

D I ニュース

(Drug Information News)
NO . 284
2008年8月
徳山医師会病院 薬局
TEL : 0834-31-7716
FAX : 0834-32-5349
e-mail : yaku@tokuyamaishikai.com

薬局ホームページアドレス <http://www.tokuyamaishikai.com/yaku/index.htm>

1 . お知らせ

- ベネット錠17.5mg(武田)の【効能・効果】、効能又は効果に関連する使用上の注意、【用法・用量】、用法及び用量に関連する使用上の注意が追記されました。(下線部——追記箇所)
【効能・効果】骨粗鬆症、骨ページェット病

～効能又は効果に関連する使用上の注意～

1. 骨粗鬆症の場合

- (1)本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準等を参考に骨粗鬆症と確定診断された患者を対象とすること。
- (2)男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

2. 骨ページェット病の場合

本剤の適用にあたっては、日本骨粗鬆症学会の「骨Paget病の診断と治療ガイドライン」2,3)等を参考に骨ページェット病と確定診断された患者を対象とすること。

【用法・用量】○骨粗鬆症の場合

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1週間に1回、起床時に十分量(約180mL)の水とともに経口投与する。
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

○骨ページェット病の場合

通常、成人にはリセドロン酸ナトリウムとして17.5mgを1日1回、起床時に十分量(約180mL)の水とともに8週間連日経口投与する。
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、水以外の飲食並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

～用法及び用量に関連する使用上の注意～

投与にあたっては次の点を患者に指導すること。

- (1)水以外の飲料(Ca、Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む)や食物あるいは他の薬剤と同時に服用すると、本剤の吸収を妨げることがあるので、起床後、最初の飲食前に服用し、かつ服用後少なくとも30分は水以外の飲食を避ける。
- (2)食道炎や食道潰瘍が報告されているので、立位あるいは坐位で、十分量(約180mL)の水とともに服用し、服用後30分は横たわらない。
- (3)就寝時又は起床前に服用しない。
- (4)口腔咽頭刺激の可能性があるので嚥まずに、なめずに服用する。
- (5)食道疾患の症状(嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等)があらわれた場合には主治医に連絡する。

骨粗鬆症の場合(次の点を患者に指導すること)

本剤は週1回服用する薬剤であり、同一曜日に服用すること。また、本剤の服用を忘れた場合は、翌日に1錠服用し、その後はあらかじめ定めた曜日に服用すること。なお、1日に2錠服用しないこと。

骨ページェット病の場合

再治療は少なくとも2カ月間の休薬期間をおき、生化学所見が正常化しない場合及び症状の進行が明らかな場合にのみ行うこと。

○スロンノンHI注10mg/2ml(第一三共)の【効能・効果】、【用法・用量】、用法及び用量に関連する使用上の注意が追加されました。(下線部——追記箇所)

【効能・効果】【用法・用量】～用法及び用量に関連する使用上の注意～

1. 下記疾患に伴う神経症候(運動麻痺)、日常生活動作(歩行、起立、坐位保持、食事)の改善
 - ・発症後48時間以内の脳血栓症急性期(ラクネを除く)
 - 通常、成人に、はじめの2日間は1日6管(アルガトロバン水和物として60mg)を適当量の輸液で希釈し、24時間かけて持続点滴静注する。その後の5日間は1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を適当量の輸液で希釈し1日朝夕2回、1回3時間かけて点滴静注する。
 - なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
2. 慢性動脈閉塞症(バージャー病・閉塞性動脈硬化症)における四肢潰瘍、安静時疼痛ならびに冷感の改善
 - 通常、成人1回1管(アルガトロバン水和物として10mg)を輸液で希釈し、1日2回、1回2～3時間かけて点滴静注する。
 - なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

～用法及び用量に関連する使用上の注意～

4週間を超えて投与した経験は少ないので、本剤の投与期間は4週間以内をめどとすること。
3. 下記患者における血液体外循環時の灌流血液の凝固防止(血液透析)
 - ・先天性アンチトロンビンIII欠乏患者
 - ・アンチトロンビンIII低下を伴う患者

(アンチトロンビンIIIが正常の70%以下に低下し、かつ、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用では体外循環路内の凝血(残血)が改善しないと判断されたもの)

通常、成人に、体外循環開始時に1管(アルガトロバン水和物として10mg)を回路内に投与し、体外循環開始後は毎時2.5管(アルガトロバン水和物として25mg)より投与を開始する。凝固時間の延長、回路内凝血(残血)、透析効率及び透析終了時の止血状況等を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定するが、毎時0.5～4管(アルガトロバン水和物として5～40mg)を目安とする。

～効能・効果に関連する使用上の注意～

血液体外循環時に使用する場合、播種性血管内血液凝固症候群(DIC)に伴うアンチトロンビンIII低下患者では、血液体外循環時に投与した経験がないので、投与しないことが望ましい。

～用法及び用量に関連する使用上の注意～

本剤を使用することによりアンチトロンビンIIIが70%以上に回復し、体外循環路内の凝血(残血)が管理可能と判断されたときには、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウムの使用を速やかに検討し、本剤を漫然と使用しないこと。
4. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)II型における血栓症の発症抑制

本剤を適当量の輸液で希釈し、通常、成人にアルガトロバン水和物として0.7μg/kg/分より点滴静注を開始し、持続投与する。なお、肝機能障害のある患者や出血のリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始すること。活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を指標に投与量を増減し、患者毎の投与量を決定する。

～用法及び用量に関連する使用上の注意～

 1. 本剤のクリアランスが低下している肝機能障害のある患者、及び出血のリスクのある患者に対しては、低用量(0.2μg/kg/分)から投与を開始するなど注意すること。
 2. 本剤による治療開始時には、以下の表を参考に投与を開始すること。

本剤を20mLに希釈し、0.7μg/kg/分あるいは0.2μg/kg/分で投与する場合の投与速度

体重	0.7μg/kg/分		0.2μg/kg/分	
	アルガトロバン水和物として(mg/時)	希釈液として(mL/時)	アルガトロバン水和物として(mg/時)	希釈液として(mL/時)
40kg	1.7	3.4	0.5	1.0
50kg	2.1	4.2	0.6	1.2
60kg	2.5	5.0	0.7	1.4
70kg	2.9	5.8	0.8	1.6

3. 本剤投与開始後は、aPTTを投与前値の1.5～3倍の範囲かつ100秒以下となるように用量を調節すること。なお、出血のリスクのある患者ではaPTTが、投与前値の1.5～2倍となるように用量を調節すること。

4. 本剤投与開始2時間後及び本剤の投与量の変更2時間後を目安にaPTTを測定し、投与量を調節する。肝機能障害がある患者又は出血のリスクがある患者に対しては、本剤投与開始あるいは投与量変更6時間後にもaPTTを測定することが望ましい。aPTTが目標とする範囲に達するまでは、適宜aPTTを測定し、目標とする範囲に達した後は1日に1回aPTTを測定すること。

5. aPTTが投与前値の3倍又は100秒を超えた場合は、本剤の投与を中止すること。本剤投与を再開する場合には、aPTTが治療域(投与前値の1.5～3倍かつ100秒以下)に回復したことを確認し、投与中止前の1/2の用量を目安に開始すること。
6. 本剤を使用することにより血小板数が回復し、安定した場合には、経口抗凝固薬(ワルファリン等)による治療の開始を考慮すること。なお、ワルファリンに切り替える場合は、本剤とワルファリンを5日間程度併用すること。本剤とワルファリンとの併用時は、aPTT及びプロトロンビン時間・国際標準比(PT-INR)をモニタリングすること。なお、本剤とワルファリンとの相互作用によりPT-INRが延長することから、本剤中止後にPT-INRが短縮することに注意すること。
7. 経口抗凝固療法への移行が困難な患者を除き、本剤を漫然と使用しないこと。(国内外の臨床試験において本剤投与期間は概ね7～14日間であった。また、国内で実施された臨床試験では、ワルファリンへの切り替えができなかった患者1例での投与期間は最長35日であった。)

2. 医薬品安全対策情報

Drug Safety Update No.171(2008.7)

添付文書の改訂

最重要と 重要のみ当院採用薬を記載

臭化チオトロピウム水和物(スビリーバ吸入用カプセル/日本ベーリンガーインゲルハイム＝ファイザー)	
[副作用]の[重大な副作用]	「イレウス：イレウスが発現することがあるので、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。」
追記	

3. 薬事委員会報告

1. 新規常備医薬品

1) 新規医薬品

注射

品名	規格	包装	包装薬価	薬効
レベミル注300フレックスペン	300単位 1キット	2本 キット	5,058	時効型溶解インスリンアナログ製剤

2) 規格及び剤型の追加 内服

品名	規格	包装	包装薬価	薬効
ベネット17.5mg	17.5mg	20T	16,180	骨粗鬆症治療剤(ビスフォスフォネート系)
ユリーフカプセル4mg	4mg	100C	9,810	前立腺肥大症に伴う排尿障害改善薬

注射

品名	規格	包装	包装薬価	薬効
ネオビタカイン注シリンジ2ml	20ml	10筒	3,220	疼痛治療剤

外用

品名	規格	包装	包装薬価	薬効
モーラステープ	7cm×10cm 1枚	10袋	344	経皮鎮痛消炎剤

2. 常備中止医薬品

内服

品名	在庫	薬効	代替医薬品
ベネット錠 2.5mg	72T	骨粗鬆症治療剤 (ビスフォスフォネート系)	ベネット 17.5mg

注射

品名	在庫	薬効	代替医薬品
チエナム点滴用 0.5g (バイアル)	0	カルバペネム系抗 生物質	インタース点滴静注用 0.5g、チエナム点滴用 0.5g(キット)

～新規採用医薬品についての説明～

レベミル注300フレックスペン

禁忌・・・ 1. 低血糖症状を呈している患者

2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能又は効果・・・ インスリン療法が適応となる糖尿病

効能又は効果に関連する使用上の注意・・・

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

用法及び用量・・・ 通常、成人では、初期は1日1回4～20単位を皮下注射する。注射時刻は夕食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。他のインスリン製剤との併用において、投与回数を1日2回にする場合は朝食前及び夕食前、又は朝食前及び就寝前に投与する。投与量は患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減する。なお、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1日4～80単位である。但し、必要により上記用量を超えて使用することがある。

用法及び用量に関連する使用上の注意・・・

1. 適用にあたっては本剤の作用時間、1mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。

2. 糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。

3. 中間型又は持効型インスリン製剤から本剤に変更する場合は、以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。小児への投与にあたっても同様とすること。

(1) 国内の臨床試験では、中間型インスリン製剤から本剤に変更する際、前治療の70%用量より開始したが、試験終了時の用量は前治療と同様であった(【臨床成績】の項参照)。

(2) 他の持効型インスリン製剤から本剤へ切り替えた国内での使用経験はない。

(3) 投与回数及び投与時期は、原則として前治療と同じ用法で切り替えること。

(4) 本剤への変更により本剤及び併用している超速効型又は速効型インスリン製剤の用量の調整が必要になることがある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

4. 経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合

(1) 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性(【薬物動態】の項参照)を考慮の上慎重に行うこと。

(2) 経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがある。

副作用・・・ 副作用等発現状況の概要

国内で実施した臨床試験において、総症例498例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が43例66件(発現症例率8.6%)認められた。このうち主なものは注射部位反応12例13件(発現症例率2.4%)、重篤な低血糖3例3件(発現症例率0.6%)であった。

重大な副作用・・・ 1. 低血糖

低血糖(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害(意識混濁、昏睡)等)があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、 β -遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨牀的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。

2. アナフィラキシーショック、血管神経性浮腫

アナフィラキシーショック（0.2%）（呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等）、血管神経性浮腫（頻度不明）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。

4 . Q & A コーナー

リウマトレックスカプセルの服用方法で初日朝夕1カプセルずつ、翌日朝2カプセルの服用方法や初日、翌日共に朝夕1カプセルずつの服用方法はOKか？

メトトレキサートの排泄が遅延する可能性もあり、副作用も出やすくなる恐れがあるためお勧めできない。（原則添付文書通りで）

5 . 抗菌薬のPK/PD

近年、現存する抗菌薬をいかに科学的に使用するか、また時代の必要性にあった抗菌薬をいかに開発していくかが大きな課題となっています。どのような菌に対してどのように投与量、投与間隔を設定すればよいかを明らかにすることがPK/PD研究の目的とされています。

PK/PD とは・・・

PK と PD を組み合わせる事により「ある用法・用量で抗菌薬を投与した場合、どのような作用（有効性、副作用）を示すのか？」を予測する事が出来ます。その予測をもとに、抗菌薬の最大効果を得るため、又は副作用を軽減するための適切な用法・用量を設定する事が可能となります。

効果に影響を与える抗菌薬の作用特性・・・

抗菌薬の殺菌作用には濃度依存性と時間依存性の2種類があり、抗菌薬の効果および用法・用量の設定に大きな影響を与えます。

～時間依存性と濃度依存性～

濃度依存性タイプ

濃度が高くなると濃度依存的に殺菌作用を示します。濃度依存性タイプの抗菌薬としては、フルオロキノロン系薬やアミノグリコシド系薬が挙げられます。

時間依存性タイプ

濃度を高くしても殺菌作用の増加は少なく、濃度を上げるよりは細菌に触れている時間が重要なタイプであり、時間の経過とともに殺菌作用を示します。時間依存性タイプの抗菌薬として β -ラクタム系薬、マクロライド系薬が挙げられます。

抗菌薬の作用特性

抗菌薬	殺菌作用	P A E
ペニシリン系薬 セフェム系薬	時間依存性	短い なし
カルバペネム系薬 グリコペプチド系薬 マクロライド系薬	時間依存性	あり
アミノグリコシド系薬 フルオロキノロン系薬	濃度依存性	あり

以下に説明あり

PK/PD パラメータ・・・

% T > MIC (Time above MIC)

24 時間の中で血中濃度が MIC を越えている時間の割合を % T > MIC といいます。時間依存性を示す β - ラクタム系薬などでは % T > MIC が効果と関連します。

C_{max}/MIC

C_{max} と MIC の比。濃度依存性作用で PAE (抗菌薬が MIC 以上の濃度で細菌に接触した場合に抗菌薬の血中濃度が MIC 以下あるいは消失しても持続してみられる細菌の増殖抑制効果) を示すフルオロキノロン系薬、アミノグリコシド系薬などは C_{max}/MIC が効果と関連します。

AUC/MIC

AUC と MIC の比。濃度依存性作用で PAE を示すフルオロキノロン系薬、アミノグリコシド系薬の他に、時間依存性ではあるが、PAE や半減期が長いアジスロマイシン、クラリスロマイシンやバンコマイシンなども AUC/MIC が効果と関連します。

PK/PD パラメータと抗菌薬一覧

抗菌効果	PK/PDパラメータ	抗菌薬
濃度依存性殺菌作用と 長い持続効果	AUC/MIC C _{max} /MIC ⇒ 1 日投与量または 1 回投与量が重要	フルオロキノロン アミノグリコシド
時間依存性殺菌作用と 短い持続効果	Time above MIC ⇒ 分割投与が 重要	カルバペネム、セフェム、 モノバクタム、ペニシリン
時間依存性殺菌作用と 長い持続効果	AUC/MIC ⇒ 1 日投与量が 重要	アジスロマイシン、クラリ スロマイシン、テトラサイ クリン、バンコマイシン

このような考え方から、濃度依存性タイプのハベカシン注射液では、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に「本剤の薬効は最高血中濃度と最も関連するとされていることから、1 日 1 回静脈内投与が望ましい」と追加記載されました。用法も 1 日 1 回投与に変更されています。

また、β ラクタム系等の時間依存性タイプの薬剤は、薬物動態の特徴によって投与時間を 4 ~ 6 時間毎にする必要があります。しかし国内では添付文書通り朝夕 2 回 (12 時間毎) で投与されることが慣習となっていますので、今の現状では臨床的な効果は期待できない場合があります。

参照：各製薬会社の PK/PD 関連資料