

Drug Information News

平成29年3月24日

NO.285

目次

- | | | |
|-----|--|-----|
| 【1】 | 医薬品・医療機器等安全性情報NO.341…………… | P1 |
| | ＊レブラミド・ポマリスト適正管理手順(RevMate)の改訂について | |
| | ＊医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の実態把握に
関する研究について | |
| | ＊使用上の注意の改訂について
(参考資料)「急性腎障害」の用語について | |
| 【2】 | 添付文書の改訂…………… | P13 |
| 【3】 | 市販直後調査対象品目(院内採用薬)…………… | P15 |
| 【4】 | Q&A 不眠症について…………… | P16 |
| 【5】 | インシデント事例からの注意喚起…………… | P19 |



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. 341

*詳細はPMDA(医薬品医療機器総合機構) <https://www.pmda.go.jp/files/000216852.pdf>

1 レブラミド・ポマリスト適正管理手順 (RevMate) の改訂について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	①レナリドミド水和物 ②ポマリドミド	①レブラミドカプセル5mg（セルジーン） ②ポマリストカプセル1mg、同2mg、同3mg、同4mg（セルジーン）
薬効分類等	その他の腫瘍用剤	
効能・効果	①再発又は難治性の多発性骨髄腫 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 ②再発又は難治性の多発性骨髄腫	

1. はじめに

レナリドミド水和物及びポマリドミド（以下「レブラミド等」という。）は免疫調節薬と呼ばれる薬剤の一種であり、ヒトで催奇形性を示すサリドマイドの誘導体です。レブラミド等は妊娠動物を用いた試験で催奇形性が認められていることから、ヒトに対しても催奇形性を示す可能性がある薬剤として慎重に取り扱う必要があると考えられています。

そのため、胎児への薬剤曝露の防止を目的とした厳格な管理手順として、サリドマイド製剤安全管理手順（TERMS）と同様に、レブラミド・ポマリスト適正管理手順（RevMate）が策定され、レブラミド等に関わる医療従事者、患者及び患者の家族等にRevMateの遵守が求められています。

2. 平成28年度に発生したレブラミド等の誤投与事例について

平成28年7月に、医療機関においてレブラミド等の誤投与の発生が報告されたことから、「サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミド製剤の院内処方薬の取扱いについて」（平成28年8月4日付け医政総発0804第1号・薬生安発0804第3号、厚生労働省医政局総務課長、医薬・生活衛生局安全対策課長連名通知）（以下「通知」という。）を発出し、改めて注意喚起を行いました。通知発出後も誤投与が発生しており、平成28年度に5件の誤投与事例（表1参照）の報告がありました。なお、いずれも妊娠中または妊娠する可能性のある女性への誤投与ではなく、誤投与された患者に重篤な健康被害が生じた事例ではありませんでした。

表1 レブラミド及びボマリストの誤投与事例

発生日	誤投与された患者情報 (年齢、性別)	発生場所 (病棟、外来等)	事故経過	原因	健康被害	施設での再発防止策
2016年7月	60代 男性	血液内科病棟 (入院)	○病棟内の別の患者に誤ってレブラミドを配薬し、誤投与 ○誤投与された患者の薬袋には、患者名を記載しなかった ○患者名を記載しなかった方にレブラミドが入っており、これを異なる患者に誤投与 ○巡回に来た看護師がベッドサイドに落ちているレブラミドを発見し、誤投与が発覚	○患者の薬袋に患者名を記載しなかった ○レナリドミド製剤の配薬の手順はあったが、遵守しなかった ○配薬のみを担当する看護師に、患者の服薬情報が共有されていなかった	健康被害なし	○レナリドミド製剤を配薬する際は、同時に他の患者の配薬をしない ○配薬時に本人確認する ○病棟看護師に対し、RevMateに関する教育を行う
2016年10月	60代 男性 (本人)	外科と消化器科等 混合病棟 (外来から入院へ)	○入院時に処方医がボマリストからレブラミドへの処方変更を指示 ○看護師が「リリカ」の処方変更のみ」との処方医コメントを元に、患者家族に持参薬のボマリストを返却 ○看護師がレブラミドを患者に服用させた後、家族が翌日分としてボマリストを配薬し、翌日ボマリストを服用 ○持参薬の確認を行った薬剤師が発見	○医師の電子カルテの記載が不明確 ○看護師の薬剤に対する教育の不足	健康被害なし	○施用実施記録を作成 ○調剤から服薬、残薬数まで看護師と薬剤師の2名で管理
2016年10月	70代 男性 (本人)	外科と消化器科等 混合病棟 (外来から入院へ)	○副作用発現のため、レブラミドを減量 ○処方変更初日、看護師の誤指導により変更前の用量を投薬 ○薬剤師が残薬確認の際に見発	○処方変更の確認不足	嘔吐(非重篤)	○施用実施記録を作成 ○調剤から服薬、残薬数まで看護師と薬剤師の2名で管理
2016年12月	60代 女性	血液内科病棟 (入院)	○レブラミドの投与予定の患者と相部屋の患者に誤投与 ○投与後、別の看護師が服薬チェックを行った際に発覚	○両患者とも入院したばかりであり、顔と名前が一致していない状況であった ○患者・薬剤の確認を怠った ○レブラミドをキットから出して、配薬を行った	胃の違和感	○師長ミーティングで情報共有 ○患者・薬剤の確認を徹底 ○レブラミド、ボマリスト服用患者には薬剤師主導の服薬とし、薬剤師と看護師でのダブルチェックを行う
2017年2月	80代 男性	血液内科病棟 (入院)	○看護師は配薬のために、患者の病室を訪問したが、不在であったため、レブラミドを持ったまま他の業務を行っていた ○他の多発性骨髄腫の患者とすれ違ったので、持っていたレブラミドを誤って渡し、誤投与が発生	○両患者とも多発性骨髄腫の患者であり、ベッドが隣同士であったことから混同した ○患者確認を怠った ○薬剤を持ち歩いたまま、他の業務をしていた	健康被害なし	○RevMateの周知徹底 ○患者確認の徹底

3. RevMateの改訂について

今般、通知及び平成28年度に生じた誤投与事例を踏まえて、第10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での審議を経て平成29年2月15日付けで「レナリドミド製剤及びボマリドミド製剤の使用に当たっての安全管理手順の改訂について（医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼）」（薬生薬審発0215第1号・薬生安発0215第1号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、安全対策課長連名通知）を発出しました。RevMate改訂の概要は以下のとおりです。

(1) 用語の定義について

新たに「RevMate手順に関わる薬剤師」及び「病棟看護師」を定義する。

(2) 提供資材及び教育について

- ① 提供資材に看護師用教育資材を追加する。
- ② 資材の提供先に「RevMate手順に関わる薬剤師」及び「病棟看護師」を追加する。

(3) 入院時の薬剤管理として

- ① 他の薬剤と区別すること。
- ② 配薬時の本人確認を行うこと。

- ③ 服薬後のPTPシートの回収など、適切な服薬確認を行うこと。
- ④ 他院からの薬剤の持ち込み時や、一次帰宅時等の薬剤管理の手順の設定を行うこと。

4. おわりに

今回のRevMateの改訂は、主に入院時のレブラミド等の取扱いに関するものです。RevMate専用Webサイト (<http://www.revmate-japan.jp>) にて、改訂したRevMateに加えて、医療従事者への教育資材などについても紹介していますので、今一度院内での安全管理体制等を確認していただくとともに、引き続き、RevMateの遵守に御協力をお願いします。

(参考)

1. サリドマイド、レナリドミド及びポマリドミド製剤の院内処方薬の取扱いについて（平成28年8月4日付け 医政総発0804第1号・薬生安発0804第3号）
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000132483.pdf>
2. 平成28年度第10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
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000149557.html>
3. レナリドミド製剤及びポマリドミド製剤の使用に当たっての安全管理手順の改訂について（医療機関への注意喚起及び周知徹底依頼）（平成29年2月15日付け薬生薬審発0215第1号・薬生安発0215第1号）
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000151556.pdf>
4. RevMate®専用Webサイト
<http://www.revmate-japan.jp>

2

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の実態把握に関する研究について

1. はじめに

現在、日本医療研究開発機構、医薬品等規制調和・評価研究事業として、「医療機関および薬剤師における副作用等報告制度の認識と実践の実態把握とその推進に関する研究」（研究開発代表者：眞野 成康 国立大学法人東北大学病院 教授・薬剤部長、以下「本研究」という。）が実施されております。本研究では、平成26年度より3年間、当課が所管する制度、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づく医療機関からの副作用等報告実施状況の調査を行っております。この度、本研究が本年度で終了するので、研究班よりこれまでの研究成果を紹介いたします。

2. 研究班からの研究成果ご紹介

■研究班メンバー

眞野 成康¹、小原 拓¹（1 国立大学法人東北大学病院 薬剤部）

■緒言

「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」（以下「本制度」という。）は、医療機関からの市販後医薬品の安全性情報収集システムであり、1967年から医薬品副作用モニター制度という形で運用が開始され、現在では、医療の現場においてみられる医薬品又は医療機器の使用によって発生する健康被害等（副作用、感染症及び不具合）の情報を「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」の第68条の10第2項に基づき、医療関係者等が直接厚生労働大臣に報告する制度となっている。具体的には、「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報（症例）」を厚生労働大臣（窓口は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。））へ報告するものであり（表1）、医薬品との因果関係が必ずしも明確でない場合であっても報告の対象となりうるとされている¹⁾。報告された情報は安全対策に活かされると共に、企業からの副作用等報告と併せてPMDAのホームページで提供するデータベース（JADER: Japanese Adverse Drug Event Report database）により情報公開されている。

一方、本制度に基づく医療機関からの副作用等報告（以下「医療機関報告」という。）は少なく、総務省からは、「医療機関に対し、厚生労働大臣への安全性情報報告が励行されるよう報告制度の趣旨の周知徹底を図ること」などとする勧告が複数回出されている^{2,3)}。

表1 「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」において報告対象となる情報*

医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用による副作用、感染症又は不具合の発生（医療機器又は再生医療等製品の場合は、健康被害が発生するおそれのある不具合も含む。）について、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報（症例）であり、具体的には以下の事項（症例）を参考にすること。なお、医薬品、医療機器又は再生医療等製品との因果関係が必ずしも明確でない場合であっても報告の対象となりうる。

- ① 死亡
- ② 障害
- ③ 死亡につながるおそれのある症例
- ④ 障害につながるおそれのある症例
- ⑤ 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（③及び④に掲げる症例を除く。）
- ⑥ ①から⑤までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常
- ⑧ 当該医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用によるものと疑われる感染症による症例等の発生
- ⑨ 当該医療機器又は再生医療等製品の不具合の発生のうち、①から⑦に掲げる症例等の発生のおそれのあるもの
- ⑩ ①から⑧に示す症例以外で、軽微ではなく、かつ、添付文書等から予測できない未知の症例等の発生
- ⑪ 当該医療機器又は再生医療等製品の不具合の発生のうち、⑩に掲げる症例の発生のおそれのあるもの

*平成28年3月25日薬生発0325第4号「医療機関等からの医薬品、医療機器又は再生医療等製品についての副作用、感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について」
(<http://www.pmda.go.jp/files/000211248.pdf>)

■「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」に関する現状調査

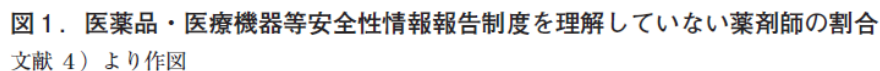
研究班では、医療機関報告数増加のため、報告時の阻害要因の把握を目的に、「病院薬剤師を対象とした調査」、および「医療機関薬剤部を対象とした調査」により本制度の活用実態の調査を実施した。

1. 病院薬剤師を対象とした調査⁴⁾

日本病院薬剤師会に所属する薬剤師45,007名を対象に、医薬品安全性評価に関する自記式質問票調査を実施した。有効回答が得られた解析対象者3,845名のうち、本制度を理解していない薬剤師の割合および医療機関報告の経験のない薬剤師の割合は、全体でそれぞれ23.1%、57.6%であった。本制度を理解していない薬剤師の割合は男性、若年者、博士号を有していない者、薬剤師としての実務経験年数が短い者で比較的高値であった（図1）。また、医療機関報告の経験のない薬剤師の割合は女性、若年者、博士号を有していない者、薬剤師としての実務経験年数が短い者、勤務先の薬剤師数が少ない者で比較的高値であった（図2）。医療機関報告の経験のない理由として、「医薬品と副作用との関連が不明確であった」と回答した割合は39.9%であった（図3）。この割合は本制度に関する理解の有無にかかわらず同程度であった。本調査結果から、医薬品の使用と副作用またはその疑いとの因果関係が不明であっても報告の対象となりうること等の周知、医療機関報告することが望ましい症例の定義の明確化の必要性が明らかとなった。

副作用かどうかの判定は、PMDAや企業等により、個別症例における因果関係評価だけでなく、集積された情報に基づく因果関係評価によっても行われるため、情報収集段階では明確な因果関係の明確化は必ずしも必

医療機関報告が望ましい症例の明確化の必要性について、平成28年3月25日付け薬生発0325第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知の中で、本制度の報告対象が「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報（症例）」であると示されているが、これが何をさすのかわかりづらいという背景に基づくと考えられる。例えば、製薬企業からの報告については、報告が望ましい重篤性評価の具体的基準について平成4年6月29日付薬安第80号通知厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（以下「第80号通知」という。）として示されている。80号通知では、肝臓・腎臓・血液・過敏症状・呼吸器・消化器・循環器・精神神経系・代謝電解質異常について、副作用の重篤度を3つのグレード（「グレード1：軽微な副作用と考えられるもの」，「グレード2：重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でもないもの」，「グレード3：重篤な副作用と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発熱時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」）に分類し、グレード1、2に該当する症例であっても、使用上の注意として記載のない副作用であると疑われるものや、グレード3に該当すると考えられる副作用症例を報告の対象として挙げている。今後、医療従事者に対しても、医療機関報告が望ましい症例の定義を明示することで、報告数の増加が期待できるかもしれない。



関における院内副作用情報の効率的な把握および医療機関報告の推進につながると考えられる^{6,7)}。

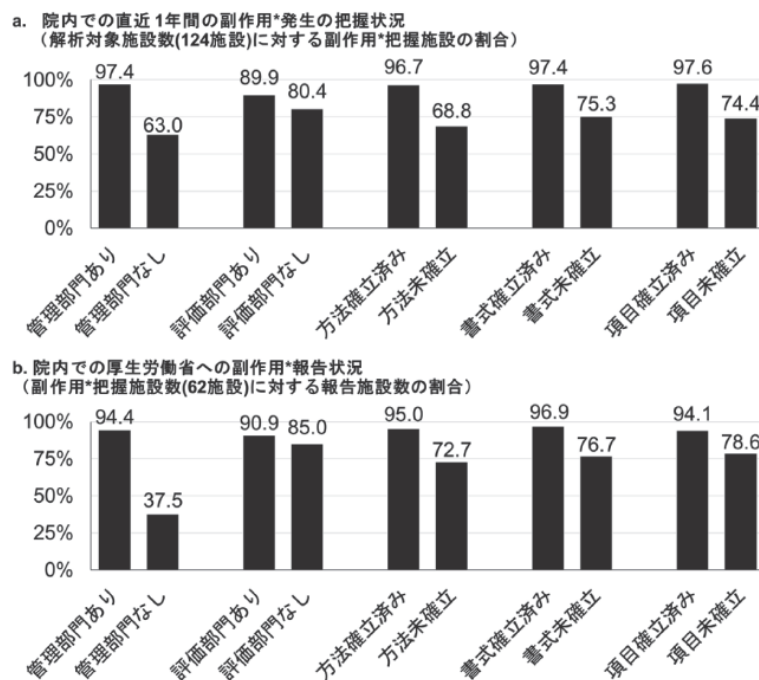


図4. 管理部門・評価部門の有無別、報告方法・報告書式・報告項目の確立別の、院内での副作用*発生把握状況および厚生労働省への副作用*報告状況

*医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の対象となるもの

文献 5) より作図

■今後

今後、後発医薬品の普及や在宅医療の広がりなどにより、企業が副作用やその疑い事例を把握しづらい状況が増えることが予想される。したがって、企業からの副作用等報告のみに頼るのではなく、医師、歯科医師、薬剤師（病院勤務だけでなく保険薬局・ドラッグストア勤務を含む）等、全ての医薬関係者が本制度を正しく理解し医療機関報告を行うことが望まれる。

■文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局長，医療機関等からの医薬品，医療機器又は再生医療等製品についての副作用，感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について，薬生発0325第4号，平成28年3月25日，
<http://www.pmda.go.jp/files/000211248.pdf>
- 2) 総務省，医薬品に関する行政評価・監視結果に基づく勧告－安全対策を中心として－平成13年6月，
http://www.soumu.go.jp/main_sosiki/hyouka/010608_2.htm
- 3) 総務省，医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視結果に基づく勧告 平成25年3月，
http://www.soumu.go.jp/main_content/000213386.pdf
- 4) 眞野成康，医療機関及び薬剤師における副作用等報告制度の認識と実践の実態把握とその推進に関する研究（H26―医薬B―一般-004）平成26年度委託業務成果報告書，平成27年3月。
- 5) 小原拓，山口浩明，松浦正樹，中川直人，村井ユリ子，土屋文人，北田光一，眞野成康，院内副作用情報の収集・管理・報告に関する調査．日本病院薬剤師会雑誌．2017;53:73-77.
- 6) 新沼佑美．薬剤管理指導記録からの副作用情報収集．月刊薬事58:2837-2841，2016.
- 7) 中川直人，久道周彦，眞野成康．能動的な副作用情報の収集．月刊薬事58:2833-2836，2016.

3. おわりに

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づく医療機関からの副作用等報告は、企業からの副作用報告と同じく安全対策の要の一つです。厚生労働省としては、本研究で得られた知見を元に更なる制度普及に努めたいと考えています。医薬関係者の皆様におかれましても、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度に基づく副作用等報告の積極的な実施をお願い申し上げます。

3

使用上の注意の改訂について (その282)

平成 29 年 2 月 14 日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせします。

1 精神神経用剤

①ヒドロキシジン塩酸塩

②ヒドロキシジンパモ酸塩

〔販売名〕①アタラックス-P注射液（25mg/mL）（ファイザー）

②アタラックス-Pカプセル25mg、同-Pシロップ0.5%（ファイザー）

〔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し、適切な処置を行うこと。

2 その他の腫瘍用薬

ベムラフェニブ

〔販売名〕ゼルボラフ錠240mg【患限】（中外製薬）

〔重要な基本的注意〕

急性腎障害があらわれることがあるので、投与開始前及び投与中に定期的に腎機能検査を行うこと。

〔副作用（重大な副作用）〕

急性腎障害：急性腎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、減量、休薬又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

「急性腎障害」の用語について

1. はじめに

添付文書は、医療現場に対して、最新の知見に基づいた適切な情報を提供するためのものです。従来、添付文書で使用してきた「急性腎不全」という用語を、最新の知見に基づき、この度、「急性腎障害」に変更することとしました。

2. 経緯

これまで、急激な腎機能低下を伴う病態を示す用語として、添付文書では「急性腎不全」を使用してきました。

しかしながら、「急性腎不全」の疾患定義については、必ずしもガイドライン等で明確にはされておられませんでした。近年、「急性腎不全」を含みかつ明確に定義できる疾患概念として「急性腎障害」が使用されてきていることを踏まえ、添付文書で使用する用語の見直しを検討しました。

3. 国内外における近年の状況

従来、急激な腎機能低下を伴う病態は急性腎不全（acute renal failure：ARF）として認識されていました。しかし、当該病態については、不全に陥るよりも早期あるいは軽症の段階から死亡のリスクであることが広く認識され、2000年代になり、国際腎臓学会、アメリカ腎臓学会、アメリカ腎臓財団、欧州集中治療学会から、急性腎不全という用語に代わり、より早期の段階の腎障害を含めた「急性腎障害」（acute kidney injury：AKI）という新たな疾患概念が提唱されました¹⁾。また、2012年には、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO：国際的腎臓病ガイドライン機構)が、急性腎障害に関するこれまでのエビデンスをまとめた「急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドライン」²⁾において、急性腎障害診断に関するKDIGO基準（下表）を提唱しました。

表 「急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドライン」²⁾における急性腎障害の定義と病期分類

定義	1. 48時間以内にSCr値が ≥ 0.3 mg/dL上昇 2. SCr値がそれ以前7日以内に判っていたか予想される基礎値より ≥ 1.5 倍の増加 3. 尿量が6時間にわたって < 0.5 mL/kg/時に減少	
	SCr	尿量
ステージ1	基準値の1.5～1.9倍 or ≥ 0.3 mg/dLの増加	6～12時間で < 0.5 mL/kg/時
ステージ2	基準値の2.0～2.9倍	12時間以上で < 0.5 mL/kg/時
ステージ3	基準値の3.0倍 or ≥ 4.0 mg/dLの増加 or 腎代替療法の開始 or 18歳未満の患者では $eGFR < 35$ mL/min/1.73m ² の低下	24時間以上で < 0.3 mL/kg/時 or 12時間以上の無尿

SCr：血清クレアチニン

注) 定義1～3の一つを満たせばAKIと診断する。SCrと尿量による重症度分類では重症度の高いほうを採用する。

国内では、2016年12月に日本腎臓学会、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会が合同で「AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016」¹⁾を作成し、当該ガイドラインにおいて、

「急性腎障害」という疾患概念やKDIGO基準をAKIの診断に用いることは有用である旨を示しています。

また、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」³⁾等、近年作成された国内のガイドライン等では既に「急性腎障害」という用語が使用されています。

4. 今後の対応

「急性腎障害」は、「急性腎不全」を含みかつ明確に定義できる疾患概念であり、国内外でのガイドラインにおいて、「急性腎不全」という用語に代わり、「急性腎障害」という用語が使用されている状況に鑑み、添付文書内の「急性腎不全」の用語を「急性腎障害」へ変更することとします。なお、「急性腎不全」の用語を「急性腎障害」に変更することに伴い必要となる記載整備をあわせて行う場合があります。

〈参考文献〉

1. AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016（東京医学社）
2. 急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドライン Kidney International Supplements（2012）2,1;
doi:10.1038/kisup.2012.1
3. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016（ライフサイエンス出版）

【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
1179	アタラックス-Pカプセル25mg													○								H29.2
1179	アタラックス-Pシロップ0.5%													○								H29.2
1179	アタラックス-P注射液25mg													○								H29.2
4291	ゼルボラフ錠240mg									○		○	○	○								H29.2
1190	リリカカプセル25mg、75mg、150mg																				○	H29.2
1319	タブコム配合点眼液								○				○									H29.2
2123	コアベータ静注用12.5mg												○								○	H29.2
2149	セララ錠25mg、50mg		○			○	○		○	○	○	○	○									H29.2
2183	リビディル錠80mg												○									H29.2
2190	アドシルカ錠20mg		○								○											H29.2
2329	パリエット錠5mg、10mg												○									H29.2
2329	パリエット錠20mg												○									H29.2
2329	ランソプラゾールOD錠15mg、30mg「サワイ」											○	○	○							○	H29.2
2329	タケブロン静注用30mg											○	○	○							○	H29.2
2391	ゾフランザイデイス4						○					○									○	H29.2
2412	ジェノトロピンゴークイック注用5.3mg				○								○									H29.2
2412	ジェノトロピンゴークイック注用12mg				○								○									H29.2
2451	エビベン注射液0.15mg、0.3mg											○										H29.2
2499	リキスミア皮下注300μg				○				○	○		○	○	○							○	H29.2
2649	ロコアテープ												○	○								H29.2
2646	デルモベート軟膏0.05%												○									H29.2
2646	デルモベートスカルブローション0.05%												○									H29.2
3399	タケルダ配合錠											○	○	○							○	H29.2
3929	ノベルジン錠50mg						○		○	○						○						H29.2
3961	グリベンクラミド錠2.5mg「EMEC」											○										H29.2
3961	グリメピリド錠0.5mg、1mg、3mg「ファイザー」											○										H29.2
4219	ダカルバジン注用100																○					H29.2
4235	ドキシシル注20mg												○								○	H29.2
4219	ビダーザ注射用100mg								○				○									H29.2
4219	ザーコリカプセル200mg、250mg												○									H29.2
449	ザイザル錠5mg													○				○				H29.2
449	ザイザルシロップ0.05%													○				○				H29.2

※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

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
6139	スレバシリン静注用1.5g						○		○													H29.2
6199	ボノビオンバック									○				○								H29.2
6199	ラベキュアバック400												○									H29.2
6199	ラベファインバック									○			○	○								H29.2
6199	ランサップ400											○	○	○							○	H29.2
6199	ランビオンバック								○			○	○	○							○	H29.2
625	レイアタツツカプセル150mg															○						H29.2
625	ソバルレディ錠400mg												○									H29.2
625	コベガス錠200mg												○									H29.2
625	レベトールカプセル200mg												○									H29.2
625	ハーボニー配合錠												○									H29.2
6349	オルプロリクス静注用1000															○						H29.2
6343	献血ヴェノグロブリンH5%静注2.5g、10g									○		○	○									H29.2
6419	フラジール内服錠250mg									○				○								H29.2
6419	アネメトロ点滴静注液500mg									○												H29.2

※各添付文書の改訂の詳細は <http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/D1/index.html> にてご覧いただけます

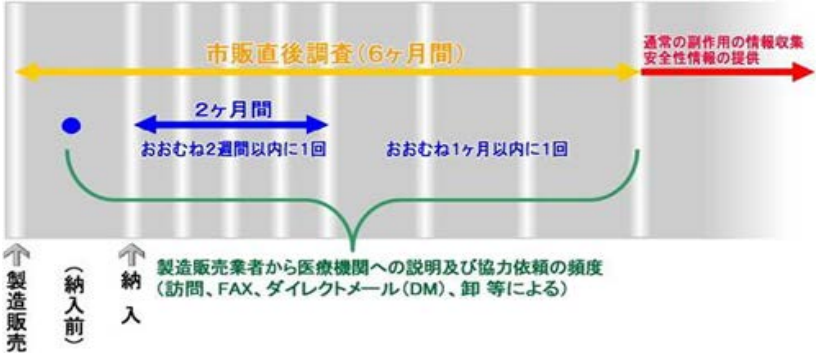
【3】市販直後調査対象品目(院内採用薬)

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
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、80mg	エーザイ	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	
エピデュオゲル	マルホ	アダパレン/過酸化ベンゾイル	平成28年11月4日	
デザレックス錠5mg	MSD	デスロラタジン	平成28年11月18日	
プリズバインド静注液2.5g 日本ベーリンガーインゲルハイム		イダルシズマブ（遺伝子組換え）	平成28年11月18日	
ビラノア錠20mg	大鵬薬品工業	ビラスチン	平成28年11月18日	
ミカトリオ配合錠 日本ベーリンガーインゲルハイム		テルミサルタン/アムロジピンベシル 酸塩/ヒドロクロロチアジド配合剤	平成28年11月18日	
エレルサ錠50mg	MSD	エルバスビル	平成28年11月18日	
グラジナ錠50mg	MSD	グラゾプレビル水和物	平成28年11月18日	
トルツ皮下注80mgオートインジェクター 日本イーライリリー		イキセキズマブ（遺伝子組換え）	平成28年11月21日	
アイクルシグ錠15mg	大塚製薬	ポナチニブ塩酸塩	平成28年11月21日	
リクラスト点滴静注液5mg	旭化成ファーマ	ゾレドロン酸水和物	平成28年11月25日	
イニシンク配合錠	武田薬品工業	アログリプチン安息香酸塩/ メトホルミン塩酸塩	平成28年11月29日	
ゼンタコートカプセル3mg	ゼリア新薬工業	ブデソニド	平成28年11月29日	
リフキシマ錠200mg	あすか製薬	リファキシミン	平成28年11月29日	
ディナゲスト錠1mg	持田製薬	ジエノゲスト	平成28年12月2日	効能 「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」
セララ錠25mg、50mg	ファイザー	エブレレノン	平成28年12月19日	効能 「慢性心不全」

【4】Q&A 不眠症について

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

生理的原因



不規則な生活習慣、
寝室環境 など

身体的原因



痛み、かゆみ、
頻尿、咳 など

薬理学的原因



降圧薬、ステロイド、
インターフェロンなど

精神医学的原因



うつ病、神経症など

心理学的原因



心理的要因、緊張の高まり

Q. 不眠症の対策は？

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

Q. 催眠薬にはどんな種類がありますか？

A. 薬物の構造と、作用時間によって分類されます。

最も代表的なものは、「ベンゾジアゼピン系薬物（BZ 系）」と呼ばれるもので、汎用されるゾルピデムやブロチゾラムが含まれます。「バルビツール酸誘導体（BAL）」や、これらに分類されないその他の薬剤もあります。

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

Q. それぞれの特徴は？

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

ベンゾジアゼピン系薬剤（当院採用薬：ブロチゾラム OD 錠など）は入眠潜時の短縮、入眠後の覚醒回数と時間の減少、全睡眠時間の延長が共通して現れます。バルビツール酸誘導体と比較して、①REM 睡眠の抑制が少ない、

②薬物耐性、薬物相互作用が少ない、③薬物依存の起こる可能性が少ない、④安全性が高く致命的な中毒が起こらない、などの利点があり、現在最も汎用されている催眠薬です。

分類に属さないその他の薬剤の中で、よく使用されるロゼレム錠は、睡眠-覚醒の生体リズムに働きかける「メラトニン」という物質の類似化合物であり、副作用が少ないのが特徴です。また、ベルソムラ錠はオレキシン受容体を可逆的に阻害し、脳を覚醒状態から睡眠状態へと移行させることで催眠作用を発揮します。ベルソムラ錠もロゼレム錠と同様に副作用が少ないのが特徴です。ベンゾジアゼピン系薬剤やバルビツール酸誘導体の多くが向精神薬に分類されているのに対し、ロゼレム錠とベルソムラ錠は向精神薬・習慣性のある薬剤に該当しない薬剤として承認されています。

Q. 高齢者への投与量は？

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

表 当院採用の不眠症治療薬

作用時間	分類	商品名	剤形	規格	常用量	高齢者
超短期	BZ 系	ゾルピデム	錠	5mg 10mg	5～10mg	5mg
		アモバン	錠	10mg	7.5～10mg	3.75mg
		ルネスタ	錠	1mg 2mg	2～3mg	1mg
	メラトニン 受容体作動薬	ロゼレム	錠	8mg	8mg	*
短期	BZ 系	エチゾラム	錠	0.5mg 1mg	1～3mg	～1.5mg
		プロチゾラム	錠	0.25mg	0.25mg	*
	その他	トリクロリール	シロップ	10%	1～2g	*
中期	BZ 系	フルニトラゼパム	錠	1mg	0.5～2mg	～1mg
ユーロジン		錠	2mg	1～4mg	*	
長期		ドラール	錠	15mg	20mg	*
その他	オレキシン 受容体拮抗薬	ベルソムラ	錠	15mg 20mg	20mg	15mg

*：添付文書上に用量の記載なし。少量から開始する。

Q. 催眠薬の注意すべき副作用は？

A. 催眠薬に特徴的な副作用と注意点をご紹介します。

一過性前向性健忘

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

反跳性不眠

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

持ち越し効果(hangover)

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

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

Q. 催眠薬の作用機序は？

A. 作用機序は系統によって異なります。今回は、汎用されているベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系、ロゼレム錠およびベルソムラ錠の作用機序について説明します。

・ベンゾジアゼピン系薬剤

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

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

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

・非ベンゾジアゼピン系薬剤

ベンゾジアゼピン系と同じくGABA受容体に作用するが、ベンゾジアゼピン系との違いにはGABA受容体のベンゾジアゼピン結合部位の α_1 、 α_2 、 α_3 選択性が高い点が挙げられます。それらに働くことによって、非ベンゾジアゼピン系薬剤は催眠作用だけを示し、ベンゾジアゼピン系が有する筋弛緩作用や抗不安作用を示さないことが知られています。

・ロゼレム錠

メラトニン受容体に作用し、催眠作用を示します。

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

・ベルソムラ錠

覚醒／睡眠を調整する重要な神経伝達物質であるオレキシンは、視床下部に局在するニューロンに発現しており、覚醒に関与する神経核に投射し活性化させることで覚醒を維持しています。

スボレキサントは、2種のオレキシン受容体（OX₁R及びOX₂R）の選択的拮抗薬として可逆的に作用し、オレキシンニューロンの神経支配を受けている覚醒に関与する神経核を抑制することにより睡眠を誘発すると考えられています。

(参考：各種インタビューフォーム、治療薬ハンドブック2017、今日の治療指針2017)

【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 28 年 2 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。

溶解に注意が必要な注射薬

注射薬は一部の乳濁性、あるいは懸濁性注射薬を除きほとんどが完全に溶解した状態で生体に投与されます。そのため、注射薬を溶解する溶解液が不適合であると、成分が析出したり、沈殿したりするため大変危険です。今回、当院採用の注射薬のうち抗菌薬を中心に、調製時に使用してはいけない溶解液とその理由についてまとめましたので参考にしてください。

表 配合変化を起こす溶解液とその理由

分類	商品名（一般名）	調製時に使用してはいけない溶解液とその理由
系 抗 菌 薬 ペ ニ シ リ ン	ビクシリン注射用 （アンピシリン）	【溶解液】糖液 【理由】ブドウ糖と酸化還元反応により分解し力価低下の恐れがあるため
	ピペラシリン注射用 （ピペラシリン）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
セ フ エ ム 系 抗 菌 薬	セフメタゾール静注用 （セフメタゾール）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	クラフォラン注射用 （セフォタキシム）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可（浮腫等の恐れあり）
	ファーストシン静注用 （セフォゾプラン）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	セフォチアム静注用 （セフォチアム）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	フルマリン静注用 （フロモキシセフ）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	セフトリアキソン静注用 （セフトリアキソン）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	シオマリン静注用 （ラタモキシセフ）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	セフタジジム静注用 （セフタジジム）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	注射用マキシピーム （セフェピム）	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可

カルバペネム系抗菌薬	メロペン点滴用 (メロペネム)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	フィニバックス点滴用 (ドリペネム)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	カルベニン点滴用 (パニペネム/ベタミクロン)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	チエクール点滴静注用 (イミペネム/シラスタチン)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
βラクタマーゼ阻害薬配合薬	スルバシリン静注用 (スルバクタム/アンピシリン)	【溶解液】注射用水、糖液 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可。糖液含有溶解液に溶解した場合には、アンピシリンはブドウ糖と酸化還元反応により分解し力価低下の恐れがあるため
	ゾシン静注用 (タゾバクタム/ピペラシリン)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
	ワイスターール静注用 (スルバクタム/セフォペラゾン)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
SAMR 抗菌薬	キュビシン静注用 (ダプトマイシン)	【溶解液】ブドウ糖を含む溶液 【理由】上記薬剤に溶解または希釈すると、ダプトマイシン濃度が低下するため
菌薬 タモノバク系抗	アザクタム注射用 (アズトレオナム)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
抗菌薬 イクリン系	タイガシル点滴静注用 (チゲサイクリン)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可
菌薬 イド系抗	ジスロマック点滴静注用 (アジスロマイシン)	【溶解液】生食、糖液 【理由】注射用水以外に溶解データがないため、それ以外は不可
抗菌薬 イシン系	ホスミシン静注用 (ホスホマイシン)	【溶解液】生食 【理由】ホスミシンにはNaを14.5mEq/g含有しており、生食に溶解するとNa過剰の恐れがあるため

抗真菌薬	ファンガード点滴用 (ミカファンギン)	【溶解液】注射用水 【理由】点滴静注を行う際、等張にならないため不可(低張になるため)
	アムビゾーム点滴静注用 (アムホテリシンBリポソーム製剤)	【溶解液】生理食塩水などの電解質溶液 【理由】リポソーム製剤であるため、上記薬剤に溶解すると、白濁・沈殿を生じる恐れがあるため
	ブイフェンド静注用 (ポリコナゾール)	【溶解液】生食、糖液等 【理由】注射用水以外に溶解データがないため、それ以外は不可
	カンサイダス点滴静注用 (カスポファンギン)	【溶解液】糖液 【理由】注射用水、生食以外に溶解データがないため、それ以外は不可
抗ウイルス剤	ビクロックス点滴静注 (アシクロビル)	【溶解液】アミノ酸製剤 【理由】上記薬剤に溶解すると、白濁・沈殿を生じる恐れがあるため
	ベナンバックス注用 (ペンタミジン)	【溶解液】生食、糖液 【理由】上記薬剤に溶解すると、懸濁・固化する恐れがあるため
	デノシン点滴静注用 (ガンシクロビル)	【溶解液】生食、糖液等 【理由】注射用水以外に溶解データがないため、それ以外は不可
臍酵素阻害薬	レミナロン注射用 (ガベキサート)	【溶解液】生食 【理由】上記薬剤に溶解すると、難溶性の塩を形成するためがあるため
	注射用フサン 注射用ナファモスタット (ナファモスタット)	【溶解液】生食 【理由】上記薬剤に溶解すると、難溶性の塩を形成するためがあるため

(参考)

- ・注射薬調剤監査マニュアル(第4版)
- ・各種添付文書、インタビューフォーム