

1

重要な副作用等に関する情報

平成21年5月29日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

1 リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム

販売名（会社名）	ビジクリア錠（ゼリア新薬工業）
薬効分類等	他に分類されない治療を主目的としない医薬品
効能・効果	大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

【警告】

警告

重篤な事象として、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれることがある。このような事象が発現した場合には、永続的な腎機能障害に至ることが多く、また、長期にわたり透析が必要となることもあるため、予め十分な問診・観察を行い、以下の高リスクに該当する患者への投与は、慎重に行うこと。

- ・ 高齢者
- ・ 循環血液量の減少、腎疾患、活動期の大腸炎のある患者
- ・ 腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬、NSAIDs等）を使用している患者

本剤の投与により重篤な不整脈やけいれん等の有害事象が発生するおそれがあるので本剤の適用に際しては、以下の点について予め十分確認してから投与すること（「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。

- ・ 心疾患、腎疾患、電解質異常（脱水、又は利尿剤使用に伴う二次性電解質異常など）を疑わせる所見のないこと
- ・ 電解質濃度に影響を及ぼし得る薬剤を服用中でないこと
- ・ QT延長をきたすおそれのある薬剤を服用中でないこと
- ・ 血清電解質濃度が正常値であること

[禁忌]

腹水を伴う疾患を合併する患者〔リン酸ナトリウムの過度の吸収を促すおそれがある。〕
胃腸管閉塞症又は胃腸管閉塞症の疑いのある患者〔腸管穿孔を起こすおそれがある。また、リン酸ナトリウムの過度の吸収を促すおそれがある。〕
重篤な腎機能障害、急性リン酸腎症の患者〔腎機能障害、急性リン酸腎症を悪化させることがある。〕

[慎重投与]

腎機能障害のある患者〔リン酸又はナトリウムの排泄が遅延し、副作用が発現するおそれがある。〕

高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

[重要な基本的注意]

飲水について注意すること。

・本剤を服用する際の飲水について

本剤の用法を超えた大量の水を摂取することにより、低ナトリウム血症を発現し、低ナトリウム血症に関連したけいれん、意識喪失が引き起こされるおそれがある。

また、飲水量が不十分な場合、他の有効な下剤と同様、過度の体液喪失から循環血液量減少をきたすことがある。飲水量が不十分、嘔吐又は利尿剤の使用により脱水が増悪する場合がある。

・検査前日から本剤服用前及び本剤服用後の飲水について

大腸内視鏡検査の前処置により、脱水状態があらわれることがあるので、検査前日から本剤服用前及び本剤服用後は適度に水分摂取させること。

急性腎不全、急性リン酸腎症

本剤服用後に、重篤な急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれたとの報告がある。大腸内視鏡検査実施後においても、腎機能低下を疑わせる所見（浮腫、尿量減少、持続する全身倦怠感等）があらわれた場合には、速やかに受診するよう指導すること。

[副作用
(重大な副作用)]

急性腎不全、急性リン酸腎症：重篤な事象として、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）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、適切な処置を行うこと。

[高齢者への投与]

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、十分観察しながら慎重に投与すること。臨床試験では、「心電図異常及び心臓障害」の発現頻度が高齢者では21.1%（15/71例）と、非高齢者の11.2%（53/474例）と比較して高い傾向が認められている。特に、リン酸ナトリウムは大部分が腎により排泄されるため、腎機能低下患者に投与した場合には、副作用が発現する可能性が高くなる。高齢者では腎機能等が低下していることが多く、電解質異常が起りやすいことから、本剤投与前に腎機能及び血清電解質の検査を実施することが望ましい。また、めまい、ふらつき、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。高齢者において、まれではあるが急性腎不全等の重篤な腎疾患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、適切な処置を行うこと。

<参考>

直近約2年間（平成19年6月～平成21年4月14日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・急性腎不全等の重篤な腎機能障害：13例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約5万4000人（平成20年4月～平成21年3月）

販売開始：平成19年 6 月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 50代	大腸内視鏡検査の前処置 (クローン病, 骨粗鬆症, 慢性胃炎, 逆流性食道炎, 癒着性イレウス, アレルギー性鼻炎)	50錠 1日間	<p>急性尿細管壊死</p> <p>既往歴：虫垂炎, 大腸炎, 喘息, クローン病, スウィート症候群, イレウス</p> <p>投与4日前 クローン病の消化管・全身精査目的で入院。血液検査にて、特に異常は認められず。</p> <p>投与1日前 大腸内視鏡検査の前処置として、ピコスルファートナトリウム水和物5mg服用。</p> <p>投与日 大腸内視鏡検査の前処置のために本剤の服用を開始。</p> <p>投与2時間30分後 本剤の服用を完了。</p> <p>投与4時間後 大腸内視鏡検査を実施。 クローン病の活動性病変は認められなかった。また、皮膚、関節、眼などの腸管外合併症も認められなかった。 夕方より気分不快感、冷感、チアノーゼが出現。その後、安静にて改善傾向であったが、全身倦怠感は持続。</p> <p>投与3日後 気分不快感、冷感、チアノーゼ、全身倦怠感は軽快したが、体温38.2℃と発熱を認め、血液検査にて白血球数9270/mm³, CRP0.61mg/dL, クレアチニン2.87mg/dL, BUN45mg/dLと上昇を認めた。感冒様症状に対して、総合感冒薬、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物300mg, 発熱に対してロキソプロフェンナトリウム水和物60mgの投与開始。</p> <p>投与4日後 尿中β₂-MG1060μg/L, 尿中NAG15.2U/Lと上昇を認め、薬剤性尿細管壊死による急性腎不全が疑われた。</p> <p>投与6日後 腎臓・リウマチ内科を紹介受診。薬剤性尿細管壊死による急性腎不全と診断された。総合感冒薬、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物の投与を中止し、治療としてプレドニゾン20mgの内服を開始。</p> <p>投与14日後 改善傾向を認め、プレドニゾン10mgに減量。</p> <p>投与15日後 4週間後に外来にてフォローすることとし、退院とした。</p> <p>投与41日後 血液検査及びDLSTを施行。結果は陰性であった。 更に改善傾向と考え、プレドニゾン7.5mgに減量。</p> <p>投与69日後 BUN25mg/dL, クレアチニン1.12mg/dL。プレドニゾン5mgに減量。</p> <p>投与97日後 BUN32mg/dL, クレアチニン1.11mg/dL。プレドニゾン4mgに減量。</p> <p>投与125日後 BUN23mg/dL, クレアチニン1.18mg/dL。プレドニゾンの投与を終了。</p> <p>投与181日後 特に処置なく、BUN24mg/dL, クレアチニン1.14mg/dL。プレドニゾン終了後の経過良好のため、回復と判断。</p>

臨床検査値

	投与 4日前	投与 3日後	投与 4日後	投与 6日後	投与 10日後	投与 13日後	投与 41日後	投与 69日後	投与 97日後	投与 125日後	投与 181日後
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	488	485	—	488	507	487	455	434	425	428	440
ヘモグロビン (g/dL)	13.4	13.2	—	13.1	14.1	13.5	12.4	11.8	12.0	12.0	12.1
ヘマトクリット (%)	42.4	41.3	—	41.3	42.8	41.0	38.7	37.2	37.4	37.9	39.2
白血球数 (/mm ³)	6450	9270	—	10220	10220	7930	7960	6670	7910	6200	6460
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	31.4	31.7	—	35.2	41.9	—	—	—	—	—	—
UA (mg/dL)	5.5	8.7	—	7.7	5.9	6.5	6.4	6.8	6.2	6.2	6.2
BUN (mg/dL)	16	45	—	39	36	31	30	25	32	23	24
クレアチニン (mg/dL)	0.73	2.87	—	2.54	1.85	1.49	1.25	1.12	1.11	1.18	1.14
尿蛋白	(±)	(±)	(+)	(±)	(±)	(-)	(+)	(-)	(±)	(-)	(-)
尿糖	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
尿ウロビリノーゲン	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
尿中β ₂ -MG (μg/L)	—	—	1060	—	862	812	4400	516	68	308	240
尿中NAG (U/L)	—	—	15.2	—	—	—	—	—	—	—	—
Na (mEq/L)	141	140	—	139	142	140	139	140	140	140	143
K (mEq/L)	3.5	3.4	—	3.6	3.9	3.9	4.0	3.7	3.9	4.3	4.5
Cl (mEq/L)	106	106	—	106	109	108	106	109	104	105	106
P (mg/dL)	4.1	4.0	—	2.8	3.4	3.0	3.8	3.6	4.0	4.6	4.2
Ca (mg/dL)	9.2	8.8	—	8.9	8.7	8.2	8.9	8.5	9.0	9.4	9.2
CRP (mg/dL)	0.04	0.61	—	3.18	0.30	0.08	0.03	0.04	0.05	0.03	0.04
体温 (°C)	37.0	38.2	38.2	37.2	36.8	36.8	—	—	—	—	—

併用薬：コルヒチン，サラゾスルファピリジン，シクロスポリン，ラニチジン塩酸塩，イルソグラジンマ
レイン酸塩，大建中湯，耐性乳酸菌製剤，アレンドロン酸ナトリウム水和物，フェキソフェナジン塩酸塩，
ジメチコン，ピコスルファートナトリウム水和物

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 80代	大腸内視鏡検査の前処置 (大腸憩室， 高血圧，胃潰瘍)	50錠 1日間	<p>急性腎不全</p> <p>既往歴：急性肝炎，白内障，大腸憩室，高血圧，胃潰瘍 投与約6年前 胃潰瘍と高血圧に対して，シメチジン，アムロジピンベシル酸塩にて治療を開始。</p> <p>投 与 前 大腸ポリープのフォローとして大腸内視鏡検査を予定。 本剤投与前，特に異常なし。体重68.1kg。</p> <p>投 与 日 大腸内視鏡検査の前処置として本剤の服用を開始。 投与5時間後 大腸内視鏡検査を施行。 翌日以降の排便回数・量は少なかった。</p> <p>投与5日後 顔面，下腿肢浮腫を自覚。 投与9日後 浮腫を主訴に来院。精査にてクレアチニン6.3mg/dLと高 値。尿沈渣異常なし。体重73kgまで増加。 同日，腎臓内科入院。腹部エコー上，両腎やや腫大。左 腎に2箇所，5mm石灰化（又は結石）あり。急性腎不全 と診断。入院時，全身浮腫，代謝性アシドーシスを合併。 代謝性アシドーシスに対し，炭酸水素ナトリウム3g（6 日間）の内服を開始。 高血圧薬をアムロジピンベシル酸塩の錠剤からOD錠へ変 更。</p> <p>投与10日後 全身浮腫に対し，利尿剤としてフロセミド40mgの投与を 開始。</p> <p>投与11日後 多尿となり，フロセミドの投与を終了。 投与13日後 体重が68kgに戻り，補液として開始液500mLを投与。 投与14日後 補液として開始液1000mLを投与。炭酸水素ナトリウムの</p>

投与を終了。
 投与15日後 補液として開始液1000mLを投与。
 以後、補液等の処置はなし。
 投与22日後 血液検査にて、クレアチニン2.6mg/dL。
 投与23日後 クレアチニン値が改善傾向となったことから退院。その後、外来による経過観察とした。
 投与91日後 血液検査にて、クレアチニン2.5mg/dL。

臨床検査値

	投与 762日前	投与 9日後	投与 11日後	投与 13日後	投与 15日後	投与 19日後	投与 22日後	投与 28日後	投与 56日後	投与 91日後
BUN (mg/dL)	17	66	69	72	60	50	44	43	40	38
クレアチニン (mg/dL)	0.7	6.3	6.2	5.2	3.9	3.0	2.6	2.3	2.2	2.5
UA (mg/dL)	7.6	9.0	9.5	10.2	9.2	9.1	9.0	9.5	9.4	10.0
Na (mEq/L)	143	140	138	138	135	130	130	137	139	142
K (mEq/L)	4.4	4.0	4.1	4.1	4.0	3.8	4.1	4.7	4.3	4.1
Cl (mEq/L)	107	109	103	100	97	93	93	101	104	105
Ca (mg/dL)	—	9.0	9.5	9.7	9.6	9.6	9.6	10.1	9.5	9.7
P (mg/dL)	—	6.2	5.9	5.3	4.6	3.8	4.0	3.9	3.7	3.2
Mg (mg/dL)	—	—	2.1	2.1	1.9	—	—	—	—	—
尿中 β_2 -MG (μ g/L)	—	4343.9	—	—	2283.6	—	123.5	1024.5	2870.2	4914.6
尿中 β_2 -MG/Cre (mg/g·Cr)	—	12.9	—	—	5.0	—	0.4	3.8	10.0	28.7
尿中NAG (U/L)	—	5.5	—	—	6.6	—	4.4	3.1	3.2	3.2
尿中NAG/Cre (U/g·Cr)	—	16.1	—	—	14.6	—	14.3	11.4	11.1	18.7
Ccr (mL/min)	—	—	12	—	—	—	—	—	—	—
尿量 (mL/日)	—	—	1900	2500	3500	2600	3600	—	—	—

併用薬：シメチジン，アムロジピンベシル酸塩