

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23年7月22日

NO.217

## 目次

- |                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.280      | P1  |
| * 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全対策について |     |
| * 重篤副作用疾患別対応マニュアルについて         |     |
| * 重要な副作用等に関する情報               |     |
| * 使用上の注意の改訂について               |     |
| 【2】 添付文書の改訂(メーカー通知より)         | P19 |
| 【3】 市販直後調査対象品目(院内採用薬)         | P31 |
| 【4】 Q&A(脱水症状について)             | P32 |
| 【5】 インシデント事例からの注意喚起           | P36 |
| 【6】 医薬品に関わる医療安全情報             | P38 |
| 【7】 8月から長期投与可能となる医薬品について      | P44 |



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

# 小児用肺炎球菌ワクチン，ヒブ ワクチンの安全対策について

## 1. はじめに

小児用肺炎球菌ワクチン、ヘモフィルスインフルエンザ菌b型ワクチン(以下「ヒブワクチン」という。)及び子宮頸がん予防のヒトパピローマウイルスワクチンの3ワクチンについては、平成22年11月から、ワクチン接種緊急促進事業が開始されており、本事業でのワクチン接種後の副反応については、「ワクチン接種緊急促進事業実施要領」<sup>1)</sup>に基づき、因果関係を問わず厚生労働省に報告することとされている。

平成23年3月2日から3月4日までの間に、本事業の対象とされる小児用肺炎球菌ワクチンとヒブワクチンを含む複数のワクチン同時接種後の乳幼児の死亡例が4例報告されたことから、3月4日、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種を一時的に見合わせた<sup>2)</sup>。

3月4日以降に報告された死亡例も含め、3月8日及び24日に、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及び子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会を合同で開催し(以下「合同会議」という。)、ワクチン接種と死亡との因果関係評価、同時接種時の安全性等について検討を行い、3月24日に評価結果をとりまとめ<sup>3)</sup>、4月1日より接種を再開した。本稿では、接種再開に至る検討状況、安全対策の内容について紹介する。

## 2. 死亡症例の評価について

平成23年3月2日から3月24日までに小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンを含むワクチン同時接種後の乳幼児において7例の死亡例が報告された。死亡とワクチン接種との因果関係の評価するため、解剖所見、カルテ等から疾病の経過や基礎疾患の重篤度等について可能な限り詳細な情報を入手し、3月8日及び24日に開催した合同会議でこれらについて評価を行った結果は以下のとおりであった(表1)。

(1)7例は0歳から2歳代の乳幼児で、基礎疾患を有するものが3例、基礎疾患が明確でないものが4例であった。

(2)接種から死亡までの期間は、翌日死亡が3例、2日後死亡が1例、3日後死亡が2例、7日後死亡が1例であった。

(3)現在得られている各症例の経過や所見に基づいて評価したところ、報告された7例については、現段階の情報において、いずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられる。なお、死亡例には基礎疾患として心疾患を有する症例も報告されており、例えば重い先天性の心疾患などの重篤な基礎疾患を

有する患者は、その状態によっては、十分な注意が必要である。

表1 死亡症例の概要

No.	ワクチン① ロット	ワクチン② ロット	ワクチン③ ロット	年齢・性別・基礎 疾患(持病)	接種日・経過	調査の結果
1	プレベナー (1回目) 10G03A	アクトヒブ (1回目) E1235		2歳代・男	2月28日接種翌日 死亡。うつぶせで 心肺停止状態で発 見。	解剖所見から死因は誤嚥 による呼吸不全と推定さ れているが、ワクチン接種 と死亡との因果関係は不 明。
2	プレベナー (1回目) 10G03A		DPT(北里) (4回目) AC014D	1歳代・女 基礎疾患なし	3月1日接種翌日死 亡。深夜から高熱。 翌日昼寝中、うつ ぶせで呼吸停止状 態で発見。	解剖所見からは死因もワ クチン接種との因果関係 も不明であったが、患者の 咽頭ぬぐい液からヒトメ タニューモウイルスが PCR により同定され、急性感染 症による死亡の可能性が 示唆された。
3	プレベナー (2回目) 10E02A	アクトヒブ (2回目) E1065	DPT(北里) (1回目) AM009B	6ヶ月未満・女 基礎疾患なし	接種3日後死亡。 朝、呼吸停止状態 で発見。	
4	プレベナー (2回目) 10H01A	アクトヒブ (2回目) E1234	DPT(北里) (2回目) AM009B	6ヶ月以上1歳 未満・女 右胸心、内臓逆 位、単心室症、 肺動脈弁狭窄	3月3日接種翌日死 亡。昼、顔色異常・ 眼球上転・意識消 失。	解剖所見からは死因もワ クチン接種との因果関係 も不明。
5		アクトヒブ (1回目) E0770	BCG (1回目) KH128	6ヶ月未満・男 出生時チアノー ゼ、心腫瘍(3ヶ 月検診にて異常 なし)、右心室 肥大等	2月4日接種2日後 死亡。朝、呼吸停 止状態で発見。	解剖は行われておらず、死 因もワクチン接種との因 果関係も不明。
6		アクトヒブ (1回目) E1201	DPT(北里) (2回目) AC014D	6ヶ月以上1歳 未満・男 基礎疾患なし	2月15日接種7日 後死亡。朝、うつ ぶせで心肺停止状 態で発見。	解剖所見からは死因は乳 幼児突然死症候群とされ ている。搬入時に採取され た便から、ノロウイルスが PCRにより同定されてい るが、ノロウイルス感染症に 合致する症状は報告され ておらず、関連は不明。ワ クチン接種と死亡との因 果関係も不明。

7		アクトヒブ (1回目) E0558	DPT (微研会) 3E12A	6ヶ月未満・女 基礎疾患なし	昨年7月26日接種 3日後死亡。接種2 日後夜より頻呼吸 を認め、接種3日 後深夜、呼吸の異 常を認めたのち、 自宅にて呼吸停 止。	解剖所見からは死因は急 性循環不全とされたが、ワ クチン接種との因果関係 は不明。
---	--	-------------------------	-----------------------	-------------------	---	--

DPT: 百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

### 3. 諸外国の状況と国内状況の比較について

#### (1) 米国における使用成績に関する論文<sup>4)</sup>

米国では、小児用肺炎球菌ワクチンの販売後2年間で3150万回分の接種が行われ、4154例の有害事象が報告された。うち、117例が死亡例であり、死亡報告の頻度は10万接種あたり0.37であった。117例の死亡例のうち、73例(62.4%)で死因は不明とされており、うち59例が乳幼児突然死症候群(SIDS)又はその疑いと診断された。死因の特定された44例のうち22例は感染症、13例が先天異常等の出生時状態によるもの、8例が痙攣等とされている。

#### (2) 海外における死亡報告の状況

##### 1) 小児用肺炎球菌ワクチン

平成17年8月～平成22年5月までに製造販売業者が収集したデータによれば、海外における小児用肺炎球菌ワクチン接種後の死亡報告は166例であった(表2)。同期間の出荷数量は1億5852万接種分であり、死亡報告の頻度は10万接種あたり0.1であった。国別での10万接種あたりの死亡頻度をみると、死亡頻度の高い順に、オランダ(0.6)、ドイツ(0.5)、スイス(0.4)であった。

表2 平成17年8月～平成22年5月までの小児用肺炎球菌ワクチン接種後の死亡報告状況

内訳(死因)	例数
肺炎球菌性疾患	58
乳幼児突然死症候群	53
その他	25
分類できないもの/不明	30
合計(総接種数 1.58億回)	166(対10万接種あたり0.1)

##### 2) ヒブワクチン

平成18年1月～平成23年3月までに製造販売業者が収集したデータによれば、海外におけるヒブワクチン接種後の死亡報告は21例であった(表3)。同期間の出荷数量は5304万接種分であり、10万接種あたり0.04であった。国別での10万接種あたりの死亡頻度をみると、死亡頻度の高い順に、カナダ(1.0)、スウェーデン(0.3)、ベルギー(0.1)であった。

表3 平成18年1月～平成23年3月9日までのヒブワクチン接種後の死亡報告状況

内訳(死因)	例数
乳幼児突然死症候群	4
その他	11
不明	6
合計(総接種数 5300万回)	21(対10万接種あたり0.04)

以上より、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチン接種後には一定頻度の死亡例が報告されており、死亡例の報告頻度は、小児用肺炎球菌ワクチンでは対10万接種で0.1～1程度、ヒブワクチンでは対10万接種で0.02～1程度であった。また、海外での死亡例の死因は、感染症や乳幼児突然死症候群が原因の大半を占めており、いずれもワクチンとの因果関係は明確ではない。

### (3) 国内における死亡報告の状況

国内における平成23年3月までの死亡報告の状況については、小児用肺炎球菌ワクチンの場合、267万接種のうち、死亡例は4例であり、対10万接種あたりの死亡頻度は0.2であった。また、ヒブワクチンについては、451万接種のうち、死亡例は7例であり、対10万接種あたり0.2であった。

合同会議においては、これらの国内における死亡報告の頻度及びその内容は、諸外国で報告されている死亡報告の状況と大きな違いはみられず、国内でもワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくいと評価された。

## 4. ワクチンの同時接種について

### (1) 同時接種の実施状況

#### 1) 厚生労働省による同時接種の実施状況調査について

日本医師会及び日本小児科学会の協力の下、予防接種を積極的に実施している医療機関に対し平成23年3月10日～12日に電子メールにより調査を行った。

メールでの調査に回答のあった866医療機関において、平成23年2月の1ヶ月間で、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの総接種回数のうち、他のワクチンとの同時接種が行われた割合は、それぞれ75.4%、88.0%であり(表4)、両ワクチンが同時接種された割合は、全体の75%以上を占めていた。

表4 ワクチン毎の同時接種回数

	総接種回数(割合)	同時接種回数(割合)
小児用肺炎球菌ワクチン	46,594回(100%)	35,139回(75.4%)
ヒブワクチン	40,861回(100%)	35,970回(88.0%)

#### 2) 製造販売業者の実施した国内市販後の使用成績調査/臨床試験について

①それぞれのワクチンの製造販売業者が実施した市販後の使用成績調査における同時接種の割合及び副反応発現頻度は表5のとおりであった。

表5 市販後の使用成績調査における同時接種の割合及び副反応発現頻度

		Hib+DPT	PCV7+DPT	Hib+PCV7	Hib+PCV7+DPT	単独接種	
						Hib	PCV7
小児用肺炎球菌ワクチン (PCV7)		—	210回	230回	523回	—	118回
	同時接種の割合	—	19.1%	20.9%	47.6%	—	10.7%
	副反応発現頻度	—	11.0% (23件)	6.5% (15件)	9.8% (51件)	—	5.1% (6件)
ヒブワクチン(Hib)		772回	—	88回	50回	764回	—
	同時接種の割合	44.8%	—	5.1%	2.9%	44.3%	—
	副反応発現頻度	27.6% (213例)	—	39.8% (35例)	42.0% (21例)	32.3% (247例)	—

DPT: 百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

②それぞれのワクチンの製造販売業者が実施した製造販売後の臨床試験による副反応発現頻度は表6、7のとおりであった。

表6 小児用肺炎球菌ワクチンの製造販売後臨床試験における副反応発現頻度

(平成23年3月10日までの途中結果)

	DPT 単独接種		PCV7+DPT	
	被験者数	接種回数	被験者数	接種回数
被験者数/接種回数	158例	408回	159例	394回
局所反応 (例数/解析対象数)	78例/158回 (49.4%)	121例/384回 (31.5%)	126例/159回 (79.2%)	251例/377回 (66.6%)
全身性反応 (例数/解析対象数)	98例/158回 (62.0%)	163例/384回 (42.4%)	117例/159回 (73.6%)	195例/374回 (52.1%)

表7 ヒブワクチンの製造販売後臨床試験における副反応発現頻度

	DPT 単独接種		Hib+DPT	
	被験者数	接種回数 (4回合計)	被験者数	接種回数 (4回合計)
被験者数/接種回数	173例	673回	191例	746回
局所反応	143回 (82.7%)	348回 (51.7%)	165回 (86.4%)	473回 (62.6%)
全身性反応	100回 (57.8%)	168回 (25.0%)	134回 (70.2%)	260回 (34.4%)
局所+全身性	159回 (91.9%)	418回 (62.1%)	179回 (93.7%)	567回 (75.0%)

### 3) 鹿児島県におけるヒブ・肺炎球菌ワクチン安全性調査

鹿児島大学の西ら<sup>5)</sup>は、鹿児島県内の29医療機関1万1165例を対象としたヒブワクチン・肺炎球菌ワクチン

ンの安全性調査を実施し、その結果について公表している。

調査対象とした有害事象は、アナフィラキシー、脳炎・脳症、痙攣などの神経症状、前記症状に伴う後遺症、肘を越える局所の異常腫脹、全身の発疹やじんましん、39度以上の発熱(接種2日以内)、その他入院を必要とする疾患であり、観察期間は2週間とされている。

平成23年1月31日時点の結果の概要は下記のとおりである。

小児用肺炎球菌ワクチンの有害事象は、単独接種群1244例中11例(0.88%)、同時接種群(ヒブワクチン44%、DPT30%、インフルエンザ11%、MRワクチン6.4%、日本脳炎3.5%、ムンプス2.3%、BCG1.7%、水痘1.3%)1802例中17例(0.94%)であり、有害事象の発現率はほぼ同程度で、有害事象と同時接種には統計学的に有意な関連は認められなかった( $p=0.98$ )。

ヒブワクチンの有害事象は、単独接種群5656例中31例(0.55%)、同時接種群(DPT77%、小児用肺炎球菌ワクチン13%、MRワクチン5%、インフルエンザ3%、水痘0.9%、ムンプス0.7%、日本脳炎0.5%、BCG0.5%)5509例中45例(0.82%)であり、同時接種群での有害事象発現率がやや高かったものの、有害事象と同時接種には統計学的に有意な関連は認められなかった( $p=0.11$ )。

以上のとおり、厚生労働省が実施した同時接種の実施状況調査では、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種のうち、何らかのワクチンとの同時接種が75%以上を占めており、製造販売業者の調査でも、同様の傾向がみられている。

製造販売業者による製造販売後調査/臨床試験では、同時接種において副反応発現頻度は単独接種に比べ高い傾向がある。一方で、鹿児島大学の調査では、同時接種と単独接種の副反応発現頻度に有意差は認められなかった。いずれの調査でも、同時接種によって重篤な副反応が増加する傾向はみられなかった。

3月24日の合同会議では上記の他、国内での基礎疾患を有する患者に対する接種実績や欧米の状況等も評価した上で、同時接種における副反応発現頻度は、単独接種に比べて高い傾向があるとする報告もあるが、重篤な副反応の増加は認められておらず、特に安全性上の懸念は認められないと評価された。

## 5. ワクチンの検定結果と品質管理について

国立感染症研究所が実施したワクチンの検定において、これらのワクチンの死亡報告のあった症例に接種されたロットについての検定結果は、全て変動域内にとどまり、逸脱は認められなかった。

また、ヒブワクチンについては、一部の製品に異物混入が発見されたとして、平成23年3月11日より対象ロットの回収が行われた。混入した異物については、ナイロンに類似の化学物質(ポリアリルアミド)とガラス繊維の混合物と特定されている。注射筒と針を接合する工程において、注射筒を支える器具が熱で溶け、注射筒内に付着(混入)したものとされている<sup>6)</sup>。この異物により懸念される安全性の問題は局所刺激程度であり、回収対象ロットが接種された死亡例では異物混入はなかったと報告されていることから、死亡症例との関連性はないと考えられた。

## 6. 安全対策について

これらの合同会議における評価の結果、両ワクチンの接種と死亡との間に、直接的な明確な因果関係は認められないと考えられるとされ、また、同時接種に関する情報等からは、安全性上の懸念はないと考えられるとされた。その上で、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの使用に際し、慎重を期して下記の事項に留意することが適当であるとされた。

(1)同時接種により、短期間に効率的に予防効果を獲得できるメリットが期待されると同時に、それぞれ単独

接種が可能であることを示した上で、同時接種を行う場合には、その必要性を医師が判断し、保護者の同意を得て実施すること。

(2) 重篤な基礎疾患、例えば重篤な心疾患のある乳幼児については、髄膜炎等の重症感染症予防のためにワクチン接種が望まれるものであり、状態を確認して慎重に接種すること。その際、単独接種も考慮しつつ、同時接種が必要な場合には、医師の判断により実施すること。

これら2点を医療機関に周知するため、平成23年3月29日にQ&A<sup>7)</sup>を発出するとともに、使用上の注意の改訂<sup>8)</sup>を指示し、3月31日の合同会議を経て、同日、「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について」の一部改正<sup>1)</sup>を実施し、4月1日より小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの接種を再開した。

なお、今後もワクチン接種数日以内の死亡例が報告されることが想定されることから、合同会議においては、このような場合には、引き続き可能な限り詳細な情報を収集し、ワクチン接種との関連性について専門家による評価を速やかに行うこと、また、その場合、諸外国でのワクチン接種後の死亡例の報告状況を勘案し、6ヶ月の対10万接種あたり死亡報告数が、因果関係の有無に関わらず0.5を超えた場合に、専門家による調査会等の評価を行い、対応を速やかに検討することが適当であるとされた。

#### 〈参考文献〉

1) ワクチン接種緊急促進事業実施要領(平成23年3月31日一部改正)(厚生労働省)

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/pdf/110331-1.pdf>

2) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含む同時接種後の死亡報告と接種の一時的見合わせについて(厚生労働省)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000013zvg.html>

3) 小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性の評価結果について(平成23年3月24日)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r985200000167mx.html>

4) Wise RP, Iskander J, Pratt RD, et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 2004;292:1702-10

5) 合同検討会資料「鹿児島県におけるヒブ・肺炎球菌ワクチン安全性調査」(平成23年3月24日)

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001dn2t-att/2r9852000001dn97.pdf>

6) ヒブワクチン(商品名「アクトヒブ」)自主回収に関するQ&A(厚生労働省)

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/pdf/110404.pdf>

7) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A(厚生労働省)

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/pdf/110329-1.pdf>

8) 使用上の注意改訂情報(平成23年3月29日指示分)

<http://202.248.180.17/kaitei/kaitei20110329.html#1>



# 2

## 重篤副作用 疾患別対応マニュアルについて

### 1. はじめに

厚生労働省では、重篤な副作用の早期発見・早期対応を図るため、必要が高いと考えられる副作用疾患について、平成 17 年度より関係学会等の協力を得て、初期症状、典型症例、診断法等を包括的に取りまとめた「重篤副作用疾患別対応マニュアル」（以下「対応マニュアル」という。）を作成しており、平成 22 年度に 12 の副作用疾患について作成し、これまで作成したものを含め全部で 75 の副作用疾患について公表している。

### 2. 対応マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起をしてきた。しかしながら、副作用は、原疾患とは異なる臓器で発生することがあり得ること、重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあることなどから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、医薬品に着目した従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策の整備を行うこととし、対応マニュアルを作成してきた。

対応マニュアルは、副作用疾患毎に、患者向け、医療関係者向けにまとめられている。患者向けには、患者やその家族の方に知っておいてほしい副作用の概要、初期症状、早期発見と早期対応のポイントをできるだけ分かりやすい言葉で記載している。医療関係者向けには、早期発見と早期対応のポイント、副作用の概要、判別方法、治療法、典型的な症例等をまとめている。

平成 22 年度に新たに作成した 12 の対応マニュアルとそれぞれの主な初期症状を表 1 に、これらを含め、これまでに作成した 75 の対応マニュアルの一覧表を表 2 に示す。これらの対応マニュアルは、厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>) 及び医薬品医療機器情報提供ホームページ ([http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html)) に掲載している。

なお、これらの対応マニュアルについては、必要に応じて新しい情報を盛り込んでいく等メンテナンスを行っていく予定である。

### 3. 医療関係者へのお願い

対応マニュアルは、患者向けと医療関係者向けに分けて作成しているので、医師、歯科医師、薬剤師等の医療関係者の方々においては、副作用の発生時のみならず、日頃の院内情報活動や患者への服薬指導等で対応マニ

アルをご活用いただき、重篤な副作用の早期発見・早期対応に努めるとともに、患者にも自覚症状の早期発見のために対応マニュアルを活用いただけるよう、ご案内をお願いしたい。

表1 今回公表した重篤副作用疾患別対応マニュアル

マニュアル名	主な初期症状
急性腎盂腎炎	「寒気」、「ふるえ」、「発熱」、「わき腹や腰の痛み」
腎性尿崩症	「尿量の著しい増加」、「激しい口渇」、「多飲」
腫瘍崩壊症候群	初期症状を自覚して早期発見することは難しい副作用です。そのための確に副作用を把握するには、「血液検査」、「尿検査」、「尿量測定」が重要となります
無菌性髄膜炎	「発熱(40℃ぐらいの高熱)」、「頭痛」、「気分が悪い」、「吐き気」、「うなじがこわばり固くなって首を前に曲げにくい」、「意識が薄れる」
急性散在性脳脊髄炎	「頭痛」、「発熱」、「嘔吐」、「意識が混濁する」、「目が見えにくい」、「手足が動きにくい」、「歩きにくい」、「感覚が鈍い」
小児の急性脳症	「けいれんが5分間以上止まらなかった場合」、「けいれんが止まったあと意識が無く、ずっとぐったりしている場合」、「けいれんが起きなくても、いつもと違った意味不明な言動があったり、ぐったりしている場合」
低血糖	「冷や汗がでる」、「気持ちが悪くなる」、「急に強い空腹感をおぼえる」、「寒気がする」、「動悸がする」、「手足がふるえる」、「目がちらつく」、「ふらつく」、「力のぬけた感じがする」、「頭が痛い」、「ぼんやりする」、「目の前が真っ暗になって倒れそうになる」、「ボーッとしている」、「うとうとしている」、「いつもと人柄の違ったような異常な行動をとる」、「わけのわからないことを言う」、「ろれつが回らない」、「意識がなくなる」、「けいれんを起こす」
特発性大腿骨頭壊死症	「大腿骨の付け根あたりに痛みがある」、「膝あるいは臀部あたりに痛みがある」
出血性膀胱炎	「尿が赤味を帯びる(血液が混ざる)」、「尿の回数が増える」、「排尿時に痛みがある」、「尿が残っている感じがする」
卵巣過剰刺激症候群(OHSS)	「おなかが張る」、「はき気がする」、「急に体重が増えた」、「尿量が少なくなる」
角膜混濁	「目のかすみ」、「充血」、「異物感」、「まぶしさ」
薬物性味覚障害	「味を感じにくい」、「嫌な味がする」、「食べ物の味が変わった」、「食事がおいしくなくなった」

表2 重篤副作用疾患別対応マニュアル一覧

領域	学会名	対象副作用疾患
心臓・循環器	日本循環器学会	心室頻拍 うっ血性心不全
肝臓	日本肝臓学会	薬物性肝障害
腎臓	日本腎臓学会	急性腎不全 間質性腎炎 ネフローゼ症候群 ☆急性腎盂腎炎 ☆腎性尿崩症 ☆腫瘍崩壊症候群

血液	日本血液学会	再生不良性貧血 出血傾向 薬剤性貧血 無顆粒球症 血小板減少症 血栓症 播種性血管内凝固 血栓性血小板減少性紫斑病 ヘパリン起因性血小板減少症
呼吸器	日本呼吸器学会	間質性肺炎 非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作 急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群 肺水腫 急性好酸球性肺炎 肺胞出血 胸膜炎、胸水貯留
消化器	日本消化器病学会	麻痺性イレウス 消化性潰瘍 偽膜性大腸炎 急性膵炎(薬剤性膵炎) 重度の下痢
皮膚	日本皮膚科学会	スティーブンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死症 薬剤性過敏症症候群 急性汎発性発疹性膿疱症 薬剤による接触皮膚炎
神経・筋骨格系	日本神経学会	薬剤性パーキンソニズム 横紋筋融解症 白質脳症 末梢神経障害 ☆無菌性髄膜炎 ☆急性散在性脳脊髄炎 ギラン・バレー症候群 ジスキネジア 痙攣・てんかん 運動失調 頭痛
	日本小児神経学会	☆小児の急性脳症
精神	日本臨床精神神経薬理学会	悪性症候群 薬剤惹起性うつ病 アカシジア セロトニン症候群

精神	日本小児科学会	新生児薬物離脱症候群
代謝・内分泌	日本内分泌学会	偽アルドステロン症 甲状腺中毒症 甲状腺機能低下症
	日本糖尿病学会	☆低血糖 高血糖
過敏症	日本アレルギー学会	アナフィラキシー 血管性浮腫 喉頭浮腫 非ステロイド性抗炎症薬による蕁麻疹/血管性浮腫
口腔	日本口腔外科学会	ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死 薬物性口内炎 抗がん剤による口内炎
骨	日本整形外科学会	骨粗鬆症 ☆特発性大腿骨頭壊死症
泌尿器	日本泌尿器科学会	尿閉・排尿困難 ☆出血性膀胱炎
卵巣	日本産科婦人科学会	☆卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)
感覚器(眼)	日本眼科学会	網膜・視路障害 緑内障 ☆角膜混濁
感覚器(耳)	日本耳鼻咽喉科学会	難聴
感覚器(口)	日本口腔科学会	☆薬物性味覚障害
癌	日本癌治療学会	手足症候群

今回掲載したマニュアルには「☆」を付けている

# 3

## 重要な副作用等に関する情報

平成 23 年 4 月 20 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、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

### 1 オロパタジン塩酸塩

販売名(会社名)	アレロック錠 5【在】、同 OD 錠 5(協和発酵キリン)
薬効分類等	その他のアレルギー用薬
効能・効果	成人:アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒(湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚瘙癢症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑) 小児:アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患(湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症)に伴う瘙痒

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用(重大な副作用)]

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸:劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、A1-P の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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 年間(平成 20 年 4 月 1 日～平成 23 年 3 月 4 日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

・劇症肝炎:2 例(死亡)

関係企業が推計したおおよその年間使用者数:約 443 万 8000 人(平成 21 年 11 月～平成 22 年 10 月)

販売開始:平成 13 年 3 月(アレロック錠 5【在】)

平成 22 年 11 月(アレロック OD 錠 5)

### 2 フルダラビンリン酸エステル

販売名(会社名)	フルダラ静注用 50mg【患限】(ジェンザイム・ジャパン)
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能・効果	●貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病 ●再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫

	<p>マントル細胞リンパ腫</p> <p>●下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療</p> <p>急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫</p>
--	---

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[重要な基本的注意]

B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

異常が認められた場合には投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

[副作用(重大な副作用)]

重症日和見感染:敗血症、肺炎等の重症日和見感染があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスによる肝炎の増悪又は劇症肝炎を認めることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の投与等適切な処置を行うこと。

進行性多巣性白質脳症(PML):進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(参考)直近約3年間(平成20年4月1日～平成23年3月18日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

- ・進行性多巣性白質脳症:1例(死亡)
- ・B型肝炎ウイルスによる肝炎:5例(うち死亡1例)

関係企業が推計したおおよその年間使用者数:約2600人(平成22年)

販売開始:平成12年4月

### ■ ミリプラチン水和物，ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（ミリプラ用懸濁用液）

#### ① ミリプラチン水和物

販売名(会社名)	ミリプラ動注用70mg【科限】(大日本住友製薬)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	肝細胞癌におけるリピオドリゼーション

《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、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチ

ニン値等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

## ②ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（ミリプラ用懸濁用液）

販売名(会社名)	ミリプラ用懸濁用液 4mL【科限】(大日本住友製薬)
薬効分類等	他に分類されない治療を主目的としない医薬品
効能・効果	ミリプラ動注用 70mg の懸濁用

《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:ミリプラチンを懸濁した液の投与により、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

急性腎不全:ミリプラチンを懸濁した液の投与により、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、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン値等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

〈参考〉直近約1年間(販売開始～平成23年3月29日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

- ・間質性肺炎:5例(うち死亡1例)
- ・急性腎不全:1例(死亡)

関係企業が推計したおおよその年間使用者数:約1万人(平成22年度)

販売開始:平成22年1月

# 4

## 使用上の注意の改訂について (その226)

平成 23 年 4 月 20 日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意(本号の「3 重要な副作用等に関する情報」で紹介したものを除く。)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 〈その他のアレルギー用薬〉

#### ケトチフェンフマル酸塩(経口剤)

[販売名]

ザジテンカプセル 1mg、同ドライシロップ 0.1%(ノバルティスファーマ)

[禁忌]

てんかん又はその既往歴のある患者

[慎重投与]

てんかんを除く痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者

〈参考〉

Yokoyama, H., et al.: Meth. Find. Clin. Pharmacol. 1993;15(3):183-188

### 2 〈催眠鎮静剤、抗不安剤〉

#### アルプラゾラム

[販売名]

ソラナックス 0.4mg 錠 (ファイザー)

[副作用(重大な副作用)]

肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。

### 3 〈抗パーキンソン剤〉

#### プラミペキソール塩酸塩水和物

[販売名]

ビ・シフロール錠 0.5mg(日本ベーリンガーインゲルハイム)

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤は主に尿中に未変化体のまま排泄される。腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満)に本剤を投与すると、腎クリアランスの低下により本剤の消失半減期が延長するため、次のような投与方法を目安に



投与回数を調節し腎機能に注意しながら慎重に漸増すること。なお、腎機能障害患者に対する最大1日量及び最大1回量は下表のとおりとする。また、透析患者あるいは非常に高度な腎機能障害患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。

Ccr (mL/min)	投与法	初回1日投与量	最大1日量
Ccr ≥ 50	1日量として1.5mg未満: 1日2回投与	0.125mg × 2回	4.5mg (1.5mg × 3回)
	1日量として1.5mg以上: 1日3回投与		
50 > Ccr ≥ 20	1日2回投与	0.125mg × 2回	2.25mg (1.125mg × 2回)
20 > Ccr	1日1回投与	0.125mg × 1回	1.5mg (1.5mg × 1回)

Ccr: クレアチニンクリアランス

#### 4 〈血圧降下剤〉

##### アリスキレンフマル酸塩

[販売名]

ラジレス錠 150mg (ノバルティスファーマ)

[副作用(重大な副作用)]

腎機能障害: 重篤な腎機能障害があらわれることがあり、慢性腎不全が増悪した例も報告されているので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### 5 〈その他の消化器官用薬〉

##### インフリキシマブ(遺伝子組換え)

[販売名]

レミケード点滴静注用 100【患限】(田辺三菱製薬)

[重要な基本的注意]

間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。

#### 6 〈代謝拮抗剤〉

##### ペメトレキセドナトリウム水和物

[販売名]

アリムタ注射用 100mg【患限】、同注射用 500mg【患限】(日本イーライリリー)

[副作用(重大な副作用)]

ショック、アナフィラキシー様症状: ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、血圧低下、発疹、発赤、そう痒感等の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〉

### ミカファンギンナトリウム

[販売名]

ファンガード点滴用 50mg、同点滴用 75mg(アステラス製薬)

[副作用(重大な副作用)]

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: 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

---

## 8 〈抗ウイルス剤〉

### リバビリン(錠剤)

[販売名]

コペガス錠 200mg 【科限】(中外製薬)

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。

なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認する。ただし、血小板数の減少による投与中止後の再開は、ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)の用量を 90  $\mu$ g に減量すること。

---

## 9 〈その他の生物学的製剤〉

### ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)

[販売名]

ペガシス皮下注 90  $\mu$ g、同皮下注 180  $\mu$ g(中外製薬)

[用法・用量に関連する使用上の注意]

〈本剤単独によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

本剤単独投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。

〈リバビリンとの併用によるC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善〉

本剤とリバビリンの併用投与中は、定期的に血液学的検査を実施し、好中球数、血小板数、ヘモグロビン量の減少が発現した場合には、下表を参考にして用量を調整すること。

なお、投与を再開する場合には、臨床検査値が下表の中止基準を上回ったことを確認する。ただし、血小板数の減少による投与中止後の再開は、ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)の用量を 90  $\mu$ g に減量すること。

[重要な基本的注意]

好中球減少、血小板減少、貧血を起こすおそれがあるので、血液学的検査を本剤の投与開始後1週間は週2回以上、以後、投与開始後8週間までは毎週、その後は4週間に1回以上、定期的に行い、投与終了後も検査値が回

復するまで定期的に行うこと。なお、血球減少が顕著な場合等には、頻回に検査値の確認を行うこと。肝機能障害、腎機能障害を起こすおそれがあるので、生化学的検査は4週ごとに定期的に行うこと。

本剤投与中は、感染症、出血症状(歯肉出血、鼻出血、皮下出血、紫斑等)、貧血に関連する症状の有無を十分確認すること。異常が認められた場合には血液学的検査を行い、減量、中止等の適切な処置を行うこと。

---

## 10 〈その他の生物学的製剤〉

### ペグインターフェロンアルファ-2b(遺伝子組換え)

[販売名]

ペグイントロン皮下注用 50  $\mu$ g/0.5mL 用、同皮下注用 100  $\mu$ g/0.5mL 用 (MSD)

[副作用(重大な副作用)]

溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP):血小板減少、貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数、赤血球数、末梢血液像等)及び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。

## 【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	重大な副作用	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	
113	デパケンR錠100、200																						H23.6
	デパケンシロップ5%																						H23.6
	デパケン細粒40%																						H23.6
	セレニカR錠200【院外】、R錠400【院外】、R顆粒40%																						H23.6
116	マドパー配合錠																						H23.6
119	ラジカット点滴静注バッグ30mg																						H23.6
214	ペルジピン注射液2mg、25mg																						H23.6
229	アドエア250ディスカス28吸入用【院外】、100ディスカス60吸入用、500ディスカス60吸入用、50エアゾール120吸入用【院外】																						H23.6
	フルタイド100ディスカス、200ディスカス、50µgエアゾール120吸入用																						H23.6
249	オペプリム【患限】																						H23.6
396	メトグルコ錠250mg																						H23.6
399	イムラン錠50mg																						H23.6
429	スプリセル錠20mg【患限】、50mg【患限】																						H23.6
449	アレロック錠5【在】、OD錠5																						H23.6



## 【2】-2 添付文書改訂の内容

：指導による改訂　：自主改訂

### 113 抗てんかん剤

#### デパケンR錠100、R錠200

##### 【効能・効果】

(追)

3. 片頭痛発作の発症抑制

##### 【用法・用量】

(追)

3. 片頭痛発作の発症抑制  
通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日1～2回に分けて経口投与する。  
なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

#### デパケンシロップ5%

##### 【効能・効果】

(追)

3. 片頭痛発作の発症抑制

##### 【用法・用量】

(追)

3. 片頭痛発作の発症抑制  
通常1日量8～16mL(バルプロ酸ナトリウムとして400～800mg)を1日2～3回に分けて経口投与する。  
なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として20mL(バルプロ酸ナトリウムとして1,000mg)を超えないこと。

#### デパケン細粒40%

##### 【効能・効果】

(追)

3. 片頭痛発作の発症抑制

##### 【用法・用量】

(追)

3. 片頭痛発作の発症抑制  
通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日2～3回に分けて経口投与する。  
なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

#### セレニカR錠200【院外】、R錠400【院外】、R顆粒40%

##### 【効能・効果】

(追)

3. 片頭痛発作の発症抑制

##### 【用法・用量】

(追)

3. 片頭痛発作の発症抑制  
通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日1～2回に分けて経口投与する。  
なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

### 116 抗パーキンソン剤

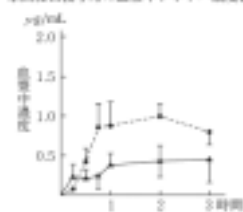
#### マドパー配合錠

##### 【薬物動態】

(改)

1. 血中濃度  
パーキンソン病患者9例にレボドパ200mgとベンセラジド50mg(本剤2錠に相当)を単回経口投与したとき、血漿中レボドパ濃度は、ほぼ1時間後に最高約1μg/mLに達し、レボドパ1gを単回経口投与したパーキンソン病患者5例と比較して、レボドパ投与量が1/5であるにも拘わらず、約2倍の値を示した。

単回経口投与時の血漿中レボドパ濃度推移



●—レボドパ1g投与 (5例)

■---レボドパ200mg+ベンセラジド50mg投与 (9例)

251658240

## 【副作用】

(改)

### 14. その他

5%以上又は頻度不明

唾液・痰・口腔内粘膜・汗・尿・便等の変色(黒色等)

:頻度不明

## 【使用上の注意】

(改)

### 8. 薬剤名等

NMDA受容体拮抗剤:メマンチン塩酸塩 等

臨床症状・措置方法

本剤の作用を増強するおそれがある。

機序・危険因子

これらの薬剤により、ドパミン遊離が促進する可能性がある。

## 119 その他の中枢神経系用剤

### ラジカット点滴静注バッグ30mg

#### 【重大な副作用】

(改)

1. 急性腎不全(0.27%<sup>注1)</sup>、ネフローゼ症候群(0.02%<sup>注1)</sup>)

急性腎不全、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行うこと。腎機能低下所見や乏尿等の症状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。(「重要な基本的注意」の項参照)

2. 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(0.25%<sup>注1)</sup>)、黄疸(頻度不明)、劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、AI-P、 $\gamma$ -GTP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれる事があるので、頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと。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。(「重要な基本的注意」の項参照)

3. 血小板減少(0.08%<sup>注1)</sup>)、顆粒球減少(頻度不明)

血小板減少、顆粒球減少が現れることがあるので、頻回に血液検査を実施し観察を十分に行うこと。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。(「重要な基本的注意」の項参照)

4. 播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.08%<sup>注1)</sup>)

播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や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。

注1)アンプル製剤承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果を含めて頻度を算出した。

#### 【その他の副作用】

(改)

### 7. 腎臓

0.1~5%未満

BUN上昇、血清尿酸上昇、血清尿酸低下、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇<sup>注1)</sup>

### 9. 消化器

0.1%未満

嘔吐<sup>注1)</sup>

### 10. その他

0.1~5%未満

発熱、熱感、血圧上昇、血清コレステロール上昇、血清コレステロール低下、トリグリセライド上昇、血清総蛋白減少、CK(CPK)上昇、CK(CPK)低下、血清カリウム低下、血清カルシウム低下、血清カリウム上昇<sup>注1)</sup>

### 11. その他

0.1%未満

頭痛<sup>注1)</sup>

副作用の頻度はアンプル製剤承認時までの臨床試験に基づき算出した。

注1)アンプル製剤承認時までに認められなかった副作用については、承認後の調査結果を含めて頻度を算出した。

## 【副作用】

(追)

承認後における調査(アンプル製剤再審査終了時)

使用成績調査:

3,882例中報告された副作用は431(11.10%)709件であった。主な副作用は肝障害・肝機能異常160件(4.12%)、AST(GOT)上昇79件(2.04%)、ALT(GPT)上昇59件(1.52%)、LDH上昇34件(0.88%)、 $\gamma$ -GTP上昇33(0.85%)、ALP上昇24件(0.62%)、腎機能障害22(0.57%)等であった。

製造販売後臨床試験:

194例中報告された副作用は20例(10.31%)30件であった。主な副作用は肝障害・肝機能障害5件(2.58%)、不眠症2件(1.03%)、発熱2件(1.03%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は194例中52例(26.80%)に認められ、主なものはAST(GOT)上昇17件(8.76%)、ALT(GPT)上昇12件(6.19%)、血清尿酸上昇10件(5.15%)、クレアチニン上昇9件(4.64%)等であった。

小児の脳梗塞を対象とした特定使用成績調査:

118例中報告された副作用は5例(4.24%)6件であり、主な副作用は肝障害・肝機能異常4件(3.39%)であった。

## 214 血圧降下剤

ペルジピン注射液2mg、25mg

### 【警告】

(追)

本剤を脳出血急性期の患者及び脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者に投与する場合には、緊急対応が可能な医療施設において、最新の関連ガイドラインを参照しつつ、血圧等の患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること。

### 【禁忌】

(削)

(1)頭蓋内圧で止血が完成していないと推定される患者[出血を促進させる可能性がある。]

(2)脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者[頭蓋内圧を高めるおそれがある。]

### 【慎重投与】

(改)

(1)脳出血急性期の患者[出血を促進させる可能性があるため、治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合にのみ投与すること。]

(2)脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者[頭蓋内圧を高めるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。]

## 229 その他の呼吸器官用薬

アドエア250ディスクス28吸入用【院外】、100ディスクス60吸入用、500ディスクス60吸入用、50エアゾール120吸入用【院外】

### 【慎重投与】

(改)

1.感染症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪する恐れがある]

フルタイド100ディスクス、200ディスクス、50 $\mu$ gエアゾール120吸入用

### 【慎重投与】

(改)

1.感染症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪する恐れがある]



## 249 その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)

### オペプリム【患限】

#### 【相互作用(併禁)】

(削)

ペントバルビタール(ネンプタール)

#### 【相互作用(併注)】

(追)

2. 薬剤名等  
トリロスタン

#### 臨床症状・措置方法

副腎皮質機能抑制作用が増強するおそれがある。

#### 機序・危険因子

トリロスタンは副腎皮質ステロイドホルモン合成阻害作用を有する。

## 396 糖尿病用剤

### メトグルコ錠250mg

#### 【高齢者】

(追)

#### 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、乳酸アシドーシスがあらわれやすいので、以下の点に注意すること。

(1)本剤の投与前、投与開始後は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される(「薬物動態」の項参照)。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕

(2)腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、より慎重に判断

すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75歳以上の高齢者への1日1500mgを超える用量の使用経験は限られている。〕

(3)血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

#### 【薬物動態】

(追)

#### 4. 高齢者

健康高齢男性(65歳以上、クレアチニンクリアランス:>60 mL/min)及び健康非高齢男性(20歳以上40歳未満、クレアチニンクリアランス:>90 mL/min)にメトホルミン塩酸塩500mgを空腹時に単回投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。表3参照  
251658240

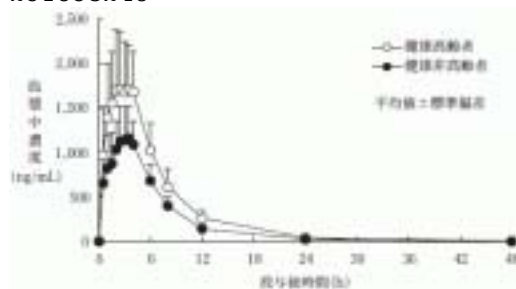


表3高齢者

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
健康高齢者(12名)	2.5 ± 1.1	1,935 ± 688	14,236 ± 3,927	4.5 ± 1.0
健康非高齢者(16名)	2.9 ± 1.3	1,204 ± 367	8,937 ± 2,325	3.5 ± 0.6

#### 【臨床成績】

(追)

#### 臨床成績

2型糖尿病患者を対象とした二重盲検比較試験を含む各種臨床試験<sup>注)</sup>において、HbA<sub>1c</sub>値、空腹時血糖値及びグリコアルブミン値の改善が認められた。

注)試験対象から以下の患者を除外した。

・投与前の血清クレアチニン値が男性1.3mg/dL以上、女性1.2mg/dL以上の腎機能障害を有する患者

・投与前のAST(GOT)又はALT(GPT)が基準値上限の2.5倍以上の患者、肝硬変患者

・20歳未満又は75歳以上の患者(長期投与試験は20歳未満のみを除外した。)

## 399 他に分類されない代謝性医薬品

### イムラン錠50mg

#### 【警告】

(追)

2. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

#### 【禁忌】

(改)

3. フェブキソスタットを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

#### 【効能・効果】

(追)

3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患  
全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患

#### 【効能・効果(使用上の注意)】

(追)

3. 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。

#### 【用法・用量】

(追)

3. 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性

疾患の場合通常、成人及び小児には、1日量として1~2mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3mg/kgを超えないこと。

#### 【用法・用量(使用上の注意)】

(追)

3. 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。

#### 【相互作用(併禁)】

(追)

2. 薬剤名等  
フェブキソスタット(フェブリク)

#### 臨床症状・措置方法

骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。

#### 機序・危険因子

本剤の代謝物6-メルカプトプリン(6-MP)の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MPの血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

#### 【相互作用(併注)】

(追)

5. 薬剤名等  
カプトプリル  
エナラプリル

#### 臨床症状・措置方法

骨髄抑制が起こるおそれがある。

#### 機序・危険因子

併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。

6. 薬剤名等

アミノサリチル酸誘導体  
メサラジン  
サラゾスルファピリジン等

#### 臨床症状・措置方法

骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。

## 7. 薬剤名等 リバピリン

臨床症状・措置方法  
骨髄抑制が起こるおそれがある。

### 機序・危険因子

リバピリンはイノシンーリン酸脱水素酵素 (IMPDH) を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシンーリン酸 (meTIMP) が蓄積すると考えられる。

## 8. 薬剤名等 メトトレキサート

臨床症状・措置方法  
6-MPのAUCが上昇するおそれがある。併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。

### 機序・危険因子

6-MPと高用量のメトトレキサート (20mg/m<sup>2</sup>経口) と併用した場合、6-MPのAUCが約31%上昇したとの報告がある。

### 【小児】

(追)

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない。] (「重要な基本的注意」の項参照)

## 429 その他の腫瘍用薬

### スプリセル錠20mg【患限】、50mg【患限】

#### 【効能・効果】

(改)

#### 1. 慢性骨髄性白血病

#### 【効能・効果(使用上の注意)】

(追)

1. 染色体検査又は遺伝子検査により慢性骨髄性白血病と診断された患者に使用するこ

と。

2. [臨床成績]の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(改)

3. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病患者に本剤を使用する際には、イマチニブに効果不十分又は忍容性のない患者を選択すること。

#### 【用法・用量】

(改)

#### 1. 慢性骨髄性白血病

##### (1) 慢性期

通常、成人にはダサチニブとして1日1回100mgを経口投与する。

なお、患者の状態により適宜増減するが、1日1回140mgまで増量できる。

#### 【用法・用量(使用上の注意)】

(追)

1. 本剤の用法・用量は、[臨床成績]の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択すること。

4. 患者の安全性と忍容性を考慮して下記に該当する場合は、[用法及び用量]に従って、慢性期慢性骨髄性白血病では1回140mgまで、移行期慢性骨髄性白血病、急性期慢性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病では1回90mgまで増量することができる。

#### 【相互作用】

(追)

#### 臨床症状・措置方法

H<sub>2</sub>受容体拮抗剤又はプロトンポンプ阻害剤との併用は推奨されない。ファモチジン投与10時間後に本剤を投与したときの本剤のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ63%及び61%低下し、オメプラゾールを4日間投与し、最終投与22時間後に本剤を投与したときの本剤のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ42%及び43%低下した。本剤投与中はこれらの薬剤に替えて制酸剤の投与を考慮すること。

## 【副作用】

(改)

### 副作用等発現状況の概要

#### 初発の慢性期慢性骨髄性白血病

国際共同臨床第 相試験において本剤(初回用量100mg1日1回)の投与を受けた初発の慢性期慢性骨髄性白血病患者258例(日本人安全性評価対象26例を含む)の成績を以下に示す。10%以上の患者にみられた副作用は、下痢45例(17.4%)、頭痛30例(11.6%)、胸水26例(10.1%)であった。また、10%以上の患者にみられたグレード3又は4の臨床検査値異常は、好中球減少症53/256例(20.7%)、血小板減少症49/256例(19.1%)、貧血26/256例(10.2%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病国内の臨床試験において本剤(初回用量50mg、70mg又は90mg 1日2回、100mg1日1回)の投与を受けた白血病の患者77例の成績を以下に示す(承認外用法用量)。20%以上の患者にみられた副作用は、血小板数減少58例(75.3%)、好中球数減少57例(74.0%)、白血球数減少50例(64.9%)、リンパ球数減少45例(58.4%)、ALT(GPT)増加40例(51.9%)、LDH増加39例(50.6%)、AST(GOT)増加37例(48.1%)、下痢36例(46.8%)、貧血34例(44.2%)、胸水32例(41.6%)、発疹31例(40.3%)、頭痛、発熱各30例(39.0%)、血中リン減少29例(37.7%)、CK(CPK)増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各28例(36.4%)、ヘマトクリット減少26例(33.8%)、倦怠感、咳嗽各25例(32.5%)、尿中蛋白陽性24例(31.2%)、血中アルブミン減少23例(29.9%)、鼻咽頭炎、 $\gamma$ -GTP増加各22例(28.6%)、浮腫、便秘、悪心、ALP増加各20例(26.0%)、体重増加18例(23.4%)、筋痛17例(22.1%)、CD4リンパ球減少、血中尿酸増加、総蛋白減少、尿中血陽性各16例(20.8%)であった。(効能又は効果の一変承認時までの集計)

## 【重大な副作用】

(改)

### 1. 骨髄抑制:

汎血球減少(0.9%)、白血球減少(21.5%)、好中球減少(34.3%)、血小板減少(34.0%)、貧血(16.4%)があらわれることがあるので定期的

に血液検査(血球数算定、白血球分画等)を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は休薬し、適切な処置を行うこと。

2. 出血(脳出血・硬膜下出血、消化管出血):  
脳出血・硬膜下出血(0.8%<sup>注1</sup>)、消化管出血(3.3%)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 体液貯留(胸水、肺水腫、心嚢液貯留、腹水、全身性浮腫等):  
胸水(17.3%)、肺水腫(0.6%)、心嚢液貯留(3.0%)、腹水(0.3%)、全身性浮腫(3.5%<sup>注1</sup>)等があらわれることがある。呼吸困難、乾性咳嗽等の胸水を示唆する症状が認められた場合には胸部X線の検査を実施すること。重篤な胸水は、必要に応じて胸腔穿刺、酸素吸入を行うこと。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、体液貯留が認められた場合には、利尿剤又は短期間の副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な支持療法を行うこと。

### 4. 感染症:

肺炎(1.8%)、敗血症(0.3%)等の感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 5. 間質性肺疾患:

間質性肺疾患(0.9%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等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。

### 6. 腫瘍崩壊症候群:

腫瘍崩壊症候群(0.9%)があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

### 7. 心電図QT延長:

心電図QT延長(2.7%)があらわれることがあ

るので、適切な心電図モニタリングを行い、QT間隔延長が認められた場合には減量又は休薬とともに電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症等)の補正を行うこと。

#### 8. 心不全、心筋梗塞:

心不全(0.6%)、心筋梗塞(0.2%<sup>注1)</sup>)があらわれることがあるので、適宜心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、減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 9. 急性腎不全:

急性腎不全(0.3%)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し、適切な処置を行うこと。

注1)海外臨床試験における副作用発現頻度

#### 【その他の副作用】

(改)

#### 1. 感染症

10%未満

感染、鼻咽頭炎、気管支炎、膀胱炎、サイトメガロウイルス感染、毛包炎、胃腸炎、ヘルペスウイルス感染、眼感染、インフルエンザ、膣カンジダ症、尿路感染、気管支肺炎、蜂巣炎、帯状疱疹、爪白癬、外耳炎、足部白癬、上気道感染、歯肉感染、感染性腸炎、副鼻腔炎

#### 4. 血液

10%未満

網状赤血球数減少、発熱性好中球減少症、播種性血管内凝固、CD4リンパ球数増加、プロトロンビン時間延長、網状赤血球数増加、APTT延長、白血球数増加、好中球数増加、血小板数増加、リンパ球数増加、好酸球数増加、INR増加、単球数減少、プロトロンビン時間短縮、CD4リンパ球数減少、リンパ節症、鉄欠乏性貧血、血中フィブリノゲン増加、フィブリン分解産物増加

#### 9. 代謝

10%未満

甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、BNP増加、CRP増加、脱水、総蛋白増加、食欲不振、血中尿酸増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、糖尿病

#### 10. 精神

10%未満

不眠症、抑うつ気分、無感情

#### 13. 神経系

10%未満

味覚異常、浮動性めまい、意識消失、傾眠、肋間神経痛、感覚鈍麻、振戦、手根管症候群、体位性めまい、頸椎症性神経炎、頸腕症候群、片頭痛、脳腫瘍、大脳石灰化

#### 14. 神経系

頻度不明<sup>注2)</sup>

失神、健忘、痙攣、脳血管発作、一過性脳虚血発作、末梢性ニューロパチー、視神経炎

#### 15. 眼

10%未満

霧視、角膜炎、眼球乾燥、結膜充血、羞明、アレルギー性結膜炎、結膜炎、白内障、眼脂、後囊部混濁、網膜症、飛蚊症、眼圧上昇

#### 16. 耳

10%未満

耳不快感、耳管閉塞、耳鳴、聴力低下

#### 18. 心臓

10%未満

心拡大、動悸、頻脈、大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症、洞性徐脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、左室肥大、不整脈、第一度房室ブロック、心房頻脈、脚ブロック、心肥大、心筋症、左房拡張、心電図ST部分下降

#### 21. 血管

10%未満

低血圧、高血圧、ほてり、血腫

#### 24. 呼吸器

10%未満

呼吸困難、低酸素症、発声障害、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、咽頭紅斑、咽喉頭不快感、湿性咳嗽、鼻漏、痰貯留、鼻炎、胸膜炎、鼻痛

#### 27. 消化器

10%未満

腹痛、腹部膨満、口唇炎、歯肉炎、胃不快感、異常便、変色便、胃炎、痔核、口唇水疱、心窩部不快感、口内乾燥、歯肉腫脹、口唇乾燥、口の感覚鈍麻、便秘、嘔吐、口内炎、びらん

性胃炎、歯痛、裂肛、齲齒、腸炎、腸憩室、消化不良、胃潰瘍、歯肉痛、裂孔ヘルニア、鼠径ヘルニア、歯周炎、肛門周囲痛、逆流性食道炎、唾液腺痛、胃異形成、痔出血、口の錯感覚、腹壁障害、口腔粘膜びらん、腹部不快感、食道炎、歯根嚢胞

28. 消化器  
頻度不明<sup>注2)</sup>

粘膜炎、大腸炎、嚥下障害、上部消化管潰瘍、膵炎、タンパク漏出性胃腸症

30. 肝臓  
10%未満

胆嚢炎、ビリルビン上昇、ALP上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、脂肪肝

33. 皮膚  
10%未満

紅斑、ざ瘡、脱毛症、湿疹、そう痒症、紫斑、皮膚乾燥、多汗症、爪の障害、丘疹、皮膚剝脱、皮膚肥厚、全身性そう痒症、蕁麻疹、皮膚色素脱失、皮膚嚢腫、皮膚炎、皮脂欠乏性湿疹、結節性紅斑、毛髪変色、脂漏性皮膚炎、皮膚潰瘍、皮下結節、手掌・足底発赤知覚不全症候群

36. 筋・骨格系  
10%未満

関節痛、四肢痛、背部痛、筋力低下、筋骨格硬直、側腹部痛、関節腫脹、骨関節炎、滑液嚢腫、腱痛、CK(CPK)減少、筋痙縮、頸部痛、筋骨格痛、変形性脊椎炎、滑膜炎、顎関節症候群、腱鞘炎、椎間板突出、骨痛

38. 腎臓  
10%未満

血尿、蛋白尿、夜間頻尿、クレアチニン上昇、血中尿素増加、頻尿、血中クレアチニン減少

39. 生殖器  
10%未満

乳房痛、女性化乳房、月経困難症、不正子宮出血、性器潰瘍形成、不規則月経、膣分泌物

41. 全身  
10%未満

胸痛、悪寒、疲労、熱感、疼痛、胸部不快感、口渇、異常感、末梢冷感、限局性浮腫、インフルエンザ様疾患

43. その他  
10%以上  
体重増加

44. その他  
10%未満

腫瘍熱、体重減少、尿沈渣異常、潜血、血中アミラーゼ増加、尿中ウロビリリン陽性、尿中ブドウ糖陽性、血中トリグリセリド増加、血中葉酸減少、ビタミンB<sub>12</sub>減少

注2) 海外で認められている副作用のため頻度不明

【適用上の注意】

(追)

7. 心疾患の既往歴又は危険因子を有する患者[心臓の副作用(急性心不全、うっ血性心不全、心筋症、拡張機能障害、駆出率低下、左室機能不全及び致死的な心筋梗塞等)が発現するおそれがある。]

【薬物動態】

(改)

薬物動態

1. 血漿中濃度及び薬物動態パラメータ  
慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者にダサチニブ50mg、70mg又は90mgを1日2回(承認外用法用量)反復経口投与後、ダサチニブは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後1時間付近で最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)に到達した。C<sub>max</sub>到達後、血漿中濃度はおおむね4~5時間の消失半減期(t<sub>1/2</sub>)で比較的速やかに低下した。C<sub>max</sub>及び投与間隔当たりの血漿中濃度時間曲線下面積(AUC<sub>0-12h</sub>)は投与量に依存して増加した。

表1 慢性期慢性骨髄性白血病の日本人患者にダサチニブ50mg、70mg又は90mgを1日2回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与日	n	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-12h</sub> <sup>a</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (h)	T <sub>max</sub> <sup>c</sup> (h)
50	1	7	344.10 (137)	285.17 (128)	4.93 (1.88)	0.97 (0.50)
50	28	5	311.85 (80)	242.87 (41)	4.53 (1.30)	0.83 (0.50)
70	1	7	513.86 (20)	384.78 (130)	5.85 (2.36)	0.95 (0.50)
70	28	7	528.14 (72)	389.80 (125)	5.99 (1.13)	0.89 (0.50)
90	1	4	750.55 (57)	584.75 (100)	5.51 (2.65)	0.75 (0.46)
90	28	2	85.80	285.85	11.70	0.52 (0.50)

a 幾何平均値(変動係数 %)  
b 算術平均値(標準偏差)  
c 中央値(最少、最大)

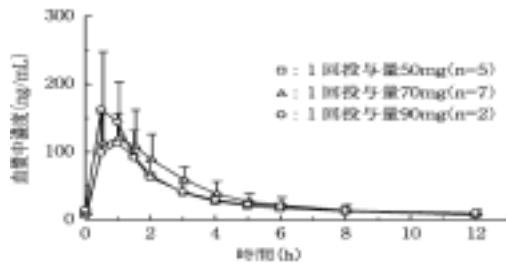


図1 慢性慢性骨髄性白血病の日本人患者にダサチニブ50mg、70mg又は90mgを1日2回反復経口投与した時の定常状態(28日目)における平均血漿中濃度(平均値+標準偏差)

慢性骨髄性白血病患者及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者1216例を対象とした母集団薬物動態解析の結果、全症例における平均全身クリアランス値は283L/hであった。このうち、初発の慢性慢性骨髄性白血病の日本人患者26例に対する100mg1日1回経口投与時の定常状態におけるC<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>及びトラフ濃度(C<sub>min</sub>)の推定値は、それぞれ91.0ng/mL、456ng・h/mL及び2.21ng/mLであった。

表2 初発の慢性慢性骨髄性白血病の日本人患者に100mgを1日1回経口投与した時の定常状態における薬物動態パラメータ推定値母集団薬物動態解析により推定された個別値から算出

病態	平均値(変動係数%)	平均値(変動係数%)	平均値(変動係数%)
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng・h/mL)	C <sub>min</sub> (ng/mL)
26	91.0(48%)	456(49%)	2.21(49%)

固形癌の日本人患者にダサチニブ100mg、150mg又は200mgを1日1回反復経口投与後、ダサチニブは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与後0.5~3.3時間で最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)に到達した(承認外用法用量)。

表3 固形癌の日本人患者にダサチニブ100mg、150mg又は200mgを1日1回反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

1回投与量(mg)	投与日	n	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> <sup>b</sup> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (h)	T <sub>max</sub> <sup>c</sup> (h)
100	1	2	139.88(52)	537.98(28)	4.77(10)	1.0(0.5, 4.0)
		5	137.03(53)	499.62(26)	5.75(1.67)	1.0(0.5, 3.0)
150	1	3	127.10(83)	544.36(54)	4.68(0.84)	1.0(1.0, 1.0)
		4	166.43(108)	624.90(77)	5.04(1.19)	1.0(1.0, 1.0)
200	1	4	124.46(69)	525.62(56)	7.62(4.11)	1.3(0.5, 3.0)
		2	102.61(122)	216.27(114)	7.95(5.62)	2.3(1.5, 3.0)

a 幾何平均値(変動係数%)  
b 算術平均値(標準偏差)

c 中央値(最小、最大)

AUC: 投与1日目はAUC(INF)及び投与14日目はAUC(TAU)を示す。

### 【臨床成績】

(改)

#### 臨床成績

##### 1. 初発の慢性慢性骨髄性白血病

初発の慢性慢性骨髄性白血病患者を対象として、日本を含む国際共同臨床第 相試験を実施した。

表4 初発の慢性慢性骨髄性白血病に対する効果(国際共同臨床試験)

病態(例)	イマチニブ	ダサチニブ
症例数	26	23
投与量	400mg1日1回	400mg1日1回
完全寛解率(12ヵ月間以内)	38.5%(10/26)	65.2%(15/23)
部分寛解率(12ヵ月間以内)	65.4%(17/26)	78.3%(18/23)
分子遺存率(MMR)寛解率	50.0%(13/26)	52.2%(12/23)

例数: 日本人 ダサチニブ26例、イマチニブ23例を含む。

投与期間: ダサチニブ14.0ヵ月、イマチニブ14.3ヵ月(中央値)

##### 2. イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

イマチニブに対し治療抵抗性又は忍容性のない慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病患者を対象として、国内外で臨床試験を実施した。

表5 国内臨床試験におけるイマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果

	慢性骨髄性白血病慢性期	慢性骨髄性白血病移行期・急性期	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
症例数	11	11	13
投与量	100mg1日1回	70mg1日1回	70mg1日1回
完全寛解率 <sup>a</sup>	9.1%(1/11)	6.4%(1/15)	15.4%(2/13)
部分寛解率 <sup>a</sup>	—	72.7%(10/11)	46.2%(6/13)
完全寛解率 <sup>b</sup>	—	36.4%(4/11)	46.2%(6/13)
部分寛解率 <sup>b</sup>	—	27.3%(3/11)	53.8%(7/13)

投与期間: 慢性骨髄性白血病 慢性期20.7ヵ月、移行期・急性期8.7ヵ月、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病2.7ヵ月(中央値)

表6 海外臨床試験におけるイマチニブ抵抗性

の慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対する効果

	慢性骨髄性白血病 慢性期	慢性骨髄性白血病 移行期	慢性骨髄性白血病 急性期	慢性骨髄性白血病 急性期	フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
投与期間	307	734	309	46	46
投与量	300mg/日×週	70mg/日×週	70mg/日×週	70mg/日×週	70mg/日×週
血液学的完全寛解率 <sup>1)</sup>	89.6% (152/170)	82.0% (301/367)	25.7% (28/109)	29.2% (14/48)	94.6% (19/20)
血液学的Major寛解率 <sup>2)</sup>	—	84.4% (112/133)	30.0% (33/110)	35.4% (17/48)	41.3% (19/46)
細胞遺伝学的完全寛解率 <sup>3)</sup>	41.2% (39/95)	33.3% (39/117)	26.6% (29/109)	45.8% (20/44)	94.2% (25/27)
細胞遺伝学的Major寛解率 <sup>4)</sup>	59.7% (56/94)	40.5% (33/81)	30.2% (33/110)	32.1% (15/47)	98.0% (25/26)

投与期間:慢性骨髄性白血病  
慢性期8.3ヵ月、移行期13.5ヵ月、骨髄芽球性急性期3.5ヵ月、リンパ芽球性急性期2.9ヵ月、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病3.0ヵ月(中央値)

[評価項目の判定基準]

注1 血液学的効果の判定基準(いずれも4週間以上持続した場合)

血液学的完全寛解:

慢性期慢性骨髄性白血病

白血球数が施設基準値上限以下、血小板数が450,000/mm<sup>3</sup>未満、末梢血中の骨髄球と後骨髄球の和が5%未満、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、末梢血中の好塩基球が20%未満、髄外白血病所見なし

移行期・急性期慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

白血球数が基準値上限以下、好中球数が1,000/mm<sup>3</sup>以上、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>以上、末梢血中に芽球又は前骨髄球を認めない、骨髄中の芽球が5%以下、末梢血中の骨髄球及び後骨髄球の和が5%未満、末梢血中の好塩基球が20%未満、髄外白血病所見なし

血液学的Major寛解:

血液学的完全寛解と異なるのは、好中球数が500/mm<sup>3</sup>以上1,000/mm<sup>3</sup>未満又は血小板数が、20,000/mm<sup>3</sup>以上100,000/mm<sup>3</sup>未満

注2 細胞遺伝学的効果の判定基準

確定した細胞遺伝学的完全寛解:

4週間以上持続した細胞遺伝学的完全寛解

注3 分子遺伝学的効果の判定基準

分子遺伝学的Major寛解:

末梢血のリアルタイム定量的PCR(RQ-PCR)検査によってBCR-ABL転写産物が標準化ベースラインから3-logの減少(0.1%以下)

アレロック錠5【在】、OD錠5

【重大な副作用】

(追)

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明):劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、A1-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。



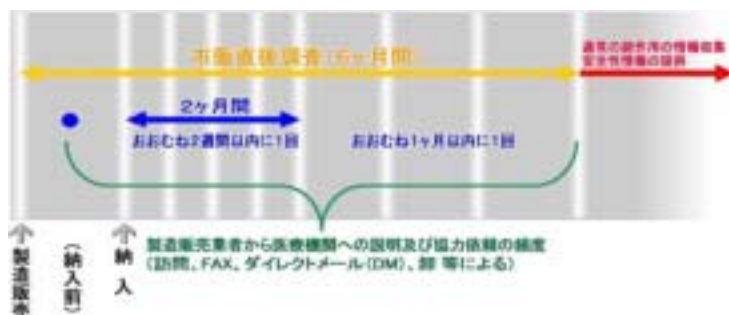
### 【3】市販直後調査対象品目（院内採用薬）

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
オルベスコ200 $\mu$ g吸入用 56 帝人ファーマ	シクレソニド	平成23年1月21日	用法 「小児」
ピダーザ注射用100mg 日本新薬	アザシチジン	平成23年3月11日	
ブラザキサカプセル75mg,110mg 日本ベーリンガーインゲルハイム	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩	平成23年3月14日	
レミニールOD錠4mg ヤンセンファーマ	ガランタミン臭化水素酸塩	平成23年3月22日	
サイモグロブリン点滴静注用25mg ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞 ウサギ免疫グロブリン	平成23年4月22日	効能 「腎移植後の急性拒 絶反応の治療」
フィニバック点滴用0.25g 塩野義製薬	ドリペナム水和物	平成23年4月22日	用量 「1日最大用量3g」
ポブスカイン0.25%注シリンジ 25mg/10mL 丸石製薬	レボピバカイン塩酸塩	平成23年4月22日	

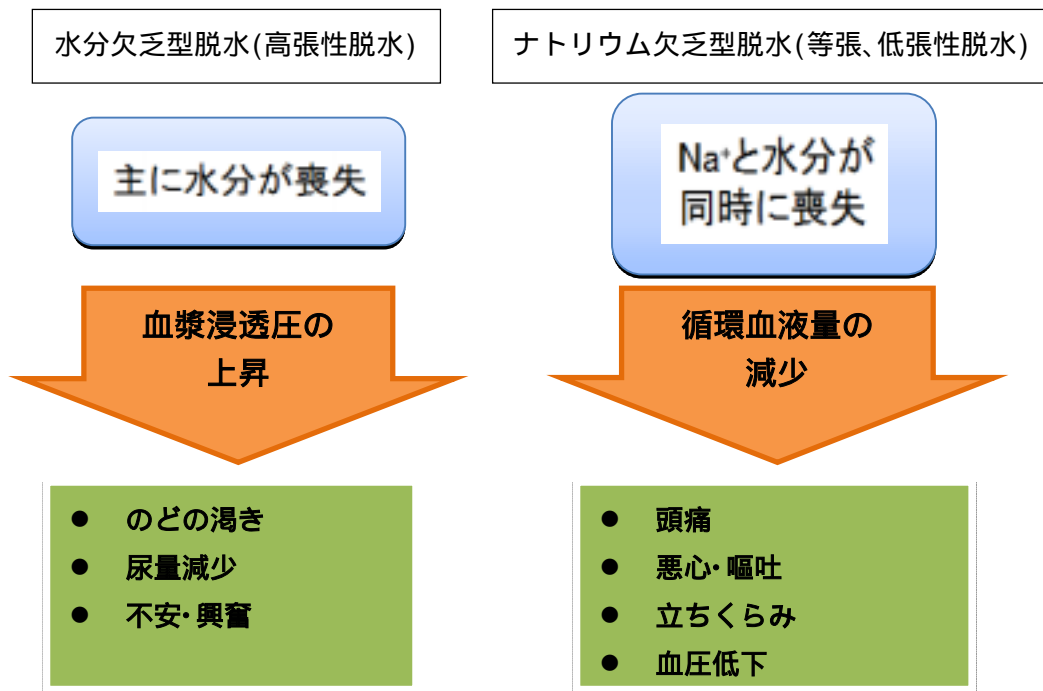
## 【4】Q&A 脱水症状について

### < 脱水症状について >

生命の維持に必要な体液量が不足している状態を「脱水」といいます。脱水は、種々の要因で起こりますが、水分とナトリウムどちらが多く失われたかによって水分欠乏型脱水(高張性脱水)と、ナトリウム欠乏型脱水(等張、低張性脱水)に大別されます。また臨床的には、両者が欠乏した混合性脱水がよく見られます。

水分欠乏性脱水では血漿浸透圧の上昇による口渇や尿量の減少などを呈し、高度の欠乏時には、精神・意識状態は、興奮状態から昏睡に至ります。

ナトリウム欠乏型脱水では、循環血液量の減少による血圧低下のため、頭痛やめまい、吐き気、立ちくらみなどの循環器症状が見られます。



(株式会社大塚製薬工場 輸液・栄養読本[水・電解質輸液編])

### < 年齢と体液 >

健康男子では体重の60%が水分であり、細胞内液に40%、細胞外液に20%分布しています。

新生児、乳児では体重に占める水分が多く、細胞内液と細胞外液の比率は成人と比べると、細胞外液の方が高いです。このように新生児や乳児では細胞外液の比率が高く、また低体重であることから、下痢や嘔吐などによる少量の水分喪失で容易に脱水に陥る恐れがあります。特に水分管理には注意を要します。

高齢者では、脂肪分や筋肉量が少なくなり、全水分量の比率は50%程度と少なくなります。特に細胞内水分量が少なく、さらに腎機能などの生態予備能も低下しているため、水分管理はより慎重に行わなければなりません。

## < 脱水症状の予防 >

- 水分補給はこまめに行うこと。
- 水分だけでなく、塩分も失った場合は、スポーツドリンクなどを飲むこと。
- 外出時、帰宅時、就寝時、起床時には水分補給をすること。
- カフェインを多く含む飲み物は、利尿作用があるので避けること。

## < 脱水症の程度と症状 >

症状や身体所見から類推する体液量の評価法として Marriott の判定法があります。

表 1. 体液量の欠乏量評価 (Marriott)

体液量の欠乏量			NaCl の欠乏量		
	体液量の欠乏量	症状		NaCl の欠乏量	症状
軽度	体重の 2%減	渇感	軽度	0.5g/kg 体重	頭痛
		体重減少			脱力感、倦怠感
中程度	体重の 6%減	粘膜乾燥	中程度	0.5 ~ 0.75g/kg 体重	眩暈
		乏尿			悪心・嘔吐
		尿量減少			起立性低血圧
高度	体重の 7 ~ 14%減	全身衰弱	高度	0.75 ~ 1.25g/kg 体重	皮膚緊張度低下
		体温上昇			末梢循環不全、血圧低下
		精神症状(幻覚、興奮)			腎機能障害
		昏睡、死亡			精神・神性症状(無関心、嗜眠)
					昏睡・死亡

(改訂第 2 版よくわかる輸液療法のすべて参照)

## < 治療法 >

体液は水分と電解質で構成されており、脱水症とは体から体液が失われた状態のことです。そのため、脱水症の治療では水分と電解質の両方を補給しなくてはなりません。

体液を補うために行う補水療法には、輸液療法と経口補水療法 (ORT) があります。脱水症状の程度が軽いものであれば、ORT での対応が可能です。全身の倦怠感や頭痛や吐き気を引き起こすほど程度がひどい場合は、輸液療法が行われます。

## < 内服用電解質剤(合剤) >

**商品名** ソリタ T 配合顆粒 3 号

**組成** 1 包(4.0g)中

塩化ナトリウム	58mg
塩化カリウム	149mg
無水リン酸二水素ナトリウム	60mg
クエン酸ナトリウム水和物	196mg
炭酸マグネシウム	14mg

**溶解後の電解質濃度 (mEq/L)**

Na <sup>+</sup>	35
K <sup>+</sup>	20
Mg <sup>2+</sup>	3
Cl <sup>-</sup>	30
Phosphate	5 (mmol/L)
Citrate <sup>3-</sup>	20

添加物としてクエン酸水和物(溶解後の Citrate<sup>3-</sup>濃度: 14mEq/L)を含むので、本剤の溶解後の Citrate<sup>3-</sup>濃度は 34mEq/L

**効能・効果** 軽症又は中等症の脱水症及び手術後の回復期における電解質の補給・維持

**用法・用量** 1 包(4.0g)を用時 100mL の水又は微温湯に攪拌溶解。

成人 1 回 100mL を 1 日数回患者の口渇に応じて経口投与。

小児には 1 回 20 ~ 100mL を 1 日 8 ~ 10 回(2 ~ 3 時間毎)経口投与。

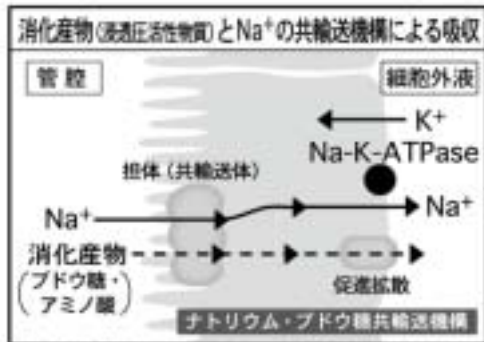
## < 経口補水療法(ORT) >

経口補水療法(ORT)とは経口補水液(ORS)を経口摂取する療法で、輸液による点滴と比較し、吸収が生理的であるため、高齢者や子供にとって負担が少ない療法です。CDC(米国疾病管理予防センター)は「小児における急性胃腸炎の治療-経口補水、維持および栄養学的療法(2003年)」ガイドラインにて軽度から中等度までの脱水状態への使用を推奨しています。

体内に入った水分の大半は小腸のナトリウム・ブドウ糖共輸送機構で吸収される(下左図参照)ため、ORS にはナトリウムとブドウ糖が一定の割合で含まれています。病者用食品として認められている ORS に「OS-1」(大塚製薬)があります。

ORS は一般的なスポーツドリンクよりも WHO ガイドラインに準じた組成となっています。動物実験における ORS の小腸からの水分吸収量は一般的なスポーツ飲料の約 5 倍であったという報告もあります。

## ORTの理論的根拠



寺脇博之, 他: Medical Practice, 2000; 17 (臨時増刊号): 111-114 (一部改変)

※ナトリウムとブドウ糖の割合は、0.3%の食塩水、かつ糖分1~2.5%が最も吸収率が良いとされる。市販されているORSはこれに基づいた組成である。

(老健 2011.2 p.77 より)



病者用食品認定の経口補水液(ORS)OS-1

(大塚製薬 HP より)

表 2.ORS 組成推奨値との比較

区分	商品名(メーカー)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	糖分 (%)
ガイドライン	WHO 推奨(2002)	75	20	1.35%
	AAP(米国小児科学会) 経口補水療法指針	40-60	20	2-2.5%
経口補水液	OS-1 (大塚製薬)	50	20	2.50%
スポーツ飲料	ポカリスエット(大塚製薬)	21	5	6.70%

(大塚製薬 HP 参照)

## 【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 23 年 6 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。

### 粉碎不可薬剤の粉碎投与

錠剤の粉碎・カプセルの開封を行うことにより、医薬品本来の製剤特性が失われる事があり、対象となる製剤の種類によっては好ましくない影響が懸念されることがあります。当院では錠剤の粉碎・カプセルの開封が問題となる製剤については、マスタで制限をかけており、処方不可能となるよう設定しています。

今回は、錠剤の粉碎・カプセルの開封による影響について記載しました。

#### < 錠剤の粉碎・カプセル剤開封に伴う主な問題点 >

製剤の物理化学的安定性に対する影響

- ・ 光に対する安定性(酸化分解など)
- ・ 温度、湿度に対する安定性(吸湿による湿潤など)
- ・ 着色、配合変化

薬物動態・薬効・副作用への影響

- ・ 腸溶性および徐放性の破壊
- ・ 吸収、バイオアベイラビリティの変化

感覚器への影響

- ・ 味、臭い(苦味・酸味・不快臭など)
- ・ 刺激感、しびれ感

(錠剤・カプセル剤粉碎ハンドブック)

#### 製剤の物理化学的安定性に対する影響

一般に、薬物の物理化学的変化に関しては、湿度・温度・光・酸素などが要因としてあげられます。吸湿によって湿潤や固化を生じて外観変化を来したり、また、光照射によりそのエネルギーを吸収して薬物分子を励起し、空気中の酸素により薬物の自動酸化を促進して着色や分解を引き起こし、その結果、力価低下や分解物を生じたりすることが知られています。吸湿性の激しい薬剤は、まず粉碎・懸濁化が可能かどうかの検討が必要です。

例) クレストール錠 2.5mg・サリグレンカプセル 30mg・エルカルチン錠 100mg など

### 薬物動態・薬効・副作用への影響

錠剤の粉砕やカプセル剤の開封など、経口製剤の剤形を破壊することは、剤皮の崩壊や薬物分子を微細化することとなり、消化管における製剤の放出や溶解に影響を与え薬物動態を変化させ、期待した治療効果が得られないばかりは副作用を発現することがあります。徐放性製剤の粉砕またはカプセル剤の開封は、急激な吸収や一過性の血中濃度上昇をもたらし、過量時の副作用発現と持続性の消失による治療への悪影響の可能性がります。徐放性製剤に関しては粉砕した場合やカプセル剤を開封した場合の薬物動態パラメーターについて十分なデータがないため、原則として粉砕・開封は避けるべきです。

例) エピプロスタット配合錠 DB(腸溶錠のため粉砕不可)

ベザトール SR 錠 200mg(徐放製剤のため粉砕不可)

グラセプターカプセル 1mg・0.5mg(徐放製剤のため脱カプセル不可)など

### 感覚器への影響

薬剤には服薬時に舌に対する苦味や刺激感、しびれ感や麻痺、あるいは不快臭など感覚器へ影響を与えるものがあります。通常はこのような影響を防止するために剤皮を施し、フィルムコート錠や糖衣錠、カプセル封入などの製剤的工夫が行われています。錠剤の粉砕・カプセル剤の開封によって剤皮が破壊され、感覚器へ悪影響を及ぼす薬剤の場合、その対策としてオブラートの使用や、ヨーグルトやゼリーに混ぜるなどの工夫があります(ただし経管投与を除く)。

例)サンリズムカプセル 50mg(苦味、舌の麻痺、食道腫瘍のおそれあり脱カプセル不可)

アクトネル錠 17.5mg(口腔咽頭刺激の可能性があるため粉砕不可)など

以上のように、粉砕・開封調剤は、薬剤の種類によっては品質保証の観点から問題となることがあります。錠剤の粉砕・カプセルの開封の可否や調剤後の安定性など、ご不明な点がございましたら、投与前に薬剤部 DI 室(内線:6108)に御連絡ください。



## 【 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.55 [http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe\\_55.pdf](http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_55.pdf)



# 2006年から2009年に 提供した医療安全情報

### 2010年にも類似事例が発生しています

番号 <sup>1)</sup>	タイトル ～内容～	2010年に報告された件数
【事例】		
No.1	<b>インスリン含量の誤認</b> ～バイアルの「100単位/mL」という表示を誤認し、過量投与に伴い低血糖をきたした事例～	1件
<p>医師は、インスリン静脈内持続投与の際、「ヒューマリンR50単位+生食 50mL(1単位=1mL) 1mL/h」と指示した。看護師Aは、「ヒューマリンR注100単位/mL 50単位」という処方箋の記載を見て「100単位/mL」を「100単位10mL」と勘違いし、「50単位は5mL」と計算した。処方箋と薬剤を看護師Bと確認したが、看護師Bは同指示の作成経験がなく、そのまま準備、開始した。3時間半後、患者の血糖値が51mg/dlであったため確認したところ、インスリン5mL(500単位)を混注していることが判明した。</p>		
No.2	<b>抗リウマチ剤(メトトレキサート)の過剰投与に伴う骨髄抑制</b> ～抗リウマチ剤(メトトレキサート)の過剰投与に伴い骨髄抑制をきたした事例～	3件
<p>医師は、関節リウマチの患者にリウマトレックスカプセルの投与を開始した。3週間分の処方をするために、週に1回3日分を入力すべきところ、曜日指定を入力し忘れ21日間連日投与の入力となった。患者には週1回の投与であると口頭で説明し、処方箋を発行した。院外薬局からも、疑義照会はなかった。薬剤師から内服方法の説明はなく、患者は処方通りにリウマトレックスカプセルを連日服用した。患者は、歯肉出血等が出現したため、自己判断で内服を中止した。主治医は、3週間後に患者が来院した際に初めて処方ミスに気付いた。(他2件、そのうち1件は医療安全情報No.45(2010年8月)第2報提供後の事例です。)</p>		
No.3	<b>グリセリン浣腸実施に伴う直腸穿孔</b> ～グリセリン浣腸に伴い直腸穿孔などをきたした事例～	5件
<p>患者の排便を施行したが、十分に努責をかけられないため、トイレ内で臀部を突き出すような姿勢でグリセリン浣腸を施行した。その後、翌朝にかけて下血を認めた。(他4件)</p>		



番号 <sup>1)</sup>	タイトル ～内容～	2010年に報告された件数
<b>【事例】</b>		
No.4	<b>薬剤の取り違え</b> ～薬剤の名称が類似していることにより取り違えた事例～	1件
<p>医師は、救急外来を受診した患者に対して、生食100mL+メチコパール1A+ノイトロロピン1Aの指示を電子カルテに入力した。薬剤師は、生食100mLとメチコパール、ノイトロジンを払い出した。看護師は、混注の際、注射指示と薬剤名が違うことに気づき、医師に確認した。医師が、バイアルを確認しないまま「それでいいよ」と言ったため、看護師は、似た名前の後発医薬品だと思い点滴に混注し、実施した。</p>		
No.5	<b>入浴介助時の熱傷</b> ～入浴介助の際、湯の温度を直前に確認しなかったことにより熱傷をきたした事例～	2件
<p>患者は、シャワーが高温の設定になっていたことに気付かず、また、シャワーヘッドが患者に直接あたる向きであることを確認しないまま、給湯レバーを上げた。約70度のお湯が患者の右肩部にかかり、熱傷を生じた。(他1件)</p>		
No.6	<b>インスリン単位の誤解</b> ～インスリンの「単位」を「mL」と誤解し、過量投与に伴い低血糖をきたした事例～	1件
<p>看護師Aは、指示のノボリンR注「4単位」を看護師Bと確認し、ツベルクリン用注射器を使って準備した。看護師Aが患者にインスリンを注射中、看護師Cは、インスリン専用注射器を使用していないことに気付いた。確認したところ、ツベルクリン用注射器に「0.4mL(40単位)」のインスリンを準備し、実施したことがわかった。</p>		
No.7	<b>小児の輸液の血管外漏出</b> ～薬剤添付文書上、輸液の血管外漏出に関する危険性の言及の有無にかかわらず、小児に対する点滴実施の際、輸液の血管外漏出により、治療を要した事例～	8件
<p>医師は、患児の左手背に24G留置針で血管確保した。その後、シーネで固定し、輸液ポンプを使用し、ソルデム3Aを35mL/hにて輸液した。看護師は、2時間毎に滴下と輸液ポンプの作動状況を確認していたが、点滴部位は包帯で覆われており観察が十分にできなかった。翌日、シーネ固定の巻き替えの際に、左上肢全体の腫脹と左手背の一部白色化を発見した。(他7件)</p>		
No.8	<b>手術部位の左右の取り違え</b> ～手術部位の左右を取り違えた事例～	5件
<p>医師Aは、右慢性硬膜下血腫の患者の画像所見を確認したが、カルテと手術申込書に「左」と記入した。手術室の外回りの看護師は、手術申し込みが「左」と記入されていたため、左だと思い込んだ。執刀医の医師Bは、右頭部の皮膚を切開すべきところ、左頭部の皮膚を切開した。(他4件)</p>		

番号 <sup>1)</sup>	タイトル ～内容～	2010年に報告された件数
<b>【事例】</b>		
No.9	<b>製剤の総量と有効成分の量の間違い</b> ～製剤の総量と有効成分の量との誤認による事例～	2件
<p>主治医は、紹介状に記載されていた「10%フェノバルビタール散 0.5g/日」を処方する際に、「mg」処方の場合には力価、「g」処方の場合には倍散で処方という院内の取り決めを知らず、「フェノバル10%500mg/日 5日分」とオーダーした。電子カルテに常用量オーバーのメッセージが出たが、医師は紹介状を再確認し、そのまま処方した。薬剤師は、当該薬品を「5g 5日分」秤量し、交付した。次の処方の際、処方鑑査で過剰投与がわかった。(他1件)</p>		
No.10	<b>MRI検査室への磁性体(金属製品など)の持ち込み</b> ～MRI検査室内への磁性体(金属製品など)の持ち込みに伴う事例～	5件
<p>医師は、技師と共に患児に磁性体がついていないか確認し、MRI検査室へ搬送した。その際、点滴スタンドが非磁性体(MRI用)か磁性体かは判別していなかった。ガントリー内部に患児が進入した際に、点滴ルートが引っ張られたため、点滴スタンドをガントリーに近づけた瞬間、点滴スタンドがMR装置に吸着した。(他4件)</p>		
No.11	<b>誤った患者への輸血</b> ～輸血用血液製剤を接続する際に、患者と使用すべき薬剤の照合を最終的に行わなかった事例～	2件
<p>患者Aに輸血用血液製剤を投与することになった。本来、輸血時は、指示オーダー、施行者、患者のネームバンドの3点を認証する運用となっていたが、患者Aにはネームバンドが付いていなかった。そのため、看護師Bはネームバンドの代わりに診察券のバーコードを用いて、患者Aから離れた場所で認証した。その後、患者Aの輸血を投与する際に、誤って隣のベッドの患者Cに輸血を開始した。投与開始直後、看護師Dが間違いに気付いた。(他1件)</p>		
No.15	<b>注射器に準備された薬剤の取り違え</b> ～手術・処置等の際、複数の注射器にそれぞれ薬剤名を表示して準備していたにも関わらず、確認を怠ったことにより、取り違えた事例～	1件
<p>看護師Aは、患者Bのヘパリンロック液を使用後、患者名、日付等を記入し冷蔵庫のトレイに保管した。看護師Cは患者Dのヘパリンロック液を使用後、同じトレイに保管する際、患者Bのヘパリンロック液残液を患者Dのものと思い込み、名前を確認せず廃棄し、患者Dのヘパリンロック液をトレイに保管した。看護師Aは、患者Bの輸液終了後、冷蔵庫のトレイに残っていたヘパリンロック液の患者名を確認せず1mL弱注入した。その際、保管した残量と違う事に気付いた。</p>		



番号 <sup>1)</sup>	タイトル ～内容～	2010年に報告された件数
【事例】		
No.17	<b>湯たんぽ使用時の熱傷</b> ～湯たんぽを使用した際、熱傷をきたした事例～	2件
看護師は、カバーに入れ、スタオルを巻いた湯たんぽを準備し、患者の下肢を温めた。夜間、患者が下肢の痛みを訴え、看護師が確認すると約2cmの水疱が形成されていた。(他1件)		
No.19	<b>未滅菌の医療材料の使用</b> ～誤って未滅菌の医療材料を準備・使用した事例～	2件
看護師Aは、滅菌済の専用台車を滅菌前のものと思い、滅菌後に色に変色するシールを貼付した未滅菌のコンテナを搭載した。その後、看護師Bは滅菌済の専用台車を清潔区域に運び入れ、シールの色の变化の確認を行わず、コンテナを収納した。手術前日、委託職員が物品の準備を行った際も、シールの確認をしなかった。手術当日、器械出し看護師Cは、手術室内に準備してあったコンテナのシールの色を確認せず開封した。看護師Dは、コンテナ内にあった定数表を手術室の壁に貼付したが、その際にもシールを確認しなかった。手術開始1時間後、外回り看護師Eは、定数表の用紙が滅菌済の状態に変化していないことに気づき、定数表の裏に貼付されていたシールの色を確認したところ、コンテナが滅菌されていないことが判明した。(他1件)		
No.20	<b>伝達されなかった指示変更</b> ～関連する部署に指示変更が伝わらなかったため、変更前の指示が実施された事例～	5件
患者は、化学療法目的で入院中、白血球減少症治療薬を注射していた。白血球の増加がみられたため、医師は中止の指示を出したが、処方箋の中止処理を行わなかった。看護師は、前日の白血球の増加は確認していたがオーダーは確認せず、処方箋と薬剤が存在していたため、「注射がある」と思い込み実施した。実施サインを入力する際に、中止であることに気付いた。(他4件)		
No.22	<b>化学療法の治療計画の処方間違い</b> ～化学療法の際、治療計画を間違えて投与した事例～	1件
放射線治療を行っていた食道癌の患者に対し、化学療法のハンドブックのプロトコルを参考に、主治医が化学療法の注射薬の処方を行った。1、2週連続で投与するプロトコルの予定であったが、1週と5週で行うプロトコルの用量を参照し、2週間連続して投与した。他科の医師から薬剤量が多いと指摘を受け、間違いに気付いた。		
No.23	<b>処方入力の際の単位間違い</b> ～処方入力の際、薬剤の単位を間違えたことにより過量投与した事例～	4件
朝の採血でカリウムが高値であったため、グルコース・インスリン療法を予定した。医師は、ヒューマリンRをオーダーする際に単位を確認せず、「8単位」にするところを誤って「8mL」とした。担当看護師は、インスリンは初めて使用する薬剤であり、投与量について知識がないまま準備、投与した。その後、低血糖を認め、オーダー間違いに気付いた。(他3件)		

番号 <sup>1)</sup>	タイトル ～内容～	2010年に報告された件数
<b>【事例】</b>		
No.24	<b>人工呼吸器の回路接続間違い</b> ～人工呼吸器の回路接続を間違えた事例～	1件
<p>手術室から気管挿管し帰室した患者に、医師はMEが組み立てた人工呼吸器を装着した。翌日、加湿器の蒸留水は減少していたが、回路内に水滴が付着していなかった。回路を点検したところ、回路の吸気と呼気が反対に組み立てられていることに気付いた。</p>		
No.27	<b>口頭指示による薬剤量間違い</b> ～口頭指示の際、薬剤の単位や量、希釈の条件を明確に伝えなかったため、薬剤量を間違えた事例～	6件
<p>看護師は、ベンタジンを1/2Aを準備した後、「ドルミカム2mLと生理食塩水8mLで10mLにして下さい」と指示を受け準備を行った。その後、医師から「ベンタジン1/2A静注」と指示があり、看護師は復唱して実施した。次に、医師が「ドルミカム2mL」と指示した際、看護師は指示を聞き漏らしたが、復唱せずにドルミカムを注射した。医師が「何mL入れているのか」と質問した時には、既に8mL注入していた。(他5件)</p>		
No.29	<b>小児への薬剤10倍量間違い</b> ～小児に対する処方の際、薬剤量を10倍間違え、過量投与した事例～	2件
<p>医師は、オーダリングシステムでテグレートールを25mg/日で処方するところ、250mg/日と入力した。薬剤師は薬剤鑑査時、処方量が多いと認識していたが、専門医であれば使用する量と判断し医師に問い合わせず調剤した。次の受診時、テグレートール(CBZ)の血中濃度が高値であったが、医師は過量に気付かず、次回の処方を半分量の125mgとして処方した。処方変更後も患者の既気が続いている為、医師がオーダーを見直したところ10倍量のテグレートールを投与していたことに気付いた。(他1件)</p>		
No.30	<b>アレルギーの既往がわかっている薬剤の投与</b> ～診療録の決められた場所に薬物アレルギー情報の記載がなかったため、禁忌薬剤を投与した事例～	9件
<p>患者は、頭痛に対し鎮痛剤を希望した。看護師は、当直医に報告し、カルテを確認しながら病名等を伝えた。この際、禁忌薬剤欄に記載はなく、カルテの枠外に「AIA」(アスピリン喘息)と記載され赤丸表記してあったが伝えなかった。当直医は、常備薬のロキソニンの服用を指示し、看護師は与薬した。(他8件)</p>		

番号 <sup>1)</sup>	タイトル ～内容～	2010年に報告された件数
<b>【事例】</b>		
No.32	<b>ウォータートラップの不完全な接続</b> ～人工呼吸器回路のウォータートラップのカップの接続が不完全であったため、患者の呼吸状態が一時悪化した事例～	1件
<p>患者に使用していたサーボ900Eのウォータートラップの貯留水を廃棄し再接続した後、ウォータートラップを下方に引いて接続を確認した。1時間後、心電図モニターのアラームで訪室した。患者にチアノーゼを認め、人工呼吸器の分時換気量が「0」を示していた。他の人工呼吸器に交換したところ、患者の状態は改善した。最初に使用していた呼吸器の吸気側のウォータートラップは外観に問題は無いように見えたが、触ると接続が不完全な状態であった。</p>		
No.33	<b>ガベキサートメシル酸塩使用時の血管外漏出</b> ～ガベキサートメシル酸塩を投与する際、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」に記載されている濃度を超えて使用し、輸液が血管外へ漏出した事例～	2件
<p>CVカテーテルが入らず、前日より使用していた左前腕の点滴の確認が不十分なまま、レミナロン1000mgを5%ブドウ糖250mlに溶解した輸液を投与した。投与中、刺入部の変化はなかったが、3時間後、右手に新しいライン確保ができたため、レミナロンをつなぎ変えた。翌日、左前腕部の皮膚が黒色に変化し、その後、壊死した。添付文書によると「末梢血管から投与する場合、レミナロン100mgあたり50mL以上で点滴静注することが望ましい」と記載があった。(他1件)</p>		

1)の番号は、医療安全情報の提供番号を示しています。

◆上記タイトルの未掲載事例につきましては、平成22年年報に掲載いたします。

※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、当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、医療事故の発生予防、再発防止のために作成されたものです。当事業の趣旨等の詳細については、当機構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、その内容を客実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.jqhc.or.jp/html/index.htm>