

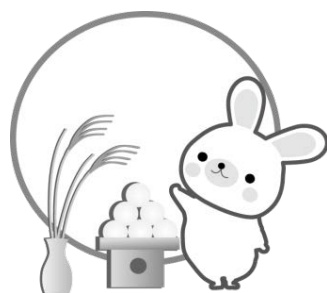
Drug Information News

平成28年9月23日

NO.279

目次

- | | | |
|-----|---|-----|
| 【1】 | 医薬品・医療機器等安全性情報NO.336…………… | P1 |
| | ＊上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の
間質性肺疾患に関する留意点について | |
| | ＊医薬品による重篤な皮膚障害に関するゲノム研究について | |
| | ＊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…………… | P15 |
| 【3】 | 市販直後調査対象品目(院内採用薬)…………… | P17 |
| 【4】 | Q&A…………… | P18 |
| 【5】 | インシデント事例からの注意喚起…………… | P21 |
| 【6】 | 医薬品に関わる医療安全情報…………… | P23 |



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. 336

* 詳細はPMDA（医薬品医療機器総合機構）HP <https://www.pmda.go.jp/files/000212044.pdf>

1 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ 阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に 関する留意点について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	①ゲフィチニブ ②エルロチニブ塩酸塩 ③アファチニブマレイン酸塩 ④ニボルマブ（遺伝子組換え） ⑤オシメルチニブメシル酸塩	①イレッサ錠250（アストラゼネカ） ②タルセバ錠25mg，同錠100mg，同錠150mg（中外製薬） ③ジオトリフ錠20mg，同錠30mg，同錠40mg，同錠50mg （日本ベーリンガーインゲルハイム） ④オブジーボ点滴静注20mg，同点滴静注100mg（小野薬 品工業） ⑤タグリッソ錠40mg，同錠80mg（アストラゼネカ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
効能・効果	①ゲフィチニブ EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ②エルロチニブ塩酸塩 ○ 切除不能な再発・進行性で，がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○ EGFR 遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で，がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ○ 治癒切除不能な腭癌（タルセバ錠25mg，同錠100mgのみ） ③アファチニブマレイン酸塩 EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ④ニボルマブ（遺伝子組換え） 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ⑤オシメルチニブメシル酸塩 EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	

1. はじめに

非小細胞肺癌を効能とする上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（以下、「EGFR-TKI」という。）として、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩及びオシメルチニブメシル酸塩が承認されており、いずれの添付文書においても警告等の項において死亡に至る可能性がある間質性肺疾患に関連する注意喚起がなされています。

また、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（以下、「ニボルマブ」という。）については、平成26年7月に悪性黒色腫を効能として承認され、警告等の項で間質性肺疾患に関連する注意喚起を行ってきました。しかしながら、ニボルマブが非小細胞肺癌に対する効能を取得した平成27年12月以降、ニボルマブの前治療歴がある非小細胞肺癌患者に対して、EGFR-TKIを投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されました。今般、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）では、これらの症例について確認し、平成28年7月22日にEGFR-TKIを投与する際の留意点を関係学会等に改めて周知（参考1）参照）しましたので、その内容について紹介します。

2. 間質性肺疾患の発生状況について

平成28年7月1日時点で、ニボルマブ前治療歴がある非小細胞肺癌患者に対してEGFR-TKIを投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が8例報告されており、うち3例の転帰は死亡でした（表1参照）。これらの症例の中には、原疾患が進行し全身状態の悪かった症例、EGFR-TKI投与前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられた症例、ニボルマブのメカニズム等からニボルマブの投与終了後に当該疾患が発現した可能性も考えられる症例もありました。

厚生労働省及びPMDAでは、これらの症例について調査を行いました。現時点では、EGFR-TKIをニボルマブ投与後に連続的に使用することにより、間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありません。

3. EGFR-TKI投与時の注意点について

今回集積した間質性肺疾患に係る副作用報告を確認したところ、EGFR-TKI投与前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられていた症例があり、これらの症例では重篤な転帰に至った場合もありました。添付文書には、間質性肺疾患に関する注意点が記載されており（表2参照）、間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者に対するEGFR-TKIの投与は、間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性があることから、慎重投与とされています。EGFR-TKIを投与する場合には、これらの注意点に十分に留意し、投与前に間質性肺疾患又はその既往歴を確認するとともに、投与中は十分な観察を行い、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

なお、ニボルマブ及びオシメルチニブメシル酸塩については、適正使用のため、製造販売業者が医療関係者向けの資料を作成しており、公益社団法人日本臨床腫瘍学会からも同会会員宛に情報提供がなされていますので、それらもご参照ください（参考2）～4）参照）。

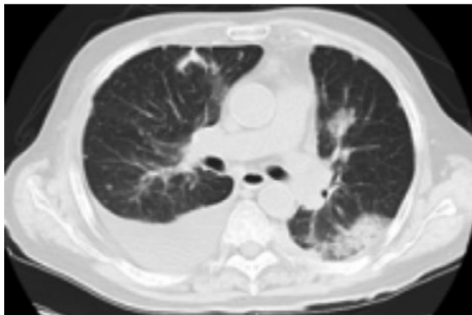
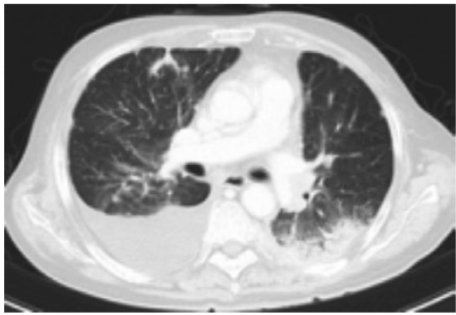
表1. ニボルマブ投与後にEGFR-TKIを投与して間質性肺疾患を発現した症例ラインリスト(平成28年7月1日時点)

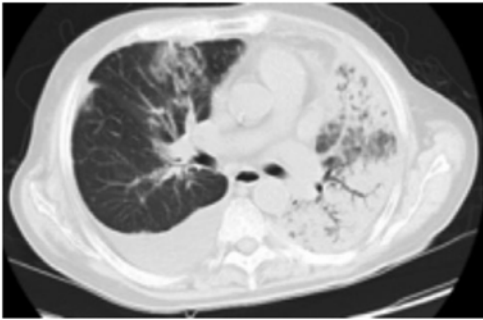
	投与されたEGFR-TKI	転帰	判明している前治療歴の概略	間質性肺疾患既往歴
1	ゲフィチニブ	死亡	放射線療法 シスプラチン・ビノレルビン併用 ドセタキセル カルボプラチン・ゲムシタビン併用 ニボルマブ	疑い
2	エルロチニブ塩酸塩	軽快	放射線療法 ニボルマブ	あり
3	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ カルボプラチン・ゲムシタビン併用 カルボプラチン・パクリタキセル併用 ドセタキセル テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム アフアチニブ ペメトレキセド ゲフィチニブ ニボルマブ	あり
4	オシメルチニブメシル酸塩	回復	ニボルマブ	不明
5	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ ペメトレキセド ニボルマブ	疑い
6	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	エルロチニブ・ベバシズマブ併用 カルボプラチン・ペメトレキセド併用 アフアチニブ ニボルマブ	なし
7	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	ニボルマブ	なし
8	オシメルチニブメシル酸塩	未回復	ニボルマブ	なし

表2. EGFR-TKIの添付文書における間質性肺疾患関連の注意点

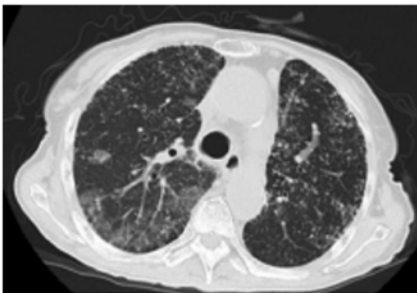
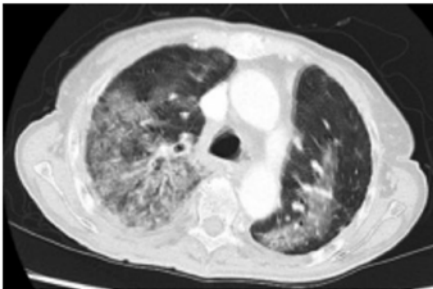
○ EGFR-TKI の投与開始前には、胸部CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
○ EGFR-TKI の投与期間中は、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧 (PaO ₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO ₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO ₂)、肺拡散能力 (DLco) 等の検査を行うこと。
○ 異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
○ 治療開始前に、患者又はその家族にEGFR-TKI の危険性、特に、間質性肺疾患の初期症状、死亡に至った症例があること等に関する情報を十分説明し、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。

4. 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	EGFRT790M 変異陽性の非 小細胞肺癌 [腺癌, stage IV] (肝機能障害)	オシメルチ ニブメシル 酸塩 80mg 7日間	間質性肺疾患 既往歴：アファチニブ投与時における薬剤性肺障害、間質性肺疾患の疑い、喫煙歴：無 肺葉切除術による治療歴：有、酸素療法：有（1 - 2 L/分）、投与前PS=1、投与前Alb：2.3g/dL 投与約17年前 左下葉の肺葉切除術施行。 投与約13年前- ゲフィチニブ（1次治療）投与後、化学療法（2 - 5次治療） 約2年前 施行。 投与約1年前 アファチニブ（6次治療）投与中、薬剤性肺障害を認め、投与中止。ステロイド治療にて軽快。 化学療法、ゲフィチニブ、その後ニボルマブ（9次治療）による治療実施。 [画像所見] 胸部CT：アファチニブ投与時、両肺野に斑状の陰影が出現。 投与31日前 疾患進行を認め、ニボルマブ投与中止。 [画像所見] 胸部X線：肺癌の陰影は悪化傾向。 投与17日前 発熱と倦怠感で受診、呼吸不全を伴い肺炎の診断で入院。抗菌薬治療にて解熱し、呼吸症状や炎症所見はいずれも軽快。 [画像所見]  胸部CT：肺癌による両肺多発結節影、癌性リンパ管症と思われるすりガラス影、浸潤影、胸水などを認めており、肺炎のみならず原疾患たる肺癌による陰影を認めた。治療後、胸部（単純）X線でも一定の改善が認められた。 投与8日前 [画像所見]  胸部CT：左下肺主体に気管支透亮像を伴う濃厚な浸潤影、両肺の無数の多発結節影、右優位の両側胸水。 投与5日前 再度発熱出現。肺炎として抗菌薬治療の再開。その後解熱し、炎症所見も低下したが、一方で、肝転移による腹痛の悪化、癌性胸水や腹膜播種による腹水も増加し、総じて肺癌は急速に悪化。肝生検にてEx19delおよびT790M変異陽性判明。 [画像所見] 胸部X線：左肺主体の陰影残存。多発肺病変。 投与3日前 [画像所見] 胸部X線：両肺多発結節影、左中下肺野浸潤影、右胸水。 投与開始日 10次治療としてオシメルチニブ（80mg/日）投与開始。 投与開始後 胸腹水で体重が3 kg以上増加していたが、投与開始後、体重は減少。

			投 与 5 日 目 [画像所見] 胸部X線：多発する結節影はやや縮小，左中下肺野の浸潤影拡大，右胸水。 投 与 8 日 目 CTを含めた再評価実施。薬剤を含めた非感染性疾患も考慮してオシメルチニブ中止（最終投与は投与7日目迄）。呼吸状態は1-2L前後の酸素療法でかわらず，発熱もなく，病状としては安定していたため，オシメルチニブ中止と抗菌薬の変更，および肺水腫に対する利尿剤投与の追加。 (投与中止日) [画像所見]  胸部CT：左肺全体に浸潤影拡大，右上葉に一部にすりガラス影拡大。心嚢水有，胸水変わらず。両肺の多発結節影著しい縮小。 胸部X線：左肺全体の浸潤影に拡大，右上葉に一部浸潤影。両肺の結節影は著しい縮小。胸水変わらず，心嚢水出現。 中 止 2 日 後 日中特に症状はなく，呼吸状態変化なし。 中 止 3 日 後 未明より呼吸困難の訴えあり，呼吸状態悪化。高流量酸素療法，ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1g/日）開始。夕方より心室性不整脈頻発，呼吸状態さらに悪化。 [画像所見] 胸部X線：全肺野の浸潤影，両側に胸水疑い。両肺びまん性の浸潤影と炎症反応の上昇が認められた。 中 止 4 日 後 早朝死亡。剖検実施：無
併用薬：トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤，エトドラク			

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	女 80代	EGFRT790M 変異陽性の非 小細胞肺癌 (甲状腺腫，高 血圧，2型糖 尿病，狭心症)	オシメルチ ニブメシル 酸塩 80mg 11日間	間質性肺疾患 既往歴：胃手術，胃癌，喫煙歴：無 肺手術（左下葉切除＋舌区部分切除）と全脳照射の治療歴：有，投与前PS=1，投与前Alb：3.0g/dL 投与1年8ヶ月前 非小細胞肺癌（左下葉肺腺癌StageⅢA（T2N2M0））と診断。 投与1年7ヶ月前 左下葉切除＋舌区部分切除。高齢のため，追加治療なし。 投与1年2ヶ月前 [画像所見] PET CT：再発確認（肺門部縦隔リンパ節転移）。 投与1年2ヶ月前- ゲフィチニブ投与（効果：PR傾向）。 5ヶ月前 投与4ヶ月前- ペメトレキセド投与（効果：SD）。 56日前 投与58日前- ニボルマブ投与（3mg/kg）。 29日前 投与50日前頃 患者訴え（顔がひきつる）により，頭部MRI施行，多発脳転移を認める。 投与44日前- 全脳照射施行。 21日前 投与10日前 肺内転移に対し気管支鏡検査を施行。T790M変異：有 画像にて間質性肺炎の指摘，気管支鏡検査の生検結果より肺 胞Ⅱ型上皮腫大・増大があったが明らかなILD所見は確認で きず，ILDとは判断していない。

				[画像所見]  胸部CT：Interstitial pneumonia 投与開始日 4次治療としてオシメルチニブ80mg/日投与開始。 投与4日目 息切れあり，酸素1L/分投与開始。 投与9日目 D-ダイマー上昇，播種性血管内凝固症候群の前段階を疑いへパリン投与。血管造影検査：塞栓なし。 投与10日目 酸素3L/分に増量。 投与12日目 間質性肺炎と診断，オシメルチニブ中止（最終投与は投与11日目迄）。 [画像所見]  胸部X線：陰影あり。 胸部CT：肺縮小傾向，すりガラス影認める。 中止1-3日後 ステロイドパルス施行（メチルプレドニゾン1000mg×3日間）。 中止4日後 プレドニゾン投与（40mg），呼吸苦出現。 酸素15L/分投与。 中止5日後 死亡。剖検実施：無
併用薬：ロサルタンカリウム，ボグリボース，ニコランジル，ベタメタゾン，ボノプラザンフマル酸塩，ツロブテロール，エトドラク，補中益気湯，ロキソプロフェンナトリウム水和物				

5. 副作用報告への協力をお願い

現時点では、ニボルマブ投与後にEGFR-TKIを連続的に使用することにより、間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありませんが、厚生労働省及びPMDAは、このような使用に関する安全性を今後も注視していきたいと考えています。EGFR-TKI投与後に間質性肺疾患が現れた場合には、当該患者のニボルマブ等の前治療歴も含めた副作用情報の収集にご協力いただきますようお願いいたします。

<参考>

- 1) 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に関する留意点について（依頼）（平成28年7月22日付け薬生安発0722第3号，第4号）
- 2) アストラゼネカ株式会社関連サイト：アストラゼネカ医療関係者向け情報サイト-MediChannel-
<http://med.astrazeneca.co.jp/safety/TAG.html>
- 3) 小野薬品工業株式会社 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社関連サイト：オプジーボ.jp
<https://www.opdivo.jp>
- 4) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会：ニボルマブ（オプジーボ®）投与後にEGFR-TKIを使用した患者に発生した間質性肺疾患について
<http://www.jsmo.or.jp/news/jsmo/20160713.html>

2

医薬品による重篤な皮膚障害に関するゲノム研究について

1. はじめに

医薬品の副作用の中でも薬理作用に基づかないものは、その発症予測が一般的に難しく、かつ重症で発症後に積極的な治療を必要とする場合が多い。しかしその発症に関連するゲノム情報の探索により、発症を予測する可能性が平成16年頃から報告されていた。厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所は、これらゲノム情報を活用した予測・予防型の安全対策を実現するため、皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群，SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN））、横紋筋融解症、間質性肺疾患の副作用に関する発症患者のゲノム試料及び臨床情報を収集し、その解析研究を行っている。平成28年3月末までに、皮膚障害では299例、横紋筋融解症（筋障害）では180例、間質性肺疾患では156例を収集した。本項では、特に研究が進んでいる皮膚障害研究の成果をまとめた。

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

SJSは、発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられている。一方TENは、広範囲な紅斑と、全身の10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、発熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い、医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされている¹⁾。SJS及びTENの発生頻度は、人口100万人当たりそれぞれ年間1～6人及び0.4～1.2人^{2, 3)}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。

3. SJS/TENに関するゲノム研究の成果について

3. 1 アロプリノール誘因性SJS/TEN

高尿酸血症薬アロプリノールに関しては、ヒト白血球抗原（HLA）の型の一つである $HLA-B^*58:01$ との有意な関連が、オッズ比62.8で認められ⁴⁾、本関連は添付文書にも記載されている。本関連は、最初に漢民族で報告され、その後、日本人の他、タイ人、白人、韓国人でも認められている。さらにゲノム網羅的遺伝子多型解析を行い、 HLA 型以外に関連する遺伝子多型を探索したが、 $HLA-B^*58:01$ 以外のマーカーは見いだされなかった。一方で、本 HLA 型と絶対的に連鎖する遺伝子多型が見出され（rs9263726）、そのPCR-制限酵素断片長多型（RFLP）法によるタイピング系も開発した⁵⁾。なお、日本人一般集団における $HLA-B^*58:01$ の保有率は、約1%である⁶⁾。

3. 2 カルバマゼピン誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬カルバマゼピンに関しては、既に過去の医薬品・医療機器等安全性情報で紹介しているとおり⁷⁾、漢民族でオッズ比1,357にて $HLA-B^*15:02$ との非常に強い関連が報告され、その後、タイ人、インド人、マレー

人でも関連が認められている。しかし、日本人発症症例では、*HLA-B*15:02*保有者は認められなかった一方、*HLA-B*15:11*との関連が認められていた⁸⁾。また*HLA-A*31:01*との関連が、白人や日本人を対象にした解析で報告されており、添付文書にも記載されている^{9, 10)}。これらの関連は、発症症例数を21例まで増やした最新の結果でも認められており、*HLA-B*15:11*との有意な関連がオッズ比12.2で、*HLA-A*31:01*との関連がオッズ比3.72で認められている¹¹⁾。*HLA-B*15:02*と*HLA-B*15:11*は同一の血清型HLA-B75に属し、いずれの型との関連が認められるかは、各民族における当該*HLA*型の頻度に依存すると考えられている。なお、台湾における*In vitro*実験で、B75分子はカルバマゼピンと非共有結合的に直接結合し、同薬によるSJS/TEN患者由来の細胞障害性T細胞を活性化させ、HLA-B75陽性細胞を破壊することが報告されており、HLA-B75分子の発症への関与の分子論的根拠として提示されている¹²⁾。

3. 3 フェノバルビタール誘因性SJS/TEN

症例数が少ない解析ではあるが、8名の抗てんかん薬フェノバルビタール誘因性SJS/TEN患者を対象にした解析で、*HLA-B*51:01*との有意な関連（オッズ比：16.71）が認められた¹³⁾。

3. 4 ゾニサミド誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬ゾニサミド誘因性SJS/TEN患者12名を対象にした解析で、*HLA-A*02:07*との有意な関連（オッズ比：9.77）が認められた¹³⁾。

3. 5 フェニトイン誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬フェニトインに関しては、台湾及びマレーシアと共同で解析を行い、まず漢民族における重症薬疹（SJS/TEN、薬剤性過敏症症候群（DRESS/DIHS））発症とフェニトインの解毒代謝酵素CYP2C9の機能低下多型である*CYP2C9*3*（1075A>C, Ile359Leu）との有意な関連が示され、さらに日本人SJS/TEN患者でも、オッズ比8.88にて有意な関連が示された¹⁴⁾。またマレーシア人のSJS/TENやDRESS患者でも検証された。実際に重症薬疹患者で、血中フェニトイン濃度が対照のフェニトイン耐性患者に比して、有意に高いことも示されている。なお、日本人における*CYP2C9*3*の保有率は、約5-6%である⁶⁾。

3. 6 解熱鎮痛薬誘因性SJS/TEN

風邪症状に解熱鎮痛薬を用いて重症眼障害を伴うSJS/TENを発症した患者の解析で、*HLA-A*02:06*及び*HLA-B*44:03*との有意な関連（それぞれオッズ比5.18及び4.22）が見出された¹⁵⁾。なお、日本人における*HLA-A*02:06*及び*HLA-B*44:03*の保有率は、共に約14%である¹⁵⁾。本解析は、京都府立医科大学の木下教授、上田准教授らによる感冒薬により眼障害を伴うSJS/TENを発症したと診断された患者の解析結果と一致しており、本結果が検証されたといえる。

なお、収集した試料の症例報告書に記載の眼粘膜障害事例に関する解析で、偽膜形成、あるいは角膜上皮のびらん又は欠損以上の重症眼障害例を有意に発症しやすい被疑薬として、アセトアミノフェンが示され（オッズ比3.27）、さらにアセトアミノフェンを風邪症状以外に投薬した場合に比して、風邪症状に用いた場合、重症眼粘膜障害の割合が有意に高い（オッズ比13.0）という結果を得た¹⁶⁾。

4. おわりに

以上、国立医薬品食品衛生研究所で遂行されているSJS/TENに関するゲノム解析等の結果を概観した。論文として結果が刊行されたものの症例数が少ない医薬品もあり、またリスク型を有していても発症しないとされる場合も多く、これらの結果を直ちに臨床における薬物治療での重症薬疹回避に用いることは、現状では

難しい場合が多い。しかし、今後の検証解析等においてその有用性が確認されれば、臨床応用に向けた基盤情報となり得る。

本研究の対象となる副作用の発現頻度は低いが致命的となるおそれがあり、また、民族により異なる発症関連因子が報告されていることから、発生予測に有用な解析結果を得るためには、日本人におけるこれらの副作用の発現例の情報収集が非常に重要である。

本研究は、日本製薬団体連合会及び各製造販売業者のほか、医療関係者及び患者の協力も得て行っている。医療関係者におかれては、より一層の知見集積による予測・予防型安全対策の進展のため、医薬品の使用後に、皮膚障害（SJS/TEN）、横紋筋融解症又は間質性肺疾患を発症した症例が認められた場合には、医薬品医療機器総合機構又は被疑薬の製造販売業者へ情報提供いただくとともに、引き続き、本研究への御協力もよろしくお願いしたい。

国立医薬品食品衛生研究所における重症薬疹のゲノム研究の成果

HLA 型 (遺伝子型)	日本人健常人	SJS/TEN 患者		オッズ比 (95% 信頼区間)	P-値
	アレル頻度	保有頻度(感度)	アレル頻度		
アロプリノール (抗尿酸血症薬)					
B*58:01 ⁴⁾	0.6%	10 /18 (55.6%)	10/36 (27.8%)	62.8 (21.2-185.8)	5.4x10 ⁻¹²
カルバマゼピン (抗てんかん薬)					
B*15:11	1.0%	5/21 (23.8%)	5/42 (11.9%)	12.2 (4.6-32.1)	0.0001
A*31:01 ¹¹⁾	8.7%	9/21 (42.9%)	10/42 (23.8%)	3.72 (1.56-8.88)	0.004
フェノバルビタール (抗てんかん薬)					
B*51:01 ¹³⁾	7.87%	6/8 (75.0%)	7/16 (43.8%)	16.71 (3.66-83.06)	0.0003
ゾニサミド (抗てんかん薬)					
A*02:07 ¹³⁾	3.49%	5/12 (41.7%)	5/24 (20.8%)	9.77 (3.07-31.1)	0.0008
フェニトイン (抗てんかん薬)					
CYP2C9*3 ¹⁴⁾	5.33%(保有頻度)	3/9 (33.3%)		8.88 (2.20-35.83)	0.003
解熱鎮痛薬					
A*02:06 ¹⁵⁾	13.6% (保有頻度)	9/20 (45.0%)		5.18 (1.98 – 13.56)	0.0014
B*44:03 ¹⁵⁾	13.6% (保有頻度)	8/20 (40.0%)		4.22 (1.59 – 11.19)	0.0058

〈参考文献〉

- 1) Assier H et al. : Erythema Multiforme With Mucous Membrane Involvement and Stevens-Johnson Syndrome Are Clinically Different Disorders With Distinct Causes. Arch. Dermatol. 131 : 539-543 (1995) .
- 2) Roujeau J-C et al. : Medication Use and The Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. N. Engl. J. Med. 333 : 1600-1607 (1995) .
- 3) Rzany B et al. : Epidemiology of Erythema Exsudativum Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Germany (1990-1992) : Structure and Results of a Population Based Registry. J. Clin. Epidemiol. 49 : 769-773 (1996) .
- 4) Tohkin M et al. : A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related

- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Pharmacogenomics J. 13 : 60-69 (2013) .
- 5) Maekawa K et al. : Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B*58 : 01 : a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese. Drug Metab Pharmacokinet. 27 : 447-450 (2012) .
- 6) Kurose et al. : Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/ pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans : implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 27 : 9-54 (2012) .
- 7) 厚生労働省医薬食品局 : 医薬品・医療機器等安全性情報. No.285 (2011年11月) .
- 8) Kaniwa N et al. : *HLA-B*1511* is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Epilepsia. 51 : 2461-2465 (2010) .
- 9) Ozeki T et al. : Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet. 20 : 1034-1041 (2011) .
- 10) Kaniwa N, Saito Y. : Pharmacogenomics of severe cutaneous adverse reactions and drug-induced liver injury. J Hum Genet. 58 : 317-326 (2013) .
- 11) Maekawa K et al. : Development of a simple genotyping method for the HLA-A*31 : 01-tagging SNP in Japanese. Pharmacogenomics. 16 : 1689-1699 (2015) .
- 12) Wei CY et al : Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. J Allergy Clin Immunol. 129 : 1562-1569 (2012) .
- 13) Kaniwa N et al. : Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. Pharmacogenomics. 14 : 1821-1831 (2013) .
- 14) Chung WH et al. : Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. JAMA. 312 : 525-534 (2014) .
- 15) Ueta M et al. : Independent strong association of HLA-A*02 : 06 and HLA-B*44 : 03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. Sci Rep. 4 : 4862 (2014) .
- 16) Kaniwa N et al. : Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Allergol Int. 64 : 379-381 (2015)

3

重要な副作用等に関する情報

平成28年8月4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、改訂内容に関する情報を紹介します。

【1】 オランザピン

販売名(会社名)	① ジプレキサ錠 5mg, 同ザイデリス錠 2.5mg, 同ザイデリス錠 10mg (日本イーライリリー) ② ジプレキサ筋注用 10mg 【科限】 (日本イーライリリー)
薬効分類等	精神神経用剤
効能又は効果	①統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善 ②統合失調症における精神運動興奮

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用（重大な副作用）〕

薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

〈参 考〉

直近約3年2ヶ月（平成25年4月～平成28年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

薬剤性過敏症症候群関連症例 1例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約73万人

販売開始：平成13年6月

【2】 アゾセミド

販売名(会社名)	ダイアート錠 30mg, 同錠 60mg (三和化学研究所)
薬効分類等	利尿剤
効能又は効果	心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用（重大な副作用）]

無顆粒球症，白血球減少：無顆粒球症，白血球減少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（平成25年4月～平成28年6月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

無顆粒球症，白血球減少症関連症例 2例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約47万人

販売開始：昭和62年7月

4

使用上の注意の改訂について (その277)

平成28年8月4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 その他の腫瘍用薬

①イマチニブメシル酸塩

②ダサチニブ水和物

〔販売名〕

①グリベック錠 100mg 【科限】（ノバルティスファーマ）

②スプリセル錠 20mg 【患限】，同錠 50mg 【患限】（ブリストル・マイヤーズ スクイブ）

〔重要な基本的注意〕

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査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の徴候や症状の発現に注意すること。

〔副作用（重大な副作用）〕

感染症：肺炎，敗血症等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2 その他の腫瘍用薬

ニロチニブ塩酸塩水和物

〔販売名〕

タシグナカプセル150mg 【患限】，同カプセル200mg 【患限】（ノバルティスファーマ）

〔重要な基本的注意〕

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査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の徴候や症状の発現に注意すること。

〔副作用（重大な副作用）〕

感染症：肺炎，敗血症等の感染症があらわれることがある。また，B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施し，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

3 その他の腫瘍用薬

ボスチニブ水和物

〔販売名〕

ボシュリフ錠 100mg 【患限】（ファイザー）

〔重要な基本的注意〕

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において，Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し，本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査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の徴候や症状の発現に注意すること。

4 合成抗菌剤

シタフロキサシン水和物

〔販売名〕

グレースビット錠50mg（第一三共）

〔副作用（重大な副作用）〕

血小板減少：血小板減少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。

錯乱，せん妄，幻覚等の精神症状：錯乱，せん妄，幻覚等の精神症状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】 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
3999	シンボニー皮下注50mgシリンジ									○			○									H28.8
1179	ジブレキサ錠5mg、ザイデイス錠5mg、ザイデイス錠2.5mg													○								H28.8
2139	ダイアート錠30mg、60mg						○							○								H28.8
4291	グリベック錠100mg									○				○								H28.8
4291	スプリセル錠20mg、50mg									○				○								H28.8
4291	タシグナカプセル150mg、200mg									○				○								H28.8
4291	ボシュリフ錠100mg									○												H28.8
6241	グレースビット錠50mg													○								H28.8
1119	セボフルラン吸入麻酔液「マイラン」													○								H28.8
2451	エビベン注射液0.15mg、0.3mg																		○			H28.8
7625	プリジスタナイーブ錠800mg		○								○					○						H28.8
3999	プログラフ注射液2mg											○										H28.8
3999	プログラフカプセル0.5mg、1mg				○		○						○	○						○		H28.8
3999	プログラフ顆粒0.2mg				○		○						○	○						○		H28.8
2499	ゴナックス皮下注用80mg、120mg												○									H28.8
2451	エビベン注射液0.15mg、0.3mg																		○			H28.8
2549	ノルレボ錠0.75mg											○	○									H28.8
2482	メノエイドコンビパッチ												○	○								H28.8
3179	調剤用 パンピタン末																				○	H28.8
6313	ロタリックス内用液																				○	H28.8
4291	ボシュリフ錠100mg									○												H28.8
3259	エンシュア・H																				○	H28.8
625	カレトラ配合錠		○									○										H28.8
625	ノービア錠100mg		○									○										H28.8
219	エボプロステノール静注用0.5mg「ACT」																		○			H28.8
8219	アルチバ静注用2mg、5mg			○		○							○	○			○			○		H28.8
625	イナビル吸入粉末剤20mg			○		○	○						○								○	H28.8
625	デノシン点滴静注用500mg																				○	H28.8
625	バリキサ錠450mg			○	○	○	○						○	○							○	H28.8
4219	トレアキシン点滴静注用100mg			○	○	○	○			○			○	○		○				○		H28.8
4291	オブジーボ点滴静注20mg、100mg			○	○	○	○						○	○								H28.8
6179	ファンガード点滴用50mg、75mg																				○	H28.8
2259	スピリーバ2.5μgレスピマット60吸入			○		○	○						○	○					○	○	○	H28.8
4291	アフィニートール錠5mg			○	○	○	○						○	○			○				○	H28.8

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
2259	ウルティプロ吸入用カプセル												○								○	H28.9
2259	シーブリ吸入用カプセル50 μ g												○									H28.9
3399	フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「モチダ」									○			○								○	H28.9
6149	ジスロマック点滴静注用500mg錠250mg												○									H28.9
6149	ジスロマックSR成人用ドライシロップ2g												○									H28.9
6149	ジスロマック小児用細粒10%												○									H28.9
6149	ジスロマック錠250mg												○									H28.9
4291	ジオトリフ錠20mg、30mg、40mg													○								H28.9
3999	レボレード錠12.5mg											○								○		H28.9
3399	ジーラスタ皮下注3.6mg									○												H28.9
2482	ミカムロ配合錠AP												○	○								H28.9
4223	ゼローダ錠300			○		○	○			○										○		H28.8
2354	センナリド錠12mg												○									H28.9
3999	エスポー皮下用24000シリンジ																		○		○	H28.9
1179	クロザリル錠25mg／クロザリル錠100mg												○									H28.9
4291	ノバントロン注20mg													○							○	H28.9
3399	グラン注射液75、M300									○				○								H28.9
6311	ニューモボックスNP												○									H28.9
3399	ノイトロジン注100 μ g、250 μ g									○				○							○	H28.9

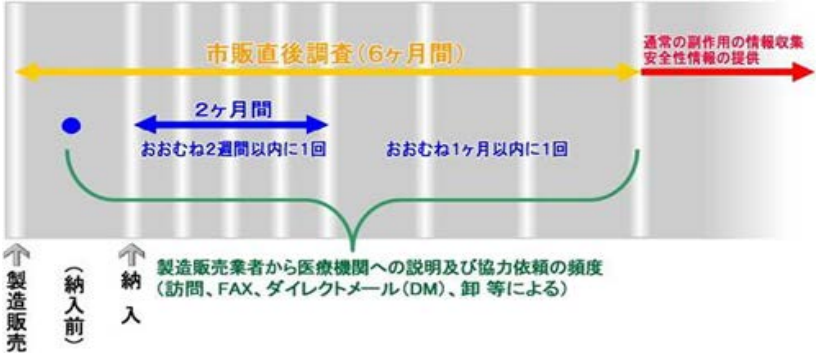
各添付文書の改訂の詳細は <http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/DI/index.html> にてご覧いただけます。

【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
レパーサ皮下注140mgシリンジ	アステラス製薬	エボロクマブ(遺伝子組換え)	平成28年4月21日	
ボンビバ錠100mg	中外製薬	イバンドロン酸ナトリウム水和物	平成28年4月21日	
ルコナック爪外用液5%	佐藤製薬	ルリコナゾール	平成28年4月25日	
フェブリク錠20mg	帝人ファーマ	フェブキソスタット	平成28年5月23日	効能 「がん化学療法に伴う高尿酸血症」
タグリッソ錠40mg、80mg	アストラゼネカ	オシメルチニブメシル酸塩	平成28年5月25日	
イムブルピカカプセル140mg	ヤンセンファーマ	イブルチニブ	平成28年5月25日	
シクレスト舌下錠5mg、10mg	Meiji Seika ファルマ	アセナビンマレイン酸塩	平成28年5月26日	
フィコンパ錠2mg、4mg	エーザイ	ペランパネル水和物	平成28年5月26日	
マーデュオックス軟膏	中外製薬	マキサカルシトール ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	平成28年6月21日	

【4】Q&A 薬物中毒について

2015 年の全国における救急搬送人員は 540 万人を超え、過去最多となりました。その中でも、中毒患者の割合は全国の救命救急センターの入院患者の 4～8%に達しており、対応する機会が多くなると考えられます。今回、救急搬送される様々な要因のうち、薬物中毒についてまとめたのでお知らせします。

1. 起因物質

下の表に、一般人と医療機関から平成 27 年に日本中毒センターに通報された中毒起因物質を品目ごとに分類しました（表 1）。この表から、医療機関においては家庭用品や医薬品の中毒が全体の多くを占めていることがわかります。発生頻度が最も多いのは小児のタバコの誤飲ですが、入院加療を必要とする中等症以上の中毒は圧倒的に医薬品中毒が多く、なかでも睡眠薬、向精神薬が多いです。特に、本邦では多種類の薬剤が処方されることが多く、中毒例でも多剤の服用例が多くなっています。また反復して過量摂取する例が多いのも特徴です。

表 1. 起因物質別 受診件数と連絡者の内訳

起因物質別	受信件数			
	一般市民	医療機関	その他	合計
家庭用化学製品	17,834	1,252	587	19,673
医療用医薬品	6,238	837	119	7,194
一般用医薬品	3,011	340	48	3,399
農業用品	206	224	10	440
自然毒	682	120	66	868
工業用品	593	213	62	868
食品、その他	571	87	17	675
合計	29,135	3,073	909	33,117

家庭用化学製品： 洗剤・漂白剤、化粧品、殺虫剤・防虫剤、乾燥剤類、食品・嗜好品、燃料類・火薬

医薬品： 催眠鎮静剤、抗てんかん剤、精神神経用剤、解熱鎮痛消炎剤、循環器用剤、アレルギー用剤、呼吸器官用薬、消化器官用薬、化学療法剤・抗生剤、外皮用薬、乱用薬物、その他

農業用品： 殺虫剤、殺菌剤、除草剤、燻蒸剤、殺鼠剤

自然毒： 植物毒、キノコ、動物毒（咬刺傷、水生生物）

工業用品： 有機溶剤、有毒ガス、重金属、酸・アルカリ、樹脂硬化剤、その他

2. 中毒物質分析

毒薬物による急性中毒が起こる背景には自殺企図、誤飲、事故による曝露や事件などが考えられますが、私たちの身近に存在する毒薬物は上述の通り種類が多いため、そのすべてについて定性（原因物質の特定）や定量（原因物質の血中濃度測定）分析を行うことは現実的に難しいと考えられています。したがって、通常は患者や家族、救急隊などの複数の関係者から詳細を聴取し、薬毒物を推定し、推定薬毒物を念頭に置いた治療を行っています。しかし、摂取した薬毒物の情報が希薄な場合、摂取したと推定される薬毒物と臨床症状に矛盾がある場合は機器分析を行う必要があります。分析が臨床上有用である具体的な毒薬物は日本中毒学会によってピックアップされています（表 2）。致死率の高い物質、服用頻度の多い物質、解毒・拮抗剤の存在する物質および定量分析に臨床的意義がある物質が選定されています。

表 2. 日本中毒学会が提言する「分析が有用な薬毒物 15 品目」とその選定根拠

薬毒物名	中毒死	分析頻度	解毒・拮抗剤の有無（品目）	定量分析の意義
メタノール		多い	有（エタノール）	解毒拮抗剤投与、特異的治療の判断が可能
バルビタール酸	多い	多い	無	特異的治療の判断が可能
ベンゾジアゼピン系	多い	多い	有（フルマゼニル）	
プロムワレリル尿素	多い	多い	無	
三・四環系抗うつ薬	多い	多い	無	
アセトアミノフェン		多い	有（N-アセチル L-システイン）	解毒拮抗剤投与の判断が可能
サリチル酸		多い	無	特異的治療の判断が可能
テオフィリン			無	特異的治療の判断が可能
有機リン系殺虫剤	多い	多い	有（アトロピン、PAM）	
カーバメート系殺虫剤	多い		有（アトロピン）	
グルホシネート	多い		無	重症化の推定と予防的治療の判断が可能
パラコート・ジクロット	多い		無	解毒拮抗剤投与、特異的治療の判断が可能
ヒ素			有（BAL）	
青酸化合物			有（亜硝酸アミル、チオ硫酸ナトリウム）	
メタンフェタミン	多い	多い	無	

3. 当院採用の解毒・拮抗剤

当院採用の解毒・拮抗薬に分類されている医薬品について適応症、用法および作用機序についてまとめましたのでご参照下さい（表 3）。

表 3. 当院採用の解毒・拮抗剤

薬剤名(成分名)	適応症	用法	作用機序
アセチルシステイン内用液 17.6%「あゆみ」 (アセチルシステイン)	アセトアミノフェン過量摂取	本剤を希釈した液を、初回に140mg/kg、次いでその4時間後から70mg/kgを4時間毎に17回、計18回投与。	アセトアミノフェンの代謝に関与するグルタチオンの前駆体として働き、解毒作用を示す。
デトキソール静注液2g (チオ硫酸ナトリウム)	シアン及びシアン化合物中毒 ヒ素剤による中毒	通常、成人1日1～2gを静注。 シアン及びシアン化合物中毒には、成人12.5～25gを静注。 年齢、症状により適宜増減。	ミトコンドリア内の酵素であるロダナーゼによりシアンと反応し、毒性が弱く尿中に排泄されやすいチオシアン酸塩を生成する。
シアノキッド注射用5gセット (ヒドロキシコバラミン)	シアン中毒	通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして5gを生理食塩液200mLに溶解して、15分以上かけて点滴静注。また、小児にはヒドロキシコバラミンとして70mg/kg(5gを超えない)を計15分以上かけて点滴静注。なお、生理食塩液200mLに溶解して必要量を投与。 症状により1回追加投与可能。追加投与の際は、15分～2時間かけて点滴静注。総投与量は成人には10g、小児には140mg/kg(ただし、10gを超えない)を上限とする。	ヒドロキシコバラミン分子の3価のコバルトイオンに結合している水酸イオンとシアンイオンが置換することにより、シアノコバラミンが形成され尿中に排泄される。
パム静注500mg (プラリドキシムヨウ化物)	有機リン剤中毒	1回1gを徐々に静注。 年齢、症状により適宜増減。	有機リン剤中毒時に、リン酸エステルをコリンエステラーゼにより離脱させ、コリンエステラーゼ活性を回復させる。
バル筋注100mg「第一三共」 (ジメルカプロール)	ヒ素、水銀、鉛、銅、ビスマス、クロム、アンチモン中毒	通常、成人1回2.5mg/kgを1日目は6時間毎に4回筋注し、2日目以降6日間毎日1回2.5mg/kgを筋注。 重症緊急を要する中毒症状の場合は、1回2.5mg/kgを最初の2日間は4時間毎に1日6回、3日目には1日4回、以降10日間あるいは回復するまで毎日2回筋注。 年齢、症状により適宜増減。	金属と結合し、体外への排泄を促進し、阻害されていた酵素の活性を回復する。
ブライアン点滴静注1g (エデト酸カルシウムナトリウム水和物)	鉛中毒	通常、成人1回1gを250～500mLの5%ブドウ糖液または生理食塩液で希釈して約1時間かけて静注。最初の5日間は1日2回、その後必要があれば2日間休業して更に5日間点滴注射。 小児は体重15kg当たり0.5g以下、1日2回点滴静注。ただし、15kg当たり1日1g以下であること。	各臓器、血液中において鉛イオンと結合し、カルシウムイオンとの置換作用により水溶性の鉛錯塩となり、特異的に鉛イオンを体外へ排泄する。
ホメビゾール点滴静注1.5g「タケダ」 (ホメビゾール)	エチレングリコール、メタノール中毒	初回は15mg/kg、2回目から5回目は10mg/kg、6回目以降は15mg/kgを12時間毎に30分以上かけて点滴静注。	肝臓アルコールデヒドロゲナーゼによるエチレングリコールあるいはメタノールの代謝を阻害し、それらから生成される有害な代謝物の生成を抑制する。

(参照)

日本中毒情報センターHP：<http://www.j-poison-ic.or.jp/>

薬剤師のための救急・集中治療領域標準テキスト

薬毒物分析実践ハンドブック

総務省消防庁「平成27年の救急出動件数等（速報）」

【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 28 年 8 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。

系統重複薬剤の投与について

当院採用薬剤の中には、同一系統成分の薬剤が多数あり、その中には内服薬・注射薬の両剤形存在する薬剤がいくつかあります。そのため、同一系統成分薬剤の重複投与に注意が必要です。今回は、消化性潰瘍治療薬の中で酸分泌抑制薬であるH₂受容体拮抗薬とプロトンポンプ阻害薬について掲載します。

これらの薬剤を併用することは、保険診療上の査定対象となりますので、御注意下さい。

例 1：ファモチジンD錠 20mg「サワイ」（H₂受容体拮抗薬）とガスター注射液 20mg（H₂受容体拮抗薬）との併用

例 2：ファモチジンD錠 20mg「サワイ」（H₂受容体拮抗薬）とオメプラゾール注射用 20mg「日医工」（プロトンポンプ阻害薬）との併用

なお、H₂受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬の注射薬の投与に関しては、以下の点に御注意下さい。

用法及び用量に関連する使用上の注意（タケブロン静注用 30mg添付文書より抜粋）

本剤は投与開始から 3 日間までの成績で高い止血効果が認められているので、内服可能となった後は経口投与に切りかえ、漫然と投与しないこと。

【H₂受容体拮抗薬】

一般名	薬剤名
ファモチジン	ファモチジン D 錠 10mg「サワイ」
	ファモチジン D 錠 20mg「サワイ」
	ガスター散 10%
	ガスター注射液 20mg
ラニチジン塩酸塩	ラニチジン錠 150mg「タイヨー」
	ザンタック注射液 50mg
ニザチジン	アシノン錠 150mg
ラフチジン	プロテカジン OD 錠 5【院外】
	プロテカジン OD 錠 10

【プロトンポンプ阻害薬】

一般名	薬剤名
オメプラゾール	オメプラール注用 20【科限】
	オメプラゾール注射用 20mg「日医工」
ランソプラゾール	ランソプラゾール OD 錠 15mg「サワイ」
	ランソプラゾール OD 錠 30mg「サワイ」
	タケブロン静注用 30mg

ラベプラゾールナトリウム	パリエット錠 5mg 【科限】
	パリエット錠 10mg
	パリエット錠 20mg
エソメプラゾールマグネシウム水和物	ネキシウムカプセル 10mg
	ネキシウムカプセル 20mg
ボノプラザンフマル酸塩	タケキャブ錠 10mg
	タケキャブ錠 20mg

【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. 118 http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_118.pdf

医療事故情報収集等事業 医療安全情報 No.118 2016年9月



公益財団法人 日本医療機能評価機構

医療事故情報収集等事業

医療
安全情報

外観の類似した 薬剤の取り違い

No.118 2016年9月

アンプルや包装の色が類似していたことが薬剤取り違いの一つの要因となり、患者に誤った薬剤を投与した事例が4件報告されています(集計期間:2012年1月1日～2016年7月31日)。この情報は、第45回報告書「個別のテーマの検討状況」(P135)で取り上げた内容を基に作成しました。

薬剤を取り違えた背景・要因として、アンプルや包装の色が類似していたと記載されている事例の報告があります。いずれも、薬剤名を確認していなかった事例です。

種類	形態	色	投与すべき薬剤	取り違えた薬剤
注射薬	アンプル	茶	セレネース注5mg	サイレース静注2mg
			ラシックス注20mg	プリンペラン注射液10mg
			プリンペラン注射液10mg	ペルジピン注射液2mg
内服薬	PTP包装	赤	ワーファリン錠1mg	ラシックス錠40mg

事例1の注射薬
(イメージ)



事例2の内服薬
(イメージ)



◆第45回報告書(2016年6月公表)のP141に薬剤のカラー写真を掲載しています。
(http://www.med-safe.jp/pdf/report_2016_1_T002.pdf)

「外観の類似した薬剤の取り違い」

事例 1

手術中、患者が吐き気、気分不快感を訴えた。術者の医師Aより「プリンペランiv」と口頭指示が出た際、看護師は他の処置を行っていたため、医師Bがプリンペランは茶色のアンプルという認識で薬剤を取り出し、一人で準備し、投与した。その後、患者の血圧は60～80mmHg台となりエフェドリンを投与した。手術終了後、看護師が術中使用した薬剤のアンプルを確認した際、プリンペランの空アンプルがなく、使用していないはずのベルジピンの空アンプルがあった。医師Bに確認したところ、薬剤を取り違えてベルジピンを投与したことが分かった。

事例 2

患者は外来を受診し、保険薬局で内服薬を受け取り、帰宅した。受診後より食欲不振、倦怠感が強く、歩行困難となった。2日後、症状が改善しないため外来を受診し、脱水状態で入院となった。入院後、持参薬を確認したところ「ワーファリン錠1mg3錠 1日1回夕食後」の薬袋に、ラシックス錠40mgが入っていることに気付いた。保険薬局へ確認すると、薬剤師は調剤の際に同じ棚の赤いPTP包装を見てワーファリン錠だと思い込み、査査でも間違いに気付かないまま患者に渡していたことが分かった。

事例が発生した医療機関の取り組み

- ・薬剤を手にとった際、アンプルや包装に記載された薬剤名を確認する。

総合評価部会の意見

- ・アンプルや包装の色が類似した薬剤が存在することを認識しましょう。
- ・アンプルや包装の色で判断せず、薬剤を手にとった際に薬剤名を確認する手順を決め、遵守しましょう。

※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、本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。本事業の趣旨等の詳細については、本事業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/>