

薬事情報センターに寄せられた質疑・応答の紹介（2013年1月）

【医薬品一般】

Q：気管支喘息等に使用する β 刺激薬のブリカニール™を切迫早産に使用するか？（薬局）

A：アドレナリン β_2 受容体の刺激により、平滑筋（気管支、血管、胃腸管、子宮、膀胱壁）が弛緩する。ブリカニール™（テルブタリン硫酸塩）は短時間作用型 β_2 受容体刺激薬で、気管支喘息等に気管支拡張薬として使用されるが、同時に子宮収縮抑制作用を有するため、早産予防に使用されている（保険適応外使用）。しかし海外において、切迫早産の治療に使用した際に、母体に重篤な循環器系の副作用や死亡例が認められた報告がある。米国FDAは、テルブタリン注射剤を早産の予防および長期（48～72時間を超える）治療目的として、入院・外来のいずれでも使用すべきではないと警告している。更に、テルブタリン内服は有効性が示されておらず、注射剤と同様に早産の予防や治療に使用すべきではないとした。切迫流・早産には子宮筋選択性 β_2 受容体刺激薬のウテメリン™（リトドリン塩酸塩）を使用する。

Q：ガバペン™（ガバペンチン）とレグナイト™（ガバペンチンエナカルビル）の違いは何か？（薬局）

A：抗てんかん薬のガバペン™は γ -アミノ酪酸（GABA）誘導体で、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法に適応を有する。レグナイト™はガバペン™の透過改善型のプロドラッグで、中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群：RLS）に適応を有する。ガバペン™は小腸上部の薬物吸収トランスポーターから吸収されるが、トランスポーターの飽和が生じるため用量依存性の血中濃度上昇が得にくく、血中濃度の個人差が非常に大きい。一方レグナイト™は、ガバペン™とは異なる消化管の薬物吸収トランスポーターから取り込まれ、生体内で速やかにガバペンチンに変換されるため、用量依存的に血中濃度が上昇し、個人差が小さくなるよう製剤設計されている。さらに二層構造で速効型と徐放型部分に分かれており、1日1回夕食後投与により、RLSの症状（むずむず感や異常感覚等）が出現しやすい夜間に高い血中濃度が得られ、コンプライアンスの向上も期待できる。

Q：酪酸菌製剤は、フルオロキノロン（ニューキノロン）系抗菌薬服用時の腸内細菌叢の異常による諸症状の改善に使用できるか？（薬局）

A：抗菌薬投与による腸内細菌叢の異常による諸症状の改善には耐性乳酸菌製剤が用いられるが、現在汎用されている耐性乳酸菌製剤の適応は「抗菌薬（ペニシリン系、セファロsporin系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ナリジクス酸）投与時の腸内細菌叢の異常による諸症状の改善」であり、フルオロキノロン系抗菌薬（FQs）に対する感受性は不明確で、適応を有さない。酪酸菌（*Clostridium butyricum*）の感受性試験では、最小発育阻止濃度（MIC）については、発芽状態の酪酸菌はFQsに感受性であったとの報告がある。しかし、MICの菌液を希釈して酪酸菌の発育の有無を観察した試験では、酪酸菌の再増殖が確認され、またレボフロキサシンの酪酸菌に対するMICにおいては、酪酸菌の芽胞形成が確認されている。したがって酪酸菌は、FQsに暴露されても芽胞として生存し、消化管内のFQs濃度が低下すると再び発芽・増殖し、整腸剤としての機能を回復すると考えられる。酪酸菌を有効成分とする生菌整腸剤（ミヤBM™等）は、人為的に耐性を付与されていないが、芽胞形成菌であるためFQsの影響を受け難く、耐性乳酸菌製剤が臨床的に無効な場合の代替製剤になり得ることが示唆される。（金子尚文ら：YAKUGAKU ZASSHI 132(7), 849, 2012. より）

【安全性情報】

Q：ランマーク™（デノスマブ遺伝子組換え）の副作用で、顎骨壊死は起こるか？（医師）

A：ランマーク™は、RANKL (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand) を標的とするヒト型 IgG2 モノクローナル抗体製剤で、多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変に対し、4週に1回皮下投与する。RANKLは、破骨細胞および破骨細胞前駆細胞表面のRANKに結合する破骨細胞の形成、機能、生存に必須のメディエーターで、ランマーク™は、RANKLを特異的に阻害して、RANKの活性化を阻害することにより破骨細胞による骨吸収を抑制する。顎骨壊死（ONJ）発現の病態生理は不明だが、発現機序として骨代謝の抑制が考えられている。ランマーク™は、破骨細胞の形成、機能、生存を阻害することによって骨代謝を抑制するため、ONJの発現リスクが上昇する可能性があり、第Ⅲ相臨床試験で1.8%報告されている。ONJが発現した患者の多くは、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現しており、顎骨以外の骨には壊死はみられないことから、口腔内常在細菌の関与も示唆されている。リスク因子は、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、頭頸部への放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等である。

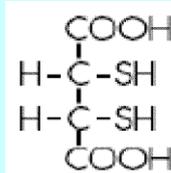
Q：抗てんかん薬のカルバマゼピンで音感低下が起こるか？（薬局）

A：カルバマゼピンの副作用で聴覚異常（耳鳴、聴覚過敏、聴力低下、音程の変化等）が頻度不明で報告されている。その中で音程の変化は、ほとんどが半音～1音低く聞こえるもので、多くは絶対音感の保持者に見出されるため報告症例数は少ない。発症者の特徴は、①4～42歳の女性に多く、男性の約2倍である、②音楽に接する機会の有無（職業や趣味）に左右される、③疾患特異性はない、④投与後数時間～2週間以内に出現する、⑤絶対音感を持つ人が不快に感じやすい、⑥服用を中止・減量すれば数日～数週間以内に回復する可能性が高い等である。病態は不明であるが、症例の聴性脳幹反応（ABR）はいずれも正常であるため、聴覚伝導路の障害ではなく、認知レベルの障害とする説がある。または、カルバマゼピンが脳辺縁系に作用し知覚面で失調を起こす、コルチ器官（ラセン器官：内耳にある音を伝達する器官）の外有毛細胞を障害する等の説もある。

【その他】

Q：DMSAとは何か？（薬局）

A：DMSA (meso 2, 3-dimercaptosuccinic acid: 2, 3-ジメルカプトコハク酸, 通称: Succimer, 商品名: Chemet) は、米国FDAが認可している小児鉛中毒治療薬（血中鉛濃度 $45\mu\text{g}/\text{dL}$ 超）のキレート剤で、尿中への鉛排泄を増加する。低毒性、水溶性で、胃腸での吸収率が高いため経口剤として利用でき、また、EDTA (ethylenediamine acetic acid: エチレンジアミン四酢酸, エデト酸) に比べ、必須ミネラル（カルシウム、マグネシウム、鉄）の排泄が少ない利点がある。



DMSAの構造式

Q：腎疾患に用いる経腸栄養剤は何があるか？（薬局）

A：腎疾患は、透析導入前の保存期か透析導入後かにより栄養療法の目的・内容が異なり、病態に応じた栄養が必要となる。腎疾患用の医療用経腸栄養剤はないが、濃厚流動食に下表の製品がある。低蛋白質でK・P・Naの含有量が少なく、体液過剰（全身浮腫，肺水腫，うっ血性腎不全）を防ぐため、エネルギーは1.6 kcal/mL（200 kcal/本）と高濃度で水分量を抑えている。蛋白質含有量は製品により幅があり、保存期と透析期では蛋白質の必要量に差があるため、これらを組み合わせることにより摂取量の調整が可能である。

商品名	水分	蛋白質	糖質	脂質	Na	K	P	Ca	Mg	Fe
リーナレンLP	94.8mL	2g	34.8g	5.6g	60mg	60mg	40mg	60mg	30mg	1.76mg
リーナレンMP	94.4mL	7g	29.8g	5.6g	120mg	60mg	70mg	60mg	30mg	1.76mg
レナウエルA	94mL	0.75g	32.3g	8.9g	60mg	20mg	20mg	10mg	3mg	2.5mg
レナウエル3	94mL	3g	30g	8.9g	60mg	20mg	20mg	10mg	3mg	2.5mg

*リーナレン™は透析時に低下するカルニチンも含有