

Drug Information News

平成24年4月24日

NO.226

目次

- | | |
|------------------------------------|--|
| 【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.289 -----P1 | |
| *抗悪性腫瘍薬エベロリムスによるB型肝炎ウイルスの再活性化について | |
| *「PMDAメディナビ」と「マイ医薬品集作成サービス」の活用について | |
| *重要な副作用等に関する情報 | |
| *使用上の注意の改訂について | |
| 【2】 添付文書の改訂(メーカー通知より) -----P14 | |
| 【3】 市販直後調査対象品目(院内採用薬) -----P21 | |
| 【4】 Q&A 不眠症について -----P23 | |
| 【5】 インシデント事例からの注意喚起 -----P26 | |
| 【6】 医薬品に関わる医療安全情報 -----P28 | |



薬剤部HP(<http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/index.htm>)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@oita-u.ac.jp)

1

抗悪性腫瘍薬エベロリムスによる B型肝炎ウイルスの再活性化について

1. はじめに

エベロリムス(アフィニートール錠5mg(以下、本剤))は、マクロライド系免疫抑制薬として開発されたシロリムス誘導体であり、国内においては、平成22年1月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果で承認され、平成23年12月には「腓神経内分泌腫瘍」の効能・効果が追加承認されています。

本剤投与によるB型肝炎ウイルス(以下、HBV)の再活性化については、承認時より添付文書等にて注意喚起が行われています。本剤投与後に、HBVの再活性化により死亡した症例が国内で報告されたことから、今回、免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴うHBVの再活性化について紹介するとともに、改めて、本剤の適正使用に関する情報提供を行うことを目的として、安全対策の経緯及び症例の紹介をします。

2. 免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴うHBVの再活性化について

近年、がん患者に対する抗悪性腫瘍薬を用いた化学療法、肝移植や造血幹細胞移植等の移植療法、リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法の進歩に伴い、HBVの再活性化が注目されています。

以前より、HBVキャリアの患者で、ステロイドや免疫抑制薬を使用した場合に、HBVが再活性化し、重症な肝炎が発現することが知られていました。一方、HBs抗原陰性で、HBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者は、従来、臨床的には治癒の状態と考えられてきましたが、近年では、このような臨床的治癒例と考えられてきた患者についても、低レベルながらHBV-DNAが残存しており、強力な免疫抑制作用を有する薬剤の使用により、HBVが再活性化し、重症な肝炎が発現することが報告されています¹⁻⁴⁾。

このような状況のもと、平成21年に、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および同「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班により、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」が作成されています¹⁾。このガイドラインでは、HBV再活性化の高リスク群として、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する抗悪性腫瘍薬であるリツキシマブとステロイドの使用例及び造血幹細胞移植例が特記されていますが、それらに限らず免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬による治療も対象とされているものです。

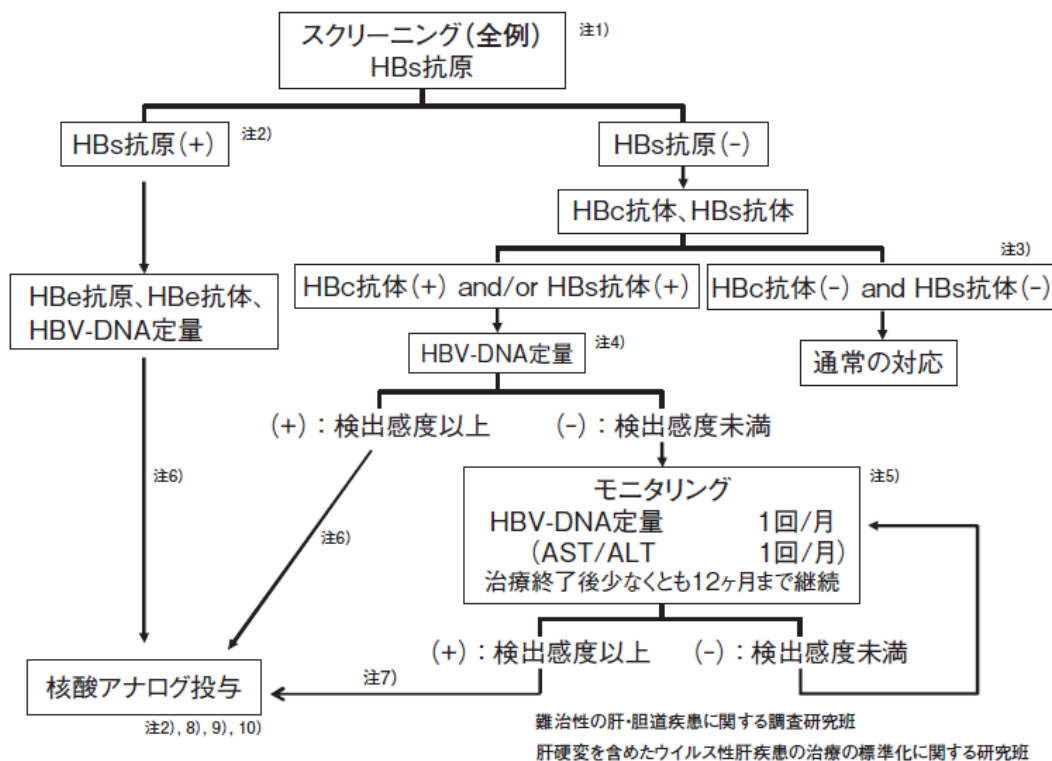
また、厚生労働科学研究「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」班により、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍薬や免疫抑制薬を使用した場合のHBV再活性化に関する調査が実施されており、平成23年3月に平成22年度研究成果報告書が発表されています²⁾。その後、平成23年9月に一般

社団法人日本リウマチ学会により、「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言⁵⁾」が発表されています。更に、同月、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および同「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班により、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)⁶⁾」(図1参照)が作成され、社団法人日本肝臓学会から発表されています。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)においても、平成23年10月に「PMDAからの医薬品適正使用のお願いー免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴うB型肝炎ウイルス増殖についてー」をPMDAのウェブサイトに掲載し、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、抗リウマチ薬などの免疫抑制作用を有する医薬品を投与する場合には、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなどHBV増殖の徴候や症状の発現に注意して使用するよう、改めて注意喚起を行っています⁷⁾。

がん患者に対する抗悪性腫瘍薬を用いた治療においては、従来、特に血液悪性腫瘍患者の治療として、ステロイドを併用した化学療法や、造血幹細胞移植が行われており、高度な免疫抑制状態での治療が行われてきましたが、更に、リツキシマブとステロイドを併用した治療が悪性リンパ腫の治療として広く行われるようになり、キャリア例のみならず、HBs 抗原陰性患者においても、HBV 再活性化に対する注意の重要性が認識されてきました²⁻⁴⁾。ところが、近年、抗悪性腫瘍薬の種類は多様化してきており、血液悪性腫瘍患者のみでなく、固形がん患者に対しても、本剤を含む強力な免疫抑制作用を有する抗悪性腫瘍薬の投与が行われる機会が増えつつあり、同様の注意が必要となっています。

図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン（改訂版）



(補足)

血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制・化学療法中あるいは終了後にHBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1) HBVキャリアおよび既感染者では、免疫抑制・化学療法時にHBVの再活性化が起こることがある。したがって、まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。
- 注3) 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) PCR法およびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい。
- 注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始することが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
- 注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として1～3ヶ月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。
- 注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。

スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12ヶ月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中にALT (GPT) が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)(3) この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。

- 注10) 核酸アナログ投与終了後12ヶ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

(2011年9月26日改定)

3. 本剤の安全対策の経緯について

本剤の「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果取得時の審査段階で、腓神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験において、本剤をHBVキャリア患者に投与した後、HBVの再活性化により肝炎が発現し、死亡に至った海外症例が報告されていました⁸⁾。本症例を踏まえ、本剤の販売開始時より添付文書において【警告】，【慎重投与】，【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項においてHBVの再活性化に関する注意が記載されています(表1参照)。

表1

[警告]	肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
[慎重投与]	肝炎ウイルス、結核等の既感染者〔再活性化するおそれがある。〕
[重要な基本的注意]	本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。また、本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って感染の有無を確認すること。感染症に罹患している場合には、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
[副作用(重大な副作用)]	感染症：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症(肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等)や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。

また、製造販売業者が作成した情報提供資料の「適正使用ガイド」においても、添付文書で注意喚起されている情報に加えて、前述の厚生労働科学研究班のまとめた「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」の内容及びHBVの再活性化により死亡に至った海外症例の臨床経過に関する情報が記載されています。

上述のとおり、本剤では、既に添付文書の【警告】での記載を含め、HBVの再活性化に関する注意喚起が行われている状況ですが、平成24年2月21日時点でHBVの再活性化に伴う肝炎として、重篤な副作用報告が3例PMDAに報告されており、死亡例も認められています。

なお、製造販売後においては、投与全症例を対象とした製造販売後調査が実施されており、平成24年2月10日時点で2,002例が登録されています⁹⁾。

4. おわりに

本剤の使用に際しては、添付文書の【警告】の項に記載されているとおり、「緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること」が必要です。加えて、本剤の添付文書や「適正使用ガイド」を熟読するとともに、B型肝炎に関する最新のガイドライン等の情報を参考にして、HBVの再活性化に注意し、本剤投与開始前及び投与開始後

の検査結果や患者の状態に応じて、適切に肝臓専門医への相談を行うことを含め、慎重な対応をお願いします。

また、本剤の使用にあたっては、B型肝炎のみならず、留意すべき様々な副作用があるため、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

<参考>

- 1) 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策-厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告-。肝臓：
50(1)；38-42，2009.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス
再活性化の実態解明と対策法の確立」平成22年度研究成果報告書
- 3) EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol：50(2)；227-42，2009.
- 4) Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines Chronic Hepatitis B：Update 2009. Hepatology：50(3)；
1-36，2009.
- 5) 一般社団法人日本リウマチ学会 日本リウマチ学会からのお知らせ B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患
患者への免疫抑制療法に関する提言(改訂)
<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110906.html>
- 6) 社団法人日本肝臓学会 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)
http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV_Guideline_correct.pdf
- 7) PMDAからの医薬品適正使用のお願いNo.3 2011年10月免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴うB型肝炎ウイ
ルス増殖について
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/tekisei_pmda.html
- 8) 平成21年11月19日付審査報告書 アフィニートール錠5mg
- 9) アフィニートール錠5mg医療関係者向け製品情報；ノバルティス ファーマ株式会社
<http://product.novartis.co.jp/afi/document/>

2

「PMDA メディナビ」と「マイ医薬品 集作成サービス」の活用について

PMDAメディナビは、医薬品・医療機器の安全性等に関する特に重要な情報が発出された際に直ちにその情報を電子メールで配信する無料のサービスです。

医薬品等の安全対策の推進のため、ぜひ、PMDA メディナビにご登録ください。

1. はじめに

医療関係者の皆様の医薬品等の安全対策に役立てていただくことを目的に、緊急安全性情報、使用上の注意の改訂情報、回収情報等、医薬品や医療機器等の安全性に関する重要な情報や新医薬品の審査報告書等の承認情報が発出された際に、電子メールにより、情報を無料で配信するサービス「PMDAメディナビ」（正式名称：医薬品医療機器情報配信サービス）が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から提供されています。

PMDAメディナビについては、医薬品・医療機器等安全性情報No. 278でご紹介しましたが、今回は、平成23年6月よりPMDAメディナビの追加機能として提供開始した、マイ医薬品集作成サービス及びPMDAメディナビの最新情報についてご紹介します。

医薬品安全管理責任者や医療機器安全管理責任者の職務についている方はもちろん、医療関係者の皆様は、医薬品や医療機器の安全使用のために、PMDAメディナビを積極的にご活用いただき、マイ医薬品集作成サービスのご利用と併せて、より迅速で効率的な情報収集にお役立てください。

2. マイ医薬品集作成サービスについて

マイ医薬品集作成サービスは、Web上に、ユーザー自身でカスタマイズ可能な医薬品集を作成することができるサービスです。ユーザーが必要な医薬品（マイ医薬品）を登録することで、マイ医薬品だけに絞って、添付文書・インタビューフォーム・患者向医薬品ガイド等のリンクを一覧で表示できます。更に、登録されている医薬品について、緊急安全性情報等の安全性に関する情報が発出された場合には、注意表示がされるなどの機能を持っています（図1）。

マイ医薬品集作成サービスで管理している情報は、HPの更新に併せて日々更新されます。マイ医薬品集作成サービスで作成した医薬品集では、添付文書等の情報がHPに掲載された翌日にまとめて情報更新されます。HPに掲載された情報のうち重要なものは、PMDAメディナビで即時に配信していますので、これらの情報を組み合わせてご利用いただくことにより、より効率的な医薬品の安全性情報の収集、管理にお役立ていただくことが可能です。

マイ医薬品集作成サービスについては、現在、更に使いやすく、便利にするための改善を行っており、近期中にリニューアル予定です。リニューアル後の画面をご紹介します(開発中の画面のため、一部仕様が変更になる可能性があります)。

図1 リニューアル後のマイ医薬品集の画面

氏名 〇〇 太郎 パスワード変更 ログアウト ヘルプ

医薬品を新規に登録する: 医薬品登録画面へ 登録医薬品件数: 3件

表示する医薬品を絞り込む: 一般名・販売名 コメント検索

薬効分類 選択してください 投与経路 選択してください

☐ 緊急安全性情報 ☐ クラス回収 ☐ 添付文書改訂指示中 ☐ 安全性速報

☐ お気に入り表示(0件)

絞り込み 絞り込み条件クリア

登録医薬品一覧

全てチェック 全チェック解除 お気に入り保存

1-3件表示/3件中 1/1 100件ずつ表示 表示項目設定 CSV出力

お気に入り	発出情報	販売名	一般名	薬効分類	投与経路	問い合わせ先	添文情報	IF	患者向ガイド	重鑑マニュアル	コメント	製造販売業者名等	削除
☐	(緊改)	◇◇錠5mg	◇◇塩酸塩	呼吸器官用薬 鎮咳剤	内	◇◇株式会社	Q	-	-	Q	- [編集]	製造販売元/◇◇株式会社 販売元/◇◇株式会社	☐
☐		□□錠10mg	□□□	循環器官用薬 血圧降下剤	内	□□株式会社	改訂済 Q	Q	Q	Q	- [編集]	製造販売元/□□株式会社 販売元/□□株式会社	☐
☐	(回)	△△液0.2%	△△硫酸塩	呼吸器官用薬 気管支拡張剤	内	△△株式会社	Q	Q	Q	Q	- [編集]	製造販売元/△△株式会社 販売元/△△株式会社	☐

1-3件表示/3件中 1/1 100件ずつ表示 表示項目設定 CSV出力

前回ログイン: 2012/03/06 19:18:45 パスワード変更日: 2012/01/20 18:02:28 前回ログアウト: 2012/03/06 19:14:18

3. マイ医薬品集作成サービスの登録方法

マイ医薬品集作成サービスは、PMDAメディナビの付加機能であるため、サービスを受けるには、PMDAメディナビとマイ医薬品集作成サービスの2つの登録が必要です。登録はいずれも無料で、どなたでも登録できます。

PMDAメディナビのご登録がお済みでない方は、PMDAメディナビのページ (<http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>) から、PMDAメディナビの登録をまず行ってください。

PMDAメディナビのご登録がお済みの方は、「マイ医薬品集」で検索いただき、マイ医薬品集作成サービス (<http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-miyaku.html>) から、マイ医薬品集作成サービスの登録を行ってください。

4. PMDAメディナビの現状と安全対策への活用へのお願い

現在、我が国の病院・診療所・薬局の数は合計約23万施設といわれていますが、平成24年2月20日現在のPMDAメディナビ登録者数は51,107人(登録者の勤務先別の分類では、病院勤務者12,277人、一般診療所勤務者6,372人、歯科診療所勤務者3,665人、薬局勤務者11,580人、その他(医薬品・医療機器の製造販売業者、医薬品卸売販売業者などの勤務者)17,213人。同一の勤務先で複数人が登録している場合もあります)となっており、特に診療所、薬局の勤務者において、更に登録が期待されます。

平成 24 年度の診療報酬改定では、調剤報酬の基準調剤加算の施設基準と医科診療報酬の病棟薬剤業務実施加算の留意事項に情報収集の手段として PMDA メディナビが記載されました。

基準調剤加算の施設基準(抜粋)

薬局内にコンピューターを設置し、医薬品医療機器情報配信サービス(PMDA メディナビ)によるなど、インターネットを通じて常に最新の医薬品緊急安全性情報、医薬品・医療機器等安全性情報等の医薬品情報の収集を行い、保険薬剤師に周知していること。

病棟薬剤業務実施加算の留意事項(抜粋)

医薬品医療機器情報配信サービス(PMDA メディナビ)によるなど、インターネットを通じて常に最新の医薬品緊急安全性情報、医薬品・医療機器等安全性情報等の医薬品情報の収集を行うとともに、重要な医薬品情報については、医療従事者へ周知していること。

PMDAメディナビをより多くの医療関係者の皆様にご活用いただくため、平成24年1月より登録時のパスワードの廃止を行い、より簡単に登録できるよう改善しましたが、PMDAメディナビをより使いやすく、より分かりやすいサービスにするよう引き続き改善に努めていきます。

医薬品安全管理責任者及び医療機器安全管理責任者の方はもちろん、医師、歯科医師、薬剤師、看護師、臨床工学技士の方など、より多くの方に PMDA メディナビ、マイ医薬品集作成サービスにご登録いただき、医薬品等の安全対策に積極的にご活用いただきますよう、お願いします。

3

重要な副作用等に関する情報

平成 24 年 2 月 14 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 モンテルカストナトリウム

販売名(会社名)	キプレス錠5mg(杏林製薬), シングレア錠10mg, 同細粒4mg, 同チュアブル錠5mg(MSD)
薬効分類等	その他のアレルギー用薬
効能・効果	気管支喘息 アレルギー性鼻炎(細粒, チュアブル錠除く)

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用(重大な副作用)]

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens- Johnson 症候群), 多形紅斑: 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 多形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。

〈参考〉直近約3年間(平成20年4月1日～平成23年12月4日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

・中毒性表皮壊死融解症: 1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634万人(平成23年)

販売開始: 平成13年8月(チュアブル錠5mg)

平成19年10月(細粒4mg)

平成 20 年 4 月(錠 10mg)

2 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)	ビジクリア配合錠(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]

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。特に、高血圧症の高齢者には、本剤を投与しないこと。

- ・高齢者
- ・高血圧症の患者
- ・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

[禁忌]

高血圧症の高齢者

[慎重投与]

高血圧症の患者

[高齢者への投与]

高齢者において、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。特に、高血圧症の高齢者には、本剤を投与しないこと。

〈参考〉直近約8ヵ月間(平成23年3月28日～平成23年11月25日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

- ・急性腎不全関連症例：6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6万人(平成23年2月～平成24年1月)

販売開始：平成19年6月

4

使用上の注意の改訂について (その234)

平成 24 年 2 月 14 日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意(本号の「3 重要な副作用等に関する情報」で紹介したものを除く。)について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

1. 〈他に分類されない代謝性医薬品〉

レフルノミド

[販売名]

アラバ錠 10mg【処方医限定】【患限】、同錠 100mg【処方医限定】【患限】(サノフィ・アベンティス)

[禁 忌]

活動性結核の患者

[慎重投与]

結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線検査上結核治癒所見のある患者)

[重要な基本的注意]

B型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、C型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロンγ応答測定(クオンティフェロン)等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。

- 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- 3) ツベルクリン反応検査やインターフェロンγ応答測定(クオンティフェロン)等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

〔副作用(重大な副作用)〕

感染症: 重篤な感染症(肺炎(カリニ肺炎を含む)、敗血症等)があらわれることがある。致死的な感染症、敗血症、日和見感染が報告されており、また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化も報告されているので、患者の全身状態を十分に観察し、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。なお、薬物除去法を実施する場合には、経口の抗生物質製剤は吸収が阻害されるおそれがあるため、注射剤を使用すること。

結核: 結核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。

2. 〈解熱鎮痛消炎剤〉

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(経口剤)

〔販売名〕

ノイロトロピン錠 4 単位(日本臓器製薬)

〔副作用(重大な副作用)〕

肝機能障害、黄疸: AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

本薬の注射剤において、ショック、アナフィラキシー様症状があらわれたとの報告があるので、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。

3. 〈解熱鎮痛消炎剤〉

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(注射剤)

〔販売名〕

ノイロトロピン注射液 3.6 単位(日本臓器製薬)

〔副作用(重大な副作用)〕

ショック、アナフィラキシー様症状: ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、脈拍の異常、胸痛、呼吸困難、血圧低下、意識喪失、発赤、そう痒感等の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。

肝機能障害、黄疸: AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 〈解毒剤〉

デフェラシロクス

〔販売名〕

エクジェイド懸濁用錠 125mg 【患限】(ノバルティスファーマ)

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

高度(Child-Pugh 分類クラス C)の肝機能障害のある患者への投与は避けることが望ましい。なお、中等度(Child-Pugh 分類クラス B)の肝機能障害のある患者では、開始用量を約半量に減量すること。

5. 〈抗ウイルス剤〉

リトナビル

[販売名]

ノービア錠 100mg 【患限】(アボットジャパン)

[副作用(重大な副作用)]

過敏症：アナフィラキシー，蕁麻疹，皮疹，気管支痙攣，血管性浮腫を含む過敏症状があらわれることがある。

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)，皮膚粘膜眼症候群(Stevens- Johnson 症候群)：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群があらわれることがある。

【2】添付文書の改訂（自主改訂）

【2】-1 今回改訂の医薬品

薬効分類番号	商品名	①警告	②禁忌	③効能効果	④効能効果（注意）	⑤用法・用量	⑥用法用量（注意）	⑦原則禁忌	⑧慎重投与	⑨重要な基本的注意	⑩相互作用（禁忌）	⑪相互作用（注意）	⑫副作用	⑬重大な副作用	⑭高齢者投与	⑮妊産婦授乳婦投与	⑯小児投与	⑰過量投与	⑱適用上の注意	⑲薬物動態	⑳その他	改訂年月日
112	エスクレ坐剤250、500																	○				H24.3
114	カロナール錠200																				○	H24.3
	ノイロトロピン錠4単位											○								○		H24.3
117	ロナセン錠4mg												○	○								H24.3
212	シベノール錠50mg		○								○				○							H24.3
	プロノン錠150mg		○								○											H24.3
394	フェブリク錠20mmg												○	○								H24.3
396	メトグルコ錠250mg									○		○										H24.3
399	エンブレル皮下注25mgシリンジ【患限】、50mgシリンジ【患限】			○									○	○								H24.3
	エンブレル皮下注用25mg			○									○	○								H24.3
424	パクリタキセル点滴静注液30mg「サンド」、100mg「サンド」			○		○	○			○			○									H24.3
	ラステットSカプセル25mg	○		○	○					○												H24.3
	カルボプラチン点滴静注液150mg「サンド」【患限】、450mg「サンド」【患限】			○		○	○			○												H24.3
629	ミコシスト静注液0.2%			○		○	○										○					H24.3
634	献血アルブミン25%静注12.5g/50mL「ベネシス」									○												H24.3

【2】－2 添付文書改訂の内容

112 催眠鎮静剤・抗不安剤

エスクレ坐剤250、500

【過量投与】

○(迫)

徴候、症状

呼吸抑制、徐脈、血圧低下が認められることがある。

(「重要な基本的注意」の項参照)

処置

呼吸、脈拍、血圧、経皮的動脈血酸素飽和度の監視を行うとともに、気道の確保等の適切な処置を行うこと。血液透析、血液灌流が有効であったとの報告もある。

114 解熱鎮痛消炎剤

カロナール錠200

【その他の注意】

○(改)

類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。

ノイロトロピン錠4単位

【相互作用(併注)】

○(削)

麻薬性鎮痛薬、ベンズアゾシン系鎮痛薬、三環系抗うつ薬、バルビツール系静脈注射用麻酔薬、局所麻酔薬との併用については、動物実験報告のみで臨床報告が存在しないこと、解熱鎮痛消炎薬との併用については、効能外(癌性疼痛)かつ用量外(3～10倍量)の臨床報告であること、マイナートランキライザーとの併用については、効能外(麻酔時)かつ用量外(3～12倍量)の臨床報告であることから削除した。

【薬物動態】

○(迫)

薬物代謝酵素

本剤はCYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP4A11の基質となる種々の薬物の代謝に影響を与えないこと、またCYP2E1、CYP3A4により代謝される併用薬物との相互作用が起こる可能性は極めて低いことが示唆されている(in vitro試験)。

117 精神神経用剤

ロナセン錠4mg

【重大な副作用】

○(迫)

4. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

8. 肝機能障害(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の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するなど適切な処置を行うこと

【重大な副作用(類薬)】

○(削)

1. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)

他の抗精神病薬で、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれたとの報告があるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

○(改)

眼(5%以上又は頻度不明)

羞明

内分泌(5%未満)

勃起不全

その他(5%未満)

低体温

212 不整脈用剤

シベノール錠50mg

【禁忌】

○(改)

5. バルデナフィル塩酸塩水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、トレミフェンクエン酸塩又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者

【相互作用(併禁)】

○(迫)

薬剤名等

フィンゴリモド塩酸塩(イムセラ、ジレニア)

臨床症状・措置方法

心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)、QT延長を
起こすおそれがある。

機序・危険因子

本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させる
おそれがあるため、併用により相加的に作用が増
強するおそれがある。

【高齢者】

○(改)

高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、
また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現し
やすいので、定期的に心電図検査等を行い、PQの延
長、QRS幅の増大、QTの延長、徐脈、血圧低下等の異
常所見が認められた場合には、直ちに減量又は投与
を中止すること。

プロノン錠150mg

【禁忌】

○(改)

3. リトナビル、ミラベグロン又はテラプレビルを投
与中の患者

【相互作用(併禁)】

○(追)

テラプレビル(テラビック)

臨床症状・措置方法

重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象(不整脈、
血液障害、血管攣縮等)が起こるおそれがある。

機序・危険因子

テラプレビルのチトクロームP450に対する阻害作用
により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇し、
作用の増強や相加的なQT延長を起こすおそれがある。

394 痛風治療剤

フェブリク錠20mg

【重大な副作用】

○(改)

1. 肝機能障害(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う肝機能障害があ
らわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検
査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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。

2. 過敏症(頻度不明)

全身性皮疹、発疹などの過敏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

合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

○(改)

皮膚(頻度不明)

蕁麻疹

皮膚(1%未満)

発疹、そう痒症

腎及び尿路(1%未満)

β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中 β 2ミ
クログロブリン増加、血中クレアチニン増加、血中
尿素増加

396 糖尿病用剤

メトグルコ錠250mg

【重要な基本的注意】

○(改)

4. 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の
排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開
始前及び投与中は以下の点に注意すること。〔「高
齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕

(1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否
や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや
血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔国
内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン
値男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった(「臨床
成績」の項参照)。〕

(2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過
観察が必要な場合にはより頻回に腎機能(eGFR、血清
クレアチニン等)を確認し、腎機能の悪化が認められ
た場合には、投与の中止や減量を行うこと。

【相互作用(併注)】

○(改)

2) 血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等

インスリン製剤

スルホニルウレア剤

速効型インスリン分泌促進薬

α -グルコシダーゼ阻害剤

チアゾリジン系薬剤

DPP-4阻害剤

GLP-1受容体作動薬

399 他に分類されない代謝性医薬品

エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL【患限】、50mgシリンジ1.0mL【患限】

【効能・効果】

○(改)

既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

【重大な副作用】

○(改)

1. 敗血症(0.2%)、肺炎(ニューモシスチス肺炎を含む)(1.5%)、真菌感染症(0.2%)等の日和見感染症(2.6%)

4. 重篤な血液障害(0.9%)

8. 肝機能障害(3.1%)

【その他の副作用】

○(追)

8. 消化器(0.1~1%未満)
胃部不快感、消化性潰瘍

○(削)

8. 消化器(0.1%未満)
消化性潰瘍、胃部不快感

【副作用】

○(改)

副作用等発現状況の概要

関節リウマチ

<国内臨床試験成績>

本剤の10mg及び25mg、週2回投与ならびに本剤の25mg及び50mg週1回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象660例中448例(67.9%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症282例(42.7%)、注射部位反応156例(23.6%)、発疹106例(16.1%)、そう痒症26例(3.9%)、頭痛25例(3.8%)、浮動性めまい21例(3.2%)、下痢21例(3.2%)等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇34例(5.2%)、AST(GOT)上昇25例(3.8%)等であった。(週2回投与 2008年5月集計時、一変承認時)

エンブレル皮下注用25mg【患限】

【効能・効果】

○(改)

既存治療で効果不十分な下記疾患

関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)
多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

【重大な副作用】

○(改)

1. 敗血症(0.2%)、肺炎(ニューモシスチス肺炎を含む)(1.5%)、真菌感染症(0.2%)等の日和見感染症(2.6%)

4. 重篤な血液障害(0.9%)

8. 肝機能障害(3.1%)

【その他の副作用】

○(追)

8. 消化器(0.1~1%未満)
胃部不快感、消化性潰瘍

○(削)

8. 消化器(0.1%未満)
消化性潰瘍、胃部不快感

【副作用】

○(改)

副作用等発現状況の概要

関節リウマチ

<国内臨床試験成績>

本剤の10mg及び25mg、週2回投与ならびに本剤の25mg及び50mg週1回投与を検討した国内の臨床試験において、安全性評価対象660例中448例(67.9%)に副作用が認められ、その主なものは、感染症282例(42.7%)、注射部位反応156例(23.6%)、発疹106例(16.1%)、そう痒症26例(3.9%)、頭痛25例(3.8%)、浮動性めまい21例(3.2%)、下痢21例(3.2%)等であった。また臨床検査値異常変動は、ALT(GPT)上昇34例(5.2%)、AST(GOT)上昇25例(3.8%)等であった。(週2回投与 2008年5月集計時、一変承認時)

424 抗腫瘍性植物成分製剤

パクリタキセル点滴静注液30mg「サンド」、100mg「サンド」

【効能・効果】

○(改)

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌

【用法・用量】

○(改)

卵巣癌にはA法又はカルボプラチンとの併用でC法を使用する。

再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。

進行又は再発の子宮頸癌にはシスプラチンとの併用において、D法を使用する。

C法

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回80mg/m²(体表面積)を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

D法

通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回135mg/m²(体表面積)を24時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

【用法・用量（使用上の注意）】

○(改)

1. 投与時

(1) 本剤投与時、A法では500mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、3時間かけて点滴静注すること。B法及びC法では250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、1時間かけて点滴静注すること。D法では12時間ごとの2回に分けて調製及び投与すること。本剤投与量の半量を250mLの5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、12時間かけて点滴静注する。これを1回分として、2回連続して投与する。

2. 前投薬

(2) B法、C法及びD法

【重要な基本的注意】

○(迫)

11. 頭頸部癌、食道癌、血管肉腫、子宮頸癌、卵巣癌(C法)に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」等)を熟読すること。

【その他の副作用】

○(改)

筋骨格

頻度不明

関節痛、筋肉痛、筋力低下、骨痛、背部痛、頸部痛、腰痛

ラストレットSカプセル25mg

【警告】

○(迫)

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十

分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【効能・効果】

○(迫)

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

【効能・効果(使用上の注意)】

○(迫)

卵巣癌に対して本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

○(迫)

がん化学療法後に増悪した卵巣癌

エトポシドとして、通常成人1日50mg/m²を21日間連続経口投与し、1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

【重要な基本的注意】

○(迫)

7. 卵巣癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：エトポシド(卵巣癌)」等)を熟読すること。

429 その他の腫瘍用薬

カルボプラチン点滴静注液150mg「サンド」【患限】、450mg「サンド」【患限】

【効能・効果】

○(迫)

乳癌

【用法・用量】

○(改)

1. 頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌の場合

通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。

2. 乳癌の場合

トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはカルボ

プラチンとして、1日1回300～400mg/m²(体表面積)を投与し、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。
なお、投与量は、患者の状態により適宜減ずる。

3. 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫)に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合

(1) 神経芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍、再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
イホスファミドとエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして635mg/m²(体表面積)を1日間点滴静注又は400mg/m²(体表面積)を2日間点滴静注し、少なくとも3～4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。
また、1歳未満もしくは体重10kg未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。

(2) 網膜芽腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
ビンクリスチン硫酸塩とエトポシドとの併用療法において、カルボプラチンの投与量及び投与方法は、カルボプラチンとして560mg/m²(体表面積)を1日間点滴静注し、少なくとも3～4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
ただし、36ヵ月齢以下の患児にはカルボプラチンを18.6mg/kgとする。
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。

【用法・用量(使用上の注意)】

○(迫)

1. 乳癌患者に本剤を投与する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

【重要な基本的注意】

○(迫)

8. 乳癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:カルボプラチン(乳癌)」等)を熟読すること。

629 その他の化学療法剤

ミコシスト静注液0.2%

【効能・効果】

○(迫)

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【用法・用量】

○(迫)

成人

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
成人には、フルコナゾールとして400mgを1日1回静脈内に投与する。

小児

カンジダ症

通常、小児にはフルコナゾールとして3mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

クリプトコッカス症

通常、小児にはフルコナゾールとして3～6mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として12mg/kgまで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

小児には、フルコナゾールとして12mg/kgを1日1回静脈内に投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1日量として400mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間ごとに投与する。

生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間ごとに投与する。

【用法・用量(使用上の注意)】

○(迫)

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

(1) 好中球減少症が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。

(2) 好中球数が1000/mm³を超えてから7日間投与することが望ましい。

【小児】

○(改)

新生児においては、腎機能が未熟なため血中濃度半減期が延長することから、投与間隔に留意すること。

634 血液製剤類

献血アルブミン25%静注12.5g/50mL「ベネシス」

【重要な基本的注意】

○(改)

本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-I抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohnの低温エタノール分画で得た画分から人アルブミンを精製し、アルブミン濃度25w/v%に調整した製剤であり、ウイルス不活化・除去を目的として、製造工程において60℃、10時間の液状加熱処理及びウイルス除去膜によるろ過処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。

(1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。

(2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。

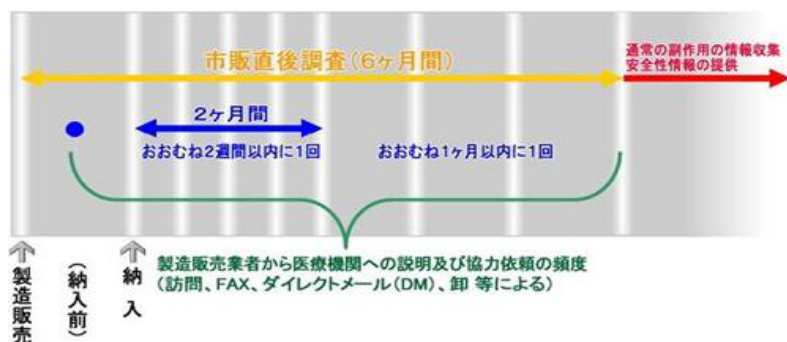
【3】市販直後調査対象品目(院内採用薬)

市販直後調査とは・・・

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す。

現在実施中の市販直後調査については下記の通りです。

副作用・感染症の報告については薬剤部DI室(内線6108)にご連絡ください。



商品名 会社名	一般名	調査開始日	備考
アレロック顆粒0.5% 協和発酵キリン	オロパタジン塩酸塩	平成23年11月15日	用法 「小児(2歳以上7歳未満)」
ロタリックス内用液 グラクソ・スミスクライン	経口弱毒生 ヒトロタウイルスワクチン	平成23年11月21日	
ベセルナクリーム5% 持田製薬	イミキモド	平成23年11月25日	効能 「日光角化症(顔面又は禿頭部に限る)」
テリボン皮下注用56.5μg 旭化成ファーマ	テリパラチド酢酸塩	平成23年11月25日	
フェソロデックス筋注250mg アストラゼネカ	フルベストラント	平成23年11月25日	
モディオダール錠100mg 田辺三菱製薬	モダフィニル	平成23年11月25日	効能 「持続陽圧呼吸 (CPAP)療法等による 気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性 睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」
テラビック錠250mg 田辺三菱製薬	テラプレビル	平成23年11月28日	
イムセラカプセル0.5mg 田辺三菱製薬	フィンゴリモド塩酸塩	平成23年11月28日	
ジスロマック点滴静注用500mg ファイザー	アジスロマイシン水和物	平成23年12月7日	
プロイメンド点滴静注用150mg 小野薬品工業	ホスアプレピタントメグルミン	平成23年12月9日	
アフニトール錠5mg ノバルティスファーマ	エベロリムス	平成23年12月22日	効能 「膵神経内分泌腫瘍」
サーティカン錠0.25mg ノバルティスファーマ	エベロリムス	平成23年12月22日	効能 「腎移植における拒絶反応の抑制」

オノンドライシロップ10% 小野薬品工業	プランルカスト水和物	平成23年12月22日	効能 「アレルギー性鼻炎」
ペグイントロン皮下注用 50 μ g/0.5mL, 100 μ g/0.5mL MSD	ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	平成23年12月22日	効能 「リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」
レベトールカプセル200mg MSD	リバビリン	平成23年12月22日	効能 「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C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」
ムコスタ点眼液UD2% 大塚製薬	レバミピド	平成24年1月5日	
タコシール組織接着用シート 9.5cm×4.8cm(レギュラーサイズ) 4.8cm×4.8cm(ハーフサイズ) 3.0cm×2.5cm(スモールサイズ) CSLベーリング	ヒトフィブリノゲン・トロンビン画分	平成24年1月17日	
ホストイン静注750mg エーザイ	ホスフェニトインナトリウム水和物	平成24年1月17日	
エビリファイ錠3mg, 6mg, 内用液0.1 % 大塚製薬	アリピプラゾール	平成24年1月18日	効能 「双極性障害における躁症状の改善」
サインバルタカプセル20mg 塩野義製薬	デュロキセチン塩酸塩	平成24年2月22日	効能 「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」

【4】Q&A 不眠症について

不眠症は、夜間の睡眠困難のため、日中の眠気、集中力低下、全身倦怠感などが出現し、QOL が低下した状態をいいます。不眠の原因はさまざま、いくつかの原因が重複して存在することも少なくありません。適切な治療を行うためには鑑別診断を行う必要があります。

生理的原因



不規則な生活習慣、
寝室環境 など

身体的原因



痛み、かゆみ、
頻尿、咳 など

薬理学的原因



降圧薬、ステロイド、
インターフェロンなど

精神医学的原因



うつ病、神経症など

心理学的原因



心理的要因、緊張の高まり

Q. 不眠症の対策は？

A. 不眠症は上記のように様々な要因によって引き起こされます。不眠症の対策としては、むやみに催眠薬を使用するのではなく、それを引き起こしている原因を取り除くことが第一です。生活習慣の改善や、原疾患の治療で対処できない場合は、催眠薬を使用します。

Q. 催眠薬にはどんな種類がありますか？

A. 薬物の構造と、作用時間によって分類されます。

最も代表的なものは、「ベンゾジアゼピン系薬物（BZ系）」と呼ばれるもので、汎用されるマイスリーやレンドルミンが含まれます。「バルビツール酸誘導体（BAL）」や、これらに分類されないその他の薬剤もあります。

作用時間は、薬の半減期によって、超短期作用型、短期作用型、中期作用型、長期作用型、超長期作用型に分類されます。

Q. それぞれの特徴は？

A. バルビツール酸誘導体（当院採用薬：ラボナ錠）は、最も歴史の長い催眠薬の一つであり、以前は汎用されていましたが、強い依存性や過量による急性中毒などの欠点があり、現在では催眠薬としてではなく主として抗けいれん薬、静脈麻酔薬として使用されます。

ベンゾジアゼピン系薬剤（当院採用薬：レンドルミンD錠など）は入眠潜時の短縮、入眠後の覚醒回数と時間の

減少、全睡眠時間の延長が共通して現れます。バルビツール酸誘導体と比較して、①REM 睡眠の抑制が少ない、②薬物耐性、薬物相互作用が少ない、③薬物依存の起こる可能性が少ない、④安全性が高く致命的な中毒が起こらない、などの利点があり、現在最も汎用されている催眠薬です。

分類に属さないその他の薬剤の中で、よく使用されるロゼレム錠は、睡眠-覚醒の生体リズムに働きかける「メラトニン」という物質の類似化合物であり、副作用が少ないのが特徴です。ベンゾジアゼピン系薬剤やバルビツール酸誘導体の多く向精神薬に分類されているのに対し、ロゼレム錠は向精神薬・習慣性のある薬剤に該当しない薬剤として承認されています。

Q. 高齢者への投与量は？

A. 催眠薬は、基本的に高齢者に対しては慎重投与となっています。使用する際には、原則少量より投与を開始します。表に、当院採用の不眠症治療薬の分類と投与量をまとめましたので参照してください。

表 当院採用の不眠症治療薬

作用時間	分類	商品名	剤形	規格	常用量	高齢者
超短期	BZ 系	マイスリー	錠	10mg	5～10mg	5mg
		アモバン	錠	10mg	7.5～10mg	3.75mg
短期	BZ 系	デパス	錠	0.5mg 1mg	1～3mg	～1.5mg
	その他	ロゼレム	錠	8mg	8mg	*
		トリクロリール	シロップ	10%	1～2g	*
中期	BZ 系	レンドルミン D	錠	0.25mg	0.25mg	*
		ロヒプノール	錠	1mg	0.5～2mg	～1mg
	BAL	ラボナ	錠	50mg	50～100mg	*
長期	BZ 系	ユーロジン	錠	2mg	1～4mg	*
超長期	その他	ドラール	錠	15mg	20mg	*

*：添付文書上に用量の記載なし。少量から開始する。

Q. 催眠薬の注意すべき副作用は？

A. 催眠薬に特徴的な副作用と注意点を紹介します。

一過性前向性健忘

就寝前や中途覚醒時の出来事を覚えていないという症状です。一過性前向性健忘を防ぐためにも、途中で起きて何か行う事がある場合などは服用を避けた方がよいです。前向性健忘は作用時間の短い薬剤で現れやすく、特にアルコールとの併用は避けるべきです。

反跳性不眠

短時間型薬剤では、急に連用を中止すると反跳性不眠となることがあるので、退薬は徐々に行います。長期型の薬剤では、半減期が長いため、急に中止しても反跳性不眠にはなりにくいとされています。

持ち越し効果(hangover)

連用中は特に長期型では蓄積する可能性があり、薬物の作用が朝まで持続し、眠気が残って日中の活動に支障をきたす（持ち越し効果）原因になります。高用量では過鎮静が起こっていないか確認します。

筋弛緩用を併せ持つ薬剤が多いため、特に高齢者では転倒に注意する必要があります。

Q. 催眠薬の作用機序は？

A. 作用機序は系統によって異なります。今回は、汎用されているベンゾジアセピン系薬剤およびロゼレム錠の作用機序について説明します。

・ベンゾジアセピン系薬剤

中枢ベンゾジアセピン受容体に作用し、GABA_A系の抑制機構を増強し、催眠鎮静作用を示します。

中枢神経系でのベンゾジアセピン受容体には2つのサブタイプがあり、 $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 受容体と呼ばれます。 $\omega 1$ 受容体は主に催眠作用に関与すると考えられており、脳内では小脳に多く分布しています。一方、 $\omega 2$ 受容体は抗不安作用、筋弛緩作用に関与するとされ、脊髄に多く分布します。また、大脳皮質では、 $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 受容体がほぼ均等に分布しています。

ベンゾジアセピン系薬剤はこれらの $\omega 1$ 、 $\omega 2$ 受容体に作用することによって、催眠、鎮静、抗不安作用を表すといわれています。

・ロゼレム錠

メラトニン受容体に作用し、催眠作用を示します。

メラトニンは睡眠覚醒リズムに関与するメラトニン受容体(1型および2型)に作用し、睡眠中枢を優位に導くことで睡眠を誘発し、副交感神経を優位に保つことにより自律神経を抑制します。このように、メラトニンによる催眠作用は覚醒中枢の抑制によるものではなく、視交叉上核を介して間接的に睡眠中枢を賦活、すなわち、覚醒中枢と睡眠中枢の優位性を変化させることによるものであると考えられています。

(参考：各種インタビューフォーム、今日の治療指針2011)

【5】インシデント事例からの注意喚起

2012年3月の院内インシデント報告事例の中から、医薬品を安全に使用するために注意すべき事例などを挙げています。

持参薬に関連した投与間違い

2010年10月より持参薬オーダが開始となり、持参薬内容は、処方オーダの持参薬区分で参照できるようになりました。鑑別後は、持参薬チェックシート(病棟送付用)およびカルテ控えを添付し、病棟に送付しています。持参薬は、当院採用でない薬剤も多く、また患者さんにより管理の仕方も異なることから、間違いに繋がりと考えられます。

投薬間違いの防止のために、3月より、チェックシートには薬剤の識別コードも記載されるようになりました。持参薬内容を確認する際は、チェックシートも必ず確認していただきますよう宜しくお願い致します。

持参薬チェックシート

01260 20 No. 000020 1/1

科 名	整形外科	病棟部署	2階東	病室	06	投薬開始日	2012. 3. 31	朝
患者番号	03082543	持参薬登録	薬剤部	処方日		2012. 3. 30	12:05	
フリガナ 患者氏名	[REDACTED]		性別	女	生年月日 年 月 日	1934. 04. 29 77歳11ヶ月	身長 139.00 cm	2012/03/23
					体重	36.00 kg	2012/03/23	

端末No. YAK-DI-N2 2012. 3. 30 12:06

- (内服薬)
● **アムロジピン錠30** 3錠
t 422
1日3回 朝・昼・夕食後直前 36日分
- (内服薬)
● バナールNカプセル100mg 3カプセル
Tw. NE ユベランNカプセル100mg
1日3回 朝・昼・夕食後30分 47日分
- (内服薬)
● セルベックスカプセル50mg 3カプセル
SX50E セルベックス細粒50mg/包
1日3回 朝・昼・夕食後30分 46日分
- (内服薬)
● アムロジピンOD錠5mg「タイヨー」 1錠
t 2 アムロジピンOD錠5mg【割】
1日1回 朝食後30分 43日分
- (内服薬)
● カルネート錠5mg 1錠
Tw 124 レニベース錠「2.5mg」(院外)、レニベース錠「5mg」
1日1回 朝食後30分 44日分
- (内服薬)
● オブランゼ錠10 1錠
t 422 オメプラール錠20、オメプラゾン錠10mg
1日1回 夕食後30分 46日分

※使用上注意が必要な薬剤
★糖尿病薬があります。血糖値対策ができていますか確認をお願いします。

体表面積 1.179 m²

検査日	12/03/19
BUN	9.9
Cr	0.46
AST	30.4
ALT	15.1
K	3.93
e-GFR	96.4
CCr	58.2

「青字は院内採用薬品です」
「●印は院内非採用薬品です」

● オブランゼ錠10 1錠
t 422 オメプラール錠20、オメプラゾン錠10mg

● オブランゼ錠10 1錠
t 422 オメプラール錠20、オメプラゾン錠10mg

持参薬の管理方法は様々であり、このように、きちんと整理されていない場合も少なくありません。



自分で1回分ずつ小分けしている
⇒小分け間違いも多くみられ、実際の処方内容がわからない



市販のケースに全て移し変えている
⇒服用状況や服用方法が全くわからない
使用期限切れや薬剤の劣化もみられる

持参薬の鑑別は、安全な投薬のために必要です。鑑別の際には、相互作用や重複投与などの問題についても確認を行っています。おくすり手帳や薬剤情報提供用紙・紹介状などを添付していただき、持参薬鑑別をより有用なものにしていきたいと思えます。

【6】医薬品に関わる医療安全情報

詳細は日本医療機能評価機構 HP をご参照ください。

医療安全情報 No.64 http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_64.pdf



2011年に提供した 医療安全情報

2011年1月～12月に医療安全情報No.50～No.61を毎月1回提供いたしました。
今一度ご確認ください。

番号	タイトル
No.50	★手術部位の左右の取り違い(第2報)
No.51	★ワルファリンカリウムの内服状況や凝固機能の把握不足
No.52	2010年に提供した医療安全情報
No.53	病理診断時の検体取り違い
No.54	★体位変換時の気管・気管切開チューブの偶発的な抜去
No.55	2006年から2009年に提供した医療安全情報
No.56	MRI検査時の高周波電流のループによる熱傷
No.57	★PTPシートの誤飲
No.58	★皮下用ポート及びカテーテルの断裂
No.59	★電気メスペンシルの誤った取り扱いによる熱傷
No.60	有効期間が過ぎた予防接種ワクチンの接種
No.61	併用禁忌の薬剤の投与

★のタイトルについては、提供後、2011年12月31日までに類似事例が発生しています。

◆以下の類似事例が発生しています。

No.50 手術部位の左右の取り違い(第2報)

脳挫傷後、CTの結果、右前頭部に急性硬膜下血腫を伴う脳ヘルニアと診断し、緊急手術となった。術者は単独で左前頭部にマーキングを行ってから消毒を始め、タイムアウトを行わないまま手術を開始した。手術後、瞳孔を確認したところ右が大きく、手術の左右間違いに気付いた。

No.54 体位変換時の気管・気管切開チューブの偶発的な抜去

人工呼吸器装着中の患者の体位を左側臥位にすることになった。人工呼吸器は患者の右側にあった。患者の左側にいた看護師Aは蛇管と患者の頭部を持ち、看護師Bは肩と腰を持った。そして、右側にいた看護師Cが背部を押して患者を左側臥位にした。その際、気管切開チューブの保持が不十分であったため気管切開チューブが抜けた。

No.57 PTPシートの誤飲

看護師は、内服薬をPTPシートのまま1錠ずつ切り離した状態でカップに入れ、オーバーテーブルに置いて退室した。その後、患者から「薬を取り出さないまま飲んだ。喉がちくちく痛い」との訴えがあった。空袋を確認するとロキソニン1錠の空のPTPシートがなく、口腔内や咽頭、喉頭にも見当たらなかった。当直医が診察後、緊急内視鏡にて、食道入口部にPTPシートに入ったロキソニンを確認し、摘出した。

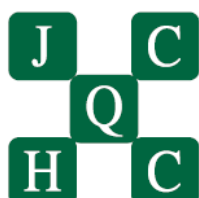
◆他の類似事例につきましては、平成23年年報に掲載いたします。

※この医療安全情報は、医療事故情報収集等事業(厚生労働省補助事業)において収集された事例をもとに、当事業の一環として総合評価部会の専門家の意見に基づき、医療事故の発生予防、再発防止のために作成されたものです。当事業の趣旨等の詳細については、当機構ホームページに掲載されている報告書および年報をご覧ください。

<http://www.med-safe.jp/>

※この情報の作成にあたり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。

※この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課したりするものではありません。



公益財団法人 日本医療機能評価機構 医療事故防止事業部

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-4-17 東洋ビル

電話：03-5217-0252(直通) FAX：03-5217-0253(直通)

<http://www.jcqhc.or.jp/>