- 16) Prince A. M. : The Lancet, i, 706 (1986).
- 17) Horowitz B. et.al. : Transfusion, 25 (6), 516 (1985).
- 18) Gomperts J. et.al. : X VIII International Congress of the World Federation on Hemophilia, Abstract book, p.23 (1988).
- 19) Biorkander J. et.al. : Am. J. Med., 84, 107 (1988).

資料1. コーン分画法



提供：ミドリ十字

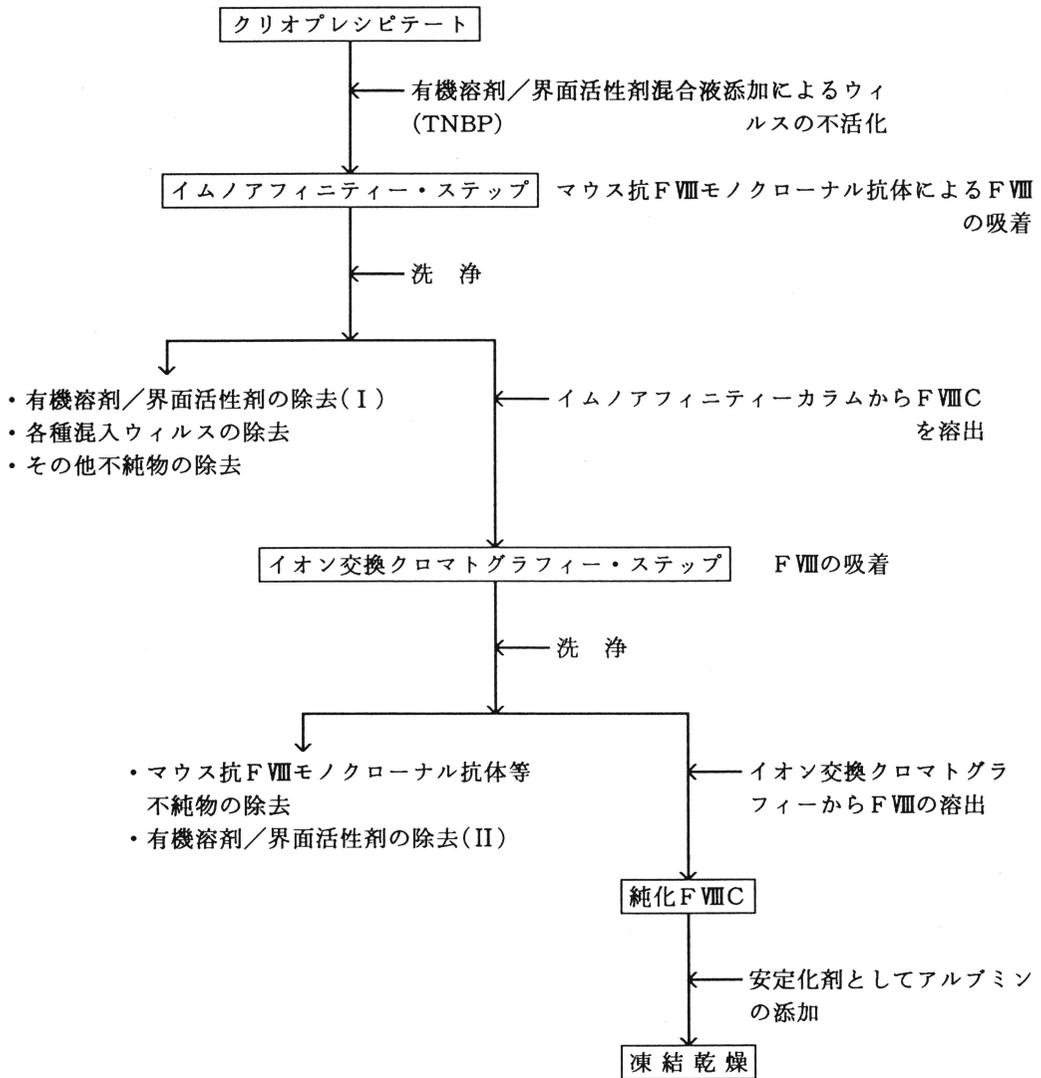
資料 2. 血液製剤の加熱処理条件

製 品 名	加 熱 条 件		件 間
	処 理 条 件	度 温	
濃縮第Ⅳ因子製剤	液状加熱	60℃	10時間
コソコエイトH T (ミドリ十字)	乾燥加熱処理	65℃	96時間
コソコエイトF (化血研一藤沢)	液状加熱	60℃	10時間
コソコエイトHS (バイエル)	TNBP/Tritonx100処理後、モノクロナール抗体を用いたイムノアフィニティークロマトグラフィー及びイオン交換クロマトグラフィー・ステッピング処理		
ヘモフィールM (パクスター)			
ハイクリオHT (日本製薬)	乾燥加熱処理	65℃	96時間
ヘマーテP (ヘキスト)	液状加熱処理	60℃	10時間
クリオアリンTIM3 (日本臓器)	加圧蒸気加熱 (1200ミリバール)	60℃	1時間
血液凝固第Ⅳ因子製剤	なし		
AHF (ミドリ十字)			
乾燥抗血友病人グロブリン「日赤」(日本赤十字社)			
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体			
コソコエイトH T (バイエル)			
プロプレックス ST (パクスター)	乾燥加熱処理	68℃	72時間
PPSB-H T (日本製薬)	乾燥加熱処理	60℃	144時間
ノバクトF (化血研一藤沢)	乾燥加熱処理	65℃	96時間
クリスマシンHT (ミドリ十字)	乾燥加熱処理	65℃	96時間
ベノビールTIM4 (日本臓器)	液状加熱処理	60℃	20時間
	加圧蒸気加熱 (1200ミリバール)	60℃	10時間
	(1350ミリバール)	80℃	1時間
活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤	乾燥加熱処理	60℃	144時間
オートプロレックス (パクスター)			
乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体			
ファイバ「イムノ」(日本臓器)	加圧蒸気加熱 (1200ミリバール)	60℃	10時間
	(1350ミリバール)	80℃	1時間
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅳ因子	液状加熱処理	60℃	10時間
ファイロガリンP (ヘキスト)			
乾燥濃縮人アチトロンビンⅢ			
アンスロンビンP (ヘキスト)	液状加熱処理	60℃	10時間
ノイアート (ミドリ十字)	液状加熱処理	60℃	10時間
乾燥人ファイブリノゲン			
ファイブリノーゲンHT (ミドリ十字)	乾燥加熱処理	60℃	96時間
人ハプトグロビン			
ハプトグロビン注 (ミドリ十字)	液状加熱処理	60℃	10時間

製 品 名	加 熱 条 件		時 間
	処 理 条 件	温 度	
人血清アルブミン製剤 アルブミン20%ニチヤク(日本製薬) アルブミン25% (ミドリ十字) アルブミンベリング(ヘキスト) アルブミン(バイエル大塚) アルブミン(パクスター) アルブミンナ(山之内) 血清アルブミンヒューマン(富士レビオ-山之内) 赤十字アルブミン(日赤) プラスマネート(ミドリ十字) プラスマネートカッター(バイエル大塚) PPF(住友-パスクター) セルミネート(富士レビオ-山之内) アルブミネート(日本製薬)	液状加熱処理	60℃	10時間
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン テタノセーラ(化血研-藤沢) テタノアブリンI(ミドリ十字) 破傷風グロブリン(日本製薬)	なし		
抗破傷風人免疫グロブリン テタガム(ヘキスト)	なし		
乾燥抗D人免疫グロブリン 抗Dグロブリン(日本製薬) 抗D免疫グロブリン(ミドリ十字)	なし		
抗HBs人免疫グロブリン H-BIG(ミドリ十字) HBグロブリン(日本製薬) ヘパトセーラ(化血研-藤沢)	なし		
静注用免疫グロブリン製剤 ベネロン(化血研-藤沢) ウェノグロブリンI(ミドリ十字) ポリグロブリン(バイエル大塚) サングロポール(サンドー三共) グロブリンV(富士レビオ-山之内) グロブリンN(富士レビオ-山之内) グロベニンI(日本製薬-武田) ガンマガード(パクスター) ガンマンマベニンP(ヘキスト)	なし	60℃	10時間

資料3.

ヘモフィルMの製法



薬物血中濃度測定について

山形大学医学部附属病院薬剤部 長岡英世

〔薬物血中濃度測定の意義〕

薬を患者に経口的に投与すると図1のように血中薬物濃度は上昇し、次いで下降する。一方、注射の場合、one shot静注では最初に高い血中濃度となり、次第に低くなる(図2)。点滴静注時の薬物血中濃度は、点滴開始とともに上昇し、一定の濃度になり、点滴終了と共に低くなる(図3)。このように投与経路の違いで、薬物血中濃度の推移が異なるが、いずれの場合でも薬物血中濃度が必要以上に高くなると、薬の中毒症状が現れ、血中濃度が低ければ薬の効果が現れないことがある。薬が効果を発揮するためには、ある濃度以上に血中濃度を保つことが必要であり、薬効が期待できる薬物血中濃度の範囲を治療域と言う。薬を繰り返し経口的に投与すると、図4のように薬物血中濃度はある時期に定常状態といわれる一定の血中濃度となり、その後はほぼこの血中濃度が維持される。長期間薬を服用している患者では、この定常状態が維持されることになる。しかし、この薬物血中濃度には個人差、病的状態あるいは薬物相互作用等の様々な要因が関与するので、薬物血中濃度の測定が必要となってくる。図5はフェニトイン300mgを20人のでんかん患者に経口投与した際の定常状態下における血中濃度であるが、同量を服用させても個人差は大変大きいことがわかる。フェニトインの場合は代謝能の飽和というのがあり、それも個人差があるためこのように大きくなるが、他の薬剤でも個人差は認められる。図6は病態によって薬物の体内動態が異なってくるということを示している。投与しても吸収されなくては効果は期待出来ない。図7は低アルブミン血症のために、蛋白結合率が下がり、遊離の薬物が増加する例である。遊離の薬物は代謝を受けやすく、また組織移行性も高く、Totalの血中濃度は下がる。しかし、Total血中濃度に比し薬効を示す遊離の薬物が増加しているため臨床効果一過性には高くなる。こういったケースは蛋白結合率の強い別の薬物を併用することによってもおこる。図8は血中フェニトイン濃度がバルプロ酸によって影響を受けている症例である。しかし、この場合非結合型(遊離)フェニトイン濃度には大きい変動がないので、臨床効果への影響はあまりないと考えられる。図9は妊娠時におけるフェニトインとフェノバルビタールの血中濃度の変化を示したものである。妊娠時においてはフェニトインの血中濃度が上がらなく投与量を増加する必要があるが、出産によってこれら抗てんかん薬の血中濃度も妊娠前の状態となり、投与量の漸減が必要となる。図10はテオフィリンの徐放錠の日内変動の例である。日中と夜間においては吸収に大きな変動を生じることがわかる。図11は夕食前に服用することによってある程度改善されるということを示したものである。以上のことは血中濃度モニタリングを行う上で特に注意を払う必要がある事項の一部を紹介したものである。これ以外にも代謝・排泄ルートの臓器の状態によっても血中濃度は違ってくる。これらのことを基にして医師に適切なコメントを行わなければならない。また、測定値よりファルマコキネティックパラメータが求めることが出来れば至適血中濃度を維持するのに適した投与量・投与間隔なども求めることができる。

現在一般的に血中濃度が測定されている薬剤を表にまとめて示す。なお、表に示した治療域濃

度は一般的な目安を示したものであり、個人によってはそれより低い濃度でも有効な場合があり、反対に表に示した中毒域でも中毒症状をおこさず、有効な濃度である場合もあるということを書き記しておきたい。

〔採血時間〕

血中濃度を測定する場合は採血時間が非常に重要となることは言うまでもない。定常状態になっている場合には、一般に薬剤投与直前に採血することが望ましい。テオフィリンは最高血中濃度 peak 値（投与後 4 時間）と最低血中濃度 trough 値（投与直前）を測定し中毒域に入っていないこと、治療域内に入っていることを確認する必要があるため、投与時間に併せて採血する。抗不整脈薬は内服している場合には投与直前に採血するが、one shot 静注時には静注後 15～30 分に採血する。アミノ配糖体は peak 時（0.5～1 時間）、trough 時（投与直前）の 2 回測定する。メソトレキセートは通常療法時は随時測定するが、大量療法時は、6 時間点滴では投与開始後 6（投与完了）、24、48、及び 72 時間後に測定する等である。

参考文献

- 1) 上野和行他：薬物血中濃度モニタリングクリニカルガイドブック、薬業時報社、東京、1987.
- 2) 田村善蔵他：薬物治療適性化のための薬物血中濃度測定の実際、薬業時報社、東京、1984.

図 5. 真下啓明編：臨床薬理・薬物療法学，理工学社，東京，1980，pp.382-412.

図 6. Koch-Weser, J. : *Amm.N.Y.Acad.Sci.*, 179, 370 (1971).

図 7. Koch-Weser, J, and Edward, M.S. : *New Eng.J.Med.*, 294, 311-531 (1976).

図 8. Mattson, R.H., et. al. : *Amm.Neurol.*, 13, 20-25 (1978).

図 9. Lander, C.M., et. al. : *Neurology*, 27, 128-131 (1977).

図 10. 図 11. 西牟田敏之，西原カズヨ，森川昭広：TDM, 5 (3), (1986).

表 薬物血中濃度一覽 (本表は主に成人の値)

一般名	商品名	治療域濃度	採血時間	最高血中濃度到達時間	定常状態到達時間	半減期(t _{1/2})	中毒症状
強心配糖体	ジゴキシシン	0.8~1.8(2.0) ng/ml	投与直前 (静注後5時間以降) 経口後8時間以降 なら良い	静注: 静注終了時 経口: 45分~2時間	1週間 (腎機能低下の場合延長)	成人 36時間 (未熟児72 ") (新生児39 ") (幼児 26 ") (小児 18 ")	不整脈、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、視覚異常、めまい、頭痛、見当識障害、錯乱、(腎障害時、血清クレアチニン値またはクレアチニン値クリアランス値に基づき補正する必要あり)
	ジギトキシン錠	15~25ng/ml	投与直前 (12時間~)	4~6時間	1ヵ月	6日	同上
気管支拡張剤	テオフィリン	10(5)~20 μg/ml	経口、徐放剤: 投与後4時間 (peak) 投与直前 (trough) ネオフィリン末 投与後2時間 (peak) 投与直前 (trough)	経口、徐放剤: 投与後4~5時間 静注: 静注終了時	~2日	3~12時間	不眠症、頭痛、悪心、嘔吐、興奮、神経過敏、てんかん発作、洞頻拍、不整脈、脳低酸素症、心臓性呼吸虚脱など

一般名	商品名	治療域濃度	採血時間	最高血中濃度到達時間	定常状態到達時間	半減期(t _{1/2})	中毒症状
フェニトイン	アレビアチン注末 " ヒダントール錠 " D、F	10~20 μg/ml (日本において は、もっと低い濃度が治療域という報告あり。)	経口：投与直前 静注：2~4時間	錠 1~6時間 散 4~10時間	8~50日		中枢神経系 眼振、めまい、複視(15~30 μg/ml以上)、運動失調(30 μg/ml以上)、昏睡(40 μg/ml以上)。 歯肉増殖、ビタミン欠乏、麻疹状皮疹、50mg/分以上の速度で静注した場合、心臓血管性虚脱
フェノバルビタール	フェノバルール散、 " エリキシル、 " 注 ヒダントールD、 " F ルピアール坐剤	15~40 μg/ml	経口：投与直前	6~18時間	10~25日 (幼小児 8~15日)	49~120時間 (小児37~73時間、 新生児~115時間)	老人：錯乱状態、鎮静 成人：鎮静 小児：易刺激性、多動
プリミドン (活性代謝物フェノバルビタール)	マイソリン末	5~12 μg/ml	投与直前	~3時間	プリミドン~2日 代謝物 10~25日	プリミドン 6~8時間 代謝物 24~120時間	運動失調、めまい、 複視、眼振、鎮静、 斑点状丘疹、麻疹状 皮疹、血小板減少症、 白血球減少症、巨大 赤芽球性貧血、嘔気、 嘔吐
カルバマゼピン	テグレート錠	8(4)~12 μg/ml	投与直前	3~6時間	2~6日	繰り返し投与時 10~25時間 単回投与時 30~40時間	眼振、複視、傾眠、 めまい、運動失調、 嘔気、嘔吐、皮疹

抗 て ん か ん 薬

一般名	商品名	治療域濃度	採血時間	最高血中濃度到達時間	定常状態到達時間	半減期(t _{1/2})	中毒症状
抗てんかん薬	エトサキシミド	40~100 μg/ml	投与直前	シロップ 1~2時間 カプセル 2~4時間	1~2週間	成人 40~60時間 小児 30~50時間	嘔気、嘔吐、食欲不振、傾眠、嗜眠、多幸症、めまい、頭痛、しゃっくり、羞明、パーキンソン症候群
	バルプロ酸	50~100 μg/ml	投与直前	シロップ 0.5~1時間 錠 1~2時間	2~3日	8~15時間 (小児 6~15時間 2ヵ月以下 ~65時間)	嘔気、嘔吐、鎮静、肝毒性、神経症状-振戦、協調運動障害、血液凝固障害
抗不整脈薬	プロカイナム	4~10 μg/ml (アセチルプロカイナム5~30 μg/ml)	経口：投与直前 静注：one shot 静注後40分	経口 75分 (1~4時間) 静注(one shot) 静注後15~30分	15~25時間	プロカイナム 3~5時間 N-アセチルプロカイナム 6~10時間	SLE様症候群、洞停止、洞徐脈、房室ブロック(HV)、心室内伝導障害、奇異性頻脈、心室性期外収縮、心室頻拍、心室細動、嘔気、嘔吐
	ジソピラミド	2~5 μg/ml	投与直前	経口、2~3時間 静注、 投与終了直前	経口 1~2日	4.5~9時間	抗コリン作用、嘔気、嘔吐、下痢、心室頻拍、房室ブロック、QT延長
	リドカイン	1.5~5.0 μg/ml	静注 投与後40分	静注終了直後	静注+点滴 静注30~90分 点滴静注 5~10時間	70~200分	めまい、痙攣、呼吸抑制、低血圧、不整脈、不全収縮、筋肉の攣縮
キニジン	硫酸キニジン末	2~5 μg/ml	投与直前	1~3時間	~2日	6~7時間 (小児~6時間)	食欲不振、下痢、嘔気、嘔吐、腹部不快感、低血圧、心室細動、リエントリー不整脈、失神

一般名	商品名	治療域濃度	採血時間	最高血中濃度到達時間	定常状態到達時間	半減期(t _{1/2})	中毒症状
アミカシン	硫酸アミカシン注	peak 20~30 µg/ml trough 4~8 µg/ml	静注後30分 (peak) 投与直前 (trough)	静注：点滴終了時 筋注：筋注後1~ 1.5時間	30才以下 2.5~15時間 30才以上 7.5~75時間 小児 2.5~12.5時間 新生児 10~45時間	30才以下 0.5~3時間 30才以上 1.5~15時間 小児 0.5~2.5時間 新生児 2.0~9.0時間	腎毒性、聴覚毒性、 神経筋ブロック (患者のクレアチニ ンクリアランスを基 準に維持量を決定)
ゲンタマイシン	ゲンタシン注	peak 6~10 µg/ml trough 2 µg/ml以下	静注後30分 (peak) 投与直前 (trough)	点滴静注 点滴終了時 筋注：筋注後1~ 1.5時間	30才以下 2.5~15時間 30才以上 7.5~75時間	30才以下 0.5~3時間 30才以上 1.5~15時間	同上
トブラマイシン	トブラシン注	peak 6~10 µg/ml trough 2 µg/ml以下	静注後30分 (peak) 投与直前 (trough)	静注、静注終了時 筋注：筋注後1~ 1.5時間	30才以下 2.5~15時間 30才以上 7.5~75時間	30才以下 0.5~3時間 30才以上 1.5~15時間	同上
メトトレキサート	メソトレキセート	大量療法時 安全域 (投与開始後) 24時間 <10 µM/l 48時間 <1 µM/l 72時間 <0.2 µM/l	通常療法時 随時 大量療法時 点滴開始後24、 48、72時間 点滴静注 (6時間点滴終了直 後も)	通常療法 経口 1~4時間 静注 (one shot) 1~2時間 大量療法 点滴静注 2~6時間	経口 2時間 注射 1相 2~8分 2相 2~4時間 3相 8~10時間	悪心、嘔吐、口内炎、 白血球減少、貧血、 血小板減少、肝障害、 乏尿、無尿症、紅斑 性皮疹、掻痒、尋麻疹、 色素沈着、脱毛、 光線過敏症、瘡瘻、 目のかすみ、めまい、 頭痛	

※ 点滴静注時は条件により異なる。

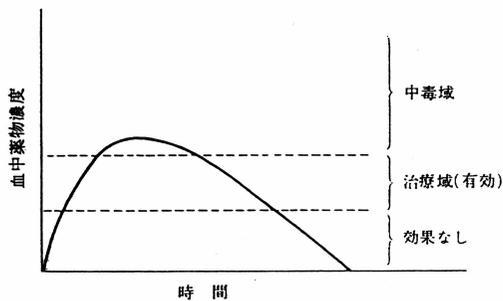


図1 経口投与時における薬物血中濃度

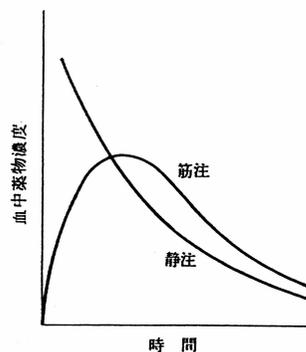


図2 静注(one shot)、筋注時の薬物血中濃度

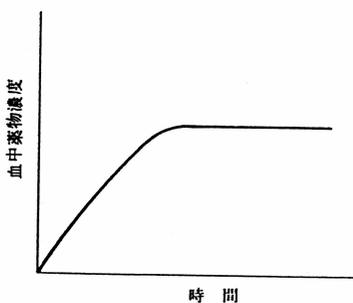


図3 点滴静注時の薬物血中濃度

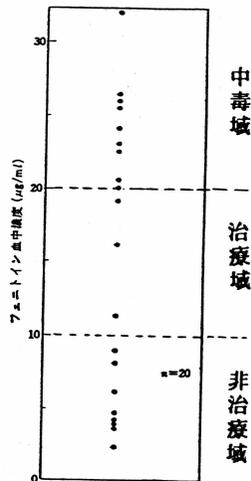


図5 フェニトイン 300 mg を20人のてんかん患者に経口投与した際の定常状態下における血中濃度 (千葉、吉岡、石崎原因)

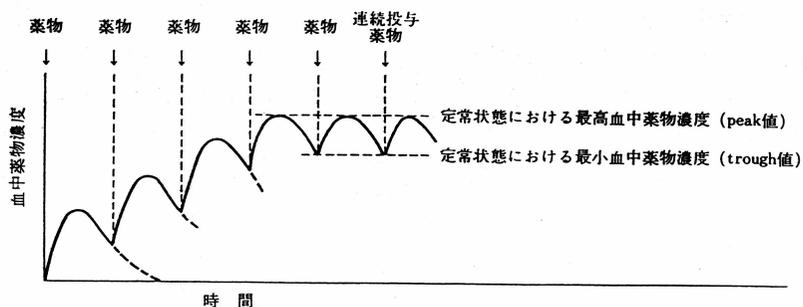


図4 連続経口投与時の薬物血中濃度

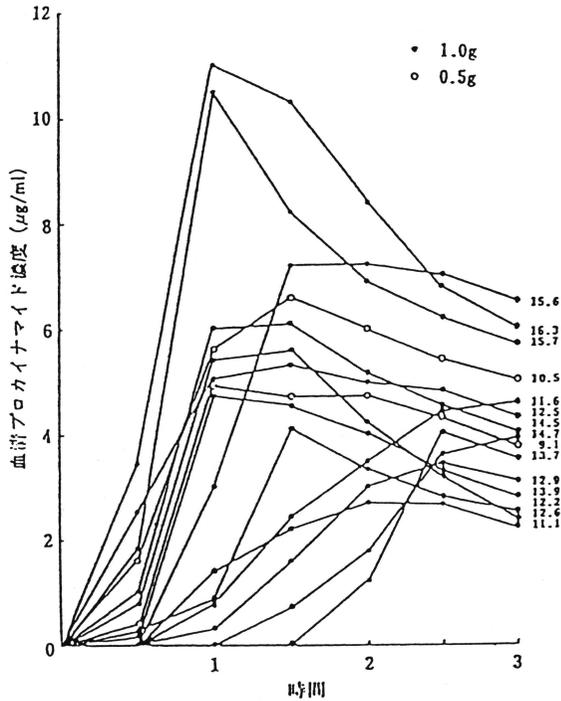


図6 心筋硬塞患者(急性期)におけるプロカイナマイドの血中濃度推移
 ・印は 1.0g 経口投与, ○印は 0.5g 経口投与
 各患者の曲線の右側に示してある数字は体重あたりの投与量 (mg/kg)。

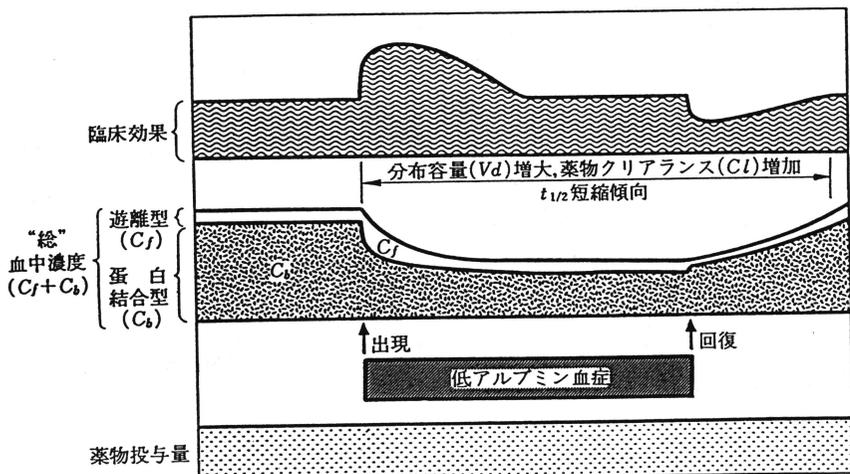


図7 低アルブミン血症と薬理(臨床)効果, 臨床薬物動態の関係. 実測血中濃度が“総”レベルとして行なわれていればそれが以前に比べ低値であるにもかかわらず効果は増大するという奇異(“paradoxical”)な現象が生ずることになる(文献³⁾より一部改変)。

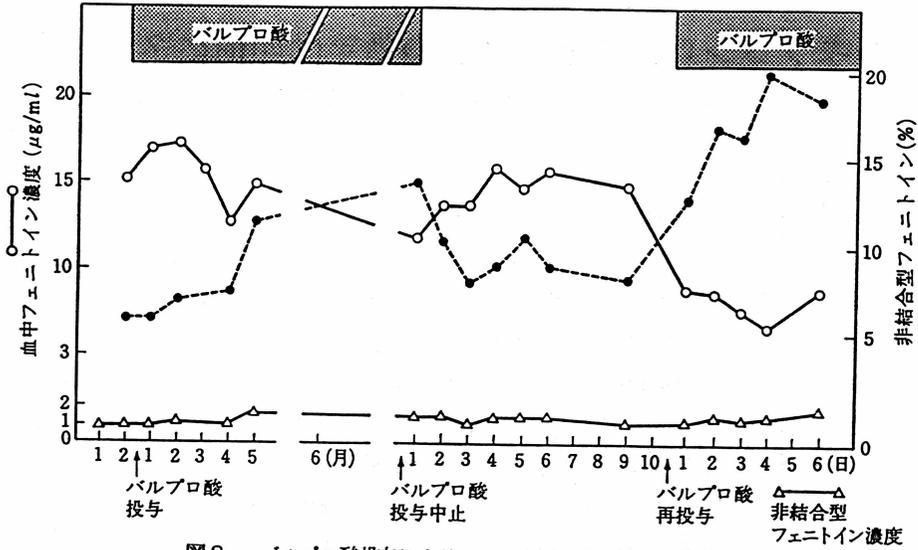


図8 バルプロ酸投与によるフェニトイン血中濃度の変動⁷⁶⁾.

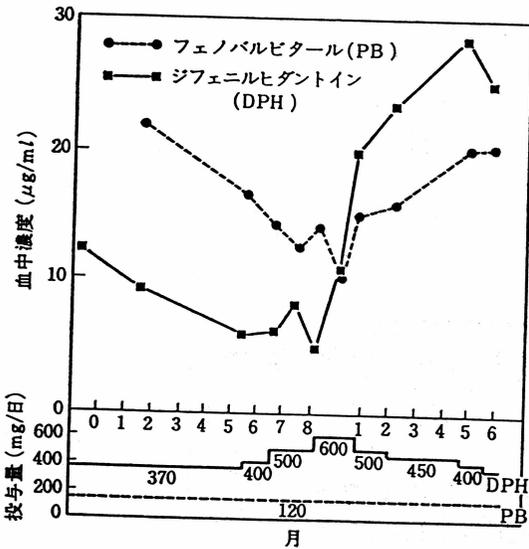


図9 妊娠時のジフェニルヒダントインおよびフェノバルビタールの血中濃度の推移⁴⁸⁾.

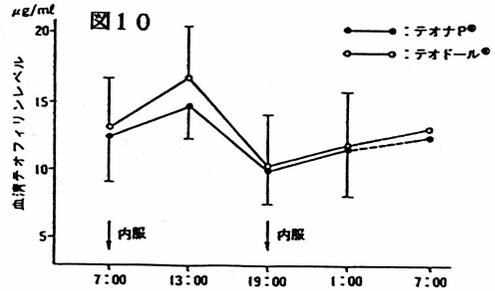
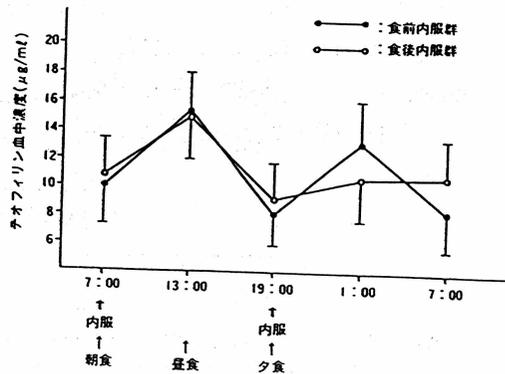


図10 テオフィリン血中濃度に与える食事の影響



ファンギゾンシロップ含嗽療法の効果は如何に？

長井市立総合病院薬局 羽田千賀夫

「口腔内カンジダ症とは？」

Candida albicansは、正常人の口腔内にも相当高率にみられる真菌の一種である。このCandida albicansによって引き起こされる口腔内の感染症が、口腔内カンジダ症である。通常、鰐口瘡と呼ばれており、主に乳児にみられるが、健康小児にもみられることがある。特に抗生物質、ステロイド剤の投与中あるいは、身体の抵抗力が弱まったときに起きやすい。症状としては、口腔粘膜、特に頬粘膜、口蓋、咽頭粘膜に孤立した白色の小斑点状が、ときには融合してみられる。

近年、広域抗生物質の大量長期使用による菌交代現象として、また、副腎皮質ステロイド剤の大量使用、抗腫瘍剤使用あるいは放射線治療による免疫機能低下に伴って、大人でも口腔内カンジダ症が認められる場合が多くなっている。大人の場合で、基礎疾患を有するときには難治である。

「どんな治療法があるか？」

以前は、ピオクタニブルーやメチレンブルーの塗布が試みられていたが、びらん面や潰瘍面への使用で壊死を生じること、あるいはアレルギー性接触皮膚炎などがみられることから次第に敬遠されるようになった。

現在は、軽症の表在性の口腔内カンジダ症には、ポビドンヨード（イソジンガーグル）の含嗽だけで十分である。しかし、菌交代現象あるいは、免疫機能低下時にはAmphotericin B（ファンギゾン）等の抗真菌剤の投与が必要となる。

「ファンギゾンの効果と副作用について」

Amphotericin Bは、Streptomyces nodosusより産生されるポリエンマクロライド系の抗真菌剤である。その作用機序は、菌の膜ステロールを含む細胞膜と結合し、膜構造に変化を与え、その透過性障害を起こさせ、菌を死滅させる。抗菌スペクトラムをみると、真菌に対してのみ、特異的に抗菌力を示すが、グラム陽性菌、グラム陰性菌及びウイルス等には、ほとんど活性を示さない。主な病原真菌に対する最小発育阻止濃度は表1に示した。製剤としては、錠剤、シロップ剤の内服薬及び注射剤がある。注射剤は、一般的注意として「毒性が非常に強いいため深在性の重篤な疾患にだけ適用すること」と記載されているように、腎機能障害、顆粒球減少、肝障害等の副作用が強い。一方、内服薬は、腸管からの吸収が悪いため、小児に下痢がみられる程度で、常用量では特に重篤な副作用は少ない。本村らは、成人の内臓真菌症の予防に1日2400mgの大量投与した場合に、血中濃度が0.23 μ g/mlに達したにもかかわらず、副作用もなく予防効果が得られたことを報告している。また、白血病治療中に出現した真菌症に対して1日2400mgの投与で副作用もなく、効果的であることが知られている。

「ファンギゾンを含嗽用として使用したいが、その効果は期待できるか？」

希釈したファンギゾンシロップを含嗽用として用いて効果を確かめたのは武藤らが初めてである。この方法は、現在でも多くの施設で口腔内カンジダ症に使用されている。しかし、ここに二つの問題点が生じてきている。一つは、希釈したシロップを含嗽剤として用いた場合、期待した程の効果が得られないという報告と、希釈によるCandida albicansに対する殺菌能の低下作用が報告されていることである。もう一つは、含嗽法は保険適応外の使用方法だということである。口内での短時間(15秒程度)の接触だけを考えると、含嗽剤としては、瞬間的に殺菌作用を示すイソジンガーグルの方がむしろ効果的であると考えられる。

「ファンギゾンの有効な使用方法はあるか？」

先にも述べたように、カンジダ症にはファンギゾンシロップの内服が効果的である。また、口腔カンジダ症のように局所的疾患では感染部位への塗布も考えられる。最近、篠原らは、口腔カンジダ症に対する新しいファンギゾンシロップの適応方法を考案した。それは、含嗽法(がんかんほう)といい、本シロップを指示された量を取り、口腔内に含ませ、舌で患部に広く行きわたらせ、15~30秒たったらそのまま飲み込む方法である(図1.参照)。この方法は、基礎疾患の有る場合は勿論、基礎疾患の治療に影響することなく有効であり、副作用も殆どないことから現在のところ最も理にかなった方法であると考えられている。

「結 論」

口腔カンジダ症には、基礎疾患の有無にかかわらず、ファンギゾンシロップの含嗽法は有効であり、従来から用いられているシロップを希釈して含嗽させる方法は、効果の面で期待度の低い使用方法である。

参考文献

- 1) 田中哲夫ら：口腔内カンジダ症に対するAmphotericin Bの臨床効果、小児科臨床、24 (4), 187 (1971).
- 2) 中山喜弘ら：Fungizone (Amphotericin B) syrupの使用経験、薬物療法、4 (10), 155 (1971).
- 3) 伊勢 泰：消化管真菌症に対するファンギゾン・シロップ (Amphotericin B) の効果、小児科臨床、24 (4), 193 (1971).
- 4) 武藤二郎、島田孝之：口腔、咽頭真菌症の診断的治療、耳喉、47 (12), 967 (1975).
- 5) 堀岡正義 編：D I 実例集 (第3集)、薬業時報社、東京、1975, p.273.
- 6) 美濃 真ら：口腔内カンジダ症に対するAmphotericin B (Fungizone) シロップ剤の効果、基礎と臨床、11 (1), 231 (1977).
- 7) 篠原正徳ら：口腔内candida症に対するAmphotericin B (Fungizone syrup) の局所適用療法での治療効果、歯界展望、65 (2), 425 (1985).
- 8) 日本医事新報、No. 3276, 鷲口瘡の治療、1987, p.143.

- 9) 木村茂樹ら：急性白血病患者におけるAmphotericin B経口大量投与の効果、臨床血液、28(11), 1956 (1987).
- 10) 久米 光：アムホテリシンBシロップのカンジダ・アルビカンスに対する殺菌能に関する検討、スクイブ社内資料.
- 11) 深在性真菌症治療抗真菌剤一覧表、スクイブ社内資料.

表1. Amphotericin Bの抗体菌スペクトラム (μg/ml)

菌 種	M I C	菌 種	M I C
アスペルギルス	3.12	ヒストプラズマ	0.04~1.56
カンジダ	0.1~1.56	コクシジオイデス	0.78
ムコール	0.18	ホルモデンドラム	0.10
クリプトコッカス	0.01~1.56	ヒアロホーラ	6.25
プラストマイセス	0.04~0.78		

図1.

ファンギゾン (FUNGIZONE) シロップの服用の仕方

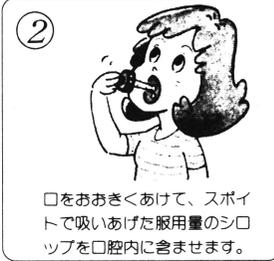
①



目盛り1

備えつけのスポイトで指示された1回の服用量のシロップを吸いあげます。スポイトの1の目盛りは1mlの量です。例えば、1回の服用量が2mlの場合は、スポイトで2回吸いあげます。

②



口をおおきくあけて、スポイトで吸いあげた服用量のシロップを口腔内に含ませます。

③



口腔内に含ませた後、舌で患部に広く行き渡らせます。

④



約15秒~30秒たちましたら、そのまま飲みこんでください。

⑤ シロップを1回に服用する量と1日の服用回数は、右の指示のとおりにしてください。

1回	ml
1日	回

(注意) 1. 服用する時は、よく瓶を振ってからスポイトで吸いあげてください。
 2. 服用後は、キャップをきちんとしめて室温にて保存してください。

アロプリノールによる再生不良性貧血について

山形大学医学部附属病院薬剤部 東海林 徹

アロプリノールは、世界で年間約500万人以上の患者が服用し、広く用いられている高尿酸血症治療剤である。恐らくこの中で2%程度の患者が何らかの皮膚症状を伴う緩和な副作用を経験しているものと思われる。更に肝障害、骨髄抑制、Lyell症候群（中毒性表皮壊死症）等の重症な副作用の起きた例が350例程知られている。これらの重症例は、腎障害のあった場合か、患者の腎機能に対してアロプリノールが高用量であった場合などで認められている。また最近、「アロプリノールによる再生不良性貧血について」メーカーよりドクターレターが、医療機関に提供された。このような重篤な副作用は、アロプリノールの活性代謝産物のoxipurinolによると考えられている。アロプリノールの60~70%は、oxipurinolに代謝され、アロプリノール未変化体と共に腎より排泄されるが、oxipurinolはアロプリノールに比し、その排泄は緩やかである。更にoxipurinolは尿酸と同じように尿細管より再吸収されるといわれている。そこで腎障害を有する患者では、容易にoxipurinolが蓄積されることになる。また、サイアザイド系利尿剤は尿酸の排泄を妨げ、同時にoxipurinolの排泄をも妨げる作用があるので、併用時には注意を要する。アロプリノール単回投与で一週間以上もoxipurinolの治療血中濃度（40~60 $\mu\text{g/L}$ ）が維持されることもあると言われている。このようにアロプリノールの使用にはその患者に対する至適用量の検討が必要であり、特に腎障害患者あるいはサイアザイド系利尿剤を服用している患者には注意してアロプリノールを使用することが必要となる。

参考資料として、腎機能障害時のアロプリノールの投与量を表1に示した。

表1. 腎機能障害時のアロプリノールの投与量
(Cameron, J.S., et al.: Br. Med. J. より引用)

Creatinine Clearance(mL/min)	アロプリノール量
0	100mgを週3回
10	100mgを1日間隔
20	1日100mg
40	1日150mg
60	1日200mg
≥ 100	1日300mg

参考文献

- 1) グッドマンギルマン, 薬理書, 第7版
- 2) Simmonds, H.A., et al: Allopurinol in renal failure and the tumour lysis-Syndrome Clinica. Chimica Acta, 160, 189 (1986).
- 3) Cameron, J.S., et al: Use and abuse of allopurinol, Br. Med. J., 294, 1504 (1987).

昭和63年7月

資料1.

緊急安全情報

アロプリノールによる再生不良性貧血について

日本ウエルカム株式会社
 大阪市淀川区宮原四丁目1番14号
 住友製薬株式会社
 大阪市東区道修町2丁目40

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

弊社製品につきましては、毎々格別のご愛顧賜り厚く御礼申し上げます。

さて、今般アロプリノール錠（ザイロリック錠）に関し、「緊急安全性情報」として以下のとおりご連絡申し上げます。

先生におかれましては、今後とも十分ご配慮いただきますようお願い申し上げます。

敬 具

1. 再生不良性貧血について

アロプリノール錠（ザイロリック錠）投与後、再生不良性貧血を発現した症例及び文献報告¹⁻⁶が国内で3例、国外で6例ありました。このため、本剤の「使用上の注意」を次のとおり一部追加改訂いたしました。

改 訂 前	改 訂 後
(3)血液：まれに貧血、白血球減少又は血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。	(3)血液：まれに <u>再生不良性貧血</u> 、貧血、白血球減少又は血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

(下線部分：追加改訂箇所)

2. 適正使用の確認

アロプリノールの使用に関し、腎機能低下患者に対する投与に注意を喚起し、無症候性の軽度な高尿酸血症患者へ乱用しないよう勧告している海外報告⁹があります。本剤のご使用に際しては効能又は効果をご遵守のうえ、慎重にご使用いただきますようお願い申し上げます。

アロプリノール錠の効能又は効果は次のとおりです。

効 能 又 は 効 果
下記の場合における高尿酸血症の是正 痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

【効能又は効果】

下記の場合における高尿酸血症の是正
痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

【使用上の注意】

1. 一般的注意

- (1) 急性痛風発作がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
- (2) 投与初期に尿酸の移動により、痛風発作の一時的な増強をみることもある。〔血中尿酸値を測定しながら投与し、治療初期1週間は1日1錠(100mg)投与が望ましい。〕
- (3) 本剤投与中に痛風が増悪した場合にはコルヒチン、インドメタシン等を併用すること。

2. 次の患者には投与しないこと

本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 次の患者には慎重に投与すること

- (1) 肝疾患を有するか、又はその既往歴のある患者(投与する場合は定期的に肝機能検査を実施すること)
- (2) 腎機能不全のある患者(減量等を考慮すること)

4. 副作用

- (1) 過敏症: まれに投与数日ないし数週後に発熱、悪寒、頻脈、皮疹等を伴う全身性の過敏症状があらわれることがあるので、このような場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。
- (2) 皮膚: まれにStevens-Johnson症候群(発熱、皮膚・粘膜の発疹又は紅斑、結膜炎等の症候群)又はLyell症候群(中毒性表皮壊死症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- (3) 血液: まれに再生不良性貧血、貧血、白血球減少又は血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
- (4) 肝臓: まれに肝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すること。
- (5) 胃腸: ときに食欲不振、胃部不快感、軟便、下痢等の胃腸障害があらわれることがある。

5. 妊婦への投与

動物実験で催奇形作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断された場合にのみ投与すること。

6. 授乳婦への投与

授乳中の婦人には、投与しないことが望ましい。

7. 相互作用

- (1) 6-メルカプトプリン及びアザチオプリンの分解を抑制するので、これらと併用する場合は、これらの用量を通常量の1/3~1/4に減量すること。
- (2) クマリン系抗凝血剤及びククロプロバミドの半減期を延長させるので、併用する場合は観

察を十分に行い、これらの減量あるいは投与間隔の延長等を行うこと。

- (3) 動物実験で肝臓への鉄蓄積増加を示す報告があるので、鉄塩を本剤と同時に投与しないことが望ましい。

8. その他

使用中は摂水量を多くし、1日の尿量を2ℓ以上とすることが望ましい。

(下線部分：追加改訂箇所)

本剤投与後に再生不良性貧血が発生した症例をご紹介します。

No.	性・年齢	使用理由 (合併症)	併用薬	経過及び処置
1	女・54歳	高尿酸血症 (高血圧、慢性腎不全)	ニフェジピン 塩酸プラゾシン フロセミド ジピリダモール	アロプリノール100mg/日の投与を開始して15週目に紫斑が出現し、赤血球減少及びヘマトクリット値減少が認められた。投与開始後19週目にジピリダモールの投与を中止したが、紫斑の増強が認められ、さらに23週目に汎血球減少が認められたため、本剤の投与を中止した。骨髓像にて巨核球が認められず、顆粒球の著減及び形成不全が認められた結果、再生不良性貧血と診断された。 オキシメترون、プレドニゾロンの投与により、症状の改善が認められ、本剤投与中止11週後に軽快し退院した。

また、アロプリノール投与後に、再生不良性貧血が発生した症例が報告されており¹⁻⁶⁾、これらのうち国内症例についてご紹介いたします。

No.	性・年齢	使用理由 (合併症)	併用薬	経過及び処置	文献
2	女・35歳	高尿酸血症 (慢性腎不全、慢性糸球体腎炎、敗血症)	ジアゼパム 塩酸レセルピリン酸 ジメチルアミノエチル 塩酸ヒドララジン	アロプリノール200mg/日の投与を開始して約8カ月後、白血球数が1700/mm ² となり、再生不良性貧血と診断された。アロプリノールの投与を中止し、輸血を施行することにより軽快した。	1) 2)
3	男・35歳	高尿酸血症 (慢性腎不全)	フロセミド アルミゲル	アロプリノール200mg/日の投与を開始して5カ月後に骨髓形成不全性の再生不良性貧血が発現した。アロプリノールの投与を中止し、プレドニゾロン及びフルオキシメステロンを投与し、輸血が施行された。アロプリノール投与中止から4カ月後には腎性貧血は残ったものの、末梢血液及び骨髓所見の改善が認められ退院した。	6)

<文 献>

- 1) Jap. Med. Gaz., 13 ; 12-13 (1976)
- 2) 南方 保他：日本内科学会雑誌、66(4)；493 (1977)
- 3) Mocelin A.J. et al. ; Rev. Ass. Med. Bradil., 22(5) ; 165-166 (1976)
- 4) Prohaska, E. et al. ; Z. Rheumatol., 42 ; 44-46 (1983)
- 5) Gibson J. et al. ; Aust. N.Z.J. Med., 13 ; 130-134 (1983)
- 6) Matsushita, K, et al. Japan. J. Nephrol. 27 ; 1333-1337 (1985)
- 7) Simmonds H.A. et al. ; Clin. Clim. Acta., 160 ; 189-195 (1986)
- 8) Conrad, M.E. ; Am. J. Hematol. 22 ; 107-108 (1986)
- 9) Cameron, J.S. et al. ; Br. Med. J. 294 ; 13, 1504-1505 (1987)

市販コルチコステロイド外用剤の分類

山形県病薬D I 委員会

薬効	一般名	商品名	メーカー名
Strongest	プロピオン酸クロベタゾール	デルモベート	日本グラクソ
	酢酸ジフロラゾン	ジフラー ダイアコート	山之内 日本アップジョン
Very Strong	ジプロピオン酸ベタメタゾン	リンデロン-DP	シオノギ
	フルオシノニド	トプシム	田辺
	ジフルプレドナート	マイザー	日研化学、東京田辺
	プロピオン酸デキサメタゾン	メサデルム	大鵬
Strong	吉草酸ベタメタゾン	リンデロンV ベトネベート コルデール デルモゾール ムヒベタ V	シオノギ 第一 大正 岩城 池田模範堂
	吉草酸デキサメタゾン	ザルックス ボアラ	北陸製薬 マルホ
	フルオシノロンアセトニド	フルコート コリフェート フルゾン	田辺 東京田辺 大正
	プロピオン酸ベクロメタゾン	プロバデルム ベドゾン コルプトン イベ	協和醗酵 太田 日本グラクソ わかもと
	吉草酸ジフルコルトロン	ネリゾナ テクスメテン	日本シェーリング 日本ロシュ

薬効	一般名	商品名	メーカー名
Strong	ハルシノニド	アドコルチン	三共
	アムシノニド	ビスダーム	日本レダリー
	吉草酸酢酸プレドニゾロン	リドメックス	興和
	酪酸プロピオン酸 ヒドロコルチゾン	パンドル	大正
Mild	プロピオン酸 アルクロメタゾン	アルメタ	シオノギ
	トリアムシノロンアセトニド	ケナコルトA トリアムシノロン アセトニド トリシノロン レダコート	三共 日医工 科研 日本レダリー
	ピバル酸フルメタゾン	ロコルテン テストーゲン	チバガイギー 帝三
	酪酸ヒドロコルチゾン	ロコイド プランコール ビーモン	鳥居 中外 小玉
	酪酸クロベタゾン	キンダベート	日本グラクソ
Weak	プレドニゾロン	F・P プレドニゾロン	藤本 日本メクト、高田、辰巳、東興
	メチルプレドニゾロン	メドロール	日本アップジョン
	デキサメタゾン	オイラゾンD	藤沢
	酪酸ヒドロコルチゾン	コレトン コートリル コルテス	大正 台糖ファイザー 大正

金チオリンゴ酸ナトリウム（シオゾール）による 間質性肺炎について

山形県病薬D I委員会

すでにメーカーからのドクターレターなどでもご承知のこととは存じますが、この度、厚生省薬務局発行の「医薬品副作用情報No.90」でもシオゾールによる間質性肺炎について報告されました。そこで今回、病薬D I係では、上記「医薬品副作用情報No.90」に報告された症例に加え、更に文献上報告された10症例についての副作用をまとめ、ここに山形県病薬DInewsとして併せて情報提供を企画致しました。

資料 1

医薬品副作用情報

(No.90)

厚生省薬務局

1. 金チオリンゴ酸ナトリウムによる間質性肺炎について

〔該当商品名〕 シオゾール（塩野義）

慢性関節リウマチに対する金療法は歴史は古く、1927年Landeが用いたことに始まる。金チオリンゴ酸ナトリウムは、我が国では、昭和40年に慢性関節リウマチの適応が承認され、提供されている。

本剤による間質性肺炎については、すでに使用上の注意に記載され、注意を喚起しているが、今般、1975年から1987年5月までに報告された文献について、検討が行われたので紹介する。

検討を行った報告は、本剤を含む数種の金製剤により間質性肺炎を発現したとする国内外の70報91症例の報告である。これらの報告には、抄録によったものも多く、必ずしもその詳細を把握していないものも含まれているが、可能な範囲で金製剤による間質性肺炎の特性について解析、検討を行った。その結果は次のとおりである。

① 臨床症状

乾性咳嗽、呼吸困難（労作時）が突然発現したとする症例が大半であり、胸部X線で両側にびまん性に臨床所見に比して重篤な陰影がみとめられる。

② 投与期間、総投与量

投与期間の明らかにされている13例及び総投与量の明らかにされている65例についての間質性肺炎発現までの投与期間、総投与量は、それぞれ表1及び表2のとおりである。

③ 予後

適切な処置を行うことにより、予後は良好とする報告も多いが、詳細が必ずしも明らかではないものの死亡例の報告もある。

報告された症例の一部を紹介する。

また、天疱瘡は本剤の適応症ではないが、本剤を天疱瘡に使用して間質性肺炎が発現した症例が企業より報告されたので、症例の一部を紹介する。

表1 間質性肺炎発症時の金総投与量

全総投与量	例数	%	累計 %
～ 99mg	1	1.5	1.5
～ 199	7	10.8	12.3
～ 299	1	1.5	13.8
～ 399	16	24.6	38.5
～ 499	10	15.4	53.8
～ 599	6	9.2	63.1
～ 699	8	12.3	75.4
～ 799	5	7.7	83.1
～ 899	1	1.5	84.6
～ 999	3	4.6	89.2
～ 1499	2	3.1	92.3
1500～	5	7.7	100.0
計	65	—	—

表2 間質性肺炎発症までの金投与日数

金投与日数	例数	%	累計 %
2 カ月	3	23.1	23.1
3～4 カ月	5	38.5	61.5
5 カ月	2	15.4	76.9
6 カ月	1	7.7	84.6
8 カ月以上	2	15.4	100.0
計	13	—	—

No.	患者		金チオリンゴ酸ナトリウムの総投与量・投与期間	併用薬	副作用		備考
	年齢・性	使用理由			経過及び処置	転帰	
1	63・女	慢性関節リウマチ	140mg・ 2カ月		昭和55年に慢性関節リウマチを指摘され、非ステロイド性消炎剤を投与されていたが、症状がコントロールされないため、昭和60年6月より金チオリンゴ酸ナトリウムの投与を開始した。投与2カ月目頃より食欲不振、全身倦怠感、蕁麻疹、呼吸困難等が出現し、投与を中止した。その後も自覚症状が改善しないため、9月末になって入院し、入院時に胸部で、両肺野に特に上肺野に強い乾性ラ音を聴取した。また、胸部X線では、全肺野に間質性変化を疑わせるびまん性の斑状、網状陰影が認められ、陰影は特に上、中肺野に強かった。10月5日に開胸肺生検を行ったところ、胸膜癒着や胸水を認めず、また、結節及び血管炎の所見も認められなかったが、光顕像で形質細胞、リンパ球等の炎症性細胞の浸潤、軽度の繊維化に伴う肺胞壁、間質の肥厚が認められ、電顕像で、肺泡マクロファージの原形質内に金の沈着が認められた。術後2週間目よりプレドニゾン50mgの投与を行い、以後漸減し、自覚症状の軽減とともに胸部X線上陰影の消失を認めた。	回復	文献1)
2	60・女	慢性関節リウマチ	560mg・ 6カ月		昭和46年慢性関節リウマチと診断され、昭和52年5月より金チオリンゴ酸ナトリウムの投与を開始した。同年11月頃より乾性咳嗽が出現し、11月下旬胸部X線にて両側肺野にびまん性散布性陰影を指摘され、本剤の投与が中止された。プレドニゾン20mg/日よりの漸減療法を開始し、自覚症状は軽快したが胸部異常陰影は完全に消失しなかった。昭和53年4月精査したところ、胸部で両側肺全体に乾燥ラ音、背底部では捻髪音が聴取された。また、胸部X線で両側びまん性に粗大な線状	未回復	文献2)

					影及び網状影を認め、一部に斑点状陰影もみられた。3カ月間のステロイド治療も陰影の改善はほとんど認められなかった。		
3	52・女	尋常性天疱瘡	125mg・ 1カ月	プレドニゾロン アザチオプリン	昭和62年3月14日から金チオリンゴ酸ナトリウム25mg/週の投与を開始した。4月11日になって軽度の乾性咳嗽が出現したため、本剤の投与を中止し、P.L顆粒、セファレキシンの投与を3日間行った。4月14日軀幹、顔面に皮疹が発現したため、ステロイド外用剤を使用し、咳嗽増悪のためカルボシステイン、オフロキサシン等の投与を開始した。4月19日皮疹はしだいに消失したが、胸部X線で、両側下肺野に粟粒大の小斑、霧状の陰影を認めた。呼吸困難増悪のため、プレドニゾロンを増量するとともに、酸素吸入、パルス療法、呼気終末（持続）陽圧呼吸施行するも動脈血中の酸素分圧低下は回復せず、5月10日死亡した。	死亡	企業からの報告

以上の文献調査結果及び症例の報告について中央薬事審議会の副作用調査会において検討を行ったところ、使用上の注意の一般的注意の項に、新たに間質性肺炎についての注意を追記するとともに、医療関係者に対し情報提供するため緊急安全性情報（いわゆるドクターレター）を配布すべきであるとされた。この緊急安全性情報の配布は、慢性関節リウマチの治療にあたる内科・整形外科関係者に対し重篤な間質性肺炎の発現について情報提供するとともに、皮膚科関係者に対しては、本剤の適応でない天疱瘡に使用されて間質性肺炎を発現した症例もあることから、特にその旨の情報を的確に提供することとされている。

《使用上の注意(改訂箇所抜粋)》

〔一般的注意〕

ア)本剤投与中に重篤な間質性肺炎があらわれることがあるので、乾性咳嗽、呼吸困難等の症状がみられた場合は、速やかに胸部X線検査を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモンを投与するなど適切な処置を行うこと。(以上を追記し、現行のア)、イ)、ウ)をそれぞれイ)、ウ)、エ)とする。)

《参考文献》

- 1) 池田 俊他、日胸疾会誌24,1258 (1986).
- 2) 富岡元明他、日胸疾会誌20,590 (1982).
- 3) 千田 守他、日胸 X X X IX,7,612, (1980).
- 4) 小江俊行他、日胸 X X X IX,9,736 (1978).

資料2.

シオゾールによる間質性肺炎について

症例 No	患 者			投 与 量	併 用 薬	転 帰	経 過 及 び 医 師 の 見 解 等
	性	年 齢	原 疾 患 名				
1	女	49	尋常性天疱瘡	週1回筋注 総投与量 335mg	プレドニ ロン、アザ チオプリン	死亡	口腔粘膜と陰部のびらんを主訴として入院、入院数日後より、腹部にも小豆大までの水疱が出現し、プレドニン療法を開始、60mg/日で症状は軽快するものの、45mg/日では増悪した、このため55mg/日を継続投与したが、びらんは完全に消失せず、不眠、満月様顔貌などが目立ち、ステロイド減量の目的でシオゾール週1回筋注し、金の総投与量335mgに達したところ、突然労作時の呼吸困難と乾性の咳嗽が出現。胸部X線写真では主として右下肺野に細顆粒の陰影を認め、両側の下肺野にベルクロ・ラ音を聴取した。PaO ₂ 71mmHg、PaCO ₂ 39mmHgであった。金製剤による間質性肺炎を疑ってただちに投与を中止し、ステロイド大量投与したにもかかわらず死亡。
2	女	69	水疱性類天疱瘡	不明	ステロイド 内服剤	死亡	初診の2カ月前より全身に水疱性皮疹出現。生検などにより水疱性類天疱瘡と診断。ステロイド内服にて難治のため、パルス療法及び金療法を併用した。その結果皮疹の軽快をみたので、ステロイドを減量したところ、間質性肺炎を発症して死亡した。
3	男	61	類天疱瘡	総量 135mg		回復	類天疱瘡治療のためシオゾール投与、1カ月後に胸部異常陰影、低酸素血症をきたし、肺線維症と診断、ステロイド投与で改善した。
4	女	46	慢性関節リウマチ	週1回筋注 総投与量 860mg	なし	回復	RAの診断のもとにシオゾールを投与、総投与量860mgになった時点で38℃の発熱とともに咳嗽出現した。胸写で右肺中下野と左肺上中野に索状浸潤影を認め入院した。金製剤による可能性を考え投与を中止してプレドニゾン30mgに切りかえたところ、下熱し、咳嗽や喀痰も軽減した。
5	男	50	尋常性天疱瘡	週1回 50mg筋注 総投与量 430mg	ベタメタ ゾン、アザ チオプリン	回復	尋常性天疱瘡の治療のため、ベタメタゾン、アザチオプリンを投与したが、改善しないため、シオゾール投与を開始した。総量430mgに達したとき、息切れと発熱が認められ、肺に異常影が認められた。金剤による肺炎を疑い、金剤を中止し、ステロイド剤とアザチオプリンを継続したところ症状の改善がみられた。
6	女	42	慢性関節リウマチ	総投与量 710mg	なし	回復	RA治療のためシオゾールを投与、総量710mgの時点で発熱が出現したため金剤を中止し、胸写したところ異常陰影を認めた。自覚症状は労作時の呼吸困難のみであったので、ステロイド剤は使用せず、RAの治療を兼ね、D-ペニシラミン投与を行った。9カ月後に胸写したところ、線維症の程度はほとんど変化がなかったが、息切れは軽快した。
7	女	45	尋常性天疱瘡	瘡投与量 170mg	ベタメタ ゾン、頭痛薬	死亡	口腔粘膜の出血、びらんを繰り返し、疼痛が強く来院、尋常性天疱瘡の診断で、ベタメタゾン6mg投与を行う。粘膜疹は治癒傾向を示したので、ベタメタゾン3mgに減量、シオゾール投与で粘膜疹はほとんど消失。総量

							170mgに達したとき、かぜ気味で内服薬を服用後、発熱、全身倦怠感が強く、入院翌日呼吸困難を起こし死亡。胸部レ線で間質性肺炎の所見が顕著にみられ、金製剤との因果関係が疑われた。
8	女	33	紅斑性天疱瘡	総投与量 285mg	プレドニン	回復	紅斑性天疱瘡治療のため、プレドニゾン30mgを内服したが、効果がないので増量、さらにシオゾールを追加、3週間で皮疹がみられ、金製剤の薬疹を疑い、6週目で中止。そのころから軽い発熱と早朝の咳嗽がはじまり、Gaシンチで間質性肺炎を疑った。その後、38.5℃の発熱と著明な乾性咳嗽がさらに増悪した。プレドニゾンと抗生剤投与で解熱し、咳嗽も軽度となった。
9	男	53	尋常性天疱瘡	総投与量 285mg	プレドニゾン	回復	ほぼ全身にわたる水疱を認め、口腔粘膜、眼瞼、結膜にもびらんを認め、尋常性天疱瘡と診断され、プレドニゾンの投与を開始したが、軽快せず、シオゾールの併用が試みられた。シオゾール285mgの段階でシオゾールによると思われる薬疹がみられ、シオゾールを中止。中毒疹発症9日目に突然呼吸困難および胸内苦悶感を訴え始めた。胸部X線写真では全肺野に間質性肺炎に移行する像がみられた。プレドニゾン50mgとベタメタゾン10mg/日の静注と筋注の併用で軽快した。
10	女	52	尋常性天疱瘡	総投与量 110mg	プレドニン、アザチオプリン	死亡	尋常性天疱瘡の治療のためプレドニゾンとアザチオプリンを投与したが、皮疹の改善が見られないため、シオゾールを併用した。金の総量110mgに達したところで、乾性咳嗽が出現し、呼吸困難も急速に進行した。金製剤による肺線維症を疑い、シオゾールを中止し、パルス療法、酸素療法を行ったが無効で、1カ月後に死亡。

〈文献〉

- 症例 1. 坪井るみ子他：膚科臨床、29 (2), 95 (1987)
 症例 2. 山崎龍彦他：日皮会誌、97 (4), 511 (1987)
 症例 3. 岡山直司他：日胸疾会誌、24 (5), 579 (1986)
 症例 4. 延永 正他：温研紀要、33 (1), 25 (1981)
 症例 5. 延永 正他：温研紀要、33 (1), 25 (1981)
 症例 6. 延永 正他：温研紀要、33 (1), 25 (1981)
 症例 7. 上田説子他：日皮会誌、87 (10), 599 (1987)
 症例 8. 高塚紀子他：皮膚臨床、29 (12), 1330 (1987)
 症例 9. 園田礼子他：西日皮膚、48 (1), 28 (1986)
 症例 10. 薄場泰子他：日皮会誌、98 (2), 251 (1988)

資料 3. 「使用上の注意」 (改訂箇所抜粋)

(1) 一般的注意

ア) 本剤投与中に重篤な間質性肺炎があらわれることがあるので、乾性咳嗽、呼吸困難等の症状がみられた場合は、速やかに胸部X線検査を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモンを投与するなど適切な処置をおこなうこと。

ホパンテン酸カルシウム製剤の
代謝性アシドーシスについて
山形大学医学部附属病院薬剤部 東海林 徹

昨年(1988年)12月に田辺製薬ではホパンテン酸カルシウムの副作用の注意を喚起すべく、「ホパンテン酸カルシウム製剤安全性情報」を再度各医療機関へ提供してきた。そこで当委員会では、独自にホパンテン酸カルシウムの副作用情報を収集し、その重要性を考慮して、この度会員各位にその情報を提供することにした。

[今までの経過]

ホパンテン酸カルシウムは、脳代謝賦活・精神症状改善剤として1978年3月に薬価収載され、以来、小児科・脳外科・精神科・内科領域で広く使用されてきた薬剤である。発売当初、副作用としては、痙攣の誘発および食欲不振・嘔吐・下痢等の消化器症状が知られていた。その後1983年杉本ら¹⁾は、今まで報告例のなかった副作用として、ホパンテン酸カルシウムによる小児の肝障害を伴った急性脳症(Reye様症候群)を報告した。一方、野田らは、成人におけるホパンテン酸カルシウムによると思われるReye様症候群の例を初めて報告した。この野田ら²⁾の報告に引き続き、菱村ら³⁾によって同様の副作用の2例が報告され、このうち1例は死亡例である。また企業でも同様な副作用4例を厚生省に報告しているが、2例は死亡例である。厚生省では、これらの報告を重視し、医薬品副作用No.86(1987年8月)に「ホパンテン酸カルシウムによる代謝性アシドーシス・意識障害について」を掲載し、各医療機関への注意を喚起した。しかし、その後もホパンテン酸カルシウムによる代謝性アシドーシス・意識障害の報告が相次いだので、1988年6月に厚生省は企業に対して「緊急安全性情報」を各医療機関に流すように指導した。なお、ホパンテン酸カルシウムを販売している30社で入手した情報によると、1989年1月現在、代謝性アシドーシス・意識障害の副作用報告例が32例有り、その内12例が死亡例である。

ホパンテン酸カルシウムによる代謝性アシドーシス・意識障害は、比較的栄養状態の悪い高齢者あるいは衰弱している患者に多発している。症状は、前駆症状として悪心・嘔吐が出現し、次第に代謝性アシドーシス、低血糖、血中アンモニアの上昇が出現し、意識障害へと進展する。そ

の際、ホパンテン酸カルシウム血中濃度の異常上昇がみられている。

[ホパンテン酸カルシウムによる代謝性アシドーシスの原因]

ホパンテン酸カルシウムによる代謝性アシドーシスの原因として大崎ら⁴⁾は次のような機序の可能性を示唆している。即ち、ホパンテン酸カルシウムのパントテン酸拮抗作用により Coenzyme A の合成阻害が惹起され、脂肪酸の β 酸化が障害を受ける。特に栄養状態が悪くなり脂肪酸の動員増加が生じた場合、脂肪酸の ω 酸化が促進され、ジカルボン酸尿症などが生じることになる。

[まとめ]

ホパンテン酸カルシウム剤の投与に際し、①食事摂取不良の患者、栄養状態不良の患者、衰弱している患者には投与禁忌。②高齢者、肝・腎機能障害のある患者には慎重投与。また、上記症状、あるいは血液ガス異常が認められた場合には直ちに本剤を中止し、適切な処置をすべきである。特に悪心・嘔吐出現時にはホパンテン酸カルシウムによる代謝性アシドーシス・意識障害の前駆症状を疑う必要がある。

参考文献

- 1) 杉本建郎ら：抗痙攣剤その他とライ様症候群—主にホパンテン酸カルシウムについて—, 小児科診療, 49(6), 1014(1986).
- 2) 野田昌作ら：ホパンテン酸カルシウム服用中に急性脳症を呈して死亡した3成人例, 神経内科, 26,106(1987).
- 3) 菱村将隆ら：ホパンテン酸カルシウム服用中に生じた老年者のReye-like syndromeの2例, 臨床精神医学, 17(4), 535(1988).
- 4) 大崎秀ら：ホパンテン酸カルシウム投与中に意識消失とジカルボン酸尿を認めた1例, 小児科臨床, 40(1), 105(1987).
- 5) ホパテ添付文書, 使用上の注意.

[追記] 厚生省医薬品情報No11 (抜粋)

厚生省では、本剤の副作用を重視し、本剤を劇薬に指定すると共に本剤の使用上の注意を改訂した旨を「厚生省医薬品情報」No11として各医療関係機関に配布した。次にその抜粋を紹介する。

なお、本文中の下線部の「関係者の行う全症例調査にご協力をお願いします。」ということは、各企業が厚生省より本剤投与患者の経過を調査することを義務付けられており、それに基づく資料の作成を各医師に協力願うということの意味する。この件については各企業間でそれぞれ独自に経過調査用紙を作成しているが、参考として田辺製薬の調査用紙を掲載した。薬局(薬剤部)では、本剤使用中の医師あるいはこれから使用する医師に対してこのような調査が必要である旨を連絡すべきである。

厚生省医薬品情報

No.11 平成元年3月

ホパンテン酸カルシウム投与による重篤な副作用
(低血糖、アシドーシス、意識障害)について

3. 投与に当たっての警告

11例の死亡症例が確認されているとおり、意識障害例は、重篤な転帰をとるおそれがある。ホパンテン酸カルシウムの投与に当たっては、適応患者を慎重に選択し、年齢、投与量についても十分考慮する必要がある。また、投与中は、定期的な検査、十分な経過観察が必要である。

以下の点に十分留意されたい。

(1) 適応患者の慎重な選択

次の患者には投与しないこと。

- | | |
|--------------|--------------|
| ① 食事摂取不良の患者 | ② 栄養状態不良の患者 |
| ③ 衰弱している患者 | ④ 食欲不振のある患者 |
| ⑤ 悪心・嘔吐のある患者 | ⑥ 肝機能障害のある患者 |
| ⑦ 腎機能障害のある患者 | ⑧ 肺機能障害のある患者 |
| ⑨ 糖代謝以上のある患者 | |

このため、投与に際しては、患者の状態を把握し、必要な検査を行い、これらに該当しないことを確認するとともに、特に高齢者にあつては、加齢による代謝・排泄機能の低下が考えられるので十分注意する必要がある。

なお、投与中は、次項のとおり定期的な検査、十分な経過観察が必要なので、投与は入院患者等経過観察のできる患者に限定することが必要である。

(2) 経過観察・定期的検査

投与中は、十分な経過観察を行うとともに、2週間ごとに次の検査を実施し、投与を継続するか否かを判断する。

肝機能検査

腎機能検査

血中重炭酸イオン濃度・血液pH検査

血糖値検査

(3) 定期的な効果判定

1ヶ月ごとに効果判定を行い、長期間漫然と投与しない。

効果が認められない場合または判然としない場合には投与を中止する。

4. 今回の措置

厚生省では、このような重篤な副作用の発現を防止するため、これまでに種々の措置を講じ、注意喚起を行ってきた。しかし、緊急安全情報配布後にも死亡例の報告があったことから、中央中薬事審議会副作用調査会において、現在までに報告された全症例を改めて総合的に評価・検討

した。その結果、一層の安全対策を講ずるため、次の措置をとった。

- (ア)劇薬に指定した(平成元年3月13日告示)。
- (イ)使用上の注意の改訂(前記「3.投与に当たっての警告」の内容等)を行った。
- (ウ)緊急安全情報の配布を指示した。
- (エ)投与全症例についての情報収集の実施を指示した。
- (オ)医薬品再評価を実施する。
- (カ)小包装による供給を指示した。

ホパンテン酸カルシウムの投与に当たっては、以上の情報を十分勘案し、医薬品添付文書の「使用上の注意」に十分注意を払っていただきたい。また、関係者の行う全症例調査にご協力をお願いする。

なお、ホパンテン酸カルシウムと類似の適応を有する医薬品が発売されているが、これらの医薬品の投与対象患者の多くは高齢者であり、これらの患者では加齢により代謝・排泄機能が低下しているおそれがある。これらの医薬品の投与に当たっても、添付文書の「使用上の注意」に十分注意を払っていただきたい。

資料1：使用上の注意の解説

●投与禁忌

- 1)食事摂取不良の患者
- 2)栄養状態不良の患者
- 3)衰弱している患者

理由：このような患者において、生命を維持するためには、Glucoseの代謝だけでは十分でなく、脂肪酸の代謝が必要となってくる。このとき、ホパンテン酸カルシウム製剤を摂取していると、構造が類似している本剤がパントテン酸と競合的に拮抗し、その結果、パントテン酸を必要とする脂肪酸の β 酸化が阻害される。従って、生命維持のための代謝が障害されることになる。

●慎重投与

- 1)高齢者
- 2)肝・腎機能障害のある患者

理由：代謝性アシドーシス・意識障害は、高齢者に起きやすい。また、肝・腎機能障害時にはホパンテン酸カルシウムの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。その結果、アシドーシス・意識障害が起きやすくなる。

●投与中止

- 1)悪心・嘔吐を呈する場合
- 2)食欲不振を呈する場合

理由：悪心・嘔吐、食欲不振は、代謝性アシドーシス・意識障害の前駆症状として出現している。

経口腸管洗浄液 Golytely

公立高島病院薬局 島津 憲一

大腸検査（X線、内視鏡）及び腹部外科手術における前処置（腸管洗浄）として、従来からBrown変法等の検査食と下剤による方法が行なわれてきましたが、この方法には多くの欠点があり、これらの欠点を補ったものとしてGolytelyが登場して来ました。Golytelyとはポリエチレングリコールと硫酸Naを主体とした非吸収性、非分泌性の腸管洗浄剤ですが、1980年Davis等によって考案され、米国では1984年に製品化されています。国内では森下製薬が開発中（現在phaseⅢ）ですが、製品化される迄にはまだ間があります。したがってGolytelyを利用したい場合は院内での調製が必要となります。

県内では今年になって山大をはじめ2～3の病院で試みられています。しかし、液の味が悪く非常に飲みにくい為、調製時に飲みやすさへの配慮が必要のようです。

Golytelyの詳細については添付の文献に譲りますが、実際に患者さんに供する為には院内での工夫が必要のようです。私共では患者アンケート等の分析により調製上あるいは使用上必要な事を整備し当院の方式を作っておりますが、更に若干の知見を加えながらGolytelyについて紹介して行きたいと思います。

Golytelyの処方

	基本処方	秋田赤十字方式	長井方式	高島方式
処方内容	PEG 4000 236.40g	PEG 4000 236.40g	PEG 4000 236.40g	PEG 4000 236.40g
	Na ₂ SO ₄ 22.74g			
	NaHCO ₃ 6.74g	NaHCO ₃ 6.74g	NaHCO ₃ 6.74g	NaHCO ₃ 6.74g
	KCL 2.97g	KCL 2.97g	KCL 2.97g	KCL 2.97g
	NaCL 5.86g	NaCL 5.86g	NaCL 5.86g	NaCL 5.86g
	H ₂ O	サッカリンNa 0.14g H ₂ O	サッカリンNa 0.17g H ₂ O	サッカリンNa 0.16g H ₂ O
	全量 4,000ml	全量 4,000ml	全量 4,000ml	全量 4,000ml
のへみや配す慮さ	冷やす	冷やす ○サッカリンNa添加 ○グレープフルーツエッセンス添加	冷やす ○サッカリンNa添加 ○バニラエッセンス添加	冷やす ○サッカリンNa添加 ○オレンジフレーバー添加 ○パイフレーバー添加
製剤担当者	山大一豊口 ☎0236(33)1122	秋田赤十字一向井 ☎0188(34)3361	長井一松田 ☎0238(84)2161	高島一白鳥 ☎0238(52)1500

*サッカリンNa及びフレーバー、エッセンス等の添加量は各病院で独自の検討により決定されており詳細については表の製剤担当の先生に直接問い合わせ下さい。

Golytelyの特徴

- 前日からの準備が不必要、当日来院してからできる。
- 緊急検査にもすぐ対応できる。
- 腸管粘膜組織に殆ど影響しない為、微細な病変迄鮮明に確認できる。
- 電解質及び分泌系に殆ど影響しない。
- 前処置を医師、看護婦の管理下で行なう為、不履行がない。
- 前日の食事制限がないので、患者の栄養状態に余り影響しない。

調製時における味の工夫等

*Golytelyの目的は大腸検査前に腸管を洗浄する事にあり、その為には患者さんに正しく、確実にのんで戴くことが肝要です。基本処方液を自身で試された上でサッカリンNa、フレーバー等の添加を検討される事をお薦めします。

参考迄に私共の検討結果を紹介しますとサッカリンNaは4Lに0.17gでは甘過ぎ、0.14gでは甘味がもたらず0.16gを合としました。また、フレーバーについては森下製薬のもので検討しアップルが苦みありで不可とし、オレンジ、パインが及第点で量は1Lに3g、2.5g、2gを検討し2.5gを合としました。実際にのませる場合は全量を3Lとしパイン味を2L、オレンジ味1Lで対処しています。

*3Lでいいとした見解は3Lで充分目的を果たしていること。4Lでは内視鏡時、腸内にかなりのGolytely液が残って入る事等を考慮しての事です。

Golytelyの飲ませ方及び注意事項

一般には200mlずつコップで飲み進め、2時間程で飲み終わるようにしているようです。しかし、私共で味付けした液は飲み終わるのが早く3Lを30分～1時間位でのみ終わるようです。飲み始めてから1時間位で便意があるのが普通でそれから1時間以内にかかなりの排便をみます。排便も4回目以降は殆どGolytely液だけになります。

Golytelyは一度に大量の液を飲む為、多くの場合ははきけを催します。目的意識をしっかりとたせ、一過性のものであることを強調し、患者を励ます事が大事です。はきけ対策としてはナウゼリン10mg錠1Tを前投薬しておく方法も一般的に行なわれております。

Golytelyをのませる際の注意

- 短時間に大量の液を摂取するため多くの場合、はきけをもよおします。患者さんに服用の目的を理解させ、励ましながらのませてください。
- 冷やしてある為、のむとかなりの寒けがきます。暖める配慮をして下さい。
- 排便は必ず洋式のトイレを使わせて下さい。排便は殆ど水の為、はねかえりがすごいからです。

*はき気、寒け、洋式トイレについては医師、看護婦の認識が必要です。

Golytelyの問題点及び検討課題

3L～4Lと大量を飲む必要があり、患者の負担が大きい為、飲む量を少なくするような検討が望まれます。

*鶴岡荘内病院ではこれに類するような発想のGolytely変法を実施しています。問い合わせしてみてください。

*当院の外科では術前処置としてプルゼニド2錠を前投薬しておいて、当日は2Lを飲ませるだけで充分目的を達しています。

この方法はすでに学会で発表されているもので、注目されているようです。

液を冷やす事による副作用としてさむけがありますが夏季はむしろ好都合で、冬季が問題となります。私共は味付けしたものをそのまま飲ませる事で解決しています。

*薬局の保冷庫で冷やされた液を3～4L飲む訳ですからその冷却効果は強く、患者は大抵ブルブル震え強い寒気を訴えます。寒気に対する配慮が必要な理由は対象の患者の多くは高齢者でもあるからです。

大腸ポリペクトミーを行なう場合は爆発事故等を考慮して基本処方で対処します。

*過去に爆発による死亡事故が起きており、原因は使用したマニトールにより腸内ガス（水素ガス、メタンガス）が発生した事によると考えられています。ガスの発生にはこの他体質的な要因もあり、事前に充分空気の入替えを行なう事が肝要です。

Golytelyの禁忌及び副作用

*適応禁忌	胃腸管閉鎖症、胃停滞症、腸管穿孔、中毒性結腸炎、巨大結腸症の患者
*副作用	はきけ、むかつき、腹部膨満感、おう吐など（大量摂取の為） 寒気（液をひやす為）など、いずれも一過性のものです。

今後考えられる応用面

誤飲事故、各種中毒症例に対する緊急下剤としての適用

慢性便秘患者への適用（下剤と違い腹痛や不自然感がない。）

おわりに

Golytelyは飲用上の問題等もありますが、従来からの方法に比し、前日からの準備がいらなくなったこと、確実に処置ができるようになったこと、そしてなによりも重要なことは腸管粘膜組織に影響を与えない為、内視鏡では鮮明で良好な視野が得られることにより、微細な病変の確認に大きく寄与していることです。したがって、病変の早期発見の意味からもGolytelyは患者さんにとっては大きな福音であり、今後は診断上の評価とあいまって有用性は大きく拡大していくものと思われれます。

ファモチジンによる汎血球減少を どのように受け止めるべきか

山形大学医学部附属病院薬剤部 東海林 徹

この度、医薬品副作用情報（厚生省薬務局）No.94でファモチジン（ガスター）による汎血球減少が報告された¹⁾。今回の報告は、医薬品副作用情報No.58「シメチジンによる血液障害」（昭和58年1月）²⁾に続くH₂受容体拮抗剤の国内における重篤な副作用例の報告であり、一部の新聞にもその副作用について報道された。そこで、県病薬D I委員会ではこれまでの国内におけるH₂受容体拮抗剤に関する副作用情報を独自に収集・整理した。今回は、これら薬剤による血液障害に関してまとめたので、参考にして頂きたい。

「医薬品副作用情報No.94の概要」

ガスターの投与により白血球減少あるいは血小板減少があらわれることが、すでに現行の使用上の注意に記載されている。その後現在までに重篤な副作用として、5例の汎血球減少を認めた症例が厚生省へ報告され、No.94にはその3例（企業からの報告）が紹介された。その3例の報告で2例は死亡例であり、死亡例の1例は内服によるものであった。

ガスター投与により、汎血球減少が認められた3例の副作用発現は、内服では投与5日後、注射では36日後および2カ月後に認められている。この3例で、ガスター投与中止数日後でもRBC, Hb, Ht, Plt, WBCは回復しなかった。

「H₂受容体拮抗剤の血液検査値異常の報告例の比較」

承認時までおよび発売後の調査で明らかになっている血液検査値異常を、他のH₂受容体拮抗剤とガスターとを比較することは、今回の汎血球減少がガスターに特異的なものか、あるいはH₂受容体拮抗剤に共通したものかを知る手掛かりとなると考え、次にそれらの比較を行ってみた（表1）。

表1. H₂受容体拮抗剤の主な血液検査値異常の報告例数

	ファモチジン		シメチジン		ラニチジン	
	錠剤	注射	錠剤	注射	錠剤	注射
顆粒球減少	(0.14%)	(0.32%)	(0.10%)	(0.20%)	(0.09%)	(0.06%)
血小板減少	(0.07%)	(0.09%)	(0.08%)	0	(0.02%)	(0.03%)
赤血球減少	(0.07%)	(0.26%)	(0.02%)	(0.39%)	0	0
抗酸球増多	(0.13%)	(0.09%)	(0.08%)	0	(0.20%)	0

注：顆粒球減少は、白血球減少および好中球減少を含む。

赤血球減少は、貧血を含む。

データには調査期間の関係で、ファモチジンの場合には汎血球減少の例を含まず、シメチジンの場合には汎血球減少の例を含む。

ただしこれらの数値は、各メーカーにおけるPMS (Post Marketing Surveillance) での情報の収集期間あるいは方法によって差が出てくることを考慮しなければならないので、H₂受容体拮抗剤の血液検査値におよぼす副作用をこれらの結果だけで単純に比較することは困難であり、一つの参考にすぎない。なお、ガスター (ファモチジン) の報告例は1988年1月までの例数を、タガメット (シメチジン) の報告例は1987年9月までの例数を、またゼンタック (塩酸ラニチジン) の報告例は1988年11月 (注射剤は7月まで) までの錠剤・注射剤の例数をそれぞれまとめて示した。なお、アルタットについては、使用例数が他剤と比較して極端に少ないので今回の調査から外した。

これらの比較で問題なことは、顆粒球減少がガスター、タガメットおよびゼンタックのいずれにも共通して認められており、しかも内服でも注射でも起きていることである。すなわちこの結果は、顆粒球減少症がH₂受容体拮抗剤に共通の副作用であることを想定させるものである。一方、赤血球系に対しては、ゼンタックのみ本邦においての報告がない。また好酸球増多は、タガメットを除いたガスターおよびゼンタックに認められている。ところで、顆粒球減少、無顆粒減少症は汎血球減少の初期症状、あるいは部分症状であることがある。従って、次に主なH₂受容体拮抗剤による顆粒球減少症発現までの期間を調査した (表2)。

表2. 主なH₂受容体拮抗剤 (ファモチジン, シメチジン, ラニチジン) の投与開始から顆粒球減少症発現までの期間別例数

発現までの期間		1週	2週	3週	4週	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月	1年	1年以上
症状発現例数の累積 (%)	錠剤 (%)	4 9.1	7 25.0	5 36.4	5 47.7	12 75.0	4 84.1	1 86.4	5 97.7	1
	(3剤の合計として示す) 注射 (%)	5 41.7	4 75.0	3 100						

先にも述べたように顆粒球減少症がH₂受容体拮抗剤の共通な副作用と考えられるので、3種の薬剤の総計として副作用発現の期間をみると、錠剤では3ヵ月までに84%に顆粒球減少症が認められている。一方、注射の場合には3週間以内に100%認められている。

「H₂受容体拮抗剤による汎血球減少について」

国内におけるH₂受容体拮抗剤による汎血球減少としては、ガスターによるものが先に示した如く5例報告されている。また、タガメットについても汎血球減少の報告があり^{3,4)}、医薬品副作用情報No.58では2例の死亡例が報告されている。一方、ゼンタックについての国内での報告は見当たらない。しかし、ゼンタックによる汎血球減少例が外国で報告されている⁵⁾。これらの汎血球減少例は、入院中の比較的高齢者である。例えば、ガスターの例では、76歳の透析患者に投与した場合あるいは82歳の気管支肺炎を併発している例に投与した場合に認められている。またタガメットの例では、40歳の十二指腸潰瘍の患者で、大量吐血により緊急入院した患者、および73歳の気管支喘息重積発作で緊急入院した患者に投与した場合に認められている。

「まとめ」

造血器は他の器官に比べ薬物の影響を受けやすい。一般に薬物による造血器障害の多くは、薬物の投与中止により回復するが、時として重篤になる場合がある⁶⁾。例えばクロラムフェニコールによる顆粒球減少は多くの人の知るところである。ところで、H₂受容体拮抗剤による造血器障害は、顆粒球系および血小板系障害が単独にあるいは同時に起こり、多くの場合投与中止により回復している。今回の調査を出現率でみる限り、注射剤の方が錠剤でよりも造血器障害が多く認められているが、錠剤によるものが予想以上に多かったことは意外であった。一方、H₂受容体拮抗剤による汎血球減少の例は国内では少ないが、死亡例が認められたことは重大である。このH₂受容体拮抗剤による造血器障害は投与量によるものか、アレルギー反応によるかは明白ではないが、動物実験の段階では汎血球減少の原因として、H₂受容体拮抗剤が骨髄の幹細胞にあるH₂受容体に作用してCFU-S (colony-forming unit in spleen) の抑制を引き起こすことが考えられている⁷⁾。

今回の調査でガスターによる汎血球減少は、H₂受容体拮抗剤に共通している副作用であることが考えられる。厚生省では、使用上の注意の変更をしたに過ぎないが、H₂受容体拮抗剤投与時には、定期的な血液検査が必要なのではないだろうか。また不要な長期投与、特に老年者への長期投与の見直し、および適応を考慮した投与の見直しが必要なのではないだろうか。

なお、貴重なデータの提供を快く承諾された各企業の担当者に深謝致します。

参考文献

- 1) 医薬品副作用情報, No.94, 厚生省薬務局, 1989.
- 2) 医薬品副作用情報, No.58, 厚生省薬務局, 1982.
- 3) 八尾栄一ら: Cimetidineによると思われる再生不良性貧血の1症例に対する免疫抑制療法の効果, 臨床血液, 28(1), 100(1987).
- 4) 藤下雅敏ら: 原発性肝癌を合併したCimetidineによる再生不良性貧血の1例, 臨床血液, 26(8), 1317(1985).
- 5) D.C.Harmon et.al.: The New England Journal of Medicine, 310(24), 1604(1984).
- 6) 名尾良憲著: 症状からみた薬の副作用, 中外医学社, 東京, pp.73-101.
- 7) 武藤学ら: 慢性骨髄性白血病由来細胞株K-562の細胞増殖へ及ぼすヒスタミンの影響, 医学のあゆみ, 129(11), (1984).

ヴェノピリンの副作用について

—ショックを含む副作用に関する調査結果とその対策—

北村山公立病院薬局 後藤 真弥

【はじめに】

昨年末、死亡例5例を含むヴェノピリンによるショック発現に関して報道されたことは記憶に新しいことと思う。また、この事により「緊急安全性情報」(ドクターレター)が配布され、添付文書に「警告」欄を設けるなどの改訂が行われたことはご承知の通りです。

一方、ミドリ十字の医薬情報担当者より「ヴェノピリンを20%ブドウ糖注に溶解使用した例にショックが多発している」旨の情報を提供された先生方も多いのではないのでしょうか。そこで、この度それらの因果関係の有無を明らかにするため調査を行った。ここにその結果とその他の調査結果とを併せて報告する。

なお、ミドリ十字ではこの四月に、一層の注意を喚起するため各医療機関に対して、投与時の注意事項を記載した小冊子を配布した。

【溶解液との関係】

ヴェノピリンによるショックは20%ブドウ糖注に溶解使用した場合に多くみられるという意見があるがその因果関係の有無は？

溶解液として注射用蒸留水、生理食塩水、5%、20%ブドウ糖注などが使用されている。これらの溶解液と副作用(ショック以外も含む)の発現率とを比較検討した結果によると、ブドウ糖注を使用した場合、注射用蒸留水、生理食塩水に比べ高い傾向にあったが有意差は認められなかった。また、20%ブドウ糖注よりはむしろ5%ブドウ糖注に溶解した場合の方が副作用の発現率が高かった。以上より、20%ブドウ糖注との因果関係は無いものと考えられるものの、使用に際しては注射用蒸留水に溶解すべきである。なお、この因果関係に関しては厚生省薬務局安全課に問い合わせ同様の回答を得ている。

【投与経路との関係】

静注と点滴静注とでは副作用発現率に差は有るのか？

全体としては静注よりも点滴静注の方がやや低い傾向がみられたものの、大きな差はなかった。一般にOne Shotの静注よりも点滴静注の方が副作用が少ないと考えられるが、ヴェノピリンの場合、点滴静注でも静注時と同程度の頻度で副作用が生じることを認識すべきである。また、ショック発現の副作用に限定してみるとほとんどがOne Shot静注で発生しており、注目すべき点である。

【使用目的との関係】

ヴェノピリンの効能・効果には「症候性神経痛」、「緊急に解熱を必要とする場合」、「術後疼痛」があるが、これらの使用目的別の副作用発現率に差は有るのか？

「緊急に解熱を必要とする場合」に使用した場合、「症候性神経痛」および「術後疼痛」に比べ高かった。

【性差、年齢との関係】

認められない。

【ショックの原因について】

ショックの原因は①アスピリンDL-リジンそのものによるのか、②アスピリンによるのか、③その加水分解によるのか、④DL-リジンによるのか？

現在までに得られているデータを検討中であり、結果がまとまりしだい報告するというこゝである。

【ショック発現機序について】

発現機序について科学的資料がなく、十分解明されていないのが現状である。推測だが、本剤の著明な解熱作用のため、急速に皮膚血管付近に循環血液が移動し、体熱放散、発汗が起きると考えられる。

特異体質の患者の場合には、末梢血管拡張→血圧降下→脳血流量減少→意識消失が起き、ショック症状を発現することもあるのではないかと考えられる。

【添加剤などの影響について】

本剤1バイアル中に添加剤として①日本薬局方アミノ酢酸 100mg、②無水塩化カルシウム 50mgが添加されている。

添加剤の影響については不明であり検討中であるが、注射用（静注）塩化カルシウム剤の添付文書には投与方法として「緩徐（カルシウムとして0.68～1.36mEq/分）に行う（急速な静注によって心搏高進、徐脈、血圧変動、熱感、紅潮、発汗などの症状が現れることがある）」との記載がある。

安全速度の上限である1.36mEq/分の投与速度をヴェノピリン中の塩化カルシウム量から換算すると約39秒/バイアルとなる。投与スピードに注意を要する。

【過敏症テストについて】

過敏症の有無を調べる方法として一般にはブリックテスト、皮内反応などの皮膚テストが行われているが、一般にアスピリン過敏症の場合これらの方法では反応が起こりにくく、ショックの

可能性を判定することが難しいとされている。

そこで、これに変わる方法の一つとして舌下法が上げられる。それは、アスピリン末少量（耳かき1杯位）を患者さんの舌下に投与すると、過敏症の人は約20分でくしゃみや鼻水が出て、目の充血や涙が出るなどの症状が現れるというものです。しかし、この方法も確立されたものではないのでやはり十分な問診を行うのが副作用を防ぐ最善の方法のようです。

【まとめ】

この度、ヴェノピリンの副作用に関する調査を行った。その結果いずれも有意なものではなかったが、溶解液としてブドウ糖注を用いた症例、使用目的別では緊急時の解熱に用いた症例で各々副作用の発現率が高いことが判明した。しかし、ショックの原因、発現機序、防止策などに関してはいまだ解明されていない。よって、現時点では、次の事に留意して使用するよう注意を喚起するべきである。

1) 経口剤等により処置できる場合には使用しないこと。

特に解熱の目的で使用する場合には緊急を要する場合にのみ使用すること。

2) 十分な問診を行うこと。

薬剤過敏症やアレルギー性疾患の既往歴のある患者には特に注意すること。

3) 注射用蒸留水以外の溶解液は使用しないこと。

本剤を注射用蒸留水5～10mlに溶解し、溶解後2時間以内に使用すること。

4) 投与後の観察を十分に行うこと。

ショック発現時に備え救急処置のとれる準備をしておくこと。

参考のため以下にヴェノピリンの効能・効果、用法・用量を示す。

【効能・効果】

症候性神経痛、緊急に解熱を必要とする場合、術後疼痛

【用法・用量】

本剤は用時アスピリンDL-リジンとして900mgを日本薬局方注射用蒸留水5～20mlに溶解し、静脈内に投与する。

通常成人に対し1回アスピリンDL-リジンとして900mgを1日1～2回投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、鎮痛の目的に使用する場合には経口投与が不可能な場合、又は効果が不十分な場合にのみ使用し、経口投与が可能になった場合には速やかに経口投与にきりかえるべきである。

山形県病薬DI委員会

市立酒田病院	本間俊一	TEL 0234-23-1111
鶴岡市立荘内病院	富樫茂	TEL 0235-22-1515
北村山公立病院	後藤真弥	TEL 0237-42-2111
県立河北病院	細矢敏子	TEL 0237-73-3131
山形大学医学部附属病院	東海林徹	TEL 0236-33-1122
長井市立総合病院	羽田千賀夫	TEL 0238-84-2161
公立高畠病院	島津憲一	TEL 0238-52-1500

平成元年6月1日発行

発行人 大橋 克也

発行所 山形県病院薬剤師会
山形市和合町三丁目2番5号
公立学校共済組合東北中央病院内
〒990 電話 (0236) 23-5111

印刷所 不二印刷株式会社
山形市立谷川二丁目485-10
電話 (0236) 86-2321



山形県病院薬剤師会