

各科診療科長
各科診療科副科長
各医局長 殿
看護師長

Drug Information News

平成17年5月11日

NO. 145

目次

- | |
|--|
| 1. 医薬品・医療用具等安全性情報 (No.212)
.....厚生労働省医薬局安全対策課より |
| 2. 添付文書の改訂 メーカー通知より |
| 3. Q&A ~牛乳アレルギーと乳糖不耐症~ |

薬剤部HP(<http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/index.html>)に内容を掲載しています。



大分大学医学部附属病院薬剤部DI室
(内線:6108 E-mail:DI@med.oita-u.ac.jp)

(詳細は厚生労働省HP <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0427-1.html>)

情報の概要

1. ゲフィチニブ検討会の検討結果について

成分名 販売名(会社名)	成分名 ゲフィチニブ	販売名(会社名) イレッサ錠 250(アストラゼネカ)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
効能効果	手術不能又は再発非小細胞肺癌	

(1) はじめに

ゲフィチニブ(販売名:イレッサ錠 250)は、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果とする抗悪性腫瘍剤であり、平成 14 年 7 月 5 日に承認された。

現在、国内では承認条件に基づき、1 又は 2 レジメン以上の化学治療歴を有する治癒不能な非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為化群間比較第 III 相試験が実施されている。

また、ゲフィチニブは平成 17 年 4 月現在、36 カ国で承認されているが、平成 16 年 12 月、FDA の承認条件に基づき海外において実施された ISEL 試験 (IRESSA Survival Evaluation in Lung cancer) について、初回解析を実施した結果、腫瘍縮小効果では統計学的に有意な改善がみられたが、主要評価項目である生存期間に関し、全症例を対象とした解析では統計学的に有意な延命効果に至らなかったことが報告されたことから日本における本剤の臨床的有用性に対する影響等を検討するためゲフィチニブ検討会を開催したので、その検討の概要等について報告する。

(2) ISEL 試験の概要

ISEL 試験は、1 ~ 2 レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第 III 相比較臨床試験で、日本を除く世界 28 カ国で試験が行われた。

(1) 試験期間: 2003 年 7 月 15 日 ~ 2004 年 8 月 2 日

(2) 対象患者: 1692 例 (1129 例ゲフィチニブ, 563 例プラセボ)

210 施設, 28 カ国

(3) 主要評価項目: 生存期間

(4) 副次的評価項目: 治療変更までの期間, 奏効率, QOL, EGFR 発現, EGFR 遺伝子の変異とその他バイオマーカー, 安全性

(3) ISEL 試験結果の評価とゲフィチニブ使用に関する当面の対応

本検討会は、ISEL 試験の初回解析結果について、平成 17 年 1 月 20 日に検討を行い「ゲフィチニブ ISEL 試験の初回解析結果に関する意見」をとりまとめた。その意見において、本試験結果の日本におけるゲフィチニブの臨床的有用性に対する影響を判断するためには、詳細な解析結果を待つ必要があるとされた。

また、サブグループ解析結果から、日本人は含まれていないものの東洋人においては本剤の投与が生存期間の延長に寄与することが示唆されること、非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子の変異が腫瘍の本剤に対する反応性に関わっているとの報告や当該遺伝子の変異の割合が米国に比し日本で高いとの報

告があることを考慮すると、現時点で本剤の使用を制限する等の措置を講じる必要性に乏しく、引き続き少なくとも投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うなど、添付文書に記載されている安全対策を継続しつつ、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師による使用を徹底するなど、本剤の適正使用を進めることが適当であるとされた。

その後、本年3月に、企業から詳細な解析結果が提出されたことから、本検討会において、ISEL試験の詳細解析結果、本年1月の検討会において指摘のあったEGFR遺伝子変異に関する知見及び厚生労働省からの依頼に基づき改訂された「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」(日本肺癌学会作成)について、本年3月10日、17日及び24日の3回にわたり検討し、次のような結論を得た。

1) ISEL試験結果について

企業から提出された資料を評価した結果、ISEL試験は、well-controlled trialであることを確認した。その上で、詳細な解析結果を検討し、ISEL試験について次のとおり確認した。

- ア) 全症例を対象とした場合、ゲフィチニブ投与群とプラセボ投与群との比較で腫瘍縮小効果(奏効率)では統計学的に有意な差が認められたが、主要評価項目である生存期間について、プロトコルに記載された解析手法により解析した結果、統計学的に有意な差は認められなかった。
- イ) 東洋人を対象としたサブグループ解析において、ゲフィチニブの投与が生存期間の延長に寄与することが示唆された。このサブグループ解析の結果は、頑健性が認められた。

2) EGFR遺伝子変異の臨床応用について

EGFR遺伝子変異とゲフィチニブの有効性に関する最近の知見について検討し、次のとおり確認した。

- ア) EGFR遺伝子変異は、ゲフィチニブの有効性(腫瘍縮小効果)を予測しうる重要な因子であること。
- イ) EGFR遺伝子変異検査については、
 - (1) 標準的な測定・評価方法が確立していないことや、EGFR遺伝子変異検査の結果に偽陰性がありうること、
 - (2) EGFR遺伝子変異が確認されない症例においても、奏効する症例が少数ながら存在することから、現在の測定・評価方法において、EGFR遺伝子変異が確認されていない場合でも、その結果がゲフィチニブの投与を行わないこととするだけの決定的な根拠とはなり得ないこと。

3) ゲフィチニブ使用に関する当面の対応について

本検討会において、上記1)、2)及び本年3月に改訂された「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」について、検討した結果、従来の安全対策を引き続き実施するとともに、国及び企業は、当面、次のとおり対応することが適当であるとされた。

- ア) 国は、ゲフィチニブの適正使用を進めるため、以下のような方法により、本ガイドラインの医薬関係者及び患者に対する周知を図ること。
 - (1) 企業に対し、ゲフィチニブを使用するに当たって、本ガイドラインを参考とする旨を添付文書に記載することを指示すること。
 - (2) 企業に対し、企業の行う情報提供活動において医薬関係者に本ガイドラインを配布し、関係者に周知することを指導すること。
 - (3) 関係学会・団体等を通じて、医薬関係者に対して、本ガイドラインを周知するとともに、医薬品医療機器情報提供ホームページ等を通じて、患者に対しても本ガイドラインの情報提供を行うこと。
- イ) 企業は、患者情報の把握に一層努めるとともに、関係学会と協力するなどして、ゲフィチニブの有効性と関係する変異の解明、EGFR遺伝子変異検査方法の確立等に向けて努力し、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。
- ウ) ゲフィチニブの日本人における生存期間に対する有効性を評価するためには、現在実施中のドセタキセルを対照とした非盲検無作為化群間比較試験の結果が必要であり、企業は早急な試験の完了に向けて努力すること。
- エ) 企業は、急性肺障害、間質性肺炎発症原因の解明や回避方法の策定に向けて努力し、得られた成

果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供すること。

(4) ゲフィチニブ検討会結果に基づく対応について

本検討会の検討結果に基づき、ゲフィチニブの適正使用を進めるため、「使用上の注意」の改訂を行い、関係学会・団体等を通じて、医薬関係者に対して、「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」の周知をお願いした。

- (1) [重要な基本的注意]の項に、「本剤を投与する際は、日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。」を追記した。
- (2) [その他の注意]の項に、「海外で実施された1～2レジメンの化学療法歴のある再発又は進行非小細胞肺癌患者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検第III相比較臨床試験において、腫瘍縮小効果では統計学的に有意差が認められたが、対象患者全体(HR=0.89, p=0.09, 中央値5.6ヶ月 vs 5.1ヶ月)、腺癌患者群(HR=0.84, p=0.09, 中央値6.3ヶ月 vs 5.4ヶ月)で生存期間の延長に統計学的な有意差は認められなかった。」を追記した。

(5) 最後に

本剤による治療を検討するに際しては、添付文書を熟読するとともに「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等の最新の情報を参考とし、患者に対してISEL試験結果など本剤の有効性・安全性等について十分に説明し、同意を得た上で投与することが重要である。

また、本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎等の副作用が発現した場合には、薬事法第77条の4の2第2項の規定に基づき、厚生労働省医薬食品局安全対策課へ速やかに副作用報告を行っていただきたい。

「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページでも入手できるのでご活用いただきたい。

(http://www.info.pmda.go.jp/happyou/happyou_index.html)

なお、ゲフィチニブ検討会で使用した資料については、厚生労働省のホームページから入手できるのでご参照いただきたい。

(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>)

2. 平成16年4月から平成17年2月までに発出した自主点検通知等の概略について

医療機器における市販後の安全対策として、平成16年4月から平成17年2月までの医療機器の安全性に関する自主点検通知や添付文書の改訂指示を行った通知の概要を、この安全性情報によりとりまとめたものです。なお、詳細については、医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)の機器安全対策通知に掲載しているので、各項目の自主点検通知等をご覧ください。今後、医療機器においても「医薬品・医療機器等安全性情報」の各号において、通知の概要を随時ご紹介します。

(1) 二酸化炭素吸収剤による発火等に係る自主点検等について(平成16年9月6日)

閉鎖循環式麻酔器には各種の二酸化炭素吸着剤が使用されているが、ある種の乾燥した二酸化炭素吸収剤と麻酔薬セボフルランの使用により、発火又は異常発熱するという外国事例の報告がなされた。麻酔器及び二酸化炭素吸着剤の製造業者、輸入販売業者等に調査を依頼したところ、二酸化炭素吸収剤は10～20%程度の水分を含んだ水酸化カルシウムを主成分とするアルカリ性物質であるが、当該発熱のリスクは特定の製品に限定されるものではなく、乾燥させて使用することに伴う共通のリスクである可能性があり、発火等以外にも一酸化炭素の発生や二酸化炭素吸収能力の低下が考えられるとの報告があった。

このため、二酸化炭素吸着剤を用いる閉鎖循環式麻酔器等の製造業者等に対し、禁忌・禁止の欄について、次の事項の記載の有無について点検を行い、記載が不十分である場合には、速やかに添付文書を改訂するよう、また、併せて医療機関に対し適切な使用方法及び当該リスクについて注意喚起するよう通知したものである。

「二酸化炭素吸収剤を開封したまま放置すること、循環式呼吸回路に新鮮ガス（主に酸素）が供給された状態のまま放置すること等により二酸化炭素吸収剤を乾燥させないこと〔二酸化炭素吸着剤の水分が失われた状態で、吸入麻酔薬と併用することで、発火、異常発熱、一酸化炭素の発生又は二酸化炭素吸収能の低下の可能性があるため〕。」

（２）自己血回収セット等に係る使用上の注意等の自主点検等について（平成16年9月10日）

自己血回収セットの準備中にアスピレーションライン（術野側の吸引チューブ）で異物がリザーバー（血液を一時保持する場所）内に混入したとの報告がなされた。検証の結果、アスピレーションラインを閉塞させ減圧度を保った状態で吸引源（院内の壁吸引、装置内のポンプ及び医療機関での外付けポンプ）の減圧度を下げることにより、自己血回収セットのリザーバーの両側（アスピレーション側と吸引源側）で圧の逆転現象が発現し、これによりリザーバーの吸引源側のラインに存在する異物等の混入が引き起こされる可能性が示唆された。

このため、自己血回収セットの多くに同様のリスクが考えられるため当該製品群の製造業者等に対し、禁忌・禁止の欄に次の事項の記載の有無について点検を行い、記載が不十分である場合には、速やかに添付文書を改訂するよう、また、併せて医療機関に対し適切な使用方法及び当該リスクについて注意喚起するよう通知したものである。

- 1) 「アスピレーションライン（術野側の吸引チューブ）を閉塞させた状態で吸引器の減圧操作を行わないこと。〔アスピレーションライン（術野側の吸引チューブ）を閉塞させた状態で、吸引源（院内の壁吸引、装置内のポンプ及び医療機関での外付けポンプ）からの吸引の中止又は減少が起こった場合に、圧の逆転現象が発生し、リザーバー（血液を一時保持する場所）と壁吸引部との間に存在する異物が混入する可能性があるため。〕」
- 2) 「吸引源とリザーバーの間に必ずレギュレーター（吸引制御装置）を使用すること。また、レギュレーターとリザーバーの間に使用する吸引ライン（レギュレーターとリザーバーを繋いでいるチューブ）は滅菌済みのものか単回使用で滅菌が施されているものを使用すること。なお、レギュレーターの設定値は吸引源で規定されている吸引圧以下の設定にはしないこと。〔レギュレーターを使用しても圧の逆転現象は完全に防げないことからレギュレーターとリザーバーの間に使用する吸引ラインは滅菌済みのものを使用する。また、レギュレーターの吸引圧の設定は、吸引源で規定されている吸引圧以下とした場合にレギュレーターが適切に使用できないため、設定値以下にはしないこと。〕」
- 3) 「レギュレーターとリザーバーの設置位置について、リザーバーはレギュレーターに比べ高い位置で設定すること。また、設定できない場合にはレギュレーターとリザーバーの間に使用する吸引ラインをレギュレーターとリザーバーポートの低い位置で弛ませること。〔リザーバーポートを高い位置で設定することにより、圧の逆転現象を軽減し、異物のリザーバーへの混入のリスクを低減するため。また、体温などによる結露がリザーバーポートに混入しないため。〕」
- 4) 「吸引源とリザーバーへの接続ラインは分岐をさせずに、単独のラインとする。〔他の分岐ラインの圧開放による圧の逆転現象を防止するため。〕」

（３）バイポーラ電極を有する電気手術器に係る自主点検等について（平成16年9月24日）

バイポーラ電極を有する電気手術器により止血等の治療が行われているところであるが、バイポーラコードの電極端子には現在、固定形 4mm プラグと二股 4mm プラグが流通している。このうち二股 4mm プラグ（以下「フライングリード」という。）については、モノポーラ電極の3極出力端子に誤接続出来てしまうことが確認されており、誤接続（バイポーラ電極をモノポーラ端子に接続）に気付かず使用すると、バイポーラピンセットの電極先端同士が接触した時にモノポーラの出力スイッチが押されたのと同じ状態になり、通常のバイポーラ出力の数倍～10倍のモノポーラ出力が生ずることが確認されており、微細なバイポーラによる手術を行う脳外科、形成外科等においては、重篤な有害事象を引き起こす可能性があることから次の事項の記載の有無について点検を行い、記載が不十分である場合には、

速やかに添付文書を改訂するよう、また、併せて医療機関に対し適切な使用方法及び当該リスクについて注意喚起するよう通知したものである。

- 1) バイポーラ出力により止血・凝固を意図した電気手術器等のうち当該フライングリードを取り扱う製造業者等は、禁忌・禁止の項に、「本品はバイポーラ端子専用のコードであり、モノポーラ端子には接続しないこと。[誤って本コードをモノポーラ出力端子に接続すると、予期せぬ出力電力が発生し、重篤な有害事象を引き起こす可能性がある。]」
- 2) バイポーラ出力により止血・凝固を意図した電気手術器等のうち固定形 4mm プラグを取り扱う製造業者等は、警告の項に、「本品には指定された付属品（固定形 4mm プラグ）のみ使用すること。」

(4) 電気手術器と穿刺用ニードルガイド等の併用に係る自主点検等について(平成16年9月24日)

ラジオ波による焼灼療法及びマイクロ波による凝固療法が行われているところであるが、当該治療を経皮的に施行する際に使用される超音波プローブと併用する金属製ニードルガイドによって電気手術器のニードルカニューレ上の絶縁皮膜が損傷し、患者に熱傷を引き起こした事例が報告された。調査の結果、電気手術器をニードルガイド等に挿入する際及びニードルガイド上のニードルカニューレを焼灼部位に応じて移動する際に絶縁皮膜を損傷する可能性等が示唆されたことから、次の事項の記載の有無について点検を行い、記載が不十分である場合には、速やかに添付文書を改訂するよう、また、併せて医療機関に対し適切な使用方法及び当該リスクについて注意喚起するよう通知したところである。

- 1) 穿刺針による焼灼療法等を意図する電気手術器等を扱う製造業者等
 - (1) 警告の項に「本品使用時に穿刺用ニードルガイド等を併用する際は、ニードルカニューレの絶縁皮膜を損傷しないよう、ニードルカニューレの操作を慎重に行うこと。[穿刺用ニードルガイド等への挿入の際及び穿刺用ニードルガイドに沿って出し入れを行う際、絶縁皮膜を損傷させ、損傷部周囲の組織に熱傷を引き起こす可能性がある。]」
 - (2) 重要な基本的注意の項に「穿刺ニードルガイド等を併用する場合には、本品ニードルカニューレ装着面に破損等がなくスムーズに稼動することを確認の上、慎重に操作すること。」
- 2) 金属製又は非金属性の穿刺用ニードルガイド等を扱う製造業者等
 - (1) 警告の項に「本品のガイド下で電気手術器のニードルカニューレを使用する際は、ニードルカニューレの絶縁皮膜を損傷しないよう、ニードルカニューレの操作を慎重に行うこと。[電気手術器のニードルカニューレを本品に挿入する際及び本品に沿って出し入れを行う際、ニードルカニューレ上の絶縁皮膜を破損させ、破損部周囲の組織に熱傷を引き起こす可能性がある。]」
 - (2) 重要な基本的注意の項に「使用前に必ずニードルカニューレ装着面に破損等がなくスムーズに稼動することを確認の上、慎重に操作すること。」

(5) ブラッドアクセス留置用カテーテルセット等に係る使用上の注意等の自主点検等について(平成16年10月7日)

人工透析を行うためにブラッドアクセス留置用カテーテルセットを留置している患者で分岐管とエクステンションチューブの接合部が緩んでいるとの事象が報告された。検証の結果、接合部に消毒用アルコールが湿潤している状態で使用された場合に接続部の接着強度が低下し出血等の重篤な不具合が発現する可能性が示唆された。

接着方法及び製造工程にも依存するが、現在使用されているブラッドアクセス留置用カテーテルセットの多くに同様のリスクが考えられるため、当該製品群の製造業者等においては、使用されることが予想され得る有機溶媒を含む消毒剤等で影響があるのか詳細な調査を行い、影響が認められる場合には添付文書の禁忌欄に、次の点が明記されているか自主点検を行い、記載が不十分である場合には、速やかに添付文書を改訂するよう、また、併せて医療機関に対し適切な使用方法及び当該リスクについて注意喚起するよう指示したところである。

- 1) 「消毒用アルコール、ハイポ液（ヨード系消毒剤使用後に皮膚洗浄用として用いられる消毒・洗浄液）等のアルコール系消毒剤を本品の連結チューブの接合部に接触させないこと。「アルコール

系消毒剤を接合部に接触することにより強度が低下し接着部の脱落を起こす可能性があるため。]」

- 2) 「本品の材質に影響を及ぼすと考えられる有機溶媒等は使用しないこと。[有機溶媒を使用することにより、本品の形状変化、劣化、切断、剥離が起こる可能性があるため。]」

(6) 加温加湿器に係る使用上の注意等の改訂について(平成16年11月26日)

平成16年3月15日付薬食審査発第0315001号審査管理課長通知及び薬食安発第0315001号安全対策課長通知「加温加湿器に係る使用上の注意等の自主点検等について」によって、加温加湿器の電源を入れたまま、加温加湿器チャンバーを人工呼吸回路から外し、加温加湿器チャンバーをバイパスして人工呼吸回路を直結した後、ガスポートより給水し、給水後速やかに人工呼吸回路に加温加湿器チャンバーを再接続しなかった場合に、気道内熱傷などの重篤な健康被害を引き起こす可能性が示唆されたことから、加温加湿器の給水用ポートの使用の徹底を図ることにより、当該医療機器を使用する患者の安全をさらに確保するため、次のとおり注意喚起するよう通知したところである。

- 同様のリスクを有する加温加湿器の製造業者等及び当該医療用具を併用する人工呼吸器の製造業者等においては、以下のとおり速やかに添付文書(簡略記載が認められる付属品の添付文書を含む。)を改訂すること。また、併せて医療機関に対し注意喚起すること。
- 1) 禁忌・禁止欄に、加温加湿器に給水する際には、ガスポートを使用しないことを明記すること。
[誤接続及び誤接続による火傷、ガスポートを介した菌による人工呼吸回路内汚染の可能性があり得る。]
- 2) 警告欄に、加温加湿器に給水する際には、給水用ポートを使用し給水することを明記すること。
- 3) 上記1)及び2)に伴い、操作方法又は使用方法欄及び使用上の注意欄において、給水用ポートによる給水方法又は持続的給水が可能な医療用具による給水方法について、適切に使用できるよう明記すること。

(7) 真空採血管等における使用上の注意等の追加等について(平成17年1月4日)

平成15年11月17日付薬食安発第1117001号安全対策課長通知「真空採血管の使用上の注意等の自主点検等について」において、真空採血管は適切な手順で採血を行わなかった場合に採血管内の内容物や細菌等(以下「内容物等」という。)が逆流し、患者の体内に入る可能性があることから、逆流を発生させるおそれのあるリスクについて整理し、より詳細な真空採血管の使用方法等の注意喚起を行うなど製造業者等に対し、適切な措置を講ずるよう、通知したが、その後、真空採血管、採血針、ホルダー又はこれら製品を組み合わせた製品の製造業者等により、滅菌済み真空採血管、単回使用採血ホルダー及び耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針の改良がなされた製品が供給されることに伴い、真空採血管等の添付文書等の取り扱いを次のとおりとしたので、自主点検を行い、適切な措置を講ずるよう通知したところである。

第1 滅菌済み真空採血管における使用上の注意等の自主点検について

1. 滅菌済みの真空採血管を扱う製造業者等のうち併用する採血針、ホルダーが耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針、単回使用のホルダーであり、かつ真空採血管とその製品の組合せ以外の組合せを禁止する旨が禁忌・禁止の欄で規定されている真空採血管を扱う製造業者等においては、以下の点が明記されているか自主点検を行い、記載が不十分である場合には速やかに添付文書を改訂すること。また、併せて既に該当する製品を販売したすべての医療機関に対し、滅菌済みの真空採血管使用時の適切な採血方法及び逆流のリスクについて周知徹底すること。
 - (1) 禁忌・禁止欄に、以下の事項を記載すること。
 - (1) 採血管が室内温度に戻らないうちに採血を行わないこと。(採血管の温度により採血管内の圧力が変化し、採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)
 - (2) 採血管を抜くまで、被採血者の腕の血管の圧迫を解除したり、動かしたりしないこと。(圧迫を解除した際、あるいは腕の配置によっては静脈圧が急激に低下し、採血管内の内容物等が患者の)
 - (3) 採血管に血液が流入し始めた後は、採血ホルダーに押し込むような力を採血管に加えないこと。(採血管内の圧力が変化し、採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)

- (3) 採血管に血液が流入し始めた後は、採血ホルダーに押し込むような力を採血管に加えないこと。
(採血管内の圧力が変化し、採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)
- (4) 採血終了後、採血管に採血針が刺さったままの状態で駆血帯を外さないこと。(駆血帯を外すことによる圧力の変動により、採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)
- (5) ホルダーは患者ごとの使用とし、使用後は廃棄すること。(ホルダーに血液が付着した場合は、交差感染のおそれがあるため。)
- (6) 体外循環回路又は中心静脈から採血は行わないこと。(圧力の変動により、採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)

(2) 操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む)欄に、少なくとも以下の事項を記載し、その他必要事項を詳細かつ簡潔に記載すること。

- (1) 室内温度になった採血管を準備すること。
- (2) 駆血帯をかけた後に、皮膚の消毒等を行うこと。
- (3) 採血管はホルダーにまっすぐ完全に押し込むこと。
- (4) 採血の血流が停止したら、直ちに採血管を採血ホルダーから外すこと。
- (5) 連続採血する場合には、ホルダーを固定したまま、採血管を取り替えること。
- (6) 採血終了後、採血管をホルダーから抜去した後に駆血帯を外すこと。

(3) 使用上の注意欄に、重要な基本的注意事項として、以下の事項を追加記載すること。

- (1) 患者の腕及び採血管が採血中常に下向きであることを確認すること。
- (2) 翼付針チューブを使用して採血する際は、採血管の位置が上下に動かないようにすること。

2. 滅菌済みの真空採血管を扱う製造業者等のうち併用する採血針、ホルダーが耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針、単回使用のホルダーであり、かつ真空採血管とその製品の組合せ以外の組合せを禁止する旨が禁忌・禁止の欄で規定されていない真空採血管を扱う製造業者等は、以下の点が明記されているか自主点検を行い、記載が不十分である場合には速やかに添付文書を改訂すること。また、併せて既に該当する製品を販売したすべての医療機関に対し、滅菌済みの真空採血管使用時の適切な採血方法及び逆流のリスクについて周知徹底すること。

(1) 禁忌・禁止欄に、以下の事項を記載すること。

1) 併用する採血針、ホルダーが耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針、単回使用のホルダーであり、かつその製品の組合せ以外の組合せを採血針、ホルダー又はその組合せ製品における添付文書で禁止する旨が禁忌・禁止の欄に規定されており、操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む)欄で駆血帯を外すタイミングが、採血管をホルダーから抜去後であるとされている場合

- (1) 採血管が室内温度に戻らないうちに採血を行わないこと。(採血管の温度により採血管内の圧力)
- (2) 採血管を抜くまで、被採血者の腕の血管の圧迫を解除したり、動かしたりしないこと。(圧迫を解
- (3) 採血管に血液が流入し始めた後は、採血ホルダーに押し込むような力を採血管に加えないこと。

- (4) 採血終了後、採血管に採血針が刺さったままの状態で駆血帯を外さないこと。(駆血帯を外すことによる圧力の変動により、採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)
- (5) ホルダーは患者ごとの使用とし、使用後は廃棄すること。(ホルダーに血液が付着した場合は、交差感染のおそれがあるため。)
- (6) 体外循環回路又は中心静脈から採血は行わないこと。(圧力の変動により、採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)

2) 併用する採血針、ホルダーが耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針、単回使用のホルダーであり、かつその製品の組合せ以外の組合せを採血針、ホルダー又はその組合せ製品における添付文書で禁止する旨が禁忌・禁止の欄に規定されているもの以外であり、操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む)欄で駆血帯を外すタイミングが、最初の採血管をホルダーに装着する前であるとされている場合

- (1) 次の(2)を記載し、次に1)の(1)~(3)を記載し、さらに次の(3)を記載し、最後に1)の(6)を記載すること。
- (2) 駆血帯を装着した状態で採血管をホルダーに挿入しないこと。(駆血帯を装着した状態で採血を開始し、採血後採血管を挿入した状態で駆血帯を外した場合、静脈血圧が急激に低下し、採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)
- (3) ホルダーは患者ごとの使用とすること。(ホルダーに血液が付着した場合は、交差感染のおそれがあるため。)

(2) 操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む)欄に、少なくとも以下の事項を記載し、その他必要事項を詳細かつ簡潔に記載すること。

1) 併用する採血針、ホルダーが耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針、単回使用のホルダーであり、かつその製品の組合せ以外の組合せを採血針、ホルダー又はその組合せ製品における添付文書で禁止する旨が禁忌・禁止の欄に規定されており、操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む)欄で駆血帯を外すタイミングが、採血管をホルダーから抜去後であるとされている場合

- (1) 室内温度になった採血管を準備すること。
- (2) 駆血帯をかけた後に、皮膚の消毒等を行うこと。
- (3) 採血管はホルダーにまっすぐ完全に押し込むこと。
- (4) 採血の血流が停止したら、直ちに採血管を採血ホルダーから外すこと。
- (5) 連続採血する場合には、ホルダーを固定したまま、採血管を取り替えること。
- (6) 採血終了後、採血管をホルダーから抜去した後に駆血帯を外すこと。

2) 併用する採血針、ホルダーが耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針、単回使用のホルダーであり、かつその製品の組合せ以外の組合せを採血針、ホルダー又はその組合せ製品における添付文書で禁止する旨が禁忌・禁止の欄に規定されているもの以外であり、操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む)欄で駆血帯を外すタイミングが、最初の採血管をホルダーに装着する前であるとされている場合

- (1) 1)の(1)から(5)を記載し、(2)の後に次の(2)を追加すること。
- (2) 採血針を血管に穿刺したら、採血管を装着する前に駆血帯を外すこと。

(3) 使用上の注意欄に、重要な基本的注意事項として、以下の事項を追加記載すること。

- (1) 患者の腕及び採血管が採血中常に下向きであることを確認すること。
- (2) 翼付針チューブを使用して採血する際は、採血管の位置が上下に動かないようにすること。

第2 採血針，ホルダー又はその組合せ製品における使用上の注意等の自主点検について

1 . 採血針及びホルダーが耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針，単回使用のホルダーであり，かつその製品の組合せ以外の組合せを禁止する旨が禁忌・禁止の欄で規定している採血針，ホルダー又はその組合せ製品を扱う製造業者等においては，以下の点が明記されているか自主点検を行い，記載が不十分である場合には速やかに添付文書を改訂すること。また，併せて既に該当する製品を販売したすべての医療機関に対し，真空採血管使用時の適切な採血方法及び逆流のリスクについて周知徹底すること。

(1) 禁忌・禁止欄に，以下の事項を記載すること。

- (1) 採血終了後，採血管に採血針が刺さったままの状態で駆血帯を外さないこと。(駆血帯を外すことによる圧力の変動により，採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)
- (2) ホルダーは患者ごとの使用とし，使用後は廃棄すること。(ホルダーに血液が付着した場合は，交差感染のおそれがあるため。)

(2) 操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む) 欄に，少なくとも以下の事項を記載し，その他必要事項を詳細かつ簡潔に記載すること。

- (1) 駆血帯をかけた後に，皮膚の消毒等を行うこと。
- (2) 採血管はホルダーにまっすぐ完全に押し込むこと。
- (3) 採血の血流が停止したら，直ちに採血管を採血ホルダーから外すこと。
- (4) 連続採血する場合には，ホルダーを固定したまま，採血管を取り替えること。
- (5) 採血終了後，採血管をホルダーから抜去した後に駆血帯を外すこと。

2 . 採血針及びホルダーが耐圧性能を有するゴムスリーブ付採血針，単回使用のホルダーであり，かつその製品の組合せ以外の組合せを禁止する旨が禁忌・禁止の欄で規定している採血針，ホルダー又はその組合せ製品以外を扱う製造業者等においては，以下の点が明記されているか自主点検を行い，記載が不十分である場合には速やかに添付文書を改訂すること。また，併せて既に該当する製品を販売したすべての医療機関に対し，真空採血管使用時の適切な採血方法及び逆流のリスクについて周知徹底すること。

1) 禁忌・禁止欄に，以下の事項を記載すること。

- (1) 駆血帯を装着した状態で採血管をホルダーに挿入しないこと。(駆血帯を装着した状態で採血を開始し，採血後採血管を挿入した状態で駆血帯を外した場合，静脈血圧が急激に低下し，採血管内の内容物等が患者の体内に逆流するおそれがある。)
- (2) ホルダーは患者ごとの使用とすること。(ホルダーに血液が付着した場合は，交差感染のおそれがあるため。)

2) 操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む) 欄に，少なくとも以下の事項を記載し，その他必要事項を詳細かつ簡潔に記載すること。

- (1) 駆血帯をかけた後に，皮膚の消毒等を行うこと。

- (2) 採血針を血管に穿刺したら、採血管を装着する前に駆血帯を外すこと。
- (3) 採血管はホルダーにまっすぐ完全に押し込むこと。
- (4) 採血の血流が停止したら、直ちに採血管を採血ホルダーから外すこと。
- (5) 連続採血する場合には、ホルダーを固定したまま、採血管を取り替えること。

(8)尿管ステントに係る自主点検通知について(平成17年2月1日)

尿管の閉塞や狭窄時等の導尿を目的とした尿管ステントを抜去する際、抵抗を感じ容易に牽引できない場合がある旨の複数の報告がなされており、いずれもX線下で尿管ステント端のコイルが腎盂内で結び目を形成していることが確認されている。調査の結果、多様な尿管長に対応することができるマルチレングスタイプの尿管ステントにおいては、ピッグテイルタイプに比べ過剰なステント端のコイルが形成されていること及びその過剰なステント端のコイル部分に結石が付着するなどにより、留置中の体動や抜去時の牽引により結び目が形成される可能性が示唆された。

このような場合において、強制的な尿管ステントの引き抜きは、腎盂や尿管に外傷を与える危険性があるため、尿管ステントの先端コイル形状を確認し、結び目が形成される可能性を点検の上、添付文書の警告欄に、次の点について速やかに明記する等の改訂を行うこと。また、併せて医療機関に対し当該リスク等について注意喚起すること。

- 1) 「本品の使用の際は、使用前に患者の尿管長を測定し、過剰なステント端のコイル部分が形成されないことを確認して、リスクに応じ他の先端形状のステント使用も考慮すること。[留置中又は抜去時に、腎盂側のステント先端に結び目が形成される危険性があるため。]
- 2) 「抜去の際、抵抗を感じた場合は、X線等により抵抗の原因を確認した上で適切な処置を行うこと。[無理に抜去した場合、腎盂や尿管を傷つける可能性があるため。]

(9)簡易血糖自己測定器(グルコース脱水素酵素法のうち補酵素にピロロキノリンキノンを使用するもの)の安全対策について(平成17年2月7日)

グルコース脱水素酵素(GDH)法を用いた簡易血糖自己測定器の安全対策について、平成16年9月29日付事務連絡により、警告の項に「マルトースを含む輸液等を投与中の患者、イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者、ガラクトース負荷試験を実施中の患者及びキシロース吸収試験を実施中の患者については、実際の血糖値より高い値を示すため、使用しない」旨を追記する「使用上の注意」の改訂を行い注意喚起を図ってきたところである。しかしながら、その後もマルトースを含む輸液を投与中の患者に本機器を使用し、その測定値に基づきインスリンを投与した結果、当該患者に低血糖が発現したという症例が複数報告された。当該事例は、医療機関における不適正使用によると思われる、更なる安全対策が必要と考えられることから、速やかに次の措置を講じるよう製造業者等に対し通知したところである。

- グルコース脱水素酵素法のうち補酵素にピロロキノリンキノンを使用した簡易血糖自己測定器を扱う製造業者等は、自社が製造又は輸入している本機器の添付文書について自主点検を行い、以下の事項について追記等の改訂を速やかに行い、併せて本機器を使用する医療機関に対し注意喚起を行うこと。

警告の項を

「実際の血糖値より高い値を示すため、以下の患者には使用しないこと。

輸液等を投与中の患者(マルトースを含む輸液を投与中の患者で実際の血糖値より高い値を示すため)

イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者

ガラクトース負荷試験を実施中の患者

キシロース吸収試験を実施中の患者」

と改め、

「医療機関において、輸液を投与中の患者に本機器を使用し、その測定値に基づきインスリンを投与した結果、患者に低血糖症状が生じた事例が報告されていることから、本機器は、原則として患者自身が自宅等で血糖を測定する場合に使用すること。」を追記する。

3. 市販直後調査への協力依頼について

新医薬品の承認までに得られる有効性、安全性に関する情報等については、患者数、併用薬、合併症、年齢等に関する一定の制限のもとに行われる治験等により得られたものであることから、限定された情報とならざるを得ません。しかし、新医薬品がいったん販売開始されると、治験時に比べてその使用患者数が急激に増加するとともに、使用患者の状況も治験時に比べて多様化することから、治験段階では判明していなかった重篤な副作用等が発現することがあります。このように新医薬品の特性に応じ、販売開始から6ヵ月間について、特に注意深い使用を促し、重篤な副作用が発生した場合の情報収集体制を強化するため、平成13年10月から「市販直後調査」制度が施行されました。

また、市販直後調査の基準について、従来は製造業者等の遵守事項として「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」（GPMSP）を施行していましたが、平成17年4月1日より市販後安全対策の強化として製造販売業者等の許可要件とした「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（GVP）を施行しています。

市販直後調査により副作用が早期に見つかった事例としては、ゲフィチニブの間質性肺炎、ガチフロキサシンの低血糖・高血糖、レフルノミドの間質性肺炎等があり、市販後直ちに使用上の注意の改訂等が行われています。

以上のように、市販直後調査は市販後安全対策の中でも特に重要な制度であり、市販直後調査の趣旨をご理解いただき、医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者の方々におかれましては、積極的に副作用等報告にご協力をお願いします。

なお、参考として、平成17年4月1日現在、市販直後調査を実施している医薬品名を表1に示します。今後、「医薬品・医療機器等安全性情報」の各号において、市販直後調査の対象品目を紹介することとします。

表1 市販直後調査の対象品目一覧

（平成17年4月1日現在）

一般名	製造販売業者名	販売開始年月日
販売名		
三酸化ヒ素	日本新薬（株）	平成16年12月8日
トリセノックス注 10mg		
ゾレドロン酸水和物	日本チバガイギー（株）	平成17年1月21日
ゾメタ注射液 4mg		
アデホビルピボキシル	グラクソ・スミスクライン（株）	平成16年12月8日
ヘプセラ錠 10		
ラミブジン	グラクソ・スミスクライン（株）	平成16年12月8日
ゼフィックス錠 100 ^{*1}		
ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）	シェリング・プラウ（株）	平成16年12月8日
ペグイントロン皮下注用 50µg、同皮下注用 100µg、同皮下注用 150µg		
リバビリン	シェリング・プラウ（株）	平成16年12月8日
レベトールカプセル 200mg ^{*2}		
パミドロン酸二ナトリウム	日本チバガイギー（株）	平成16年11月29日
アレディア注 15mg、同注 30mg ^{*3}		

バルガンシクロピル塩酸塩	田辺製薬（株）	平成 16 年 11 月 5 日
バリキサ錠 450mg		
ホスアンプレナビルカルシウム水和物	グラクソ・スミスクライン（株）	平成 16 年 12 月 24 日
レクシヴァ錠 700		
酢酸オクトレオチド	日本チバガイギー（株）	平成 16 年 10 月 22 日
サンドスタチン注射液 50 μg , 同注射液 100 μg		
臭化チオトロピウム水和物	日本ベーリンガーインゲルハイム（株）	平成 16 年 12 月 10 日
スピリーバ吸入用カプセル 18 μg		
プロピオン酸ベクロメタゾン	大日本製薬（株）	平成 17 年 1 月 24 日
キューバル 50 エアゾール , 同 100 エアゾール		
塩酸プラルモレリン	科研製薬（株）	平成 17 年 2 月 25 日
注射用 GHRP 科研 100		
硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸	三菱ウェルファーマ（株）	平成 17 年 3 月 15 日
ジオン注無痛化剤付 , 同注生食液付		
塩酸エピナスチン	日本ベーリンガーインゲルハイム（株）	平成 17 年 3 月 23 日
アレジオンドライシロップ 1 %		
エタネルセプト（遺伝子組換え）	ワイス（株）	平成 17 年 3 月 30 日
エンブレル皮下注用 25mg		

注）効能追加等における対象

* 1：効能追加された「アデホビルピボキシルとの併用の場合」

* 2：効能追加された「ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用による次の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」

* 3：効能追加された「乳癌の溶骨性骨転移」

2. 添付文書の改訂

...メーカー通知より

2 - 1 今回改訂の医薬品

【警告】

- ・フェンタネスト
- ・プログラフ

【組成・性状】

- ・オーガンマ

【効能・効果】

- ・プログラフ

【効能・効果（使用上の注意）】

- ・プログラフ

【用法・用量】

- ・プログラフ

【用法・用量（使用上の注意）】

- ・プログラフ

【慎重投与】

- ・プログラフ

【重要な基本的注意】

- ・アザニン
- ・フェンタネスト
- ・プログラフ
- ・プロプレス
- ・ペガシス

【相互作用（併禁）】

- ・プログラフ

【相互作用（併注）】

- ・ニューロタン
- ・プログラフ

【禁忌】

- ・フェンタネスト

- ・プログラフ

【重大な副作用】

- ・アザニン
- ・オルメテック
- ・ツムラ六君子湯エキス顆粒（医療用）
- ・ディオバン
- ・ニューロタン
- ・フェンタネスト
- ・プロプレス
- ・ヘモクロン
- ・ミカルディス
- ・レミケード
- ・ロセフィン

【重大な副作用（類薬）】

- ・オルメテック

【その他の副作用】

- ・オーガンマ
- ・オルメテック
- ・ニューロタン
- ・ビ・シフロール
- ・フェンタネスト
- ・プロプレス
- ・ヘモクロン

【その他の注意】

- ・アザニン

【取扱い上の注意】

- ・ドブボン

2 - 2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

116 抗パーキンソン剤

ピ・シフロール

【その他の副作用】

精神神経系（頻度不明）：性欲障害（亢進又は減退）

211 強心剤

ドブポン

【取扱い上の注意】

投与時の注意

シリンジポンプにセットする前に、十分注意して外筒内のエアを抜き取った後、シリンジ先端に、注入ラインの接合部をしっかりと装着・ロックすること。〔不十分な場合、接合部位のはずれ、接合部からの液漏れや注入ライン内へのエア混入が起こることがある。〕

シリンジポンプと注入ライン先端（投与部位）の落差はできるだけ小さくすること。〔高低差によるサイフォン現象により、薬液の急速注入が起こることがある。また、落差と接合部の装着・ロックが不十分であることが重なること注入ライン内へのエア混入が助長される可能性がある。〕

投与中は注入ラインの破損、接合部の緩み及び薬液漏れ等について定期的に確認すること。

214 血圧降下剤

オルメテック

【重大な副作用】

ショック（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

【重大な副作用（類薬）】

低血糖：他のアンチパーキンソン薬受容体拮抗剤で、低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

過敏症（頻度不明）：そう痒
消化器（頻度不明）：腹痛、嘔気・嘔吐、口渇
循環器（頻度不明）：心房細動、動悸、ほてり
その他（頻度不明）：浮腫

ディオバン

【重大な副作用】

ショック、意識消失（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

ニューロタン

【相互作用（併注）】

インドメタシン：本剤の降圧作用が減弱される恐れがある（機序不明）。

【重大な副作用】

低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合に

は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
ショック（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

【その他の副作用】

その他（頻度不明）：筋痙攣

プロブレス

【重要な基本的注意】

アンジオテンシン受容体拮抗剤投与中の患者は、麻酔及び手術中にレニン・アンジオテンシン系の抑制作用による高度な血圧低下を起こす可能性がある。

【重大な副作用】

低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
ショック（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

【その他の副作用】

その他（0.1%未満）：腰背部痛、筋肉痛

ミカルディス

【重大な副作用】

低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
ショック（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、嚴重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。

239 その他の消化器官用薬

レミケード

【重大な副作用】

肝機能障害（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、B型肝炎ウイルスキャリア（HBs抗原陽性）の患者は、本剤と免疫抑制作用をもつ薬剤との併用により、B型肝炎が再燃するおそれがある。

255 痔疾用剤

ヘモクロン

【重大な副作用】

多形（滲出性）紅斑（頻度不明）：多形（滲出性）紅斑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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

過敏症（1～5%未満又は頻度不明）：発熱

399 他に分類されない代謝性医薬品

アザニン

【重要な基本的注意】

本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

(1) 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。

(2) 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。

(3) 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるため留意すること。

他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるため、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びヒジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行（退縮）するとの報告がある。

【重大な副作用】

悪性新生物（リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等）

【その他の注意】

本剤の活性代謝物である6-メカトプリンと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある。

プログラフ

【警告】

加齢、注射液

本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置でき

る医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

加齢

関節リウマチ患者に投与する場合には、関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

【禁忌】

加齢、注射液

ホセツン投与中の患者

【効能・効果】

加齢

関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）

【効能・効果（使用上の注意）】

加齢

関節リウマチでは、過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

【用法・用量】

加齢

関節リウマチの場合

通常、成人には夕食後として3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

【用法・用量（使用上の注意）】

加齢

関節リウマチでは、高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

加齢、注射液

肝障害あるいは腎障害のある患者では、

副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

【慎重投与】

カ[°]セ、注射液
腎障害のある患者〔腎障害が悪化する可能性がある〕
高齢者
感染症のある患者〔感染症が悪化する可能性がある〕

【重要な基本的注意】

カ[°]セ、注射液
臨床検査：「尿中NAG、尿中 ミカグ[°]ロ[°]リ等」を追記。
カ[°]セ
関節リウマチ患者では、少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので注意すること。

【相互作用(併禁)】

ホ[°]セ[°]ン(トクリア)：臨床症状・措置方法
ホ[°]セ[°]ンの血中濃度が上昇し、ホ[°]セ[°]ンの副作用が発現する可能性がある。また、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
機序・危険因子 本剤とホ[°]セ[°]ンは薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、併用によりホ[°]セ[°]ンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ホ[°]セ[°]ンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により血中濃度が変動する可能性がある。

【相互作用(併注)】

腎毒性のある薬剤：「非ステロイド性抗炎症剤」を追記
免疫抑制作用を有する薬剤
免疫抑制剤：副腎皮質ホルモン剤等
抗リウマチ薬(DMARD)メトトレキサート等
臨床症状・措置方法 過度の免疫抑制が起こることがある。
機序・危険因子 とともに免疫抑制作用を有する。

520 漢方製剤

ツムラ六君子湯エキス顆粒(医療用)

【重大な副作用】

肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの

ロセフィン

【重大な副作用】

胆石、胆嚢内沈殿物(以上頻度不明)：セフトリアキソンを成分とする胆石、胆嚢内沈殿物が投与中あるいは投与後にあらわれ、胆嚢炎、胆管炎、膵炎等を起こすことがあるので、腹痛等の症状があらわれた場合には投与を中止し、速やかに腹部超音波検査等を行い、適切な処置を行うこと。なお、多くの症例は小児の重症感染症への大量投与例でみられている。
腎・尿路結石(頻度不明)：セフトリアキソンを成分とする腎・尿路結石が投与中あるいは投与後にあらわれ、尿量減少、排尿障害、血尿、結晶尿等の症状や腎後性急性腎不全が起きたとの国外報告がある。このような症状が認められた場合には投与を中止し、速やかに適切な処置を行うこと。

639 その他の生物学的製剤

オーガンマ

【組成・性状】

マウスハイブリド[°]-マの培養には米国産のウシ胎仔血清を使用している。

【その他の副作用】

眼(頻度不明)：軟性白斑

ベガシス

【重要な基本的注意】

血液学的検査の実施が、「投与開始2週間は週2回以上」から「投与開始1週間は週2回以上」に変更。

821 合成麻薬

フェンタネスト

【警告】

本剤の硬膜外及びくも膜下投与は、これらの投与法に習熟した医師のみにより、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ実施すること。

【禁忌】

くも膜下投与：中枢神経系疾患（髄膜炎、灰白脊髄炎、脊髄癆等）の患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕

くも膜下投与：脊髄・脊椎に結核、脊椎炎及び転移性腫瘍等の活動性疾患のある患者〔くも膜下投与により病状が悪化するおそれがある。〕

【重要な基本的注意】

硬膜外投与及びくも膜下投与の場合には、重篤な呼吸抑制が投与から数時間以上経過した後に発現することがあるので、十分に注意すること。

【重大な副作用】

アライキシ様症状（頻度不明）：ショック、アライキシ様症状（血圧低下、蕁麻疹等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

過敏症（頻度不明又は1%以上）：そう痒、発疹、紅斑

過敏症（0.1%未満）：蕁麻疹

精神神経系（頻度不明又は1%以上）：しびれ

その他（頻度不明又は1%以上）：尿閉、咳嗽

3 . Q&A 牛乳アレルギーと乳糖不耐症～

Q1 . 「牛乳アレルギー」と「乳糖不耐症」の違いは何ですか？

A . 原因や好発時期などが異なります。以下に、主な違いを列挙します。

牛乳アレルギー（ミルクアレルギー）

食物アレルギーの一種で、牛乳などに含まれる「カゼイン、乳清タンパク（α-ラクトグロブリンなど）」をアレルゲンとします。皮膚、消化器、呼吸器など複数の臓器で症状を呈し、中でも「急性の紅斑、蕁麻疹、下痢」などの症状がよくみられます。乳児に多く発症し、加齢とともに症状は軽くなります。

乳糖不耐症（乳糖分解酵素欠損症）

乳糖不耐症の方は、乳糖分解酵素（ラクターゼ）の活性が低下・欠損しているため、牛乳などに含まれる「乳糖」を消化・吸収できず「腹痛、下痢」などの症状がみられます。

乳糖分解酵素の活性は、赤ちゃんの時が最大で徐々に低下していくので、成人に多く発症します（成人型乳糖不耐症）。しかし、乳幼児から牛乳などで乳糖の摂取を続けると酵素の活性は維持できるといわれています^{1,2)}。

成人型乳糖不耐症以外には、先天性や薬剤性（一部の抗癌剤、コルヒチンなど）・小腸疾患などによる続発性の乳糖不耐症があります^{1,3,4)}。

	牛乳アレルギー	乳糖不耐症
原因など	カゼインや乳清タンパクに含まれる α -ラクトグロブリンなどをアレルゲンとする食物アレルギーの一種	乳糖分解酵素（ラクターゼ）の活性の低下又は欠損による、乳糖の消化・吸収不良
原因物質含有製品	牛乳、母乳、粉ミルク、脱脂粉乳、洋菓子、乳酸菌発酵食品（ヨーグルト、チーズ、乳酸菌飲料など）、医薬品添加物のカゼイン・カゼインナトリウム含有医薬品	牛乳、母乳、粉ミルク、脱脂粉乳などの乳糖含有製品
症状	摂取後、通常数分で発症するが、1時間以上経って発症する場合もある ⁵⁾ 発症割合： 60～70% 急性の紅斑、蕁麻疹など 30～60% 下痢、嘔吐など 20～30% 喘鳴、咳漱、鼻炎など ⁵⁾	摂取後1～2時間後に発症 腹痛、下痢、腹鳴、腹部膨満感 ⁶⁾
好発時期	90%が生後3カ月以内の乳児で 大部分が生後2～6週の間発症 ⁷⁾	成人に多い
診断	皮膚反応テスト、IgE抗体の検査など	乳糖負荷試験など 乳糖20g（欧米では50g）を経口投与し、血糖値や呼気中水素濃度から診断 ^{1,6)}
治療・対策など	・治療の基本は、アレルゲン含有食品の除去 ⁸⁾ ・薬物療法：抗アレルギー薬や対症療法 牛乳アレルギーの予後は比較的良好で、2歳までに60～77%、3歳までに71～87%寛解するという報告があるが、予後も検査などをして様子を見る事が必要 ⁵⁾	・乳糖含有食品の除去 ・乳糖除去食品の使用 ・薬物療法：乳糖分解酵素製剤（ガラクターゼ、ミルラクトなど）の投与 ・賦形剤：バレイシヨデンブンなどを使用
その他		アジア人に多い（人種差がある）

乳糖不耐症の方は、乳酸菌発酵食品（チーズ、ヨーグルト、乳酸菌飲料など）を食べてもほとんど症状はでません。牛乳を乳酸発酵させると、乳酸菌がラクターゼをもっているため乳糖の一部が分解されて少なくなるからです⁹⁾。

<成人型乳糖不耐症の方への乳糖摂取量について、下記のような報告がありますのでご紹介します>

乳糖約9g（牛乳約200mL）の摂取で症状が起こり牛乳を飲めない⁶⁾

乳糖の摂取量が少なければ症状はみられず、乳糖約10g（牛乳1本）程度であれば問題ない患者も多い¹⁾

軽症の場合なら温めた牛乳を100mLまでに抑えればほとんど症状を示さないことが多い²⁾

Q2．牛乳アレルギー、乳糖不耐症の方への調剤・服薬指導で気をつけた方がよいことはありますか？

A．以下で各々について紹介します。

牛乳アレルギー

「カゼイン（及びその塩化物であるカゼインナトリウム）」や脱脂粉乳を含有している医療用医薬品が「禁忌・原則禁忌」になっています（当院採用薬を下記に記載）。

タンニン酸製剤：タンニン酸アルブミン（タンナルビン）

生菌製剤：ラックビー、エンテロノンR

経腸栄養剤：エンシュア・H、エンシュア・リキッド、クリニミール、ラコール

肝不全用栄養剤：アミノレバンEN

セフェム系抗生物質：メイアクト錠100

* 上記以外の牛乳アレルギー禁忌薬についての情報は、薬剤部DI室まで（6108）。

乳糖不耐症

添加物などで「乳糖」を含有している医療用医薬品はたくさんありますが、現時点で「乳糖不耐症の患者さんに禁忌・原則禁忌・慎重投与」になっている医薬品はありません。しかし、海外では下記のような報告がありますので、お薬手帳には「乳糖不耐症の疑いがあるため、賦形剤には乳糖を使用せず、バレイシヨデンブンなど乳糖以外の製品を使用する」というような記載をお勧めします。

乳糖不耐症の既往の患者にフルタミド（海外の剤型で1錠量に2163mgの乳糖を含有）を投与したところ2日後にしぶり腹、下痢が出現し、3日間の内服中止の後、ラクターゼ（日本ではガランターゼ、ミルラクトなど）とともにフルタミドを内服したところ症状は出なかった。これは、小腸で吸収されなかった乳糖が大腸に達して下痢を起こしたのではないかと考えられている。

乳糖不耐症による下痢は、乳糖を1日に2163mg以上摂取すれば起こるというわけではなく、その人が分解できる乳糖の量を超えると現れる¹⁰⁾。

以下に「乳糖除去、カゼインなどを低アレルゲン化した乳飲料・粉ミルク」をご紹介します。
 (表中の「」は使用しても構わない」「-」は使用を控えていただきたい)を意味します)

分類	商品名	メーカー名(電話番号)	牛乳(ミルク) アレルギー	乳糖 不耐症	備考
乳飲料	アカディ MBP	日本ミルクコミュニティ 0120 - 464 - 369	-		牛乳を飲んでおなかがゴロゴロする方向けの乳飲料 以前、雪印乳業で販売していた「雪印アカディ」と同商品
粉ミルク	ビーンスターク ペプディエット	ビーンスターク・スノー 0120 - 241 - 537			カゼイン加水分解乳、無乳糖食品 以前、雪印乳業で販売していた「雪印ペプディエット」と同商品
	明治ラクトレス	明治乳業 0120 - 358 - 369	-		乳タンパク質使用、無乳糖食品
	明治ミルフィーHP				乳精タンパク質分解物、無乳糖食品 以前、販売していた「のびやか」と「エピトレス」の特徴を兼ね備えた商品
	明治エレメンタル フォーミュラ				タンパク質としてアミノ酸混合物を使用 大豆、卵アレルギーの赤ちゃんも使用可
	ニューMA - 1	森永乳業 03 - 3798 - 0133			ミルクアレルギー疾患用
	低脂肪 MA - 1				ミルクアレルギー疾患用
	ノンラクト		-		乳糖不耐症用
	E赤ちゃん		予防用	-	ミルクアレルゲン性に配慮したミルク 但し、ミルクアレルギー疾患用ではない
	ボンラクト i	和光堂 0120 - 88 - 9283			原料に大豆を使用 (乳成分は使用していない)

(注) 粉ミルクを使用する際は、医師の指導のもとでお願い致します。

(参考文献)

- 1) J I M 9 (3) 2 3 9 - 2 4 1 ' 9 9
- 2) 今日の治療食指針(第2版)' 8 8
- 3) 薬局 4 7 (1 2) 8 1 - 8 2 ' 9 6
- 4) 医薬品情報Q & A [7] 9 6 - 9 7 ' 9 2
- 5) アレルギー・免疫 1 0 (6) 5 7 - 6 0 ' 0 3
- 6) 消化管Network 4 (1) ' 0 3
- 7) PHARMAVISION 4 (4) 4 9 - 5 2 ' 0 0
- 8) エッセンシャル臨床栄養学 2 0 0 ' 0 3
- 9) ヘルシスト 2 5 (6) 5 4 - 5 7 ' 0 1
- 10) 薬立つ話 (3 2) 2 - 3 ' 0 1