

## 4. 抗がん剤

抗がん剤には、細胞傷害性抗がん剤と分子標的治療薬があります。細胞傷害性抗がん剤は、アルキル化剤、代謝拮抗薬、抗がん性抗生物質、細胞の中にある微小

管の動きを止めることにより、がんを死滅させる微小管阻害薬などに分けられます。

### 代表的な抗がん剤

分類	一般名	
アルキル薬	マスタード類	シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、チオテパ、ブスルファンなど
	ニトロソウレア類	ラニムスチンなど
代謝拮抗薬	葉酸拮抗薬	メトトレキサート
	ピリミジン拮抗薬	フルオロウラシル、ドキシフルリジン、シタラビンなど
	プリン拮抗薬	メルカプトプリン、ベントスタチン、クラドリピンなど
抗がん性抗生物質	アントラサイクリン類	ドキシソルピシン (アドリアマイシン)、ダウノルピシン、エビルピシン、ピラルピシン、イダルピシン、アクリルピシンなど
	プレオマイシン類	プレオマイシン、ペプロマイシン
	マイトマイシン	マイトマイシンC
	ダクチノマイシン	アクチノマイシンD
微小管阻害薬	ピンカアルカロイド	ピンクリスチン、ピンプラスチン
	タキサン系	パクリタキセル、ドセタキセルなど
その他		ホルモン製剤 (抗エストロゲン薬、LH-RH アゴニストなど)
		ヒアスバラギナーゼ
		インターフェロン (IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ など)
		その他
プラチナ (白金) 製剤		シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチンなど
分子標的治療薬		ゲフィチニブ、リツキシマブ、トラスツズマブなど



●シクロホスファミド  
注射用エンドキサン  
(100mg、500mg)



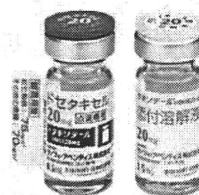
●フルオロウラシル  
5-FU 注250mg



●ドキシソルピシン  
アドリアシン注10mg



●パクリタキセル  
タキソール注  
(30mg、100mg)



●ドセタキセル  
タキソテール注  
(20mg、80mg)



●シスプラチン  
プリプラチン注  
(10mg、25mg、50mg)

### ① 過量投与により引き起こされる健康被害

細胞傷害性の抗がん剤 (や免疫抑制剤) の過量投与は、細菌による日和見感染の危険性を増加させます。

### ② 傷害性に関する作用メカニズム

細胞増殖を抑制する細胞傷害性の抗がん剤は、骨髄やリンパ系網内系に作用し、汎血球減少や免疫抑制を引き起こす結果、細菌感染やウイルス感染に対する抵抗力を低下させます。

### ③ 健康被害回避のための注意

抗がん剤による治療は、がんの種類により、薬剤の組み合わせ、投与量、休薬期間など具体的なレジメンが決められています。

- レジメンに基づいて治療を行うことが基本である。
- 骨髄機能を回復させるため、休薬期間を守る。  
※投与量の計算結果は逆算して再確認する。
- 適正な投与速度を守る。
- 血液検査結果により、投与量が変更になることが多い

ので、薬液調製前に、投与量の変更がないかを再確認する。

細胞傷害性の抗がん剤は患者だけでなく、取り扱う医療提供者にも危険をもたらす可能性があります。薬液を飛散させないだけでなく、手袋、マスク、ゴーグルやエプロンの着用、安全キャビネットの使用、薬剤師による調製など、医療提供者の安全確保も重要です。特に妊娠中は、細胞傷害性の抗がん剤を取り扱わないことも必要です。

## 5. ジゴキシン(digoxin) 製剤



● ジゴキシン錠 0.25mg



● ジゴキシン錠 0.125mg



● ジゴキシン注 0.25mg



ほかには…

- ジゴキシン散 0.1% (1mg / g)
- ジゴキシンエリキシル 0.05mg / mL

### ① 過量投与により引き起こされる健康被害

ジゴキシン過量投与時の最大の問題は、異所性不整脈(心室性期外収縮、心室頻拍、突発性上質性頻拍)と心ブロックです。食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状は、過剰投与のシグナルとなります。

### ② 関係する作用メカニズム

ジゴキシン(ジギタリス葉から抽出された配糖体:ジギタリス配糖体)は、心筋細胞膜で $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 交換を行う酵素( $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ )を阻害することにより、細胞内の $\text{Na}^+$ 濃度を増加し、心筋収縮力を増強する細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ の2次的増加を引き起こします。ジゴキシンと $\text{K}^+$ は $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ に対して競合的に作用するので、低カ

リウム状態ではジゴキシンの作用が増強されます。

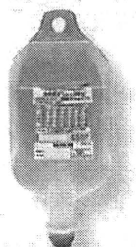
### ③ 健康被害回避のための注意

- 患者からの過剰投与のシグナル(食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状)の訴えをキャッチする。
- 注射剤の場合、成人で1回の投与量が2アンプルを超える場合は、投与量を再確認する。
- 粉薬の場合、一包装当たりの「市販製剤量」を薬剤師に確認する(乳糖などを加えていることがあるので、外観からは製剤量を判断しにくい)。  
※市販されている粉薬の濃度は「0.1%濃度(1mg / g)」なので、小児用として薬局ではさらに10倍に希釈したものの(0.1mg / g)で調剤する場合がある。そのことを医師とナースは必ず確認する。

## 6. ドパミン(dopamine)製剤



●カコージンD注  
200mg / 200mL、  
600mg / 200mL



●カタボン注  
Low: 200mg / 200mL、  
Hi: 600mg / 200mL



●イノバン注  
50mg / 2.5mL、  
100mg / 5mL、200mg / 10mL



●イノバン注シリンジ  
50mg / 50mL、  
150mg / 50mL、  
300mg / 50mL

### ① 過量投与により引き起こされる健康被害

ドパミンは、心機能亢進と利尿の目的で、急性循環不全に対して使用されます。ドパミンの過量投与時には、頻脈、不整脈（心室性期外収縮、心房細動、心室性頻拍など）、消化器症状（嘔気・嘔吐）が現れます。特に問題となるのは、重篤な不整脈です。過量投与の徴候は、過度の心拍数増加（120回/分以上）と収縮期血圧上昇（140mmHg以上）です。

### ② 関係する作用メカニズム

ドパミンは、セロトニン、ノルアドレナリンとともにモノアミン神経伝達物質と呼ばれています。ドパミンは、投与量によって異なった受容体を活性化するので、効果が異なります。

最小有効用量（1～3  $\mu$ g/kg/分）では、中枢神経、腎臓、血管のドパミン（D<sub>1</sub>）受容体を刺激することで、

ノルアドレナリン受容体を抑制するシナプス前自己受容体（D<sub>2</sub>）を活性化し、内臓血管を拡張します。

用量を増やす（2～8  $\mu$ g/kg/分）と、心臓のアドレナリン $\beta_1$ 受容体を刺激することにより、心臓の収縮力と心拍数を増加させます。そして、高濃度（7～10  $\mu$ g/kg/分）では、アドレナリン $\alpha$ 受容体を活性化し、血管を拡張させます。

### ③ 健康被害回避のための注意

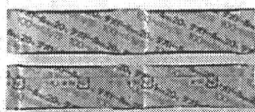
- 一定の血中濃度を保つため、必ず輸液ポンプまたはシリンジポンプを用いて、決められた滴下速度を確実に守る。
- ドパミンが皮下に漏出すると、漏出部分の血管収縮とそれに伴う壊死が発生することがあるので、注入部位を中心にした発赤、腫脹、疼痛、熱感の出現を、観察ポイントとする。

※局所壊死を防止するためには、 $\alpha$ 遮断薬フェントラミン（レグチーン注）の局所投与が行われる。

## 7. テオフィリン(theophylline)



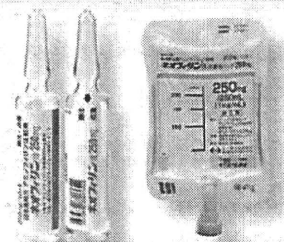
●テオドール錠  
(50mg、100mg、200mg)



●テオドール顆粒 20%  
(200mg/g)



●テオドリッ点滴静注用  
(200mg / 200mL)



●ネオフィリン末・錠 (100mg)  
●ネオフィリン注  
(250mg / 10mL、250mg / 250mL)

### ① 過量投与により引き起こされる健康被害

テオフィリンの過量投与時に認められる症状としては、心拍数増加、動悸、嘔気・嘔吐、不眠や興奮、痙攣が挙げられます。特に、急速に静注したときに認められる不整脈、低血圧、低カリウム血症や痙攣が重要です。

### ② 関係する作用メカニズム

気管支平滑筋の収縮抑制の機序は、c-AMPを生物活性のない5-AMPに変えるPDEという酵素の働きを阻害の抑制すると考えられています。

注射剤の投与や過量投与時には、全身に分布する前に心臓と脳で高濃度に達してしまうので、心臓と中枢神経系で中毒症状が発現します。

### ③ 健康被害回避のための注意

- 血中濃度モニターを行うことにより、治療域内であることを確認する。  
※血中濃度が20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上になると、中毒症状(悪心・嘔吐、食欲不振、精神症状、頻脈)が現れやすい。
- ほかの治療薬剤との相互作用(作用減弱あるいは作用増強)に注意する。
- 低出生体重児(未熟児)の無呼吸発作治療時には、投与量の計算結果を再確認する。
- 急激な血中濃度上昇を回避するため、徐放性製剤(テオドール)は「噛み砕かずに服用する」ことを患者によく理解させる。

## 8. リドカイン(lidocaine)製剤



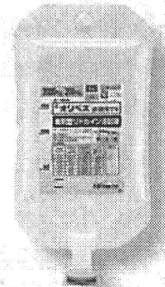
●キシロカイン注  
(100mg / 5mL)



●リドカイン静注用シリンジ  
(100mg / 5mL)



●オリベス静注用 2%  
(100mg / 5mL)



●オリベス点滴用 1%  
(2000mg / 200mL)

### ① 過量投与により引き起こされる健康被害

リドカインの過剰投与では、低血圧、めまい、眼のかすみ、眠気、不明瞭な発語、感覚麻痺、発汗、錯乱や痙攣が認められます。最も危険な症状は、心停止に結び付く不整脈です。

### ② 関係する作用メカニズム

ナトリウムチャンネルを遮断することによって、活動電位の発生を妨げます。この結果、心臓を流れる電気刺激の伝導速度が遅くなります。また同様に、表面麻酔目的にも使用されます。

### ③ 健康被害回避のための注意

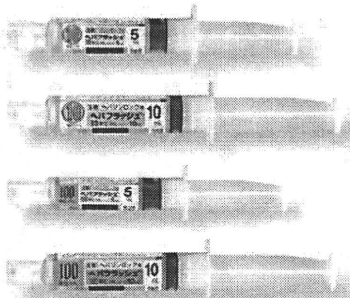
- 持続点滴の場合、4mg / 分以上の速度では用いない。  
※過量投与による健康被害事例が報告された注射用10%製剤は、発売中止(2005年3月末、供給中止は同年9月末)となった。
- 心電図モニターによりPQ間隔の延長、QRS幅の増大、徐脈などを観察する。
- 中枢神経系の中毒症状(痙攣、意識障害)発現の観察ポイントは、振戦、眠気、不安、興奮、めまい、嘔気・嘔吐である。
- アナフィラキシーショックの発現に注意する。

## 9. 血液凝固阻害薬(ヘパリンとワルファリン)

### ヘパリン



●ノボ・ヘパリン注  
5000単位/5mL、  
10000単位/10mL



●ヘパフラッシュシリンジ  
50単位/5mL、100単位/10mL、  
500単位/5mL、1000単位/10mLなど

### ワルファリン



●ワルファリン錠 0.5mg



●ワルファリン錠 1mg(5mgもあり)



表



裏

### ① 過量投与により引き起こされる健康被害

ヘパリンとワルファリン投与時の最大の健康被害は、出血です。特に、肝機能障害や腎機能障害を有する患者、がん患者や60歳以上の高齢患者で、その危険性が高いので注意が必要です。

### ② 関係する作用メカニズム

ヘパリンは、凝固因子(トロンビン、Ⅸa因子、Ⅹa因子、ⅩⅠa因子、ⅩⅡa因子)に対して阻害作用を示すアンチトロンビンⅢと結合し、その作用を増強することによって、血液を固まりにくくします。

また、ワルファリンは、血液凝固因子プロトロンビン生成に関与するビタミンKの働きを妨害することにより

血液凝固因子の生成量を減らし、血液を固まりにくくします。

### ③ 健康被害回避のための注意

- 出血の危険性を回避するために、血液凝固検査の結果を常に確認する。
- ヘパリン(ルート確保目的以外)かワルファリン投与中の患者に対して、切り傷や打撲に注意する。硬い歯ブラシの使用や抜歯などは避けさせる。鼻出血や便・尿の色の変化について観察することを十分に指導する。
- 出血のリスクを高める血液凝固を阻害する薬剤(アスピリン、シロスタゾールなどの血小板凝集阻害薬)の併用の有無を確認する。

## 10. プロポフォール(propofol)などの全身麻酔薬



●ディプリバン注  
(200mg/20mL、500mg/50mL)



●ディプリバンキット  
(200mg/20mL、500mg/50mL)



●プロポフォール  
200mg/20mL、  
500mg/50mL、  
1000mg/100mL、  
1000mg/50mL

## ①過量投与により引き起こされる健康被害

プロポフォールを過量投与すると、呼吸抑制を引き起こします。また、血管緊張を低下させるので、血圧低下が認められます。

## ②関係する作用メカニズム

残念ながら、詳細な作用メカニズムは解明されていません。静脈内投与により、急速な中枢神経系の抑制作用

を示します。投与開始後速やかに作用が発現し、投与された患者は数十秒で意識を失います。また、投与を中止すると、それまでの投与速度、投与時間にもよりますが、通常10分前後で意識が回復し刺激に応じて開眼します。

## ③健康被害回避のための注意

- 特に、幼児の投与量での計算値の再確認を行う。
- 手術室やICUには備蓄してあることが多いので、盗難防止のための管理方法が必要である。

## アナフィラキシーを引き起こしやすい薬剤

COLUMN 番外

アナフィラキシーは、薬剤の投与量とは関係ない場合が少なくありません。つまり、ほんの少量の薬液が体内に投与されただけでも、急激な症状が現れます。アナフィラキシーを引き起こしやすい薬剤として、次に示すものが挙げられます。

- ヨード系造影剤
- β-ラクタム系抗生物質（ペニシリン、セフェムなど）
- 局所麻酔薬（リドカインなど）
- タンパク質含有の注射剤（インスリンなど）
- 界面活性剤含有の注射剤（シクロスポリンなど）

### ★健康被害回避のための対応

- アナフィラキシーは薬物有害反応（好ましくない副作用）であり、一定の確率で起こる。

用）であり、一定の確率で起こる。

- アナフィラキシーを起こしやすい薬剤の投与時には、医療提供者が投与後の経過観察を十分行なうだけでなく、患者自身に前駆症状を理解してもらい、異常を早期発見できる体制を整える。
- アナフィラキシーの主な前駆症状を記載したプレート（図）などを患者に渡し、異常に気づいたらすぐに連絡してもらうことは、効果的な方法の1つである。
- アナフィラキシーを起こしやすい薬剤師の投与時、または過去に過敏歴のある患者に投与するときは、すぐに救命救急できる準備を整えておく。

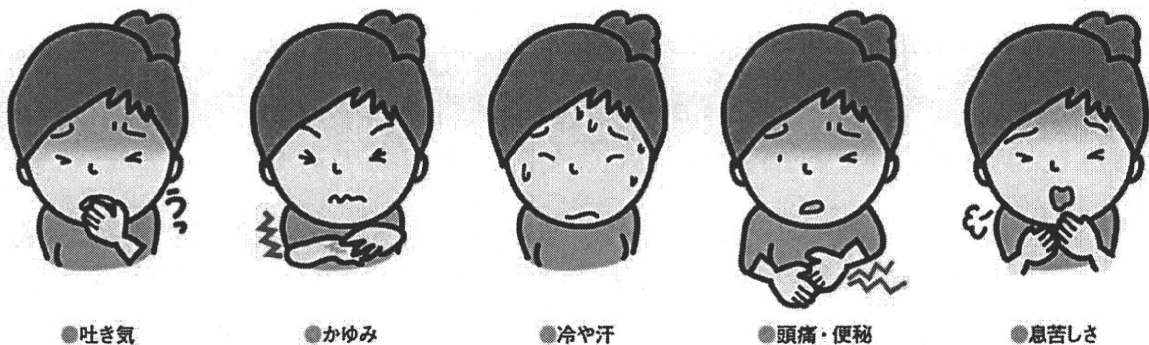


図 アナフィラキシーの前駆症状(金沢大学附属病院「医療事故防止」医療スタッフマニュアル携帯版 25 ページを参考に作成)

## Lesson

## 4

基礎知識

どこまで必要？  
薬の基本情報

薬の基本情報は、「医薬品添付文書(以下、添付文書)」から入手するのが一番です。この添付文書は、色々な出版社から発行されている薬についての情報集の基準になっています。でも、「医薬品添付文書」は文字でいっぱいです。どこに注目し、必要な情報を入手すべきかについて理解しましょう。

医薬品添付文書の  
どこに注目する？

薬を安全に使用するために必要な情報は、

- ①どのような患者には使用してはいけないか？
- ②一般的な投与量はどれだけか？
- ③どのような“有害な副作用”が起きることがあるのか？
- ④投与するときの注意点は何か？

の4点です。

これらの情報は、添付文書(次ページ図1)から知ることができます。

ナースが注目する必要がある添付文書の項目は、「警告」と「禁忌」、「副作用」(好ましくない副作用、薬物有害反応のこと)、そして「適用上の注意」です。早く必要な情報にアクセスするためには、添付文書の記載順を知ることが必要です。

## ●「警告」と「禁忌」

「警告」は、添付文書の冒頭に、赤枠と赤字で書かれています。「警告」は、致命的またはきわめて重篤で非可逆的な有害反応が発現する結果、重大な健康被害につながる可能性があり、特に注意を喚起する必要がある場合に記載されます。

また、「禁忌」は赤枠内に書かれています。「警告」が書かれている添付文書は、右肩に赤枠が付けられているので目立ちます。「禁忌」は、患者の症状、原疾患、合併症、既往歴、家族歴、体質、併用薬剤から判断して投与すべきでない患者を記載しています。

「警告」と「禁忌」情報の見落としは、患者の重大な健康被害発生につながることになるので、必ず目を通す必

要があります。

## ●用法および用量

ここには、保険適用が認められている疾患に対する具体的な投与量と、それに関連する使用上の注意が書かれています。用量は、臨床試験の結果に基づいて決められており、市販されている製剤は、1回量を考慮して規格が決められています。1回の投与量が1錠か2錠、1～2アンプル(バイアル)でない場合は、用量の確認が必要です。

## ●副作用

(好ましくない副作用、薬物有害反応のこと)

「副作用」は、「使用上の注意」の部分に書かれています。添付文書では、「重大な副作用」と「その他の副作用」とに分けて記載されています。一般に、副作用は①発現頻度、②重篤度、③可逆性の3点から評価します。頻度の高い副作用も重要ですが、患者にとって最も重要なのは、重篤で元に戻らない(非可逆性)副作用です。

## ●適用上の注意

「適用上の注意」は、「使用上の注意」の後半部分に書かれています。ただし、すべての薬に書かれているわけではありません。適用方法に関する注意事項を守らないと、期待どおりに薬剤の効果が現れないことがあります。この部分は、実際に医薬品を投与する機会が多いナースにとって重要な注意事項(注射剤の混合時の注意、製剤の特性に伴う投与時の注意など)が書かれています。目を通す必要がある項目です。



図 1 医薬品の添付文書の情報内容



「医薬品医療機器情報提供  
ホームページ」を活用しよう！

添付文書は、適応症や新しい副作用（＝薬物有害反応）が追加されるなど、ときどき変更されるので、最新の添付文書をファイルするのは大変な労力です。その代わりに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器情報ホームページ」から添付文書情報を検索・参照するほうがはるかに便利です。

<http://www.info.pmda.go.jp/> (図2)

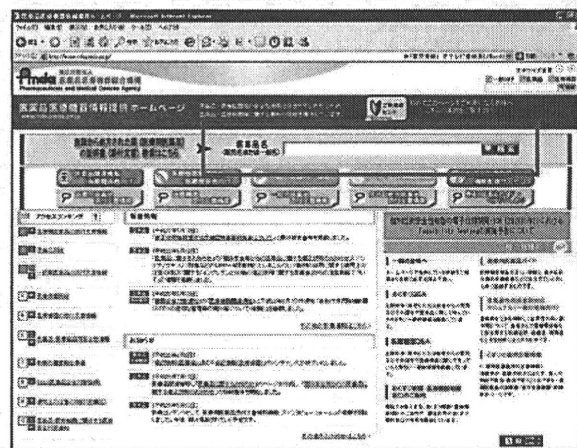


図2

実際の画面展開

睡眠導入剤の「ハルシオン」を例として、  
実際の画面展開を見てみましょう。

①画面中央(図2・赤枠部分)の「医療用医薬品の添付文書情報」の部分をクリックすると検索画面が展開し、その画面で「ハルシオン」と入力して検索すると、テキスト形式の情報が画面に表示されます(図3)。

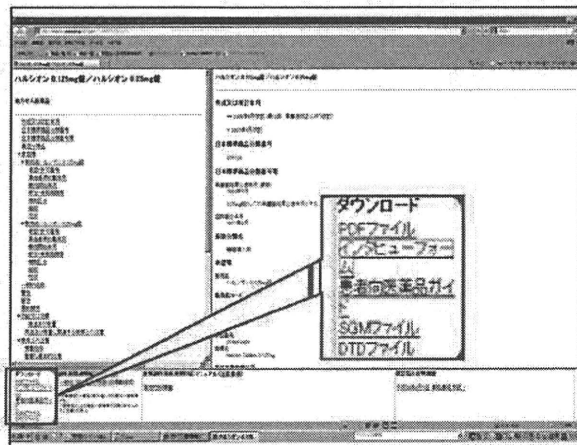


図3

②図3の左下(赤枠部分)で、「PDFファイル」部分をクリックすると、添付文書と同じイメージのものが表示されます(もちろん、印刷もできます)。また、PDFファイル画面の左上(赤枠の部分)の「検索」タブを押すことで、表示されたPDF中の情報検索ができます(図4)。

例えば、転倒転落に結び付く「もうろう状態」という用語を入力すると、一瞬で副作用部分に書かれている「もうろう状態」の部分を青く示してくれます。文字でいっぱいの中から目的の用語を一瞬に探し出せるので、この機能はとても便利です。

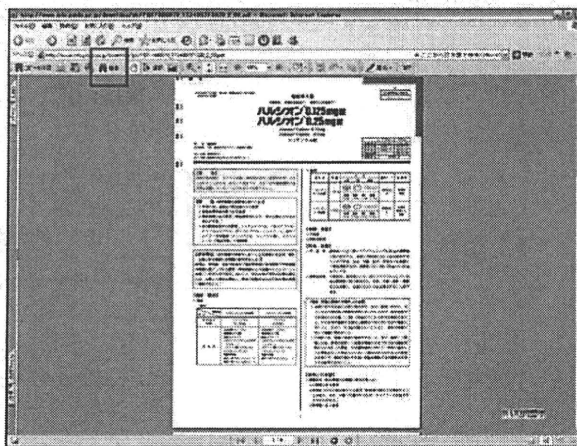


図4

③すべての薬ではありませんが、さらに情報が詳しい「医薬品インタビューフォーム」(図5)や「患者向け医薬品ガイド」(図6)も同じ画面から参照できるようになりました。こちら、添付文書情報と同じように、検索ができます。

また、重要な薬物有害反応を医療機関に対して緊急に伝達する必要がある場合は、製薬企業から黄色用紙の「緊急安全性情報」が医療機関に届けられます。この「緊急安全性情報」もまた、このホームページから過去のものを含めて参照することができます。

インターネット接続環境さえあれば、薬の情報は、データ更新が確実にされるこのホームページから入手するようにしたほうが良いでしょう。

医薬品添付文書は、薬事法(第52条)によって医薬品に必ず添付することが規定されている公文書で、医療従事者が医薬品を適正に使用するために必要な、最も身近で唯一公的な医薬品に関する情報源です。添付文書の記載項目とその順序は、すべての医薬品で共通しています。そのサイズもA4判、見開き4ページ以内という条件で統一されています。ただ、抗がん剤などでは、4ページを超えるものも少なくありません。

図5の「医薬品インタビューフォーム(IF)」は、市販されている医療用医薬品について、製薬企業に対して日本病院薬剤師会が作成・配布を依頼しているもので、添付文書では不十分な情報(薬学的特徴、製剤の特性、注射剤の溶解後の安定性、使用上の注意の設定理由など)を補ったり、薬剤師が医薬品を評価するための総合的な解説書の1つです。

図6の「患者向け医薬品ガイド」は、医療用医薬品の正しい理解と、重大な副作用の早期発見などに役立つために患者とその家族を対象に作成されたものです。医薬品添付文書をもとに、わかりやすく記載されています。

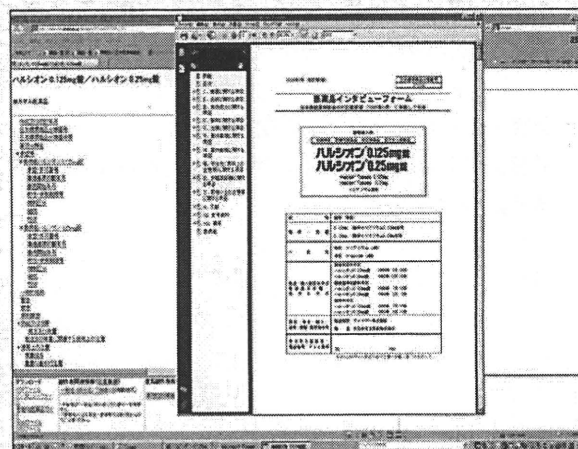


図5

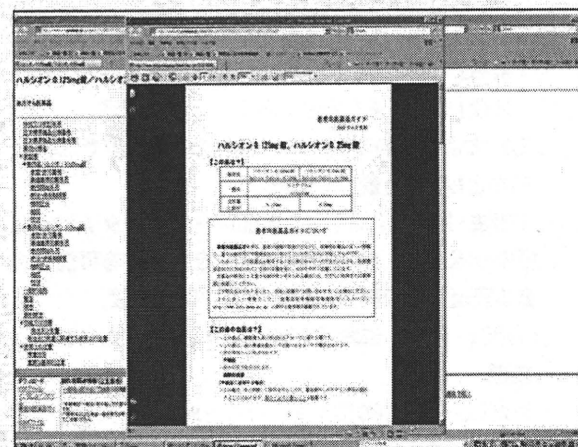


図6

2010年1月29日、「内服薬処方箋の記載方法を変更する」という通知が、厚生労働省から出されました。

このもととなったのが、2009年5月に厚生労働省に設置された「内服薬処方箋の記載方法の在り方に関する検討会」において、5回にわたって行なわれた検討結果をまとめた報告書です。

これまで、内服薬処方箋の書きかたについては、「保険医療機関及び保険医療費担当規則」で決まっていただけで、「医師法施行規則」の解釈によって、多様な記載が行なわれていました。その結果、「1回量と1日量を混同する」、あるいは、「散剤処方・調剤時に製剤量と原薬量を混同する」というエラーが発生していました。今回の検討は、それを根本的に解決しようとするものです。

報告書に示された、最も望ましい「内服薬処方箋の記載方法」は、下記①～⑤の事項をすべて記載すること、そして、各事項における記載の基本を示しています。

- ①「薬名」：薬価基準に記載されている製剤名を記載。
- ②「分量」：最小基本単位である1回量を記載。
- ③散剤および液剤の「分量」：製剤量（原薬量ではなく、製剤としての重量）で記載。
- ④「用法・用量」における服用回数・服用のタイミング：標準化を行い、情報伝達エラーを惹起する可能性のある表現方法を排除。日本語で明確に記載。
- ⑤「用法・用量」における服用回数：実際の投与日数を記載。

ただし、過渡期の混乱を避けるために、1回量と1日量を併記、また、「原薬量」を併記できる移行期間（期間は明記していない）を設けています。

【最終的な処方例】

フロモックス錠 100mg 1回1錠  
メジコン錠 15mg 1回1錠  
1日3回 8時間ごと 7日分

【過渡期の処方例】

フロモックス錠 100mg 1回1錠 (1日3錠)  
メジコン錠 15mg 1回1錠 (1日3錠)  
1日3回 8時間ごと 7日分

最近では、処方オーダーリングシステムの利用が多いことから、「標準用法マスタ」を作成し、それを一般公開することで、本当に必要な用法だけに絞り込むことも進めています。

病院情報システムの改造の必要性があるため、各医療機関における「内服薬処方箋の記載方法」の変更は、それぞれの事情で進めることになります。まず、大学の医療系学部では、新たな処方箋記載方法を教育すること、大学病院や研修指定病院では、早急な対応が求められることになります。

今回の変更は、エラーの根本原因の解決に向けたものです。移行期の予測されるトラブルを回避しながら、できるだけ早く“あるべき姿”にたどり着きたいものです。

※報告書の全文は、下記 URL から参照できます。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0129-4.html>

参考文献

- 1) 古川裕之, 土屋文人. 処方情報の伝達に関する調査結果報告. 日本病院薬剤師会雑誌, 43 (2), 141-4, 2007.
- 2) 土屋文人. 「内服薬処方せん」の記載方法変更」のポイント, Clinical Pharmacist, 2 (3), 2010, 1-5.

これだけ知っておけば大丈夫! 絶対に間違えてはいけないハイリスク薬

学んだことを  
今スグ確認

# 理解度チェック

正解したらチェックボックスに  
☑を入れ、間違えたところを復  
習しましょう。

以下の問いに答えましょう。

① 薬品を正しく投与するために「5R + 1F」が必要です。以下の( )に適切な言葉を入れてください。

- ①Right Patient 正しい( )か
- ②Right Drug 正しい( )か
- ③Right Dose 正しい( )か
- ④Right Route 正しい( )か
- ⑤Right Time 正しい( )か
- ⑥Follow Up 適切な( )

② 「ハイリスク薬」とはどのような作用を持つ薬のことを言いますか?  
以下のなかから正しいもの5つを選んでください。

- ①出血を起こしやすくする作用を持つ
- ②呼吸を停止させる作用を持つ
- ③心臓を停止させる作用を持つ
- ④眠気を引き起こす作用を持つ
- ⑤脳への栄養(ブドウ糖と酸素)補給を低下させる作用を持つ
- ⑥細菌やウイルス感染を受けやすくしてしまう作用を持つ
- ⑦便秘を引き起こす作用を持つ

③ 今までと異なる薬の指示が出たときは、医薬品添付文書から必要な情報を得る必要があります。  
得る必要のある情報を4つ述べてください。

- ①( ) ②( )
- ③( ) ④( )

④ 薬の血中濃度が上がりすぎてしまうのは、どのようなときですか?  
主なものを4つ挙げてください。

- ①( ) ②( )
- ③( ) ④( )

## 解答

- ①…①患者、②薬、③投与量、④投与経路、⑤投与時間、⑥経過観察
- ②…①、②、③、⑤、⑥
- ③…①使用できない患者、②一般的な投与量、③有害な副作用、④投与時の注意点(順不同)
- ④…①時間あたりの投与量が多い、②投与スピードが速い、③個人差、④薬の相互作用(順不同)

# smart nurse

第12巻7号 (通巻第148号) ● 別刷

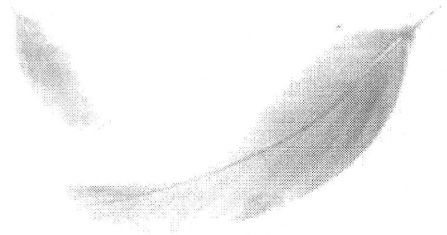
MCメディア出版

臨床現場での取り組み

# 治験・臨床研究の経験を PMSに活かす

古川 裕之

FURUKAWA Hiroyuki



## はじめに

最近の治験は、ブリッジング試験を活用した海外臨床試験結果の外挿や国際共同治験の増加などにより、日本人でのデータが少ないまま製造承認が行われるケースが少なくない。このような場合、承認条件として、投与患者全員を対象とした「全例使用成績調査」による安全性の監視など、市販後における観察研究的な対応を医療機関に求めている。つまり、市販後の安全性情報収集の重要性が増加している。

ここでは、治験・臨床研究の経験に基づき、市販後における安全性情報の収集と活用における薬剤師の新たな役割について私見を述べる。

## 薬剤師と臨床研究コーディネーターの対応は異なる

医師から、医薬品（あるいは治験薬）投与中の患者（あるいは被験者）から訴えのあった薬物有害反応（Adverse Drug Reaction：ADR）が疑われる症状についての問い合わせがあった場合、薬剤師と臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator：CRC）\*では、その対応に違いが認められる。

その典型的なやりとりを、以下に示す。①薬剤師と②CRCの対応の違いは、どこにあるだろうか？

### 【①医師と薬剤師のやり取り】

吉田医師：ねえ、高杉さん。302号室の坂本龍太さんが、「3日前から手がしびれる」と言ってるのだけど、5日前から追加した糖尿病薬●●●の副作用かなあ？

高杉薬剤師：吉田先生、少し時間をください。最新の添付文書で、●●●の副作用かどうか確認してみます。

吉田医師：よろしくね。

### 【②医師とCRCのやり取り】

武市医師：ねえ、平井さん。302号室の坂本龍太さんが、「3日前から手がしびれる」と言ってるのだけど、坂本さんから聞いてる？ 治験薬の副作用かなあ？

平井CRC：武市先生、少し時間をください。既知の安全性情報として報告されているかどうかを治験薬概要書と追加情報で再確認してみます。それから、坂本龍太さんから直接、事実関係を確認し、経過観察と記録を行います。

武市医師：よろしくね。

薬剤師は、医師から質問を受けた“手のしびれ”という症状について、「これまでに報告があるかどうか」に注目して調査するのが一般的な対応である。具体的には、医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）ホームページにアクセスして、最新の添付文書情報の副作用欄

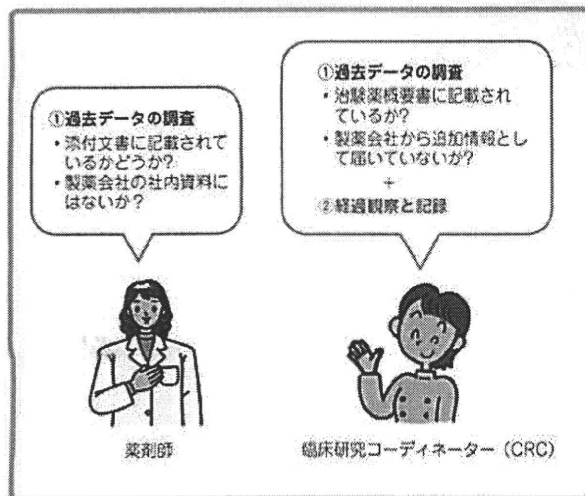


図1 薬剤師とCRCの安全性情報への対応

を確認することから始める。この過程で副作用欄に「手のしびれ」が記載されていれば、「副作用」だったということで調査は終了し、医師への報告となる。また、副作用欄に記載されていなかった場合は、製薬会社の学術部門か医薬情報担当者（MR）に社内資料の調査を依頼し、製薬会社からの返事待ちとなる。このように、薬剤師の対応は「過去の安全性情報に注目」する傾向が強く、患者から情報を収集するという対応は一般的ではない。

一方、CRCの対応は少し異なる。まず、「手のしびれ」という症状について、治験薬の情報集である「治験薬概要書」を調査し、副作用欄に記載されているかどうかを確認する。次のステップとして、「手のしびれ」という追加の安全性情報が製薬会社から届いていないかを確認する。ここまでは、過去の安全性情報の有無を確認するという点で、薬剤師の対応とはほぼ同じである。

ところが、治験には「安全性の検討」という重要な目的があるので、すでに知られているものかどうかに関係

表1 臨床試験の特徴 (5toos and 1only)

Too few	症例数が少ない（最大でも1,000症例以下）
Too simple	病態が単純
Too narrow	合併症や併用薬の制限
Too median-aged	平均的な年齢層（小児・妊産婦は含まれない）
Too brief	投与期間が短い
Only	専門医による評価

なく、ADRであることが否定できない事象についての情報収集が求められる。つまり、被験者の安全確保のため、治験中に発生するあらゆる健康被害を監視することが、CRCに求められている重要な役割である。またCRCは、被験者である坂本龍太氏が訴える「手のしびれ」について、継続した経過観察をとおして因果関係評価に必要な情報を本人から収集し記録することになる。これら「健康被害の監視」と「因果関係に必要な情報の収集と記録」が基本業務となっている点が、薬剤師とCRCとの大きな違いである（図1）。

### 市販直後における安全性監視が重要である

治験は、限定された理想的な条件下で行われる（表1）。一方、製造承認を受けて臨床で使用されるようになると、治験段階とは異なり、投与される感者数が激増するだけでなく、合併症やその治療のための併用薬も多様化する。また、処方する医師は必ずしも専門医だけでなく、一般の医師も処方することになる。わかりやすく表現すると、市販後の医薬品は、環境条件が調節されている温室のなかから厳しい環境のなかに投げ込まれることになる。

頻度の低いADRを検出することは困難である。1,000人に1人（0.1%）の割合で発生するADRを95%の確率で検出しようとする、3,000人の被験者が必要である

\*：新薬承認申請を目的とした臨床試験（治験）には、1998年以降、多くの薬剤師がCRCとして関与している。CRCは、医薬品の臨床試験の実施に関する省令（Good Clinical Practice：GCP）第2条で「治験協力者」とみなされ、「実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者をいう」と定義されている。以前は、CRCを「治験コーディネーター」とよんでいたが、その業務範囲が臨床研究全体に拡大していることから、現在は、そのまま「CRC」あるいは「臨床研究コーディネーター」とよんでいる。日本病院薬剤師会でも、1998年から「CRC養成研修会」を開催しており、過去12年間の受講生は2,000人を超えている<sup>1)</sup>。

(rule of three)。つまり、被験者数が限られている治験段階では、発生頻度の低いADRの検出は困難である。また有効性の評価も、長い試験期間を必要とする「真のエンドポイント\*\*」ではなく「代理のエンドポイント」を用いて行われることが多く、有効性の評価もまた市販後に再評価する必要がある。つまり、医薬品の有効性と安全性は、治験段階から市販後までの連続した研究的アプローチをとって評価が確立することになる。

このため、発生頻度が少ないため治験段階では検出されなかったADRや併用している治療薬剤との予期せぬ相互作用が、市販後に発現する可能性が高い。過去を振り返ると、1993年には抗ウイルス薬ソリブジン（商品名：ユースビル錠）、1997年には糖尿病治療薬トログリタゾン（商品名：ノスカール錠）、さらに1998年にはセフェム系抗菌薬セフォセリス（商品名：ウィンセフ注）の投与による重篤なADRを経験し、この3剤はすべて販売が中止された。また、販売中止には至らなかったが、1994年には抗がん薬イリノテカン（商品名：トボテシン注）、2002年には肺がん治療薬ゲフィチニブ（商品名：イレッサ錠）でも、販売直後にADRによると思われる多数の死亡症例が報告された。市販後に観察された重篤なADRが原因で、前臨床試験から臨床試験を経て発売まで10年以上にわたる長い時間と膨大な研究費と労力、そして多数の患者の試験協力を得て発売された医薬品を失ってしまうことは、非常に大きな損失である。

これらの医薬品に共通していることは、市販されてから比較的短期間に、死亡を含む重篤なADRが発現しているという点にある。この点に注目して、厚生労働省は、臨床使用が一気に拡大する市販直後において、未知で重

篤なADRに対する注意深い監視 (vigilance) を行うことが非常に重要であると判断し、2001年10月に市販後安全対策として「市販直後調査」\*3というシステムを導入した意義は大きい。しかし、どんな良いシステムであっても、それが十分に機能しなければ得られる効果は少ない<sup>(2)・(4)</sup>。

### 薬剤師が、ADR報告者としての役割を果たす

医師は、どちらかというといふ医薬品の有効性に関心が向く傾向にある。その理由は、疾病治療の手段として医薬品を用いるからである。抗がん薬や安全域の狭い医薬品ではADR発現が投与中止の判断基準になることがあるが、多くの場合は医薬品のプラス面に期待して疾病治療に用いられる。

薬物治療において、医師の関心がプラス面（有効性）に向くのであれば、薬剤師は医薬品のマイナス面（安全性）に関心を向ける必要がある。特に注目すべきは、市販後1年間に発現する重篤なADRと相互作用である。この期間は未知のADRと相互作用が発生する可能性が非常に高いので、薬剤師は、該当医薬品が投与されている患者の十分な経過観察を行い、重篤なADRや相互作用が疑われる出来事があれば、その事実関係を正確に記録する必要がある。観察項目と記録項目は、総合機構への報告に用いられる「医薬品安全性情報報告書」、また具体的な記述は、厚生労働省医薬食品局から提供される「医薬品・医療機器等安全性情報」の「重篤な副作用等に関する情報」での記述が参考になる<sup>(5)・(7)</sup>。

\*\*：治療行為の有効性を確認するための評価項目のこと。臨床試験（治験を含む）で本来求めたいアウトカム（outcome：患者にもたらす成果）は、死亡率の低下、疾患の発症率の低下、QOLの向上、副作用の低減などであり、これらの評価項目は、「真のエンドポイント」（true endpoint）とよばれる。しかし、限られた試験期間内でこれらを評価することは難しいため、一般には、血糖値、血清脂質値、腫瘍サイズ、血圧など短期間で評価できる「代理のエンドポイント」（surrogate endpoint）が採用される。

surrogate endpointは、それ自体では臨床上の利益とならなくても治療上のアウトカムを合理的に予測しうる場合には、primary endpoint（主要評価項目）として用いることができる。複数のエンドポイントがある場合には、primary endpointとsecondary endpoint（副次的評価項目）が設定される。Primary endpointは臨床試験において目的とする評価項目であり、薬理学的あるいは臨床的に意味のある客観的評価が可能な項目が設定されている。またsecondary endpointは、臨床試験の主要な評価項目以外の効果を評価するための項目であり、primary endpointとの関連性があるとは限らない。

\*3：「販売開始後6カ月間行う」とされているが、調査目的を考慮すると1年間の監視が望まれる<sup>(9)</sup>。対象品目は総合機構ホームページの「医薬品医療機器等安全性情報」中の「市販直後調査の対象品目一覧」で参照できる（[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_anzen/anzen\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/anzen_index.html)）。



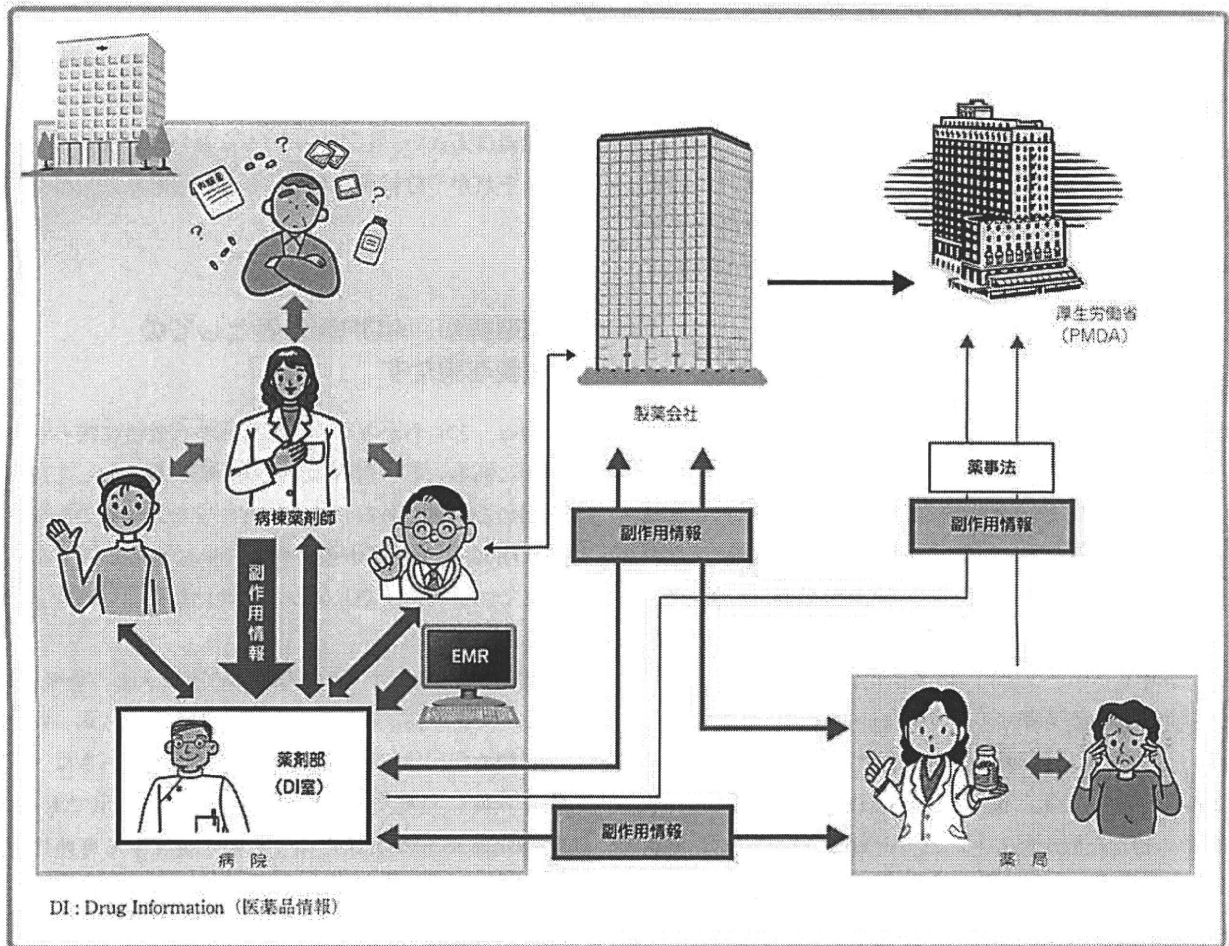


図2 副作用の検出と電子的伝達システムの整備

安全性情報の収集に関して、病院では患者、医師や看護師と接点をもつ病棟業務担当薬剤師による監視が効果的である。そして、病棟業務担当薬剤師が検出した安全性情報はDI（医薬品情報）室で総合的に管理する体制が望まれる。これは、2010年4月の診療報酬改定で新設された「薬剤管理指導科医薬品安全性情報等管理体制加

算」の加算条件<sup>\*4</sup>としてDI室に求められている役割の一つでもある。また、将来に向けて、病院情報システム内に蓄積保存されている患者の診療情報（電子診療録、electronic medical record：EMR）から医薬品に起因する健康被害のシグナルを抽出できるようなシステム構築も進める必要がある（図2）。

\*4：加算条件として、医療機関の医薬情報管理室に必要な体制を以下に示す。

①当該保険医療機関における医薬品の投薬および注射の状況、②当該保険医療機関において発生した医薬品に係る副作用、ヒヤリ・ハット、インシデントなどの情報、③公的機関、医薬品製造販売業者、卸売販売業者、学術誌、医療機関外の医療従事者など外部から入手した医薬品の有効性、安全性、品質、ヒヤリ・ハット、インシデントなどの情報を積極的に収集し、評価するとともに、一元的に管理し、当該情報および評価した結果について、有効に活用されるようわかりやすく工夫したうえで、関係する医療従事者にすみやかに周知していること。

さらに、医薬品情報管理室の薬剤師は、各病棟において薬学的管理指導を行う薬剤師と定期的カンファレンスなどを行い、各病棟での問題点などの情報を共有することや、データベースの構築などにより、医療従事者が必要ときに管理している医薬品安全性情報などを容易に入手できる体制を整えておくこと。

最近、院外処方発行がかなり拡大しており、薬局勤務の薬剤師も安全性情報の収集に重要な役割を果たすことが望まれている。市販直後の医薬品がどこで調剤されようとも、それを服用している患者の状態を医師は把握する必要があるため、処方せんを発行した病院・診療所と薬局との間の安全性情報の共有体制の整備が必要である。ここでも、DI室が安全性情報管理において重要な役割を果たすことが求められる<sup>9)</sup>。

患者から入手した安全性情報を総合機構と製薬会社に報告し、それを共有することは、重篤なADRや相互作用の拡大と防止に有効である。特に市販後1年間、患者との交流をとおした安全性情報の正確な収集と迅速な報告、これが薬剤師に求められる役割である。

### ● 電子的に情報収集できないか？

医師や薬剤師に対して、薬事法はADR報告を求めている。以前は、日本医師会、日本薬剤師会や日本病院薬剤師会の会誌に、ピンク地の「医薬品安全性情報報告書」が綴じられていたが、現在は、総合機構ホームページの「医療機関報告のお願い」画面からWord形式とPDF形式の2種類が入手できる (<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)。Word形式のほうは、網掛けで表示されている部分に直接入力することができるので便利である。

電子的報告も可能であるが、海外のシステムとは異なり、あらかじめ所定のアプリケーションソフトと電子証明書が必要なので不便である。FDA（米国）の“MedWatch”や英国の“Yellow Card Scheme”のようなアクセスしやすく入力しやすい電子情報入力システムの整備を望む<sup>9)</sup>。

### ● おわりに

医薬品は、“risk”と“benefit”の両面をもっている。医薬品の使用にあたっては、riskとbenefitのバランスを考慮することが求められる。特にriskに関しては、患者から発信されるシグナルを適切にキャッチし、重大な健康被害の発生を防止することに努める必要がある。

場合によっては、患者からのシグナルがADRではなく、新しい臨床応用の“芽”である可能性もある。重要なことは、正確な経過記録とその蓄積である。薬剤師に求められること、それは患者からのシグナルを見逃さない“科学的な観察力”である。

### ● 引用文献

- 1) 古川裕之, 他: 治験・臨床研究実施状況および実施体制に関する調査報告2008, 日本病院薬剤師会雑誌, 45 (3): 297-302, 2009
- 2) 古川裕之, 他: 安全対策としての市販直後調査を効果的に機能させるために, 日本病院薬剤師会雑誌, 39 (12): 1565-1568, 2003
- 3) 古川裕之: 市販直後調査の現状と課題; アンケート結果をもとに, 月刊薬事, 46 (11): 1963-1971, 2004
- 4) 古川裕之, 他: 「市販直後調査」に関する調査2004, 日本病院薬剤師会雑誌, 41 (2): 195-198, 2005
- 5) 高月公博, 他: 個別症例安全性報告の因果関係評価基準の問題点, 医療薬学, 34 (9): 838-846, 2008
- 6) 高月公博, 他: 製造販売後調査における調査票の現状と標準化の提案, 医療薬学, 34 (12): 1105-1112, 2008
- 7) 佐藤美佳, 他: 臨床データ利用における個人非特定化に潜む危険性: イニシャルは非特定化のために有効か? 医療薬学, 33 (3): 245-250, 2007
- 8) 古川裕之, 他: 市販直後調査の効果的な実施方法についての分析, 臨床薬理, 33 (6): 287-294, 2002
- 9) 高月公博, 他: 日本・米国・英国における安全性情報の電子的報告, 月刊薬事, 49 (4): 599-606, 2007

# 看護の「今」がわかる! NURSE TREND ここが押さえどころ

ナースが知っておきたい話題のテーマやキーワードについて解説していきます。



●執筆

古川裕之

ふるかわ・ひろゆき/金沢大学薬学部卒業、同大学院博士課程修了。金沢大学病院で薬剤師として、かなり長く勤務後、臨床試験管理センター准教授。現在は医療安全管理部で元気に働いています。趣味は「ブラジル音楽」と「乗り物鑑賞」。

## 1 医薬品の販売名変更

### どうして突然、薬の名前が変わるのか？

表 バーコード内の情報

	バーコード内の情報		
	商品コード	有効期限	製造番号
(1) 特定生物由来製品	◎	◎	◎
(2) 生物由来製品 <sup>(注1)</sup>	◎	○	○
(3) 内用薬 <sup>(注2)</sup>	◎	○	○
(4) 注射薬 <sup>(注2)</sup>	◎	○	○
(5) 外用薬 <sup>(注2)</sup>	◎	○	○

〔◎印は必ず表示するもの(必須表示)〕、〔○印は必ずしも表示しなくて差し支えないもの(任意表示)〕

(注1) 特定生物由来製品を除く。

(注2) 生物由来製品(特定生物由来製品を含む)を除く。

#### ●「好きさメトニウム？」

筋弛緩薬「サクシン」注の名前が、2009年7月に「スキサメトニウム」注に変わるとの案内が製薬会社から届きました。名前は長くなりましたが、「スキサ……」は「好きさ……」をイメージするので、好意的に受け入れられたのではと、勝手に想像しています。

そして2009年10月には、「エビネフリン」注が「アドレナリン」注に変わるとの案内が届きました。若い世代では、「がんばるぞ!!」とテンションが上がる時、「アドレナリンが出る!!」と表現したりするので、こちら

の変更も許容範囲かと思っています。

ところが、2010年1月に届いた子宮収縮薬「メテナリン」から「メチルエルゴメトリン」への変更の案内には、「えっ、これ何?」と反射的に拒絶した方も多いのではないかと心配しています。

こちらは、反対の作用を持つ子宮収縮抑制薬「ウテメリン」と名前が似ていることから、製薬会社が自主的に変更しました。市場に出回る2010年6月以降、産科領域のドクターとナースからは「名前が長すぎる」というクレームが届くのではないのでしょうか。

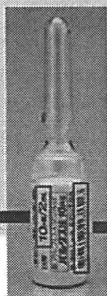
このうち、「サクシン」から「スキサメトニウム」と「メテナリン」か

ら「メチルエルゴメトリン」の2例は、医療安全対策としての変更です。また、「エビネフリン」から「アドレナリン」への変更は、日本における医薬品の公定規格書である「第15改正日本薬局方」で、一般名が「エビネフリン」から「アドレナリン」に変更になったことに伴うものです。

では今後も、このような名前変更は続くのでしょうか?

結論から言いますと、可能性はあります。ただ、この3例とも、変更ルールは同じです。おそらく、今後の名前変更も今回と同じルールで行なわれます。

1本あたりの  
含有量表示  
(10 $\mu$ g/2mL)



バーコード

## 【医薬品の販売名変更】

### ●名前変更のルールとは？

医薬品使用時の安全対策の1つとして、医薬品の販売名の付けかたが統一されました。厚生労働省からの通知後に発売になったものが対象となります。

#### ①新規医薬品の場合

新規医薬品については、「ブランド名」+「剤形」+「含量（濃度）」に統一されました（2004年6月2日）。

（例）ガスター錠 10mg

#### ②後発医薬品の場合

後発医薬品については、「一般的名称（一般名）」+「剤形」+「含量（濃度）」+「会社名」に統一されました（2005年9月22日）。

（例）ファモチジン錠 10mg 「イセイ」

ここで、その医薬品が「日本薬局方」に記載されている場合は、原則として一般的名称は「日本薬局方」に記載されている名称を用います。また、販売名中に会社名（屋号など）以外のアルファベットを加える場合は、原則として2文字以上用います（SR、ODなど）。なお、誤認されやすいものは使用してはいけません（CA→

カルシウムと混同、NA→ナトリウムと混同）。

有効成分の一般的名称は、その一般的名称のすべてを記載することが原則ですが、その有効成分が塩（ナトリウム、カルシウムなど）、エステルや水和物などの場合は、元素記号などを用いた略号（ナトリウム→Na、カルシウム→Ca）で記載することができます。また、ほかの製剤との混同を招かないと判断される場合は、塩、エステルや水和物等に関する記載を省略することが可能です（メチルエルゴメトリンマレイン酸塩→メチルエルゴメトリン）。

さらに、日本薬局方の改正によって、薬効成分が一般名の最初に書き表されることになり、これまで冒頭にあった「塩酸」や「硫酸」が、それぞれ「塩酸塩」と「硫酸塩」として末尾に付けられることになりました（塩酸モルヒネ→モルヒネ塩酸塩）。これによって、成分名が英名の表記と同じになりました。（2006年3月）。

### ●注射薬ラベル表示の変更

#### ①有効成分量及び容量の表示

注射薬の有効成分の濃度に関する情報は、以前は「%」のみの表示が

ほとんどでした。しかし、「%」表示では、投与量の計算が正確に行われない調査結果も示され、容器本体と包装の両方に、容器あたりの有効成分量と容量を表示することになりました（2004年6月2日）。

（例）販売名「〇〇注2%」5mL アンプルの場合：100mg / 5mL

#### ②バーコードの表示

現在、注射薬の個々のアンプルとバイアル本体に、バーコードが印刷されています。基本的には、2008年9月からの出荷分について、バーコード印刷が義務付けられました。内用薬と外用薬については、2011年～2013年の間に印刷される予定です（2006年9月）。

#### 【参考文献】

- 1) 厚生労働省通知「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」。薬食審査発第0922001号、2005年9月22日。
- 2) 古川裕之、土屋文人。計算エラーを防止する注射剤の成分量表示方法。日本病院薬剤師会雑誌、43(3)、277-9、2007。
- 3) 厚生労働省通知「医療用医薬品へのバーコード表示の実施について」。薬食安発第0915001号、2006年9月15日。