

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27年2月20日

NO.260

目次

【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.320 -----	P1
* カバジタキセルアセトン付加物による重篤な発熱性好中球減少症 について	
* 小腸用カプセル内視鏡の小児及び高齢者への適用について	
* 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 -----	P19
【3】 市販直後調査対象品目(院内採用薬) -----	P21
【4】 新規採用医薬品情報 -----	P23
【5】 インシデント事例からの注意喚起 -----	P37
【6】 医薬品に関わる医療安全情報 -----	P39



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. 320

*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/PMDSI320.pdf

1 カバジタキセル アセトン付加物による 重篤な発熱性好中球減少症について

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	カバジタキセル アセトン付加物	ジェブタナ点滴静注60mg（サノファイ）
薬効分類等	抗腫瘍性植物成分製剤	
効能・効果	前立腺癌	

1. はじめに

カバジタキセルアセトン付加物（ジェブタナ点滴静注60mg（以下「本剤」という。））は、チューブリンの重合を促進し、微小管を安定化することにより細胞分裂を阻害し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられているタキサン系抗悪性腫瘍剤であり、国内においては、平成26年7月に「前立腺癌」の効能・効果で承認されました。また、本剤投与による発熱性好中球減少症（以下「FN」という。）の発現に対しては、承認審査時に提出された臨床試験における発現状況を踏まえ、承認時より添付文書及び製造販売業者が作成した情報提供資材の適正使用ガイドにおいて、注意喚起が行われてきました。

本剤の販売開始（平成26年9月4日）以降、平成26年12月17日までに208人に投与され、死亡例5例を含む28例（情報不足等により因果関係が不明な症例も含む）の重篤なFN症例が報告されました。これらの情報を踏まえ、厚生労働省は、製造販売業者に対して平成26年12月22日付で本剤の使用上の注意を改訂するとともに、適正使用に関する資材の配布等の安全対策を講じるよう指示しました。

以下にその内容等について紹介します。

2. 経緯

本剤の承認審査時に提出された臨床試験におけるFNの発現頻度は、国内第Ⅰ相試験（TED11576）の25mg/m²投与例で54.5%（24/44例）、海外第Ⅲ相試験（EFC6193）で7.5%（28/371例）であったことから、FNについては、承認時より添付文書の【警告】、【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項において注意喚起が行われてきました。また、国内第Ⅰ相試験ではFNによる死亡例は認められなかったものの、海外第Ⅲ相試験においてFNによる死亡例も認められたことから、【警告】の項においては、死亡に至る例が報告されている旨を記載し、注意喚起が行われてきました。

平成26年9月の販売開始以降、国内において本剤の服用開始後にFNを発現した症例が集積し、転帰死亡例も報告されました。死亡例の詳細を検討した結果、FN診療ガイドライン¹⁻²⁾に基づく適切な抗生剤の投与が直ちに

行われていなかったと思われる症例等が認められたことから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の指導の下、製造販売業者は、平成26年12月8日よりFNに対する適切な治療を注意喚起することを目的とした「適正使用に関するお知らせ」³⁾の資材を作成・配布し、医療機関に情報提供しました。

また、PMDAにおいて、更なる安全対策の必要性について検討を行った結果、本剤の適正使用の徹底を図るため、FNに対する抗生剤の投与及びG-CSF製剤の適切な使用に関する添付文書の記載内容を更に丁寧に具体的なものとし、注意喚起を補うことが適切と判断しました。この添付文書改訂内容について、平成26年12月19日に開催された平成26年度第7回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、専門領域の医師を含めて審議された結果、改訂は適切と判断され、厚生労働省は製造販売業者に対して平成26年12月22日付で、本剤の使用上の注意を改訂するとともに、適正使用に関する資材の配布等の安全対策を講じるよう指示しました。

製造販売業者は、平成26年12月22日に使用上の注意を改訂するとともに、FNによる死亡例の症例紹介を含めた更なる情報提供を目的とした「適正使用情報-骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について-」⁴⁾の資材を用いて、注意喚起を行っています。

3. 本剤によるFNについて

(1) FNの発現状況について

本剤の販売開始後、平成26年12月17日までに、死亡例5例を含む28例の重篤なFN症例が報告されました。このうち本剤との因果関係が否定できない死亡例5例について以下に紹介します。

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 60代	前立腺癌 (高血圧, 間質性肺疾患)	30mg/回 1回/4週 ×2回	<p>大葉性肺炎, 間質性肺炎, 発熱性好中球減少症</p> <p>初回投与 約3ヶ月前 約3ヶ月前</p> <p>約2ヶ月前</p> <p>61日前 44日前 15日前 1日前</p> <p>Cycle1 Day1</p> <p>Day4 Day6 Day14 日付不明 Day28</p> <p>Cycle2 Day1 Day6</p> <p>Day7</p> <p>Day8 Day9</p> <p>14:30 14:50</p>	<p>1ヶ月ほどエンザルタミド投与。 白血球が3,000/mm³以下になることない(投与開始月迄)。 貧血のため月に1,2回輸血。赤血球の補充目的及び呼吸困難感をなくすため。 ドセタキセルによる間質性肺炎が発現(処置:プレドニゾロン増量)。 KL-6:1,340U/mL KL-6:2,090 PSA:10,000ng/mL, KL-6:3,200 入院。WBC:6,100 もともとKL6が高めであった患者に対し本剤30mg/日投与開始。 退院。WBC:3,940 WBC:3,040。G-CSFを予防的に投与。 PSA:21,000。WBC:6,210 PSは0のまま。肝転移を認めていた。 WBC:5,790 本剤2回目投与。 息苦しさと発熱。 [バイタルサイン] BP:110/60mmHg, BT:36.1℃, SpO₂:97%(酸素3L/min投与下)意識レベルは清明。 大葉性肺炎の発症と間質性肺炎の増悪と診断する。 発熱性好中球減少症も発現。 WBC:1,000(分画検査は未実施), KL-6:8,010。 血液培養, 喀痰培養:提出せず, なし。生化学, CBCとCTの検査のみ。真菌の除外検査なし。 間質性肺炎に対してSP-A, SP-Dの測定は行っていない。 BT:36.6℃。メロペネム1g(3日), メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg(3日)のステロイドパルス療法, G-CSF(レノグラスチム), ステロイドはDay8まで投与。ステロイドの効果は無し。 BT:34.0℃。呼吸苦ひどいためモルヒネを使用。 WBC:3,760 BT:38.6℃。メロペネムのみ投与。 14:30 血圧低下。呼吸停止。 14:50 心停止。死因は大葉性肺炎の発症, 間質性肺炎の増悪と原疾患と発熱性好中球減少症。 剖検なし。</p>

臨床検査値

	投与 61日前	投与 15日前	投与 1日前	Cycle 1 Day 6	Cycle 1 Day 14	Cycle 1 Day 28	Cycle 2 Day 6
白血球数 (/mm ³)	—	—	6,100	3,040	6,210	5,790	1,000
KL-6 (U/mL)	1,340	3,200	—	—	—	—	8,010

併用薬: プレドニゾロン, クロルフェニラミンマレイン酸塩, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, ラニチジン塩酸塩, グラニセトロン塩酸塩, レノグラスチム(遺伝子組換え)

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
2	男 60代	去勢抵抗性 前立腺癌 (骨転移)	22.5mg/m ² 1回	心肺停止, 発熱性好中球減少症, 倦怠感, 食欲減退, 嘔吐, 気管支分泌増加 初回投与 約3年5ヶ月前 約1年5ヶ月前 約1年5ヶ月前 48日前 4日前 Cycle1 Day1 Day4 Day6 Day7 午前中 昼頃 Day8 08:59 朝 昼 19:05頃	前立腺癌と診断 (TNM分類: T4N1M1)。当院と他院でホルモン療法を実施後, CRPCとなった。 その他の治療: 骨髄, 骨盤, 傍大動脈リンパ節に放射線照射 プレドニゾロン10mg/日投与開始 (投与約2ヶ月前まで) ドセタキセル投与 (50-70mg/m ²) 開始 (計16サイクル) したが, 好中球減少をたびたび発現することから, 1サイクル投与量を減量 (50mg/m ²) して投与。好中球減少はG-CSFに反応して回復。 その後, エンザルタミド, アピラテロンを投与したがいずれもPD。原病は少しずつ進行しており, 本剤投与開始時のTNM分類はT4N1M1 (初診時から変化なし) であるが, 骨盤内リンパ節, 傍大動脈リンパ節, 両側鼠径リンパ節, 膀胱壁浸潤, 骨転移 (胸骨・脊椎・坐骨) があった。化学療法を実施可能な全身状態で食欲も問題なかった。 デキサメタゾン2mg/日投与開始 (初回投与4日前まで) プレドニゾロン16mg/日投与開始 (Day7まで) 本剤を初回投与した。前投与としてファモチジン, デキサメタゾン, マレイン酸クロルフェニラミンを投与。デガレリクスも併用。 白血球数: 6,500 /mm ³ 好中球分画: 73.3% 白血球数: 5,600 好中球分画: 84.9% 白血球数: 4,600 好中球分画: 88.1% 投与開始以来, 特に症状を訴えず, 食欲も通常通りで嘔下も良好であったが, 朝の採血で好中球減少を認めた (発熱無)。 白血球数: 1,300 好中球分画: 70.7% G-CSF投与指示。 38℃後半の発熱が出現。発熱性好中球減少症発現 (治療: G-CSF (レノグラスチム, 0.1mg/1回, 1日1回×2日間, ~ Day8) 抗生剤 (セフェピム, 2,000mg/回, 1日2回×1日間, Day8))。 白血球数: 100 好中球分画: 62.5% 39℃台の発熱, 著明な倦怠感 (過去に経験のない死にたい程のもの) 及び食欲低下が発現。 嘔吐を複数回認めたが, 意識清明であった。呼吸器症状や嘔吐以外の消化器症状は無かった。 「痰がつまった」とナースコール有り。呼吸停止しており散瞳を認めた。気道内に多量の分泌物を認め吸引し, 気管内挿管を行うとともに蘇生処置を行い, 心拍再開したが自発呼吸は回復せず, 散瞳のまま対光反射も消失していた為, 臨床的に脳死と判断した。抜管, 死亡確認した。剖検は未実施。		
臨床検査値							
			Cycle 1 Day 1	Day 4	Day 6	Day 7	Day 8
	白血球数 (/mm ³)		6,500	5,600	4,600	1,300	100
	好中球 (%)		73.3	84.9	88.1	70.7	62.5
併用薬: プレドニゾロン, ファモチジン, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, クロルフェニラミンマレイン酸塩, デノスマブ (遺伝子組換え), デガレリクス酢酸塩							

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
3	男 70代	前立腺癌 GS4+5 (2型糖尿病, 高脂血症, 肝機能異常, 骨転移, 脂肪肝)	25mg/m ² 1回/3週 ×1回	発熱性好中球減少症, 敗血症性ショック 初回投与 約3年10ヶ月前 初診日 約3年9ヶ月前 約1年3ヶ月前 約1年2ヶ月前 約1年1ヶ月前 約9ヶ月前 日付不明 約6ヶ月前 約6ヶ月前 約3ヶ月前 34日前 28日前 14日前 Cycle1 Day1 Day7 昼頃 22:15 来院時 Day8 01:30頃 03:40頃 1200	PSA: 3,200ng/mL。 診断: 前立腺がん Stage 4, TxNxM1b, 組織: G5, 4+5。エストラムスチン開始。 ドセタキセル 1コース75mg/m ² 。 ドセタキセル 2コース75mg/m ² 。 ドセタキセル 3コース75mg/m ² 。PSA: 25.5→6.3 まで低下。ドセタキセル休薬し, デガレリクス・デキ サメタゾン開始。 その後, PSA上昇したためドセタキセル75mg/m ² 再 投与。 発熱性好中球減少症のためG-CSF投与。ドセタキセル 投与終了。 骨転移増悪し, PDと判定(大腿骨, 胸骨, 腰椎等)。 癌ペプチドワクチン治療に参加。PSA: 82.8。 PSA: 147.9。 PDと判定。エンザルタミド開始。PSA334と上昇。 PSA: 298.5。 白血球数: 5,300/mm ³ 。好中球数: 3,503/mm ³ 。 去勢抵抗性前立腺癌の治療のため, 本剤39mg (25mg/ m ²) 投与開始。プレドニゾロン5mg×2/日も投与開 始。投与前白血球数: 3,800。好中球数: 2,078。 投与開始約2年前から高脂血症による脂肪肝(肝機 能障害)があり, ウルソデオキシコール酸を服用し ていた。入院を強く勧めるも, 外来での投与を強く 希望, 投与時顔面紅潮認めたが, それ以外著変なく 経過。投与後外来主治医の診察で問題がない事を確 認し帰宅。 その後, 自宅でも著変なく経過していた。 PSA: 382.4。 足腰が立たなくなる。 夕方より, 傾眠傾向との事で当院に連絡あり, 救急 搬送となる。 JCS3, 体温: 39.3℃, 血圧: 90/53mmHg, SpO ₂ : 95% (room), 血液ガス検査異常なし, WBC: 500, 好中球: 0, CRP: 9.67mg/dl, プロカルシトニン: 1.17ng/ml。発熱性好中球減少, 敗血症の診断。 補液, 抗菌薬, 免疫グロブリン, G-CSF製剤投与開始。 動脈血, 静脈血細菌検査: 陰性。カテーテル尿より E.Coli。ウイルス検査はしていない。 血圧低下認め, ショック状態への移行と認めたため, 循環作動薬開始。 呼吸不全状態となる(血液ガス(動脈血): PO ₂ : 70.8mmHg, PCO ₂ : 24.6mmHg), 気管内挿管必要と 判断し, 家族へ説明行うも, 救命センターでの加療, 挿管希望されず, 引き続き, 酸素投与行いながら, 加療行うも, 呼吸状態さらに悪化認めた。白血球数: 500。好中球数: 20。動脈血, 静脈血細菌検査: 陰性。 死亡。剖検なし。

臨床検査値

	投与 14日前	Cycle 1 Day 1	Day 7	Day 8
白血球数 (/mm ³)	5,300	3,800	500	500
好中球数 (/mm ³)	3,503	2,078	0	20

併用薬：プレドニゾロン，クロルフェニラミンマレイン酸塩，ファモチジン，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，デノスマブ（遺伝子組換え）

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
4	男 60代	去勢抵抗性前立腺癌（多発性骨転移，対麻痺（原病の脊椎転移による），褥瘡性潰瘍（仙骨部褥瘡，表皮剥離程度），胆石症）	25mg/m ² 1回	<p>発熱性好中球減少症，無顆粒球症，発熱，下痢</p> <p>初回投与 約3年前</p> <p>約1年2ヶ月前 日付不明 約5ヶ月前 約2ヶ月前 42日前 Cycle1 Day1</p> <p>Day7</p> <p>日付不明 日付不明</p> <p>Day8</p>	<p>診断（初発）。TNM分類：T3bN1M1c，Stage：- 転移巣：有（部位：傍大動脈リンパ節転移，肺転移） 診断方法：CT（下腹部），MRI（脊椎），針生検：右葉左葉6カ所ずつ計12カ所から検体とし全て陽性， Gleason Score：10 [5+3, 5+3, 5+4, 5+5]) 組織診断名：adeno ドセタキセル投与開始。 好中球減少発現したこともあるがG-CSFで回復していた。 ドセタキセル投与終了（計10コース実施）。 エンザルタミド投与開始（本剤投与47日前迄）。 アピラテロン投与開始（本剤投与10日前迄）。 本剤以外のすべてのホルモン治療，全身化学療法を実施したにも拘らず，PSA上昇が抑えられなくなり臨床症状（Cancer Pain）が悪化の一途をたどったため最後の全身治療として，CRPCに対して，本剤投与開始（25mg/m²）。開始時から37度台の発熱があったがそれ以外に症状は無かった。仙骨部の褥瘡は表皮剥離程度で発熱を伴うような傷ではなかった。 PS：3（投与開始時） 食欲低下と大量の下痢便，血圧低下，発熱が発現。（発熱に対する処置：セフトジジム） 骨髄抑制に伴うbacterial infection発現。 動脈血細菌検査を事前に予定していたものの，当日は実施せず。 発熱性好中球減少症，無顆粒球症，血小板減少症発現。（無顆粒球症に対する処置：セフトジジム，FNに対する処置：セフトジジム，G-CSF投与） 白血球数350（リンパ球分画94.5%であることから好中球は少なくとも19/μL以下），CRP：15.35mg/dL，Hb：7.7g/dL，PLT：49,000/mm³。 同日，死亡された。</p>

臨床検査値

	投与13日前	投与1日前	Cycle 1 Day 8
白血球数 (/mm ³)	4,760	4,270	350
好中球 (%)	57.7	51	2
Hb濃度 (g/dL)	9.5	9.3	7.7
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	17.5	16.7	4.9
Na (mEq/L)	134	134	126
Cl (mEq/L)	99	99	93
K (mEq/L)	4.0	4.1	5.0

併用薬：セフトジジム水和物，メトクロプラミド，フェンタニルクエン酸塩，プレドニゾロン，ゾルピデム酒石酸塩，ファモチジン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，プロクロルペラジンマレイン酸塩，センノシド，酸化マグネシウム

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用					
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
5	男 70代	去勢抵抗性前立腺癌 (糖尿病, 高血圧, 高脂血症)	20mg/m ² 1日間	<p>発熱性好中球減少症, 敗血症, 下痢</p> <p>初回投与 約7年5ヶ月前</p> <p>約3年前 約5ヶ月前</p> <p>約4ヶ月前 33日前 32日前 31日前 4日前</p> <p>Cycle1 Day1</p> <p>Day4</p> <p>Day6 朝 昼 夕方 夜</p> <p>Day7</p> <p>Day8</p> <p>Day9 夜</p> <p>深夜</p> <p>Day10 01:48</p>	<p>下肢麻痺が出現し, 整形外科初診。多発性の骨転移(頸椎胸椎腰椎他)を認めPSA高値: 3,093ng/mLであったことから臨床的に前立腺癌と診断した。ホルモン療法を各種実施したが無効。その後ドセタキセル(60mg/m²)を25クール実施し, 好中球減少をきたした事はあると思うが, G-CSFを投与せずに済んでいた。</p> <p>右半結腸切除。</p> <p>ドセタキセル26クール目開始するもPSAが増加傾向(597.29)。</p> <p>エンザルタミド投与開始。</p> <p>PSA増加傾向(1049.88)のためエンザルタミド中止。</p> <p>プレドニゾン投与開始。</p> <p>アピラテロン投与開始。</p> <p>PSA増加(1,699.05)のためアピラテロン中止。</p> <p>総蛋白質6.48g/dL, アルブミン3.02g/dL</p> <p>去勢抵抗性前立腺癌のため本剤20mg/m²投与開始。</p> <p>PSは1であったが, 食欲不振のため食事摂取量は1/2~1/4。</p> <p>開始直前の血液生化学検査: WBC: 6,700/mm³, Neut: 82%, CRP: 16.07mg/dL (感染はなく腫瘍性炎症), T-P: 5.89g/dL, Na: 122mEq/L, Cl: 92mEq/L, K: 5.9mEq/L, 骨転移あり(骨シンチで肋骨・胸骨・鎖骨に無数のhot spotの他, 脊椎, 右大腿骨近位, 骨盤部にも複数のhot spot: EOD3)。</p> <p>WBC: 3,200</p> <p>WBC: 1,300, ANC: 800/mm², CRP: 3.19, 発熱なし。食欲不振で固形物の摂取不能。下痢も発現。</p> <p>38℃台の発熱あり。G-CSF投与(2回)。</p> <p>抗生剤(セフトリアキソン)投与実施。</p> <p>WBC: 200, ANC: 60/mm² (28%), CRP: 17.19, 発熱: 38.4℃。血小板減少: 97,000/mm³発現, CTR: 53.3%。SaPO₂が80台まで低下し酸素1Lにて95-96%を維持。セフォゾプラン1g×3回/日を開始。</p> <p>発熱が37℃台, 静脈血細菌培養検査でグラム陰性桿菌陽性にて敗血症と診断。</p> <p>便培養にて常在菌のみ。</p> <p>発熱36℃台となったが, 血圧収縮期80台まで低下。PCO₂: 23.1mmHg, PO₂: 67.1mmHg, PLT: 20,000, CTR: 53.8%。</p> <p>心肺停止。蘇生時採血でWBC: 2,800, PLT: 20,000, 胸部X線にてCTR: 53.3%, 肺水腫。</p> <p>死亡確認(死因: 敗血症)。</p>				
臨床検査値									
			Cycle1 Day1 (投与直前)	Day4	Day 6	Day 7	Day 8	Day9 (朝)	
			白血球数 (/mm ³)	6,700	3,200	1,300	200	200	100
			好中球 (%)	82	—	75	28	13	26
			好中球 (/mm ³)	—	—	800	60	—	—
			血小板 (/mm ³)	180,000	192,000	154,000	97,000	84,000	40,000
併用薬: プレドニゾン									

(2) FN に対する抗生剤の投与について

重篤な骨髄抑制に伴う感染症に対しては、承認時より、本剤の添付文書の【重要な基本的注意】の項において、「特に感染症の発現に十分注意し、好中球減少、CRP 上昇、発熱等の有無を確認すること。発症又は増悪した場合には、直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。」と記載し、また本剤の適正使用ガイドにおいても、FN の治療アルゴリズムを記載し、適切な抗生剤の投与を行うよう情報提供を行ってきました。

しかしながら、製造販売後のFNによる死亡例の詳細を検討した結果、FN診療ガイドライン¹⁻²⁾に基づく適切な抗生剤の投与が直ちに行われていなかったと思われる症例等も含まれていたことから、添付文書の【重要な基本的注意】の項に「FNが発現した場合は、適切な抗生剤の使用について、最新のガイドライン等を参考にする」旨を追記し、また、新たに作成・配布を指示した医療関係者向けの資材（「適正使用に関するお知らせ」、「適正使用情報-骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について-」）も用いて、FN発現時の対処方法の周知徹底を図ることとしました。

FN 発現時には、直ちに血液培養等を実施するとともに、最新のガイドライン等を参照の上、適切な抗生剤投与を速やかに開始し、患者の状態に応じた治療を行ってください。

(3) FN に対する G-CSF 製剤の予防投与（一次予防）について

G-CSF製剤の一次予防投与とは、がん化学療法 of 1 サイクル目からFNの発現を予防する目的で、好中球減少や発熱がない段階からG-CSF製剤を投与することです⁵⁾。

本剤投与時のG-CSF製剤の使用については、承認時より、添付文書の【重要な基本的注意】の項において、「本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用に関しても考慮すること。」と記載し、また本剤の適正使用ガイドにおいては、G-CSF製剤の予防投与について、G-CSF適正使用に関するガイドライン⁵⁻⁸⁾ の内容に応じた情報提供を行ってきました。製造販売後のFNの非重篤症例も含めた発現頻度は、平成 26 年 12 月 17 日時点で 16.8% (35/208 例。ただし、情報不足等により因果関係が不明な症例も含む) であり、ガイドライン⁵⁻⁸⁾ において全患者に対するG-CSF製剤の一次予防が推奨される発現頻度である 20%は超えていないものの、製造販売後のFNによる死亡例はいずれも、ガイドラインに示されているFNのリスク因子を有する患者でした。

以上より、添付文書の【重要な基本的注意】の項において、FNのリスク因子（65 歳以上、Performance Status 不良、発熱性好中球減少症の既往歴、広範囲放射線照射等の強い前治療歴、腫瘍の骨髄浸潤等）を具体的に例示し、特に当該リスク因子を有する患者ではG-CSF 製剤の予防投与（一次予防）を考慮する旨を明記するとともに、医療関係者向けの資材（「適正使用情報-骨髄抑制、発熱性好中球減少症への対策について-」）の作成・配布を指示し、FN 発現のリスク最小化を図ることとしました。

本剤投与時には、最新のガイドライン、FN のリスク因子の有無等を踏まえ、G-CSF 製剤の予防投与（一次予防）を考慮してください。

なお、「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」の効能・効果で、持続型 G-CSF 製剤であるペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）（ジーラスタ皮下注 3.6mg）が承認されています。ジーラスタ皮下注 3.6mg の使用にあたっては、同薬剤の添付文書を熟読してください。

4. FN に対する注意事項について

以上を踏まえ、平成 26 年 12 月 22 日付で本剤の使用上の注意が改訂され、【重要な基本的注意】の項に以下の事項が追記されました。

- ①本剤の投与にあたってはG-CSF 製剤の適切な使用を、最新のガイドライン等を参考に考慮すること。
- ②特に FN のリスク因子を有する患者においては、G-CSF 製剤の予防投与（一次予防）を考慮すること。
- ③FN が発現した場合は、適切な抗生剤の使用について、最新のガイドライン等を参考にすること。

今回の使用上の注意の改訂を含めた最新の添付文書におけるFNに関する注意喚起は、【警告】、【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項において以下の表に示すとおり記載されています（平成26年12月22日付の使用上の注意の改訂箇所は本号の「3. 重大な副作用等に関する情報」を参照）。

表.

<p>【警告】</p>	<p>好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血等の重篤な骨髄抑制があらわれ，その結果重症感染症等により死亡に至る例が報告されている。本剤は，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，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また，下記の患者には投与しない等，適応患者の選択を慎重に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な骨髄抑制のある患者 ・感染症を合併している患者 ・発熱を有し，感染症の疑われる患者 ・肝機能障害を有する患者 <p>治療の開始に先立ち，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。</p>
<p>【重要な基本的注意】</p>	<p>重篤な骨髄抑制が高頻度にあられるので，下記の点に留意すること（特に，体表面積の小さい患者及び高齢者では，好中球減少症，発熱性好中球減少症等の骨髄抑制の発現頻度が高かったとの報告がある）。</p> <p>1) 本剤の投与にあたってはG-CSF製剤の適切な使用を，最新のガイドライン等を参考に考慮すること。特に発熱性好中球減少症のリスク因子（65歳以上，Performance Status不良，発熱性好中球減少症の既往歴，広範囲放射線照射等の強い前治療歴，腫瘍の骨髄浸潤等）を有する患者においては，G-CSF製剤の予防投与（一次予防）を考慮すること。</p> <p>2) 投与後は頻回に臨床検査（血液検査等）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，減量，休薬又は投与を中止する等，適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 特に感染症の発現に十分注意し，好中球減少，CRP上昇，発熱等の有無を確認すること。発症又は増悪した場合には，直ちに抗生剤の投与等の適切な処置を行うこと。発熱性好中球減少症が発現した場合は，適切な抗生剤の使用について，最新のガイドライン等を参考にすること。</p>
<p>【重大な副作用】</p>	<p>骨髄抑制：好中球減少症（30.1%），発熱性好中球減少症（12.5%），貧血（10.6%），白血球減少症（7.0%），リンパ球減少症（0.2%），血小板減少症（5.5%）等の骨髄抑制があらわれ，その結果，好中球減少性敗血症（0.7%），敗血症性ショック（0.7%）等を併発する例も報告されている。本剤投与中は定期的に血液検査を行い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止する等，適切な処置を行うこと。</p>

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，本剤の投与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。本剤によるFNについては，特に国内第I相試験での発現頻度が高く，また製造販売後には国内において死亡例も複数報告されており，FNの管理が十分でなかったと思われる症例等も含まれていたことから，本剤の使用に際しては，特にFNの管理に精通した医師及び医療施設のもとで本剤を投与してください。また，患者選択に際しては，一般にがん化学療法の適応となる患者であることを確認し，治療上の

必要性を十分に検討した上で、添付文書の【禁忌】及び【慎重投与】の項の内容に基づき、本剤による治療が適切であるかを慎重に検討してください。

また、本剤投与中は、添付文書の【重要な基本的注意】の項に記載されているとおり、「頻回に臨床検査（血液検査等）を行う」ことが必要ですが、本剤によるFNの発現時期について、製造販売後に報告された死亡例5例のうち4例は1サイクル目に発現していたことから、特に初回投与時においては、慎重に対応を行ってください。

本剤によるFNに対しては、本剤の添付文書、製造販売業者が作成した適正使用ガイド及び今後新たに作成・配布された資材（「適正使用情報－骨髄抑制，発熱性好中球減少症への対策について－」の資材等）を熟読し、慎重な対応をお願いします。

本剤の使用中は、FNに限らず、様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては、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。

<参考文献>

- 1) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 52(2011) e56-e93.
- 2) 日本臨床腫瘍学会 発熱性好中球減少症（FN）診療ガイドライン
- 3) ジェブタナ点滴静注 60mg の適正使用に関するお知らせ
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201412_1.pdf
- 4) 適正使用情報「－骨髄抑制，発熱性好中球減少症への対策について－（ジェブタナ点滴静注 60mg）」
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201412_2.pdf
- 5) 日本癌治療学会 G-CSF 適正使用ガイドライン
<http://www.jsco-cpg.jp/guideline/30.html>
- 6) ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 24(2006)3187-3205.
- 7) 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 47(2011)8-32.
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myeloid Growth Factors. Version 2. 2014

2

小腸用カプセル内視鏡の小児及び 高齢者への適用について

1. はじめに

小腸用カプセル内視鏡（以下「カプセル内視鏡」という。）は、消化管内の観察、診断に用いるカプセル型の医療機器であり、消化管内を蠕動運動等により移動しながら画像データを無線送信し、非侵襲的にデータを体外の受信器等に送信する無線送信器です。小腸疾患の診断を行うために小腸粘膜の撮像を行い、画像を提供する製品としては、現在2社4製品が上市されています（表1参照）。

これまでカプセル内視鏡については、その添付文書で、「18歳未満の患者」や「22歳から84歳までの範囲を超える年齢層の患者」への使用については安全性が確認されていないとの理由から、【警告】欄の「適用対象（患者）」において注意喚起がなされていました。しかし、現状では小児や高齢者においてもカプセル内視鏡の適用が必要とされる場合があり、各施設からの使用実態に関する文献報告等が散見されています。今般、このような状況に鑑みて、これまでに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）に報告されたカプセル内視鏡に関する不具合報告やその他の知見により評価した結果、年齢に関する記載に代えて注意すべき事項を全製品に統一的に記載するよう、使用上の注意を改訂しましたので、その内容等を紹介するとともに、医療関係者等に対して広く注意喚起します。

表1 カプセル内視鏡の種類

コヴィディエン ジャパン株式会社		オリンパスメディカルシステムズ株式会社
ギブンパテンシーカプセル内視鏡 (22400BZX00106000) PillCam SB 3カプセル内視鏡システム (22500BZX00411000)		オリンパスカプセル内視鏡システム (22000BZX01300000) ENDOCAPSULE 小腸用カプセル内視鏡 OLYMPUS EC-S10 (22500BZX00304000)
		
(PillCam® SB 3 カプセル) 出典) 製品添付文書	(PillCam®パテンシーカプセル) 出典) 製品添付文書	(小腸用カプセル内視鏡 OLYMPUS EC TYPE 1) 出典) 製品カタログ

2. 不具合の発生状況等について

平成26年12月末までにPMDAに報告されたカプセル内視鏡に関する国内不具合報告は計179例でした。そのうち、18歳未満に関する報告は、「ギブンパテンシーカプセル内視鏡」(22400BZX00106000, コヴィディエン ジャパン株式会社)の1例のみであり、生後間もなくから固形食をほとんど取っておらず、胃の蠕動運動が弱いことが予測されていた5歳のクローン病患者におけるパテンシーカプセルの通過異常の事例でした。また、80歳以上に
関する報告については、滞留を含む通過異常の不具合・有害事象が17例報告されており、各社の製品において、18歳以上80歳未満の患者群と同様に認められていました。また、「オリンパスカプセル内視鏡システム」(22000BZX01300000, オリンパスメディカルシステムズ株式会社)について、誤嚥に関する症例が1例報告されており、81歳の半寝たきりの患者が誤嚥し気管に入ってしまったという事例でした。

また、再審査結果が出ている「ギブン画像診断システム」(21900BZY00045000, ギブン・イメージング社)及び「オリンパスカプセル内視鏡システム」については、再審査の対象となった症例の1~2%が18歳未満、13%程度が80歳以上の患者でした。このうち、18歳未満の症例については不具合・有害事象は発生しておらず、80歳以上については80歳未満の患者と比べ有害事象の発生に特段の問題はないとされていました。

なお、小児に対する適用については、2013年に日本小児小腸内視鏡検討会(日本小児栄養消化器肝臓学会)が全国の17施設を対象に252件(10ヶ月~18歳)の小児に対するカプセル内視鏡検査を後方視的に調査し、滞留率1.6%(4例)であり、その他重篤な合併症はなく、安全性と有用性において成人症例の既報と差がないことを発表しています。その他、徳原大介(大阪市立大学)らが12例(10~17歳, 19件)¹⁾、及川愛里(済生会横浜市東部病院)らが26例(10ヶ月~16歳)²⁾にカプセル内視鏡検査を施行し、安全性と有用性を報告しています。

3. カプセル内視鏡の安全使用について

(1) カプセル内視鏡の適用にあたって注意すべきこと

カプセル内視鏡の代表的な不具合としては「誤嚥」及び「滞留を含む通過異常」が挙げられます。「誤嚥」については、事前に嚥下が可能かどうかを適切に確認することにより、誤嚥のリスクを低減することができます。これは小児や高齢者に限らず、すべての年齢層においても確認すべき事項です。

また、「滞留を含む通過異常」に関しては、カプセル内視鏡の滞留に対するリスク及び滞留した場合の対応について各製品の添付文書等において注意喚起されているところです。これも小児や高齢者に限らず、すべての年齢層において考慮すべき事項であり、滞留発生時の処置のリスクを勘案した上で、慎重に適用する必要があります。

これらを踏まえ、今般、市販後に収集、調査した結果より、18歳未満及び80歳以上の患者へ使用することに関して安全性上の懸念があるとは必ずしも言えないことから、厚生労働省は、これまでの年齢に関する注意喚起に代えて、以下の文章を「重要な基本的注意」として記載するよう、カプセル内視鏡の製造販売業者に対し指示しました。

本品の適用にあたっては、事前に嚥下が可能かどうかについて確認すること。また、滞留発生時等の処置のリスクについても事前に十分に考慮し、慎重に使用すること。

(2) 特に小児や高齢者への適用にあたって注意すべきこと

(1) による注意喚起とともに、小児や高齢者に適用する場合に慎重に考慮すべき点はいくつかあります。

滞留した際のカプセル内視鏡の回収方法としては、内視鏡的に回収する方法と外科的に回収する方法があります。通常は内視鏡的な回収の方法を第一選択として考慮しますが、特に小児へ適用する場合、身体の発達状況によっては内視鏡的な回収ができない可能性があります。その場合は回収のために外科手術を行う必要があるため、特に注意が必要です。

また、消化器官が未発達な小児の場合、解剖学的にも通過異常が起こる可能性が高くなります。嚥下の可否だけでなく、解剖学的な特徴も考慮した上で、滞留のリスク、滞留時の処置のリスクを勘案してもなおカプセル内視鏡の適用が必要と考えられる患者に対し慎重に使用するようしてください。

また、誤嚥についても、小児や高齢者について起こりやすい状況も考えられることから、事前に嚥下が可能か評価をする際には、判断に特に注意してください。

これらのことを踏まえると、小児及び高齢者への適用にあたっては、以下についても十分に注意していただき、慎重に適用するようお願いいたします。

<小児>

身体の発達状況により、嚥下機能が未発達であるおそれや、開通性が不十分なおそれがあるため慎重に適用してください。

<高齢者>

蠕動運動や嚥下機能が低下しているおそれがあるため慎重に適用してください。

なお、日本小児小腸内視鏡検討会（日本小児栄養消化器肝臓学会）においては、現在、さらなる安全性の確立のために、小児に対するカプセル内視鏡の前方視的研究も進めており、厚生労働省としては、今後も学会との連携を行いながら必要に応じ安全対策措置を検討していきます。

<参考文献>

- 1) Tokuhara D, Watanabe K, Okano Y, Tada A, Yamato K, Mochizuki T, et al. Wireless capsule endoscopy in pediatric patients: the first series from Japan. J Gastroenterol. 2010;45(7):683-691.
- 2) Oikawa-Kawamoto M, Sogo T, Yamaguchi T, Tsunoda T, Kondo T, Komatsu H, et al. Safety and utility of capsule endoscopy for infants and young children. World J Gastroenterol. 2013;19(45):8342-8348.

3

重要な副作用等に関する情報

平成27年1月9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、改訂内容等に関する情報を紹介します。

【1】SGLT2阻害剤

- ① イプラグリフロジンL-プロリン
- ② カナグリフロジン水和物
- ③ ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物
- ④ ルセオグリフロジン水和物

販売名(会社名)	①【仮】スーグラ50mg (アステラス製薬) ②【仮】カナグル錠100mg (田辺三菱製薬) ③【仮】フォシーガ錠5mg (小野薬品工業) ④【仮】ルセフィ錠2.5mg (大正富山医薬品)
薬効分類等	糖尿病用薬
効能又は効果	2型糖尿病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与]

脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者，高齢者，利尿剤併用患者等）

[副作用（重大な副作用）]

脱水：脱水があらわれることがあるので，適度な水分補給を行うよう指導し，観察を十分に行うこと。口渴，多尿，頻尿，血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には，休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので，十分注意すること。

〈参 考〉

直近（販売開始～平成26年10月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

脱水関連* ①13例（うち死亡0例）

②0例

③2例（うち死亡0例）

④0例

*脱水とともに脱水により生じる可能性がある重篤な事象（血栓・塞栓症，糖尿病性ケトアシドーシス，高浸透性高血糖症候群，不整脈，心不全，腎機能障害，精神障害，意識消失）が認められた症例企業が推計したおおよその推定使用患者数（販売開始～平成26年8月）：

- ①約7万人
- ②－
- ③約2.4万人
- ④約1万人

- 販売開始：
- ①平成26年4月
 - ②平成26年9月
 - ③平成26年5月
 - ④平成26年5月

⑤トホグリフロジン水和物

販売名(会社名)	【仮】アプルウェイ20mg（サノフィ）
薬効分類等	糖尿病用薬
効能又は効果	2型糖尿病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与]

脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者，高齢者，利尿剤併用患者等）

[副作用（重大な副作用）]

脱水：脱水があらわれることがあるので，適度な水分補給を行うよう指導し，観察を十分に行うこと。口渇，多尿，頻尿，血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には，休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので，十分注意すること。

腎盂腎炎：腎盂腎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するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近（販売開始～平成26年10月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

脱水関連* 3例（うち死亡0例）

腎盂腎炎関連 2例（うち死亡0例）

*脱水とともに脱水により生じる可能性がある重篤な事象（血栓・塞栓症，糖尿病性ケトアシドーシス，高浸透性高血糖症候群，不整脈，心不全，腎機能障害，精神障害，意識消失）が認められた症例企業が推計したおおよその推定使用患者数（販売開始～平成26年8月）：約1.4万人

販売開始：平成26年5月

【2】 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

販売名(会社名)	おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」(第一三共)
薬効分類等	ワクチン類
効能又は効果	本剤は、おたふくかぜの予防に使用する。

《接種上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副反応（重大な副反応）]

急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、発熱、嘔気、嘔吐、血清アミラーゼ上昇等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近約3年5ヶ月間（平成23年4月～平成26年8月）の副反応報告であって、因果関係が否定できないもの。

急性膵炎 1例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその推定年間使用患者数：約99万人（平成25年度）

販売開始：昭和57年5月

【3】 レベチラセタム

販売名(会社名)	イーケプラ錠 250mg【患限・科限・院外】、同錠 500mg、同ドライシロップ 50% (大塚製薬)
薬効分類等	抗てんかん剤
効能又は効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用（重大な副作用）]

横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。

〈参 考〉

直近約3年7ヶ月間（平成23年4月～平成26年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

横紋筋融解症 7例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその推定年間使用患者数：約10万人（平成25年11月～平成26年10月）

販売開始：錠 平成22年9月

ドライシロップ 平成25年8月

4

使用上の注意の改訂について (その262)

平成 27 年 1 月 9 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. <糖尿病用剤>

リナグリプチン

[販売名]

トラゼンタ錠 5mg (日本ベーリンガーインゲルハイム)

[副作用 (重大な副作用)]

肝機能障害：AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇等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。

2. <主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの、その他の抗生物質製剤>

①アモキシシリン水和物

②クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物

③ラベプラゾールナトリウム・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン

④ラベプラゾールナトリウム・アモキシシリン水和物・メトロニダゾール

⑤ランソプラゾール・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン

⑥ランソプラゾール・アモキシシリン水和物・メトロニダゾール

[販売名]

①サワシリンカプセル 250, 同細粒 10% (アステラス製薬)

②クラブモックス小児用配合ドライシロップ (グラクソ・スミスクライン)

③【仮】ラベキュアパック 400【院外】(エーザイ)

④【仮】ラベファインパック【院外】(エーザイ)

⑤ランサップ 400【院外】(武田薬品工業)

⑥ランピオンパック【院外】(武田薬品工業)

[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, 急性汎発性発疹性膿疱症, 紅皮症 (剥脱性皮膚炎) : 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 多形紅斑, 急性汎発性発疹性膿疱症, 紅皮症 (剥脱性皮膚炎) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱, 頭痛, 関節痛, 皮膚や粘膜の紅斑・水疱, 膿疱, 皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

無菌性髄膜炎：項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがあるので，このような症状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。

3. <抗ウイルス剤>

シメプレビルナトリウム

〔販売名〕

ソブリアードカプセル 100mg 【科限】（ヤンセンファーマ）

〔副作用（重大な副作用）〕

白血球減少，好中球減少：白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常の程度が著しい場合には投与の中止を考慮し，適切な処置を行うこと。

【2】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
113	イーケブラ錠250mg、500mg、ドライシロップ50%													○								H27.1
113	ランドセン錠0.5mg、1mg																				○	H27.2
114	カロナル錠200																				○	H27.2
116	ノウリアスト錠20mg																				○	H27.2
117	テトラミド錠10mg、30mg		○						○			○	○									H27.2
117	サインバルタカプセル20mg												○									H27.1
131	リンベタPF眼耳鼻科用液0.1%												○								○	H27.1
131	アイファガン点眼液0.1%												○								○	H27.1
131	ソフティア点眼液0.02%																				○	H27.1
211	イノバン注0.3%シリンジ																				○	H27.2
212	オリベス点滴用1%											○										H27.1
213	サムスカ錠7.5mg、15mg、30mg												○									H27.1
225	メブチンエア-10μg吸入100回																				○	H27.1
225	メブチン吸入液0.01%																				○	H27.1
245	注射用ソル・メルコート40、125、500			○	○	○				○								○				H27.1
246	エナルモンデボ-筋注125mg								○		○							○				H27.1
247	ヒスロンH錠200mg													○								H27.2
248	ブラノバル配合錠									○				○								H27.1
252	ホ-リンV錠用錠1mg																				○	H27.1
392	ユーゼル錠25mg																				○	H27.1
396	ルセファイ錠2.5mg								○	○			○	○								H27.1
396	カナグル錠100mg								○	○			○	○								H27.1
396	トラゼンタ錠5mg									○				○								H27.1
396	フォシーガ錠5mg、10mg								○	○				○								H27.1
396	アブルウェイ錠20mg								○	○			○	○							○	H27.1
396	スーグラ錠50mg								○	○				○								H27.1
399	エルカルチンFF内用液10%												○									H27.1
399	ゼルヤンツ錠5mg									○												H27.1
399	メトレート錠2mg									○												H27.1
399	リウマトレックスカプセル2mg									○												H27.1
399	エンブレル皮下注用10mg、25mg									○												H27.1
399	エンブレル皮下注50mgペン1.0mL									○												H27.1

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
399	エンブレル皮下注シリンジ25mg、50mg									○												H27.1
422	メトレキセート錠2.5mg									○												H27.1
422	シタラピン点滴静注液400mg、1g「テバ」																				○	H27.1
422	メトレキセート点滴静注液200mg、1000mg									○												H27.1
422	注射用メトレキセート5mg									○												H27.1
422	注射用メトレキセート50mg									○												H27.1
429	ジオトリフ錠20mg、30mg、40mg									○		○									○	H27.1
429	ネクサバル錠200mg				○					○		○										H27.2
449	アレジオンドライシロップ1%								○													H27.1
611	ラベフィンバック											○										H27.1
611	ランサップ400											○										H27.1
611	ランピオンバック											○										H27.1
613	クラバモックス小児用配合ドライシロップ											○	○									H27.1
613	サワシリンカプセル125、細粒10%											○										H27.1
615	ミノサイクリン塩酸塩錠50mg、顆粒2%「サワイ」																				○	H27.1
619	ラベキュアバック400											○										H27.1
625	ソプリアードカプセル100mg						○					○	○									H27.1
631	おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三井」													○								H27.1
631	ロタリックス内用液									○												H27.1
633	スミフェロン注DS300万IU、600万IU												○									H27.1
729	ボースデル内用液10																				○	H27.1
799	ミンクリア内用散布液0.8%																				○	H27.1

☆各添付文書の改訂の詳細は<http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/DL/index.html>にてご覧いただけます。

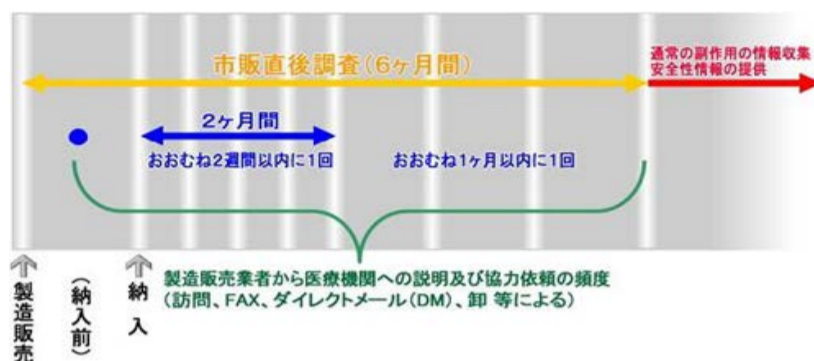
【3】市販直後調査対象品目(院内採用薬)

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
スミスリンローション5%	クラシエ製薬	フェノトリン	平成26年8月22日	
リツキサン注100mg/10mL, 同注500mg/50mL	中外製薬	リツキシマブ(遺伝子組換え)	平成26年8月29日	効能 「難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)」
クレナフィン爪外用液10%	科研製薬	エフィナコナゾール	平成26年9月2日	
ザイティガ錠250mg	アストラゼネカ	アビラテロン酢酸エステル	平成26年9月2日	
オブジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg	小野薬品工業	ニボルマブ(遺伝子組換え)	平成26年9月2日	
カナグル錠100mg	田辺三菱製薬	カナグリフロジン水和物	平成26年9月3日	
ダクルインザ錠60mg	ブリistol・マイヤーズ	ダクラタスビル塩酸塩	平成26年9月3日	
スンベプラカプセル100mg	ブリistol・マイヤーズ	アスナプレビル	平成26年9月3日	
アノーロエリプタ7吸入用	グラクソ・スミスクライン	ウメクリジニウム臭化物 ビランテロールトリフェニル酢酸塩	平成26年9月4日	
アレセンサカプセル20mg, 同カプセル40mg	中外製薬	アレクチニブ塩酸塩	平成26年9月5日	
ドボベツト軟膏	協和発酵キリン	カルシポトリオール水和物 ベタメタゾンジプロピオン酸エステル	平成26年9月12日	
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	バイエル薬品	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	平成26年9月19日	効能 「病的近視における脈絡膜新生血管」
アリセプトD錠3mg, 同D錠5mg, 同D錠10mg, 同ドライシロップ1%	エーザイ	ドネペジル塩酸塩	平成26年9月19日	効能 「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」
サイモグロブリン点滴静注用25mg	サノフィ	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	平成26年9月19日	効能 「肝移植、心移植、肺移植、膵移植、小腸移植後の急性拒絶反応の治療」
アネメトロ点滴静注液500mg	ファイザー	メトロニダゾール	平成26年9月26日	
ブイフェンド錠50mg, 同200mg静注用	ファイザー	ボリコナゾール	平成26年9月26日	用法 「小児」
リクシアナ錠15mg, 同錠30mg, 同錠60mg	第一三共	エドキサバントシル酸塩水和物	平成26年9月26日	効能 「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制」 ※60mg錠は平成26年12月8日市販直後調査開始
シダトレン舌下液200JAU/mLボトル, シダトレン舌下液2000JAU/mLボトル, シダトレン舌下液2000JAU/mLパック	鳥居薬品	標準化スギ花粉エキス原液	平成26年10月8日	
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL	バイエル薬品	アフリベルセプト(遺伝子組換え)	平成26年11月18日	効能 「糖尿病黄斑浮腫」
スピリーバ2.5µgレスピマツト60吸入	日本ベーリンガーインゲルハイム	チオトロピウム臭化物水和物	平成26年11月18日	効能 「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解; 気管支喘息(重症持続型の患者に限る)」
ベルソムラ錠15mg, 同錠20mg	MSD	スボレキサント	平成26年11月26日	

商品名	会社名	一般名	調査開始日	備考
ジーラスタ皮下注3.6mg	協和発酵キリン	ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)	平成26年11月28日	
グラナテック点眼液0.4%	興和	リパスジル塩酸塩水和物	平成26年12月2日	
ルティナス錠100mg	フェリング・ファーマ	プロゲステロン	平成26年12月5日	
ボシュリフ錠100mg	ファイザー	ボスチニブ水和物	平成26年12月5日	
ネスブ注射液10 μ gプラシリンジ, 同注射液20 μ gプラシリンジ, 同注射液30 μ gプラシリンジ, 同注射液40 μ gプラシリン, 同注射液60 μ gプラシリンジ, 同注射液120 μ gプラシリンジ, 同注射液180 μ gプラシリンジ	協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	平成26年12月18日	効能 「骨髄異形成症候群に伴う貧血」
カンサイダス点滴静注用50mg, 同点滴静注用70mg	MSD	カスポファンギン酢酸塩	平成26年12月18日	用法 「小児」

【4】新規採用医薬品情報(平成27年2月採用)

●処方オーダー

【常用】

(内用)

イーケプラドライシロップ50%

トラマールOD錠25mg

モルペス細粒2%

エルカルチンFF錠100mg

ロトリガ粒状カプセル2g

(外用)

アズノール軟膏0.033% 20g/本

【診療科限定】

(内用)

アブストラル舌下錠 100 μ g

【患者限定】

(内用)

アラベル内用剤 1.5g

【院外専用】

(内用)

アーガメイト 89.29%顆粒 5.6g

ビンダケルカプセル 20mg

(外用)

アゾルガ配合懸濁性点眼液

ウルティブロ吸入用カプセル

●注射オーダー

【常用】

アセリオ静注液 1000mg

【診療科限定】

ニトログリセリン注 25mg/50mL シリンジ「テルモ」

リクスマミア皮下注 300 μ g

ミルセラ注シリンジ 200 μ g

【患者限定】

ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ

はじめに

平成 27 年 1 月薬事委員会にて新しく常用・診療科限定・患者限定・院外専用薬として採用された薬剤について、順に採用身分と DI 情報(一部)を掲載しています。既に他規格を採用中の薬剤及び同一成分薬の切り替えについては DI 情報を省略しています。

【常用】イーケプラドライシロップ 50%

【禁忌】

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【一般名】

レベチラセタム

【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法・用量】

通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg（ドライシロップとして 2g）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg（ドライシロップとして 6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000mg（ドライシロップとして 2g）以下ずつ行うこと。

通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20mg/kg（ドライシロップとして 40mg/kg）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 60mg/kg（ドライシロップとして 120mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20mg/kg（ドライシロップとして 40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【副作用】

重大：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）、薬剤性過敏症症候群、重篤な血液障害、肝不全、肝炎、膵炎、攻撃性（1%未満）、自殺企図（1%未満）、横紋筋融解症（その他、頻度不明）

【常用】トラマール OD 錠 25mg

→トラマールカプセル25mgと切り換えのため、DI省略

【常用】モルペス細粒 2%

→モルペス細粒6%と切り換えのため、DI省略

【常用】エルカルチン FF 錠 100mg

【禁忌】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【一般名】

レボカルニチン

【効能・効果】

カルニチン欠乏症

【用法・用量】

通常、成人には、レボカルニチンとして、1日1.5～3gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチンとして、1日体重1kgあたり25～100mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤等	低血糖症状があらわれる おそれがある。	機序は不明である。

【常用】 ロトリガ粒状カプセル 2g

→院外専用からの身分変更のため、DI省略

【常用】 アズノール軟膏 0.033% 20g/本

→アズノール軟膏0.033% 500g 採用中のため、DI省略

【科限】 アブストラル舌下錠 100 μ g**【警告】**

小児が誤って口に入れた場合、過量投与となり死に至るおそれがあることを患者等に説明し、必ず本剤を小児の手の届かないところに保管するよう指導すること。

【一般名】

フェンタニルクエン酸塩

【効能・効果】

強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛

【用法・用量】

通常、成人には1回の突出痛に対して、フェンタニルとして100 μ gを開始用量として舌下投与する。

用量調節期に、症状に応じて、フェンタニルとして1回100、200、300、400、600、800 μ gの順に一段階ずつ適宜調節し、至適用量を決定する。なお、用量調節期に1回の突出痛に対してフェンタニルとして1回100～600 μ gのいずれかの用量で十分な鎮痛効果が得られない場合には、投与から30分後以降に同一用量までの本剤を1回のみ追加投与できる。

至適用量決定後の維持期には、1回の突出痛に対して至適用量を1回投与することとし、1回用量の上限はフェンタニルとして800 μ gとする。

ただし、用量調節期の追加投与を除き、前回の投与から2時間以上の投与間隔をあげ、1日あたり4回以下の突出痛に対する投与にとどめること。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 (フェノチアジン系薬剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、バルビツール酸系薬剤等) 吸入麻酔剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 三環系抗うつ剤 骨格筋弛緩剤 鎮静性抗ヒスタミン剤 アルコール オピオイド系薬剤	呼吸抑制、低血圧及び顕著な鎮静又は昏睡が起こることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	相加的に作用（中枢神経抑制作用）を増強させる。
セロトニン作用薬 [選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）、モノアミン酸化酵素阻害剤等]	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、錯乱、発熱、発汗、頻脈、振戦、ミオクローヌス等）があらわれるおそれがある。	相加的にセロトニン作用が増強するおそれがある。
CYP3A4 を阻害する薬剤 (リトナビル、イトラコナゾール、アミオダロン、クラリスロマイシン、ジルチアゼム塩酸塩、フルボキサミン等)	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分によって代謝酵素 CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 を誘導する薬剤 (リファンピシン、フェニトイン等)	本剤の血中濃度を低下させるおそれがある。また、CYP3A4 誘導剤を中止又は減量する場合は、本剤の効果が増強する可能性があるため、本剤の用量を適宜調節すること。	肝代謝酵素 CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進される。
キノジン	本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	小腸のトランスポーターに対する阻害作用により、本剤の吸収に影響する。

【副作用】

重大：呼吸抑制（0.9%）、依存性、意識障害、ショック、アナフィラキシー、痙攣（その他、頻度不明）

【患限】 アラベル内用剤 1.5g

【禁忌】

1. 本剤又はポルフィリンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. ポルフィリン症の患者

3. 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

【一般名】

アミノレブリン酸塩酸塩

【効能・効果】

悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化

【用法・用量】

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20mg/kg を、手術時の麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に、水に溶解して経口投与する。

【併用禁忌】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤： テトラサイクリン系抗生物質 スルホンアミド系製剤 ニューキノロン系抗菌剤 ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後 2 週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後 2 週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸系全身麻酔剤 チオペンタール	ポルフィリン合成が促進され、肝障害があらわれるおそれがある。	アミノレブリン酸（5-ALA）合成酵素を誘導し、ヘム合成を増強する。

【副作用】

重大：肝機能障害 γ -GTP (6.7%)、AST (4.4%)、ALT (4.4%)、A1-P (2.2%) の増加

【院外】アーガメイト 89.29%顆粒 5.6g

【禁忌】

腸閉塞の患者

【一般名】

ポリスチレンスルホン酸カルシウム

【効能・効果】

急性および慢性腎不全に伴う高カリウム血症

【用法・用量】

通常成人 1日 16.80～33.60g（ポリスチレンスルホン酸カルシウムとして 15～30g）を 2～3 回にわけ、その 1 回量を水 30～50mL を用いて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス剤（ジゴキシン等）	ジギタリス中毒作用が増強されることがある。	本剤の血清カリウム値低下作用による。
アルミニウム、マグネシウム又はカルシウムを含有する制酸剤又は緩下剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム等）	本剤の効果が減弱するおそれがある。	非選択的に上記薬剤の陽イオンと交換する可能性がある。
アルミニウム、マグネシウム又はカルシウムを含有する制酸剤又は緩下剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム等）	全身性アルカローシスなどの症状があらわれたとの報告がある。	腸管内に分泌された重炭酸塩の中和を妨げる。
甲状腺ホルモン製剤（レボチロキシン等）	上記薬剤の効果が減弱することがあるので、服用時間をずらすなど注意すること。	本剤が消化管内で上記薬剤を吸着することにより、これらの薬剤の吸収を阻害すると考えられる。

【副作用】

重大：腸管穿孔、腸閉塞、大腸潰瘍（いずれも頻度不明）

【院外】 ビンダケルカプセル 20mg**【禁忌】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【一般名】

タファミジスメグルミン

【効能・効果】

トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制

【用法・用量】

通常、成人にはタファミジスメグルミンとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

【院外】 アゾルガ配合懸濁性点眼液**【禁忌】**

1. 気管支喘息、又はその既往歴のある患者、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患のある患者
2. コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック (II、III 度)、心原性ショックのある患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 重篤な腎障害のある患者

【一般名】

ブリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩

【効能・効果】

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症

【用法・用量】

1回1滴、1日2回点眼する。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン ジピペフリン塩酸塩	散瞳作用が助長されたとの報告がある。	機序不明
カテコールアミン枯渇剤： レセルピン等	交感神経系に対し、過剰の抑制を来すことがあり、低血圧、徐脈を生じ、眩暈、失神、起立性低血圧を起こすことがある。	カテコールアミンの枯渇を起こす薬剤は、 β -遮断作用を相加的に増強する可能性がある。
β -遮断剤(全身投与)： アテノロール プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール	眼圧下降あるいは β -遮断剤の全身的な作用が増強されることがある。	作用が相加的にあらわれることがある。
カルシウム拮抗剤： ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩	房室伝導障害、左室不全、低血圧を起こすおそれがある。	相互に作用が増強される。
ジギタリス製剤： ジゴキシン ジギトキシン	心刺激伝導障害(徐脈、房室ブロック等)があらわれるおそれがあるので、心機能に注意する。	相加的に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤： キノジン 選択的セロトニン再取り込み阻害剤	β -遮断作用(例えば心拍数減少、徐脈)の増強が報告されている。	これらの薬剤はチモロールの代謝酵素である P450 (CYP2D6) を阻害し、チモロールの血中濃度が上昇する可能性がある。
炭酸脱水酵素阻害剤(全身投与)： アセタゾラミド等	炭酸脱水酵素阻害剤の全身的な作用に対して相加的な作用を示す可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	作用が相加的にあらわれる可能性がある。
アスピリン (大量投与)	本剤を大量のアスピリンと併用すると、双方又は一方の薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止すること。	アスピリンは炭酸脱水酵素阻害剤の血漿蛋白結合と腎からの排泄を抑制し、炭酸脱水酵素阻害剤は血液の pH を低下させ、サリチル酸の血漿から組織への移行を高める可能性がある。

【副作用】

重大：眼類天疱瘡、気管支痙攣、呼吸困難、呼吸不全、心ブロック、うっ血性心不全、脳虚血、心停止、脳血管障害、全身性エリテマトーデス（いずれも頻度不明）

【院外】ウルティブロ吸入用カプセル

【禁忌】

1. 閉塞隅角緑内障の患者
2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【一般名】

グリコピロニウム臭化物／インダカテロールマレイン酸塩

【効能・効果】

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

【用法・用量】

通常、成人には1回1カプセル（グリコピロニウムとして $50\mu\text{g}$ 及びインダカテロールとして $110\mu\text{g}$ ）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 （エリスロマイシン等）	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与によりインダカテロールの C_{max} 及びAUCがそれぞれ1.2倍及び1.4～1.6倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
P糖蛋白を阻害する薬剤 （ベラパミル等）	インダカテロールの血中濃度が上昇するおそれがある。ベラパミルとの併用投与によりインダカテロールの C_{max} 及びAUCがそれぞれ1.5倍及び1.4～2.0倍に上昇したとの報告がある。	P糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
リトナビル	インダカテロールのAUCが上昇するおそれがある。リトナビルとの併用投与によりインダカテロールのAUCが1.6～1.8倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4及びP糖蛋白の活性を阻害することにより、インダカテロールの代謝及び排泄が阻害されると考えられる。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 （MAO阻害剤、三環系抗うつ剤等）	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。

交感神経刺激剤	インダカテロールの作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。
β 遮断剤（点眼剤を含む）	インダカテロールの作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性β 遮断剤が望ましいが、注意すること。	β 遮断剤との併用により、インダカテロールの作用が拮抗される可能性がある。

【副作用】

重大：重篤な血清カリウム値の低下、心房細動（いずれも頻度不明）

【常用】アセリオ静注液 1000mg

【警告】

1. 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。
2. 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。

【禁忌】

1. 重篤な肝障害のある患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 消化性潰瘍のある患者
4. 重篤な血液の異常のある患者
5. 重篤な腎障害のある患者
6. 重篤な心機能不全のある患者
7. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者

【一般名】

アセトアミノフェン

【効能・効果】

経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

【用法・用量】

下記のとおり本剤を 15 分かけて静脈内投与すること。

<成人における疼痛>

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回 300～1000mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として 4000mg を限度とする。

ただし、体重 50kg 未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 15mg を上限として静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。1 日総量として 60mg/kg を限度とする。

<成人における発熱>

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1 回 300～500mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 1500mg を限度とする。

<2 歳以上の幼児及び小児における疼痛及び発熱>

通常、2 歳以上の幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 10～15mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 60mg/kg を限度とする。ただし、成人の用量を超えない。

<乳児及び 2 歳未満の幼児における疼痛及び発熱>

通常、乳児及び 2 歳未満の幼児にはアセトアミノフェンとして、体重 1kg あたり 1 回 7.5mg を 15 分かけて静脈内投与し、投与間隔は 4～6 時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日総量として 30mg/kg を限度とする。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール (飲酒)	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲による CYP2E1 の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	作用機序については、ワルファリンの酸化経路又はビタミン K 依存性凝固因子合成関連酵素への作用が考えられている。
イソニアジド	イソニアジドの長期連用者において、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	イソニアジドは CYP2E1 を誘導する。そのためアセトアミノフェンから肝毒性を持つ <i>N</i> -アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン	これらの薬剤の長期連用者において、アセトアミノフェンの血中濃度が低下するとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝が促進され血中濃度が低下する。

【副作用】

ショック、アナフィラキシー、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) 、急性汎発性発疹性膿疱症、喘息発作の誘発、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、顆粒球減少症、間質性肺炎、間質性腎炎、急性腎不全 (いずれも頻度不明)

【科限】 ニトログリセリン注 25mg/50mL シリンジ「テルモ」

【禁忌】

1. 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 閉塞隅角緑内障の患者
3. 高度な貧血のある患者
4. ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤（シルденаフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル）又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤（リオシグアト）を投与中の患者

【一般名】

ニトログリセリン

【効能・効果】

手術時の低血圧維持

手術時の異常高血圧の救急処置

急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）

不安定狭心症

【用法・用量】

本剤は、注射液そのまま、又は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液等で希釈し、ニトログリセリンとして0.005～0.05%（1mL当たり50～500 μ g）溶液を点滴静注する。本剤は、通常1分間に体重1kg当たりニトログリセリンとして、効能・効果ごとに下表に基づき投与する。

効能・効果	用法・用量
手術時の低血圧維持	1～5 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
手術時の異常高血圧の救急処置	0.5～5 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。
急性心不全 （慢性心不全の急性増悪期を含む）	0.05～0.1 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、目的とする血行動態を得るまで血圧、左心室充満圧などの循環動態をモニターしながら5～15分ごとに0.1～0.2 μ g/kg/分ずつ増量し、最適点滴速度で維持する。
不安定狭心症	0.1～0.2 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、発作の経過及び血圧をモニターしながら約5分ごとに0.1～0.2 μ g/kg/分ずつ増量し、1～2 μ g/kg/分で維持する。効果がみられない場合には20～40 μ g/kgの静注を1時間ごとに併用する。なお、静注する場合は1～3分かけて緩徐に投与する。
手術時の低血圧維持	1～5 μ g/kg/分の投与量で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。

【併用禁忌】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤 シルденаフィルクエン酸塩 （バイアグラ、レバチオ） バルデナフィル塩酸塩水和物 （レビトラ） タダラフィル （シアリス、アドシルカ、ザルテ ィア）	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ 5 阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト (アデムパス)	併用により、降圧作用を増強することがある。	本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともに cGMP の産生を促進することから、両剤の併用により cGMP の増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
---	-----------------------	---

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パングロニウム	パングロニウムの神経筋遮断効果を延長することがある。	機序不明
利尿剤 他の血管拡張剤	血圧低下が増強されることがある。	ともに血圧低下作用を有する。
ヘパリン	ヘパリンの作用を減弱するとの報告がある。	機序不明

【副作用】

重大：急激な血圧低下、心拍出量低下等（いずれも頻度不明）

【科限】 リキスミア皮下注 300 μg

【禁忌】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合

【一般名】

リキシセナチド

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。

- (1) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤との併用を含む）を使用
- (2) 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用

【用法・用量】

通常、成人には、リキシセナチドとして、20 μg を1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回 10 μg から開始し、1週間以上投与した後1日1回 15 μg に増量し、1週間以上投与した後1日1回 20 μg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日 20 μg を超えないこと。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤	糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。

DPP-4 阻害薬 インスリン製剤 等		
血糖降下作用が増強される薬剤 モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 サリチル酸誘導体 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれるおそれがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン 等	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれるおそれがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
血糖降下作用が増強又は減弱される薬剤 β -遮断剤 等	血糖降下作用の増強による低血糖症状、又は減弱による高血糖症状があらわれるおそれがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強又は減弱される。
吸収遅延により効果が減弱される薬剤 抗生物質 経口避妊薬 等	本剤の胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。 血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の1時間以上前、又は11時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。	本剤の胃内容排出遅延作用による。
クマリン系化合物 ワルファリンカリウム	プロトロンビン時間国際標準比 (INR) の延長が類薬 (エキセナチド) で報告されている。 本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時に INR 値を測定するなど、観察を十分に行うこと。	本剤の胃内容排出遅延作用による。

【副作用】

重大：低血糖（16.4%）、急性膵炎、アナフィラキシー反応、血管浮腫（その他、頻度不明）

【科限】 ミルセラ注シリンジ 200 μ g

→ミルセラ注シリンジ25、50、100 μ g 採用中のため、DI省略

【患限】 ヒュミラ皮下注20mgシリンジ

→ヒュミラ皮下注40mgシリンジ採用中のため、DI省略

【5】 インシデント事例からの注意喚起

平成 27 年 1 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。今回は隔壁開通が必要な薬剤についての情報を提供致します。

隔壁開通が必要な薬剤

隔壁開通が必要な薬剤について、不通のまま投与した事例が報告されています。以下に隔壁開通が必要な当院での採用薬をまとめましたのでご参照ください。

表 隔壁開通が必要な当院採用薬と隔壁している理由

	商品名	組成と隔壁している理由
灌流液、血液ろ過用補充液	アートセレブ 脳脊髄手術用 洗浄灌流液	<p>【組成】 (上室) ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム (下室) 炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸二水素カリウム</p> <p>【理由】 各成分の含量が9割以上保てるようにするため。その中でも、pHと炭酸水素ナトリウムの含量が変化しやすいため、2層にわけている。</p>
	オペガードネオキット 眼灌流液 0.0184%	<p>【組成】 (上室液) オキシグルタチオン溶液 (下室液) 希釈液 (塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、水酸化ナトリウム、塩酸)</p> <p>【理由】 患者さんに使用する時はpHは中性付近がよいが、成分であるオキシグルタチオンは、pH4～5付近で安定性が良いため、使用時に希釈液と混合して中性付近にする。</p>
	サブパック血液ろ過用 補充液-Bi (2020mL)	<p>【組成】 (上室) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム、無水酢酸ナトリウム、日局ブドウ糖、塩酸 (pH調整剤) (下室) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム</p> <p>【理由】 上室の炭酸水素ナトリウムと下室の塩化カルシウムと塩化マグネシウムが反応をして塩をつくるので別々の層にしている。塩はpH7.5を超えると析出しやすいため、使用前に混合する。</p>

末梢静脈栄養輸液	ビーフリード輸液 (500mL 袋)	<p>【組成】 (上室液) アミノ酸・電解質液 (下室液) ビタミンB₁・糖・電解質液</p> <p>【理由】 安定性確保のため。</p>
高カロリー輸液	ピーエヌツイン (1号輸液/2号輸液)	<p>【組成】 (I層) 糖・電解質 (II層) アミノ酸</p> <p>【理由】 メイラード反応防止のため(メイラード反応は、アミノ酸とブドウ糖を混合すると徐々に褐色に変化する反応)。</p>
	エルネオパ1号輸液 (1000mL 袋/1500mL 袋 /2000mL 袋) エルネオパ2号輸液 (1000mL 袋/1500mL 袋 /2000mL 袋)	<p>【組成】 (上室液) 糖質、電解質、微量元素、ビタミン (小室V液) ビタミン (小室T液) 微量元素 (下室液) アミノ酸、電解質、ビタミン</p> <p>【理由】 安定性確保のため。</p>

理由については、メーカーに問い合わせました。各薬剤の詳細につきましては、添付文書を参照してください。



医療事故情報収集等事業

医療 安全情報

No.98 2015年1月

カリウム製剤の 投与方法間違い

急速静注が禁止されているカリウム製剤を、静脈ラインから急速静注した事例が5件報告されています(集計期間:2011年1月1日~2014年11月30日)。この情報は、第19回報告書「個別のテーマの検討状況」(P71)で取り上げた内容を元に作成しました。

カリウム製剤の急速静注は禁止です。

投与した カリウム製剤	1アンプル 中の量	準備した量	予定した 投与方法	間違えた 投与方法	件数
K.C.L.点滴液15% (40mEq/20mL)	20mL	生理食塩液 (20mL) で希釈 計40mL	シリンジポンプ を用いて 微量持続注入	急速静注	1
KCL補正液 1mEq/mL	20mL	5mL			1
KCL注 20mEqキット※	1キット中 20mL	10mL	点滴内に混注		1
アスパラカリウム注 10mEq	10mL	20mL			2

※プレフィルドシリンジ型製剤から注射器に吸い取り、急速静注した事例です。

◆カリウム製剤の添付文書には、「カリウム製剤を急速静注すると、不整脈、場合によっては心停止を起こすので、点滴静脈内注射のみに使用すること。」と記載されています。

〔カリウム製剤の投与方法間違い〕

事例 1

医師はシリンジポンプで5mL/hで持続投与を意図し、「CV内頸 側管1 K.C.L.点滴液15% (40mEq/20mL)+生理食塩液(20mL) 1日3回」と指示したが、投与速度、投与方法の指示はしていなかった。看護師はアンプルに記載してある「点滴専用 薄めて点滴」という表示を見て、指示内容を確認するため手術室に電話した。手術室看護師に「オーダ通りに投与していいか」と手術中の医師に聞いてもらったところ、医師はシリンジポンプを使用すると思っていたため、「いいです」と返答があった。看護師は指示通りに調製し、モニタを見ながら中心静脈ラインの側管からカリウム製剤の調製液を注入した。残量が6mLのところSpO₂低下のアラームが鳴ったため、注入を中止した。

事例 2

上級医は「患者の補液(ソルデム3A)に、KCL 10mL追加」と口頭で指示した。看護師は、KCL注 20mEqキット(プレフィルドシリンジ型製剤)に専用針を付けず、注射器に10mL吸い取って研修医に渡した。研修医は、カリウム製剤の投与は初めてであったため不安になり、上級医に「静注でいいですか」と確認したところ、「やっておいて」と回答があった。研修医は、静脈ラインの側管に注射器を接続し、KCL注10mLの注入を開始した。

事例が発生した医療機関の取り組み

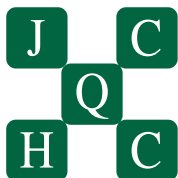
- ・投与指示(投与量、投与方法、投与速度)のルールを守る。
- ・薬剤マスタのカリウム製剤名に「点滴専用」や「要希釈」などと記載する、カリウム製剤の払い出し時に製剤と一緒に「急速静注禁止」の紙を入れる、など注意喚起を行う。
- ・プレフィルドシリンジ型製剤の剤形の目的を理解し、使用時は注射器に吸い取らない。

※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.med-safe.jp/>