

<今月のトピック1>

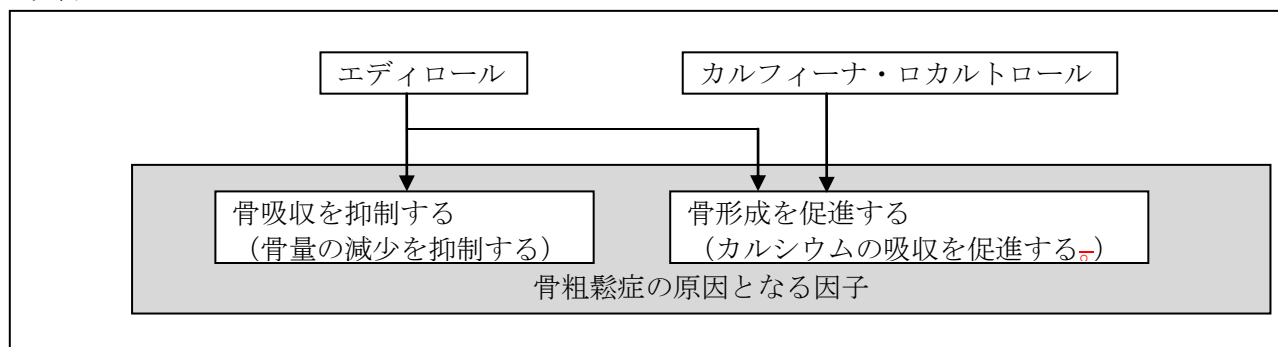
活性型ビタミンD₃製剤による高カルシウム血症の危険性に

骨粗鬆症治療薬である活性型ビタミンD₃製剤「エディロールカプセル」を使用する患者で、高カルシウム血症の発現が原因とされる入院が直近6ヶ月間で3件ありました。来院時は食思不振、ALP低下、倦怠感、腎機能低下などがみられました。骨粗鬆症治療において活性型ビタミンD₃製剤は有用で多くの患者に使用されている薬ですが、初期症状の確認や定期的な検査値のチェックを行いましょう。

【採用薬】

一般名 (商品名)	適応	特徴	金額	発売年
アルファカルシドール (カルフィーナ)	骨粗鬆症、 ビタミンD代謝異常に伴う 諸症状の改善 ※	<ul style="list-style-type: none"> 日本人の使用経験が豊富 慢性腎不全患者に使用可能 1日1回製剤 	0.5 μg/ 5.8円	1983年
カルシトリオール (ロカルトロール)		<ul style="list-style-type: none"> 慢性腎不全患者に使用可能 1日2回製剤 	0.25 μg*2/60.8円	1989年
エルデカルシトール (エディロール)	骨粗鬆症のみ	<ul style="list-style-type: none"> 強力な骨吸収抑制作用及び骨密度増加作用 妊婦、授乳婦禁忌 	0.75 μg/ 99.2円	2011年

※慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性クル病・骨軟化症におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、しびれ、テタニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等）の改善



<活性型ビタミンD₃製剤使用時の注意事項>

- ★高カルシウム血症の初期症状は吐き気、嘔吐、倦怠感、食欲低下、口渇、多尿などです。
- ★エディロールは単剤でも高カルシウム血症が起きやすいので3～6ヶ月に1回は血清カルシウム値の検査実施が必要です。
- ★カルフィーナ・ロカルトロールもカルシウム剤と併用する場合はもちろん、単剤でも定期的な検査をお願いします。

<活性型ビタミンD₃製剤「エディロール」による高カルシウム血症の入院症例を紹介>
症例) 70代女性、当院初診、エディロール服用開始時期不明。

入院3日前：食思不振、ADL低下、脱水、腎機能低下。

Ca値13.3(補正Ca値13.6)、Cre1.94、BUN28.0

入院1日目：原因精査のため入院。エディロール中止。特に治療は無し。

Ca値10.8(補正Ca値11.3)、Cre1.45、BUN20.4

入院4日目：歩行回復しADL改善、腎機能も改善傾向。

Ca値8.9(補正Ca値なし)、Cre1.12、BUN16.7

入院7日目：Ca値7.9(補正Ca値なし)、Cre0.85、BUN10.2

入院8日目：エディロール中止のまま退院。

<今月のトピック2>

ビスホスホネート製剤による非定型骨折の危険性について

様々な製剤が発売され骨粗鬆症治療に使用されているビスホスホネート製剤ですが、一方で長期使用による問題点も指摘されています。以下民間の医薬品監視機関「薬害オンブズパーソン会議」ホームページよりビスホスホネート製剤についての記載を抜粋して掲載致します。

(1)現状

FDA(アメリカ食品医薬品局)は、非定型骨折については2年以上の使用継続で顎骨壊死などのリスクが高くなることが明らかにしています。2011年9月9日、FDAの諮問委員会は会議を開催し、その会議で米国パブリックシチズンは、「骨粗鬆症による骨折防止のためのビスホスホネートの長期使用は5年に制限し、世界保健機関(WHO)が開発した骨折リスク予測ツール(FRAX)で、10年間の骨折リスクが有意な患者以外への使用は行うべきでない。」という提言を行いました。しかしFDAの諮問委員会では、長期投与の注意喚起を促すことは賛成しましたが、投与期間の制限や休業期間については、臨床データが不十分として判断を見送りました。FDAは顎骨壊死との関係も明確には認めていません。日本ではPMDAが「大腿骨の非定型骨折と顎骨壊死」等の注意喚起をしていますが、FDAと同様に明確な使用制限等の対応とはなっていません。

(2)長期使用におけるリスクとベネフィット

ビスホスホネートはP-C-Pという自然界に存在しない特殊な構造を持っており、骨のハイドロキシアパタイトに強い親和性を示し、吸収されたビスホスホネートのほとんどが骨組織に吸着します。一方、ヒトの体内では合成も分解もされない構造のため骨に強く吸着したビスホスホネートは長時間体内にとどまることとなります。このため、現在では1週間に1回投与の製剤が主流であり、月1回や年1回投与の製剤も登場しているのです。

ビスホスホネートの骨量増加の作用機序は破骨細胞を直接阻害し骨吸収を抑制することですが、骨形成促進作用はありません。従って、骨量は増加するものの、骨の正常な新陳代謝は阻害され、その結果、当面の骨折は減少しますが長期間継続すると残った骨は古い骨で占められ、もろくなり骨折しやすくなると考えられます。ビスホスホネートによる疲労骨折(大腿骨の非定型骨折など)と顎骨(あごの骨)壊死は同様の作用機序で説明できます。

長期骨折介入拡張研究によると、骨粗鬆症と脊椎骨折の履歴を持つハイリスクの女性でさえ、使用5年を越えるとほとんどすべての患者ですべての経口ビスホスホネートの効果を全く示すことが

できませんでした。

他方、5年以上の継続投与は、非定型的大腿骨骨折と顎骨壊死の割合を3～4倍増大させるという重大なリスクをもたらすと言われています。

(3) 副作用で投与を中止しても害作用が持続

顎骨壊死などが起きて服用を中止しても、体内に蓄積されたビスホスホネートは生理的な骨吸収反応にかかわる破骨細胞に少しずつ貪食されて溶解し、それが血液循環に乗って腎臓から徐々に体外に排出されて体内から消失するまでに、多大な時間を要します。

～薬害オンブズパーソン会議 HP (www.yakugai.gr.jp) より抜粋～

骨粗鬆症治療薬・ビスホスホネート製剤の適正使用について

適切な検査と評価を実施せずに長期間漫然と投与継続することは絶対に避けましょう。

＜ビスホスホネート薬治療時に必ず実施すること＞

- ①治療開始前に骨吸収マーカー・骨形成マーカーを測定。
- ②投与後3ヶ月後に骨吸収マーカーを治療効果評価のために再測定。
- ③基準値に応じて治療継続または変更を検討。
- ④6ヶ月～1年程度の間隔で骨形成マーカーを再測定。
- ⑤投与後3年で必ず骨折リスクの評価を行う。
- ⑥基準値に応じて薬物治療を再検討または継続。基準値の下限値以下が長期にわたれば中止を考慮。
- ⑦定期的に大腿骨部の鈍痛またはうずく痛みが起こっていないか確認する。

※評価が困難な場合は、整形外科医に相談すること。

※大腿部痛は非定型骨折の症状となる場合が多い。

(参考文献；骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版)



現在当院で採用・試用されている骨粗鬆症治療薬を一覧にしました。(DI ニュース No. 575 付表①) 副作用に注意しながら適正な使用をお願いいたします。

—今月号の目次—

- | | |
|-----------------------------------|------------|
| ①ビタミンD3製剤による高カルシウム血症の危険性について | ・・・(1) |
| ②ビスホスホネート製剤による非定型骨折の危険性について | ・・・(2)～(3) |
| ③骨粗鬆症治療薬・ビスホスホネート製剤の適正使用について | ・・・(3) |
| ④DI情報(気になる事例の紹介、副作用報告、採用薬変更のお知らせ) | ・・・(4) |
| ⑤骨粗鬆症治療薬一覧 | ・・・(別紙) |

DI 情報

＜気になる事例の紹介～プレアボイド報告より～＞

薬剤名	プレアボイド内容	問い合わせ内容	結果
アスパ ラCa	検査値・バイタル に合わせた介入 事例	腎機能低下によりゾレドロン酸を減量。ゾレドロン酸 による低カルシウム血症予防のためにアスパラCaと エディロールを併用していたが、ゾレドロン酸減量し たことと補正Ca値補正かけると10.8（補正Ca=実 測Ca+4-ALB値）であり上昇傾向であることから、 カルシウム剤減量推奨される。	アスパラCaが 中止となった。
シベン ゾリン コハク 酸塩	検査値・バイタル に合わせた介入 事例	腎機能悪化あり CCr（クレアチニンクリアラン ス）：35→20 シベンゾリンコハク酸塩 200mg/日で処方あり。 腎機能別投与量ポケットブックによると1回50mgが推 奨される。シベンゾリンの血中濃度直近2年間測定な し。	200mg→100mg/ 日と減量になっ た。

＜副作用報告＞（2017年7月県連薬剤師部会DI委員会より）

No	薬効分類	被疑薬	副作用症状	グレード	院所	評価
1	マクロライド系抗生 物質製剤 気道粘液調整・粘膜 正常化剤	クラリス錠 200 ムコダイン錠 500mg	肝障害 発熱	2 1	協同	可能性有り
2	ヘリコバクター・ピ ロリ除菌治療剤	ラベキュアパック 400	発疹 掻痒	2 1	協同	可能性有り 可能性有り
3	広範囲経口抗菌製剤 セファマイシン系抗 生物質	レボフロキサシン錠 500mg「サンド」 セフメタゾールNa 静注 用1g「日医工」	発疹 掻痒感	2 1	協同	可能性有り 可能性有り
4	合成抗菌剤	バクトラミン配合錠	高カリウム血症	2	協同	可能性有り
5	代謝拮抗剤	ティーエスワン配合 OD 錠 T25、20	多形滲出性紅斑 発熱 味覚異常	2 2 1	協同	可能性有り
6	セフェム系抗生物質 製剤	リアソフィン静注用1 g	動悸	1	協同	不明
7	マクロライド系抗生 物質製剤	クラリスロマイシン錠 200「MEEK」	中毒疹 掻痒	2 1	協同	不明
8	気道潤滑去痰剤	アンブロキシソール塩酸 塩細粒 1.5%「タイヨ ー」	胸焼け	1	秩父	可能性有り

＜採用薬変更のお知らせ＞（県連薬事委員会より）

2017年7月は採用薬の変更はありません。

情報の提供・お問い合わせは、埼玉協同病院薬剤科 DI室（内線9404）までどうぞ
担当：玉水・木村・柴田・牧野・相良 Tel 048-296-9249 Fax 048-296-5719