

DI ニュース

徳山医師会病院 薬局

TEL:0834-31-7716

FAX:0834-32-5349

e-mail:yaku2@tokuyamaishikai.com

薬局ウェブサイト http://hospital.tokuyamaishikai.com/introduce_list/ より「薬局」をクリック

1. アスピリンについて

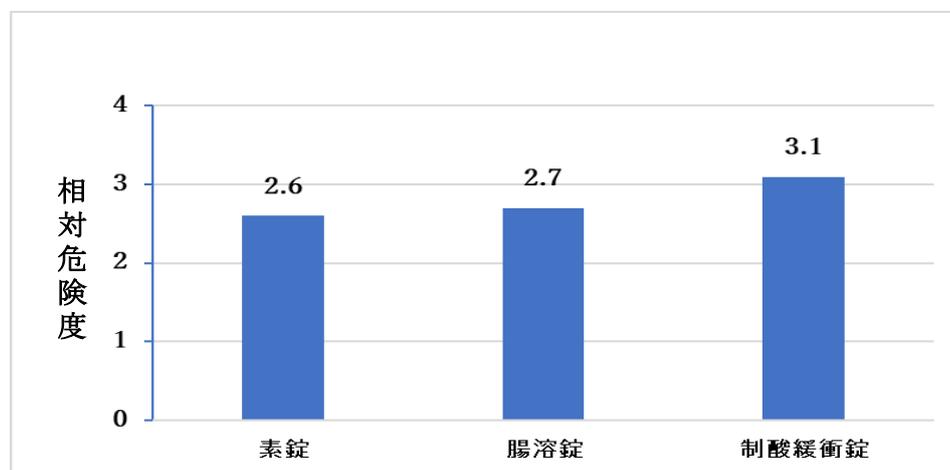
解熱鎮痛剤の代表格と言えばアスピリンと言っても過言ではないのではないのでしょうか。医師が処方できるだけでなく、市販薬の中にもアスピリン含有の薬剤は多種多様なものが販売されています。今回はアスピリンについて色々と調べてみたいと思います。

●歴史

アスピリン(別名:アセチルサリチル酸)は合成された薬剤になります。古代よりセイヨウシロヤナギの樹皮が発熱やリウマチの痛みの治療に使用されていました。ギリシア時代には「セイヨウシロヤナギの葉の煎じ薬は痛風に効果がある」と記載された書物がありましたし、中国や日本でも、歯痛には柳池の小枝で歯間をこすることで治療をしていたようです。「つまようじ」を漢字で書くと「爪楊枝」ですが、この「楊枝」はそのまま「楊(やなぎ)」の「枝(えだ)」という意味になります。

18世紀頃にヤナギの樹皮から黄色い針状の結晶が抽出され、「サリシン」と呼ばれました。このサリシンは内服できないほど苦みが強かったようです。そして19世紀、このサリシンから無味無色の結晶が分精製され、「サリチル酸」と名付けられました。このサリチル酸が鎮痛薬として効果があることは分かっていたましたが、比較的酸性が強い成分だったため、服用すると胃痛～胃穿孔、腹膜炎などを生じることがあり、この副作用をどうにか抑えることができないか、と考えた科学者たちは多くいたようです。

1897年、ドイツバイエル社がこの副作用を抑えたアセチルサリチル酸の合成に成功し、1899年にドイツの化学者がこのアセチルサリチル酸を「アスピリン」と命名、ドイツバイエル社が販売を開始しました。この「アスピリン」という名称はドイツバイエル社によって商標登録されましたが、第一次世界大戦にドイツが敗戦したことから1918年、連合国側に商標が取り上げられてしまいました。日本でも1932年以來日本薬局方に「アスピリン」が一般名として収載されています。



サリチル酸よりは副作用が少なくなった、と言ってもアスピリンでも胃潰瘍などの粘膜障害が生じることが知られています。この副作用は低用量であっても、更には腸溶錠や制酸緩衝錠であっても低下しないことが報告されています。

図1 アスピリンの剤型と消化管出血との関係(海外データ)

●作用機序（解熱鎮痛作用）

アスピリンは代表的な非ステロイド抗炎症薬（NSAID）であり、作用機序としては下記の作用が考えられています。

1) 抗炎症作用（抗リウマチ作用）

プロスタグランジン生合成抑制、生体高分子との相互作用（蛋白質分解酵素の活性抑制、リポソーム膜の安定化、肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制等）などによって抗炎症（抗リウマチ）作用を現すと考えられています。

2) 鎮痛作用

痛覚刺激によるインパルス発生の抑制、ブラジキニン等の発痛物質の活性抑制、プロスタグランジン生合成抑制等の末梢作用と中枢神経系（おそらく視床）の抑制の中枢作用とによって鎮痛作用を現すと考えられています。

3) 解熱作用

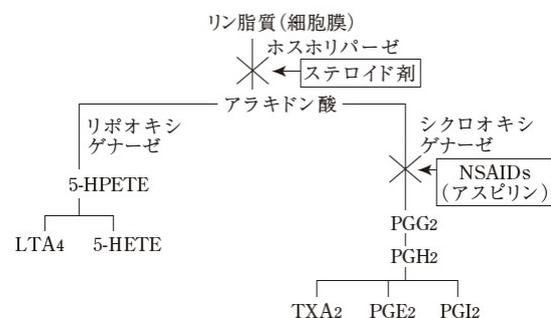
視床下部の体温調節中枢に作用し、視床下部でのプロスタグランジンの生合成の抑制等によって温度調節機構のセットポイントが下降して解熱作用を現すと考えられています。

●作用機序（血小板抑制作用）

さて、アスピリンのもう一つの効能としては血小板抑制作用が知られています。この作用が見出されたのは1967年でした。アスピリンは、そのアセチル基によって血小板シクロオキシゲナーゼ（COX）を不可逆的に阻害して血小板のトロンボキサン_{A2}

（TXA₂）の産生を抑制することにより、血小板凝集を抑制し血栓の形成を阻止します。

一方、アスピリンの主代謝物であるサリチル酸では、抗炎症効果はアスピリンと同程度の効力を示すものの、血小板抑制作用は示しません。



アラキドン酸代謝物	主な生理活性
PGE ₁	血圧降下、血小板凝集抑制、気管支拡張、子宮筋収縮、利尿、腸管運動亢進、胃液分泌抑制
PGE ₂	血圧降下、気管支拡張、子宮筋収縮、利尿、腸管運動亢進、胃液分泌抑制、免疫抑制、骨吸収
PGI ₂	血小板凝集抑制、血管拡張、血管透過性亢進、胃液分泌抑制、細胞保護作用
TXA ₂	血小板凝集、血管収縮、気管支筋収縮

図2 アラキドン酸の生合成経路

●アスピリンジレンマとは？

アスピリンは、低用量であれば上記の作用を示すとされています。しかし、アスピリンを高用量で投与することで発熱・痛みの伝達や炎症に関わるプロスタグランジン（PG）の生成を抑えるだけでなく、血小板の凝集抑制作用のあるプロスタサイクリン（PGI₂）の生成を抑えてしまいます。つまり、理論上はアスピリンを高用量で使用することで、血小板の凝集を促進させるTXと血小板の凝集を抑制させるPGI₂の両方の生成を抑え、結果的に抗血小板作用が打ち消されてしまうのです。このことをアスピリンジレンマと呼びます。なぜこのようなことが生じるのでしょうか？

TXの存在する血小板は核を持たないため、アスピリンによってCOXが阻害されるとその再合成ができません。一方で、PGI₂は血管内皮細胞内に存在するのですが、血管組織は核を持つためCOXを再合成することができます。つまり、アスピリンが低用量では、COXが阻害されてもその再合成が追いつくため、PGI₂の生成に影響を与えませんが、アスピリンが高用量になるとCOXの再合成が追いつかなくなり、PGI₂の生成が抑えられてしまうと考えられます。

●「低用量」アスピリンとは？～用量設定とその薬効について～

では、「低用量」とは具体的にどのくらいの量なのでしょう？実は、統一した見解が得られていないのが現状であり、文献によって異なっていますが、だいたい75mg～325mgが低用量、それ以上を中・高用量と考えると良いようです。低用量が幅広いことに驚かれるかもしれませんが、血小板抑制作用は60mg～150mgくらいが最大となり、150mg以上だと脳梗塞の再発リスクが上昇した、という文献があります。

また、日本国内において解熱鎮痛として用いるアスピリンは330mgですが、実は330mgでも血小板抑制作用があったということも分かっています。図3、図4の両試験共に低用量群（75～150mg）、中用量群（160～325mg）、高用量群（500～1500mg）の3群で有意差が出ていません。



図3 アスピリンの投与量別の血管障害予防効果 (1994年)



図4 アスピリンの投与量別の血管障害予防効果 (2002年)

●現在販売されているアスピリンについて～なぜ低用量バファリン®は81mgなのか？～

国内の低用量アスピリンはバイアスピリン®100mgとバファリン®配合錠81mgがあります。バイアスピリン®は腸溶錠であり、バファリン®は緩衝剤が配合されています。それぞれの名前の由来は「バイエルのアスピリン」から「バイアスピリン®」と、「バッファー（緩衝剤）アスピリン」から「バファリン®」と決まったそうです。

ところでバファリン®配合錠81mgですが、なぜ81mgなのか？と思われたことはありますでしょうか？メーカーへ確認したところ、以下のような回答が得られました。

日本で昔使われていた重さの単位として「匁（もんめ）」や「貫（かん）」などがありますが、アメリカ

カにも同じく、古い単位として「グリーン」があります（今では火薬の単位で使われる程度とのこと）。そして、同じくアメリカの文献で「解熱鎮痛にアスピリンを5グリーン使用」との記載があり、FDAでは解熱鎮痛で使用するアスピリンは325mgと定義されているので、5グリーン=325mgと考えられます。

さて、バファリン®配合錠81mgは以前「小児用バファリン®」として販売されていたものが新しい適応（血小板抑制薬）として承認されたものになります。解熱鎮痛において、7歳くらいの小児に使用する場合は大人用量の1/4を投与する、との規定があり、 $325\text{mg} \div 4 = 81.25\text{mg} \rightarrow 81\text{mg}$ と決定しました。

なお、日本における解熱鎮痛でのバファリン®の用量は330mgですが、これはなぜこの用量になったのか？という点も確認してみたのですが、現メーカーであるエーザイから前メーカーのライオン、更にはその前の販売メーカーであるアメリカのブリストルへ確認してみたようですが、残念ながら詳細は不明、とのことでした。ただ、低用量の範囲が上記した通り325mgとなるため、それよりは多い量で設定されたと思われること、そして国内の文献にリウマチでアスピリンを使用するには0.66~2gを1日2~3回程度に分割服用という記載があり、2~6錠で使用できる330mgになった、とも考えられているようです。

心筋梗塞や狭心症、脳梗塞などでは世界の主要ガイドラインがアスピリンを推奨しています。また、近年は不育症などにもアスピリンが効果があるとされ、婦人科領域でも処方されるようになってきています。アスピリンの歴史は長く、馴染み深い薬剤ではありますが、まだまだ知らないこともありました。これからも数多くの症例で使用され、更なる発見があるかもしれません。

<参考> DI online Web サイト、痛みと鎮痛の基礎知識、Medical Note Web サイト 等

2. Q&Aコーナー

6月分

★ホスレノールとリオナの対応量は？

ホスレノール250mg1錠=リオナ250mg2錠。

★テリパラチド（フォルテオ後発品）を1日室温保管したが使用可能か？

未開封で25℃の条件下で2ヵ月は安定であったというデータはあり。

★低ナトリウム血症を補正する場合はどの程度の塩化ナトリウムを投与すれば良いか？

不足のNa = (目標Na値(mEq/L) - 現在の血清Na値(mEq/L)) × 体重 × 0.6 = x (mEq/L)

不足のNaCl = x (mEq/L) ÷ 17 = y (g) ※NaCl (g) = 17 (mEq/L) であるため

理論上は算出されたy gを投与すれば目標Na値(mEq/L)となる。

算出された量(y g)を何日かけて投与するか？は状況によって判断する。

★リファジンによる副作用が疑われる患者への減感作療法のやり方は？

例として、以下のような増量法がある（日本結核病学会治療委員会）が、詳しい文献は無く、詳細不明。

	イソニアジド	リファンピシン
第1日	25(mg)	25(mg)
第2,3日	25	25
第4~6日	50	50
第7~9日	100	100
第10~12日	200	200
第13~15日	300	300

★ラコール半固形の開封後の安定性は？

室温で 12 時間。

3. 添付文書の改訂

※添付文書記載内容の改定に伴う改訂に関しては省略致します。

○サムスカ OD 錠（大塚製薬）の【**効能又は効果**】、【**用法及び用量**】及びにそれらに関連する注意に追記がありました。（下線部 _____ 追記箇所。変更ない部分は省略）

【4. 効能又は効果】

○抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

＜SIADH における低ナトリウム血症＞

5.1 本剤は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH）について十分な知識をもつ医師のもとで SIADH と診断された患者に投与すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断の手引き」等を参照すること。

5.2 水分制限を実施しても低ナトリウム血症が改善していない場合にのみ適用すること。

【6. 用法又は用量】

＜SIADH における低ナトリウム血症＞

通常、成人にはトルバプタンとして 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。必要に応じて、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで段階的に増量できる。なお、患者の状態により適宜増減するが、最高用量は 1 日 60mg までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜新不全及び肝硬変における体液貯留、SIADH における低ナトリウム血症＞

7.1、7.2 記載内容は変更なし。省略。

7.3～7.6 省略

＜SIADH における低ナトリウム血症＞

7.7 血清ナトリウム濃度が 125mEq/L 未満の患者、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要がある患者（低ナトリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害等）、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量(3.75mg)から開始することが望ましい。

7.8 前日の本剤投与前から当日の投与前までに血清ナトリウム濃度が 5mEq/L 以上上昇した場合、当日は増量しないことが望ましい

以下 省略

○オノアクト点滴静注用（小野薬品）の【**禁忌**】、【**効能又は効果**】、【**用法及び用量**】及びそれらに関連する注意に追記がありました。（下線部 _____ 追記箇所）

【2. 禁忌】

2.1 変更なし 省略

2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者（ただし、敗血症に起因する代謝性アシドーシスは除く）[アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある]

2.3～2.6 変更なし 省略

<手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈>

2.7 うっ血性心不全のある患者[心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある]

【4. 効能又は効果】

○変更なし 省略

○敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈

5. 効能又は効果に関連する注意

<手術時・手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置、敗血症に伴う頻脈性不整脈>

5.1～5.6 記載内容変更なし。省略

<敗血症に伴う頻脈性不整脈>

5.7 本剤は、感染症管理、呼吸・循環管理（特に、血管内用量評価に基づく輸液負荷、カテコラミン等の循環作動薬の投与）などの敗血症に対する適切な治療下で、目安として平均血圧 65mmHg 以上を維持しているにもかかわらず頻脈性不整脈が持続している場合に適用を考慮すること。

5.8 ICU、CCU 大鼻それに準じた全身管理が可能な施設において、敗血症に対する治療の経験が十分にある医師の下で、心電図モニターを用い、心拍数の監視、血圧測定を行うこと。また、本剤の投与により、循環不全が悪化するおそれがあるため、適切に心拍数、血圧をモニターする等、循環不全の増悪に留意すること。循環不全が悪化した際には、本剤の投与を直ちに中止するとともに、輸液負荷や循環作動薬の投与など、適切な循環管理を行うこと。

5.9 敗血症では心機能低下を生じることがあるため、本剤投与開始前の心機能を観察し、投与可否を慎重に判断すること。

5.10 洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去を優先すべきであることに十分留意し、洞性頻脈の原疾患の治療を十分行ったうえで本剤の適用を考慮すること。

【6. 用法又は用量】

<敗血症に伴う下記の頻脈性不整脈：心房細動、心房粗動、洞性頻脈>

ランジオロール塩酸塩として、 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で静脈内持続投与を開始する。投与中は心拍数、血圧を測定し、維持量は適宜増減する。ただし、左位大容量は $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1、7.2 変更なし。省略。

7.3 手術時、手術後、心機能低下例、生命に危険のある不整脈及び敗血症に伴う頻脈性不整脈の用法及び用量がそれぞれ異なることに留意すること。

7.4.1～7.4.4 変更なし 省略

7.4.5 敗血症に伴う頻脈性不整脈

本剤 50mg を 50mL に溶解した場合

投与量 体重	用法及び用量	
	投与開始時	最大用量
	$1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	$20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
30kg	1.8mL/時	36.0 mL/時
40kg	2.4 mL/時	48.0 mL/時
50kg	3.0 mL/時	60.0 mL/時
60kg	3.6 mL/時	72.0 mL/時
70kg	4.2 mL/時	84.0 mL/時

<手術後の頻脈性不整脈に対する応急処置、心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈>

7.5、7.6 記載内容変更なし 省略

<心機能低下例における頻脈性不整脈、生命に危険のある不整脈で難治性かつ緊急を要する場合、敗血症に伴う頻脈性不整脈>

7.7 記載内容変更なし 省略

<敗血症に伴う頻脈性不整脈>

7.8 投与開始時及び増量時は、慎重かつ頻回に心拍数及び血圧をモニタリングすること。

○ソセゴン注射液（丸石製薬）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）
【禁忌】

（1）～（3）省略

（4）ナルメフェン塩酸塩水和物を投与中又は投与中止後1週間以内の患者[オピオイド離脱症状（又はその悪化）があらわれるおそれがある]

○ジフルカンカプセル及びプロジフ静注液（ファイザー）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）
【禁忌】

1. 次の薬剤を投与中の患者：トリアゾラム、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、キニジン、ピモジド、アスナプレビル、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、アゼルニジピン、オルメサルタン、メドキシミル・アゼルニジピン、ロミタピド、ブロンンセリン [「相互作用」の項参照]

2.～3. 省略

4. 医薬品・医療機器等安全性情報

(No. 374) 2020年7月 厚生労働省医薬・生活衛生局 【概要】

●インスリンバイアル製剤にかかる添付文書の改訂等について

1. はじめに

インスリンは、皮下注射により投与されることが多く、インスリンペン型注入器を使用する方法が一般的ですが、中心静脈栄養の際の高カロリー輸液又は末梢静脈用の輸液にインスリンを混合調製する方法、持続皮下インスリン注入療法（CSII療法）等による投与方法もあります。インスリンを混合調製する方法、CSII療法による投与方法等ではインスリンのバイアル製剤が用いられるため、インスリン単位の誤認による医療事故が起りやすく、インスリンバイアル専用の注射器を使用することが重要です。

公益財団法人日本医療機能評価機構（以下、日本医療機能評価機構）の医療事故情報収集等事業により収集・公表された医療事故事例において、インスリン混合調製時に、インスリンバイアル専用の注射器を使用せずに汎用注射器を用いた結果、インスリン含有単位（UNITS）と液量単位（mL）の誤認、単位換算の誤り等の理由から、インスリンの過量投与により低血糖症状等に至った事例が報告されています。これらの事例が集積したことを踏まえ、今般、添付文書を改訂しました（2020年5月19日付け改訂指示）。

本稿では、インスリンバイアル専用の注射器を使用するように求めてきたこれまでの医療安全対策、インスリンバイアル専用の注射器を使用しなかったことによる近年の医療事故事例の報告状況、今回の添付文書改訂の概要等について、紹介します。

2. これまでの安全対策について

（1）日本医療機能評価機構による対応

医療事故情報収集等事業にて報告された事例をふまえ、日本医療機能評価機構医療安全情報No. 6（2007年5月：図1）においてインスリンの「単位」を「mL」と誤解していたために100倍量を投与した事例、医療安全情報No. 131（2017年10月）においてその類似事例を紹介し、インスリン単位の誤解について注意喚起しています。

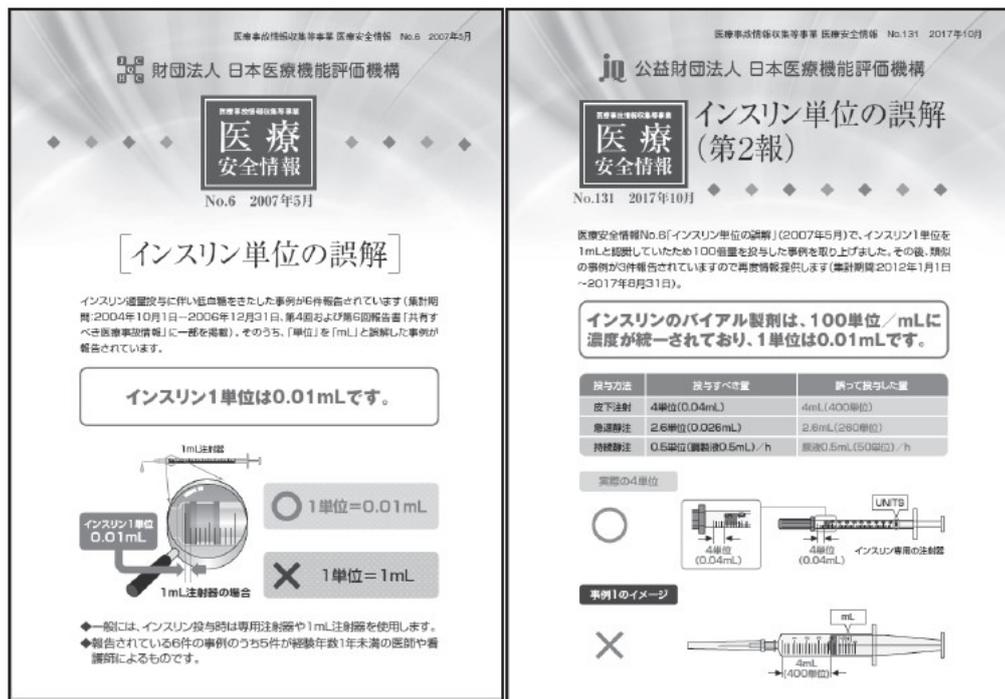


図1 日本医療機能評価機構医療安全情報No. 6及びNo.131

(2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）による対応

インスリン混合調製時に汎用注射器を使用した結果、過量投与に至った医療事故が繰り返し報告されていることを踏まえ、医薬品医療機器総合機構医療安全情報No. 23「インスリン注射器の取扱い時の注意について（2011年4月：図2）」を公表し、インスリンバイアル専用の注射器を使用する旨を注意喚起しています。

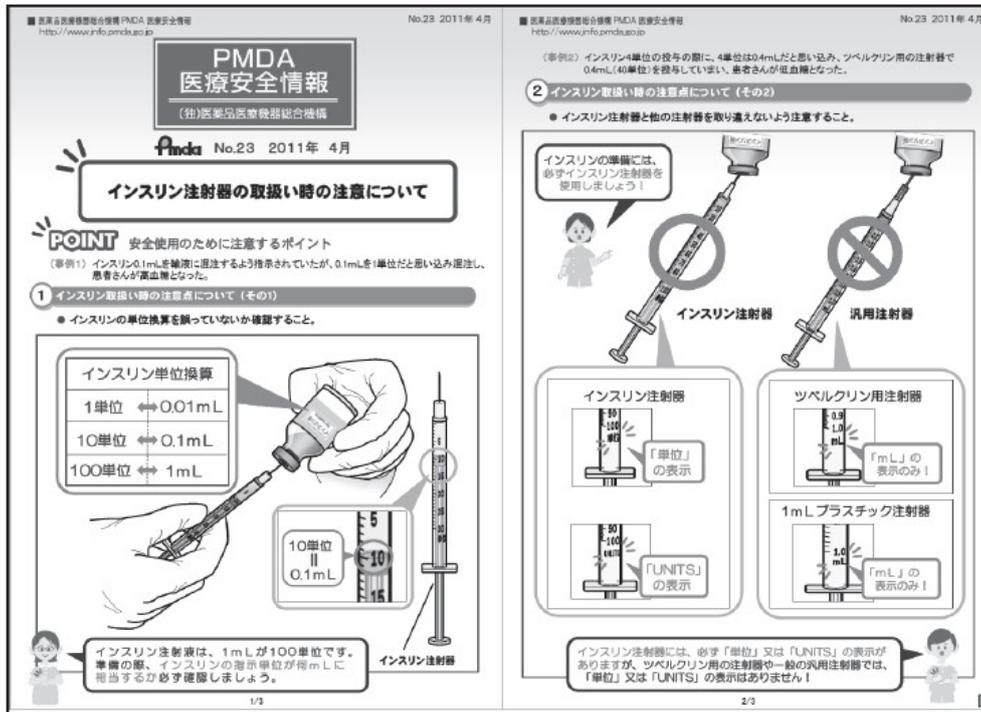


図2 PMDA医療安全情報No.23

(3) 厚生労働省による対応

厚生労働省では、「医薬品の安全使用のための業務手順作成マニュアルについて」（平成19年3月30日付け医政総発第0330001号・薬食総発第0330001号）により医薬品の安全使用のための業務手順書の作成についての留意点を示してきたところです。

近年、医療安全に係る法令改正や医薬品の安全使用を取り巻く環境が変化していることに伴い、厚生労働科学特別研究「医薬品の安全使用のための業務に関する手順書の策定に関する研究」において、当該マニュアルの見直しが行われ、「医薬品の安全使用のための業務手順書」作成マニュアル（平成30年改訂版）（以下、作成マニュアル改訂版）が作成されました（「医薬品の安全使用のための業務手順書作成マニュアルの改訂について」，平成30年12月28日付け事務連絡）。

作成マニュアル改訂版の「第7章 入院患者への医薬品使用」において、調剤薬の病棟への受け渡しに関して、『インスリンやヘパリン、局所麻酔薬などバイアル単位で供給され、複数の患者もしくは複数回にわたって使用される薬品は、薬剤師の目を通すことなく看護師が指示受けおよび調製している現状であるため、準備から投与までの確実な業務手順を定める必要がある。特にインスリンについては、単位とmLの誤認により重大な有害事象に繋がる危険性が高いため、専用シリンジの管理、使用についても併せて周知されたい。』と記載し、注意喚起しています。

3. 近年の報告状況について

PMDAの医薬品安全使用対策検討会において、日本医療機能評価機構「医療事故情報収集等事業第39回報告書～第58回報告書」中の記述情報及び同機構ホームページ上の公開データから抽出した平成26年7月1日～令和元年6月30日に報告された事例が検討されました。直近5年間の全1,654事例のうち、インスリン混合調製時にインスリンバイアル専用の注射器を使用せずに汎用注射器を使用した結果、過量投与に至った医療事故が19事例報告されています。なお、当該19例の詳細は、PMDAの調査結果概要で確認できます（<https://www.pmda.go.jp/files/000234997.pdf>（アクセス：2020年6月15日時点））。

4. 今回の添付文書改訂について

これまで、インスリンバイアル製剤調製時に汎用注射器を使用した結果、過量投与に至った医療事故が繰り返し報告されていること、インスリンを混合調製する際にインスリンバイアル専用の注射器を用いる

こと等について、注意喚起を複数回行われていますが、依然として、汎用注射器による調製がなされ、その結果、過量投与に至っている事例が継続的に発生しています。

このような状況を踏まえ、今般、インスリンバイアル製剤の添付文書の重要な基本的な注意の項に、『インスリン製剤を調製又は投与する場合には、「単位」又は「UNITS」の目盛りが表示されているインスリンバイアル専用の注射器を用いること。』等を記載し、注意喚起することといたしました。

5. 医療関係者の皆様へのご協力をお願い

医療関係者の皆様におかれましては、所属する医療機関においてインスリンバイアル製剤を使用する際には専用の注射器を用いていただくとともに、インスリンバイアル製剤は100単位/mLに濃度が統一されており1単位は0.01mLであることの教育を徹底していただくようご協力をお願いします。

5. 医薬品安全対策情報

Drug Safety Update No. 290 (2020. 7)

添付文書の改訂

★最重要と☆重要のうち、当院採用薬（臨時採用も含む）のみを記載

☆メマンチン塩酸塩(メモリーOD錠/第一三共、メマンチン年産炎OD錠「DSEP」/第一三共エスファ)

[重要な副作用]	追記	完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈： 完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈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など適切な処置を行うこと。		
----------	----	--	--	--

☆クロピドグレル硫酸塩(クロピドグレル錠「SANIK」/日医エサノフィ=日医工)

[禁忌]	削除	セレキシパグを投与中の患者		
[併用禁忌]	削除	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		セレキシパグ	セレキシパグの活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。	CYP2C8を阻害することにより、セレキシパグの活性代謝物の代謝が抑制されると考えられる。
[併用注意]	追記	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
		セレキシパグ	セレキシパグの活性代謝物(MRE-269)のCmax及びAUCが増加したとの報告がある。本剤と併用する場合には、セレキシパグの減量を考慮すること。	本剤のグルクロン酸抱合体によるCYP2C8阻害作用により、これら薬剤の血中濃度が増加すると考えられる。