

各科診療科長
各科診療科副科長
各医局長 殿
看護師長

Drug Information News

平成17年10月7日

NO. 150

目次

- | | |
|----------------------------|----------------------|
| 1. 医薬品・医療用具等安全性情報 (No.217) |厚生労働省医薬局安全対策課より |
| 2. 添付文書の改訂 | メーカー通知より |
| 3. Q&A ~ビスフォスフォネート製剤~ | |

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DI室
(内線:6108 E-mail:DI@med.oita-u.ac.jp)

1. 医薬品・医療用具等安全性情報 No.217

(詳細は厚生労働省 HP <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/09/h0929-3.html>)

情報の概要

平成16年度インフルエンザワクチンの副反応の報告等について

(1) はじめに

インフルエンザは、平成13年の予防接種法改正により二類疾病に分類されている。

二類疾病とは個人予防目的に比重を置いた疾病であり、主に個人予防目的のために行う予防接種であることから、予防接種を受けるように努める義務は課されておらず、対象者が接種を希望する場合にのみ接種を行うものである。

予防接種法によるインフルエンザの予防接種の対象者は、65歳以上の者及び60歳以上65歳未満の者であって、心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者とされている。

現在のインフルエンザHAワクチンの有効性は世界的にも認められている。我が国においても高齢者の発病防止や特に重症化防止に有効であることが確認されている。

インフルエンザ予防接種の副反応としては、予防接種部位の発赤、腫脹及び疼痛、全身症状としての発熱、寒気、頭痛、全身倦怠感及び嘔吐などが知られているが、通常、接種後、2～3日中に消失する。また、接種直後から数日中にあらわれる発疹、蕁麻疹、紅斑及びそう痒も知られている。重大な副反応としては、ショック、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、ギラン・バレー症候群、痙攣、肝機能障害・黄疸、喘息発作が報告されている。

今般、平成16年度におけるインフルエンザワクチンの副反応の報告状況及び安全対策をまとめたので紹介する。

(2) 平成16年度のインフルエンザワクチンに関する副反応の報告

平成16年度のインフルエンザワクチンの推定出荷本数は、約1,598万本であった。また、医薬品との因果関係が不明なものを含め製造販売業者等又は医薬関係者から報告された薬事法第77条の4の2に基づく副作用等報告による副反応は、113症例、205件であった。

副作用等報告として数多く報告された副反応は、発熱22件、ショック・アナフィラキシー様症状17件、肝機能障害等12件、浮腫11件、喘息等呼吸器症状11件、注射部位の発赤・腫脹等10件、発疹等8件、ギラン・バレー症候群6件、ADEM4件であった。

インフルエンザ予防接種による副反応における転帰毎の年齢別報告件数を表1に示す。なお、死亡の症例及び後遺症の症例については、感染症、ウイルスの専門家からなるインフルエンザワクチンについて評価する検討会(以下、「インフルエンザワクチン副反応検討会」)において検討した結果、インフルエンザワクチンの影響が強く疑われる症例はなかった。検討結果について、死亡の症例においては表2に、後遺症の症例においては表3に示す。

また、薬事法に基づく副作用等報告とは別に、平成6年の予防接種法の改正に伴い実施されている予防接種後副反応報告制度があり、当該制度による平成16年度のインフルエンザワクチンによる副反応報告件数(因果関係の不確かな報告を含む)についても、参考として表4に示す。予防接種後副反応報告制度は、予防接種実施要領に基づき予防接種法による定期接種として予防接種した被接種者の健康状況の変化について情報を収集し広く国民に提供すること等を目的としたものである。当該制度によるインフルエンザワクチンの副反応の報告対象は、定期接種対象者であり、薬事法に基づく副作用等報告の報告対象者とは異なる。

2 添付文書の改訂

...メーカー通知より

2 - 1 今回改訂の医薬品

【禁忌】

- ・ストックリン
- ・ルボックス錠

【効能・効果】

- ・タキソテール

【効能・効果(使用上の注意)】

- ・イミグラン点鼻液
- ・タキソテール

【重要な基本的注意】

- ・ストックリン

【相互作用(併禁)】

- ・イミグラン点鼻液
- ・エピネフリン注0.1%シリンジ「テルモ」
- ・ストックリン
- ・ルボックス錠

【相互作用(併注)】

- ・エピネフリン注0.1%シリンジ「テルモ」
- ・ストックリン

【重大な副作用】

- ・タキソテール

【その他の副作用】

- ・イミグラン点鼻液
- ・キロサイドN注
- ・ゾフラン
- ・タキソテール
- ・ハンブ
- ・ペンタサ
- ・モビラート

【妊・産・授乳婦】

- ・イミグラン点鼻液

- ・ヒルドイドソフト

- ・ペンタサ
- ・モビラート

【小児】

- ・モビラート

【適用上の注意】

- ・ゾフラン

【副作用】

- ・イミグラン点鼻液
- ・ハンブ

2 - 2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

117 精神神経用剤

ルボックス錠

【禁忌】

ピモジド投与中の患者

【相互作用(併禁)】

薬剤名等：
ピモジド
臨床症状・措置方法：
ピモジドの血中濃度が上昇又は半減期が延長することにより、QT延長、心室性不整脈(torsades de pointes)等の心血管系の副作用が発現するおそれがある。
機序・危険因子：
肝臓で酸化的に代謝されるピモジドの代謝を阻害し、血中濃度を上昇させると考えられる。

216 血管収縮剤

イミグラン点鼻液

【効能・効果(使用上の注意)】

家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

【相互作用(併禁)】

「安息香酸リザトリプタン(マクサルト)」を追記

【その他の副作用】

循環器(1%未満)：低血圧
眼(1%未満)：暗点
精神・神経系(1%未満)：眠気、めまい、振戦
精神・神経系(頻度不明)：ジストニア
肝臓(1%未満)：肝機能検査値異常
その他(1%未満)：痛み、熱感、倦怠感、脱力感、潮紅

【妊・産・授乳婦】

授乳中の婦人には本剤投与後12時間は授乳を避けさせること〔皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている〕。

【副作用】

使用成績調査1586例中、92例(5.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、悪心・嘔吐18例(1.1%)であった(第4回安全性定期報告時)。

217 血管拡張剤

ハンブ

【その他の副作用】

循環器(0.1%未満)：顔のほてり
消化器(0.1%未満)：嘔気、嘔吐等
精神・神経系(0.1%未満)：めまい等
腎臓(0.1%未満)：尿酸の上昇
その他(0.1%未満)：胸部不快感、呼吸困難

【副作用】

承認後の使用成績調査で総症例4,105例中報告された副作用は673例(16.4%)で、血圧低下9.2%(377件)、BUN上昇1.9%(78件)、クレアチニン上昇1.7%(68件)、血小板減少1.4%(59件)、ALT(GPT)上昇1.0%(43件)、AST(GOT)上昇1.0%(41件)等であった。

3. Q & A ~ビスフォスフォネート製剤~



Q：骨粗鬆症治療薬であるフォサマック錠は、ミネラルウォーターで服用してもいいか？

A：フォサマック錠（アレンドロン酸 Na）またはダイドロネル錠（エチドロロン酸 Na）のようなビスフォスフォネート系薬剤は、消化管内で Ca イオンや Mg イオンなどの多価陽イオンと容易に不溶性の錯体を形成し、吸収率が低下することが示唆されており、水以外の飲料（Ca、Mg 等の含有の特に高いミネラルウォーターを含む）や食物あるいは他の薬剤と同時服用を避ける旨、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」に記載されています。

参考 ベネット錠（リセドロロン酸 Na）新医薬品の「使用上の注意」の解説より（概略）

市販の外国産や一部の国内産のミネラルウォーターには硬度が特に高いものがあります。そのほとんどが硬度 600 (mg/L) 以下ですが、リセドロロン酸 Na は硬度 600 程度の硬水の中では約 10% の不溶性錯体を形成することから、吸収率が低下する可能性があります。従って、ミネラルウォーターではなく水道水で服用するよう患者を指導して下さい。やむを得ずミネラルウォーターで服用する場合、外国産などの Ca 等を多く含むものは避けていただくようにして下さい。

主なミネラルウォーター製品

	商品名	メーカー名	成分値 (mg/L)					pH
			硬度	Ca	Mg	Na	K	
硬水	コントレックス	ネスレ日本	1551.0	486.0	84.0	9.1	3.2	7.3
	ペリエ	ネスレ日本	400.5	149.0	3.4	11.5	1.4	6.0
	ヴィittel	ネスレ日本	307.1	91.0	19.9	7.3	4.9	7.3
	エビアン	カルピス	291.0	78.0	24.0	5.0	1.0	7.2
	バルヴェール	ネスレ日本	177.0	67.6	2.0	1.9	0.2	7.7
軟水	ボルビック	キリンビバレッジ	60.8	11.5	8.0	11.6	6.2	7.0
	クリスタルガイザー	大塚ベバレッジ	38.0	6.4	5.4	11.3	1.8	7.8
	六甲のおいしい水	ハウス食品	84.0	25.1	5.2	16.9	0.4	7.4
	日田天領水	株式会社日田天領水	28.0	9.8	2.1	22.0	8.4	8.2
	アルカリイオンの水	キリンビバレッジ	62.0	18.0	4.0	12.0	1.2	8.5~9.3

<参考> 大分市水道水：硬度 56

[補足] 硬水・軟水の硬度分類

硬度とは、Ca イオン及び Mg イオンの量を、これに対応する炭酸 Ca 量 (mg/L) で換算したものである。この数値が高いものを硬水と呼び、高いものほど Ca や Mg が多く含まれている。日本の水道水の水質基準は硬度 300 以下と規定されており、ほとんどの都市の硬度は 100 以下である。

分類	硬度 (mg/L)
軟水	178 [100] 未満
中間の水 [中硬水]	178以上 357未満 [100~300]
硬水	357 [300] 以上

[]で囲んだ数値及び名称は現在、便宜的に使われているもの。



また、フォサマック錠をコーヒーまたはオレンジジュースとともに服用すると、水とともに服用する場合と比較して約 60% 減少したという報告もあります。

従って、フォサマック錠のようなビスフォスフォネート製剤は、コップ一杯（約 180mL）の水道水あるいは軟水で服用していただくようにしてください。

ビスフォスフォネート製剤の他に、一部のセフェム系抗生物質（セフゾン等）、テトラサイクリン系抗生物質（ミノマイシン等）およびニューキノロン系抗生物質（クラビット、オゼックス等）なども Ca、Mg などの多価陽イオンとの併用により吸収率が低下し効果が減弱されることが知られていますので、併せて注意してください。

239 その他の消化器官用薬

ゾフラン

【その他の副作用】

その他（頻度不明）：一過性の視覚障害（霧視、一過性盲等）

【適用上の注意】

急速静注：「霧視等の一過性の視覚障害」を削除

ペントサ

【その他の副作用】

腎臓：尿着色を追記

【妊・産・授乳婦】

海外において新生児に血液疾患（白血球減少症、血小板減少症、貧血）が起きることが報告されている

(2)[国内および海外において乳児に下痢が起きることが報告されている]

245 副腎ホルモン剤

エピネフリン注0.1%シリンジ「テルモ」

【相互作用(併禁)】

薬剤名等：チオナキセン（ナーベン）を削除

【相互作用(併注)】

薬剤名等：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)（ミルナシプラン等）、その他の抗うつ薬（マプロチリン等）追加。

薬剤名等：
プロモクリプチン
臨床症状・措置方法：
血圧上昇、頭痛、痙攣等があらわれることがある。
機序・危険因子：
機序は明らかではないが、本剤の血管収縮作用、血圧上昇作用に影響を及ぼすと考えられている。

264 鎮痛，鎮痒，収斂，消炎剤

モビラート

【その他の副作用】

皮膚(投与部位)（頻度不明）：多毛

【妊・産・授乳婦】

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

【小児】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない）

333 血管凝固阻止剤

ヒルドイドソフト

【妊・産・授乳婦】

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

422 代謝拮抗剤

ポリコナゾールを投与中の患者

キロサイド注

【その他の副作用】

その他（頻度不明）：出血性膀胱炎

424 抗腫瘍性植物成分製剤

タキソテール

【効能・効果】

「子宮体癌」を追記

【効能・効果(使用上の注意)】

子宮体癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立されていない。

【重大な副作用】

アナフィラキシー様反応（0.3%）
胃腸出血（0.4%）
浮腫・体液貯留（0.7%）

【その他の副作用】

皮膚（5～50%未満）：皮疹

625 抗ウイルス剤

ストックリン

【禁忌】

【重要な基本的注意】

本剤を投与している患者では、脂質のモニタリングを考慮すること。〔本剤を投与された数名の非感染ボランティアに10～20%の総コレステロール上昇が認められた。また、本剤を非空腹時の患者に投与した際、血清トリグリセライド及びコレステロールの軽微な上昇が認められた。また別の試験では、〔本剤＋ジドブジン（ZDV）＋ラミブジン（3TC）〕を48週間投与した患者において、総コレステロール、HDLコレステロール、空腹時LDLコレステロール及び空腹時トリグリセライドのそれぞれベースラインから21%、24%、18%及び23%の上昇が認められた。しかしながら、これらの知見の臨床上的意義は不明である。

【相互作用(併禁)】

薬剤名等：
ポリコナゾール(ブイフェンド)
臨床症状・措置方法：
ポリコナゾールとの併用により、ポリコナゾールのAUC及びCmaxが各々77%、61%減少し、本剤のAUC及びCmaxが各々44%、38%増加した。

【相互作用(併注)】

薬剤名等：
ホスアンブレナビル
臨床症状・措置方法：
ホスアンブレナビル1400mg及びリトナビル200mgの1日1回投与と本剤600mg1日1回を併用した場合、アンブレナビルのAUCが13%、Cminが36%低下したが、リトナビルを300mgに増量すると、アンブレナビルの血中濃度は維持された。また、ホスアンブレナビル700mg及びリトナビル100mgの1日2回投与と本剤600mg1日1回を併用した場合、アンブレナビルの血中濃度に著しい変化はなかった。
機序・危険因子：
本剤のCYP3A4誘導作用により、アンブレナビルの代謝が促進される。

表1 平成16年度シーズンにおけるインフルエンザワクチンによる副反応の転帰(因果関係が否定的なものも含む)

	計		回復・軽快		未回復		不明		後遺症あり		死亡	
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
報告症例数	113		92		10		5		2		4	
	46	66	36	56	2	7	2	3		2	2	2
10歳未満	21		17		2		1		1			
	10	11	8	9	1	1	1			1		
10歳代	9		7		1		1					
	5	4	4	3		1	1					
20歳代	10		10									
	4	6	4	6								
30歳代	10		9		1							
	4	6	4	5		1						
40歳代	9		8		1							
	4	5	4	4		1						
50歳代	6		6									
	2	4	2	4								
60歳代	16		10		2		2		1		1	
	3	13	1	9	1	1		2		1	1	
70歳代	21		15		2		1				3	
	11	10	10	5		2		1			1	2
80歳代	8		8									
	3	5	3	5								
90歳代	2		2									
		2		2								
不明 (年齢・性別不明)	1				1							

表2 平成16年度インフルエンザワクチン予防接種における死亡の症例(因果関係が否定的なものも含む)

No.	副作用等報告の概要	専門委員による評価
1	70代女性 副作用名：発熱，突然死 インフルエンザワクチン接種時，37.1℃，咽頭異常なし。ワクチン接種4日後に38℃発熱，胸部聴診異常なし，咽頭異常なし。イソプロピルアンチピリン・アシルイソプロピルアセチル尿素・アセトアミノフェン・カフェイン配合剤2g/日を処方。ワクチン接種8日後に自宅で死亡しているところを発見された。喫煙あり：10本/日。原因不明の突然死で，主治医は心電図上虚血性変化(ST低下)が見られていたことから，心筋梗塞による突然死が考えられるとコメントしている。	心電図所見から，主治医は心筋梗塞を死因として考えているが，情報不足のため突然死とワクチン接種との因果関係は評価できない。発熱に関してはワクチン接種4日後と時間が経過しているが，ワクチン接種との因果関係を否定することはできない。

2	<p>70代男性 副作用名：心肺停止 インフルエンザワクチン接種35分後、胸部違和感、血性唾液を嘔吐し、ワクチン接種45分後にひきつけ、硬直、心肺停止。人工呼吸開始、除細動、エピネフリン注射液を使用し、心拍が再開した。多臓器不全を来しており、ワクチン接種15日後に死亡した。 主治医は急性心筋梗塞、あるいは脳幹部血管障害の可能性があるとコメントしている。</p>	<p>ワクチン接種により心筋梗塞や脳血管障害を起こすとは考えにくく、基本的な診断(心電図、CT等)についての情報が得られていないため、因果関係を評価するのは困難である。しかし、ワクチン接種後に急性心筋梗塞あるいは脳幹部血管障害を起こした可能性があり、時間的経過からワクチン接種と死亡との因果関係を否定することはできない。</p>
3	<p>60代男性 副作用名：細菌性髄膜炎、肺炎 微熱があったがインフルエンザワクチン接種。当日夜39の発熱、ロキソプロフェンナトリウムの処方を受けた。翌日末梢白血球増多、CRP6.9mg/dLで(細菌感染が疑われ)、セフジニル及びジクロフェナクナトリウム坐薬が処方された。ワクチン接種3日後には解熱して楽になったが、サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン配合剤、ロキソプロフェンナトリウム、セフジニル、ジクロフェナクナトリウム坐薬を処方。ワクチン接種5日後、突然錯乱状態になり、意識障害を伴い、髄液検査により、肺炎球菌による細菌性髄膜炎および肺炎と診断された。意識状態の改善を見ないままワクチン接種10日後に死亡した。 主治医は、糖尿病のため易感染状態にあったこと、接種時に感染がありインフルエンザワクチンが間接的に感染症を増悪させた可能性は否定できないとしている。</p>	<p>死因は細菌感染症によるものであり、ワクチン接種が細菌感染症を増悪させたとは考えにくく、ワクチンとの因果関係は否定的と考える。</p>
4	<p>70代女性 副作用名：肝不全 インフルエンザワクチン接種後、発熱、嘔吐、嘔気、摂食困難となる。同月急性肝不全となり、ワクチン接種71日後に入院。エコーで肝脾腫、胆石、胆嚢炎あり、胸水、腹水の急激な増加あり。治療するも効果なく、4ヵ月後死亡した。 主治医はインフルエンザワクチンによる肝不全として否定できないとコメントしている。</p>	<p>インフルエンザワクチン接種により肝不全が起こるとは考え難い。診断根拠、剖検結果の情報がなく、現時点では評価できない。</p>

表3 平成16年度インフルエンザワクチン予防接種における後遺症の症例(因果関係が不明なものも含む)

No.	副作用等報告の概要	専門委員による評価
1	<p>10歳未満女性 副作用名：ジスキネジー、精神発達遅滞 インフルエンザワクチン2回目接種の15日前に1回目接種していた。2回目のワクチン接種7日後、靴下がうまくはけなかった。ワクチン接種9日後、右上下肢痙攣が認められた。ワクチン接種13日後より右上下肢のchorea-athetosis出現、意識障害あり、ワクチン接種27日後に四肢のchorea-athetosis出現。発語なく、脳は高振幅徐波あり、脳炎・脳症と診断された。運動障害知的退行が残った。血液検査、髄液検査では脳炎・脳症の原因となるようなウイルスは検出されなかった。</p>	<p>2回目のワクチン接種7日後に不随意運動等の中枢神経症状出現。その後の症状からワクチンによる脳症が疑われる。情報不足であるが時間的な経過からワクチンとの因果関係は否定できない。</p>

2	60代女性 副作用名：脊髄炎 インフルエンザワクチン接種3日後，悪寒，嘔吐，食思不振が現れる。ワクチン接種9日後，脊髄炎が発現した。ワクチン接種33日後に入院し脊髄炎と診断された。ワクチン接種42日後からプレドニゾロン投与が開始された。違和感の遷延が残った。 主治医は腹部の痛み，硬直感，圧迫感の他に，髄液で細胞数，タンパク量がわずかに上昇したとコメントしている。	詳しい臨床所見と臨床検査値の情報が得られなかったため詳細不明であり 評価は困難である。
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

表4 平成16年度インフルエンザワクチンにおける副反応報告(因果関係の有無にかかわらず報告)

	総数	治癒	死亡	重篤	入院	後遺症	その他	記入無
	41		4		8	2	13	14
1 即時性全身反応	6				1		4	1
1 A アナフィラキシー	1						1	
1 B 全身蕁麻疹	5				1		3	1
2 脳炎，脳症	3		1		2			
3 けいれん	1							1
4 運動障害	1						1	
5 その他の神経障害	5					1	2	2
6 局所の異常腫脹(肘を越える)	2							2
7 全身の発疹	4						2	2
8 39以上の発熱	6		1		3		1	1
9 その他の異常反応	2		1		1			
10 基準外報告	11		1		1	1	3	5
10 A 局所反応(発赤腫脹等)								
10 B 全身反応(発熱等)	8		1			1	2	4
10 C その他	3				1		1	1

(3) インフルエンザワクチンの安全対策

昨年のインフルエンザワクチン副反応検討会で，今後も情報収集に努めるとされた急性腎不全・ネフローゼ症候群，血小板減少について，平成16年度の報告数は急性腎不全・ネフローゼ症候群2例(過去11年の集積8例)，血小板減少1例(過去11年の集積11例)であった。本年も重大な副反応の項への記載の可否を検討したが，「重大な副反応の項に副反応として記載する根拠とするには不十分」とされ，今後とも情報収集に努めることとされた。