

各科診療科長
各科診療科副科長
各医局長 殿
各看護師長

Drug Information News

平成26年9月24日

NO.255

目次

【1】	医薬品・医療機器等安全性情報NO.315 -----	P1
	＊新医薬品の市販直後の安全対策について	
	＊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 -----	P9
【3】	市販直後調査対象品目(院内採用薬) -----	P10
【4】	Q&A SGLT2阻害薬について -----	P11
【5】	インシデント事例からの注意喚起 -----	P14



薬剤部HP (<http://www.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医薬品情報管理室

(内線:6108 E-mail:DI@oita-u.ac.jp)

【1】 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 315

*詳細はPMDA（医薬品医療機器総合機構）HP http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI315.pdf

1

新医薬品の市販直後の 安全対策について

1. はじめに

承認前に治験等から得られる医薬品等の安全性情報は、患者数、併用薬、合併症、年齢等の患者背景において限定されたものであり、特に新医薬品の市販後においては、その使用患者数が短期間に急激に増加し、使用患者の背景も多様化することから、承認前には捉えられなかった重篤な副作用等が出現したり、承認前には予測できなかった頻度等で副作用等が発現したりするおそれがあります。このため、医薬品等の市販後安全対策においては、医療現場で発生した副作用等の情報をいかに迅速かつ正確に収集するかが重要であり、薬事法において、製造販売業者等及び医薬関係者からの副作用報告制度が設けられています（薬事法第77条の4の2）。本稿では、新医薬品の市販直後に安全性に関する情報を迅速に収集し、必要な安全対策を実施するための制度として、製造販売業者が実施する「市販直後調査」及び厚生労働省が実施する「市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）」について紹介します。

2. 市販直後調査について

2-1. 市販直後調査の目的

「市販直後調査」は、新医薬品の販売開始後（効能・効果の追加時等は承認後）6ヶ月間、診療において当該医薬品の適正使用を促し、必要な副作用等に関する情報を迅速に把握するために製造販売業者が実施するものであり、「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（平成16年厚生労働省令第135号）」にて定められた調査です。新医薬品の承認審査の過程において市販直後調査が必要であると判断された場合、個々の医薬品の承認の条件として付されています。

市販直後調査は、使用成績調査、製造販売後臨床試験等のように、症例の登録を行い予め決められた事項について実施する調査ではなく、薬事法第77条の3第1項等に基づく適正使用情報の収集・提供等の活動の一環として行われるものです。

【参考】過去に市販直後調査を扱った「医薬品・医療機器等安全性情報」

No. 170 http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI170d.html#1

No. 212 http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI212d.html#chapter3

2-2. 市販直後調査の実施方法

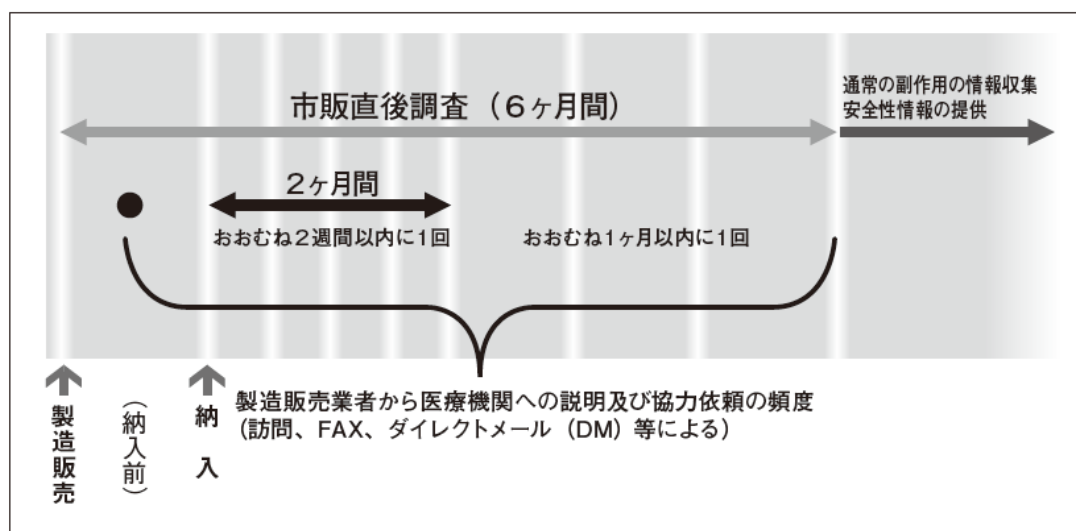
市販直後調査は、概ね次のように実施されます（図1）。

①製造販売業者は、その製造販売した医薬品を使用する医療機関に対し、原則として、納入前に次のような説明及び協力依頼を医薬情報担当者（以下、MR）により行います。納入前に実施できない場合は、納入前に文書で連絡の上、納入開始後2週間以内を目安としてMRによる説明及び協力依頼を行います。

【説明及び協力依頼等の内容】

- ・当該新医薬品が市販直後調査の対象であり、その期間中であること。
 - ・当該新医薬品を慎重に使用していただくとともに、因果関係が否定できない重篤な副作用等が発現した場合には速やかに当該企業に報告していただきたいこと。
- ②製造販売業者は、医療機関に対し、原則として、納入開始後2ヶ月間は、概ね2週間以内に1回の頻度で、その後も調査期間中は適切な頻度（概ね1ヶ月以内に1回）で、上記の2点についての説明及び協力依頼、また、必要に応じて注意喚起等を行います。
- ③製造販売業者は、本調査の実施状況等を報告書として所定の様式にとりまとめ、調査期間終了後2ヶ月以内に医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に提出します。

図1 市販直後調査の概要



2-3. 市販直後調査と安全対策

製造販売業者等は、重篤な副作用等の発生情報を医療機関等から入手した場合には、速やかに詳細情報の把握に努め、さらに薬事法の規定に基づきPMDAに副作用等症例報告を行います。こうして得られた副作用情報により、添付文書の改訂、医療機関への周知徹底などの安全対策措置を行った例を紹介します。

安全性速報（ブルーレター）は、緊急安全性情報（イエローレター）に準じ、一般的な使用上の注意の改訂よりも迅速な安全対策措置が必要な場合に、厚生労働省の指導の下、製造販売業者により作成・配布されます。最近5年度中に作成・配布された安全性速報8報のうち5報は市販直後調査期間中に発出されています（表1）。

表1 平成20年度以降に発出した安全性速報

販売名	注意喚起した副作用名	販売開始	安全性速報	安全性速報の発出が市販直後調査中かどうか
ネクスパール錠	①急性肺障害, 間質性肺炎 ②肝不全, 肝性脳症	H20.4 効能追加 H21.5	①H20.12.19 ②H21.11.18	①実施後 ②実施中
ビクトーザ皮下注	糖尿病性ケトアシドーシス, 高血糖	H22.6	H22.10.12	実施中
ブラザキサカプセル	重篤な出血	H23.3	H23.8.12	実施中
ランマーク皮下注	重篤な低カルシウム血症	H24.4	H24.9.11	実施中
ケアラム錠／コルベット錠	重篤な出血 (ワルファリンとの相互作用)	H24.9	H25.5.17	実施後
ヤーズ配合錠	血栓症	H22.11	H26.1.17	実施後
ゼプリオン水懸筋注	死亡(ただし, 因果関係は不明)	H25.11	H26.4.17	実施中

3. 市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）について

情報収集の複線化の観点から、厚生労働省は平成18年度から市販直後安全性情報収集事業を実施しています。本事業は、新たに承認された医薬品等のうち、新規性が高いものや国内外における使用経験が少ないもの等について、特に市販直後の安全性確保が必要と判断されることから、市販直後調査の期間に合わせて、原則として市販後6ヶ月間、使用状況や副作用等の発現状況等、臨床現場の情報を国が直接収集・評価するものです。1製品（成分）あたり概ね4～6医療機関にご協力いただき、各医療機関の医師及び薬剤師から、定期的に以下に掲げる情報等について報告をいただき、必要に応じて、安全確保措置、製造販売業者への指導等を実施しています。

- ・ 対象医薬品の使用状況及び副作用等の発現状況
- ・ 製造販売業者等による対象医薬品に関する情報提供活動の状況（市販直後調査の状況も含む）
- ・ 各医療機関内における安全管理情報の活用状況

事業終了後には、その概要を直近の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会に報告しています。平成26年7月時点でこれまで報告した医薬品は26成分であり、事業参加医療機関は149施設でした。厚生労働省より本事業への参加について連絡いたしました場合は、医薬品等の適正使用のため、御協力くださいますようお願い申し上げます。

4. おわりに

市販直後に未知の副作用が明らかになることは繰り返し起きています。適確に情報を収集し、必要な安全対策措置を行い、国民の保健衛生を確保・向上するため、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。医師、歯科医師、薬剤師等の医療関係者の方々におかれましては、引き続き、市販直後調査の趣旨について御理解を賜り、製造販売業者等が行う本調査に積極的に御協力いただきますよう重ねてお願い申し上げます。

なお、医薬品による重篤な副作用等を知った場合で、必要があると認めたときは、厚生労働省に直接御報告ください。

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度 <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>

市販直後調査の対象となる医薬品は、毎月の医薬品・医療機器等安全性情報の「市販直後調査の対象品目一覧」の項で紹介しているほか、次のPMDAのホームページでも「審査報告書」等へのリンクとともに一覧にまとめていますので御活用ください。

市販直後調査に関する情報 http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shihan_index.html

2

重要な副作用等に関する情報

平成26年7月8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します。

【1】茵陳蒿湯

販売名(会社名)	ツムラ茵陳蒿湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）
薬効分類等	漢方製剤
効能又は効果	尿量減少，やや便秘がちで比較的体力のあるものの次の諸症：黄疸，肝硬変症，ネフローゼ，じんましん，口内炎

《使用上の注意》

〔副作用（重大な副作用）〕

腸間膜静脈硬化症：長期投与により，腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。腹痛，下痢，便秘，腹部膨満等が繰り返しあらわれた場合，又は便潜血陽性になった場合には投与を中止し，CT，大腸内視鏡等の検査を実施するとともに，適切な処置を行うこと。なお，腸管切除術に至った症例も報告されている。

〈参 考〉

直近約3年2ヶ月間（平成23年4月～平成26年5月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

4例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約1.3万人（平成24年度）

販売開始：昭和61年10月

【2】シメプレビルナトリウム

販売名(会社名)	ソブリアードカプセル 100mg【科限】（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	抗ウイルス薬
効能又は効果	セログループ1（ジェノタイプⅠ（1a）又はⅡ（1b））のC型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 1) 血中HCV RNA量が高値の未治療患者 2) インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者

《使用上の注意》

[副作用(重大な副作用)]

敗血症：易感染性となり、重篤な感染症を誘発し敗血症に至ることがあるので、定期的な血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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。

脳出血：脳出血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6ヶ月間（販売開始～平成26年5月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。（本剤、ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）又は2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの三剤併用療法と因果関係が否定できないもの）

感染症、脳出血及び脳梗塞関連症例※ 7例（うち死亡3例）

※感染症と脳出血又は脳梗塞を併発した症例を含む

企業が推計したおおよその推定使用者数：約1.5万人（販売開始～平成26年5月）

販売開始：平成25年12月

【3】 テリパラチド（遺伝子組換え）

販売名(会社名)	フォルテオ皮下注キット 600 μ g【科限】（日本イーライリリー）
薬効分類等	甲状腺、副甲状腺ホルモン剤
効能又は効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症

《使用上の注意》

[副作用(重大な副作用)]

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、発疹等）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近約3年2ヶ月間（平成23年4月～平成26年5月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。1例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約6.5万人（平成25年）

販売開始：平成22年10月

【4】 ロラタジン

販売名(会社名)	クラリチン錠 10mg【院外】，同ドライシロップ 1% (MSD)
薬効分類等	その他のアレルギー薬
効能又は効果	アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患（湿疹・皮膚炎，皮膚そう痒症）に伴うそう痒

《使用上の注意》

[副作用(重大な副作用)]

痙攣：痙攣があらわれることがあるので、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23年4月～平成26年3月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

2例（うち死亡0例）

企業が推計したおよその年間推定使用者数：約170万人（平成25年度）

販売開始：錠 平成14年9月

ドライシロップ 平成20年1月

3

使用上の注意の改訂について (その258)

平成26年7月8日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせします。

1. <精神神経用剤>

パロキセチン塩酸塩水和物

〔販売名〕

パキシル錠5mg，同CR錠12.5mg，同CR錠25mg【院外】（グラクソ・スミスクライン）

〔副作用（重大な副作用）〕

アナフィラキシー：アナフィラキシー（発疹，血管浮腫，呼吸困難等）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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2. <主としてカビに作用するもの>

アムホテリシンB〔非リポソーム製剤（注射剤）〕

〔販売名〕

ファンギゾン注射用50mg【科限】（ブリストル・マイヤーズ）

〔副作用（重大な副作用）〕

中枢神経障害：本剤の髄腔内注入で，髄膜炎，脳症，脊髄障害，対麻痺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適切な処置を行うこと。

【1】 添付文書の改訂

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
111	フォーレン吸入麻酔液											○										H26.8
116	ミラベックスLA錠0.375mg、1.5mg													○								H26.8
119	ビ・シフロール錠0.5mg													○								H26.8
214	アーチスト錠1.25mg、2.5mg、10mg											○		○								H26.8
214	プレミネント配合錠LD												○	○	○							H26.8
217	ニトロダームTTS25mg		○							○	○											H26.8
217	ニトロペン舌下錠0.3mg		○							○	○											H26.8
217	ミリステープ5mg		○							○	○											H26.8
218	リボバス錠5												○									H26.8
225	ウルティブロ吸入用カプセル																		○		○	H26.8
225	オンブレス吸入用カプセル150μg											○									○	H26.8
225	シーブリ吸入用カプセル50μg													○				○				H26.8
239	イリボーOD錠5μg												○	○			○					H26.8
239	カイトリル錠1mg											○		○								H26.8
239	カイトリル注1mg、3mg											○		○								H26.8
239	レミケード点滴静注用100	○								○				○								H26.8
248	ヤーズ配合錠											○										H26.8
249	サムスカ錠7.5mg、15mg													○							○	H26.8
254	アンジュ28錠				○								○								○	H26.8
392	ブリディオン静注200mg													○						○		H26.8
429	カルボプラチン注射液150mg、450mg「日医工」													○							○	H26.8
614	エリスロシンドライシロップ10%												○									H26.8
614	エリスロシン錠200mg												○									H26.8
617	カンサイダス点滴静注用50mg、70mg						○															H26.8
619	ラベファインパック												○	○								H26.8
619	ランピオンパック													○								H26.8
624	ザイボックス錠600mg									○				○								H26.8
624	ザイボックス注射液600mg									○				○								H26.8
641	アスゾール錠250mg												○	○								H26.8

【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医薬品情報管理室(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
ザルティア錠5mg	日本新薬	タダラフィル	平成26年4月17日	
スーグラ錠50mg	アステラス製薬	イブラグリフロジン L-プロリン	平成26年4月17日	
アドセトリス点滴静注用50mg	武田薬品工業	ブレンツキシマブ ベドチン (遺伝子組換え)	平成26年4月17日	
ザイザルシロップ0.05%	グラクソ・スミスクライン	レボセチリジン塩酸塩	平成26年4月17日	
アデムパス錠0.5mg	バイエル薬品	リオシグアト	平成26年4月18日	
カドサイラ点滴静注用100mg, 同点滴静注用160mg	中外製薬	トラスツズマブ エムタンシン (遺伝子組換え)	平成26年4月18日	
リオナ錠250mg	鳥居薬品	クエン酸第二鉄水和物	平成26年4月18日	
ジオトリフ錠20mg, 同錠30mg, 同錠40mg	日本ベーリンガーインゲルハイム	アフアチニブマレイン酸塩	平成26年5月7日	
テノゼット錠300mg	グラクソ・スミスクライン	テノホビルジソプロキシルフマル 酸塩	平成26年5月16日	
フォシーガ錠5mg	小野薬品工業	ダパグリフロジンプロピレングリ コール水和物	平成26年5月23日	
ルセフィ錠2.5mg	大正富山医薬品	ルセオグリフロジン水和物	平成26年5月23日	
アプルウェイ錠20mg	サノフィ	トホグリフロジン水和物	平成26年5月23日	
アテディオ配合錠	持田製薬	バルサルタン/ シルニジピン	平成26年5月23日	
イクスタンジカプセル40mg	アステラス製薬	エンザルタミド	平成26年5月23日	
ランマーク皮下注120mg	第一三共	デノスマブ (遺伝子組換え)	平成26年5月23日	効能 「骨巨細胞腫」
ロンサーフ配合錠T15, 同配合錠T20	大鵬薬品工業	トリフルリジン/ チピラシル塩酸塩	平成26年5月26日	
エフィエント錠3.75mg, 同錠5mg	第一三共	プラスグレル塩酸塩	平成26年5月27日	
ザクラス配合錠HD	武田薬品工業	アジルサルタン/ アムロジピンベシル酸塩	平成26年6月18日	
プレバナー13水性懸濁注	ファイザー	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合 体)	平成26年6月20日	効能 「高齢者 肺炎球菌（血清型1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F及び23F）による感染症の予防」
ネクサバール錠200mg	バイエル薬品	ソラフェニブトシル酸塩	平成26年6月20日	効能 「根治切除不能な分化型甲状腺癌」

【4】Q&A SGLT2 阻害薬について

1. はじめに

平成 24 年の国民健康・栄養調査で糖尿病が強く疑われる人（糖尿病治療中の患者も含む）と糖尿病の可能性を否定できない人は、男性では約 30%，女性では約 20%にも達しており，近年増加傾向にあります。その中で，平成 26 年に，新しい作用機序を持ち，低血糖リスクの軽減，体重減少効果などが期待される 2 型糖尿病治療薬の SGLT2（ナトリウム・グルコース共輸送体）阻害薬が複数の製薬会社から発売され，注目を集めています。そこで今回は，SGLT2 阻害薬についてまとめましたのでご参照下さい。

2. SGLT2 阻害薬の作用機序

SGLT は，ナトリウムとグルコースの排泄に関わる輸送体です。SGLT にはサブタイプが存在しており，SGLT2 は主に腎臓の近位尿細管に発現しているのに対して，SGLT1 は腎尿細管の他に消化管，心臓，骨格筋，肝臓，肺にも発現しています。グルコースは近位尿細管で SGLT を介してほぼ 100%再吸収されますが，そのうちの 10%が SGLT1 によって，90%が SGLT2 によって再吸収されます。この SGLT2 を選択的に阻害することで，グルコースの再吸収を抑制し，尿中へグルコースを排泄することで血糖値を低下させます（図 1）。

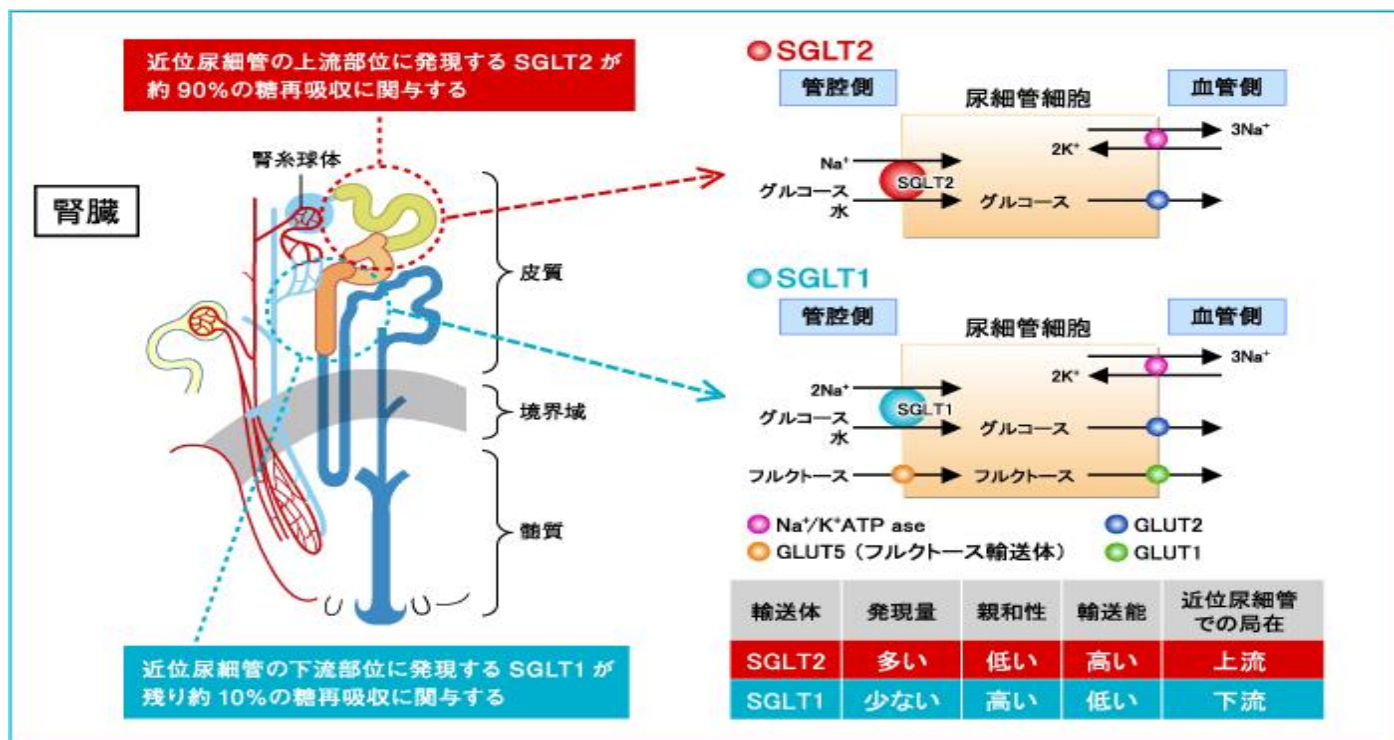


図 1: SGLT のはたらき

その他にも SGLT2 阻害薬は，血糖値を低下させるだけでなく，体重を減少させる作用があります。また，高血糖による種々の障害の改善や血糖値の低下によって，疲弊したすい臓ランゲルハンス島 β 細胞の負担を軽減させ，分泌能力を回復させます。さらに，血糖値の低下により糖毒性が改善し，インスリン抵抗性改善作用を示すことも認められています。

3. SGLT2 阻害薬の副作用

糖尿病治療薬に共通している副作用として低血糖のほかにも便秘、口渇、発疹、頻脈などがありますが、これらに加え本剤の特徴的な副作用として、腎盂腎炎などの尿路感染症や性器感染症（特に女性）が現れることがあるので、注意が必要です。また、体液量の減少により軽度の脱水症状を起こすことがあり、口渇中枢機能の低下しやすい高齢者は良い適応ではありません。脱水により脳梗塞などの血栓・塞栓症が発現することがあるため、このような症状があらわれた場合には適度な水分補給を行うように指導します。

また、平成 26 年 8 月に「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation」が改訂されました。この改訂の中には、予測されていた副作用の詳細に加えて、当初の予測よりも発現頻度が高く、重篤な症例が多数報告された副作用など、臨床上重要な報告や具体的副作用事例とその対策が記載されています。

【SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation】

- ①インスリンやSU 薬等インスリン分泌促進薬と併用する場合には、低血糖に十分留意して、それらの用量を減じる（方法については下記参照）。インスリンとの併用は治験で安全性が検討されていないことから特に注意が必要である。患者にも低血糖に関する教育を十分行うこと。
 - ・グリメピリド 2mg/日を超えて使用している患者は 2mg/日以下に減じる
 - ・グリベンクラミド 1.25mg/日を超えて使用している患者は 1.25mg/日以下に減じる
 - ・グリクラジド 40mg/日を超えて使用している患者は 40mg/日以下に減じる
- ②高齢者への投与は、慎重に適応を考えたいうで開始する。発売から 3 ヶ月間に 65 歳以上の患者に投与する場合には、全例登録すること。
- ③脱水防止について患者への説明も含めて十分に対策を講じること。利尿薬との併用は推奨されない。
- ④発熱・下痢・嘔吐などがあるときないしは食思不振で食事が十分摂れないような場合（シックデイ）には必ず休薬する。
- ⑤本剤投与後、薬疹を疑わせる紅斑などの皮膚症状が認められた場合には速やかに投与を中止し、皮膚科にコンサルテーションすること。また、必ず副作用報告を行うこと。
- ⑥尿路感染・性器感染については、適宜問診・検査を行って、発見に努めること。問診では質問紙の活用も推奨される。発見時には、泌尿器科、婦人科にコンサルテーションすること。
- ⑦原則として、本剤は当面他に 2 剤程度までの併用が推奨される。

最後に、表 2 に現在保険承認されている SGLT2 阻害薬の特徴を記載しますので、参考にして下さい。

【参考資料】

1. 平成 24 年国民健康・栄養調査
2. 各種医薬品の添付文書・インタビューフォーム
3. 日本糖尿病会 編 2014-2015 糖尿病治療ガイド
4. SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation（SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会）

表2. SGLT2阻害薬一覧

成分名	イプラグリフロジン L-プロリン	ダパグリフロジン	ルセオグリフロジン	トホグリフロジン		カナグリフロジン
商品名	スーグラ錠	フォシーガ錠	ルセフィ錠	デベルザ錠	アプルウェイ錠	カナグル錠
製造販売	アステラス製薬	ブリストル・マイヤーズ	大正製薬	興和	サノフィ	田辺三菱製薬
販売		小野薬品工業	ノバルティスファーマ	興和創薬	-	-
販売提携	寿製薬、 MSD	アストラゼネカ	-	-	-	-
プロモーション 提携	-	-	-	-	-	第一三共
薬価収載	H26. 4. 17	H26. 5. 23	H26. 5. 23	H26. 5. 23		H26. 9. 3
効能・効果	2型糖尿病					
用法用量	50mgを1日1回 朝食前または朝食後 効果不十分な場合、 経過を十分に観察し ながら100mgを1日1 回まで増量可	5mgを1日1回 効果不十分な場合、経過を 十分に観察しながら10mgを1 日1回に増量可	2. 5mgを1日1回 朝食前または朝食後 効果不十分な場合、経過を十分に 観察しながら5mgを1日1回に増量 可	20mgを1日1回 朝食前または朝食後		100mgを1日1回 朝食前または朝食後
血中半減期 (時間)	15	8. 1	11. 2	5. 4		10. 2
規格・薬価	25mg 136. 5円	5mg 205. 5円	2. 5mg 205. 5円	20mg 205. 5円		100mg 205. 5円
	50mg 205. 5円	10mg 308. 3円	5mg 308. 3円			
特記事項	日本初のSGLT2阻害 薬。海外では未開 発。	H24. 11、EUで承認。H26. 1、 米国で承認。H26. 5現在、世 界45カ国で使用。	日本国内で創薬・開 発。日本人のデータが 多い。海外で開発中 (第1相試験)。	半減期が短いため、夜間頻尿になりにく い。海外への導出は検討中。		H25. 3、米国で承認。 H25. 11、EUで承認。
当院採用	50mg	5mg	2. 5mg	無	20mg	無

*エンパグリフロジンがH26. 10に薬価収載予定。

【5】インシデント事例からの注意喚起

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。今回は転倒リスクのある薬剤についての情報を提供致します。

睡眠薬と転倒の関係について

睡眠薬は主として睡眠障害の分類、すなわち入眠障害、早期覚醒、中途覚醒および熟眠障害に応じて選択されます。一方、睡眠障害は高齢者に多く、筋力低下に加え、睡眠薬の持ち越し効果などによるふらつきに伴う転倒や骨折のリスクが考えられます。これらの転倒や骨折は、病院におけるヒヤリハット報告の上位を占めており、重要な問題となります。

<睡眠薬の種類>

睡眠薬には、バルビツール酸系、非バルビツール酸系、ベンゾジアゼピン（BZP）受容体作動薬（BZP系、非BZP系）、メラトニン受容体作動薬などがあります。現在は、種類が多く、安全性が高く使いやすいBZP受容体作動薬が主流となっています。

下に一般的なBZP受容体作動薬の一覧を示します（図1）。

（★は院内採用）

分類	一般名	商品名	作用時間	半減期 (hr)	用量 (mg)
メラトニン受容体作動薬	ラメルテオン	★ ロゼレム		1	8
非ベンゾジアゼピン系	ソルピデム	★ マイスリー	超短時間 作用型	2	5~10
	ソピクロン	★ アモバン		4	7.5~10
	エスゾピクロン	★ ルネスタ		5~6	1~3
				5~6	1~3
ベンゾジアゼピン系	トリアゾラム	ハルシオン	短時間 作用型	2~4	0.125~0.5
	エチゾラム	★ テバス		6	1~3
	プロチゾラム	★ レンドルミン		7	0.25~0.5
	リルマザホン	★ リスミー		10	1~2
	ロルメタゼラム	エバミール ロラメット		10	1~2
	ニメタゼラム	エリミン	中間 作用型	21	3~5
	フルニトラゼラム	★ サイレース		24	0.5~2
	エスタゾラム	★ ユーロジン		24	1~4
	ニトラゼラム	ベンザリン ★ ネルボン		28	5~10
	クアゼラム	★ ドラール		36	15~30
	フルラゼラム	ダルメート	長時間 作用型	65	10~30
	ハロキサラム	ソメリン		85	5~10

BZP 受容体作動薬

作用機序；

GABA 受容体に存在する BZP 結合部位（BZP 受容体）に結合し GABA と GABA 受容体の親和性を高めることでニューロンに対し抑制的に働く。

BZP 受容体には $\omega 1 \sim 3$ のサブタイプが存在する（ $\omega 1$ は鎮静、 $\omega 2$ が認知、記憶等、運動機能に関与。 $\omega 3$ は末梢）。BZP 薬は $\omega 1$ と $\omega 2$ を区別しないが、非 BZP 薬は $\omega 1$ 選択的であることから非 BZP 薬は副作用が出にくいと考えられている。BZP 系と非 BZP 系は構造的に異なる。

図1 不眠治療に用いられる主たる睡眠薬リスト（出典：睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン）

＜薬剤別による転倒リスク＞

睡眠薬別に、転倒リスクが異なるという報告があります（図2）。転倒リスクと睡眠薬の消失半減期、および転倒リスクと筋弛緩作用の間に関連が認められています。

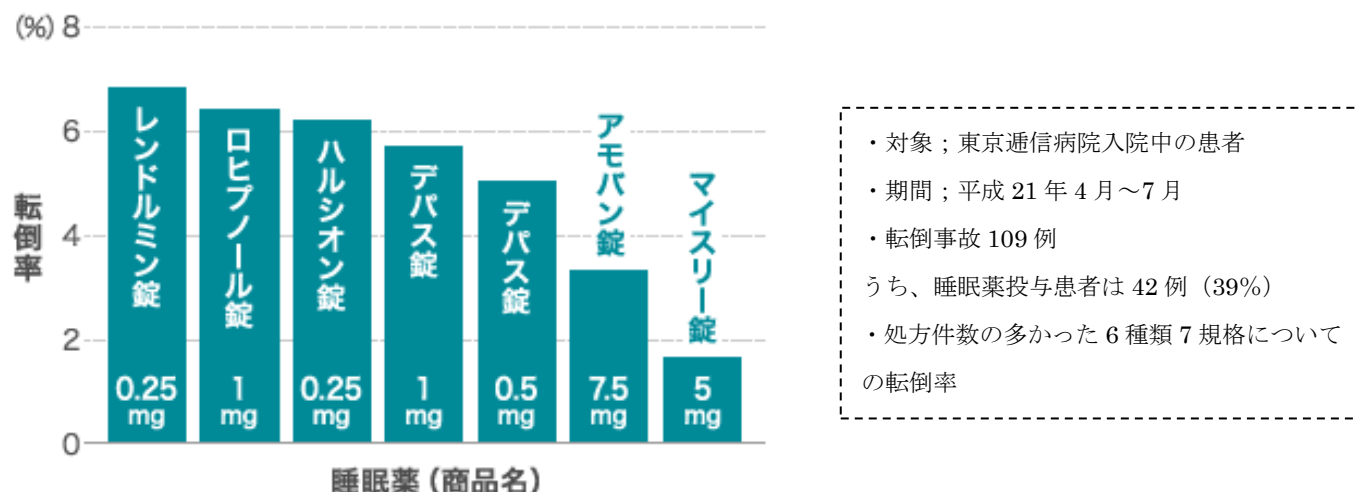


図2 睡眠薬服用患者の薬剤別転倒率（大谷道輝ら、医療薬学 2011; 37: 253-60）

またこの論文では下記内容も報告されています。

- 睡眠薬非投与群、および超短時間作用型投与群では、昼間帯（7時～21時）と夜間帯（21時～翌朝7時）で転倒発生に差はない。
- 短時間作用型、および中間作用型では昼間帯の転倒が夜間帯の2倍も近く発生していた（持ち越し効果が一因か）。
- 超短時間作用型の中でもω1選択性が高く、筋弛緩作用が弱いとされているマイスリーやアモバンでは転倒が少なく、ハルシオンでは多い。

他院の集計データではあるものの、当院でも使用されている薬剤であることから、念頭に置いておく必要があります。

＜代謝・排泄低下に要注意（特に高齢者）＞

睡眠薬のほとんどは肝臓のCYP3A4などで代謝されており、高齢者や肝機能障害のある患者では、半減期が数倍に延長するとされています。よって、消失半減期の短い薬剤であっても、翌日への持ち越しが起きやすく、昼間の転倒に結びつく可能性があります。

高齢者や、肝機能障害者には、まず、超短時間作用型や、短時間作用型から様子をみたほうが望ましいと考えられます。

＜まとめ＞

患者の転倒を防ぐために、睡眠薬選択にあたっては、消失半減期や作用時間と不眠のタイプの組み合わせに加えて以下の点に留意することも大切です。

- ✓ 患者の年齢
- ✓ 代謝機能（肝機能・腎機能）
- ✓ 他薬との相互作用
- ✓ ω1選択性（筋弛緩作用の有無） など