

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22年10月20日

NO.208

目次

【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.272	
*ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎 に係わる安全対策に至る検討状況と対策について -----	P1
*使用上の注意改訂について -----	P7
【2】 添付文書の改訂<メーカー通知より> -----	P12
【3】 市販直後調査対象品目<院内採用薬> -----	P19
【4】 高尿酸血症について -----	P21
【5】 インシデント事例からの注意喚起 -----	P24
【6】 医薬品に関わる医療安全情報 -----	P26
【7】 =重要=リラグルチド(遺伝子組換え)安全性情報 -----	P29



薬剤部HP(<http://www.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@oita-u.ac.jp)

【1】医薬品・医療機器等安全性情報 No.272

* 詳細は厚生労働省 HP http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/272.pdf

1

ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎に係る安全対策に至る検討状況と対策について

	成分名	販売名
成分名 販売名(会社名)	アレンドロン酸ナトリウム水和物 エチドロン酸二ナトリウム ゾレドロン酸水和物 パミドロン酸二ナトリウム水和物 ミノドロン酸水和物 リセドロン酸ナトリウム水和物	フォサマック錠5、錠35mg(MSD) ダイドロネル錠200【患限】(大日本住友製薬) ゾメタ点滴静注用4mg(ノバルティスファーマ) アレディア点滴静注用15mg【患限】(ノバルティスファーマ) ボノテオ錠1mg【院外】(アステラス製薬) アクトネル錠17.5mg(味の素製薬)、 ベネット錠2.5mg(武田薬品工業)
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> アレンドロン酸ナトリウム水和物 ・骨粗鬆症(経口剤) エチドロン酸二ナトリウム ・骨粗鬆症 ・下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制 脊髄損傷後、股関節形成術後 ・骨ページェット病 ゾレドロン酸水和物 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症 ・多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 パミドロン酸二ナトリウム水和物 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症 ・乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること) ミノドロン酸水和物 ・骨粗鬆症 リセドロン酸ナトリウム水和物 ・骨粗鬆症 ・骨ページェット病(アクトネル錠17.5mgのみ) 	

1. はじめに

ビスホスホネート系薬剤(以下「BP薬剤」という。)は、カルシウムイオンの代謝系に作用し、骨粗鬆症等の治療(経口剤)や悪性腫瘍時の高カルシウム血症、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変、乳癌の溶骨性骨転移等の治療(注射剤)に用いられる薬である。また、顎骨壊死とは、あごの骨の組織や細胞が局所的に死滅した状態になることであり、あごの痛み、腫れ、膿が出るなどの症状が出現する¹⁾。顎骨壊死のリスク因子としては、BP薬剤の投与、化学療法、ステロイドの投与、悪性腫瘍、放射線療法、口腔の不衛生、抜歯などの歯科処置の既往等が知られている^{1, 2)}。

BP薬剤投与例における顎骨壊死については、これまで、特にリスクが高いと考えられる注射剤について^{3, 4)}、平成18年10月に使用上の注意の改訂を行って、注意喚起を図ってきたところである。

一方、経口のBP薬剤の使用量とともに国内副作用報告数が集積している。また近年、経口投与時の顎骨壊死についても様々な疫学調査等の研究結果が報告されている^{5, 6)}。

これらの最近の情報を踏まえて、発症した個々の患者にとって予後が悪くかつ、治療上も障害となりうる副作用を可能な限り予防し、BP薬剤の有用性を確保する観点から、今般、経口のBP薬剤による顎骨壊死についても、関連する医療従事者の連携により、より予防的な注意喚起を行う必要があると判断された。このため、患者における顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発症に関連するリスク因子を踏まえ、必要に応じて、抜歯等の侵襲的な歯科処置はBP薬剤の投与前に済ませ、BP薬剤投与中には、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう医師から患者に説明するよう、注意喚起を行うこととした。関係企業に対し、平成22年6月1日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

2. 顎骨壊死・顎骨骨髄炎の副作用報告状況等について

(1)顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発生頻度に関するこれまでの知見について

豪州における報告では、経口のBP薬剤を使用した症例の0.01~0.04%で顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現し、抜歯された症例での発生頻度は0.09~0.34%であったとされている⁴⁾。また、この報告では、注射剤を使用した悪性腫瘍症例の0.88~1.15%で顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現し、抜歯された症例での発生頻度は6.67~9.1%であったとされている⁴⁾。注射剤による顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発生頻度に関する知見としては、1,338人の乳がん患者のうち16人(1.2%)が、548人の多発性骨髄腫患者のうち13人(2.4%)が顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現したことが報告されている⁷⁾。また80人のがん患者のうち、22人(28%)が顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現したとの報告もある⁸⁾。最近の調査では、発生頻度が、多発性骨髄腫患者で8.5%、乳がん患者で3.1%、前立腺がん患者で4.9%であったとされている⁹⁾。

(2)近年報告された経口のBP薬剤に関する疫学調査結果について

Sedghizadehら⁵⁾は、南カリフォルニア大学歯学部電子診療記録データベースから、患者(n=13,730)のアレンドロン酸使用例、抜歯歴、顎骨壊死・顎骨骨髄炎の治療状況を調査した。その結果、アレンドロン酸を使用している患者の208人のうち9人(約4%)が顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現していた。一方、アレンドロン酸使用歴のない患者13,522人においては、顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現した患者はいなかった。

Loら⁶⁾が実施した米国における経口のBP薬剤服用者を対象とした調査では、顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発生頻度が952~1,537人のうち1人であった。

また、日本口腔外科学会が国内248施設を対象として、約2年間にわたりBP製剤服用後に顎骨壊死・顎骨骨髓炎を発現した症例を調査したところ、263例(うち、経口剤投与例は111例)が米国口腔外科学会の提唱する顎骨壊死・顎骨骨髓炎の診断基準に合致したとされ、国内における経口のBP製剤投与による顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生頻度は0.01～0.02%程度と見積もられた¹⁰⁾。

上記のとおり、近年、経口のBP製剤投与においても顎骨壊死・顎骨骨髓炎が、これまでよりも高頻度で発生するという報告もあるものの、これらの学術論文のみから、経口投与時の顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生リスクと静脈内投与時のリスクを比較することは困難であり、また、これまでの調査研究からは総じて注射剤によるリスクは経口剤を上回ると考えられる。

(3)国内副作用報告の状況

一方BP製剤について、各医薬品の過去3年間の顎骨壊死・顎骨骨髓炎関連の副作用報告の状況を調査したところ、下表のとおりであった。なお副作用報告名は、顎骨壊死、顎骨髄炎(ICH国際医薬用語集(MedDRA)日本語版)を抽出した。

また、BP製剤の使用開始から副作用発生までの日数も報告件数と併せて整理した。

<経口剤>

医薬品名(一般名称)	副作用報告例数 (件数)			
	平成19年度	平成20年度	平成21年度	合計
アレンドロン酸ナトリウム水和物	53例 (69件)	74例 (84件)	70例 (85件)	197例(238件) (736日：6-3312日)
エチドロン酸二ナトリウム	6例 (7件)	0例 (0件)	1例 (1件)	7例(8件) (1709日：309-4038日)
ミノドロン酸水和物**			0例 (0件)	0例 (0件)
リセドロン酸ナトリウム水和物	21例 (22件)	27例 (29件)	13例 (13件)	61例(64件) (818日：41-4121日)
合計	80例 (98件)	101例 (113件)	84例 (99件)	265例(310件) (736日：6-4121日)

* 使用開始から副作用発生までの日数として、下段の括弧内に(中央値：最小値-最大値)を示した。

** 販売開始は、平成21年4月7日。

<注射剤>

医薬品名(一般名称)	副作用報告例数 (件数)			
	平成19年度	平成20年度	平成21年度	合計
ゾレドロン酸水和物	69例 (80件)	94例 (105件)	127例 (132件)	290例(317件) (592日：52-2580日)
パミドロン酸二ナトリウム水和物	27例 (32件)	7例 (10件)	7例 (8件)	41例(50件) (867日：90-2024日)
合計	106例 (122件)	105例 (119件)	139例 (145件)	350例(386件) (635日：23-3044日)

* 使用開始から副作用発生までの日数として、下段の括弧内に(中央値：最小値-最大値)を示した。

上表の集計した副作用報告は、必ずしもBP製剤と顎骨壊死・顎骨骨髓炎との因果関係が明らかになったものではないが、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の副作用件数は、経口のBP製剤においても年間80～100例程度報告されてきている。なお、経口のBP製剤に関して顎骨壊死・顎骨骨髓炎の転帰をたどった報告内容を精査したところ、BP製剤の投与中に歯科医師がBP製剤の投与を受けていることを知らずに抜歯等の歯科処置等を行った症例、投与中に口腔の衛生管理を怠ったと考えられる症例が見られた。

上表に示す副作用件数から発生頻度を計算することは困難であるが、本邦における顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生状況を類推する上で、BP製剤の推定使用患者数に関する情報が有益であると考えられること

から、BP製剤の推定使用患者数を日本医療データセンターベースのレセプトデータ(n=約35万人:平成19～20年)及び製造販売業者が保有する販売数量に基づき算出し、下表に示す。

BP製剤の剤型	推定使用患者数計算のための情報源	BP製剤の推定使用患者数	
		平成19年度	平成20年度
経口剤	レセプトデータ*	2082928人	2470979人
	販売数量**	1543198人	1656317人
注射剤	レセプトデータ*	31393人	47455人
	販売数量***	41290人	46974人

* レセプトデータによる推定使用患者数計算方法：レセプトデータより処方者数を求め、それを母集団(日本医療データセンター契約の健康保険組合の組合員総数)で割ることで処方割合を算出し、その処方割合と総務省統計局人口推計(10月1日現在)による人口を用いて推計値を算出した。推計値は年齢別、性別に算出した上で総数を求めた。

** 販売数量による推定使用患者数計算方法(経口剤)：平均投与期間を1年以上と仮定し、年間出荷錠数を用法・用量に規定された錠数の1年間の総計(例えば、1週間に1錠投与する製剤であれば52錠)で割った値とした。

*** 販売数量による推定使用患者数計算方法(注射剤)：年間出荷量を使用成績調査に基づく患者1人あたりの平均投与量で割った値とした。

前述の経口のBP製剤に関する疫学調査結果^{5, 6)}及び国内副作用報告の状況を踏まえ、従前、注射剤を主に注意喚起されてきたBP製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎について、経口剤についても注意喚起を行う必要があると考えられた。更に国内副作用報告の状況において、BP製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎等の発生時期(中央値)が1.7～2.0年であったことを踏まえると、比較的短期間のBP製剤の投与においても顎骨壊死・顎骨骨髓炎等の発生があることにも注意を要すると思われる。

これらの検討結果を踏まえ、次の項に記すとおり、関係企業に対し、使用上の注意改訂の指示を行っている。

3. 安全対策の内容と対応について

経口剤及び注射剤ともにBP製剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項を改訂し、以下の注意を追記することとした。

BP製剤では、注射剤でより高率であると考えられるものの、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスクがあること。

医師から患者に対して、「投与にあたって、適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の侵襲的な歯科処置はBP製剤の投与前に済ませ、BP製剤投与中には、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避ける。」ことを説明する必要があること。

この使用上の注意においては、「投与にあたって、適切な歯科検査を受け」としているが、処方に際し、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の局所的なリスク因子(口腔の不衛生、抜歯などの歯科処置の既往、歯周病(いわゆる歯槽膿漏などの炎症疾患の既往等)を把握するため、例えば、患者が定期的な歯科検査や口腔内管理を受けているか、現在歯科治療を受けているか等の口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて歯科検査の受診を勧奨するなどの可能な限りの適切な対応をお願いするものである。また、主治医が治療開始前にこれらの対応を全て済ませる時間的余裕がないと判断した状況においては、投与開始と歯科処置が並行する場合もありうると考えられる。

また、必要に応じて事前に抜歯等の歯科処置を済ませること、口腔内管理を定期的に受けること、投与中の抜歯等の歯科処置はできる限り避けることを患者に伝達するよう医療関係者にお願いするものである。事前の歯科処置の必要性については、患者毎に、顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスク因子を考慮した対応をお願いするものであり、日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会及び日本口腔外科学会のビスホスホネート関連顎骨壊死検討委員会によるポジションペーパー¹⁰⁾を参考とするなどの対応が考えられる。

以上のように、BP製剤投与による顎骨壊死・顎骨骨髓炎を可能な限り防止していくためにも、医科、歯科・口腔外科の関連する医療従事者の連携した対応がなされるよう協力をお願いしたいと考えている。併せて、これらの注意点を患者に伝えることや、服用中に歯科・口腔外科を受診した際に、BP製剤の投与を受けていることが伝わることを補助する資材として関係企業から、BP製剤の患者カードを配布することとしたので、臨床において活用されることが期待される。

顎骨壊死・顎骨骨髓炎はその発生機序が必ずしも明らかになっているものではないが、今後とも、関係企業、関係団体等の協力を得て、当該事象に関する最新の知見を収集・評価し、診療や患者等に対する適切かつ効果的な措置を講じていくため、BP製剤の使用上の注意においても必要な見直しを行っていくこととしている。

BP製剤の使用上の注意改訂については、以下のとおりである(下線部改訂部分)。

アレンドロン酸ナトリウム水和物(経口剤)

エチドロロン酸二ナトリウム

リセドロロン酸ナトリウム水和物

[重要な基本的注意]

本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するよう注意すること。

ゾレドロロン酸水和物

パミドロロン酸二ナトリウム水和物

[重要な基本的注意]

本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を

定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

ミノドロン酸水和物

[重要な基本的注意]

ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

参考文献

- 1)重篤副作用疾患別対応マニュアル(ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死)
- 2)ビスホスホネート系製剤国内添付文書
- 3)American Dental Association Council on Scientific affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy : expert panel recommendations. J Am Dent Assoc. 2006 ; 137 : 1144-50
- 4)Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. 2007 ; 65 : 415-23
- 5)Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligluri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw : an institutional inquiry. J Am Dent Assoc. 2009 ; 140 : 61-66
- 6)Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010 ; 68 : 243-53
- 7)Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008 ; 23 : 826-36
- 8)Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. 2008 ; 44 : 857-69
- 9)Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 5356-62
- 10)Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab. 2010 ; 28 : 365-83

2

使用上の注意の改訂について (その219)

平成22年8月10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いたします。

1 <精神神経用剤>

アミトリプチリン塩酸塩

アモキサピン

イミプラミン塩酸塩

クロミプラミン塩酸塩

セチプチリンマレイン酸塩

デュロキセチン塩酸塩

ドスレピン塩酸塩

トラゾドン塩酸塩

ノルトリプチリン塩酸塩

マプロチリン塩酸塩

ミアンセリン塩酸塩

ミルタザピン

ミルナシプラン塩酸塩

[販売名]

トリプタノール錠10、同錠25(萬有製薬)、アモキササンカプセル25mg(ファイザー)、トフラニール錠25mg(アルフレッサファーマ)、アナフラニール錠10mg、同錠25mg、同点滴静注液25mg【患限】(アルフレッサファーマ)、テシプール錠1mg【院外】(持田製薬)、サインバルタカプセル20mg【試用】(塩野義製薬)、プロチアデン錠25(科研製薬)、デジレル錠25、同錠50【院外】(ファイザー)、ノリトレン錠10mg(大日本住友製薬)、ルジオミール錠10mg、同錠25mg(ノバルティスファーマ)、テトラミド錠10mg、同錠30mg(MSD)、リフレックス錠15mg(明治製薬)、トレドミン錠25mg(旭化成ファーマ)

[その他の注意]

主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

2 <精神神経用剤>

塩酸セルトラリン

パロキセチン塩酸塩水和物

[販売名]

ジェイゾロフト錠25mg(ファイザー)

パキシル錠10mg、同錠20mg【院外】(グラクソ・スミスクライン)

[その他の注意]

主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

海外で実施された臨床試験において、本剤を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

3 <精神神経用剤>

フルボキサミンマレイン酸塩

[販売名]

ルボックス錠25、同錠75(アボット製薬)

[その他の注意]

主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

海外で実施された臨床試験において、他の選択的セロトニン再取り込み阻害剤が精子特性を変化させ、受精率に影響を与える可能性が報告されている。

4 <その他のホルモン剤>

ジェノゲスト

[販売名]

ディナゲスト錠1mg【科限】(持田製薬)

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[副作用(重大な副作用)]

アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹、そう痒感等)があらわれることがあるので、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。

5 <その他の腫瘍用薬>

クラドリピン

[販売名]

ロイスタチン注8mg【患限】(ヤンセンファーマ)

[副作用(重大な副作用)]

急性腎不全：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。

6 <主としてカビに作用するもの>

アムホテリシンB (リポソーム製剤)

[販売名]

アムピゾーム点滴静注用50mg(大日本住友製薬)

[副作用(重大な副作用)]

低カリウム血症：重篤な低カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈、全身倦怠感、脱力感等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

心停止、心不全、不整脈(心室頻拍、心室細動、心房細動等)：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。

7 <主としてカビに作用するもの>

アムホテリシンB [非リポソーム製剤(注射剤)]

[販売名]

ファンギゾン注射用50mg【患限】(プリストル・マイヤーズ)

[副作用(重大な副作用)]

心停止、心不全、不整脈(心室頻拍、心室細動、心房細動等)：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。

低カリウム血症：重篤な低カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い心室頻拍等の不整脈、全身倦怠感、脱力感等が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

8 <サルファ剤>

サラゾスルファピリジン(普通錠、坐剤)

[販売名]

サラゾピリン錠500mg、同坐剤500mg(ファイザー)

[副作用(重大な副作用)]

本剤投与開始前には、必ず血液学的検査(白血球分画を含む血液像)、肝機能検査及び腎機能検査を実施すること。

投与中は臨床症状を十分観察するとともに、定期的に(原則として、投与開始後最初の3ヵ月間は2週間に1回、次の3ヵ月間は4週間に1回、その後は3ヵ月ごとに1回)、血液学的検査及び肝機能検査を行うこと。また、腎機能検査についても定期的に行うこと。

9 < 合成抗菌剤 >

トスフロキサシントシル酸塩水和物(経口剤)

パズフロキサシンメシル酸塩

[販売名]

オゼックス錠150，同細粒小児用15%【試用】(富山化学工業)、パズクロス注500(田辺三菱製薬)

[慎重投与]

重症筋無力症の患者

[重大な副作用(類薬)]

重症筋無力症の悪化：他のニューキノロン系抗菌剤で重症筋無力症の悪化が報告されているので、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。

10 < 合成抗菌剤 >

メシル酸ガレノキサシン水和物

[販売名]

ジェニナック錠200mg(富山化学工業)

[慎重投与]

重症筋無力症の患者

[重大な副作用(類薬)]

間質性肺炎、好酸球性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎等があらわれることがあるので、このような症状があら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。

重症筋無力症の悪化：重症筋無力症の患者で症状の悪化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。

11 < 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【院内専用】(第一三共)

[慎重投与]

重症筋無力症の患者

[重大な副作用(類薬)]

重症筋無力症の悪化

12 < 合成抗菌剤 >

シプロフロキサシン

[販売名]

シプロキサシン注300mg(バイエル薬品)

[慎重投与]

QT延長を起こすおそれのある患者

[重大な副作用(類薬)]

中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、
多形紅斑

QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む) : QT延長、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)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。

13 < 合成抗菌剤 >

ノルフロキサシン(経口剤)

[販売名]

小児用バクシダール錠50mg(杏林製薬)

[慎重投与]

重症筋無力症の患者

14 < その他の生物学的製剤 >

トシリズマブ(遺伝子組換え)

[販売名]

アクテムラ点滴静注用80mg【患限】、同点滴静注用200mg【患限】(中外製薬)

[慎重投与]

白血球減少、好中球減少、血小板減少のある患者

[副作用(重大な副作用)]

無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少 : 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、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するなどの適切な処置を行うこと。

【2】添付文書の改訂（自主改訂）

【2】-1 今回改訂の医薬品

薬効分類番号	商品名	警告	禁忌	効能効果	効能効果（注意）	用法用量	用法用量（注意）	原則禁忌	慎重投与	重要な基本的注意	相互作用（禁忌）	相互作用（注意）	副作用	副作用（重大）	高齢者投与	妊産婦授乳婦投与	小児投与	過量投与	適用上注意	薬物動態	その他	改訂年月日		
112	レキソタン錠2mg、5mg																						H22.10月	
116	エフビーOD錠2.5mg【院外】																							H22.9月
112 113	ネルボン散1%【患限】																							H22.10月
117	アナフラニール錠10mg、25mg アナフラニール点滴静注用25mg【患限】																							H22.8月
212	アンカロン錠100mg																							H22.9月
249	グルカゴンGノボ注射用1mg																							H22.10月
	ゾラデックス3.6mgデポ【科限】、 LA10.8mgデポ【患限】																							H22.9月
	リュープリン注射用1.88【患限】、3.75【患限】、 キット1.88、キット3.75、SRキット11.25																							H22.9月
259	レピトラ錠10mg【院外】																							H22.9月
396	ジャヌビア錠25mg【試用】、50mg【試用】、 100mg【試用】																							H22.10月
399	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL【患限】																							H22.9月
422	アリムタ注射用100mg【患限】、500mg【患限】																							H22.9月
424	トボテシン点滴静注40mg、100mg																							H22.10月
429	イレッサ錠250【科限】																							H22.9月
	カソデックス錠80mg																							H22.9月
	サレドカプセル100【患限】																							H22.9月
613	フィニバックス点滴用0.25g																							H22.9月

【2】－2 添付文書改訂の内容

●：指導による改訂○：自主改訂

112 催眠鎮静剤・抗不安剤

レキソタン錠2mg、5mg

【重大な副作用】

○(改)

1. 依存性(頻度不明)

大量連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量を超えないよう慎重に投与すること。

また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

116 抗パーキンソン剤

エフピーOD錠2.5【院外】

【禁忌】

○(改)

7. 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(フルボキサミンマレイン酸塩等)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(ミルナシプララン塩酸塩等)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(アトモキセチン塩酸塩)又はノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤(ミルタザピン)を投与中の患者

【相互作用(併禁)】

○(改)

4. 薬剤名等：

選択的セロトニン再取り込み阻害剤

フルボキサミンマレイン酸塩(ルボックス等)

パロキセチン塩酸塩水和物(パキシル)

セルトラリン塩酸塩(ジェイゾロフト)

臨床症状・措置方法：

両薬剤の作用が増強される可能性があるため、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩

酸塩、アトモキセチン塩酸塩及びミルタザピンは14日間、ミルナシプララン塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間の間隔を置くこと。

機序・危険因子：

セロトニン再取り込み阻害作用があるため脳内セロトニン濃度が高まると考えられている。

5. 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

ミルナシプララン塩酸塩(トレドミン)

デュロキセチン塩酸塩(サインバルタ)

臨床症状・措置方法：

両薬剤の作用が増強される可能性があるため、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩及びミルタザピンは14日間、ミルナシプララン塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間の間隔を置くこと。

機序・危険因子：

脳内モノアミン総量の増加が考えられている。

6. 薬剤名等：

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤

アトモキセチン塩酸塩(ストラテラ)

臨床症状・措置方法：

両薬剤の作用が増強される可能性があるため、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩及びミルタザピンは14日間、ミルナシプララン塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間の間隔を置くこと。

機序・危険因子：

脳内モノアミン総量の増加が考えられている。

7. 薬剤名等：

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

ミルタザピン(リフレックス等)

臨床症状・措置方法：

両薬剤の作用が増強される可能性があるため、本剤の投与を中止してから選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤の投与を開始するには少なくとも14日間の間隔を置くこと。
また本剤に切り換える場合にはフルボキサミンマレイン酸塩は7日間、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、アトモキセチン塩酸塩及びミルタザピンは14日間、ミルナシプラン塩酸塩は2～3日間、デュロキセチン塩酸塩は5日間の間隔を置くこと。

機序・危険因子：

脳内ノルアドレナリン、セロトニンの神経伝達が高まると考えられている。

【重大な副作用】

○(改)

(1) 幻覚(5.0%)、妄想(1.1%)、錯乱(0.2%)、せん妄(0.4%)
幻覚、妄想、錯乱、せん妄があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、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。

(2) 狭心症(頻度不明)

狭心症の発現又は増悪が報告されているので、狭心症患者では心電図をモニターするなど、特に注意すること。

(3) 悪性症候群(0.1%未満)

本剤の急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、血清CK(CPK)上昇等があらわれることがある。このような場合には、再投与後、漸減するとともに、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。なお、投与継続中に同様の症状があらわれることがある。

(5) 胃潰瘍(0.1%未満)

胃潰瘍があらわれることがあるので、このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

○(改)

	0.1%～5%未満	0.1%未満
精神神経系 ^{注2)}	不随意運動、興奮、精神症状、ジストニア(筋緊張異常)、構音障害、歩行異常、めまい・ふらつき、頭痛・頭重感、不眠、眠気、体のこわばり、しびれ、多夢、うつ症状、意識レベルの低下	不安、緊張低下、徘徊癖、アカシジア、記憶障害、躁病、ねごと、運動低下、悪夢
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、口渇、胃痛・腹痛、便秘、下痢	麻痺性イレウス、消化不良、胃腸障害、イレウス

循環器	起立性低血圧、動悸、低血圧	高血圧、不整脈、心電図異常、血圧変動、うつ血性心不全
肝臓	肝機能障害(AST、ALTの上昇)	
過敏症 ^{注3)}	発疹	
泌尿器		排尿困難
血液		白血球減少傾向
皮膚		多形紅斑、紅斑
眼		視野狭窄
その他	浮腫、胸痛(胸部不快感)、倦怠感、ほてり・のぼせ、味覚異常、多汗、気分不良、疲労感、血清CK(CPK)上昇、自覚症状悪化、筋骨格硬直	発熱、悪寒、体重減少、味覚低下、舌の違和感、腰痛、意欲低下、筋攣縮、頸部痛、四肢痛、無力症

注2)このような症状があらわれた場合には、減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

注3)このような場合には投与を中止すること。
発現頻度はエフピー錠2.5の臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

【高齢者】

○(追)

(2) エフピー錠2.5の市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、65歳以上の症例における副作用発現症例率(食欲不振、譫妄、幻覚、起立性低血圧、嘔吐、歩行異常)は、65歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。また、75歳以上の症例では、食欲不振、幻覚、起立性低血圧、悪心、歩行困難の発現症例率が、75歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。

【副作用】

○(改)

調査症例488例中177例(36.3%)に副作用が認められた。主な副作用は悪心・嘔吐(7.8%)、ジスキネジア(6.6%)、幻覚(6.6%)、食欲不振(6.1%)、めまい・ふらつき(5.7%)であった。また臨床検査値の主な異常変動としては、調査症例385例においてCK(CPK)の上昇(4.8%)、LDHの上昇(4.7%)、AI-Pの上昇(2.9%)であった。(エフピー錠2.5承認時)
また、使用成績調査において、調査症例4,692例中957例(20.4%)に副作用が認められた。主な副作用は幻覚(4.8%)、悪心(3.1%)、ジスキネジア(2.3%)、めまい(1.6%)、食欲不振(1.0%)であった。(エフピー錠2.5再審査終了時)

112 催眠鎮静剤・抗不安剤

113 抗てんかん剤

ネルボン散1%【患限】

【重大な副作用】

○(改)

2. 依存性(頻度不明)

薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。連用する場合には特に注意すること。また、大量投与又は連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、痙攣発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

117 精神神経用剤

アナフラニール錠10mg、25mg

アナフラニール点滴静注用25mg【患限】

【禁忌】

○(改)

6. QT延長症候群のある患者〔心室性不整脈を起こすおそれがある。〕

【相互作用(併禁)】

○(削)

2. 薬剤名等：

チオリダジン(メレル)

臨床症状・措置方法：

QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。

機序・危険因子：

チオリダジンは肝薬物代謝酵素CYP2D6を阻害し、クロミプラミン又はその代謝活性物の代謝を遅延させる。また、両剤ともQT延長が報告されている。

【相互作用(併注)】

○(追)

1. 薬剤名等：

副交感神経刺激剤

ピロカルピン

セビメリン

臨床症状・措置方法：

これらの薬剤の作用が減弱されることがある。

機序・危険因子：

本剤の抗コリン作用によりこれらの薬剤と拮抗的に作用すると考えられている。

4. 薬剤名等：

アトモキセチン

臨床症状・措置方法：

相互に作用が増強するおそれがある。

機序・危険因子：

ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある。

5. 薬剤名等：

中枢神経抑制剤

バルビツール酸誘導体等

全身麻酔剤

ハロタン等

抗不安剤

アルプラゾラム等

アルコール

サリドマイド

臨床症状・措置方法：

中枢神経抑制作用が増強されることがある。

機序・危険因子：

いずれも中枢神経抑制作用を有するため。

7. 薬剤名等：

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)

フルボキサミン

パロキセチン等

臨床症状・措置方法：

本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。セロトニン症候群があらわれるおそれがある。

機序・危険因子：

これらの薬剤は本剤の肝臓での酸化的な代謝を阻害し、本剤の血中濃度を上昇させると考えられる。また、相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。

8. 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بران

リチウム製剤

三環系抗うつ剤

アミトリプチリン

イミプラミン等

臨床症状・措置方法：

セロトニン症候群があらわれるおそれがある。

機序・危険因子：

相互にセロトニン作動性が増強される可能性がある。

11. 薬剤名等：

抗不整脈剤

キニジン
プロパフェノン
メチルフェニデート
シメチジン
黄体・卵胞ホルモン製剤
シナカルセト
サキナビル

臨床症状・措置方法：

本剤の作用が増強されるおそれがある。

機序・危険因子：

これらの薬剤により、本剤の肝代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられている。

15. 薬剤名等：

インスリン製剤
インスリン
スルフォニル尿素系糖尿病用剤
グリベンクラミド
グリクラジド

臨床症状・措置方法：

併用により過度の血糖低下を来すことがある。

機序・危険因子：

本剤での機序は不明であるが、他の三環系抗うつ剤(ドキシペミン)により低血糖に対する反応性が変化するか、インスリンに対する感受性が増大し、血糖降下作用が増強すると考えられている。

19. 薬剤名等：

QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤
スニチニブ
ダサチニブ
マプロチリン等

臨床症状・措置方法：

QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)等の重篤な副作用を起こすおそれがある。

機序・危険因子：

いずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため。

20. 薬剤名等：

デスマプレシン

臨床症状・措置方法：

低ナトリウム血症性の痙攣発作を起こすことがあるので、血清ナトリウム、血漿浸透圧等をモニターすること。

機序・危険因子：

いずれも低ナトリウム血症があらわれるおそれがあるため。

21. 薬剤名等：

ゾニサミド

臨床症状・措置方法：

高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛等の副作用があらわれるおそれがある。

機序・危険因子：

相加・相乗作用によると考えられる。

【過量投与】

○(改)

徴候：

最初の徴候、症状は通常服用30分～2時間後に高度の抗コリン作用を主症状として出現する。

症状：

(中枢神経系)眠気、昏迷、意識障害、運動失調、情動不安、激越、反射亢進、筋強剛、アテトーシス及び舞踏病アテトーシス様運動、痙攣、セロトニン症候群(心血管系)低血圧、頻脈、不整脈、伝導障害、ショック、心不全、非常にまれにQT延長、トルサード・ド・ポアン、心停止
(その他)呼吸抑制、チアノーゼ、嘔吐、散瞳、発汗、乏尿、無尿等

212 不整脈用剤

アンカロン錠100mg

【効能・効果】

○(追)

生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合心室細動、心室性頻拍、心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動

249 その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)

グルカゴンGノボ注射用1mg

【慎重投与】

○(追)

5. 糖原病I型の患者[糖原病I型ではグルコース-6-リン酸からグルコースへの変換が障害されているため、本剤の投与により血液中の乳酸が増加し、乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。]

ゾラデックス3.6mgデポ【科限】、LA10.8mgデポ【患限】

【その他の注意】

○(削)

2. 本剤の投与により脳梗塞等の血栓塞栓症がみられたとの報告がある。

リュープリン注射用1.88【患限】、3.75【患限】、キット1.88、キット3.75、SRキット11.25

【その他の注意】

○(削)

≪4週間持続製剤≫

(子宮内膜症・子宮筋腫・閉経前乳癌・中枢性思春期早発症の場合)

本剤の投与により静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある。

(前立腺癌の場合)

本剤の投与により脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある。

≪12週間持続製剤≫

(前立腺癌の場合)

リュープロレリン酢酸塩の投与により脳梗塞、静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある。

(閉経前乳癌の場合)

リュープロレリン酢酸塩の投与により静脈血栓症、肺塞栓症がみられたとの報告がある。

259 その他の泌尿生殖器官及

レビトラ錠10mg【院外】

【慎重投与】

○(改)

(3) PDE5阻害薬又は他の勃起不全治療薬を投与中の患者 [これらの薬剤との併用使用の経験がない]

【副作用】

○(迫)

1. 皮膚(頻度不明)
紅斑

396 糖尿病用剤

ジャヌビア錠25mg【試用】、50mg【試用】、100mg【試用】

【慎重投与】

○(迫)

3. 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態

(1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

(2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

(3) 激しい筋肉運動

(4) 過度のアルコール摂取者

【その他の副作用】

○(迫)

胃腸障害(頻度不明)：

嘔吐、悪心、下痢

399 他に分類されない代謝性医薬品

ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL【患限】

【その他の副作用】

○(迫)

全身症状(頻度不明)：

サルコイドーシス

422 代謝拮抗剤

アリムタ注射用100mg【患限】、500mg【患限】

【警告】

○(改)

4. 多量の胸水又は腹水が認められる患者では、体腔液の排出を検討すること。[他の葉酸代謝拮抗剤で、胸水又は腹水等の体腔液の貯留が認められる患者に投与した場合、副作用の増強が報告されている。]

【その他の副作用】

○(削)

その他(5%未満)：

感染

424 抗腫瘍性植物成分製剤

トポテシン点滴静注40mg、100mg

【その他の副作用】

○(追)

16. 精神神経系(頻度不明)：
構語障害

【その他の注意】

○(改)

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第III相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群(本剤80mg/m²を第1、8日目、シスプラチン80mg/m²を第1日目に投与し3週毎に繰り返す)での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m²に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった。

投与量	休薬・減量	中止
100mg	休薬：Grade2の非血液毒性またはGrade3の血液毒性が認められた場合	深部静脈血栓症、Grade4の血液毒性またはGrade3以上の非血液毒性
200mg以上	減量：Grade2の非血液毒性またはGrade3の血液毒性が認められた場合、100mg減量する。減量後1週間で症状の回復または軽快が認められない場合、さらに100mg減量する。	

(Gradeは、有害事象共通用語基準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版に準じ、血液毒性、非血液毒性は、本剤との因果関係が否定できない有害事象を示す。)

【その他の副作用】

○(追)

その他(5%未満)：
発熱

429 その他の腫瘍用薬

イレッサ錠250【科限】

【その他の副作用】

○(追)

皮膚：
(10%以上)
皮膚亀裂

(1%未満)

皮下出血、皮膚血管炎

カソデックス錠80mg

【その他の注意】

○(改)

外国において、呼吸困難が発現したとの報告がある。

サレドカプセル100【患限】

【用法・用量(使用上の注意)】

○(改)

(3) 本剤の用量を調整する場合には、国内臨床試験で使用された下記の減量・休薬、中止基準を考慮すること。

613 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの

フェニバックス点滴用0.25 g

【その他の副作用】

○(追)

その他(頻度不明)：
電解質異常(血清カリウム、血清ナトリウム、血清クロール)

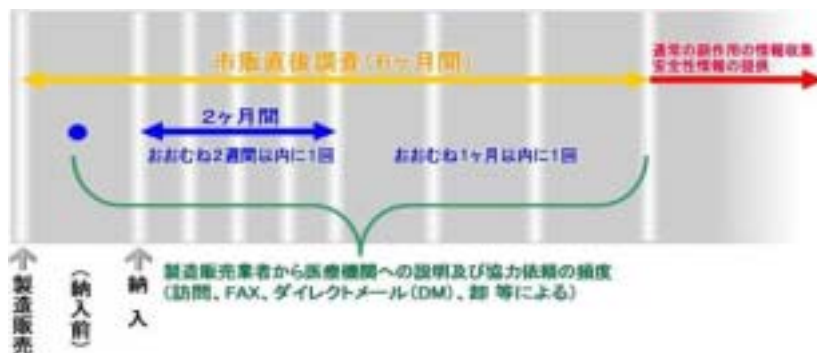
【3】市販直後調査対象品目（院内採用薬）

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DI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
ザラカム配合点眼液 ファイザー	ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩	平成22年4月20日	
アロキシ静注0.75mg 大鵬薬品工業	パロノセトロン塩酸塩	平成22年4月22日	
コソプト配合点眼液 MSD製薬	ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩	平成22年6月11日	
ネシーナ錠12.5mg、25mg 武田薬品工業	アログリプチン安息香酸塩	平成22年6月15日	
ベクティビックス点滴静注100mg 武田薬品工業	パニツムマブ(遺伝子組換え)	平成22年6月15日	
リリカカプセル25mg、75mg、150mg ファイザー	プレガバリン	平成22年6月22日	
フェントステープ1mg、2mg 久光製薬	フェタニルクエン酸塩	平成22年6月24日	
レブラミドカプセル5mg セルジーン	レナリドミド水和物	平成22年7月23日	効能「再発又は難治性の多発性骨髄腫」
		平成22年8月20日	効能「5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」
アレロック錠5 協和醗酵キリン	オロパタジン塩酸塩	平成22年7月23日	用法「小児（7歳以上）」
パズクロス注500 田辺三菱製薬	パズフロキサシンメシル酸塩	平成22年7月23日	効能「適応菌種肺炎球菌 適応症敗血症」
パルミコート200μg タービュハイラー56吸入 アストラゼネカ	ブデソニド	平成22年7月23日	用法「小児」

【4】Q&A 高尿酸血症について

高尿酸血症とは

健康者の体内には、通常およそ1,200mgの尿酸が存在しています。1日の尿酸産生量は約700mg/dayであり、そのうち約500mg/dayが尿中に排泄され、約200mg/dayが汗・消化液などを介して排泄されています。何らかの原因でこのバランスが崩れ、尿中尿酸排泄能の低下や尿酸産生量の増加が起こると、体内の尿酸濃度が一定以上に上昇してしまいます。この状態を「高尿酸血症」といいます。

尿酸とは

尿酸とは「プリン代謝の最終産物」です。プリン体は細胞の核酸に含まれおり、細胞が死ぬときにはプリン体は尿酸に分解されます。新陳代謝によって細胞が分解されたり、エネルギーを使うと、体内で尿酸が生成されます。また、プリン体は様々な食品にも含まれており、これらを摂取することによっても体内で尿酸が生成されています。

高尿酸血症の定義

- (1)高尿酸血症は、尿酸塩沈着症(痛風関節炎、腎障害など)の病因であり、性別、年齢を問わず、血清尿酸値が7.0mg/dLを超えるものをいう。
- (2)女性においては、血清尿酸値が7.0mg/dL以下であっても、血清尿酸値の上昇とともに生活習慣病のリスクが高くなる。潜在する疾患の検査と生活指導を行うが、尿酸降下薬の適応ではない。

高尿酸血症の診断基準

性別、年齢を問わず、血清尿酸値が7.0mg/dLを超える場合

高尿酸血症の分類

高尿酸血症のタイプ	特徴
尿酸排泄低下型	尿酸産生量は正常であるが、腎臓からの尿酸排泄機能が低下して、体内の尿酸濃度が高くなってしまう。日本人の約60%にみられるタイプ。
尿酸産生過剰型	腎臓からの尿酸排泄機能は正常であるが、産生される尿酸量が排泄量を上回り、体内の尿酸濃度が高くなってしまう。尿酸産生とともに尿酸排泄量も増加している。
混合型	尿酸排泄低下型と尿酸産生過剰型の両方が合併している状態。

21

高尿酸血症の治療方法 生活指導

食事療法

- ・プリン体含有量の多い食品の摂取量を減らす。
- ・摂取エネルギーを抑える(肥満の解消)。
- ・アルコール類を控える。
- ・尿をアルカリ化する食品摂取を心がける。
- ・十分な水分摂取(尿量2L/日以上)を心がける。

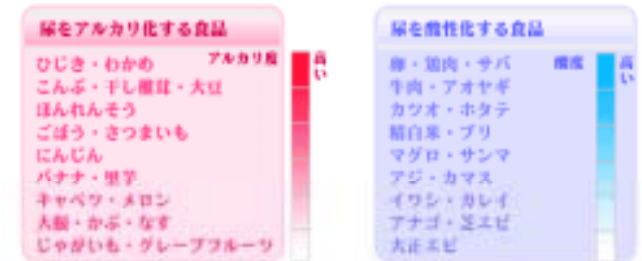
運動療法

- ・運動習慣を心がける。
- ただし、高尿酸血症ではハードな運動では筋肉が壊れてかえって尿酸を上昇させてしまうおそれがあるため、他の病気に比べ、軽い運動を行う必要がある。
(例)散歩、水中歩行など

代表的な食品の摂取目安



尿をアルカリ化する食品と酸性化する食品

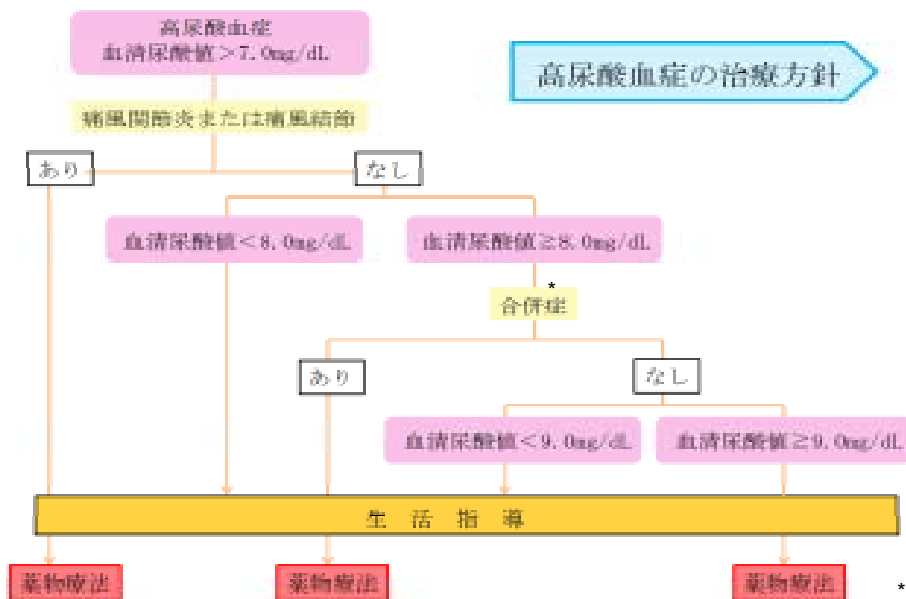


(4訂 食品成分表より)

薬物療法～当院採用の高尿酸血症治療薬

		一般名	商品名	適応症	用法・用量	作用機序	備考
尿酸降下薬	尿酸排泄促進薬	ベンズプロマロン	ユリノーム錠 50mg	痛風における高尿酸血症の改善 高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の改善	成人は1日1回25mg～50mgを経口投与し、その後維持量として1回50mgを1日1～3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 成人は1回50mgを1日1～3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	尿酸の尿細管からの再吸収を抑制し、尿酸の尿中排泄を促進する。	劇症肝炎の発症に注意。 主な相互作用：CYP2C9で代謝されるため、ワルファリンカリウムの作用を増強する。ピラジナミド、サリチル酸製剤により本剤の効果が減弱する。 腎結石例には禁忌。 高度腎障害では無効。
	尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック錠100mg	痛風における高尿酸血症の是正 高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の是正	成人には1日量アロプリノールとして200～300mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	キサンチンオキシダーゼに対して、ヒポキサンチン及びキサンチンと拮抗することによって尿酸の生合成を抑制し、血中及び尿中尿酸値を低下させる。また、主代謝物オキシプリノールもキサンチンオキシダーゼ抑制作用を有する。	再生不良性貧血、過敏症、Stevens-Johnson症候群の発症に注意。 腎障害には程度に合わせて投与量の調節が必要。 主な相互作用：メルカプトプリン(6-MP)、アザチオプリン、ワルファリンカリウムの作用増強、シクロスポリンやキサンチン系薬物の血中濃度が上昇、ペントスタチンとの併用で過敏性血管炎出現あり。
尿アルカリ化薬		クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合剤	ウラリットU配合散	痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善	成人1回1gを1日3回経口投与するが、尿検査でpH6.2～6.8の範囲に入るよう投与量を調整する。	主として代謝産物の重碳酸塩(HCO ₃ ⁻)が生体内において塩基として作用する。	消化器症状、高K血症、肝障害の発症に注意。
		炭酸水素ナトリウム	炭酸水素ナトリウム	尿酸排泄の促進と痛風発作の予防	成人には1日3回、1回1gを経口投与する。	Na ⁺ とHCO ₃ ⁻ に分解し、塩基として作用	アルカローシス、ナトリウム蓄積による浮腫、消化器症状の発症に注意。
	痛風発作治療薬	コルヒチン	コルヒチン錠0.5mg「タカタ」	痛風発作の緩解及び予防	通常： 成人にはコルヒチンとして1日3～4mgを6～8回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 発病予防： 成人にはコルヒチンとして1日0.5～1mgを経口投与する。 発作予感時： 1回0.5mgを経口投与する。	尿酸代謝にほとんど影響がなく、白血球の尿酸貪食作用および貪食好中球の脱顆粒を阻止する。特に好中球の走化性因子に対する反応性を著明に低下させる。	主な副作用：再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少、消化器症状、横紋筋融解症、末梢神経障害の発現に注意。 CYP3A4で代謝されるため、シクロスポリン、マクロライド系抗生物質との併用に注意。

高尿酸血症の治療方針



高尿酸血症の治療方針

薬物療法では、高尿酸血症のタイプによって、薬剤を選択する。

治療中に、血清尿酸値・症状が改善すると、それが食生活をはじめとする患者の生活様式に影響を与えるなどの理由で、病型が変化することがあるため注意が必要である。特に、尿酸排泄低下型に、尿酸産生過剰型の要素が加わることが比較的多いといわれている。

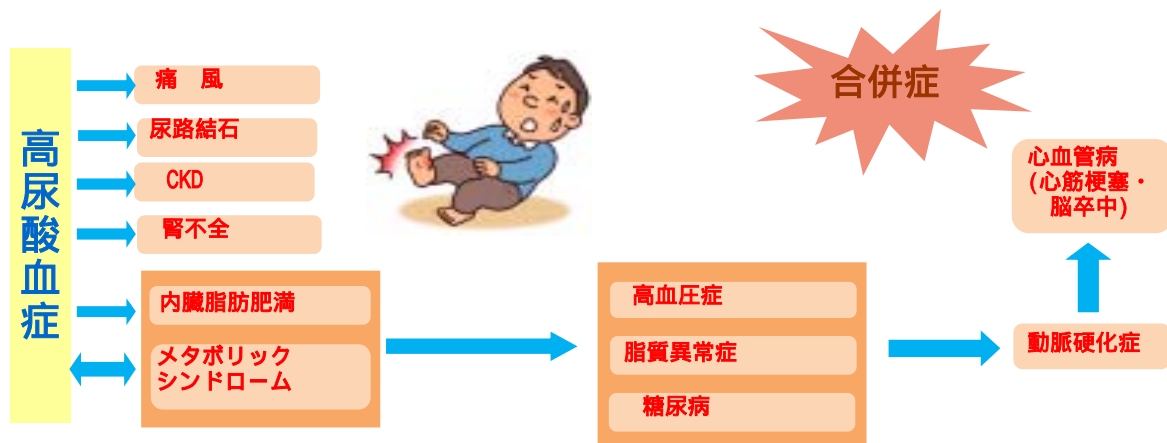
治療効果の減弱など、疑わしい所見があれば、約2週間の休薬後、病型の再評価を行うことが望ましい。

23

合併症

血清尿酸値が高いにも関わらず、無治療で経過すると、合併症の発症リスクが高くなります。また、食べすぎ・飲みすぎ・運動不足といった生活習慣の乱れがある場合には、さらに生活習慣病を合併するリスクが高くなり、その進展にも注意が必要です。

*：腎障害、尿路結石、高血圧症、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなど



(参考)高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版、日本ケミファHP

【5】インシデント事例からの注意喚起

2010年9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。

持参薬に関連した投与間違いなど 7件

持参薬は、当院採用でない薬剤も多く、また患者により管理の仕方も異なり、残量も多いことから、間違いに繋がりやすいと考えられます。持参薬鑑別の際にはできるだけ、お薬手帳や薬剤情報提供用紙を添付してください。また、10月より全病棟で、電子カルテの処方画面で持参薬内容を確認できるようになりました。処方画面では当院採用薬も確認できますので、参考にしてください。

< 患者管理の違いにより、間違いに繋がりやすい例 >



薬袋などがなく、用法用量が分からない場合があります。また散剤などで、薬剤、含量が不明な場合もあります。



患者が独自に1回分ずつ小分けしていたり、市販のピルケースに移し変えている場合があります。小分け間違いが多く、また薬袋、薬情がないと実際の処方内容が分かりません。

< 薬の情報により、間違いに繋がりやすい例 >

薬情、薬袋が古く、最新の情報が分からないことがあります。また、情報がそれほど古くなくとも、処方に変更になっている場合、医師から口頭で患者に用法変更指示がされている場合は、持参薬情報が正確でない場合があります。

薬の情報がメモ書きの場合。持参薬鑑別の際、メモを誰が(処方医・患者・病棟にて患者より聴取したもの)作成したのか分からない場合、不確かな持参薬情報となります。

電子カルテ上での持参薬内容の確認方法

実施済 処方 産科婦人科 持参薬登録 持参薬 朝 院内

実施済 処方 産科婦人科 持参薬登録 持参薬 朝 院内 0000

Rp01

- ボグリボースOD錠0.2mg「MED」 3 錠
- 院内採用薬:【糖】ベイスンOD錠「0.3mg」
- .. 1日3回 朝・昼・夕 食直前 3日

持参薬には別途「持参薬処方箋（送付用）」と「カルテ控え」を添付しています。それぞれの特徴にあわせて使用してください。



「持参薬処方箋（送付用）」

当院採用薬でない医薬品の場合、同一成分薬が青字で記載されています。

糖尿病薬、抗がん剤、ステロイド剤、メソトレキサート製剤、ワルファリン製剤、ジギタリス製剤は注意喚起のコメントが記載されています。



「カルテ控え」

代替薬などの記載はされていません。

与薬の際、カレンダーを利用できます。

【6】医薬品に関わる医療安全情報

詳細は医薬品医療機器総合機構 PMDA 医療安全情報 HP をご参照ください。

医療安全情報 <http://www.info.pmda.go.jp>

PMDA 医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構

カリウム (K) 製剤の誤投与について

POINT 安全使用のために注意するポイント

(事例 1) 高カロリー輸液に混注する予定のリン酸二カリウム補正液 (20mL) を、別に指示されていた薬剤の溶解液 (5%ブドウ糖 (20mL)) と勘違いし、側管からワンショット静注してしまった。

1 カリウム製剤の取扱い時の注意点について

- 必ず投与前に薬剤のラベルや投与方法を再確認すること。

ワンショット静注禁忌

点滴専用 (要希釈)

誤認注意!

点滴専用 (要希釈)
リン酸二カリウム
20mL

カリウム製剤は、希釈せずにワンショット静注してしまうと、不整脈や心停止を起こすおそれがあり大変危険です。

取り違えの要因

形状による取り違え



混在すると誤認のおそれもあります！
カリウム製剤は、必ず他の医薬品と区別して、保管・管理しましょう。



色などによる取り違え

カリウム含有製剤は黄色だけではない！



大塚糖液5%
((株)大塚製薬工場)



リン酸二カリウム補正液1mEq/mL
((株)大塚製薬工場)



容器の形状や、溶液の色などによる思い込みからの取り違え事例が報告されています。しっかりラベルを確認することや、複数人でのチェックが必要です！

(事例2) カリウム補充の目的で、カリウム製剤 2アンプルを高カロリー輸液内に混注する指示であったが、患者ルートの側管よりワンショット静注してしまった。

取扱い時に注意が必要なカリウム製剤

塩化カリウム製剤



K.C.L. 点滴液15%
(丸石製薬株式会社)

リン酸二カリウム製剤



リン酸二カリウム補正液1mEq/mL
(株)大塚製薬工場

これらの製剤は、注射器に充填してトレイなどに準備してしまうと、投与方法を間違えてしまう可能性があります！



アスパラギン酸カリウム製剤



アスパラカリウム注10mEq
(田辺三菱製薬株式会社)

*カリウム製剤の取扱い時の注意については、以下の職能団体等からも安全性情報が出ています。

・(社)日本看護協会

<http://www.nurse.or.jp/nursing/practice/anzen/pdf/20060718.pdf>

・三学会構成心臓血管外科専門医認定機構

<http://cvs.umin.jp/topic/040602.html>

2 誤投与(ワンショット静注)防止対策品について



KCL注10mEqキット「テルモ」



アスパラギン酸カリウム注10mEqキット「テルモ」



KCL注20mEqキット「テルモ」



リン酸二カリウム注20mEqキット「テルモ」



(図:テルモ株式会社提供)

先端部が外ネジになっており、付属の専用針しか接続できず、三方活栓や他の注射針などの機器との接続ができない構造になっています。



(図:テルモ株式会社提供)

薬液注入孔が針先ではないため、輸液バッグ以外の他の機器に接続しても、薬液は注入できない構造となっています。

医薬品安全管理責任者やリスクマネージャーの方々は、事故防止のために、上記の製剤などの誤投与防止対策品への切り替えをご検討下さい。



【7】 = 重要 =

リラグルチド(遺伝子組換え) 安全性情報

ヒト GLP-1 アナログ注射液

ビクトーザ[®]皮下注 18mg の インスリン治療からの切り替えにより発生した 糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖について

本剤投与症例全体で、糖尿病性ケトアシドーシスが 4 例(うち死亡 2 例)、高血糖 16 例が発見されていたことが判明しました。これら 20 例のうち、17 例がインスリン治療を中止し本剤に切り替えた後に発症したものでした。

本剤のご使用にあたっては、下記の点に十分にご注意ください。

1. 本剤はインスリンの代替薬ではありません。
2. 1 型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な 2 型糖尿病患者等のインスリン依存状態の患者へは、インスリンから本剤への切り替えを行わないでください。
3. 本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断して下さい。
4. 既に切り替えを行った患者についても、血糖コントロールの状態を確認して下さい。
インスリン治療に戻す必要のある患者に対しては、必要な処置を行って下さい。

< 参考 >

本剤は膵細胞に作用し、インスリン分泌を促進させる薬剤です。したがって、膵臓の機能が低下しているインスリン依存状態の患者へ使用する場合は注意して下さい。