

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

令和4年3月31日

NO.345

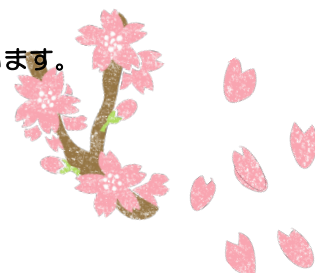
目次

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----|
| 【1】 | 医薬品・医療機器等安全性情報 No.390 | P 1 |
| | 1. アミルプリン酸塩酸塩の使用上の注意の改訂について | |
| | 2. 使用上の注意の改訂について(その330) | |
| 【2】 | 添付文書改訂情報 | P 6 |
| 【3】 | 市販直後調査対象品目(当院採用薬) | P 8 |
| 【4】 | 医薬品リスク管理計画(RMP)新規掲載・更新品目(当院採用薬) | P 9 |
| 【5】 | インシデント事例からの注意喚起 | P10 |
| 【6】 | 医薬品に関わる医療安全情報 | P12 |

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.390

*詳細は PMDA（医薬品医療機器総合機構） <https://www.pmda.go.jp/files/000244402.pdf>

1

アミノレブリン酸塩酸塩の 使用上の注意の改訂について

1. はじめに

アミノレブリン酸塩酸塩（販売名：「アラベル内用剤1.5g」、「アラグリオ顆粒剤分包1.5g」。以下、「ALA」という。）は光線力学診断用剤であり、ALA内用剤（販売名「アラベル内用剤1.5g」）は平成25年3月25日に「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」を効能・効果として製造販売承認され、ALA顆粒剤（販売名「アラグリオ顆粒剤分包1.5g」）は平成29年9月27日に「経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化」を効能・効果として製造販売承認されています。ALAは、副作用として光線過敏症が知られていることから、ALAの製造販売承認時から、ALA内用剤及び同顆粒剤（以下「ALA製剤」という。）の国内添付文書では光線過敏症に関する注意喚起がされるとともに、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤及び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, 以下「SJW」という。）含有食品が禁忌及び併用禁忌に設定されておりました。

今般、令和3年12月20日に開催された令和3年度第24回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、「安全対策調査会」という。）での審議を踏まえて、本剤の禁忌及び併用禁忌等の見直しがなされましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

ALAは、生体内で光感受性物質であるプロトポルフィリンIX（以下「PPIX」という。）に代謝され、腫瘍特異的に蓄積し、青色光で励起されると赤色蛍光を発するPPIXの性質を利用し術野で腫瘍部位を可視化します。副作用として光線過敏症が知られていることから、ALAの製造販売承認時から、ALA製剤の国内添付文書では光線過敏症に関する注意喚起がなされておりました。また、併用により光線過敏症を増強することが懸念されるため、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤及びSJW含有食品が禁忌及び併用禁忌に設定されておりました。

令和3年6月7日、日本泌尿器科学会及び日本泌尿器光力学研究会よりALA顆粒剤の「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用禁忌を併用注意に変更することについて、同年7月1日に日本脳神経外科光線力学学会よりALA内用剤の「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用禁忌を併用注意に変更すること及び投与後2週間併用禁忌から投与前後24時間併用注意に変更することについて、要望書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（以下「医薬安全対策課」という。）に提出されました。これらの要望は、以下の理由等によるものでした。

- 「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」には、向精神薬（ジアゼパム、カルバマゼピン等）、NSAIDs（ケトプロフェン等）、降圧剤（ニフェジピン等）等の脳神経外科術後に頻用される医薬品や、ニューキノ

- ロン系抗菌剤, ST合剤等の経尿道的手術後感染予防として一般臨床で使用される医薬品が含まれていること。
- 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, ヒペリシンを使用せざるを得なくなった場合に禁忌の状況下では最善の治療法が制限されていること。
- 「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」は228成分（令和元年8月21日時点）と多岐にわたるため、入院時の持参薬確認は実臨床上非常に困難であること。
- 術後、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」が2週間併用禁忌となっているため、代替薬への変更ができない場合には併存症の治療に重大な影響を及ぼす可能性があり、また、入院時の持参薬確認の結果、併用禁忌薬があったため光線力学診断を用いた経尿道的膀胱腫瘍切除術（PDD-TURBT：Photodynamic diagnosis－Transurethral resection of the bladder tumor）を断念した事例が報告されていること。

なお、日本脳神経外科光線力学学会からの要望書には、ALAの血漿中最高濃度到達時間が投与後0.83時間、消失半減期は2.27時間、PPIXの血漿中最高濃度到達時間が投与後6.17時間、半減期は4.91時間であり、併用禁忌期間が2週間必要であるということは考え難いことから、併用禁忌を併用注意へ改訂することに加え、併用に注意する期間をALA投与前後24時間へ改訂する要望も含まれておりました。

厚生労働省では上記の学会からの要望を踏まえ、禁忌及び併用禁忌等の見直しを検討することとしました。

3. 安全対策調査会での検討内容について

今回、国内外のガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、使用成績調査結果、副作用報告・研究報告・措置報告の状況等を調査した結果は以下のとおりでした。

- 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤及びSJW含有食品を「禁忌」及び「併用禁忌」の項から削除し、「併用注意」の項とすることについて
 - 「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」には、脳神経外科術後に頻用される薬剤や、経尿道的手術後に感染予防として一般臨床で使用される薬剤が含まれており、実臨床上支障を来していること。
 - 現行「重要な基本的注意」の項において、併用薬等がある場合も含めALA投与後少なくとも48時間は強い光を避けるよう注意喚起されており、光線過敏症のリスク低減が図られていること。
 - 国内外の副作用報告、公表文献、教科書、診療ガイドライン等の情報からは、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びSJW含有食品との併用に関して、臨床上的特段の懸念がある内容は確認できないこと。
- 「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びSJW含有食品との併用を特に注意を要するべき期間について
 - 国内外の副作用報告、公表文献、教科書、診療ガイドライン等の情報からは、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びSJW含有食品との併用に関して、臨床上的特段の懸念がある内容は確認できないこと。
 - 要望書では投与後24時間までとされていたが、「重要な基本的注意」の項においてALA投与後少なくとも48時間の遮光が設定されていることから、この間は「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びSJW含有食品との併用にも注意を行うことが適切と考えること。なお、遮光期間の設定は、光感受性の亢進を示す最小紅斑量(MED)は投与後48時間でベースラインに回復したこと、海外臨床試験において発現した光線過敏症に関連した有害事象のうち本剤投与2日後に発現した症例も認められたこと等を踏まえたものである。

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、ALA製剤の添付文書については「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びSJW含有食品を併用禁忌から併用注意とし、特に併用について注意を要する期間をALA投与後48時間とする改訂を行って差し支えないと判断いたしました。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、アミノレブリン酸塩酸塩と「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は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）含有食品の併用を行う際には、電子化された添付文書をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・ 令和3年度24回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会
（令和3年12月20日開催）資料1-1～1-4
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_22790.html
- ・ 「使用上の注意」等の改訂について（令和4年1月6日付け薬生安発0106第1号）
<https://www.pmda.go.jp/files/000244332.pdf>

2

使用上の注意の改訂について (その330)

令和4年1月6日、2月3日に改訂を指導した医薬品等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. その他の診断用薬

アミノレブリン酸塩酸塩

[販売名] アラベル内用剤1.5g (ノーベルファーマ)

(旧記載要領)

[禁忌]

(削除)

[相互作用 併用禁忌]

(削除)

[相互作用 併用注意] (新設)

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	光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。 特に本剤投与後48時間、左記薬剤の投与又は食品の摂取を可能な限り避けることが望ましい。	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。

2. 避妊剤

レボノルゲストレル (緊急避妊の効能を有する製剤)

[販売名] ノルレボ錠1.5mg (あすか製薬)

(旧記載要領)

[重要な基本的注意]

本剤の投与に際しては、妊娠していないことを確認すること。また、問診等により、肝機能異常、心疾患、腎疾患及びその既往歴の有無を確認すること。

[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]

妊婦には投与しないこと。 [既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない。]

(新設)

海外で実施された観察研究において、レボノルゲストレルを緊急避妊に使用したにもかかわらず妊娠に至った場合の児の奇形、流産等の発現割合は、非投与の場合と比較して差は認められなかったとの報告がある。

[その他の注意] (新設)

緊急避妊に使用した場合の報告ではないが、他の黄体ホルモン製剤を使用した妊婦からの出生児において外性器異常の報告がある。

(新記載要領)

[重要な基本的注意] (新設)

本剤は性交後に妊娠を回避するためのものであり、計画的に避妊する場合は、可能な限り避妊効果の高い経口避妊薬などを用いて避妊すること。

本剤投与後も妊娠する可能性があるため、適切な避妊手段を指導すること。

本剤の投与に際しては、以下の点を確認すること。

・妊娠していないこと。

・問診等による、肝機能異常、心疾患、腎疾患及びその既往歴の有無。

[特定の背景を有する患者に関する注意]

[生殖能を有する者]

(削除)

[妊婦]

投与しないこと。既に成立した妊娠には、本剤の有効性は期待できない。

(新設)

海外で実施された観察研究において、レボノルゲストレルを緊急避妊に使用したにもかかわらず妊娠に至った場合の児の奇形、流産等の発現割合は、非投与の場合と比較して差は認められなかったとの報告がある。

[その他の注意] (新設)

[臨床使用に基づく情報]

緊急避妊に使用した場合の報告ではないが、他の黄体ホルモン製剤を使用した妊婦からの出生児において外性器異常の報告がある。

【2-1】 添付文書の改訂（旧記載要領）

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
254	ノルレボ錠1.5mg(科限)									○						○					○	R4.2
729	アラベル内用剤1.5g(科限)		○								○	○										R4.1
113 117	ラミクタール錠25mg、同100mg、同小児用2mg、同小児用5mg								○									○				R4.2
114	ジクロフェナクNa錠25mg「トーワ」								○			○										R4.2
114	ジクロフェナクNa徐放カプセル37.5mg「トーワ」								○			○										R4.2
114	ジクロフェナクナトリウム坐剤12.5mg「ゼリア」、同25mg「ゼリア」、同50mg「ゼリア」								○			○										R4.2
116	ハルロピテープ8mg(科限・院外)、同24mg(科限・院外)、同40mg(科限・院外)												○									R4.1
247	ウトロゲスタン錠用カプセル200mg(添加剤:ラッカセイ油)(院外・科限)												○									R4.1
429	アロマシン錠25mg(院外)												○									R4.2
613	セフジトレンピボキシル錠100mg「OK」													○								R3.12
617	ブイフェンド錠50mg		○								○											R4.2
617	ブイフェンド200mg静注用(科限)		○								○											R4.2
625	デノシン点滴静注用500mg	○								○											○	R4.2
629	ジフルカンドライシロップ350mg(科限)		○								○	○										R4.2
629	フルコナゾールカプセル50mg「タカタ」		○								○	○										R4.2

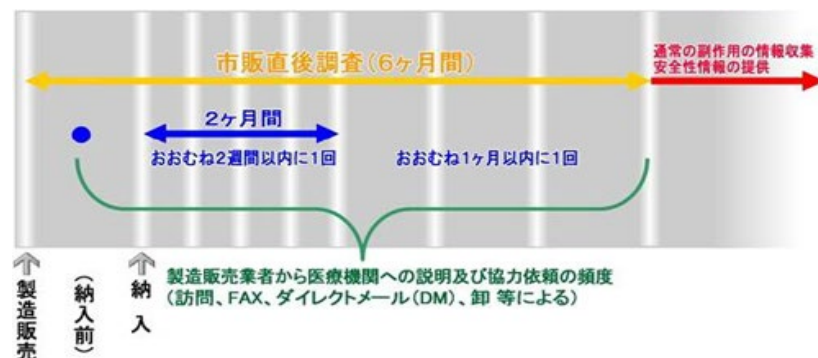
【3】市販直後調査対象品目(当院採用薬)

市販直後調査とは・・・

新医薬品が一旦販売開始されると、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
ハイヤスタ錠10mg Meiji Seika ファルマ	ツシジノスタット	令和3年10月20日	
ロナブリーブ注射液セット300、同1332 中外製薬	カシリビマブ (遺伝子組換え) ジムデビマブ (遺伝子組換え)	令和3年11月5日	
ジャディアンス錠10mg 日本ベーリンガーインゲルハイム	エンパグリフロジン	令和3年11月25日	効能 慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る
ハイヤスタ錠10mg Meiji Seika ファルマ	ツシジノスタット	令和3年11月25日	効能 再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫
パドセブ点滴静注用30mg アステラス製薬	エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)	令和3年11月30日	
アジルバ錠10mg、同20mg、同40mg 武田薬品工業	アジルサルタン	令和3年12月16日	
エフィエント錠3.75mg 第一三共	プラスグレレル塩酸塩	令和3年12月24日	効能 虚血性脳血管障害 (大血管アテローム硬化又は小血管の閉塞に伴う) 後の再発抑制 (脳梗塞発症リスクが高い場合に限る)
ラゲブリオカプセル200mg MSD	モルヌピラビル	令和3年12月24日	
アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg 中外製薬	トシリズマブ (遺伝子組換え)	令和4年1月21日	効能 SARS-CoV-2による肺炎 (ただし、酸素投与を要する患者に限る)

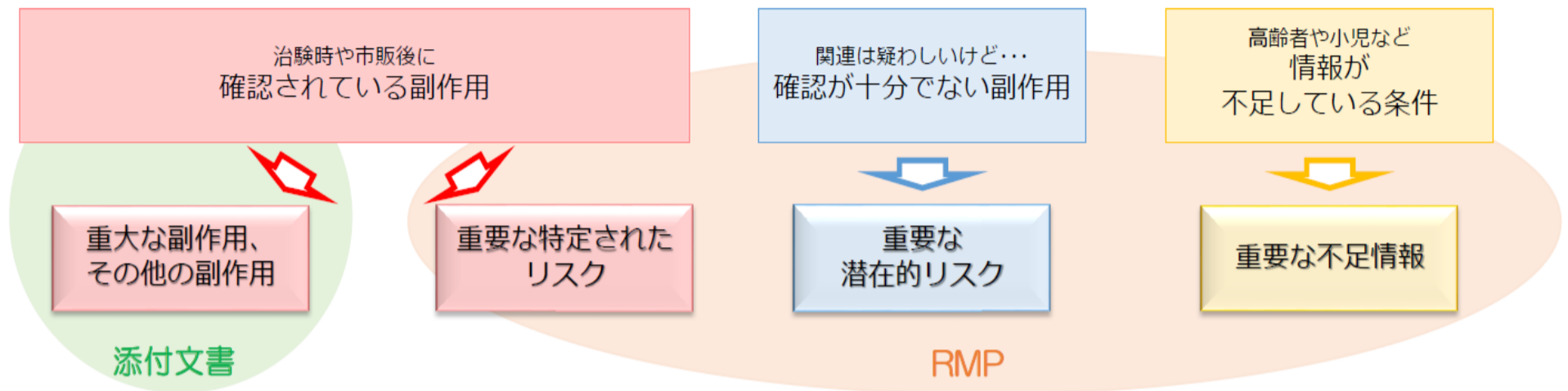
※令和4年3月末現在 (医薬品医療機器等安全性情報 No. 390参照)

【4】 医薬品リスク管理計画（RMP）新規掲載・更新品目（当院採用薬）

RMP(Risk Management Plan)とは...

医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から市販後に至るまで常にリスクを適正に管理する方策を検討することが重要です。近年、PMDA（医薬品医療機器総合機構）が発出している医薬品リスク計画（以下、RMP）は、医薬品の開発から市販後まで一貫したリスク管理をひとつにまとめた文書です。添付文書には治験時や市販後に確認されている副作用が記載されていますが、RMPには、それに加えて重要な潜在的リスクや高齢者や小児などの不足情報が記載されています。

今月、新規・更新掲載されたRMP対象品目については下記の通りです。



商品名	会社名	一般名	新規/更新
マキュエイド眼注用40mg	わかもと製薬	トリアムシノロンアセトニド	更新
ジーラスタ皮下注3.6mg	協和キリン	ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)	更新

※令和4年3月末現在（医薬品医療機器総合機構ホームページ 参照）

【5】 インシデント事例からの注意喚起

TDM 対象抗菌薬の採血タイミングについて

治療薬物モニタリング（TDM）とは治療効果や副作用などをモニタリングしながらテーラーメイド医療を実践する手法の一つです。抗菌薬や免疫抑制薬などの TDM 対象薬は、薬物の血中濃度を測定し薬物動態を予測することで安全・有効となるような投与計画が立てられます。正確な薬物動態予測のためには適切なタイミングで採血を行うことが重要となりますが、薬剤によって必要な採血タイミングは様々です。

先ごろ、抗菌薬の TDM に関するガイドラインの改訂が発表され、バンコマイシンの採血タイミングに変更があった他、目標値の再設定などが行われており、これに伴い院内のガイドラインも改訂しました。

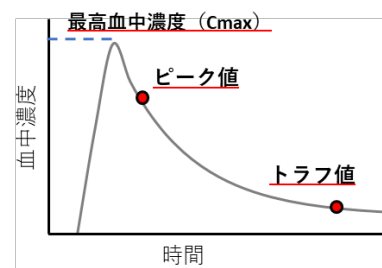
他の採血とタイミングが異なっており、採血時間のずれや採血もれが起こりやすい TDM の採血について、改訂の内容を含めて、改めてまとめましたのでご参考ください。

採血タイミングについて

TDM 対象抗菌薬の採血タイミングとして重要なポイントは、投与前後どの時間に採血を実施するか（採血点）、投与開始からどれだけ経過してから採血を実施するか（採血時期）の 2 点である。

・採血点

トラフ値	薬剤投与中に最も血中濃度が低くなる点 = 次回投与直前
ピーク値	薬剤投与後、組織分布が完了した時点の血中濃度 ※薬剤によりタイミングは異なる



・採血時期

多くの薬剤は、定常状態[†]となった後の血中濃度を測定する。

[†]定常状態：投与量と排出量が等しくなり、薬剤の濃度が一定になった状態

一部の薬剤は定常状態になるまで時間がかかり、早期に評価するために定常状態前に採血を実施する

● 当院で測定している TDM 対象抗菌薬の採血タイミング一覧

薬剤	採血点	採血時期
バンコマイシン	<トラフ値およびピーク値> [*] 投与 30 分前以内および 点滴「終了」1~2 時間後 <small>* 透析患者では HD 前、小児ではトラフ値のみの採血</small>	3 回目（成人） 2 日目（小児）
テイコプラニン	<トラフ値> 投与 30 分前以内	4 日目
ボリコナゾール	<トラフ値> 次回投与直前	5~7 日目

TDM 目標値について

各タイミングでの採血を用いた測定値の他に、測定値から計算される AUC（薬物濃度時間曲線下面積）などを用いて有効性、安全性の評価を行う。

● 当院で測定している TDM 対象抗菌薬の目標値一覧

薬剤	トラフ値 ($\mu\text{g/mL}$)	ピーク値 ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
バンコマイシン	(15~25) ^{*1} (10~15) ^{*2}	-	400~600
テイコプラニン	15~30 (20~40) ^{*3}	-	-
ポリコナゾール	1~4	-	-

*1 透析 (HD) 患者の場合 (HD 前に測定すること)

*2 小児患者の場合

*3 複雑性感染症 (心内膜炎, 骨関節感染症など) や重症感染例

詳細な内容については電子カルテ内「薬剤部 INFORMATION」の学内専用ページにある「抗感染症薬の血中濃度モニタリング (TDM) 実施マニュアル (第 5 版)」に掲載していますので、ご確認ください。

The screenshot shows the 'BUNGO2022' website with a 'Pharmacy' section. A navigation menu on the right includes '学内専用' (In-Hospital), which is highlighted with a red box. Below the menu, a list of documents is displayed, with '抗感染症薬の血中濃度モニタリング (TDM) 実施マニュアル (第 5 版)' highlighted in a red box. A red arrow points from the highlighted document title to the '学内専用' link in the menu.

参考：抗菌薬 TDM 臨床実践ガイドライン 2022 (Executive Summary) 日本化学療法学会/日本 TDM 学会

【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.183 http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_183.pdf



製剤量と成分量の間違い(第2報)

医療安全情報No.9「製剤の総量と有効成分の量の間違い」(2007年8月)で、製剤量と成分量を間違えた事例を取り上げました。その後、類似の事例が8件報告されていますので再度情報提供します(集計期間:2015年1月1日~2021年12月31日)。この情報は、第66回報告書「再発・類似事例の分析」で取り上げた内容をもとに作成しました。

散剤の処方において、製剤量と成分量を間違えたことにより過量投与した事例が再び報告されています。

事例1のイメージ



- ◆ 「製剤量」は秤取量、秤量、「成分量」は主薬量、原薬量、力価などを示しています。
- ◆ この医療安全情報は、医療安全情報No.9「製剤の総量と有効成分の量の間違い」の第2報です。

製剤量と成分量の間違い(第2報)

事例 1

当院では、散剤は成分量で処方オーダーすることになっていた。医師は散剤に製剤量と成分量があることを知らず、持参薬から院内の処方に切り替える際、診療情報提供書の「アレピアチン散10% 2g/日 1日2回 朝夕食後」の記載を見て、「アレピアチン散10% 2000mg/日 1日2回 朝夕食後」をオーダーした。薬剤師から疑義照会があった際、医師は診療情報提供書を確認し、2gと記載があったので2000mgでよいと思い、そのまま調剤するよう伝えた。薬剤師は、成分量2000mg/日(製剤量20g/日)を調剤して払い出した。看護師は薬包に入った粉の量が多いことを疑問に思わず、患者に投与した。2日後、病棟薬剤師が過量投与に気付いた。

事例 2

上級医Aは、患者にロイケリン散10%を投与する際、以前に勤務していた医療機関では製剤量でオーダーしていたため、製剤量を意図して150mgを処方するよう医師Bに指示した。当院では成分量でオーダーすることになっていたが、医師Bは指示された通り150mgと入力した。薬剤師から疑義照会があった際、医師Bは、上級医の指示通りに処方したのでそのまま調剤するよう伝えた。患者に成分量として1日15mgのところ150mgを10日間投与していた。

事例が発生した医療機関の取り組み

- ・処方オーダー画面や処方箋に「製剤量」あるいは「成分量」と表示する。
- ・散剤には「製剤量」と「成分量」があることを医師・看護師に教育する。

上記は一例です。自施設に合った取り組みを検討してください。

取り組みのポイント

- ・施設間の診療情報提供書などによる情報共有の際も、散剤の処方「製剤量」と「成分量」のどちらであるかを明記する。

(総合評価部会)

※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委員の意見に基づき、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をご覧ください。 <https://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す目的で作成された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 東京都千代田区神田三崎町1-4-17 東洋ビル
電話：03-5217-0252(直通) FAX：03-5217-0253(直通)
<https://www.med-safe.jp/>