

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

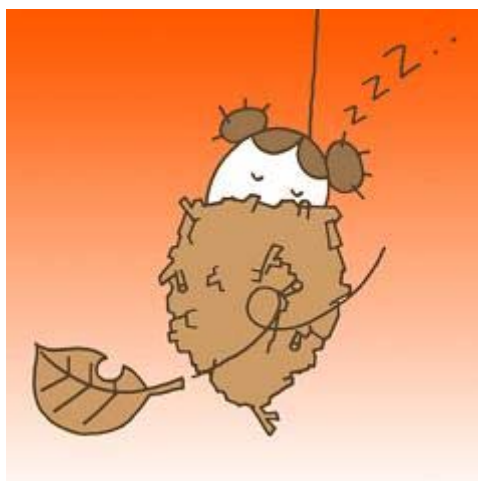
平成17年11月15日

NO. 151

目次

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| 1 . 医薬品・医療用具等安全性情報 (No.218) |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 ~インフルエンザ~ | |

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)

1. 医薬品・医療用具等安全性情報 No.218

(詳細は厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/10/h1027-1.html>)

情報の概要

1. Cypher スtentと塩酸チクロピジン製剤の市販後安全対策の結果について

(1) はじめに

これまで、Cypher スtent^{注1)}の適正使用推進及び Cypher スtentと併用される塩酸チクロピジン製剤による重篤な副作用の発現防止を目的に、「塩酸チクロピジン製剤及び Cypher スtentの適正使用について(平成16年7月30日付薬食審査発第0730005号・薬食安発第0730005号)」等により、関連製造販売業者に対し適正使用に必要な安全対策の徹底を通知するとともに、都道府県、関係学会及び団体に対し適正使用の周知等について通知した。(本件については、医薬品・医療用具等安全性情報 No.205(平成16年9月号)に掲載している。)

さらに、Cypher スtentを冠動脈に留置(以下単に「Cypher スtent留置」という。)した後の患者フォローアップを確実にするため、Cypher スtent留置を受けた医療機関から転院した患者について、転院先に Cypher スtent留置及び塩酸チクロピジン製剤投与に関する情報が確実に伝わるよう、「塩酸チクロピジン製剤及び Cypher スtentの安全対策に係る協力依頼について(平成17年1月14日付薬食安発第0114003号)」等により、Cypher スtentの製造販売業者は、Cypher スtent留置患者の転院先に関する情報を医療関係者より受け、これを塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者へ情報提供し、当該塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者が患者の転院先の医療機関において、塩酸チクロピジン製剤が適正に使用されるよう必要な安全対策を実施することとした。

Cypher スtentの製造販売の開始からほぼ1年間を経過したことなどから、これまでに行われた安全対策に関する状況(平成17年6月30日現在)について紹介する。

注1) ジョンソン・エンド・ジョンソン(株)が製造販売する薬剤溶出型冠動脈ステント

(2) Cypher スtent, 塩酸チクロピジン製剤の特徴

Cypher スtentは、平成16年3月に承認され、同年8月16日より製造販売されている。

Cypher スtentは、国内初の薬剤溶出型冠動脈ステントであり、従来型冠動脈ステントと比較すると、(1)冠動脈ステント表面にコーティングされた薬剤の薬理作用により冠動脈の内膜の再狭窄を低減すること、(2)細い血管(2.5mmクラス)についてもステントによる治療が可能となったことなどの特徴を有する。一般的に、ステント治療には血栓予防のために抗血小板療法を行うことが必須であるが、Cypher スtentに係る標準的な抗血小板療法の期間は、従来型の冠動脈ステント治療における標準的な抗血小板療法期間(1ヵ月程度)より長い3ヵ月と設定され、特に塩酸チクロピジン製剤の使用が推奨されている。

また、塩酸チクロピジン製剤については、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重篤な副作用が知られており、これらの重篤な副作用の発現防止のため、添付文書の警告欄に以下の内容等について記載し、注意喚起している。

- ・投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分の処方とすること
- ・投与開始後2ヵ月間は、2週に1回の定期的検査(血液、肝機能)を行うこと

なお、これまで塩酸チクロピジン製剤に関連した緊急安全性情報を2回(平成11年6月30日、平成14年7月23日)発出している。

(3) Cypher ステンツの安全対策の実施状況等について

Cypher ステンツの製造販売（平成 16 年 8 月 16 日）から平成 17 年 6 月 30 日までの Cypher ステンツに関する使用状況等について、表 1～3 にまとめた。

・推定使用本数は約 128,700 本で、患者一人当たりの平均留置本数を 1.5 本と仮定した場合の推定使用患者数は約 85,800 人であった（表 1）。

・Cypher ステンツを納入した医療機関は 1,243 施設であり、このうち、Cypher ステンツの製造販売業者に患者情報等を提供した医療機関は 319 施設であった（表 2）。

・Cypher ステンツの製造販売業者が上記の 319 施設の医療機関より入手した患者情報は 4,696 症例であり、うち、転院先情報を塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に提供した症例は 354 症例であった（表 3）。

表 1 Cypher ステンツの使用状況

推定使用本数	約 128,700 本
推定留置患者数 ^{注)}	約 85,800 人

注) 患者一人当たりの平均留置本数を 1.5 本と仮定

表 2 Cypher ステンツ留置を行う医療機関の協力状況

Cypher ステンツ納入施設数	1,243 施設
患者情報を Cypher ステンツの製造販売業者に情報提供した医療機関数	319 施設
うち、転院先情報を Cypher ステンツの製造販売業者を通して塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に情報提供した医療機関数	319 施設

表 3 収集した全症例の内訳

Cypher ステンツの製造販売業者が患者情報を収集した全症例数	4,696 症例
転院先情報を Cypher ステンツの製造販売業者を通して塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に情報提供した症例数	354 症例 (7.5%)
Cypher ステンツ留置病院で通院治療している症例 (転院なし)	2,310 症例 (49.2%)
Cypher ステンツ留置病院に入院中の症例 (転院なし)	764 症例 (16.3%)
転院したが、患者の同意が得られなかった症例	667 症例 (14.2%)
その他	601 症例 (12.8%)

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

【禁忌】

- ・ コスメゲン

【原則禁忌】

- ・ デカドロン錠
- ・ デカドロン注射液
- ・ リメタゾン

【効能・効果】

- ・ コスメゲン
- ・ ゼフィックス
- ・ ソル・メルコート
- ・ デカドロン錠
- ・ デカドロン注射液
- ・ ファルモルピシン
- ・ プラトシン
- ・ プロプレス
- ・ ルボックス

【効能・効果(使用上の注意)】

- ・ プロプレス
- ・ ルボックス

【用法・用量】

- ・ コスメゲン
- ・ ソル・メルコート
- ・ デカドロン錠
- ・ デカドロン注射液
- ・ ファルモルピシン
- ・ プロプレス
- ・ プラトシン

【用法・用量(使用上の注意)】

- ・ ニューモボックス
- ・ プロプレス
- ・ ルボックス

【慎重投与】

- ・ ゼフィックス
- ・ ニューモボックス
- ・ プロプレス
- ・ ルボックス

【重要な基本的注意】

- ・ コスメゲン
- ・ バルトレックス
- ・ ファルモルピシン
- ・ プロプレス
- ・ ルボックス

【相互作用(併注)】

- ・ デカドロン錠
- ・ デカドロン注射液
- ・ フルダラ
- ・ プロプレス
- ・ ルボックス

【重大な副作用】

- ・ コスメゲン
- ・ ゼフィックス
- ・ デカドロン錠
- ・ デカドロン注射液
- ・ ニューモボックス
- ・ バルトレックス
- ・ ファルモルピシン
- ・ フルダラ
- ・ プラトシン
- ・ ベプリコール

【その他の副作用】

- ・ コスメゲン
- ・ ゼフィックス
- ・ デカドロン注射液
- ・ ニューモボックス
- ・ プロプレス
- ・ ルボックス

【高齢者】

- ・ ルボックス

【妊・産・授乳婦】

- ・ バルトレックス

【小児】

- ・ プラトシン

【過量投与】

- ・ バルトレックス
- ・ ペプリコール

【適用上の注意】

- ・ ニューモボックス

【その他の注意】

- ・ バイアグラ
- ・ プラトシン
- ・ レビトラ

【臨床検査結果に及ぼす影響】

- ・ デカドロン錠
- ・ デカドロン注射液

【薬物動態】

- ・ バルトレックス

【副作用】

- ・ ゼフィックス
- ・ バルトレックス
- ・ プロプレス

2 - 2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

117 精神神経用剤

ルボックス

【効能・効果】

社会不安障害

【効能・効果(使用上の注意)】

社会不安障害の診断は、DSM-IV に基づき慎重に実施し、診断基準を満たす場合にのみ投与すること。

DSM-IV : American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ,4th edition (DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル)

【用法・用量(使用上の注意)】

本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。

【慎重投与】

出血性疾患の既往歴又は出血性素因のある患者 [出血傾向が増強するおそれがある。]

【重要な基本的注意】

うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期から注意深く観察、新たな自傷、気分変動、アカシジア / 精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

【相互作用(併注)】

薬剤名等：

L-トリプトファンを含有する製剤(アミノ酸製剤、経腸成分栄養剤等)

臨床症状・措置方法：

セロトニン症候群があらわれるおそれがある。

機序・危険因子：

L-トリプトファンはセロトニンの前駆物質であるため、脳内セロトニン濃度が高まるおそれがある。

薬剤名等：

出血傾向が増強する薬剤(非定型抗精神病薬、フェノチアジン系薬剤、三環系抗うつ薬、アスピリン等の非ステロイド系抗炎症剤、ワルファリンカリウム等)

臨床症状・措置方法：

皮膚の異常出血(斑状出血、紫斑等)、出血症状(胃腸出血等)が報告されているので、注意して投与すること。

機序・危険因子：

SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、これらの薬剤との併用により出血傾向が増強することがある。

【その他の副作用】

血液(頻度不明)：胃腸出血・斑状出血等の異常出血

【高齢者】

本剤は主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続し、出血傾向の増強等がおこるおそれがあるので、増量に際しては、用量等に注意して慎重に投与すること。また、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群は主に高齢者において報告されているので、注意すること。なお、因果関係は不明であるが、心疾患のある高齢者において、房室ブロック、心室頻拍等があらわれたとの報告がある。

212 不整脈用剤

ペブリコール

【重大な副作用】

QT延長(頻度不明)、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動、アダムス・ストークス症候群があらわれることがあるので、定期的かつ必要に応じて心電図検査を行い、異常な変動や症状が認められた場合には投与を中止し、リドカイン、硫酸マグネシウムの静注、除細動やペーシング等の適切な処置を行うこと。

【過量投与】

本剤の過量投与によりQT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、心室細動、アダムス・ストークス症候群等の発現が予想される。心電図検査による異常な変動や症状が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するとともに心電図等で経過観察を十分に行い、症状に応じてリドカイン、硫酸マグネシウムの静注、除細動やペーシング等の適切な処置を行うこと。

本剤は半減期が長く、症状がすぐには消失しないことがあるので注意すること。

217 血管拡張剤

プロブレス

【効能・効果】

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合
慢性心不全(軽症～中等症)

【効能・効果(使用上の注意)】

慢性心不全の場合

- (1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤投与による前治療が行われていない患者における本剤の有効性は確認されておらず、本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害剤から切り替えて投与することを原則とする。
- (2) アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が不十分な患者における本剤の有効性及び安全性、並びにアンジオテンシン変換酵素阻害剤と本剤を併用した場合の有効性および安全性は確認されていない。

【用法・用量】

通常、成人には1日1回カンデサルタン シレキセチルとして4mgから経口投与を開始し、必要に応じて8mgまで増量できる。なお、原則として、アンジオテンシン変換酵素阻害剤以外の基礎治療は継続すること。

【用法・用量(使用上の注意)】

慢性心不全の場合

投与開始時の収縮期血圧が120mmHg未満の患者、腎障害を伴う患者、利尿剤を併用している患者、心不全の重症度の高い患者には、2mg/日から投与を開始すること。2mg/日投与は、低血圧関連の副作用に対する忍容性を確認する目的であるので4週間を超えて行わないこと。本剤の投与により、一過性の急激な血圧低下を起こす場合があるので、初回投与時、及び4mg/日、8mg/日への増量時には、血圧等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

【慎重投与】

腎障害のある患者

[過度の降圧により腎機能が悪化するおそれがあり、また、慢性心不全の臨床試験において、腎障害の合併が腎機能低下発現の要因であったことから、1日1回2mgから投与を開始するなど慎重に投与すること。]

【重要な基本的注意】

高血圧症及び慢性心不全共通

- (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体ろ過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。

Q & A ~インフルエンザ~

Q1. インフルエンザとかぜ（普通感冒）の違いは？

	インフルエンザ	かぜ
初発症状	悪寒、頭痛	鼻咽頭の乾燥及びくしゃみ
主な症状	発熱、筋痛、関節痛	鼻汁、鼻閉
悪寒	高度	軽度、きわめて短期
熱および熱型 (期間)	38～40 (3～4日間)	ないか、もしくは微熱
全身痛、筋肉痛 関節痛	高度	ない
倦怠感	高度	ない
鼻汁、鼻閉	後期より著しい	初期より著しい
咽頭	充血及び時に扁桃腫脹	やや充血
結膜	充血	アデノではある 咽頭結膜熱では特にひどい
合併症	気管支炎、インフルエンザ肺炎 細菌性肺炎、脳炎、脳症	まれ
病原	インフルエンザウイルスA,B	ライノウイルス アデノウイルス コロナウイルス

Q2.05 - 06 シーズンのインフルエンザワクチンは？

インフルエンザワクチンはA香港型、Aソ連型、B型の三種が混合されたワクチンです。つまりどの型が流行してもいいようにつくられています。

生物学的製剤基準（平成16年3月30日厚生労働省告示第155号）の規定にかかる平成17年度のインフルエンザHAワクチン製造株について、下記のとおり決定されました。

A型株

A/H1N1型（ソ連型）：A/ニューカレドニア/20/99（H1N1）

A/H3N2型（香港型）：A/ニューヨーク/55/2004（H3N2）

B型株

B型：B/上海/361/2002



Q3. インフルエンザワクチンの接種を受けることが適当でない人や接種時に注意が必要な人はいますか？

1) 予防接種法に基づく定期接種の不適合者としては、予防接種実施規則に以下のよう
に示されています。

< 予防接種実施規則第6条による接種不適合者（抜粋） >

- (1) 明らかな発熱^{*}を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 当該疾病に係る予防接種の接種液の成分によってアナフィラキシーショックを呈
したことが明らかな者
- (4) その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

^{*}：通常は、37.5度を超える場合をいいます

< インフルエンザ予防接種実施要領に基づく接種要注意者 >

- (1) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患等の基礎疾患を有することが明ら
かな者
- (2) 前回のインフルエンザ予防接種で2日以内に発熱のみられた者又は全身性発疹等
のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 過去に免疫不全の診断がなされている者
- (5) 気管支喘息のある患者
- (6) インフルエンザワクチンの成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来の物に対して、アレ
ルギーを呈するおそれのある者

2) インフルエンザワクチン接種の適応に関しては、年齢の下限はありませんが、通常生後6ヶ月未満の乳児にはワクチンを接種しません。これは、ワクチンの効果に関し
ておよび、ワクチン接種の副反応に関する研究がまだ少なく、十分な知見が得られて
いないこと、また、この月齢までは母体由来免疫の効果が期待できることに由来してい
ます。このような場合には、同居する家族がワクチンなどでインフルエンザを予防する
ことで、家庭内にインフルエンザウイルスが持ち込まれることを防ぐといった方法が考
えられます。

また、既往などから、接種の判断を行うに際して注意を必要とする方（接種要注意者）
がおりますが、この方々は接種禁忌者ではありません。ただし、接種を受ける方の健

康状態及び体質を勘案して接種の可否を判断し、接種を行う際には被接種者に対して、改めて十分に効果や副反応などについて説明し、被接種者が十分に理解した上での接種希望であることを確認した上で、注意して接種を行う必要があります。

3) インフルエンザワクチンはウイルスの病原性をなくした不活化ワクチンであり、胎児に影響を与えるとは考えられていないため妊婦は接種不適合者には含まれていません。しかし、妊婦又は妊娠している可能性の高い女性に対するインフルエンザワクチンの接種に関する、国内での調査成績がまだ十分に集積されていないので、現段階ではワクチン接種によって得られる利益が、不明の危険性を上回るという認識が得られた場合にワクチンを接種するとされています。一般的に妊娠初期は自然流産が起こりやすい時期であり、この時期の予防接種は避けた方がよいと考えられます。

一方米国では、「予防接種の実施に関する諮問委員会 (Advisory Committee on immunization Practices)」の提言により、妊娠期間がインフルエンザシーズンと重なる女性は、インフルエンザシーズンの前にワクチン接種を行うのが望ましいとされています。これまでのところ、妊婦にワクチンを行った場合に生ずる特別な副反応の報告は無く、また、妊娠初期にインフルエンザワクチンを接種しても胎児に異常の出る確率が高くなったというデータも無いことから、予防接種直後に妊娠が判明しても、胎児への影響を心配して人工妊娠中絶を考慮する必要はないと考えられています。

4) 熱性けいれんの既往がある方に対するワクチンの接種に関しては、日本小児神経学会の見解(平成15年5月)では、「現行の予防接種はすべて行って差し支えないが、保護者に対して接種の有用性、副反応などについての十分な説明をして同意を得ることに加え、具体的な発熱時の対策(けいれん予防を中心に)や、万一けいれんが出現した際の対策を指導すること」となっています。

5) てんかんの既往がある方に対しては、厚生労働科学研究事業の「ハイリスク児・者に対する接種基準と副反応に関する研究班」の2003年の見解では、「コントロールが良好なてんかんをもつ小児では、最終発作から2-3ヶ月程度経過し、体調が安定していれば現行のすべてのワクチンを接種しても差し支えなく、「発熱によってけいれん発作が誘発されやすいてんかん児では、副反応による発熱が生じた場合の発作予防策と万一発作時の対策を指導しておく。いずれの場合も、事前に保護者への十分な説明と同意が必要である」などと、なっています。

Q4.授乳中にインフルエンザの予防接種はできますか？

授乳婦はインフルエンザワクチンを接種しても支障はありません。インフルエンザワクチンは不活化ワクチンというタイプで、病原性をなくしたウイルスの成分を用いているため、ウイルスが体内で増えることも無く、母乳を介してお子さんに影響を与えることもありません。また、母親がワクチン接種を受けることで、乳児に直接のインフルエンザ感染の予防効果を期待することもできません。また同様に、ワクチン接種による精子への影響もありませんので、妊娠を希望しているカップルの男性の接種に問題はありません。

授乳期間中にインフルエンザウイルスに感染した場合も、このウイルスは主に気道系の上皮細胞で増殖しますので、血液中にウイルスが存在することは極めて稀です。また、存在した場合でも非常に微量であると言われていています。したがって、母乳中にインフルエンザウイルスが含まれ、母乳を介して乳児に感染を起こすことはほとんど無いと考えられます。

しかしながら、母親と乳児は日常から極めて濃厚に接触しているため、インフルエンザ罹患中に母乳とは関係無しに、乳児に感染するのではないかという不安の声も聞かれます。インフルエンザは主に飛沫で感染するため、1～2メートルという近い距離での濃厚接触によって、感染の危険性が増加するというのは事実ですし、また、母乳が乳児にとって極めて重要であるというのも事実です。一方では、インフルエンザ患者は発症前からウイルスを排出しているため、母親が体調の異常に気付いたときには、すでに乳児にも感染しているかもしれません。もちろん発症後の方がウイルス量は多いので、感染の危険は増加するという指摘もあります。こういったことから、個々の状況に応じて現実的に対応することが必要でしょう。少なくとも、赤ちゃんに接触する前や飛沫が付いた際の手洗い、授乳時のマスクなどによりできるだけの予防策をとることは合理的な方法でしょう。なお、抗インフルエンザ薬を使用した場合は、その薬剤は母乳中に移行すると言われており、服薬中に母乳を与えるのは避けることとなっています。

Q5.インフルエンザの予防接種は何回受ければよいのでしょうか？

年齢群	接種用量・方法	接種間隔・回数
13歳以上	0.5mlを皮下	1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回接種
6歳～13歳未満	0.3mlを皮下	およそ1～4週間の間隔をおいて2回
1歳～6歳未満	0.2mlを皮下	およそ1～4週間の間隔をおいて2回
1歳未満	0.1mlを皮下	およそ1～4週間の間隔をおいて2回

65 歳以上の高齢者に対しては 1 回の接種でも効果があり、2 回接種による免疫の強化に関する効果（ブースター効果）についての評価は定まっていませんので、現在は 1 回接種が推奨されています。これは、厚生科学研究費による研究「インフルエンザワクチンの効果に関する研究（主任研究者：神谷 齊（国立療養所三重病院）」において、高齢者（65 歳以上）に対するインフルエンザワクチン 1 回接種法による有効性の評価を行った結果、接種を行った後の抗体価の上昇は良好であり、重症化は有意に阻止する事が可能であったという報告に基づいています。また、これらの高齢者に接種した際の重篤な全身反応はなく、局所反応も軽微でした。

2 回接種をしたほうがより抗体価は上昇するという報告もあり、接種回数が 1 回か 2 回かの最終的判断は、被接種者の意思と接種する医師の判断によります。



Q6. インフルエンザの治療薬や予防薬は？

インフルエンザの治療薬としては、ここ数年で様々な薬剤が利用可能となりました。

本邦では平成 10 年 11 月に、インフルエンザの治療薬として抗ウイルス剤の塩酸アマンタジン（商品名シンメトレル）が認可されましたが、この薬剤は従来、パーキンソン病の治療薬として 1970 年代から用いられてきました。インフルエンザウイルスが細胞表面に吸着し、エンドサイトーシスで細胞内にとりこまれ、M2 イオンチャネルが活性化されます。塩酸アマンタジンは M2 イオンチャネルを阻害することにより、ウイルス粒子の細胞核内への輸送を阻止することで、抗ウイルス活性をもつとされています。このように A 型だけが持つ M 蛋白に作用するため、A 型インフルエンザのみにしか効果はありません。アマンタジンを投与された患者の約 30% でアマンタジン耐性の A 型インフルエンザウイルスが出現するという報告もあることから投薬には注意が必要であり、投与期間を 1 週間程度に止めることという使用上の注意が出されています。副作用としては、主として嘔気などの消化器症状やふらつき、不眠などの中枢神経症状が軽度ながら出現することがあると報告され、使用した場合の注意事項としては、車の運転を避けることなどが挙げられています。米国では重症化のおそれがあるとされるグループやワクチンの接種が出来ない者、医療従事者へのワクチン接種を補う予防薬としての位置付けが明らかにされています。

近年、インフルエンザウイルスが細胞から細胞へ感染、伝播していくために不可欠な、ウイルス表面に存在するノイラミニダーゼの作用をブロックすることによって、増殖したインフルエンザウイルスが細胞外へ出て行くことを阻害する抗インフルエンザウイルス剤が開発されました。ノイラミニダーゼは A、B 型に共通であることから、A 型、B 型インフルエンザ両方に効果があります。現在 2 種類の薬剤が使用可能です。吸入薬のザナミビル（商品名リレンザ）と経口薬であるリン酸オセルタミビル（商品名タミフル）

は、平成 13 年 2 月より健康保険の適応となり、平成 14 年 4 月からはリン酸オセルタミビル（商品名タミフル）ドライシロップが健康保険の適応となり、1 歳以上の小児で、使用可能となっています。重篤な副作用は、アマンタジンに比べ少ないとされていますが、消化器症状（嘔気、嘔吐、下痢、腹痛など）の副作用が報告されています。また最近、リン酸オセルタミビルにおいても耐性ウイルスの出現頻度が報告されました。アマンタジン耐性、オセルタミビル耐性となったインフルエンザウイルスによる感染が容易に生じるかどうかは不明ですが、いずれにせよむやみな使用は慎むべきと考えられます。

これらの抗インフルエンザウイルス薬は、発症後 48 時間以内に服用することにより、合併症のないインフルエンザでの罹病期間を短縮することが確認されています。ハイリスク患者においても、抗菌薬を必要とするような合併症を減少させたという報告もありますが、合併症などの重症化を予防できるかどうかについてはまだ結論は得られていません。いずれも、医師の処方が必要な薬剤です。

また、塩酸アマンタジンは催奇性が疑われるため、妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌となっています。ザナミビル、リン酸オセルタミビルに関しては、妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、動物実験では薬剤の胎盤通過性が報告されており、治療上の有益性が危険性を上回ると判断した場合にのみ投与することとなっています。

授乳婦に投与する場合は、乳児に対する安全性も確立していませんし、乳汁中に薬剤が移行することが動物実験などで報告されていることから、投薬中の授乳を避けることが勧められます。

予防薬としては、平成 16 年 7 月にリン酸オセルタミビルに対し、成人および 13 歳以上の小児を対象に、効能追加が承認されました。米国の成績ですが、予防効果は 82% と報告されています。ただし、その使用に関しては、様々な条件があります。その条件とは、(1)インフルエンザを発症している患者と同居する高齢者や慢性疾患をかかえるいわゆるハイリスク患者を対象としている、(2)医療保険の給付対象とならない、(3)医師の処方が必要である、などです。リン酸オセルタミビルの予防投与はワクチンによる予防に置き換わるものではありません。

以上の薬剤は当院で採用されています（タミフルドライシロップは院外専用）。

オセルタミビルの投与量

			投与量	
			治療 (5日間)	予防 (7～10日間)
成人	クレアチニン	Ccr > 30	1回 75mg 1日 2回	1回 75mg 1日 1回
	クリアランス (ml/min)	10 < Ccr 30	1回 75mg 1日 1回	1回 75mg 隔日
		Ccr 10	推奨用量は確立していない	
小児(腎不全患児 のデータなし)		カプセル	1回 75mg 1日 2回 (体重 37.5 kg以上の小児)	1回 75mg 1日 1回 (13歳以上の小児)
		ドライシロップ	2mg/kg/回 1日 2回	適応なし

<文献>

Q1. インフルエンザ情報サービスHP

企画：中外製薬株式会社

Q2. ～6 国立感染症研究所感染情報センターHP

Q6. インフルエンザQ & A 2005年版 化血研

- (3) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- (4) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。(アンジオテンシンII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)

高血圧症の場合

- (1) 本剤の投与により、まれに血圧が急激に低下し、ショック、失神、一過性の観察すること。意識消失や腎機能の低下を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、少量より開始し、増量する場合は血圧、腎機能及び患者の状態を十分に観察しながら徐々に行うこと。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 嚴重な減塩療法中の患者
 - 3) 利尿剤投与中の患者(特に最近利尿剤投与を開始した患者)
 - 4) 低ナトリウム血症の患者
 - 5) 腎障害のある患者
 - 6) 心不全の患者

慢性心不全の場合

- (1) 通常、ジギタリス製剤、利尿剤等と併用する。なお、本剤の単独投与での有用性は確立していない。
- (2) NYHA心機能分類IVの慢性心不全患者に対する本剤の有用性は確立していない(使用経験が少ない)。
- (3) 大動脈弁狭窄症又は閉塞性肥大型心筋症のある患者は過度の血圧低下を来すと、症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (4) 本剤の投与により、急激な血圧低下、腎機能低下あるいは貧血を起こすおそれがあるので、特に次の患者に投与する場合は、血圧、腎機能、貧血の指標(ヘモグロビン等)及び患者の状態を十分に観察しながら投与を開始し、慎重に増量すること。
 - 1) 血液透析中の患者
 - 2) 嚴重な減塩療法中の患者
 - 3) 利尿剤投与中の患者(特に最近利尿剤投与を開始した患者)
 - 4) 低ナトリウム血症の患者
 - 5) 腎障害のある患者
 - 6) 低血圧の患者
 - 7) NYHA心機能分類III等の比較的重症度の高い慢性心不全患者

【相互作用(併注)】

薬剤名等：

次の薬剤により併用治療されている場合

(1) アンジオテンシン変換酵素阻害剤及び 遮断剤

(2) ループ利尿剤及びカリウム保持性利尿剤

臨床症状・措置方法：

慢性心不全の臨床試験では、上記の併用に加え更に本剤を併用すると、立ちくらみ、ふらつき及び低血圧の発現頻度が高く、かつ程度が高いので、血圧を十分に観察すること。

機序・危険因子：

「重要な基本的注意」の項の「慢性心不全の場合」の(4)参照

【その他の副作用】

慢性心不全の場合

慢性心不全例では高血圧例に比べ立ちくらみ、ふらつき、低血圧、腎機能異常及び貧血等があらわれやすく、血圧、腎機能及び貧血の指標(ヘモグロビン等)に留意し、必要に応じ本剤あるいは併用薬を減量、休薬するなど適切な処置を行うこと。なお、高血圧症の場合の副作用にも注意が必要である。

【副作用】

慢性心不全：

承認時までの試験では、496例中239例(48.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。本剤あるいはプラセボを24週間投与した慢性心不全の二重盲検比較試験では、本剤投与群において58.9%、プラセボ投与群において51.0%に臨床検査値の異常を含む副作用がみられた。また、心不全の悪化に伴わない心血管系のイベントが本剤群に4例(心室細動、意識喪失、一過性意識障害、脳梗塞)、プラセボ群に2例(再狭窄部へのPTCA施行、脳梗塞)、重篤な副作用が本剤群で2例(急性腎不全、胃潰瘍)、プラセボ群で1例(十二指腸潰瘍)みられた。このうち本剤群でみられた心室細動、脳梗塞の転帰として死亡が確認された。

245 副腎ホルモン剤

ソル・メルコート

【効能・効果】

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
再発または難治性の悪性リンパ腫

【用法・用量】

再発または難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合（注射用ソル・メルコート40、注射用ソル・メルコート125、注射用ソル・メルコート500）
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本剤の投与量および投与方法はメチルプレドニゾンとして250～500mgを1日1回5日間、緩徐に静注または点滴静注する。これを1コースとして、3～4週ごとに繰り返す。

デカドロン錠

【原則禁忌】

コントロール不良の糖尿病の患者〔糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。〕

【効能・効果】

抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）

【用法・用量】

抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）の場合：通常、成人にはデキサメタゾンとして1日4～20mg（本剤8～40錠）を1～2回に分割経口投与する。ただし、1日最大20mgまでとする。

【相互作用(併注)】

薬剤名等：血圧降下剤
臨床症状・措置方法：
これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。
機序・危険因子：機序不明

薬剤名等：利尿剤
臨床症状・措置方法：
これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。
機序・危険因子：機序不明

薬剤名等：サリドマイド（国内未承認）
臨床症状・措置方法：
海外において、多発性骨髄腫における本剤との併用により、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）が発現したとの報告がある。
機序・危険因子：機序不明

【重大な副作用】

消化管穿孔（頻度不明）
脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折（頻度不明）
血栓塞栓症（頻度不明）

【臨床検査結果に及ぼす影響】

インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。

副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。

デカドロン注射液

【原則禁忌】

コントロール不良の糖尿病の患者〔糖新生促進作用（血糖値上昇）等により、糖尿病が増悪するおそれがある。〕

【効能・効果】

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）〔静脈内、点滴静脈内〕

【用法・用量】

抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）に対する用法・用量は以下の通りである。

投与方法（注射部位）：静脈内注射、点滴静脈内注射
投与量・投与回数（リン酸デキサメタゾンとして）：通常、成人には1日4～20mgを、1日1回又は2回に分割して投与する（最大20mgまで）。

（参考）（本剤の1回量：リン酸デキサメタゾン4mg/mLとして）1～5mL

【相互作用(併注)】

薬剤名等：血圧降下剤

臨床症状・措置方法：

これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。

機序・危険因子：機序不明

薬剤名等：利尿剤

臨床症状・措置方法：

これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。

機序・危険因子：機序不明

【重大な副作用】

消化管穿孔（頻度不明）

脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折（頻度不明）

血栓塞栓症（頻度不明）

【その他の副作用】

皮膚（頻度不明）：紅斑

【臨床検査結果に及ぼす影響】

インドメタシン投与中の患者にデキサメタゾン抑制試験を実施すると、試験結果が偽陰性になるとの報告がある。

副腎皮質ホルモン剤は、細菌感染症に対するニトロブルー・テトラゾリウム試験に影響を及ぼし、試験結果が偽陰性を示すことがある。

リメタゾン

【原則禁忌】

コントロール不良の糖尿病の患者〔糖新生促進作用（血糖値上昇）等〕により、糖尿病が増悪するおそれがある

259 その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬

バイアグラ

【その他の注意】

薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与中に、まれに、視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子〔年齢（50歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた。

レビトラ

【その他の注意】

薬剤との因果関係は明らかではないが、外国において本剤を含むPDE5阻害薬投与中に、まれに、視力低下や視力喪失の原因となりうる非動脈炎性前部虚血性視神経症（NAION）の発現が報告されている。これらの患者の多くは、NAIONの危険因子〔年齢（50歳以上）、糖尿病、高血圧、冠動脈障害、高脂血症、喫煙等〕を有していた。

422 代謝拮抗剤

フルダラ

【相互作用(併注)】

薬剤名等：

他の抗悪性腫瘍剤

機序・危険因子：

骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。

機序・危険因子：

共に骨髄抑制作用を有する。

【重大な副作用】

自己免疫性血小板減少症：
自己免疫性血小板減少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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

赤芽球瘡：
赤芽球瘡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するなど、適切な処置を行うこと。

423 抗腫瘍性抗生物質製剤

コスメゲン

【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
水痘又は帯状疱疹の患者〔致命的全身障害があら
われることがある。〕

【効能・効果】

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併
用療法
小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、
横紋筋肉腫、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)

【用法・用量】

小児悪性固形腫瘍(ユーイング肉腫ファミリー腫
瘍、横紋筋肉腫、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍)に
対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(1)1回投与法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1
日1回1.25～1.35mg/m²(体重30kg以上:1日最大投与
量2.3mg)または0.045mg/kg(体重30kg未満)を静
注または点滴静注とする。

(2)分割投与法

他の抗悪性腫瘍剤との併用における用法・用量は、1
日1回0.015mg/kg(1日最大投与量0.5mg)を静注また
は点滴静注、5日間連続投与とする。

休薬期間は通常2週間であるが、前回の投与によつて
中毒症状があらわれた場合は、中毒症状が消失する
まで休薬する。年齢、併用薬、患者の状態に応じて
適宜減量を行う。

【重要な基本的注意】

本剤によって免疫抑制が起こることがあるので、
本剤による治療中は生ワクチンの接種は行わないこ
と。

本剤と他の抗悪性腫瘍剤・放射線照射を併用した
患者に、二次性悪性腫瘍(白血病を含む)があらわれ
ることがあるので注意すること。また、本剤の投
与終了後も長期的に十分な観察を行う必要がある。

【重大な副作用】

肝静脈閉塞症(頻度不明):血管内凝固、多臓器
不全、肝腫大、腹水等を伴う重篤な肝障害があらわ
れることがあるので、観察を十分に行うこと。

播種性血管内凝固症候群(DIC)(頻度不明):播種
性血管内凝固症候群(DIC)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】

血液(頻度不明):血球貪食症候群
消化器(頻度不明):粘液便、イレウス、便秘

ファルモルピシン

【効能・効果】

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併
用療法
乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化学
療法)

【用法・用量】

乳癌(手術可能例における術前、あるいは術後化
学療法)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
の場合

・シクロホスファミドとの併用において、標準的な
塩酸エピルピシンの投与量及び投与方法は、塩酸エ
ピルピシンとして100mg(力価)/m²(体表面積)を
約20mLの日局注射用水に溶解し、1日1回静脈内に投
与後、20日間休薬する。これを1クールとし、通常4
～6クール反復する。

・シクロホスファミド、フルオロウラシルとの併用
において、標準的な塩酸エピルピシンの投与量及び
投与方法は、塩酸エピルピシンとして100mg(力価)
/m²(体表面積)を約20mLの日局注射用水に溶解し、
1日1回静脈内に投与後、20日間休薬する。これを1
クールとし、通常4～6クール反復する。なお、投与
量は年齢、症状により適宜減量する。

【重要な基本的注意】

心筋障害等の心毒性については、本剤の投与終了
後も発現することがあるので、長期にわたり観察す
ること。

【重大な副作用】

間質性肺炎（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

429 その他の腫瘍用薬

プラチン

【効能・効果】

再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

【用法・用量】

再発・難治性悪性リンパ腫の場合
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、1日量100mg/m²（体表面積）を1日間持続静注し、少なくとも20日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。または1日量25mg/m²（体表面積）を4日間連続持続静注し、少なくとも17日間休薬し、これを1クールとして投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして60～100mg/m²（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。もしくは、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、シスプラチンの投与量及び投与方法は、シスプラチンとして20mg/m²（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量及び投与日数は疾患、症状、併用する他の抗悪性腫瘍剤により適宜減ずる。

【重大な副作用】

一過性脳虚血発作（頻度不明）

【小児】

小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、骨髄抑制、腎機能障害の発現に十分注意し、慎重に投与すること。また、血球貪食症候群、好酸球増多、心嚢液貯留、ファンコニー症候群、小脳出血、脳浮腫、てんかん、骨肉腫、非ホジキンリンパ腫、無月経、呼吸窮迫症候群等が発現したとの報告があるので、発現に十分注意し、慎重に投与すること。

【その他の注意】

小児悪性固形腫瘍において、肝芽腫に対し1歳未満又は体重10kg未満の小児等にはシスプラチンとして1日量を3mg/kgとした報告がある。

625 抗ウイルス剤

ゼフィックス

【効能・効果】

B型慢性肝炎
B型肝炎変
B型肝炎ウイルスの増殖を伴う肝機能の異常が確認されたB型肝炎変におけるウイルスマーカーの改善

【慎重投与】

非代償性肝硬変患者〔国内における使用経験がない〕

【重大な副作用】

血小板減少（1.2%）

【その他の副作用】

精神神経系（1%～5%未満）：頭痛
消化器系（1%未満）：腹痛、下痢、嘔気（頻度不明）：嘔吐
筋骨格系（1%～5%未満）：CK（CPK）上昇（1%未満）：筋痛、筋痙攣
その他（1%～5%未満）：けん怠感（1%未満）：感冒様症状

【副作用】

< 臨床試験成績 >

B型慢性肝炎を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例393例中、主な副作用は、頭痛67例（17.0%）、けん怠感24例（6.1%）であった（B型慢性肝炎に対する本剤単独投与承認時）。

B型肝炎硬変を対象とした本剤単独投与における承認時までの調査症例において、本剤76週投与群15例中7例（46.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳はYMDD変異ウイルス出現6例（40.0%）、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加各3例（20.0%）、 γ -GTP増加、血中アミラーゼ増加各1例（6.7%）であった。また、本剤52週投与群（プラセボを24週間投与後、本剤を52週投与）20例中4例（20.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その内訳はYMDD変異ウイルス出現2例（10.0%）、傾眠、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、糖尿病各1例（5.0%）であった（B型肝炎硬変に対する本剤単独投与承認時）。

< 市販後調査 >

使用成績調査1227例中、48例（3.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加等を含む肝機能障害又は肝機能悪化33例（2.7%）であった。これら33例中、YMDD変異ウイルスに起因した肝機能悪化は25例（2.0%）であり、本剤投与終了後の肝機能悪化は2例（0.16%）であった。

バルトレックス

【重要な基本的注意】

本剤は、活性代謝物のアシクロビルに変換された後、主として腎臓から排泄されるため、腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者においては、本剤の投与間隔を調節すること。また、これら患者においては、精神神経系の副作用が発現する危険性が高いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、一般にこれら精神神経系の副作用は本剤の投与中止により回復する。

腎障害のある患者又は腎機能が低下している患者、高齢者等の脱水症状をおこしやすいと考えられる患者では、本剤の投与中は適切な水分補給を行うこと。

【重大な副作用】

急性腎不全（0.02%）

【妊・産・授乳婦】

授乳婦への投与は慎重に行うこと。

授乳婦への投与は慎重に行うこと。[本剤投与後、活性代謝物のアシクロビルがヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

【過量投与】

徴候、症状：

本剤の過量投与により、急性腎不全、精神神経症状（錯乱、幻覚、激越、意識低下、昏睡等）が報告されており、嘔気・嘔吐が発現する可能性も考えられる。なお、これら報告例には、適切な減量投与が行われなかったために過量投与の状態となった腎障害患者又は高齢者における例が多く含まれていた。

【薬物動態】

乳汁移行（外国人における成績）

バラシクロビル500mg経口投与後、アシクロビルの乳汁中 C_{max} は、母体血清中 C_{max} の0.5～2.3倍（中央値：1.4）を示し、アシクロビルの乳汁中AUCは、母体血清中AUCの1.4～2.6倍（中央値：2.2）を示した。

【副作用】

使用成績調査4266例中、48例（1.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛6例（0.1%）、発疹、蕁麻疹5例（0.1%）であった（第7回安全性定期報告時）。

631 ワクチン類

ニューモバックス

【用法・用量(使用上の注意)】

他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【慎重投与】

過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

【重大な副作用】

アナフィラキシー様反応（頻度不明）：
呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、発汗等があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

知覚異常，ギランバレー症候群等の急性神経根障害（頻度不明）：
知覚異常、ギランバレー症候群等の急性神経根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、適切な処置を行うこと。

蜂巣炎・蜂巣炎様反応（いずれも頻度不明）：
本剤接種後、一過性の主として注射部位を中心とした蜂巣炎・蜂巣炎様反応（発赤、腫脹、疼痛、発熱等）があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

消化器（頻度不明）：悪心、嘔吐

【適用上の注意】

接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いる。

(4) Cypher スtent留置患者における塩酸チクロピジン製剤の副作用発現状況について

平成17年6月30日までにCypher スtent留置患者に投与された塩酸チクロピジン製剤について、重篤な副作用報告は、重篤な肝障害38件(うち死亡1件)、顆粒球減少症(無顆粒球症を含む)29件(うち死亡1件)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)3件、その他24件(うち死亡1件)であった。

また、塩酸チクロピジン製剤の先発品が投与された全患者における重篤な肝障害、顆粒球減少症、TTP等の副作用報告件数の年次推移は表4のとおりであるが、Cypher スtentが発売された平成16年8月の前と後と比較しても、副作用発現状況に大きな変化は見られなかった。

表4 塩酸チクロピジン製剤の先発品における重篤な副作用報告件数の推移(投与開始日で集計)

	平成15年7月～平成16年6月	平成16年7月～平成17年6月
肝障害	85件(うち死亡3件)	89件(うち死亡4件)
顆粒球減少症	33件(うち死亡5件)	46件(うち死亡1件)
TTP	7件(うち死亡4件)	8件(うち死亡0件)
その他	47件(うち死亡0件)	46件(うち死亡3件)

注) 専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む。

報告件数については、重複に報告されている場合もある。

(5) 今後の安全対策等について

Cypher スtentは、従来のStentと比較して再狭窄が起こりにくいなどの利点がある一方、併用される塩酸チクロピジン製剤とともに適正使用を徹底することが重要である。Cypher スtent及び塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者等においては、医療機関における適正使用のために必要な安全対策を今後とも講じるとともに、医療関係者においては、次の事項にご配慮方お願いしたい。

- (1) 塩酸チクロピジン製剤による重篤な副作用防止のため、投与開始後2ヵ月間は、1回2週間分の処方とするとともに、2週に1回の定期的検査(血液、肝機能)を実施すること
- (2) 塩酸チクロピジン製剤服用患者に対して、患者自身の判断で服薬を中止しないよう指導するとともに、重篤な副作用に関する自覚症状^{注2)}を説明し、自覚症状を認めた際には主治医等へ相談するよう適正な服薬指導等を行うこと
- (3) 塩酸チクロピジン製剤の副作用又はCypher スtentの不具合が発生したことを知ったときには、薬事法77条の4の2第2項の規定に基づき副作用報告を行うこと

注2) 主な自覚症状

- | | |
|------------------|---------------|
| a) 発熱 | f) 皮膚や目が黄色くなる |
| b) のどの痛み | g) 湿疹 |
| c) 鼻や歯ぐきからの出血 | h) 食欲不振 |
| d) 血尿又は尿の着色(茶色) | i) 意識低下 |
| e) あざができる(紫色、赤色) | j) 重篤な疲労感 |

2.医薬品による重篤な皮膚障害について

(1)はじめに

医薬品の副作用として皮膚障害が発現することはよく知られており、重篤なものとして、スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群:Stevens-Johnson syndrome (SJS)),中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis: TEN)がある。

SJS, TEN については、医薬品・医療用具等安全性情報 No.163(平成12年11月号), No.177(平成14年5月号)及びNo.203(平成16年7月号)において、その病態等を説明しているとともに、平成9年4月1日から平成15年10月26日までに厚生労働省に報告された副作用報告の状況等を紹介している。

前回の紹介から約2年間の副作用報告が集積されたので、SJS, TEN について、平成17年9月30日までに報告された副作用報告の状況等について紹介する。なお、今回から一般用医薬品に関する情報もまとめた。

(2)スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群),中毒性表皮壊死症について

スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群:SJS)は、重症型多形滲出性紅斑(erythema exsudativum multiforme major: EEMM)と同義語とされており、これらの皮膚疾患の中で最も重篤とされているのが中毒性表皮壊死症(TEN)である。

TEN は、ライエル症候群(Lyell syndrome)とも呼ばれる。なお、類似症状を示す疾患としてブドウ球菌性TEN(staphylococcal scalded skin syndrome: SSSS)や輸血後の移植片対宿主病(graft versus host disease: GVHD)などがある。

これらの発生頻度は、人口100万人当たり各々年間1~6人,0.4~1.2人と極めて低いものの、発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残すこともある。

1)初期症状と臨床経過

SJSの初期症状は、発熱、左右対称的に関節背面を中心に紅斑(target lesion等)が出現し、急速に紅斑の数を増し、重症化するにつれ、水疱、びらんを生じ、融合する。眼、口腔粘膜、外陰部などの粘膜疹を伴うことも多く、検査所見では白血球増多、赤沈亢進、CRP陽性などを示す。発熱などの全身症状とともに、多形滲出性紅斑様皮膚疹(target lesion)、広範な粘膜疹が急激に生じる。呼吸器障害(肺炎等)や肝障害等の合併症を来し、その死亡率は6.3%との報告がある。

一方、TENは、発熱や腋窩、外陰部、体幹などに広範囲な紅斑が出現した後、急速に水疱を生じ、水疱は破れやすく(ニコルスキー現象)、全身びらん症状を呈する。II度熱傷に似て、疼痛も著明である。検査所見では血液、肝、電解質などに異常を認めることが多い。多臓器障害の合併症(肝障害、腎障害、呼吸器障害、消化器障害等)を来し、死亡率も高く、20~30%とする報告が多い。

2)発症原因と機序

単純疱疹ウイルス、肺炎マイコプラズマ、細菌、真菌等の種々のウイルスや細菌による感染症、医薬品、食物、内分泌異常、悪性腫瘍、物理的刺激などによって起こるアレルギー性の皮膚反応(III型アレルギー)と考えられている。医薬品が原因となる場合が多いとされており、文献によるとSJSの59%は医薬品が原因と推定されたとの報告や、TENの90%以上は医薬品が原因と推定されたとの報告もある。これら皮膚疾患の発症機序の詳細は、いまだ明確ではなく、また、これら重篤な皮膚疾患の発症を医薬品の投与に先立って予知することは非常に困難である。

3)原因医薬品

原因医薬品は、主に抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、痛風治療剤、サルファ剤、消化性潰瘍用剤、催眠鎮静剤・抗不安剤、精神神経用剤、緑内障治療剤、筋弛緩剤、高血圧治療剤など広範囲にわたるが、その他の医薬品によっても発生することが報告されている。

4)治療

医薬品によるSJS, TEN に対しては、発熱や発疹等の初期症状を認めた場合、原因と推定される医薬品の投

与を直ちに中止することが最も重要で最良の治療法である。しかし、投与を中止しても SJS, TEN へと重症化する場合がありますので注意が必要である。一般に SJS, TEN が発症した場合、副腎皮質ホルモン製剤の全身投与、あるいは血漿交換療法、ビタミン類の投与、更に、二次感染予防の目的で抗生物質製剤投与が行われ、皮膚面に対しては外用抗生物質製剤、外用副腎皮質ホルモン製剤が用いられている。粘膜面にはこれらとともに、うがい、洗眼など開口部の処置が行われている。なお、これらの治療は、皮膚科の入院施設のある病院で行うことが望ましいとされている。

(3)平成15年10月27日から平成17年9月30日までの厚生労働省への副作用報告について

医薬品による SJS, TEN については、医薬品・医療用具等安全性情報 No.203 において、平成15年10月26日までの副作用報告について集計・公表したところである。このため、今回は平成15年10月27日から平成17年9月30日までの副作用報告についてまとめた。

この期間に製造販売業者が報告した副作用報告（専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む）のうち SJS 又は TEN の副作用報告は 905 件（この期間に報告された全副作用報告数 53,576 件の 1.7%）であり、このうち一般用医薬品が被疑薬に含まれている報告は 61 件（この期間に報告された SJS 又は TEN の副作用報告の 6.7%）であった。

SJS 又は TEN の副作用報告 905 件の転帰について、回復又は軽快が 535 件（59.1%）、未回復が 56 件（6.2%）、後遺症ありが 36 件（4.0%）、死亡が 95 件（10.5%）、転帰不明等が 183 件（20.2%）であった。これらの数字を前回の医薬品・医療用具等安全性情報 No.203 で紹介した平成13年4月1日から平成15年10月26日までの約2年半の報告と比較してみると、その報告件数、転帰とも大きな差は見られなかった（表1）。なお、これらの報告件数については重複して報告されている場合があること、専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された症例も含まれていることなどに御留意いただきたい。

SJS・TEN の被疑薬として報告があった医薬品は 273 成分であり、報告数の多かった医薬品別及び薬効分類別を表2及び表3に示す。なお、報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また、使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較することはできないことに御留意いただきたい。

表1 SJS・TEN として報告された副作用報告の件数と転帰（専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む）

期間	区分	SJS・TEN として報告された副作用報告の件数 (副作用報告全体に占める比率)	SJS・TEN として報告された副作用報告の転帰 件数(SJS・TEN の副作用報告に占める比率)[年当たりの件数]				
			回復・軽快	未回復	後遺症	死亡	転帰不明等
平成15年 10月27日 ～ 平成17年 9月30日	医薬品 全体	905 件 (1.7%) [472.2 件/年]	535 件 (59.1%) [279.1 件/ 年]	56 件 (6.2%) [29.2 件/ 年]	36 件 (4.0%) [18.8 件/ 年]	95 件 (10.5%) [49.6 件/ 年]	183 件 (20.2%) [95.5 件/ 年]
	うち一般用 医薬品	61 件	40 件 (65.6%)	2 件 (3.3%)	3 件 (4.9%)	4 件 (6.6%)	12 件 (19.7%)
平成13年 4月1日 ^{注1} ～ 平成15年 10月26日	医薬品 全体	1,064 件 (1.5%) [411.9 件/年]	702 件 (66.0%) [271.7 件/ 年]	66 件 (6.2%) [25.5 件/ 年]	62 件 (5.8%) [24.0 件/ 年]	106 件 (10.0%) [41.0 件/ 年]	128 件 (12.0%) [49.5 件/ 年]
	うち一般用 医薬品	58 件	注2				

注1 医薬品・医療用具等安全性情報 No.203 を参照

注2 前回の医薬品・医療用具等安全性情報までは、一般用医薬品による副作用報告の転帰の状況は不明である

表2 報告の多い推定原因医薬品（医薬品別）

医薬品名	報告件数
カルバマゼピン	37 件
アロプリノール	36 件
ジクロフェナクナトリウム	28 件
アセトアミノフェン	27 件
ロキソプロフェンナトリウム	25 件
塩酸セフカペンピボキシル	24 件
フェニトイン	21 件
レボフロキサシン	20 件
サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン	19 件
フェノバルビタール	18 件

表3 報告の多い推定原因医薬品（薬効分類別）

	薬効分類名	報告件数
医薬品全体	抗生物質製剤	160 件
	解熱鎮痛消炎剤	135 件
	抗てんかん剤	86 件
	総合感冒剤	57 件
	合成抗菌剤	40 件
	痛風治療剤	37 件
	消化性潰瘍用剤	34 件
	総合感冒剤	36 件
うち一般用医薬品	解熱鎮痛消炎剤	15 件
	耳鼻科用剤	2 件
	漢方製剤	2 件

（４）まとめ

SJS, TEN は、その発生はまれではあるものの、いったん発症すると多臓器障害の合併症等により致命的な転帰をたどることがあり、さらに皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残したりするなど、重篤な皮膚症状を呈する。これらの皮膚障害は、まれとはいえ、医薬品を問わず起こり得る可能性がある。

医薬品投与後に高熱を伴う発疹等を認めたときは、被疑薬の投与を中止するとともに、SJS, TEN の発症を疑った場合には、速やかに皮膚科の専門医へ紹介することが重要である。このため、医薬関係者が患者に報告件数の多い抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、総合感冒剤、合成抗菌剤、痛風治療剤等の医薬品を投与又は販売する際には、患者へその初期症状について説明を行い、初期症状を認めたときには速やかに受診するよう適切に注意喚起することが望まれる。

なお、現在、副作用の早期発見、早期対応を図るため、関係学会等と連携して、副作用の初期症状、典型症例及び診断法等について包括的に取りまとめた「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の作成を進めており、その中でSJS や TEN についても作成する予定である。