

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28年11月30日

## NO.281

### 目次

- |  |  |
|--|--|
| <b>【1】</b> 医薬品・医療機器等安全性情報NO.338…………… P1<br>*ミコナゾールとワルファリンカリウムの併用による相互作用について<br>*糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による膀胱癌に係る<br>安全対策について<br>*妊娠と薬情報センターについて<br>*重要な副作用等に関する情報<br>*使用上の注意の改訂について |  |
| <b>【2】</b> 添付文書の改訂…………… P24  |  |
| <b>【3】</b> 市販直後調査対象品目(院内採用薬)…………… P25  |  |
| <b>【4】</b> Q&A(吸入デバイスの選択について)…………… P26   |  |
| <b>【5】</b> インシデント事例からの注意喚起…………… P29  |  |
| <b>【6】</b> 医薬品に関わる医療安全情報…………… P31  |  |



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. 338

\*詳細はPMDA（医薬品医療機器総合機構）HP <https://www.pmda.go.jp/files/000214870.pdf>

## 1 ミコナゾールとワルファリンカリウムの 併用による相互作用について

成分名 販売名(会社名)	成分名	販売名(会社名)
	①ミコナゾール ②ワルファリンカリウム	①フロリードゲル経口用2%(持田製薬) ②ワーファリン錠0.5mg、同錠1mg、同錠5mg、 同顆粒0.2%(エーザイ)
薬効分類等	①その他の化学療法剤 ②血液凝固阻止剤	
効能・効果	① フロリードゲル経口用2% カンジダ属による下記感染症 口腔カンジダ症、食道カンジダ症 ② 血栓塞栓症(静脈血栓症、心筋梗塞症、肺塞栓症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳 血栓症等)の治療及び予防	

### 1. はじめに

ミコナゾールは、ゲル剤が口腔カンジダ症及び食道カンジダ症の治療薬として、注射剤が深在性真菌症の治療薬として、それぞれ平成5年及び昭和60年に承認され、製造販売業者の推計では、年間（平成27年4月～平成28年3月）約7万3,000人（ゲル剤）及び約500人（注射剤）の患者に使用されています。

一方、ワルファリンカリウム（以下「ワルファリン」という。）は血栓塞栓症の治療及び予防薬として、昭和37年に承認され、製造販売業者の推計では年間（平成27年4月～平成28年3月）約125万人の患者に使用されています。

今般、ミコナゾール（ゲル剤）とワルファリンとの併用中又は併用中止後の重篤な出血症例の集積等を踏まえ、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂を指示しましたので、その内容等について紹介いたします。

### 2. アゾール系抗真菌薬とワルファリンを併用する場合の重篤な出血症例の発生状況について

ミコナゾールとワルファリンとの相互作用については、ミコナゾール販売開始時よりミコナゾールの添付文書

に「併用注意」として注意喚起しておりました。

ミコナゾール（ゲル剤）とワルファリンの併用による重篤な出血症例の報告を受け、平成13年にミコナゾール（ゲル剤・注射剤）の添付文書が改訂され、「ワルファリンを投与中の患者」を「慎重投与」にし、「ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与する」旨、「重要な基本的注意」の項に追記されました。

その後も両剤併用による著しいPT-INRの上昇が報告され、併用終了後の遷延例も報告されたことから、その旨を「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項に追記する添付文書改訂が平成26年に行われました。

しかしながら、添付文書を改訂し注意喚起を強化してもなお、両剤併用による重篤な出血症例の報告が継続して報告されています。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）における調査の結果、平成25年度以降においてワルファリンを減量してもなおPT-INRがコントロールできずにワルファリン投与中止に至る症例や、併用終了後にPT-INRがさらに上昇する症例が報告されており、また、医師が併用に注意しPT-INRを頻回に確認することを認識していてもなお、相互作用による重篤な出血を回避できなかった症例も報告されていることから、抗凝固作用のモニタリング等を更に強化することによるリスク回避は困難と考えられました。厚生労働省は、ミコナゾールとワルファリンの製造販売業者に対し、平成28年10月18日付で、使用上の注意を改訂し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）とワルファリンとの併用を禁忌とするよう指示しました。また、日本循環器学会や日本化学療法学会など、関連学会宛に安全対策課長通知（平成28年10月18日付薬生安発1018第4号）を発出し、当該措置の周知を依頼致しました。

なお、ミコナゾール以外の経口及び注射用アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール及びボリコナゾール）については、製造販売業者の推計した、使用患者数（参考参照）に対する副作用報告数は限られているものの、著しいPT-INRの上昇が認められている症例があること等から、厚生労働省は、「ワルファリンを投与中の患者」を「慎重投与」にし、「ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与する」旨、「重要な基本的注意」の項に追記することも指示しています。

### 3. ミコナゾールとワルファリンの相互作用による出血関連症例について

ミコナゾールとワルファリンの相互作用による出血関連事象は、因果関係が不明な症例も含め、最近3年間（平成25年4月～平成28年7月）に41例（うち死亡例は1例\*）がPMDAに報告されております。以下に、ミコナゾールとワルファリンとの相互作用による出血関連の症例2例の経過を紹介します。

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	女 80代	口腔カンジダ症(心房細動、喘息、脂質異常症、慢性心不全、狭心症)	20g 7日間	下部消化管出血、国際標準比増加、薬物相互作用 投与約4年前 投与開始日 投与7日目(投与終了日) 終了10日後 終了13日後 終了17日後 終了24日後 終了30日後	心房細動治療の為、ワルファリンカリウム3mg/日で投与開始。 本剤投与前PT-INR(国際標準比):2.59。口腔カンジダ症に対して、本剤5gを1日4回で投与開始。 本剤投与終了。 2日前から黒色便を認め、当院外来受診。PT-INRが検出上限を超えていた(推定PT-INR>20)。CT、ジギタルにて消化管出血を強く疑い、緊急入院。メナテトレノン20mg静注。PT-INR:8.68。ワルファリンカリウム中止。赤血球濃厚液-LR4単位投与。本人は意識明瞭で気分不快を訴えるのみ。 PT-INR 3.54。メナテトレノン10mg静注。PT-INR 1.62。上部消化管内視鏡施行。上部出血なし。下部消化管内視鏡施行。活動性出血なしも、発赤あり、憩室出血と診断。 PT-INR 3.06。メナテトレノン10mg静注。PT-INR 1.80。 心房細動に対し、アピキサパンを投与開始。 PT-INR 1.41。軽快退院。				
<b>臨床検査値</b>									
				終了10日後		終了11日後	終了12日後	終了13日後	
	投与開始前			外来受診時	処置後			診察時	処置後
Hb (g/dL)	138			8.7	7.7	8.0	6.9	9.2	-
PT-INR	2.59			推定>20	8.68	1.18	1.79	3.54	1.62
				終了17日後		終了18日後	終了21日後	終了24日後	終了30日後
	終了14日後			診察時	処置後				
Hb (g/dL)	9.0			9.1	-	9.9	9.6	9.2	10.3
PT-INR	1.10			3.06	1.80	3.54	1.78	1.56	1.41
併用被疑薬：ワルファリンカリウム 併用薬：ペラパミル塩酸塩、アトルバスタチンカルシウム水和物、モンテルカストナトリウム、フドステイン、レバミピド、プレドニゾロン、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物、アンプロキシソール塩酸塩、ラベプラゾールナトリウム、酸化マグネシウム、フロセミド									

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	女 50代	口腔カンジダ症(抗リン脂質抗体症候群、全身性エリテマトーデス、喘息)	20g 7日間	国際標準比増加、薬物相互作用、腹痛、背部痛 投与約3年前 投与15日前 投与開始日 投与7日目(投与終了日) 終了7日後 終了8日後 終了10日後 終了21日後 終了49日後	抗リン脂質抗体症候群のため、ワルファリンカリウム2.5mg×1回/日を処方。 PT-INR(国際標準比):2.15。 口腔カンジダ症に対して、本剤20g/日投与開始。 本剤投与終了。 腹痛、背部痛あり。受診時、PT-INR>10。緊急入院。入院時、口腔内や下肢の出血などの自覚症状なし。入院後、メナテトレノン10mg×2投与。ワルファリンカリウム中止。背部痛については、経過観察にて入院後に軽快。 PT-INR:1.44。ワルファリンカリウム1mgへ減量して再開。 退院。 PT-INR:3.13。ワルファリンカリウム1mgのまま継続。 回復。				
<b>臨床検査値</b>									
				投与15日前	終了7日後	終了8日後	終了10日後	終了21日後	終了49日後
PT-INR				2.15	>10	1.44	2.75	3.13	1.23
併用被疑薬：ワルファリンカリウム 併用薬：プレドニゾロン、アルファカルシドール、ファモチジン、フェキサソフェナジン塩酸塩、ロスバスタチンカルシウム、エゼチミブ									

#### 4. アゾール系抗真菌薬とワルファリンを併用する場合の注意事項について

医療関係者においては、次の事項に注意してください。

- (1) ミコナゾール及び他のアゾール系抗真菌薬を処方する際は、予めワルファリン服用の有無を確認してください。
- (2) ワルファリンを服用している場合はワルファリンの治療を優先し、ミコナゾールを処方しないでください。
- (3) ワルファリンを服用している患者に、ミコナゾール以外のアゾール系抗真菌薬を投与する場合は、プロトロンビン時間測定、トロンボテストの実施回数を増やすなど、血液凝固能のモニターを強化してください。また、出血関連の副作用に注意して患者を観察するとともに、患者に対しても出血関連の副作用が疑われた場合は直ちに主治医に連絡するよう指導してください。
- (4) ワルファリンを服用している患者に、アゾール系抗真菌薬を投与する場合は、循環器専門医やワルファリン処方医に連絡をとるなど、慎重に投与してください。

#### 5. おわりに

今回の添付文書の改訂内容は本誌p21の「5. 使用上の注意の改訂について」に掲載していますので、ご参照ください。

なお、海外では、ミコナゾールとワルファリンとの併用に関して、仏国ではミコナゾールとワルファリンとの併用は禁忌となっており、英国では、平成28年、規制当局MHRAが、出血事象による死亡を含む、ミコナゾールとワルファリンの相互作用が疑われる副作用報告を受けてミコナゾールとワルファリンとの相互作用について再度注意喚起を周知するとともに、追加の措置を検討していることが公表されています<sup>1)</sup>。

#### 〈参考文献〉

- 1) Drug Safety Update (Medicines and Healthcare products Regulatory Agencyより)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-miconazole-including-oral-gel-reminder-of-potential-for-serious-interactions-with-warfarin>

#### 〈参考〉

ミコナゾール以外のアゾール系抗真菌剤の過去1年間の推定使用患者数（製造販売業者の推計による。）

イトラコナゾール	59万人
フルコナゾール	86万人
ホスフルコナゾール	1万人
ボリコナゾール	2.5万人

## 2

# 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤 による膀胱癌に係る安全対策について

成分名 販売名(会社名)	成分名	
	①ピオグリタゾン塩酸塩 ②ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩 ③ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド ④ピオグリタゾン塩酸塩・アログリプチン安息香酸塩	①アクトスOD錠15(武田薬品工業) ②メタクト配合錠LD(武田薬品工業) ③ソニアス配合錠LD(武田薬品工業) ④リオベル配合錠LD(武田薬品工業)
薬効分類名	糖尿病用剤	
効能・効果	<p>①2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ずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。</p> <p>(1) 1) 食事療法、運動療法のみ 2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3) 食事療法、運動療法に加えて<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤を使用 4) 食事療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用</p> <p>(2) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用</p> <p>②2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p> <p>③2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p> <p>④2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p>	

1.

### はじめに

ピオグリタゾン塩酸塩（以下「本薬」という。）は、インスリン抵抗性を軽減し、肝臓において糖産生を抑制することで、末梢組織における糖利用を高め、血糖を低下させる特徴を有する糖尿病治療薬であり、国内においては平成11年9月に単剤が承認され、現在3種類の配合剤が承認されています。

本薬については、医薬品・医療機器等安全性情報No. 283（参考資料1参照）にて、膀胱癌に係る安全対策を紹介しましたが、本号で直近の医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の調査結果に基づき、最新の情報について紹介します。

## 2. 膀胱癌発生リスクに関する過去の検討と背景

本薬の膀胱癌発生リスクについて、平成23年7月までに諸外国において講じられた措置、並びに入手した情報に基づき厚生労働省及びPMDAにて実施した調査及び対応は以下のとおりです。

時期	措置施行国	措置内容
平成 23 年 6 月 9 日	フランス	フランス保健製品衛生安全庁（Afssaps）は、フランスにて実施された本薬使用患者の膀胱癌発生リスクに関する疫学研究（CNAMTS 研究）の結果を受け、当該医薬品の新規処方への差し止めを通達
同年 6 月 10 日	ドイツ	ドイツ連邦医薬品医療機器庁はフランスと同様の使用制限を実施
同年 6 月 15 日	米国	米国食品医薬品庁（FDA）は、米国にて実施された糖尿病患者を対象とした 10 年間の観察コホート研究（KPNC 疫学研究）の 5 年目の中間解析結果等に基づき、「active bladder cancer」には本薬を使用しない旨の勧告を公開
同年 6 月 23 日	日本	平成 23 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会にて審議（参考資料 2 参照）
	欧州	欧州医薬品庁（EMA）は、使用制限は行わず、全欧州として対応を検討する旨を発表
同年 6 月 24 日	日本	「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項の添付文書改訂を指示
同年 7 月 29 日	日本	平成 23 年 6 月 23 日以降の日本における一連の対応について、平成 23 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会にて報告（参考資料 3 参照）

平成23年6月24日の使用上の注意の改訂では、海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究に基づき、

- 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること
- 膀胱癌の既往を有する患者には、投与の可否を慎重に判断すること
- 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを説明すること
- 投与中は、定期的に尿検査を実施すること

について注意喚起をしました。

今般、KPNC疫学研究の10年目の最終結果が得られたため、当該研究結果を含めた本薬使用患者における膀胱癌発生リスクについてPMDAで改めて調査を行いましたので、その概要を紹介します。

## 3. 膀胱癌発生リスクに関する調査結果について

### (1) 疫学研究等の概要について

平成23年7月以降にPMDAへ報告された膀胱癌発生に関する疫学研究は重複等を除くと51報であり、このうち、主要な研究の概略を以下に示します。

#### 1) KPNC疫学研究（公表論文：JAMA, 314 (3):265, 2015）（参考資料4参照）

製造販売業者による委託研究として、米国ペンシルバニア大学においてKPNC疫学研究が実施されました。KPNCに登録された、平成9年1月から平成14年12月の期間に40歳以上で、糖尿病の患者193,099例（本薬使用患者34,181例、本薬非使用患者158,918例）を対象に、平成14年12月まで追跡したデータをもとに、本薬と膀胱癌発生との関連が調査されました。

本薬使用患者と非使用患者を比較した膀胱癌発生リスクについて、潜在的交絡因子で調整したハザード比（adjusted Hazard Ratio ; aHR）は1.06 [95%信頼区間：0.89-1.26] であり、統計的に有意なリスク増加

は認められませんでした。また、本薬投与開始からの期間、累積曝露期間及び累積投与量についてそれぞれ層化した結果、いずれの層でも統計的に有意な膀胱癌発生リスクの増加は認められませんでした（表1）。

同コホートを用いたネステッドケースコントロール研究においても、本薬での膀胱癌発生の調整オッズ比（adjusted Odds Ratio；aOR）はコホート研究と同様の結果であり、統計的に有意なリスク増加は示されませんでした（aOR 1.18 [95%信頼区間：0.78-1.80]）。

なお、5年目の中間解析結果では累積曝露期間2年以上の層で統計的に有意な膀胱癌発生リスクがみられたことから、10年目の最終解析データを、5年目の中間解析と同カテゴリを用いて層化した事後解析の結果、累積曝露期間2年以上の層では統計的に有意な膀胱癌発生リスクは認められませんでした（aHR1.09 [95%信頼区間：0.88-1.36]），2年以上の層を更に分類した4.1年以上6年以下の層において、統計的な有意性はないものの、最も高い膀胱癌発生リスクとなっています（aHR 1.29 [95%信頼区間：0.91-1.82]）。また、累積投与量40,000mg超の層では統計的に有意な膀胱がん発生リスクの増加がみられなかったものの（aHR 1.07 [95%信頼区間：0.79-1.44]），累積投与量28,001mg以上40,000mg未満の層で統計的に有意な膀胱癌発生リスクの増加がみられました（aHR 1.53 [95%信頼区間：1.07-2.18]）（表2）。

5年目の中間解析結果と10年目の最終解析結果で差異が生じた要因については、腫瘍プロモーターの生物学的特性、検出バイアス、処方パターン又は膀胱癌スクリーニングの変化、偶然等が考えられますが、観察された結果の全てにあてはまる説明が可能な要因はなく、本研究と比較し得る追跡研究がさらに必要であると米国ペンシルバニア大学は考察しています。

表1 KPNC研究の最終解析結果<sup>注1)</sup>

			膀胱癌患者数	観察人年	膀胱癌発生率 (10万人年あたり) (95%信頼区間)		調整HR <sup>注2)</sup> (95%信頼区間)	
全体	本薬使用の有無	非使用患者	1,075	1,417,196	75.9	(71.3-80.4)	1 [対照]	
		使用患者	186	207,112	89.8	(76.9-102.7)	1.06	(0.89-1.26)
層化解析	本薬投与開始からの期間(年)	<4.5	88	129,017	68.2	(54.0-82.5)	0.89	(0.71-1.12)
		4.5-8.0	65	58,247	111.6	(84.5-138.7)	1.21	(0.93-1.59)
		>8.0	33	26,234	125.8	(82.9-168.7)	1.20	(0.83-1.75)
	累積曝露期間(年)	<1.5	60	88,839	67.5	(50.4-84.6)	0.88	(0.68-1.16)
		1.5-4.0	69	78,059	88.4	(67.5-109.3)	1.03	(0.80-1.33)
		>4.0	57	50,145	113.7	(84.2-143.2)	1.16	(0.87-1.54)
	累積投与量(mg)	1-14,000	66	95,534	69.1	(52.4-85.8)	0.90	(0.69-1.16)
		14,001-40,000	69	71,198	96.9	(74.0-119.8)	1.10	(0.85-1.42)
		>40,000	51	50,310	101.4	(73.5-129.2)	1.07	(0.79-1.44)

注1) Table 2. Crude Incidence Rate and Hazard Ratios for the Association Between Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer Among 193 099 Persons より抜粋

注2) 蛋白尿検査を含む調査したすべての潜在的交絡因子が統計モデルに含まれる。



表2 KPNC最終解析データを5年目の中間解析と同カテゴリで層化解析した事後解析結果

			膀胱癌患者数	観察人年	調整HR <sup>注4)</sup> (95%信頼区間)
全体 <sup>注5)</sup>	本薬非使用患者/使用患者	非使用患者	1,075	1,417,196	1[対照]
		使用患者	186	207,112	1.06 (0.89-1.26)
層化解析 <sup>注3)</sup>	本薬投与開始からの期間(年)	< 1.5	34	49,135	0.98 (0.69-1.38)
		1.5-3.0	27	43,246	0.81 (0.55-1.20)
		> 3.0	125	121,190	1.12 (0.91-1.38)
		3.1-4.4	27	36,709	0.88 (0.60-1.31)
		4.5-8	65	58,247	1.21 (0.93-1.59)
		> 8	33	26,234	1.20 (0.83-1.75)
	累積曝露期間(年)	< 1	39	62,577	0.83 (0.60-1.15)
		1.0-2.0	40	47,568	1.06 (0.77-1.46)
		> 2.0	107	107,011	1.09 (0.88-1.36)
		2.1-4	50	56,866	1.01 (0.75-1.35)
		4.1-6	36	29,558	1.29 (0.91-1.82)
		> 6	21	20,587	0.99 (0.63-1.55)
	累積投与量(mg)	1-10,500	55	78,693	0.92 (0.70-1.22)
		10,501-28,000	47	63,919	0.87 (0.64-1.18)
		> 28,000	84	74,431	1.23 (0.96-1.56)
28,001-40,000		33	24,121	1.53 (1.07-2.18)	
> 40,000		51	50,310	1.07 (0.79-1.44)	

注3) eTable 4. Analysis of Bladder Cancer Risk and Duration of Exposure to Pioglitazone with Alternative Categories of Exposure Including the Categories Used in the Prior Report of this Cohort among 193,099 Patients: Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry より抜粋

注4) 蛋白尿検査を含む調査したすべての潜在的交絡因子が統計モデルに含まれる。

注5) Table 2. Crude Incidence Rate and Hazard Ratios for the Association Between Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer Among 193,099 Persons より抜粋

2) Pan EU研究 (公表文献: BMJ, 354:i3903, 2016) (参考資料5参照)

製造販売業者による委託研究として、EPID Researchにより、4ヶ国（フィンランド、オランダ、スウェーデン及び英国）の6つのデータベースを用いて、2型糖尿病患者を対象に、非介入、register-based linkage コホート研究が実施されました。プロペンシティスコアによる1:1のマッチングにより、本薬使用患者及び非使用患者としてそれぞれ56,337例を特定し、解析対象集団としています。観察期間中に膀胱癌と診断された患者283例のうち、本薬使用患者は130例、非使用患者は153例であり、本薬投与による膀胱癌発生リスクの増加はみられず (aHR 0.99 [95%信頼区間: 0.75-1.30])、累積曝露期間あるいは累積投与量で層化した解析からも、本薬と膀胱癌発生リスク増加との関連は認められていません。

3) PROactive試験 (公表論文: Diabetes Obes Metab. 2015 Nov 23) (参考資料6参照)

製造販売業者により、PROactive試験に参加した患者を対象とした、10年間の欧州多施設観察研究が行われました。PROactive試験（観察期間3年間）において本薬又はプラセボを二重盲検下で投与した後、追跡調査期間へ移行し、日常診療下におけるデータを2年ごとに追跡し、全死亡、大血管症の罹患率及び悪性腫瘍の発生について評価しました。PROactive試験（二重盲検期間）及び観察研究（追跡調査期間）の両期間において膀胱癌を発生した症例の割合は、二重盲検期間の投与群別でみると、本薬使用群1.0% (27/2,605例)、プラセボ群は1.0% (26/2,633例) でした。Risk Ratioは1.05 [95%信頼区間: 0.61-1.79] であり、統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加はみられませんでした。

4) 英国General Practice Research Database を用いた疫学研究（公表論文：BMJ, 344 : e3645, 2012）  
（参考資料7参照）

Jewish General Hospitalにより、UK-General Practice Research Databaseで昭和63年1月から平成21年12月に新たに糖尿病治療薬が投与された2型糖尿病患者115,727例を対象として、コホート研究が実施された結果、追跡期間中（平均追跡期間4.6年）に470例が膀胱癌と診断されました（89.4/100,000人年）。

同コホートを用いて、追跡開始から1年以上後に新たに膀胱癌と診断された患者376例（ケース）、年齢、コホートエントリ日、性別及び追跡期間をマッチングした非膀胱癌患者6,699例（コントロール）を解析対象集団として、ネステッドケースコントロール研究が実施されました。相対リスクを算出したところ、本薬の使用者では非使用者に比べて、統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加が認められました（調整済みのRate ratio:1.83 [95%信頼区間:1.10-3.05]）。本薬の投与開始からの期間24ヶ月以上の層（調整済みのRate ratio:1.99 [95%信頼区間:1.14-3.45]）及び累積投与量28,000mg超の層（調整済みのRate ratio:2.54 [95%信頼区間:1.05-6.14]）においても、統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加がみられました。

5) 台湾National Health Insurance Research Databaseを用いた疫学研究（公表論文：Drug Safety, 36(8) :643, 2013）（参考資料8参照）

National Taiwan Universityにより、台湾National Health Insurance Research Databaseで平成9年から平成20年に2型糖尿病の診断を受けた外来患者のうち、膀胱癌と診断された3,412例（ケース）、年齢、性別及び組入れ日により1:5マッチングした非膀胱癌患者17,060例（コントロール）を解析対象集団として、ネステッドケースコントロール研究が実施されました。

本薬のCurrent user（本薬の処方期間が膀胱癌による初回入院日を含む又は本薬の処方期間の最終日が初回入院前90日以内）において、統計的に有意な膀胱癌発生リスクとの関連が認められました（aOR:2.39 [95%信頼区間:1.75-3.25, p<0.01]）。本薬の累積投与期間が長いほど膀胱癌発生リスクとの関連が強い傾向が認められ、1年未満の層ではaOR:1.45 [95%信頼区間:1.12-1.87, p<0.01]、1年以上-2年未満の層ではaOR:1.74 [95%信頼区間:1.05-2.90, p=0.03]、2年以上の層ではaOR:2.93 [95%信頼区間:1.59-5.38, p<0.01] でした。

## (2) 国内で発生した副作用の報告状況

平成28年5月31日までにPMDAに報告された、本薬を含有する製剤の膀胱癌に関連する国内副作用報告は、「膀胱癌」333件、「膀胱移行上皮癌」89件、「膀胱新生物」22件、「再発膀胱癌」12件、「膀胱癌第0期、上皮内癌を伴う」7件、「移行上皮癌」7件及び「膀胱扁平上皮癌」、「膀胱乳頭腫」、「膀胱の良性新生物」各1件でした。

## (3) 海外での対応状況

平成27年7月、製造販売業者はKPNC疫学研究の最終結果及びPan EU研究の結果を踏まえてCCSI（Company Core Safety Information）を改訂し、同内容の添付文書改訂案がEMA及びFDAに提出されました。平成28年4月、欧州において本薬を含有する製剤について添付文書改訂が勧告され、平成28年6月、Special warning and precautions for useの項が改訂されました。FDAにおいては、平成28年6月現在、検討中であり、その他、平成28年6月末時点で、KPNC疫学研究の最終結果を受けて新たな措置が執られた国はない状況です。

## (4) 国際がん研究機構（International Agency for Research on Cancer : IARC）の評価

平成25年6月、評価時点で公表されている研究報告に基づき評価した結果、本薬は「実験動物における発がん

については十分な根拠があり、ヒトにおける発がんについては根拠が不十分です。全体的な評価としては、ヒトに対しておそらく発がん性がある。」と結論付けられ、IARCの発がん性分類のグループ2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類されています。

#### 4. 検討結果と安全対策について

PMDAは、今般得られたKPNC疫学研究の最終結果について、KPNC疫学研究の5年目の中間解析結果と10年目の最終解析結果で差異が生じた要因を、現時点で十分に解釈することは困難と考えています。しかしながら、平成23年7月以降、平成28年5月31日までに入手した関連報告、国内外での対応、その他の情報について精査した結果、本薬が膀胱癌発生リスクを増加させる可能性を否定することはできないと判断しています。

#### 5. 今後の安全対策について

製造販売業者より、本薬を含有する製剤の添付文書改訂案が提出され、本薬と膀胱癌発生リスクについては、「その他の注意」の項にKPNC疫学研究及びPan EU研究を含む最新の結果を記載して情報提供を行った上で、「重要な基本的注意」の項における注意喚起を引き続き継続することが適切と考える旨が説明されました。

厚生労働省は、PMDAの検討結果を踏まえ、以下の方針で添付文書改訂を行うことが適切であると判断しました。

- ・本薬が膀胱癌発生リスクを増加させる可能性は完全には否定できないことから、「重要な基本的注意」の項における注意喚起を継続する。
- ・「その他の注意」の項について、現行記載のあるKPNC疫学研究の5年目中間解析結果及びCNAMTS研究結果を削除し、10年間の大規模コホート研究（KPNC疫学研究の最終結果及びPanEU研究）において膀胱癌発生リスクに統計的な有意差は認められなかった旨を追記する。一方、いくつかの疫学研究から膀胱癌発生リスクの増加の可能性も示唆されていることから、その旨を記載する。

なお、今後も新たな疫学研究報告や外国規制当局の措置状況に注視し、必要な対応を引き続き検討することとしています。

#### 6. 参考資料

- (1) 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による膀胱癌に係る安全対策について（医薬品・医療機器等安全性情報 No. 283）  
<http://www.pmda.go.jp/files/000143347.pdf>
- (2) ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤に係る安全対策について（平成23年6月23日 平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会資料）  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8.html>
- (3) ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤に係る安全対策について（平成23年7月29日 平成23年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料）  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001le81.html>
- (4) KPNC疫学研究  
Lewis JD et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons with Diabetes. (JAMA, 314 (3) : 265, 2015)
- (5) Pan EU研究  
Korhonen P. et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: Retrospective Cohort Study Using Datasets from Four European Countries (BMJ, 354: i3903, 2016)

(6) PROactive試験 10年間観察研究

Erdmann E et al. 10-Year Observational Follow-Up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. (Diabetes Obes Metab. 2015 Nov 23.)

(7) 英国General Practice Research Database を用いた研究

Azoulay L et al. The use of pioglitazone and risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. (BMJ, 344: e3645, 2012)

(8) 台湾National Health Insurance Research Databaseを用いた研究

Hsiao FY et al. Risk of Bladder Cancer in Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone or Pioglitazone: A Nested Case-Control Study. (Drug Safety, 36 (8) : 643, 2013)

# 3

## 妊娠と薬情報センターについて

### 1. 妊娠と薬情報センター事業について

厚生労働省では、平成17年10月より、国立成育医療研究センター（旧国立成育医療センター）に「妊娠と薬情報センター」（以下「センター」という。）を設置し、妊婦あるいは妊娠を希望している女性に対し、最新のエビデンスに基づく相談業務を実施しています。さらに相談者を対象として妊娠結果の調査を行い、新たなエビデンスを確立する調査業務も併せて行っています。また、本事業については、医薬品医療機器等安全性情報（No. 328他）でもご紹介しているところです。

### 2. 協力医療機関について

妊娠と薬情報センター事業については、更なる利便性の充実に図るため、本年度新たに5病院（山形大学医学部附属病院、福井大学医学部附属病院、島根大学医学部附属病院、佐賀大学医学部附属病院、長崎大学病院）の協力を得て、妊娠と薬に関する相談・情報収集体制の充実・強化を図ることとしました。以下に協力病院を紹介致します（13～17ページ）。

### 3. 医薬関係者の皆様へ

医薬関係者におかれましては、妊娠中に使用した医薬品の影響について不安をもつ妊婦等に対して、妊娠と薬情報センターをご紹介ください。センターや協力医療機関で相談を受けた患者様からは、医薬品の服用に対する不安が解消されたとの声も聞かれます。

・相談内容・手順：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/process/index.html>

### 4. センターの新たな取り組み

センターには年間2,000件を超える相談が寄せられており、順調に情報が集積している一方、医薬品の添付文書において、妊産婦・授乳婦への投与に関する情報は必ずしも十分とはいえない状況です。そこで、今年度から、センターに集積した情報の整理・評価を行い、妊産婦等への医薬品投与に関する情報の添付文書への反映を推進する取り組みが開始されています。

具体的な手順としては、まず、センターで、これまでの相談例を検討し、添付文書改訂の必要性が高いと考えられる薬剤の選定を行い、選定された薬剤について、国内の製薬企業とも連携し、国内での使用状況、国内外の添付文書、ガイドライン、教科書、専門のデータベースの記載内容、動物実験や基礎的な試験の内容、国内外の公表文献情報等、幅広く情報を収集します。その後、これら情報から検討資料が作成され、センタースタッフ（医師、薬剤師）の他、産科医、小児科医、薬剤師、動物実験の専門家等からなるワーキンググループで評価・検討が行われます。ワーキンググループで検討された内容は行政及び関係企業に情報提供され、添付文書の改訂について検討されます。

現在は、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリンを対象として、情報の収集が行われているところで

す。

平成28年度協力医療機関一覧

	医療機関名	連絡先, 受付時間等
1	妊娠と薬情報センター	住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター内 TEL：03-5494-7845 受付時間：10～12時, 13～16時（祝日を除く月～金曜） HP：http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html
協力医療機関（◎：平成28年度からの協力）		
2	北海道大学病院	住所：〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目 TEL：011-706-3455（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：011-706-7616 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
3	弘前大学医学部附属病院	住所：〒036-8563 青森県弘前市本町53 TEL：0172-33-5111（内線：6748） 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜）
4	岩手医科大学附属病院	住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1 TEL：019-624-5263（「妊娠とお薬相談室」直通） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
5 ◎	山形大学医学部附属病院	住所：〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2 TEL：023-633-1122（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜）
6	東北大学病院	住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 TEL：022-717-7000（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜） HP：http://www.hosp.tohoku.ac.jp/
7	福島県立医科大学附属病院	住所：〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地 TEL：024-547-1226 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜） HP：http://www.fmu.ac.jp/
8	筑波大学附属病院	住所：〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1 TEL：029-896-7171 FAX：029-896-7170 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）

9	前橋赤十字病院	住所：〒371-0014 群馬県前橋市朝日町3-21-36 TEL：027-224-4585（薬剤部：内線7709） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜） HP： <a href="http://www.maebashi.jrc.or.jp/">http://www.maebashi.jrc.or.jp/</a>
10	埼玉医科大学病院	住所：〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 TEL：049-276-1297（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：15～17時（祝日を除く月～土曜）
11	千葉大学医学部附属病院	住所：〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 TEL：043-226-2628（薬剤部 医薬品情報室） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
12	国家公務員共済組合連合会虎の門病院	住所：〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2 TEL：03-3588-1111（内線3410） FAX：03-3505-1764 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜）
13	聖路加国際病院	住所：〒104-8560 東京都中央区明石町9-1 TEL：03-5550-2412 FAX：03-5550-2563 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
14	公立大学法人横浜市立大学附属病院	住所：〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL：045-787-2800 （「妊娠と薬外来の件」とお伝えください） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜） HP： <a href="http://www.fukuhp.yokohama-cu.ac.jp/">http://www.fukuhp.yokohama-cu.ac.jp/</a>
15	新潟大学医歯学総合病院	住所：〒951-8520 新潟県新潟市中央区旭町通1-754 TEL：025-227-2793（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：025-227-2791 受付時間：13時30分～16時（祝日を除く月～金曜）
16	信州大学医学部附属病院	住所：〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 TEL：0263-37-3022（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：0263-37-3072 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
17	富山大学附属病院	住所：〒930-0194 富山県富山市杉谷2630 TEL：076-434-7863（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
18	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター	住所：〒920-8650 石川県金沢市下石引町1-1 TEL：076-262-4161 受付時間：9時～16時30分（祝日を除く月～金曜） HP： <a href="http://www.kanazawa-hosp.jp/pv/preg.htm">http://www.kanazawa-hosp.jp/pv/preg.htm</a>
19 ◎	福井大学医学部附属病院	住所：〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 TEL：0776-61-3111（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：13～15時（祝日を除く月～金曜）

20	浜松医科大学医学部附属病院	住所：〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号 TEL：053-435-2637（地域連携室） FAX：053-435-2849 受付時間：平日8：30～18：00（祝日、年末年始を除く月～金） HP： <a href="http://www.hama-med.ac.jp/hos_index.html">http://www.hama-med.ac.jp/hos_index.html</a>
21	独立行政法人国立病院機構長良医療センター	住所：〒502-8558 岐阜県岐阜市長良1300-7 TEL：058-232-7755（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：058-295-0077 受付時間：10～16時（祝日を除く月～金曜）
22	名古屋第一赤十字病院	住所：〒453-8511 愛知県名古屋市中村区道下町3-35 TEL：052-481-5111（薬剤部：内線38167） FAX：052-482-7733 受付時間：13～16時（祝日を除く月～金曜）
23	三重大学医学部附属病院	住所：〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174 TEL：059-231-5552（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：8時30分～16時（祝日を除く月～金曜）
24	京都府立医科大学附属病院	住所：〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上の梶井町465 TEL：075-251-5862（薬剤部 医薬品情報室） FAX：075-251-5859（同上） 受付時間：9時～17時（祝日を除く月～金曜）
25	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター	住所：〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840 TEL：0725-56-5537（妊娠と薬外来） 受付時間：10時～12時、14時～17時（祝日を除く月～金曜） HP： <a href="http://www.mch.pref.osaka.jp/hospital/department/pharmacy/pharmacy03.html">http://www.mch.pref.osaka.jp/hospital/department/pharmacy/pharmacy03.html</a>
26	神戸大学医学部付属病院	住所：〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2 TEL：078-382-5111 （「妊娠と薬相談外来」とお伝えください） 受付時間：13時～17時（祝日を除く月～金曜）
27	奈良県立医科大学附属病院	住所：〒634-8522 奈良県橿原市四条町840 TEL：0744-22-3051（薬剤部：内線3567） 受付時間：9時～17時（祝日を除く月～金曜） HP： <a href="http://www.naramed-u.ac.jp/hospital/shinryoka-bumon/senmongairai/ninshintokusuri.html">http://www.naramed-u.ac.jp/hospital/shinryoka-bumon/senmongairai/ninshintokusuri.html</a>
28	日本赤十字社和歌山医療センター	住所：〒640-8558 和歌山県和歌山市小松原通四丁目20番地 TEL：073-421-8175（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜日） HP： <a href="http://www2.kankyo.ne.jp/nisseki-w/">http://www2.kankyo.ne.jp/nisseki-w/</a>



29	鳥取大学医学部附属病院	住所：〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1 TEL：0859-38-6642（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：16：00～17：00（祝日を除く月～金曜） HP： <a href="http://www2.hosp.med.tottori-u.ac.jp/departments/medical/women/17381.html">http://www2.hosp.med.tottori-u.ac.jp/departments/medical/women/17381.html</a>
30	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター	住所：〒701-1192 岡山市北区田益1711-1 TEL：086-294-9556（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：086-294-9557 受付時間：8時30分～18時（祝日を除く月～金曜） HP： <a href="http://okayamamc.jp/04_bumon/04-04_bumon/04-04_03-02yakuzai.html">http://okayamamc.jp/04_bumon/04-04_bumon/04-04_03-02yakuzai.html</a>
31 ◎	鳥根大学医学部附属病院	住所：〒693-8501 鳥根県出雲市塩冶町89-1 TEL：0853-20-2061（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：8時30分～17時15分（祝日を除く月～金曜）
32	広島大学病院	住所：〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3 TEL：082-257-5064 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
33	独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター	住所：〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町2丁目1番1号 TEL：0877-62-1000（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：0877-62-6311 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜）
34	徳島大学病院	住所：〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 TEL：070-6586-0831 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
35	九州大学病院	住所：〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 TEL：092-642-5900（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：14～17時（祝日を除く月～金曜）
36 ◎	佐賀大学医学部附属病院	住所：〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5-1-1 TEL：0952-34-3482（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜）
37	熊本赤十字病院	住所：〒861-8520 熊本県熊本市東区长嶺南2丁目1番1号 TEL：096-384-2111（産婦人科外来：6240） （「妊娠と薬外来の予約」とお伝えください） 受付時間：14～16時（祝日を除く月～金曜）
38	宮崎大学医学部附属病院	住所：〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200番地 TEL：0985-85-1512（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：8時30分～17時15分（祝日を除く月～金曜） HP： <a href="http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/hospital/outpatient/5008/">http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/hospital/outpatient/5008/</a>
39 ◎	長崎大学病院	住所：〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1 TEL：095-819-7249 受付時間：10～16時（祝日を除く月～金曜）

40	鹿児島市立病院	住所：〒890-8760 鹿児島県鹿児島市上荒田町37番1号 TEL：099-230-7000（薬剤部：内線2271） （「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：099-230-7075 受付時間：8時30分～17時15分（祝日を除く月～金曜）
41	沖縄県立中部病院	住所：〒904-2293 沖縄県うるま市宮里281 TEL：098-973-4111 （「妊娠／授乳とくすり外来」とお伝えください） 受付時間：火・木・金曜日（祝日を除く） 13：00～16：00

〈参考〉

- ・妊娠と薬情報センターホームページ：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
- ・医薬品医療機器等安全性情報 No. 268：  
[http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku\\_j/iyaku\\_j/anzenseijyouhou/268.pdf](http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/268.pdf)
- ・同 No. 279：[http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku\\_j/iyaku\\_j/anzenseijyouhou/279.pdf](http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/279.pdf)
- ・同 No. 290：[http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku\\_j/iyaku\\_j/anzenseijyouhou/290.pdf](http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/290.pdf)
- ・同 No. 305：[http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku\\_j/iyaku\\_j/anzenseijyouhou/305.pdf](http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/305.pdf)
- ・同 No. 316：[http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku\\_j/iyaku\\_j/anzenseijyouhou/316.pdf](http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/316.pdf)
- ・同 No. 328：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000105797.pdf>

# 4

## 重要な副作用等に関する情報

平成28年10月18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】 ①アトルバスタチンカルシウム水和物  
②シンバスタチン  
③ピタバスタチンカルシウム水和物  
④プラバスタチンナトリウム  
⑤フルバスタチンナトリウム  
⑥ロスバスタチンカルシウム

販売名(会社名)	①アトルバスタチン錠5mg「DSEP」【院外】、アトルバスタチン錠10mg「DSEP」(第一三共エスファ) ②リポバス錠5mg(MSD) ③リバロOD錠1mg(興和) ④メバロチン錠10mg(第一三共) ⑤ローコール錠20mg(ノバルティス) ⑥クレストール錠OD錠2.5mg、5mg(アストロゼネカ)
薬効分類群	高脂血症用剤
効能又は効果	①、③、⑤、⑥ 高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症 ②、④ 高脂血症、家族性高コレステロール血症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔重要な基本的注意〕

近位筋脱力、CK（CPK）高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素（HMGCR）抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

〔副作用（重大な副作用）〕

免疫性壊死性ミオパチー：免疫性壊死性ミオパチー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3ヶ月（平成25年4月～平成28年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

免疫性壊死性ミオパチー関連症例 ①1例（うち死亡0例）

②～⑤0例

⑥1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：①約360万人  
 ②約41万人  
 ③約195万人  
 ④約165万人  
 ⑤約25万人  
 ⑥約542万人

販売開始：①平成12年5月  
 ②平成3年12月  
 ③リバロ錠1mg, 同錠2mg：平成15年9月  
 リバロ錠4mg：平成24年6月  
 リバロOD錠1mg, 同OD錠2mg：平成25年7月  
 リバロOD錠4mg：平成25年12月  
 ④平成元年10月  
 ⑤平成15年6月  
 ⑥平成17年4月

## ⑦アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物

販売名(会社名)	⑦カデュエット配合錠3番、同4番(ファイザー)
薬効分類等	その他の循環器官用薬
効能又は効果	⑦本剤(アムロジピン・アトルバスタチン配合剤)は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。高血圧又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[重要な基本的注意]

近位筋脱力、CK(CPK)高値、炎症を伴わない筋線維の壊死、抗HMG-CoA還元酵素(HMGCR)抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ、投与中止後も持続する例が報告されているので、患者の状態を十分に観察すること。なお、免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

[副作用(重大な副作用)]

免疫性壊死性ミオパチー：免疫性壊死性ミオパチー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3ヶ月(平成25年4月～平成28年7月)の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

免疫性壊死性ミオパチー関連症例 ⑦0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：⑦約38万人

販売開始：⑦平成21年12月

## 【2】 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

販売名(会社名)	ステララー皮下注45mgシリンジ【科限】(ヤンセンファーマ)
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用（重大な副作用）]

間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線，胸部CT，血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

〈参考〉 直近約3年4ヶ月（平成25年4月～平成28年8月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。  
 間質性肺炎関連症例：6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3800人  
 販売開始：平成23年3月

## 【3】 ニボルマブ（遺伝子組換え）

販売名(会社名)	オプジーボ点滴静注20mg【科限】、同点滴静注100mg(小野薬品工業)【科限】
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

[副作用（重大な副作用）]

免疫性血小板減少性紫斑病：免疫性血小板減少性紫斑病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。

重症筋無力症，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症：重症筋無力症，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症があらわれることがあり，これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害，CK（CPK）上昇，心電図異常，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること。

〈参考〉 直近約3年4ヶ月（平成25年4月～平成28年8月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

投与終了後の副作用報告症例関連症例：14例（うち死亡0例）

免疫性血小板減少性紫斑病関連症例：3例（うち死亡0例）

心筋炎関連症例：3例（うち死亡1例）

横紋筋融解症関連症例：4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8200人

販売開始：平成26年9月

# 5

## 使用上の注意の改訂について (その279)

平成28年10月18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 血液凝固阻止剤

#### ワルファリンカリウム

[販売名] ワルファリン錠0.5mg, 同錠1mg, 同錠5mg【患限】, 同顆粒0.2% (エーザイ)

[禁忌] ミコナゾール (ゲル剤・注射剤) を投与中の患者

[相互作用 (併用禁忌)] ミコナゾール (ゲル剤・注射剤)

### 2 主としてカビに作用するもの・その他の化学療法剤

#### ①イトラコナゾール

#### ②フルコナゾール

#### ③ホスフルコナゾール

#### ④ボリコナゾール

[販売名] ①イトラコナゾールカプセル50mg (沢井製薬),

イトリゾール内用液1%【科限】 (ヤンセンファーマ)

②フルコナゾールカプセル100mg (高田製薬),

ジフルカンドライシロップ350mg【科限】 (ファイザー)

③プロジフ静注液400mg (ファイザー)

④ブイフェンド錠50mg, ブイフェンド200mg静注用【科限】 (ファイザー)

[慎重投与]

ワルファリンを投与中の患者

[重要な基本的注意]

本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。

### 3 その他の化学療法剤

## ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）

[販売名] フロリードゲル経口用2%（持田製薬）

[禁忌]

ワルファリンカリウムを投与中の患者

[相互作用（併用禁忌）]

ワルファリンカリウム

4 主としてグラム陽性菌に作用するもの

## ダプトマイシン

[販売名] キュビシン静注用350mg（MSD）

[副作用（重大な副作用）]

急性汎発性発疹性膿疱症：急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5 抗ウイルス剤

## ペラミビル水和物

[販売名] 【科限】ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg,

【仮】ラピアクタ点滴静注液バイアル150mg（塩野義製薬）

[副作用（重大な副作用）]

急性腎不全：急性腎不全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。





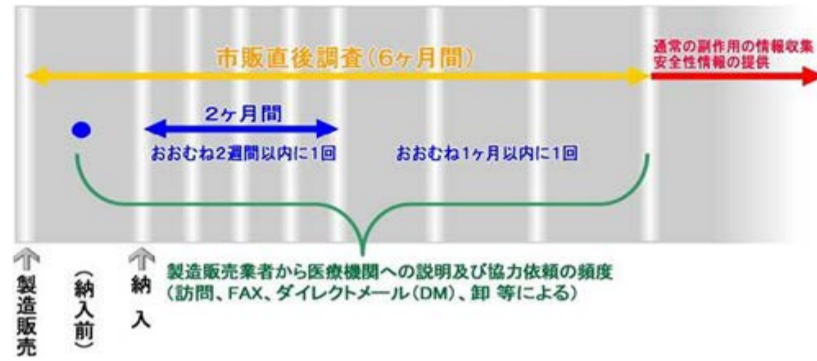
### 【3】市販直後調査対象品目(院内採用薬)

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
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	
タルグレチンカプセル75mg	ミノファージェン製薬	ベキサロテン	平成28年6月23日	
オブジーボ点滴静注20mg、100mg	小野薬品工業	ニボルマブ(遺伝子組換え)	平成28年8月26日	効能 「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」
アルチバ静注用2mg、5mg	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	平成28年8月26日	効能 「小児の全身麻酔の維持における鎮痛」
ビムパット錠50mg、100mg	ユーシービージャパン	ラコサミド	平成28年8月31日	
ブラルエント皮下注75mg	サノフィ	アリロクマブ(遺伝子組換え)	平成28年9月5日	
エビリファイ錠3mg、12mg、内用液1mL、3mL	大塚製薬	アリピプラゾール	平成28年9月28日	効能 「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」
ヒュミラ皮下注20mg、40mg	アッヴィ	アダリムマブ(遺伝子組換え)	平成28年9月28日	効能 「非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎」
ルミセフ皮下注210mg	協和発酵キリン	プロダルマブ(遺伝子組換え)	平成28年9月30日	

## 【4】 Q&A 吸入デバイスの選択について

### 1. はじめに

喘息や COPD における吸入療法は大変有用な治療法ですが、正しい手技により確実に吸入できないと効果が期待できません。しかし吸入薬の種類はたいへん多く、吸入手順もそれぞれのデバイスで少しずつ異なるため、患者さんも指導に当たる医療者も戸惑うことが少なくありません。また、患者だけでなく医療者側も、各々で異なる使用方法について精通していないことが大半であり、患者に対して十分な吸入指導を行うことが難しくなっています。

### 2. 吸入薬の種類

#### (1) $\beta_2$ 受容体刺激薬

気道の  $\beta_2$ 受容体に直接作用し、アデニル酸シクラーゼを賦活化して細胞内のサイクリックAMPを増加させることで、気管支平滑筋の弛緩および気管支の拡張を引き起こします。作用時間により長時間型 (Long Acting  $\beta_2$  Agonist : LABA) と短時間作用型 (Short Acting  $\beta_2$  Agonist : SABA) に分類されます。(表 1 参照)

#### (2) 抗コリン薬

副交感神経終末から遊離されたアセチルコリンは、ムスカリン受容体に作用することで気管支を収縮させます。抗コリン薬はアセチルコリンの遊離を抑制することでムスカリン受容体を非選択的に阻害するため気管支拡張作用を示します。作用時間により長時間型 (Long Acting Muscarinic Antagonist : LAMA) と短時間作用型 (Short Acting Muscarinic Antagonist : SAMA) に分類されます。(表 1 参照)

#### (3) 吸入ステロイド薬

気道の炎症を抑える作用があります。吸入ステロイド薬は発作止めではなく、予防薬であるため自覚症状がなくても定期的に使用することが重要です。気管・気管支に到達して初めて効果を発揮するため、口腔内に残った薬剤に関しては効果がないだけでなく、口腔・咽頭カンジダ症、嘔声などの副作用発現の原因となるため、吸入後はしっかりうがいをするよう指導して下さい。

#### (4) LABA/吸入ステロイド薬配合剤

単剤毎に吸入するよりも、吸入コンプライアンスが良好であり、両者の薬剤の効果が増強することが報告されています。ブテゾニドとホルモテロールの配合剤「シムビコート」およびフルチカゾンプロピオン酸エステルとホルモテロールの配合剤「フルティフォーム」(表 1 参照) はホルモテロールが即効性を有する LABA であるという特性から発作時頓用使用での有効性も報告されており、SABA に代わるリリーバーとしても使用できます。

#### (5) LABA/LAMA

LABA と LAMA を 1 日 1 回の吸入で投与可能な製剤であり、気管支拡張効果や COPD 増悪抑制効果が高い薬剤です。単剤毎に吸入するよりも、吸入コンプライアンスが良好であり、両者の薬剤の効果が増強することが報告されています。

表 1：当院で採用されている吸入薬の分類

分類		一般名	当院採用薬
β <sub>2</sub> 受容体刺激薬	LABA	サルメテロールキシナホ酸塩 インダカテロールマレイン酸塩	セレベント50ディスカス オンブレス吸入用カプセル150μg【科限】
	SABA	プロカテロール塩酸塩水和物	メブチンエア-10μg吸入100回 メブチンスイングヘラー10μg 吸入100回
抗コリン薬	LAMA	アクリジウム臭化物	エクリラ400μgジェヌエア60吸入用【院外・仮】
		チオトロピウム臭化物水和物	スピリーバ2.5μgレスピマット60吸入 スピリーバ吸入用カプセル18μg【院外】
吸入ステロイド薬		シクレソニド ブテゾニド	オルバスコ200μgインヘラー56吸入用【科限】 パルミコート200μgタービュヘイラー56吸入
		フルチカゾンプロピオン酸エステル	フルタイド50μgエアゾール120吸入用 フルタイド100ディスカス フルタイド200ディスカス
		サルメテロールキシナホ酸塩 フルチカゾンプロピオン酸エステル	アドエア50エアゾール120吸入用【院外】 アドエア125エアゾール120吸入用【院外】 アドエア250エアゾール120吸入用【院外】 アドエア100ディスカス60吸入用 アドエア250ディスカス28吸入用 アドエア250ディスカス60吸入用【院外】 アドエア500ディスカス60吸入用
LABA/吸入ステロイド薬配合剤		ホルモテロールフマル酸塩水和物・ブテゾニド	シムビコートタービュヘイラー60吸入
		ホルモテロールキシナホ酸塩 フルチカゾンプロピオン酸エステル	フルティフォーム50エアゾール56吸入用【院外・仮】 フルティフォーム120エアゾール120吸入用【科限】
		ピランテロールトリフェニル酢酸塩 フルチカゾンフランカルボン酸エステル	レルベア100エリプタ14吸入用【院外・仮】 レルベア100エリプタ30吸入用【院外】 レルベア200エリプタ30吸入用【院外】
		ウメクリジニウム臭化物・ピランテロールトリフェニル酢酸塩 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	アノーロエリプタ30吸入用【院外・仮】 ウルティプロ吸入用カプセル【仮】
LABA/LAMA		チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩	スピオルトレスピマット28吸入

### 3. 吸入デバイスの種類

#### (1) 加圧式定量噴霧吸入器 (pressurized meterdose inhaker : pMDI)

pMDI は息を吸い込むタイミングに合わせてボンベの底を押し、霧状の薬剤を噴射させて吸入します。効果的な吸入を行うには、ゆっくりと吸入することやボンベを押すタイミングと吸気開始を合わせることが大切です。pMDI は呼吸機能が低下している時でも吸入がしやすく、小型軽量で持ち運びしやすいというメリットがありますが、吸入のタイミングを合わせることが難しい、口の中に薬剤が残りやすいことや使用されているエタノールなどの刺激で、喘息発作が誘発されることがあるなどの欠点もあります。特に、高齢者では、吸入のタイミングを合わせることが難しいため、吸入補助器具であるスパーサーを積極的に使用することが勧められています。スパーサーは pMDI と患者の口の間には挿入する筒状の器具であり、患者は先にボンベを押してスパーサー内にエアゾールを充填させてから、ゆっくり普通の呼吸にあわせて吸入することができるので、より効果的な吸入が期待出来ます。

#### (2) ソフトミスト吸入器 (soft mist inhaler : SMI)

ソフトミスト吸入器は、噴射ガスを使わずに薬剤を含んだやわらかく細かい霧をゆっくり生成し噴霧させることで、有効成分を効果的に肺へ送達する吸入器です。特に、肺気腫など低肺機能患者において有効成分を肺に到達させやすくします。ただし、セットなど事前の作業が必要となります。

#### (3) ドライパウダー吸入器 (dry powder inhaler : DPI)

DPI は pMDI のように薬剤を噴霧してそれを吸い込むのではなく、粉状の薬剤を吸入器にセットすることによって吸入します。pMDI と異なり吸気を同期させる必要がないために、容易に吸入できます。また、スパーサーなどの吸入補助具も要りません。カプセルやブリスターに1回分の薬剤が入っていたり、カウンターがついている製剤があったり、残量の把握がしやすいこともメリットです。一方で、吸気速度が速くないと、十分に吸い込むことができず、乳幼児や高齢者では、使用が困難な場合があります。また、多種類のデバイスが存在し、吸気流速(表2参照)などの患者の状況に応じて薬剤の選択が出来るようになっています。

(DPI 吸入デバイス)

- ディスクヘラー/ロタディスク
- ディスカス
- タービュヘイラー
- ツイストヘラー
- ハンディヘラー
- ブリーズヘラー
- スイングヘラー
- エリプタ
- ジェヌエア

表 2: 各吸入デバイスの吸入に必要な吸気流速

デバイス	吸入に必要な吸気流速 (L/min)
ディスクヘラー	60以上
ディスクカス	30以上
タービュヘイラー	30以上
ハンディヘラー	20以上
ブリーズヘラー	50以上
スイングヘラー	20以上
エリプタ	30以上
ジェヌエア	45以上

最後に、表 3 に当院で採用されている吸入薬のデバイス一覧を記載しますので、参考にして下さい。

表 3: 当院で採用されている吸入薬の一覧とデバイス

	吸入デバイス名	当院採用薬
pMDI	3M製吸入器	オルベスコ200 $\mu$ g インヘラー56吸入用【科限】
	その他pMDI	アドエア50エアゾール120吸入用【院外】 アドエア125エアゾール120吸入用【院外】 アドエア250エアゾール120吸入用【院外】 フルタイド50 $\mu$ g エアゾール120吸入用 フルティフォーム50エアゾール56吸入用【院外・仮】 フルティフォーム120エアゾール120吸入用【科限】 メプチンエア-10 $\mu$ g 吸入100回
SMI	レスピマット	スピリーバ2.5 $\mu$ g レスピマット60吸入 スピオルトレスピマット28吸入
DPI	ディスクヘラー/ロタディスク	採用なし
	ディスクカス	アドエア100ディスクカス60吸入用 アドエア250ディスクカス28吸入用 アドエア250ディスクカス60吸入用【院外】 アドエア500ディスクカス60吸入用 セレベント50ディスクカス フルタイド100ディスクカス フルタイド200ディスクカス
	タービュヘイラー	パルミコート200 $\mu$ g タービュヘイラー56吸入 シムビコートタービュヘイラー60吸入
	ツイストヘラー	採用なし
	ハンディヘラー	スピリーバ吸入用カプセル18 $\mu$ g【院外】
	ブリーズヘラー	ウルティプロ吸入用カプセル【仮】 オンプレス吸入用カプセル150 $\mu$ g【科限】
	スイングヘラー	メプチンスイングヘラー10 $\mu$ g 吸入100回
	エリプタ	レルベア100エリプタ14吸入用【院外・仮】 レルベア100エリプタ30吸入用【院外】 レルベア200エリプタ30吸入用【院外】 アノーロエリプタ30吸入用【院外・仮】
	ジェヌエア	エクリラ400 $\mu$ g ジェヌエア60吸入用【院外・仮】

[参考資料]

1. 月刊薬事, Vol156 No. 3, 2014
2. 各種医薬品の添付文書・インタビューフォーム
3. 治療薬ハンドブック, 2016

## 【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 28 年 10 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。

### 血管外漏出（抗悪性腫瘍剤以外）について

薬剤の血管外漏出は、時に痛みを伴う皮下硬結や、難治性の皮膚潰瘍の原因となります。今回、血管外漏出を予防するためのポイント、抗悪性腫瘍剤以外の薬剤における対処・治療法をまとめました。

（抗悪性腫瘍剤の血管外漏出時の対処法は、薬剤部ホームページ参照）

#### 【抗悪性腫瘍剤以外の薬剤の分類】

##### <高浸透圧薬>

浸透圧が高いほど組織破壊が起こる可能性が高くなる。

例：ビーフリード輸液、カロナリー輸液等

##### <血管収縮薬>

細胞に酸素欠乏状態が生じ、壊死を引き起こす可能性がある。

例：ボスミン注、ノルアドレナリン注等

##### <電解質補正薬>

細胞膜の働きを阻害して皮膚傷害をきたす可能性がある。

例：カルチコール注射液、フェジン静注等

##### <強アルカリ性>

薬剤が周囲に浸透しやすいため、広範囲の組織傷害をきたしやすい。

例：ボスミン注、ノルアドレナリン注等

##### <その他>

レミナロン注射用（濃度依存的に血管内皮細胞を障害）等

表 血管外漏出に注意すべき注射薬と症状の例

商品名	血管外漏出により生じることがある症状							その他
	壊死	疼痛	発赤	腫脹	炎症	潰瘍	硬結	
アレピアチン	○	○	○	○	○			皮膚の変色、浮腫
イノバン	○						○	
エホチール	○							
カルチコール 造影剤		○						組織内石灰沈着 水疱、血管痛
ドブトレックス、ドブポン	○		○	○				
コアヒビター、フサン	○				○			
ネオフィリン	○	○						
バンコマイシン	○							
フェジン		○		○				色素沈着、知覚異常
フローラン								組織障害
プロボフォール、ディプリバン	○	○		○				血腫
ボスミン、ノルアドレナリン	○							
メイロン	○				○			
レミナロン	○		○		○	○	○	血管痛

## 血管外漏出を予防するためのポイント

- ・血管外漏出の危険性を説明し、投与中に少しでも違和感があれば患者に知らせてもらい早期発見に努める。
- ・輸液が血管外漏出した場合のことも考慮し、事前に輸液の成分（配合剤も含む）、浸透圧等をチェックする。
- ・留置針を使用し固定部が観察出来る透明なテープ類を使用する。
- ・末梢ラインはなるべく太い静脈を使用する。手背部、手関節部、肘関節部はできるだけ避ける。
- ・ラインを確保したら、静脈血の逆流を確認すると同時に、生理食塩液や制吐薬などの混合調製された輸液を滴下し、漏出のないことを確認する。
- ・投与中はできるだけ患者に安静に努めてもらう。特に治療初回の場合、輸液ポンプや点滴スタンドを実際に示しながら移動時の注意点など指導する。
- ・滴下速度を確認し、低下している場合には血液の逆流の有無を確認する。
- ・穿刺部位およびその周囲、走行血管の色調の変化に注意する。
- ・投与が終了したら生理食塩液などでフラッシュを行い、注意して抜針する。

下表にアメリカ輸液看護師協会の血管外漏出評価スケールを記載しているので参考にしてください。

表 血管外漏出評価スケール（アメリカ輸液看護師協会）

グレード		臨床の基準
0	・症状なし	
1	・蒼白な皮膚 ・冷感	・2.5cm未満の浮腫 ・疼痛の有無は問わない
2	・蒼白な皮膚 ・冷感	・2.5～15cm未満の浮腫 ・疼痛の有無は問わない
3	・透けてみえる蒼白な皮膚 ・冷感 ・しびれ	・肉眼的に広範囲な浮腫(15cm以上) ・軽度から中等度の疼痛
4	・透けてみえる蒼白な皮膚 ・皮膚の変色、皮下出血、腫脹 ・皮膚に深い圧痕をつくる浮腫 ・血液製剤、炎症性または壊死性製剤の漏出(量は問わない)	・皮膚が硬くなる漏れ ・肉眼的に広範囲な浮腫(15cm以上) ・循環障害 ・中等度から重度の疼痛

## 対処・治療法

漏出の徴候が認められた場合には、直ちに投与を中止する。留置針を抜く前に、チューブ内や針に残存する薬剤を除去する目的で、3~5mlの血液を吸引し、組織に浸潤している薬剤をできる限り回収する。注射筒を引き戻してルート内を陰圧にしながらか針を抜き、ルートを抜去する。

患肢挙上および冷罨法を行い、キシロカインなどの局所麻酔剤の投与を行う。

## 冷罨法のポイント

薬剤（一般の輸液剤・抗生剤など）が漏出した場合は、腫脹などの軽減に冷罨法が効果的であると報告されています。

20℃前後の冷罨法を漏出直後に行うことで、炎症反応が軽減します。3時間程度は継続して冷やしたほうが効果的ですが、30分間でも効果がみられています。20℃前後という温度は、患者が心地よいと感じる温度です。冷やしすぎには注意してください。また、水分が直接皮膚に触れると浸軟を引き起こし、傷害が悪化する可能性があるため、濡らさないように注意が必要です。

※対処・治療法として温罨法が薬剤を早期に吸収させる目的で行われることもあります。温罨法によって薬剤の血中濃度は上昇しますが、薬剤により傷害された皮膚組織を温めることで炎症反応が促進され、傷害が拡大するという報告もされているため、症状や薬剤に応じ対応してください。

（参考：Expert Nurse 2012年6月号）

## 【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. 120 [http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe\\_120.pdf](http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_120.pdf)

医療事故情報収集等事業 医療安全情報 No.120 2016年11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

No.120 2016年11月

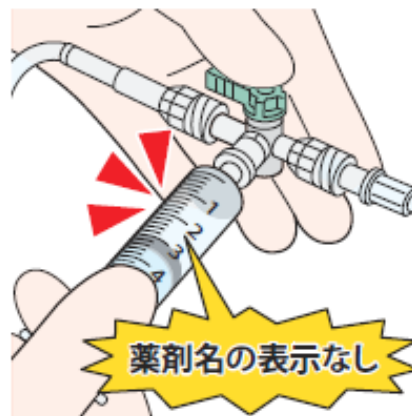
## 薬剤名の表示がない 注射器に入った薬剤の誤投与

患者に準備した注射器に薬剤名を表示しておらず、意図した薬剤とは別の薬剤を誤って投与した事例が3件報告されています(集計期間:2013年1月1日~2016年9月30日)。この情報は、第17回報告書「個別のテーマの検討状況」(P69)で取り上げた内容を基に作成しました。

**薬剤名の表示がない注射器に入った薬剤を投与したところ、意図した薬剤とは別の薬剤であった事例が報告されています。**

注射器のサイズ	意図した薬剤	誤って投与した薬剤
5mL	プロハンス静注 (MRI用造影剤)	チトゾール注用 (全身麻酔剤)
20mL	生理食塩液	ヘパリン (1万単位) +生理食塩液
20mL	ガスター 注射液1A +生理食塩液	フェンタニル注 0.1mg5A +生理食塩液

事例1のイメージ





## 薬剤名の表示がない注射器に入った薬剤の誤投与

### 事例 1

小児患者のMRI検査のため、医師は病棟でチトゾール注用0.5gを溶解後、5mLの注射器に小分けにして検査室に持参した。その際、注射器に薬剤名・患者氏名を明記することになっていたがしていなかった。医師は、検査室の台に自分の白衣とチトゾールの注射器を置いた。造影剤は準備されていなかったが、診療放射線技師は、台に置いてある注射器に他の技師が準備した造影剤が入っていると思い込み、医師へ手渡した。医師は造影剤にしては量が少し多いと思ったが確認しないまま、患者の状態を観察しながら投与した。投与直後に患者の呼吸数が低下し、間違いに気付いた。

### 事例 2

看護師は、ピソルボン注の急速静注とヘパリンの持続静注の更新のため、トレイを持って部屋に行った。トレイには、薬剤名のラベルを貼ったピソルボン注の注射器とピソルボン注の投与前後に注入する生理食塩液20mLの注射器、ラベルのないヘパリン1万単位+生理食塩液(合計20mL)の注射器の計3本が入っていた。看護師は、ラベルのない注射器に生理食塩液が入っていると思い込み、ピソルボン注の投与前後に全量投与した。その後、別の看護師がトレイ内に生理食塩液が残っているのを発見し、誤ってヘパリン調製液を投与したことに気付いた。

### 事例が発生した医療機関の取り組み

**・注射器には必ず薬剤名を表示し、投与直前に確認する。**

※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、医療事故の発生子防、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/>