

DINews

2021年度春号

浦添総合病院 医薬品情報誌

担当:平田・岸本 作成者:岸本・





- 1.副作用症例報告
- 2.新規採用薬紹介
- 3.フォーミュラリ広報

1. 副作用症例報告「薬剤性間質性肺炎」

《症例》

77歳 男性

定期外来受診にて。 労作時の呼吸困難 が2週間前からある とのこと。



〇既往歴 肺腺癌術後、高血圧 心房細動(アブレーション後)

○内服薬 ナトリックス、アムロジピン、フェブリク、 エリキュース、ベプリコール、カルベジロール

Day1 KL-6:1136 SP-D:669 Eos:4.4 AST:61 ALT:43 CRP:10.3

Day21 DLST: ベプリコール(陰性)

Day43 AST:23 ALT:63 CRP:0.5

《経過》

発熱あり。血液検査、CT画像より薬剤性肺障害を疑いステロイドパルス開始。 さらに、直近で開始していたエリキュース、ベプリコール、カルベジロールを中止。 その後、ステロイドを内服に切替えて継続し徐々に改善あり。 プレドニン15mg/dayまで漸減したところで退院。(Day43) 外来にて薬剤性間質性肺炎として治療継続中。

上記の内容を整理し、薬剤部にてPMDAへ副作用報告を行った。

中止時期が同時であること、DLST検査はあくまで補助情報であることを考慮して、エリキュース、ベプリコール、カルベジロールの3剤を被疑薬として報告した。



薬剤性の間質性肺炎かあ。 色んな薬の添付文書に記載があるような。。。 中止した薬の中で報告が多いものはあるのかな?

添付文書の「副作用」や「基本的注意」の項目の中に、 間質性肺炎や肺障害などで記載がある薬は多いね。 薬剤性間質性肺炎は薬剤性肺障害と総称されるよ。 この症例ではどうだったのか、振り返ってみよう。



- ・カルベジロール錠 添付文書記載なし
- ・エリキュース錠(アピキサバン)の添付文書

11.副作用

11.1.2 間質性肺疾患(頻度不明)

咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認 められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マ ーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた 場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適 切な処置を行うこと。

ベプリコール錠(ベプリジル)の添付文書

本的注意

8.重要な基 8.4 本剤投与中に間實性肺炎(投与開始4ヶ月以内に多い)があ らわれることがあり、致死的な場合もあるので、臨床症状を 十分に観察し、定期的に胸部X線等の検査を実施すること。 [11.1.3 参照]

11.副作用

11.1.3 間質性肺炎 (0.1%未満)

致死的な場合もあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音 の異常(捻髪音)等が認められた場合には、直ちに本剤 の投与を中止し、速やかに胸部X線等の検査を実施し、副 腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 [8.4 参照]

ベプリコールは聞いたことがあったけど、 エリキュースにも記載されているんだね。



添付文書に記載がある薬剤は多く、抗悪性腫瘍薬、 抗リウマチ薬、漢方薬、抗不整脈薬、インターフェロン などで報告が多いとされているよ。



原因となりうる薬剤はこんなに あるんだね!

今回の症例のベプリコールの ように、添付文書に「投与開始 後4カ月以内に多い」とまで記 載されているものもあるんだ。 投与開始後は特に「発熱、咳嗽、 呼吸困難」などに注意してモニ タリングするようにするよ。

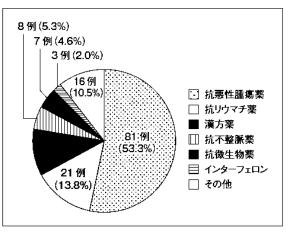


図2 薬剤性肺炎の原因薬剤(国内 152 例の解析から)

个「呼と循・64 巻11 号・2016 年11 月」より

添付文書で記載がされているような薬では特に注意 が必要だね。では、副反応が発現する時期や報告が 多い具体的な薬剤などについて見ていこう。



薬剤性肺障害について

定義

・・・薬剤投与中に起きた呼吸器系障害の中で、薬剤と関連があるもの。

発症時期と経過

・・・・ヒドロクロロチアジドによる肺水腫のように投与後数分以内で発症する ものから、アミオダロンの間質性肺炎のように数年を経て発症するもの まである。通常2~3週間から2~3ヶ月で発症するものが多い。

機序•病型

・・・少数の薬剤を除いて機序はほとんど不詳。 病型は多様だが、薬剤性間質性肺炎が最も頻度が高い。

薬剤性間質性肺炎のパターンと原因薬剤

パターン	原因薬剤
急性間質性肺炎 / びまん性肺胞傷害 (AIP/DAD) パターン	Amiodarone, cyclophosphamide (CPA), gefitinib, erlotinib, cetuximab, panitumumab, methotrexate (MTX), など
特発生器質化肺炎 / 器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (COP/BOOP)パターン	Bleomycin (BLM), MTX, CPA, 金製剤, amiodarone, salazosulfapyridine (SASP), penicillamine など
非特異性間質性肺炎 (NSIP)パターン	Amiodarone, MTX, penicillamine, 金製剤, hydralazine
過敏性肺炎 (HP)パターン	Gefitinib など

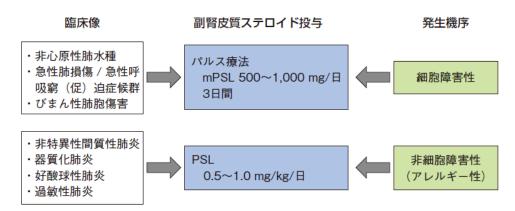
治療

・・・被疑薬の中止。中等症以上ではステロイド投与を考慮する。

薬剤性間質性肺炎・急性肺損傷の重症度分類案

重症度	P _{aO2}	治療*
軽 症	≥ 80 Torr	被疑薬中止
中等症 60 Torr ≦, < 80 Torr		ステロイド治療
重 症	< 60 Torr (PaO ₂ /FiO ₂ < 300)	パルス療法+ステロイド継続投与

^{*}治療の対応は概略を示したもので,被疑薬の中止やステロイドにすみやかに反応する時は治療も軽減する.



「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き(日本呼吸器学会)」参照

肺障害にもいろいろな分類があって、発症時期も様々なんだね。2週間~3ヶ月以内が好発で覚えておこう。



うん、いいと思うよ。今回の症例でもそうだったけど、 基本的には被疑薬の中止とステロイドによる治療だ ね。

先程のベプリコールの添付文書と同じように、副作用の欄だけでなく基本的注意の欄にも間質性肺疾患について記載がある薬剤は以下のようなものがあるよ。



基本的注意欄に「間質性肺炎」「間質性肺疾患」の記載のある主な当院採用薬

抗悪性腫瘍薬:ゲフィチニブ、タルセバ、タグリッソ、エスワンタイホウ、

イリノテカン、ゲムシタビン、カルセド、

オプジーボ、イミフィンジ、テセントリク、アリムタ、

ベージニオ、ハラヴェン

抗リウマチ薬:ケアラム、メトトレキサート、インフリキシマブ

漢方薬:小柴胡湯

抗不整脈薬:アミオダロン、ベプリコール

その他:イグザレルト

※当院採用名称で記載

補足で、疫学的には日本での薬剤性肺障害の報告は 増えており、海外の国々と比較しても薬剤性肺障害 の発症頻度が高いとされているよ。

日本で2004年にイレッサ訴訟で問題となったゲフィチニブは、諸外国では大きな社会問題になってはいないんだ。そもそもの副作用報告制度の違いや、薬剤投与量や診断ツールの違いもあるため一概には比較できないけど、わが国では致死的な肺障害が多いことは覚えておこう。



日本と海外*の薬剤性肺障害頻度の比較

	国内	海外*
gefitinib	3.98% (n=1,482)	0.3% (米国 n=23,000) FDA approval letter
leflunomide	1.81% (n=3,867)	0.017% (海外 n=861,860)
bleomycin	0.66% (n=3,772)	0.01%(世界 n=295,800)
bortezomib	2.33% (n=3,556)	0.16%(世界 n=106,832)
erlotinib	4.52% (n=3,488)	0.7%(世界 n=4,900)

日本人は薬剤性肺障害を起こしやすいことがわかる.

*一部日本を含む

「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き(日本呼吸器学会)」参照

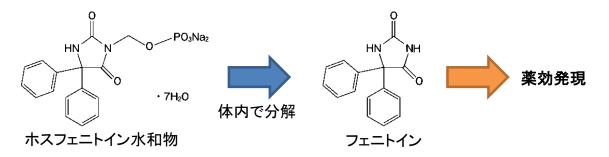
2. 新規採用薬紹介「ホストイン静注」

昨年12月の薬事審議委員会にて、ホストイン静注(一般名:ホスフェニトイン)という<u>抗けいれん薬</u>が、「てんかん重積状態」への使用目的に救急集中治療部限定で採用になりました。

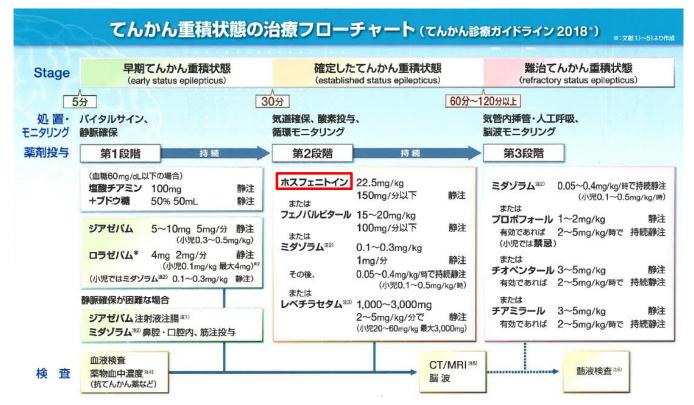
<u>特徴</u>

□ フェニトインの水溶性プロドラッグ





- 生理食塩水だけでなくブドウ糖液やソルデム3A輸液へも希釈可能
- □ フェニトインよりも浸透圧が低く血管炎のリスクが少ない
- □ 投与開始早期の有効血中濃度到達が可能 →フェニトイン(アレビアチン)では投与後5~7日後にTDMが行われるが、 ホスフェニトイン(ホストイン)では投与後2時間以降にTDMが可能となっている (抗てんかん薬TDMガイドライン2018)
- □ てんかん重積状態の2ndラインとしてガイドラインへ掲載されている



用法用量

【てんかん重積状態】

初回投与

ホスフェニトインNaとして22.5mg/kgを静脈内投与 投与速度は3mg/kg/分又は150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

維持投与

ホスフェニトインNaとして5~7.5mg/kg/日を1回又は分割し静脈内投与 投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

> 上記に加えて、希釈倍率も1.875~30倍内にする必要があり、 救急集中治療部と薬剤部で運用ルールを作成。



てんかん重積状態に対するホストイン投与について

医師または医師の管理下において投与を行うこと/()

【投与量】

初回量 22.5mg/kg 維持量 5~7.5mg/kg/日

【溶解液量・投与速度】

希釈可能倍率1.875~30倍の範囲

初回:<u>3mg/kg/分</u>又は<u>150mg/分</u>のいずれか低い方を超えないこと

維持:1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと

	17.5~99kg		100~140kg	
	初回	維持	初回	維持
溶解液量	50mL		100mL ^{※1}	50mL
投与時間	15分		30分 ^{※2}	15分

これらを遵守する範囲で設定 ※溶解液は生食 or 5%ブドウ糖

- ※1) 100kg以上はホストイン30mL以上であり、50mL瓶に入らないため
- ※2) 100kg以上でかつ15分投与だと150mg/分を超えるため

【注意事項】

- ✔ TDMは投与後2時間あけてフェニトインを測定する
- ✓ 3日間を超えて使用しない (使用経験がないため)
- ✓ 上記表の体重範囲外は別途再計算が必要
- ✓ てんかん重積以外での使用は別途再計算が必要

2022.1 薬剤部・救急集中治療部

てんかん重積治療に関わる医療関係者へ

投与速度や希釈濃度を遵守するために上記の表を作成しています。 不明点があれば薬剤部へお声掛けください。

また、ホストインは冷所保管が必要な高額薬剤(1Vあたり6445円)です。 適正管理へのご協力よろしくお願いします。



3. フォーミュラリ広報「スタチン」「便秘薬」

当院は、友愛医療センター、中頭病院と連携して、3病院合同地域フォーミュラリを 策定しています。HPにも掲載されている「睡眠薬(短時間作用型)」、「PPI」、「ACE阻 害薬」に続いて今年度は、「スタチン」「便秘薬」のフォーミュラリが策定されました。

※フォーミュラリとは、患者に対して最も**有効で経済的**な医薬品の使用における方針のこと

3病院合同フォーミュラリ一覧

2022年1月現在

NEW

【睡眠薬(短時間作用型)】

- ・エスゾピクロン(ルネスタ®)
- ・ゾルピデム

【HMG-CoA還元酵素阻害薬】

- •アトルバスタチン
- ロスバスタチン



【プロトンポンプ阻害薬(PPI)】

- ・ランソプラゾール
- ・ラベプラゾール(パリエット®)

【便秘薬】

1st 酸化マグネシウム 2nd リナクロチド(リンゼス®)

【降圧薬(ACE阻害薬)】

- ・エナラプリル
- ・ペリンドプリル(当院非採用)

本フォーミュラリは企業の販売促進 に利用しないこと

策定に至った主な理由

スタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)

- □ 有効性・安全性にスタチン間に大きな差はない
- □ アトルバスタチンは使用実績が多く、あらゆる目標値に対応可能
- □ ロスバスタチンは費用対効果(LDL低下効果)が高い

<u>便秘薬</u>

- □ 経済性・有効性・使用実績から1stは酸化マグネシウム
- □ リナクロチドは1日1回(食前)投与を簡便であり、相互作用が少なく他剤と併用し やすい。また、腎機能・肝機能障害患者へも使用しやすい。

参考)スタチンのLDL低下効果と薬剤費の関係

プラバスタチン (メバロチン)	シンバスタチン (リポバス)	フルバスタチン (ローコール)	アトルバスタチン (リピトール)	ピタバスタチン (リバロ)	ロスバスタチン (クレストール)
					20mg 66.8~142円
	PATROL試	験より	40mg※家族性 高cho血症 70.4~180.8円		10mg 32.4~71.0円
			20mg 35.2~90.4円	4mg 39.0~89.6円	5mg 16.2~35.5円
	20mg 59.9~125.1円		10mg 17.6~45.2円 (24.2円)	2mg 20.7~25.8円 (25.8円)	2.5mg 8.6~16.4円 (16.4円)
0mg 30.6~51.2円	10mg 35.4~69.2円	40mg 48.8~55.2円	5mg 10.1~23.7円	1mg 11.0~13.7円	
10mg 15.3~25.6円	5mg 16.9~25.5円	20mg 24.4~27.6円			

※LDL低下効果:アトルバスタチン10mg≒ピタバスタチン2mg≒ロスバスタチン2.5mg

参考)新規作用機序便秘薬の比較

	アミティーザ	グーフィス	リンゼス	モビコール
剤形/薬価	ソフトカプセル 12µg:¥58.5 24µg:¥116.0	フィルムコーティング錠 5mg:¥ 100.2	フィルムコーティング錠 0.25mg:¥ 83.6	粉末 LD:¥ 80.0/包 HD:販売予定
用法用量	1日2回 1回24µg 適宜減量	1日1回10mg 適宜 <mark>増減</mark> (15mgまで) 1日1回0.5mg 適宜減量		LD規格を 1日1回 1回2包 適宜 <mark>増減</mark> (1日1-3回 4包まで)
通常用量での 薬価比較	¥ 232	¥ 200. 4 ¥ 167. 2		¥ 160
薬効	腸管分泌促進	胆汁排泄促進 腸管分泌促進		浸透圧効果 (水分保持)
併用禁忌 (または注意)	なし	ウルソデオキシコール酸 アルミニウム含有制酸薬 ジゴシン、ダビガトラン コレスチラミン、コレスチ ラミド、ミダゾラム	なし	なし
重篤な腎障害	慎重投与	-	-	-
重篤な肝障害	慎重投与	慎重投与	-	-
主な副作用	下痢30%、悪心23%	下痢15%、腹痛23%	下痢10%	下痢、腹痛2-3%
妊婦への投与	妊婦禁忌	有益性投与	有益性投与	投与可
その他			腹痛軽減も期待	小児OK