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２４年５月２９日

NO.227

目次

【1】 医薬品･医療機器等安全性情報NO.290 ---------- P1
*輸血用血液製剤の遡及調査について
*医薬品による重篤な皮膚障害について
*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) ---------- P20

【3】 市販直後調査対象品目(院内採用薬) ---------- P34

【4】 Q&A　H_2受容体拮抗薬について ---------- P36

【5】 インシデント事例からの注意喚起 ---------- P39

【6】 医薬品に関わる医療安全情報 ---------- P41

薬剤部HP(http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/index.htm)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)

＊詳細はPMDA(医薬品医療機器総合機構)HP　http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI290.pdf

1

輸血用血液製剤の遡及調査について

1. はじめに

近年，輸血による肝炎ウイルス等の感染リスクは，高感度検査の導入等により大幅に減少しましたが，献血者がウインドウ期*にある場合には，感染リスクを完全には排除できません[1, 2, 3]。したがって，輸血を受けた患者（受血者）に対して，医療機関が輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」（改定版）[4]に従って実施し，輸血による感染の早期発見・早期治療に結びつけることが重要です。

本稿では，輸血による肝炎ウイルス感染が起きた場合に，その健康被害を最小化するために行われる輸血用血液製剤の遡及調査を概説し，受血者で肝炎ウイルス感染が疑われた場合に，医療機関から日本赤十字社に対して速やかにご報告いただくことが重要であること，また，日本赤十字社から医療機関に対して遡及調査の連絡があった場合は，病原体混入の疑いがある輸血用血液製剤が使用されたことを意味するため，医療機関において患者の健康状態の確認や，血液検査を速やかに実施していただく必要があることについて，具体的事例（事例1～3）を示しながら概説します。

*ウインドウ期： 肝炎ウイルス等感染のごく初期には核酸増幅検査（NAT）によっても検出できないごく微量のウイルスが存在する時期（NATのウインドウ期）があり，この時期に献血された血液が感染源となる場合があります。なお，現在，献血時のスクリーニング検査として，NATは20人分の献血血液をまとめて検査する方法が行われていますが，仮に1人分の献血血液だけで検査（個別NAT）を実施しても，ウインドウ期の検出感度以下のごく微量存在するウイルスを検出することはできません。

2. 輸血用血液製剤の遡及調査とその必要性について

日本赤十字社による輸血用血液製剤の遡及調査とは，輸血用血液製剤が病原体に汚染されていることが疑われた際に，同一献血者から製造された血液製剤を遡って調査し，感染と輸血用血液製剤との因果関係を科学的に分析・評価することで，調査の発端となる情報により，次の2通りの場合があります[5]。

①医療機関発の場合

医療機関において感染が疑われ，同一献血者の献血から製造された血液製剤等へのウイルス混入の可能性が疑われる場合

②献血者発の場合

献血時の検査により感染が判明し，同一者に過去の献血歴があり，過去に製造した血液製剤等へのウイルス混入の可能性が疑われる場合

遡及調査を行うことにより，輸血による感染の拡大を防ぐことができます。医療機関においては，輸血による感染が疑われた場合に，日本赤十字社に速やかに報告することや，日本赤十字社からの連絡を受けた場合に，受血者の健康状態を速やかに確認することで，遡及調査にご協力いただき，感染の拡大防止に協力いただくことが重要です。

3. 遡及調査事例にみる迅速な調査実施の重要性について

受血者における輸血前後の検査の結果，輸血による肝炎ウイルス感染が疑われた場合，医療機関においては，患者に対して適切な対応を行うと同時に，日本赤十字社に速やかに報告し，検査結果・健康情報・輸血前後の保管検体（血清又は血漿）を提供いただくよう協力をお願いしています[5)]。

医療機関から日本赤十字社に対して，輸血による肝炎ウイルス感染の報告がなされると，日本赤十字社は，因果関係の調査のために，疑われた献血血液の保管検体を用いて個別にNATを実施しますが，その結果を待たずに同一献血者の血液を原料として同時に製造された輸血用血液製剤（同時製造品）を確認し，医療機関への供給前であれば供給を停止し(事例1)，同時製造品が既に医療機関へ供給後で未使用の場合には回収を行います。また，同様の状況で，疑われた献血血液の保管検体を用いたNATが陽性であり，かつ同一献血者が複数回の献血を行っていた場合，同時製造品ばかりでなく，その献血者に由来する輸血用血液製剤の供給を停止します（事例2)。

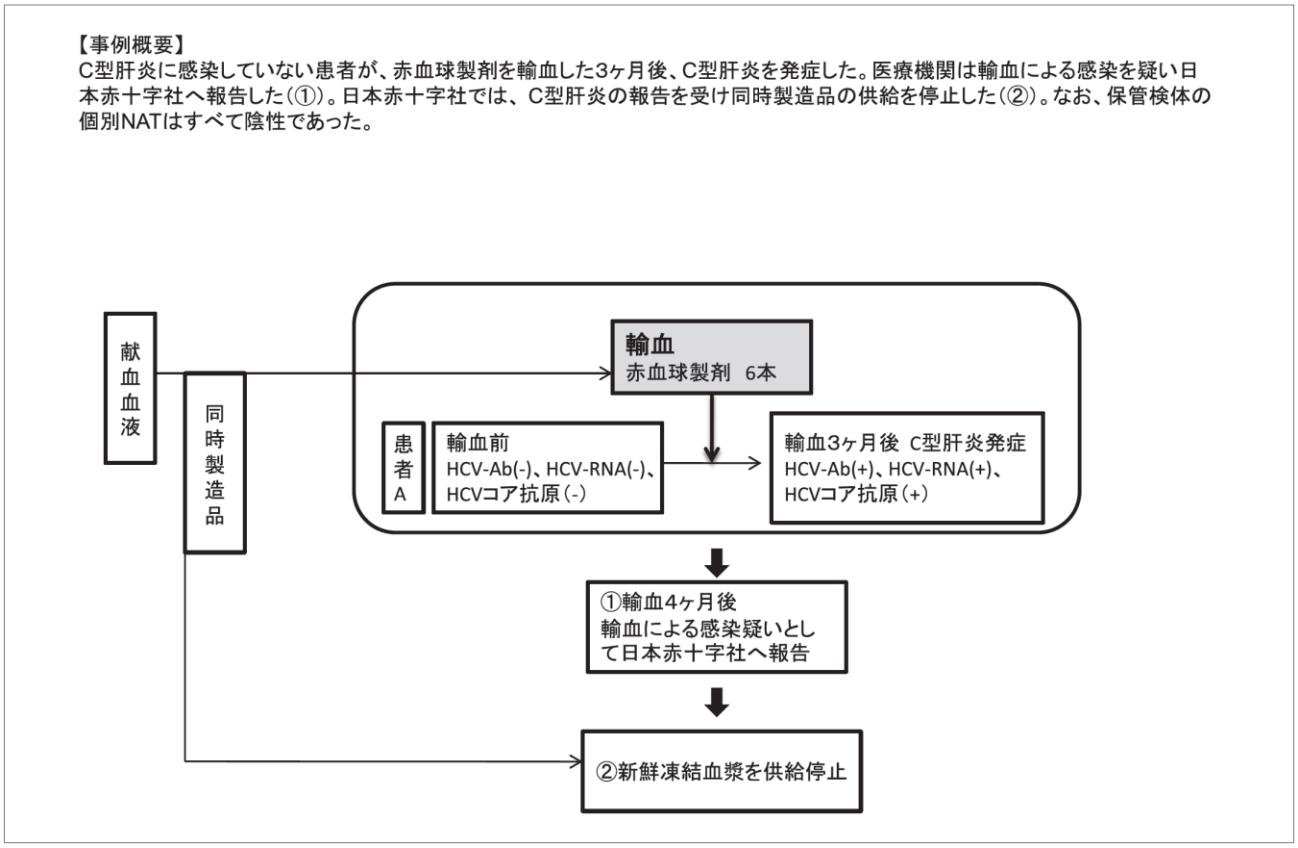
医療機関から速やかな報告がなされることで，他の患者に対する新たな感染を未然に防ぐことが期待できます。仮に，同時製造品が既に患者に使用されていた場合であっても，当該患者での輸血後の肝炎ウイルス感染の有無について調査（受血者調査）を実施することで，感染の早期発見・早期治療に結びつけることが期待できます。

一方，医療機関から日本赤十字社に対する輸血による感染症疑いの報告が遅れると，他の患者に対する新たな感染を防げない状況が考えられます[6)]。

このように，医療機関発の遡及調査は更なる感染被害の拡大を防止する観点から極めて重要です。

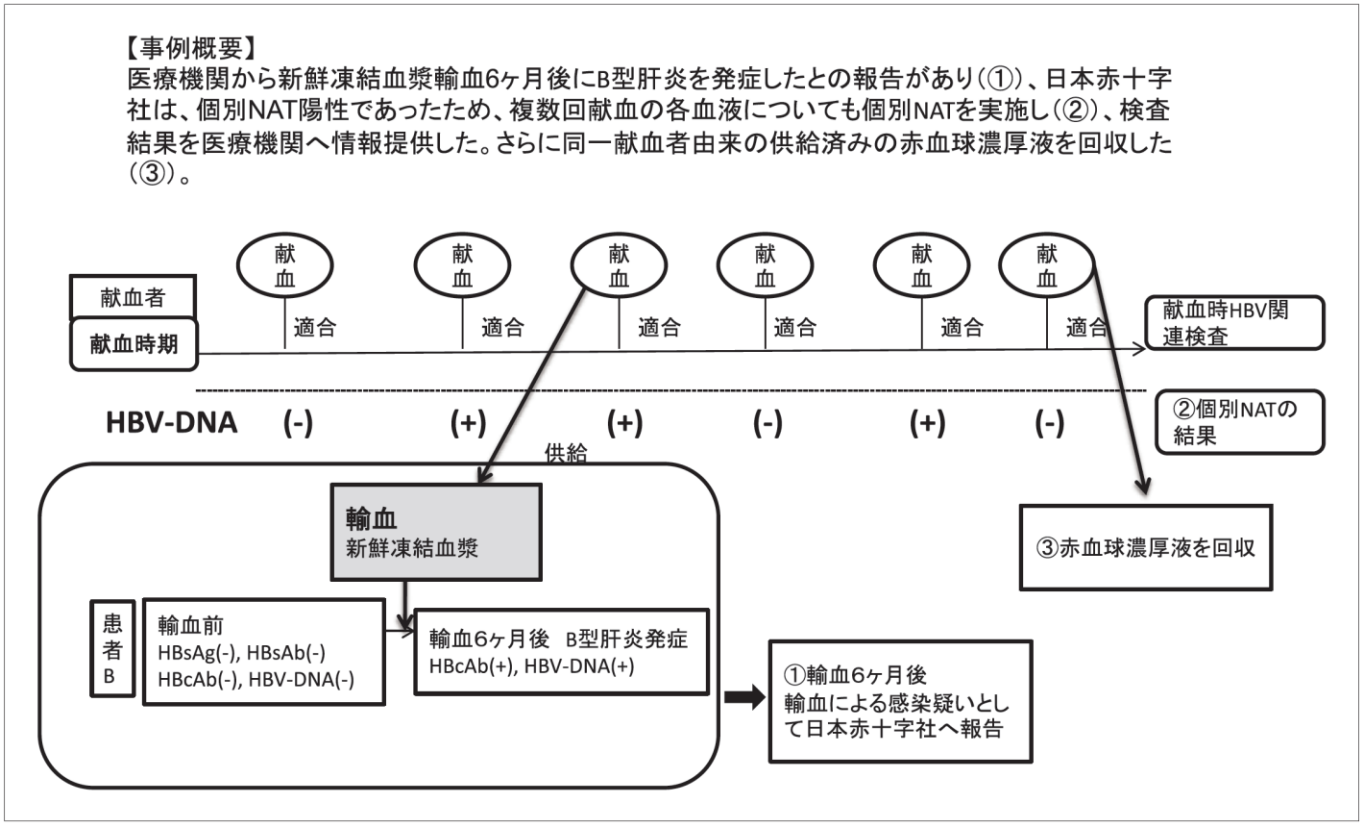
＜事例 1＞

輸血を受けた患者 A が C 型肝炎を発症したことが日本赤十字社に報告されたため，同時製造品である新鮮凍結血漿の供給が停止され，病原体混入疑いのある製剤の使用を未然に防ぐことができた事例。



＜事例2＞

輸血を受けた患者BがB型肝炎を発症したことが日本赤十字社に報告されたため，同一献血者のその後の献血由来の赤血球濃厚液を回収し，病原体混入疑いのある製剤の使用を未然に防ぐことができた事例



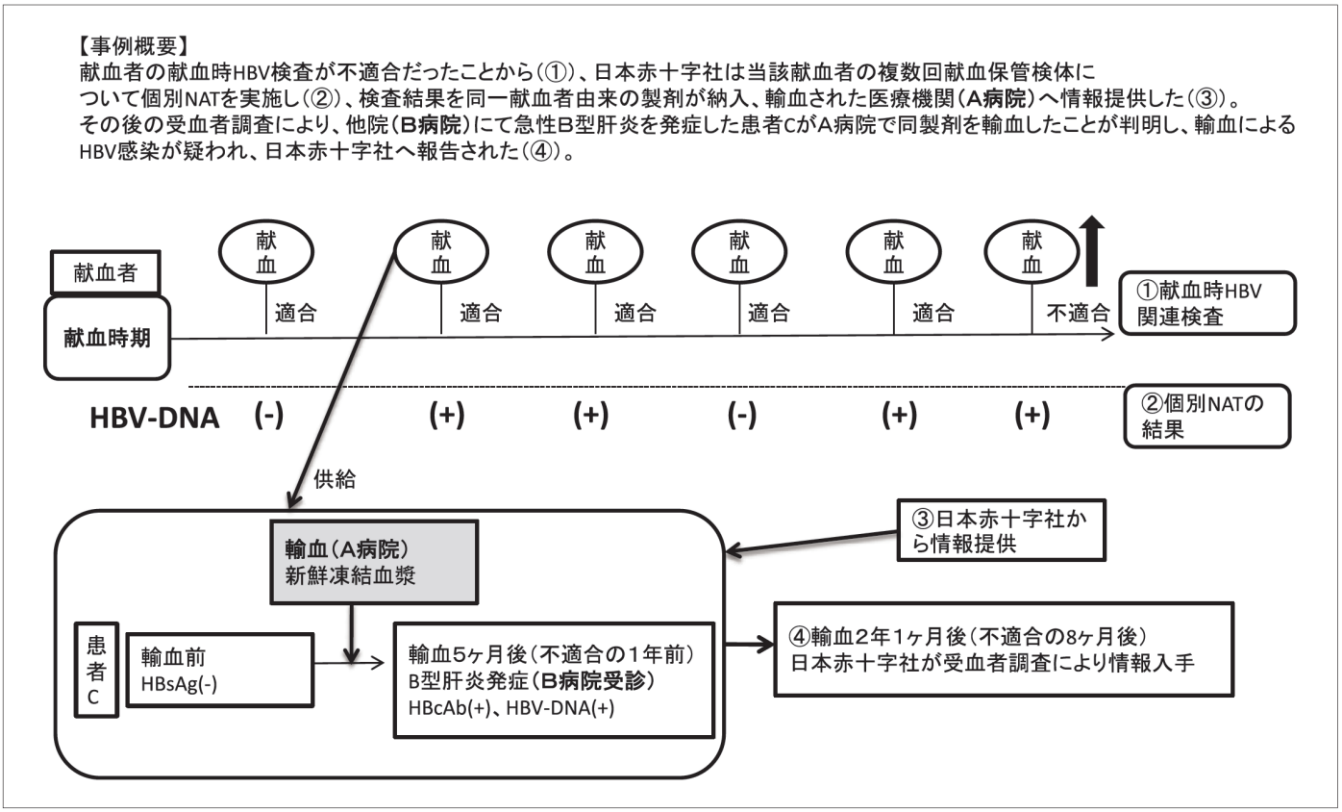
なお，平成 24 年 3 月の「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の改正により，医療機関において輸血による HBV 及び HCV 感染が疑われる症例の報告があった場合で，疑われた献血血液の献血者がその後に献血に来られていない場合には，因果関係を明らかにするために，献血者に再検査を依頼します。その結果，輸血による感染の疑いが否定される事例もありますので，輸血以外の感染経路についても考慮する必要があります。

医療機関からの報告がきっかけとなる場合（事例 1，2）以外にも，遡及調査が必要となる場合があります。これは，献血時に行う肝炎ウイルスに関するスクリーニング検査で不適合となった献血者が，過去にも献血を行っていた場合です。この場合，過去にこの献血者の血液を用いて製造された輸血用血液製剤は，ウインドウ期等スクリーニング検査の検出限界以下であったために検査適合となった可能性があります。したがって，複数回献血者で検査不適合となった場合には，この献血者からの過去の献血血液の供給を停止するとともに，過去に製造した輸血用血液製剤を投与された患者を対象に受血者調査が行われることになります（事例 3）

＜事例 3：献血者の検査結果から病原体混入疑いが判明し遡及調査が実施された例＞

献血時の検査結果から血液製剤の原料として不適合が判明した事例で，同一献血者が過去にも献血を行っていたため，病原体混入疑いのある製剤の供給が停止され，以降の感染拡大を防止した事例。

一方，遡及調査の結果，輸血を受けた医療機関（A 病院）とは別の医療機関（B 病院）で急性肝炎の治療を受けていた患者 C について，輸血により B 型肝炎ウイルスに感染した可能性が高いことが確認されましたが，仮に患者 C の輸血 5 ヶ月後に肝炎ウイルス感染の疑いが判明した時点で医療機関から日本赤十字社に報告されていた場合には，より早期に製剤の供給が停止された可能性が考えられます。転院等により，患者のフォローアップが困難な状況もありますが，医療機関の積極的な協力，連携により，疑わしい製剤の早期供給停止が期待できます。



4. 遡及調査へのご協力のお願い

このように輸血を行った患者で肝炎ウイルスの感染が疑われた場合には，医療機関から日本赤十字社に速やかにご報告いただくことが非常に重要です。また，日本赤十字社から医療機関に対して遡及調査の連絡があった場合は，病原体混入の疑いがある輸血用血液製剤が使用されたことを意味するため，医療機関において患者の健康状態の確認や血液検査を実施していただくことが必要です。

しかしながら，実際に遡及調査を行う際の受血者調査において，日本赤十字社が感染の有無について情報を得ることができない場合が少なくありません。

患者の転居･転院等，やむをえない状況により，輸血後のフォローアップが困難な場合があると考えられますが，輸血後の肝炎ウイルス感染に注視いただき，感染が疑われた場合には速やかに日本赤十字社へ報告をお願いします。

また，日本赤十字社から遡及調査の連絡があった場合は，受血者の輸血前後の検査結果などを確認・評価し，必要に応じて受血者へ連絡し，受診の必要性を説明いただきますよう，お願いします。

〈参考文献〉

1) B 型肝炎について（一般的な Q&A）平成 20 年 4 月改訂（改訂第 3 版）
http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_btype.html

2) C 型肝炎について（一般的な Q&A）平成 20 年 4 月改訂（改訂第 7 版）
http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_ctype.html

3) 平成 22 年版血液事業報告　第三章 血液製剤の安全対策について＜感染症等の検査＞
http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/2i/dl/index-z.pdf

4) 「「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の一部改正について」（平成 24 年 3 月 6 日付け薬食発 0306 第 4 号厚生労働省医薬食品局長通知）
http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5.html

5) 「「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について」（平成 24 年 3 月 6 日付け薬食発 0306 第 3 号厚生労働省医薬食品局長通知）

http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5.html

6) 「輸血による肝炎ウイルス等への感染が疑われた場合の対応についてのお願い」(平成 23 年 3 月 2 日付け薬食安発 0302 第 1 号・薬食血発 0302 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・血液対策課長通知)
http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5anzen7.html

2

医薬品による重篤な皮膚障害について

１．はじめに

医薬品の副作用として皮膚障害が発現することはよく知られており，重篤なものとして，スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：Stevens-Johnson Syndrome，以下「SJS」という。）及び中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis，以下「TEN」という。）があります。

SJS，TENについては，医薬品・医療機器等安全性情報No.163（平成12年11月号），No.177（平成14年5月号），No.203（平成16年7月号），No.218（平成17年10月号）及びNo.261（平成21年9月号）において，その病態等を説明しているとともに，平成9年4月1日から平成21年7月31日までに厚生労働省に報告された副作用報告の状況等を紹介してきました。

平成21年9月の紹介から2年半の副作用報告が集積されましたので，平成24年1月31日までに報告されたSJS・TENの報告状況等について紹介します。

２．スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群），中毒性表皮壊死症について

SJSは，発熱（38℃以上）を伴う口唇，眼結膜，外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で，しばしば水疱，表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認めます。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられています。一方，TENは，広範囲な紅斑と，全身の10%を超える水疱，表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め，発熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い，医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされています[1)]。これらの発生頻度は，人口100万人当たり各々年間1～6人，0.4～1.2人）と極めて低いものの，発症すると予後不良となる場合があり，皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残すことがあります。

SJS及びTENの推定原因医薬品は，抗生物質製剤，解熱鎮痛消炎剤，抗てんかん剤，痛風治療剤，サルファ剤，消化性潰瘍用剤，催眠鎮静剤，抗不安剤，精神神経用剤，緑内障治療剤，筋弛緩剤，高血圧治療剤など広範囲にわたりますが，これ以外の医薬品によっても発生することも報告されています[2, 4-7)]。

また，カルバマゼピンによる重症薬疹と遺伝子多型については，医薬品・医療機器等安全性情報No.285（平成23年11月号）で紹介していますので参照してください。

３．平成21年8月1日から平成24年1月31日までの副作用報告について

平成21年8月1日から平成24年1月31日までの期間に製造販売業者から報告されたSJS及びTENの副作用報告数は1505例（この期間に報告された全副作用報告数82261例の1.8%）であり，医療用医薬品が被疑薬として報告されたのは1410例（この期間に報告されたSJS及びTENの副作用報告数の93.7%）で，一般用医薬品が

被疑薬として報告されたのは95例（この期間に報告されたSJS及びTENの副作用報告数の6.3%）でした。

転帰については，回復又は軽快が857例（56.9%），報告時点で未回復が48例（3.2%），後遺症ありが31例（2.1%），死亡が131例（8.7%），転帰不明等が438例（29.1%）でした。

今回の2年半の報告数を，医薬品・医療機器等安全性情報No.261で紹介した平成17年10月1日から平成21年7月31日までの約4年間の報告数と比較してみると，年間当たりの報告数については大きな差は見られませんでした（表1）。

SJS・TENの被疑薬として報告があった医薬品は265成分であり，報告数の多い医薬品を成分別及び薬効分類別に表2及び表3に示します。なお，報告数の多寡については，各医薬品の販売量が異なること，また，使用法，使用頻度，併用医薬品，原疾患，合併症等が症例により異なるため，単純に比較することはできないことに留意してください。

表1　SJS・TENとして報告された副作用報告数と転帰（専門家により医薬品と因果関係が否定的と評価された報告も含む）

期間	区分	SJS・TENとして報告された副作用報告数（副作用報告全体に占める比率）［年当たりの平均報告数］	SJS・TENとして報告された副作用報告の転帰別報告数（SJS・TENの副作用報告に占める比率）［年当たりの平均報告数］				
			回復・軽快	未回復	後遺症	死亡	転帰不明等
H21.8.1～H24.1.31（2年6ヵ月）	医薬品全体	1505例（1.8%）	857例（56.9%）	48例（3.2%）	31例（2.1%）	131例（8.7%）	438例（29.1%）
		［602例/年］	［342.8例/年］	［19.2例/年］	［12.4例/年］	［52.4例/年］	［175.2例/年］
	うち一般用医薬品	95例	52例（54.7%）	4例（4.2%）	2例（2.1%）	3例（3.2%）	34例（35.8%）
H17.10.1～H21.7.31（3年10ヵ月）	医薬品全体	2370例（2.2%）	1373例（57.9%）	85例（3.6%）	84例（3.5%）	239例（10.1%）	589例（24.9%）
		［618.3例/年］	［358.2例/年］	［22.2例/年］	［22.0例/年］	［62.3例/年］	［153.7例/年］
	うち一般用医薬品	146例	90例（61.6%）	5例（3.4%）	11例（7.5%）	3例（2.1%）	37例（25.3%）

表２　報告数の多い医薬品（成分別）

医薬品名	報告数（例）
アロプリノール	107
ラモトリギン	101
カルバマゼピン	86
アセトアミノフェン	54
ロキソプロフェンナトリウム水和物	49
メシル酸ガレノキサシン水和物	32
レボフロキサシン水和物	29
サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	29
ジクロフェナクナトリウム	29
セレコキシブ	28

表３　報告数の多い医薬品（薬効分類別）

	薬効分類名	報告数（例）
医薬品全体	抗てんかん剤	257
	解熱鎮痛消炎剤	235
	抗生物質製剤	229
	痛風治療剤	108
	腫瘍用薬	105
	総合感冒剤	83
	合成抗菌剤	81
	消化性潰瘍用剤	67
うち一般用医薬品	総合感冒剤	54
	解熱鎮痛消炎剤	35
	複合胃腸剤	1
	漢方製剤	1
	ビタミンB_1剤	1
	その他の滋養強壮薬	1
	健胃消化剤	1
	鎮咳剤	1

４．まとめ

SJS，TEN は，その発生はまれではあるものの，いったん発症すると多臓器障害の合併症等により致命的な転帰をたどることがあり，更に皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残したりするなど，重篤な副作用疾患です。

医薬品投与後に高熱を伴う発疹等が生じて SJS，TEN の発症を疑った場合には，被疑薬の投与を中止するとともに，速やかに皮膚科の専門医へ紹介することが重要であり，本症と診断した場合は，直ちに入院させた上で，眼科や呼吸器科などとチーム医療を行う必要があります。

このため，報告数の多い抗てんかん剤，解熱鎮痛消炎剤，抗生物質製剤，痛風治療剤，腫瘍用薬，総合感冒剤，合成抗菌剤，消化性潰瘍用剤等の医薬品を投与又は販売する際には，患者へその初期症状について説明を行い，初期症状を認めたときには速やかに受診するよう適切に注意喚起することが望まれます。また，まれとはいえ，これら以外の医薬品でも起こる可能性がありますので，注意が必要です。

なお，SJS，TEN の初期症状，臨床経過，治療法などに関する詳細な情報については，医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）に掲載されている重篤副作用疾患別対応マニュアルの「スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）」[8] 及び「中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）」[9]，並びに「PMDA からの医薬品適正使用のお願い」にまとめられていますのでご活用ください。

・重篤副作用疾患別対応マニュアル
http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html

・PMDA からの医薬品適正使用のお願い

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/tekisei_pmda.html

〈参考文献〉

1) Assier H et al. : Erythema Multiforme With Mucous Membrane Involvement and Stevens-Johnson Syndrome Are Clinically Different Disorders With Distinct Causes. Arch. Dermatol. 131 : 539-543 (1995)

2) Roujeau J-C et al. : Medication Use and The Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. N.Engl. J. Med. 333 : 1600-1607 (1995)

3) Rzany B et al. : Epidemiology of Erythema Exsudativum Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome andToxic Epidermal Necrolysis in Germany (1990-1992) : Structure and Results of a Population Based Registry. J.Clin. Epidemiol. 49 : 769-773 (1996)

4) 相原道子, 池澤善郎：本邦における Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討－TEN 生存例及び Stevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討－, 日皮会誌, 109 (11) : 1581-1590 (1999)

5) 南光弘子：本邦における Toxic Epidermal Necrolysis 126 例の臨床的解析－輸血後 GVHD との鑑別は可能か否か－, 45 : 571-578 (1991)

6) 高橋隆一監修：臨床医が書いた薬の重大な副作用がわかる本－患者が気づく副作用症状－, エルゼビア・ジャパン (1998)

7) 伊崎誠一：「TEN (中毒性表皮壊死融解症)」, 川越クリニカル・カンファレンス, KCC シリーズ, No.39 (1998)

8) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）(2006)

9) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル「中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）」 (2006)

3
重要な副作用等に関する情報

平成 24 年 3 月 19 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 アセトアミノフェン含有製剤

❶アセトアミノフェン，トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン

販売名(会社名)	アセトアミノフェン カロナール錠200，カロナール細粒50%（昭和薬品化工） アセトアミノフェン坐剤小児用100mg，同坐剤小児用200mg（田辺三菱製薬） トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン トラムセット配合錠（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	解熱鎮痛消炎剤
効能･効果	アセトアミノフェン （経口剤） 1. 下記の疾患並びに症状の鎮痛 頭痛，耳痛，症候性神経痛，腰痛症，筋肉痛，打撲痛，捻挫痛，月経痛，分娩後痛，がんによる疼痛，歯痛，歯科治療後の疼痛，変形性関節症 2. 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む） 3. 小児科領域における解熱・鎮痛 （坐剤） 小児科領域における解熱・鎮痛 トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 非がん性慢性疼痛 抜歯後の疼痛

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用(重大な副作用)]

<u>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），急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。</u>

間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常等が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT，血清マーカー等の検査を実施すること。異常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。
間質性腎炎，急性腎不全：間質性腎炎，急性腎不全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。

❷サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

販売名(会社名)	PL配合顆粒（塩野義製薬）
薬効分類等	総合感冒剤
効能･効果	感冒若しくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和 鼻汁，鼻閉，咽・喉頭痛，頭痛，関節痛，筋肉痛，発熱

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》
[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），急性汎発性発疹性膿疱症，剥脱性皮膚炎：このような副作用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11月25日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・急性汎発性発疹性膿疱症：4例（うち死亡0例）
・間質性肺炎：2例（うち死亡0例）
・間質性腎炎関連症例：6例（うち死亡0例）
関係企業が推計したおおよその年間使用者数（合計）：延べ約6230万人（平成23年1月～ 12月）
販売開始：❶昭和33年1月（アセトアミノフェン）
平成23年7月（トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン）
❷昭和37年2月（PL配合顆粒）

2 シベンゾリンコハク酸塩

販売名(会社名)	シベノール錠50mg（アステラス製薬）
薬効分類等	不整脈用剤
効能･効果	下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか，又は無効の場合 頻脈性不整脈

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》
[用法・用量に関連する使用上の注意]
高齢者では，肝・腎機能が低下していることが多く，また，体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい

ので，少量（例えば 1 日 150mg）から開始するなど投与量に十分に注意し，慎重に観察しながら投与すること。
［重要な基本的注意］
本剤の投与中は，臨床検査（血液検査，肝・腎機能検査，血糖検査等）を定期的に行い，必要に応じて適宜本剤の血中濃度を測定すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと。特に高齢者及び腎機能障害患者では，血中濃度上昇により低血糖が，また，基礎心疾患のある患者では，心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって肝・腎障害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こと。
本剤は心臓ペーシング閾値を上昇させる場合があるので，恒久的ペースメーカー使用中，あるいは一時的ペーシング中の患者に対しては十分注意して投与すること。また，ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペーシング閾値を測定すること。異常が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止すること。

3 トリクロホスナトリウム，抱水クロラール

❶トリクロホスナトリウム

販売名(会社名)	トリクロリールシロップ10%（アルフレッサファーマ）
薬効分類等	催眠鎮静剤，抗不安剤
効能･効果	不眠症 脳波・心電図検査等における睡眠

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》
［重要な基本的注意］
呼吸抑制等が起こることがあるので患者の状態を十分観察すること。特に小児では呼吸数，心拍数，経皮的動脈血酸素飽和度等をモニタリングするなど，十分に注意すること。
抱水クロラールは，本剤と同様に生体内で活性代謝物であるトリクロロエタノールとなるため，併用により過量投与になるおそれがあるので注意すること。
［副作用（重大な副作用）］
無呼吸，呼吸抑制：無呼吸，呼吸抑制が起こることがあり，心肺停止に至った症例も報告されているので，呼吸状態の観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
［小児等への投与］
無呼吸，呼吸抑制が起こり，心肺停止に至った症例も報告されているので，特に慎重に投与及び観察をすること。

❷抱水クロラール（坐剤，注腸用キット製剤）

販売名(会社名)	エスクレ坐剤「250」，同坐剤「500」（久光製薬）
薬効分類等	催眠鎮静剤，抗不安剤
効能･効果	理学検査時における鎮静・催眠 静脈注射が困難なけいれん重積状態

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》
［重要な基本的注意］
呼吸抑制等が起こることがあるので患者の状態を十分観察すること。特に小児では呼吸数，心拍数，経皮的動脈

血酸素飽和度等をモニタリングするなど，十分に注意すること。
トリクロホスナトリウムは，本剤と同様に生体内で活性代謝物であるトリクロロエタノールとなるため，併用により過量投与になるおそれがあるので注意すること。
［副作用（重大な副作用）］
無呼吸，呼吸抑制：無呼吸，呼吸抑制が起こることがあり，心肺停止に至った症例も報告されているので，呼吸状態の観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
［小児等への投与］
無呼吸，呼吸抑制が起こり，心肺停止に至った症例も報告されているので，特に慎重に投与及び観察をすること。

4 メトホルミン塩酸塩（1日最高投与量2,250mgの用法・用量を有する製剤）

販売名(会社名)	メトグルコ錠250mg（大日本住友製薬）
薬効分類等	糖尿病用剤
効能･効果	2型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 （1）食事療法・運動療法のみ （2）食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》
［警　　告］
重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり，死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。
腎機能障害又は肝機能障害のある患者，高齢者に投与する場合には，定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では，本剤投与の適否を慎重に判断すること。
［重要な基本的注意］
重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので，以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
1）過度のアルコール摂取を避けること。
2） 発熱，下痢，嘔吐，食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には，一旦服用を中止し，医師に相談すること。
3）乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には，直ちに受診すること。
低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また，低血糖症状に関する注意について，患者及びその家族に十分指導すること。
腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は，eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。
［副作用（重大な副作用）］
乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇，乳酸/ピルビン酸比の上昇，血液pHの低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが，胃腸症状，倦怠感，筋肉痛，過呼吸等の症状がみられることが多く，これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し，必要な検査を行うこと。なお，乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には，乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。
［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，また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので，以下の点に注意すること。
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，乳酸アシドーシスが多く報告されており，予後も不良であることが多いため，本剤投与の適否をより慎重に判断すること。

4

使用上の注意の改訂について
（その235）

平成 24 年 3 月 19 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. 〈糖尿病用剤〉

ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩

メトホルミン塩酸塩（1 日最高投与量 750mg の用法・用量を有する製剤）

［販売名］

メタクト配合錠 LD（武田薬品工業）

メトグルコ錠 250mg（大日本住友製薬）

［警　　告］

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり，死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。また，重篤な低血糖症を起こすことがある。用法・用量，使用上の注意に特に留意すること。

［禁　　忌］

脱水症，脱水状態が懸念される下痢，嘔吐等の胃腸障害のある患者

［重要な基本的注意］

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので，以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

1）過度のアルコール摂取を避けること。

2）発熱，下痢，嘔吐，食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には，一旦服用を中止し，医師に相談すること。

3）乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には，直ちに受診すること。

低血糖症状を起こすことがあるので，高所作業，自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また，低血糖症状に関する注意について，患者及びその家族に十分指導すること。

脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水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。

腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し，本剤の血中濃度が上昇する。

投与開始前及び投与中は腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否を検討すること。腎機能は，eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。

［副作用（重大な副作用）］
乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇，乳酸/ピルビン酸比の上昇，血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが，胃腸症状，倦怠感，筋肉痛，過呼吸等の症状がみられることが多く，これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し，必要な検査を行うこと。なお，乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には，乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。

---

2. 〈他に分類されない代謝性医薬品〉

フィンゴリモド塩酸塩

［販売名］
イムセラカプセル 0.5mg［患限］（田辺三菱製薬）

［警　　告］
本剤の投与開始後，数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので，循環器を専門とする医師と連携するなど，適切な処置が行える管理下で投与を開始すること。

［重要な基本的注意］
本剤の投与開始時には心拍数低下，房室伝導の遅延が生じることがあるため，本剤投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。
初回投与後少なくとも 6 時間はバイタルサインの観察を行い，初回投与前及び初回投与 6 時間後に 12 誘導心電図を測定すること。また，初回投与後 24 時間は心拍数及び血圧の測定に加え，連続的に心電図をモニターすることが望ましい。
本剤投与後に徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には，適切な処置を行い，少なくともそれらの徴候・症状が消失し，安定化するまで患者を観察すること。

---

3. 〈解熱鎮痛消炎剤〉

トラマドール塩酸塩
トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン

［販売名］
トラマールカプセル 25mg，同カプセル 50mg，同注 100mg（日本新薬）
トラムセット配合錠（ヤンセンファーマ）

［重要な基本的注意］
眠気，めまい，意識消失が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。なお，意識消失により自動車事故に至った例も報告されている。

［副作用（重大な副作用）］
意識消失：意識消失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。

---

4. 〈精神神経用剤〉

パリペリドン

リスペリドン

[販売名]

インヴェガ錠 3mg（ヤンセンファーマ）

リスパダール OD 錠 1mg，同内用液 1mg/mL，同コンスタ筋注用 25mg，同コンスタ筋注用 37.5mg，同コンスタ筋注用 50mg（ヤンセンファーマ）

[副作用(重大な副作用)]

持続勃起症：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので，このような場合には適切な処置を行うこと。

---

5. 〈精神神経用剤〉

ブロナンセリン

[販売名]

ロナセン錠 4mg（大日本住友製薬）

[副作用(重大な副作用)]

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

肝機能障害：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P，ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

---

6. 〈利尿剤〉

フロセミド

[販売名]

ラシックス錠 20mg，同錠 40mg，同細粒 4%，同注 20mg（サノフィ・アベンティス）

[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，急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

---

7. 〈ビタミンB剤〉

ピリドキサールリン酸エステル水和物（注射剤）（添加物としてベンジルアルコールを含有する製剤）

ピリドキシン塩酸塩（注射剤）

［販売名］
ピドキサール注 30mg（中外製薬）

［用法・用量に関連する使用上の注意］
本剤は添加物としてベンジルアルコールを含有するので，新生児（低出生体重児）等に大量に用いる場合は他のベンジルアルコールを含有しない製剤の使用を考慮すること。

［小児等への投与］
本剤の添加物として含有されているベンジルアルコールによると疑われる中毒症状（あえぎ呼吸，アシドーシス，痙攣等）を来した新生児（低出生体重児）等の症例が報告されている。

---

8. 〈抗ウイルス剤〉

リバビリン（カプセル剤）

［販売名］
レベトールカプセル 200mg（MSD）

［副作用（重大な副作用）］
〈インターフェロンベータとの併用の場合〉
糖尿病（１型及び２型）：糖尿病が増悪又は発症することがあり，昏睡に至ることがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行い，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。

---

9. 〈その他の生物学的製剤〉

インターフェロンベータ（リバビリンとの併用の用法を有する製剤）

［販売名］
フエロン注射用 300 万（東レ，第一三共）

［副作用（重大な副作用）］
〈リバビリンとの併用の場合〉
糖尿病（1 型及び 2 型）：糖尿病が増悪又は発症することがあり，昏睡に至ることがあるので，定期的に検査（血糖値，尿糖等）を行い，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. 〈X 線造影剤〉

イオパミドール

［販売名］
イオパミロン注 300，同注 370，同注 300 シリンジ，同注 370 シリンジ（バイエル薬品）

［副作用（重大な副作用）］

急性呼吸窮迫症候群，肺水腫：急性呼吸窮迫症候群，肺水腫があらわれることがあるので，観察を十分に行い，急速に進行する呼吸困難，低酸素血症，両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には，必要に応じ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	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
119	リルテック錠50									○			○	○						○	○	H24.4
131	ミケランLA点眼液2%、ミケラン点眼液1%【院外】									○			○							○	○	H24.4
221	ソタコール錠80mg【科限】		○								○	○	○	○	○							H24.4
239	ペンタサ錠250mg、500mg【科限】、ペンタサ注腸1g											○	○	○								H24.4
	レミケード点滴静注用100【患限】						○		○					○					○			H24.4
396	エクア錠50mg【院外】												○									H24.4
	ジャヌビア錠25mg【院外】、50mg								○													H24.4
421	トレアキシン点滴静注用100mg【患限】													○								H24.4
429	アフィニトール錠5mg【患限】								○	○												H24.4
	ビダーザ注射用100mg【患限】												○	○								H24.4
624	アベロックス錠400mg													○								H24.4
625	アイセントレス錠400mg【患限】												○	○								H24.4
631	乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン					○																H24.4
721	イオパミロン注300、370、イオパミロン注300シリンジ、370シリンジ、イソビスト注240							○	○	○												H24.3
	イオプロミド300注、370注、300注シリンジ							○	○	○												H24.3
	イオメロン300注、350注、300注シリンジ、350注シリンジ							○	○	○			○									H24.3
	ウログラフィン注60%				○			○	○	○												H24.3
721	オプチレイ320注、350注、320注シリンジ							○	○	○												H24.3
	オムニパーク350注、300注シリンジ、300注、コンレイ60%注							○	○	○			○									H24.3

【2】－2　添付文書改訂の内容

119　その他の中枢神経系用剤

リルテック錠50

【重要な基本的注意】

○(改)

1. 本剤を投与する場合は本剤の有効性及び安全性にかかる以下の事項について、患者又は患者に十分な同意の能力がない場合は代諾者に説明し、本剤投与にあたっての同意を得ること。

(1) 国内第Ⅲ相二重盲検試験における安全性は18ヵ月の期間で確認された。［「4.副作用」、【臨床成績】の項参照］

(2) 国内第Ⅲ相二重盲検試験において、プライマリ・エンドポイントである「一定の病勢進展」又は「死亡」までの期間について、プラセボに対する本剤の有効性は検証されなかった。また、観察期間18ヵ月の使用成績調査における生存率は、国内第Ⅲ相二重盲検試験と同程度であった［【臨床成績】の項参照］

【重大な副作用】

○(改)

1. アナフィラキシー様症状

頻度不明

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、血管浮腫、呼吸困難、喘鳴、発汗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。

2. 好中球減少

0.1%未満

重篤な好中球減少の報告があるので、発熱が認められた場合には直ちに白血球数を測定し、好中球減少が認められた場合には投与を中止すること。

3. 間質性肺炎

0.1%

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸苦等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し適切な処置を行うこと。

4. 肝機能障害、黄疸

0.3%

AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの著しい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するなど適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

○(改)

1. 肝臓

5%以上又は頻度不明

AST（GOT）上昇、ALT(GPT)上昇

2. 肝臓

1～5%未満

γ-GTP上昇、Al-P上昇、総ビリルビン上昇

3. 消化器

1～5%未満

悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、腹痛

4. 消化器

0.1～1%未満

味覚障害、膵炎、アミラーゼ上昇

5. 精神神経系

1～5%未満

めまい

6. 精神神経系

0.1～1%未満

口内・舌のしびれ感、傾眠、不眠症、うつ、口周囲感覚異常、筋緊張亢進

7. 精神神経系

0.1%未満

不安

8. 血液

1～5%未満

赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット

値減少
9. 腎臓
0.1～1%未満
BUN上昇、尿蛋白上昇
10. 皮膚
1～5%未満
発疹
11. 皮膚
0.1～1%未満
そう痒
12. 循環器
0.1%未満
頻脈
13. 筋・骨格系
5%以上又は頻度不明
関節炎
14. 筋・骨格系
0.1～1%未満
筋痙攣、背部痛
15. その他
5%以上又は頻度不明
体重減少
16. その他
1～5%未満
無力感
17. その他
0.1～1%未満
頭痛、倦怠感、発熱、浮腫

【薬物動態】

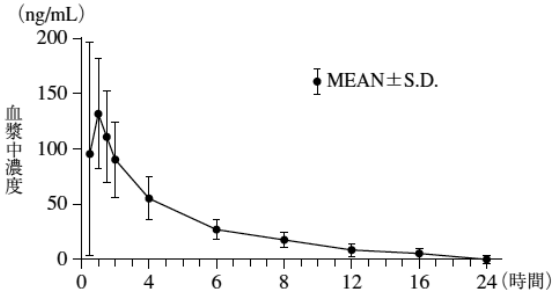
○(改)

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与（日本人健康成人）

健康成人男子8名にリルゾール50mgを空腹時単回経口投与した時の最高血漿中濃度（C_{max}）などは下表のとおりであった。

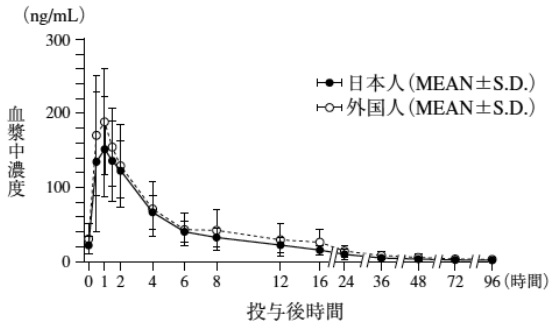
空腹時単回投与した際の血漿中リルゾール濃度推移



(2) 反復投与（日本人健康成人及び外国人健康成人）

日本人健康成人男子16名及び外国人健康成人男子16名にリルゾール50mgを1日2回8日間反復経口投与（8日目は1日1回投与）した時、血漿中リルゾールトラフ濃度は日本人及び外国人ともに投与後2日以降はほぼ平坦に推移した。投与8日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人及び外国人ともに30分から2時間で最高血漿中濃度に達した。投与8日目の血漿中リルゾール濃度は、日本人と外国人でほぼ同様に推移した。

反復経口投与した際の血漿中リルゾール濃度推移



【副作用】

○(改)

本剤を投与した総症例数（本邦及び海外の第Ⅲ相試験）815例中副作用が報告されたのは669例であった。主な副作用は、無力感131例（16.1%）、悪心128例（15.7%）、めまい78例（9.6%）、便秘72例（8.8%）、腹痛48例（5.9%）、下痢45例（5.5%）、食欲不振41例（5.0%）であった。また本邦での試験における臨床検査値の異常変動は、臨床検査値を測定した総症例98例中、主なものはALT（GPT）上昇29例（29.6%）、AST（GOT）

上昇24例（24.5%）、γ-GTP上昇15例（15.3%）、赤血球減少15例（15.3%）、ヘモグロビン減少14例(14.3%)、ヘマトクリット値減少11例(11.2%)等であった。（承認時）使用成績調査において、安全性解析対象症例1,997例中、567例（28.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はALT（GPT）上昇138例（6.9%）、AST（GOT）上昇132例（6.6%）、悪心、γ-GTP上昇各75例（各3.8%）等であった。また、18ヵ月を超えて投与した485例において、副作用発現率は、20.2%であった。（再審査終了時）特別調査において、安全性解析対象症例826例中、232例(28.1%)に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はALT（GPT）上昇89例（10.8%）、AST（GOT）上昇79例（9. 6%）、γ-GTP上昇36例（4.4%）、悪心35例（4.2%）等であった。また、18ヵ月を超えて投与した233例において、副作用発現率は、26.6%であった。（再審査終了時）「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は承認時までの国内臨床試験、使用成績調査及び特別調査の結果を合わせて算出した。

【臨床成績】

○(改)

1. 国内臨床試験

全国48施設で実施された第Ⅲ相二重盲検試験（総投与例数：リルゾール100mg／日投与群101例、プラセボ投与群99例）において、プライマリ・エンドポイントである「一定の病勢進展」又は「死亡」までの期間について、プラセボに対する本剤の有効性は検証されなかった（本剤の臨床試験期間（18ヵ月）において、プライマリ・エンドポイントを「死亡」とした場合の生存率は、本剤群63.3%、プラセボ群70.1%；層別Logrank検定、両側p＝0.216）。

2. 海外臨床試験

海外では、「死亡」あるいは「レスピレータ装着のための挿管又は気管切開」までの期間（生存期間）をプライマリ・エンドポイントとした、2つのpivotalな試験が実施された。2ヵ国（フランス及びベルギー）、7施設で実施された第Ⅱ相二重盲検試験（総症例数：リルゾール100mg／日投与群77例、プラセボ投与群78例）の結果、生存期間の中央値は全症例に対して本剤群502日、プラセボ群は469日（層別Logrank検定、両側p＝0.131）、球発症型症例に対してそれぞれ476日、239日（Logrank検定、両側p＝0.072）であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤投与群の生存期間が長かった。7ヵ国（米国、フランス、カナダ、イギリス、ベルギー、ドイツ、スペイン）、31施設で実施された第Ⅲ相二重盲検試験（総症例数：リルゾール50mg／日投与群237例、100mg／日投与群236例、200mg／日投与群244例、プラセボ投与群242例）の結果、18ヵ月後もしくは試験打ち切り日における生存率は本剤50mg群55.3%、100mg群56.8%、200mg群57.8%、プラセボ群50.4%であり、統計学的な有意差は認められないものの本剤100mg群はプラセボ群よりも生存率が高かった（層別Logrank検定、両側p＝0.076）。また、本剤の全投与量群を合わせた生存率は56.6%であり、プラセボ群との間に有意な差が認められた（層別Logrank検定、両側p＝0.048）。

注1）本剤の筋萎縮性側索硬化症に対し承認されている用法・用量は100mg／日、１日2回である。

3. 使用成績調査及び特別調査

(1) 使用成績調査

観察期間18ヵ月の使用成績調査（有効性解析対象症例1,513例）において、「死亡」又は「気管切開を伴うレスピレータ装着」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は54.6%であった。また、「死亡」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は63.2%であった。

(2) 特別調査

海外第Ⅲ相二重盲検試験の被験者と同様の患者を対象とした観察期間18ヵ月の特別調査（有効性解析対象症例781例）において、「死亡」又は「気管切開を伴うレスピレータ装着」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は

64.9%であった。また、「死亡」をイベントと定義した場合のイベント非発生率は73.6%であった。

131　眼科用剤

ミケランLA点眼液2%

【その他の副作用】

○(改)

1. 眼

0.1～5%未満

眼刺激症状(しみる感じ、疼痛、灼熱感、かゆみ、乾燥感等)、霧視、異物感、眼脂、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼腫脹、羞明感、角膜障害(角膜炎、角膜びまん性混濁、角膜びらん等)、視力異常

4. 循環器

0.1～5%未満

徐脈、不整脈、動悸

【薬物動態】

○(改)

1.血漿中濃度

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(14例)に本剤2%(7例)又はミケラン点眼液2%(7例)を両眼に1滴単回点眼後の最高血漿中カルテオロール濃度(平均値±標準誤差)はそれぞれ1.727±0.651ng/mL(点眼2時間後)及び1.180±0.384ng/mL(点眼30分後)であった。原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(24例)に本剤2%(両眼に1日1回、12例)又はミケラン点眼液2%(両眼に1日2回、12例)を8週間点眼後の血漿中カルテオロール濃度(平均値±標準偏差)は、それぞれ1.669±0.726ng/mL及び3.198±1.500ng/mL(点眼2時間後)であった。

外国人のデータにおいて、原発開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者(22例)に本剤2%(1日1回)又はミケラン点眼液2%(1日2回)をクロスオーバー法により9週間反復点眼後の最高血漿中カルテオロール濃度(平均値±標準偏差)はそれぞれ1.76±0.86ng/mL及び2.94±1.48ng/mLであった。

【副作用】

○(改)

(国内臨床試験)

本剤1%を用いた国内の臨床試験において74例中9例(12.2%)に副作用が認められている。眼科的には霧視、そう痒感、乾燥感、結膜充血、結膜浮腫、眼脂が各1件(1.4%)、全身的にはめまい2件(2.7%)、頭痛、嘔気、皮膚炎が各1件(1.4%)であった。(承認時)

(海外臨床試験)

海外の臨床試験において218例中12例(5.5%)に副作用が認められている。眼科的には点状角膜炎3件(1.4%)、眼刺激1件(0.5%)、全身的には苦味4件(1.8%)、めまい2件(0.9%)、徐脈、息切れが各1件(0.5%)であった。(承認時)

(製造販売後調査・試験)

国内の製造販売後調査・試験において515例中16例(3.1%)に副作用が認められている。主な副作用は、眼科的には眼瞼炎、角膜障害(角膜炎、角膜びまん性混濁、角膜びらん等)が各4件(0.8%)、眼刺激症状(しみる感じ、疼痛、灼熱感、かゆみ、乾燥感等)3件(0.6%)、全身的には頭痛2件(0.4%)であった。(再審査終了時)

【臨床成績】

○(改)

(1) 国内での成績

1) 本剤1%

国内27施設で高眼圧患者(原発開放隅角緑内障、高眼圧症)146例を対象として実施した第Ⅲ相試験において、本剤1%(1回1滴、1日1回、8週間点眼)の眼圧下降効果は、ミケラン点眼液1%(1回1滴、1日2回、8週間点眼)と同等であった(図1、表1)。

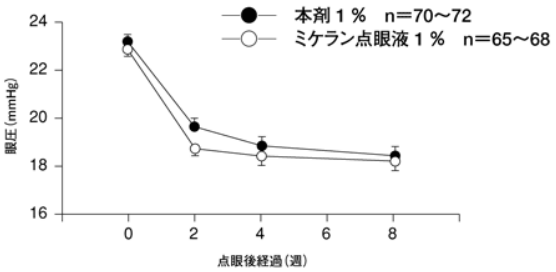


図1　本剤1%の眼圧推移　午前9時～午前11時（点眼前）；平均値±標準誤差

表１　点眼８週後の眼圧下降度　午前９時～午前11 時（点眼前）

製剤	症例数	眼圧下降度（mmHg）	差	95%信頼区間
本剤１％	70	−4.6±0.3	0.09	［−0.67、0.85］
ミケラン点眼液１％	65	−4.6±0.2		

2）本剤 2%　国内 7 施設で高眼圧患者（原発開放隅角緑内障、高眼圧症）120 例を対象として実施した第Ⅳ相試験において、本剤 2%（1 回 1 滴、1 日 1 回、8 週間点眼）の眼圧下降効果は、ミケラン点眼液 2%（1 回 1 滴、1 日 2 回、8 週間点眼）と同程度であった（図 2、表 2）。

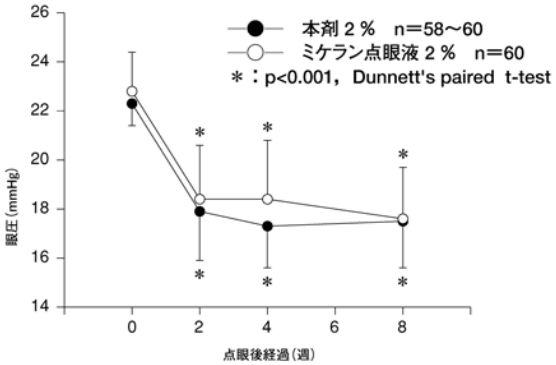


図2　本剤2%の眼圧推移　午前9時～午前11時（点眼前）；平均値±標準偏差

表2　点眼8週後の眼圧下降度　午前9時～午前11時（点眼前）

製剤	症例数	眼圧下降度（mmHg）	差	95%信頼区間
本剤２％	58	−4.7±1.9	0.5	［−0.2、1.1］
ミケラン点眼液２％	60	−5.2±1.8		

眼圧下降度：平均値±標準偏差、差：平均値（症例数は点眼8週後の症例数を示す。）

ミケラン点眼液1%【院外】

【その他の副作用】

○(改)

4.　循環器

0.1～5%未満

徐脈、不整脈、動悸

7.　呼吸器

0.1～5%未満

呼吸困難、咳

10.　その他

0.1～5%未満

頭痛、不快感、倦怠感、めまい、悪心、味覚異常（苦味等）、皮膚炎、発疹

212　不整脈用剤

ソタコール錠80mg【科限】

【禁忌】

○(改)

10.　アミオダロン塩酸塩（注射），バルデナフィル塩酸塩水和物，モキシフロキサシン塩酸塩，トレミフェンクエン酸塩又はフィンゴリモド塩酸塩を投与中の患者［「相互作用」の項参照］

【相互作用(併禁)】

○(改)

2.　薬剤名等

アミオダロン塩酸塩（注射）（アンカロン注）

バルデナフィル塩酸塩水和物（レビトラ）

モキシフロキサシン塩酸塩（アベロックス）

トレミフェンクエン酸塩（フェアストン）

フィンゴリモド塩酸塩（イムセラ，ジレニア）

【相互作用(併注)】

○(改)

2. 薬剤名等
フェノチアジン系薬(クロルプロマジン塩酸塩等)
三環系抗うつ薬（イミプラミン塩酸塩等）
アステミゾール
スパルフロキサシン
メシル酸ガレノキサシン水和物
塩酸シプロフロキサシン
三酸化ヒ素
スニチニブリンゴ酸塩
ニロチニブ塩酸塩水和物

【重大な副作用】
○(改)
心室細動，心室頻拍，Torsades de pointes，洞停止，完全房室ブロック，心不全，心拡大：本剤の催不整脈作用による心室細動（0.2%）あるいは心室頻拍(1.0%),Torsades de pointes(0.2%),洞停止（0.3%），完全房室ブロック（0.1%），心不全（1.3%），心拡大（0.2%）の症状があらわれることがあるので,定期的に心電図検査及び胸部レントゲン検査又は心エコー検査を行い,異常が認められた場合には,減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと（心室細動，心室頻拍又はTorsades de pointesの場合には下記の処置法を考慮）。

【その他の副作用】
○(改)
1. 呼吸器
0.1～3%未満
労作時の息切れ
2. 呼吸器
0.1%未満
喘息
3. 呼吸器
頻度不明
呼吸困難
4. 循環器
0.1～3%未満
徐脈，QT時間延長，低血圧，動悸
5. 循環器
0.1%未満
胸水貯留，浮腫
6. 循環器
頻度不明
胸痛，心電図異常，失神
7. 肝臓
0.1～3%未満
中性脂肪上昇，肝機能異常，AST（GOT）増加，ALT（GPT）増加，γ-GTP増加，LDH 増加，ALP増加
8. 肝臓
0.1%未満
アルブミン低下，総蛋白量減少
9. 消化器
0.1～3%未満
悪心
10. 消化器
0.1%未満
腹痛，下痢
11. 消化器
頻度不明
嘔吐，消化不良，鼓腸放屁
12. 精神神経系
0.1～3%未満
めまい，頭痛，立ちくらみ，傾眠傾向
13. 精神神経系
0.1%未満
意識レベル低下，頭重感，頭部拍動感
14. 精神神経系
頻度不明
無力症，睡眠障害，抑うつ，感覚異常，不安
15. 感覚器
頻度不明
視覚障害，味覚異常
16. 皮膚
0.1～3%未満
発疹
17. 皮膚

0.1%未満
脱毛
18. 腎臓
0.1～3%未満
尿酸上昇，BUN上昇
19. 血液
0.1～3%未満
白血球分画異常（好中球減少，リンパ球増加，好酸球増加）
20. 血液
0.1%未満
赤血球数減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少
21. 電解質
0.1%未満
血清カリウム増加，　血清マグネシウム増加
22. その他
0.1～3%未満
全身倦怠感，易疲労感，発熱，CK（CPK）上昇
23. その他
0.1%未満
高血糖

【高齢者】
○(削)
なお、国内では78歳以上の高齢者に対する使用経験はない。

【副作用】
○(削)
＜海外臨床試験成績における副作用（米国添付文書）＞
全面削除

【副作用】
○(改)
〈再審査終了時〉
市販後の使用成績調査において副作用及び臨床検査値異常の発現頻度は，11.5%（133／1、154例）であり，主なものは，徐脈1.6%，心不全1.4%，心室性頻脈1.1%，洞性徐脈0.6%，心電図QT延長0.6%，肝機能異常0.5%であった。
「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は，承認までの国内臨床試験及び使用成績調査計1,306例に基づく。国内自発報告及び海外で認められている副作用については頻度不明とした。

239　その他の消化器官用薬

ペンタサ錠250mg、500mg【科限】

【その他の副作用】
○(改)
その他
頻度不明
むくみ、末梢神経障害、めまい

ペンタサ錠250mg、500mg【科限】、注腸1g

【相互作用(併注)】
○(改)
薬剤名等
アザチオプリン
メルカプトプリン
臨床症状・措置方法
骨髄抑制があらわれるおそれがある。

【重大な副作用】
○(改)
1. 間質性肺疾患（0.01%以上0.1%未満）
間質性肺疾患（好酸球性肺炎、肺胞炎、肺臓炎、間質性肺炎等、が報告されているので、発熱、咳、呼吸困難、胸部Ｘ線異常等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。

ペンタサ注腸1g

【その他の副作用】

○(改)
その他
頻度不明
発熱、浮腫、全身けん怠感、めまい、末梢神経障害、肛門部位のかゆみ、不快感、便意切迫

レミケード点滴静注用100【患限】

【用法・用量(使用上の注意)】
○(改)
2. 投与方法
本剤は独立した点滴ラインにより、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕

【重大な副作用】
○(改)
9. 重篤な血液障害（頻度不明）
汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群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。

【適用上の注意】
○(改)
2. 投与経路及び投与速度
本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと(ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため)。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。なお、6週の投与以後、それまでの投与でinfusion reactionが認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。
また、点滴時間を短縮した際にinfusion reactionが認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項8、「重大な副作用」の項3参照〕

331　血管代用剤

ラクテック注、ラクテックG注

【副作用】
○(改)
副作用等発現状況の概要
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
過敏症
頻度不明
紅斑、蕁麻疹、そう痒感
大量・急速投与[注1)]
頻度不明
肺水腫、脳浮腫、末梢の浮腫
注1) 第一次再評価結果その14、1978年 副作用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。

396　糖尿病用剤

エクア錠50mg【院外】

【その他の副作用】
○(改)
皮膚障害
（頻度不明）
皮膚剥脱、水疱

【その他の副作用】
○(削)
膵炎

ジャヌビア錠25mg【院外】、50mg

【慎重投与】
○(改)
4. 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)〕

421　アルキル化剤

トレアキシン点滴静注用100mg【患限】

【重大な副作用】
○(改)
5. 重篤な皮膚症状(頻度不明) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、口腔粘膜の発疹、口内炎等の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。

429　その他の腫瘍用薬

アフィニトール錠5mg【患限】

【慎重投与】
○(改)
5. 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者〔再活性化するおそれがある。〕(「重要な基本的注意」の項参照)

【重要な基本的注意】
○(改)
2.本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがあり、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。

ビダーザ注射用100mg【患限】

【重大な副作用】
○(改)
1. 骨髄抑制
好中球減少症(発熱性好中球減少症を含む)(88.7%)、血小板減少症(86.8%)、白血球減少症(84.9%)、赤血球減少症(67.9%)、リンパ球減少症(52.8%)、汎血球減少症(頻度不明)、貧血(頻度不明)、無顆粒球症(頻度不明)等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、白血球分画測定等)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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
7. 肝機能障害、黄疸
ALT(GPT)増加(37.7%)、ALP増加(35.8%)、AST(GOT)増加(34.0%)、血中ビリルビン増加(24.5%)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するなど、適切な処置を行うこと。
8. 腎不全、腎尿細管性アシドーシス
腎不全(1.9%)、腎尿細管性アシドーシス(頻度不明)等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施し、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)
2. 感染症
10%未満
咽頭炎、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、蜂巣炎、肛門膿瘍、尿路感染、白癬感染、口腔ヘルペス

5. 血液
10%未満
血小板血症、単球減少症、好酸球増加症、好塩基球増加症、白血球増加症、リンパ球増加症、単球増加症、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球増加、アンチトロンビンⅢ減少
12. 循環器
10%未満
動悸、心膜炎
15. 呼吸器
10%未満
上気道炎、口腔咽頭不快感、低酸素血症、呼吸困難、喀血、咳嗽
19. 消化器
10%未満
腹部不快感、口唇乾燥、肛門周囲痛、舌炎、口唇炎、齲歯、歯痛、口腔内出血、歯肉出血、痔出血、歯肉腫脹、歯肉痛
22. 皮膚
10%未満
接触性皮膚炎、蕁麻疹、点状出血、紅斑、紫斑、斑状出血、皮下出血
28. その他
10%未満
疲労、胸痛、脱力感、血腫、胆嚢炎、関節痛、骨痛、筋力低下、筋肉痛、CRP増加、体重減少、筋痙縮、胸部不快感

【副作用】
○(改)
国内臨床試験における副作用は、骨髄異形成症候群（MDS）患者53例中53例（100.0%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）47例（88.7%）、血小板減少症46例（86.8%）、白血球減少症45例（84.9%）、ヘモグロビン減少39例(73.6%)、便秘37例(69.8%)、赤血球減少症、注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等） 各36例（67.9%）、ヘマトクリット減少32例（60.4%）、リンパ球減少症28例（52.8%）、倦怠感27例（50.9%）、発熱22例（41.5%）、ALT（GPT）増加、食欲不振各20例（37.7%）、発疹、ALP増加 各19例（35.8%）、AST（GOT）増加、血中アルブミン減少各18例（34.0%）であった。

624　合成抗菌剤

アベロックス錠400mg

【重大な副作用】
○(改)
9. 劇症肝炎（頻度不明），肝炎（主に胆汁うっ滞性）（0.1%未満），肝機能障害（1%未満），黄疸（0.1%未満）劇症肝炎，肝炎（主に胆汁うっ滞性），AST（GOT），ALT（GPT）等の著しい上昇を伴う肝機能障害,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.

625　抗ウイルス剤

アイセントレス錠400mg【患限】

【重大な副作用】
○(改)
1.皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）
(頻度不明)
皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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考慮すること。

【その他の副作用】
○(改)
11. 神経系障害
(頻度不明)
小脳性運動失調

631　ワクチン類

乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン

【用法・用量】

○(削)

2. 接種対象者

(1) 定期の予防接種

4) なお、平成23年5月20日から平成24年3月31日までにおいては、平成23年度に17歳となる日の属する者も含む.

721　X線造影剤

イオパミロン注300、370、イオパミロン注300シリンジ、370シリンジ、イソビスト注240

【原則禁忌】

○(削)

(6)急性膵炎の患者。

【慎重投与】

○(追)

10. 急性膵炎の患者[症状が悪化するおそれがある. 「重要な基本的注意」の項参照]

【重要な基本的注意】

○(追)

(5)または(6)ヨード造影剤の投与により腎機能の低下があらわれるおそれがあるので,適切な水分補給を行うこと.特に急性膵炎の患者においては,本剤投与前後にはガイドライン等を参考にして十分な輸液を行うこと.

イオプロミド300注、370注、300注シリンジ

【原則禁忌】

○(削)

(6)急性膵炎の患者

【慎重投与】

○(追)

10. 急性膵炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)〕

【重要な基本的注意】

○(追)

6. ヨード造影剤の投与により腎機能の低下があらわれるおそれがあるので、適切な水分補給を行うこと。特に急性膵炎の患者においては、本剤投与前後にはガイドライン等を参考にして十分な輸液を行うこと.

イオメロン300注、350注、300注シリンジ、350注シリンジ

【原則禁忌】

○(削)

6.急性膵炎のある患者

【慎重投与】

○(追)

10. 急性膵炎の患者
〔症状が悪化するおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)〕

【重要な基本的注意】

○(追)

6. ヨード造影剤の投与により腎機能の低下があらわれるおそれがあるので、適切な水分補給を行うこと。特に急性膵炎の患者においては、本剤投与前後にはガイドライン等を参考にして十分な輸液を行うこと.

【重大な副作用】

○(改)

4. 急性呼吸窮迫症候群

急性呼吸窮迫症候群(頻度不明)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ち

に適切な処置を行うこと。

ウログラフィン注60%

【原則禁忌】

○(削)

(6)急性膵炎の患者

【効能・効果(使用上の注意)】

○(追)

内視鏡的逆行性膵胆管撮影の場合

原則として,急性膵炎の診断には本剤を用いた内視鏡的逆行性膵胆管撮影を施行しないこと.［急性膵炎発作時に内視鏡的逆行性膵胆管撮影を施行した場合,急性膵炎が悪化するおそれがある.］ただし,他の方法で診断され,胆管炎の合併や胆道通過障害の遷延が疑われる胆石性膵炎等の内視鏡的治療を前提とした内視鏡的逆行性膵胆管撮影の場合は,最新の急性膵炎診療ガイドライン等を参考に施行すること.

【慎重投与】

○(追)

9. 急性膵炎の患者［症状が悪化するおそれがある.「重要な基本的注意」の項参照］

【重要な基本的注意】

○(追)

5. ヨード造影剤の投与により腎機能の低下があらわれるおそれがあるので,適切な水分補給を行うこと.特に急性膵炎の患者においては,本剤投与前後にはガイドライン等を参考にして十分な輸液を行うこと.

オプチレイ320注、350注、320注シリンジ

【原則禁忌】

○(削)

(6)急性膵炎の患者

【慎重投与】

○(追)

10. 急性膵炎の患者［症状が悪化するおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］

【重要な基本的注意】

○(追)

6. ヨード造影剤の投与により腎機能の低下があらわれるおそれがあるので、適切な水分補給を行うこと。特に急性膵炎の患者においては、本剤投与前後にはガイドライン等を参考にして十分な輸液を行うこと.

オムニパーク350注、300注シリンジ、300注、コンレイ60%注

【原則禁忌】

○(削)

6.急性膵炎の患者

【慎重投与】

○(追)

10. 急性膵炎の患者［症状が悪化するおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。］

【重要な基本的注意】

○(追)

6.ヨード造影剤の投与により腎機能の低下があらわれるおそれがあるので、適切な水分補給を行うこと。特に急性膵炎の患者においては、本剤投与前後にはガイドライン等を参考にして十分な輸液を行うこと.

【その他の副作用】

○(追)

2. 過敏症

頻度不明

潮紅、浮腫

5. 循環器

頻度不明

チアノーゼ

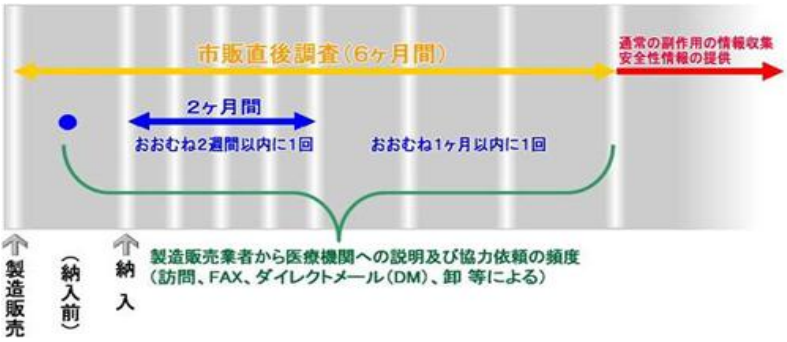
14. その他

頻度不明

関節痛、発汗、充血

【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
ロタリックス内用液 グラクソ･スミスクライン	経口弱毒生 ヒトロタウイルスワクチン	平成23年11月21日	
ベセルナクリーム5% 持田製薬	イミキモド	平成23年11月25日	効能 「日光角化症(顔面又は禿頭部に限る)」
テリボン皮下注用56.5μg 旭化成ファーマ	テリパラチド酢酸塩	平成23年11月25日	
フェソロデックス筋注250mg アストラゼネカ	フルベストラント	平成23年11月25日	
モディオダール錠100mg 田辺三菱製薬	モダフィニル	平成23年11月25日	効能 「持続陽圧呼吸(CPAP)療法等による気道閉塞に対する治療を実施中の閉塞性睡眠時無呼吸症候群に伴う日中の過度の眠気」
テラビック錠250mg 田辺三菱製薬	テラプレビル	平成23年11月28日	
イムセラカプセル0.5mg 田辺三菱製薬	フィンゴリモド塩酸塩	平成23年11月28日	
ジスロマック点滴静注用500mg ファイザー	アジスロマイシン水和物	平成23年12月7日	
プロイメンド点滴静注用150mg 小野薬品工業	ホスアプレピタントメグルミン	平成23年12月9日	
アフィニトール錠5mg ノバルティスファーマ	エベロリムス	平成23年12月22日	効能 「膵神経内分泌腫瘍」
サーティカン錠0.25mg ノバルティスファーマ	エベロリムス	平成23年12月22日	効能 「腎移植における拒絶反応の抑制」
オノンドライシロップ10% 小野薬品工業	プランルカスト水和物	平成23年12月22日	効能 「アレルギー性鼻炎」
ペグイントロン皮下注用 50μg/0.5mL,100μg/0.5mL MSD	ペグインターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え)	平成23年12月22日	効能 「リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」

レベトールカプセル200mg MSD	リバビリン	平成23年12月22日	効能 「ペグインターフェロンアルファ- 2b(遺伝子組換え)との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」
ムコスタ点眼液UD2% 大塚製薬	レバミピド	平成24年1月5日	
タコシール組織接着用シート 9.5cm×4.8cm(ﾚｷﾞｭﾗｰｻｲｽﾞ) 4.8cm×4.8cm(ﾊｰﾌｻｲｽﾞ) 3.0cm×2.5cm(ｽﾓｰﾙｻｲｽﾞ) CSLベーリング	ヒトフィブリノゲン・トロンビン画分	平成24年1月17日	
ホストイン静注750mg エーザイ	ホスフェニトインナトリウム水和物	平成24年1月17日	
エビリファイ錠3mg,6mg, 内用液0.1 % 大塚製薬	アリピプラゾール	平成24年1月18日	効能 「双極性障害における躁症状の改善」
サインバルタカプセル20mg 塩野義製薬	デュロキセチン塩酸塩	平成24年2月22日	効能 「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」

【4】Q&A　H_2受容体拮抗薬について

今回は、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治療薬であるH_2受容体拮抗薬について、使い分けを理解するために薬物動態と、主作用である胃酸分泌抑制作用とその他の作用の点からまとめました。

Q.　H_2受容体拮抗薬の作用機序は？

胃の壁細胞にあるヒスタミンH_2受容体を遮断することによって、胃酸分泌を抑制します。

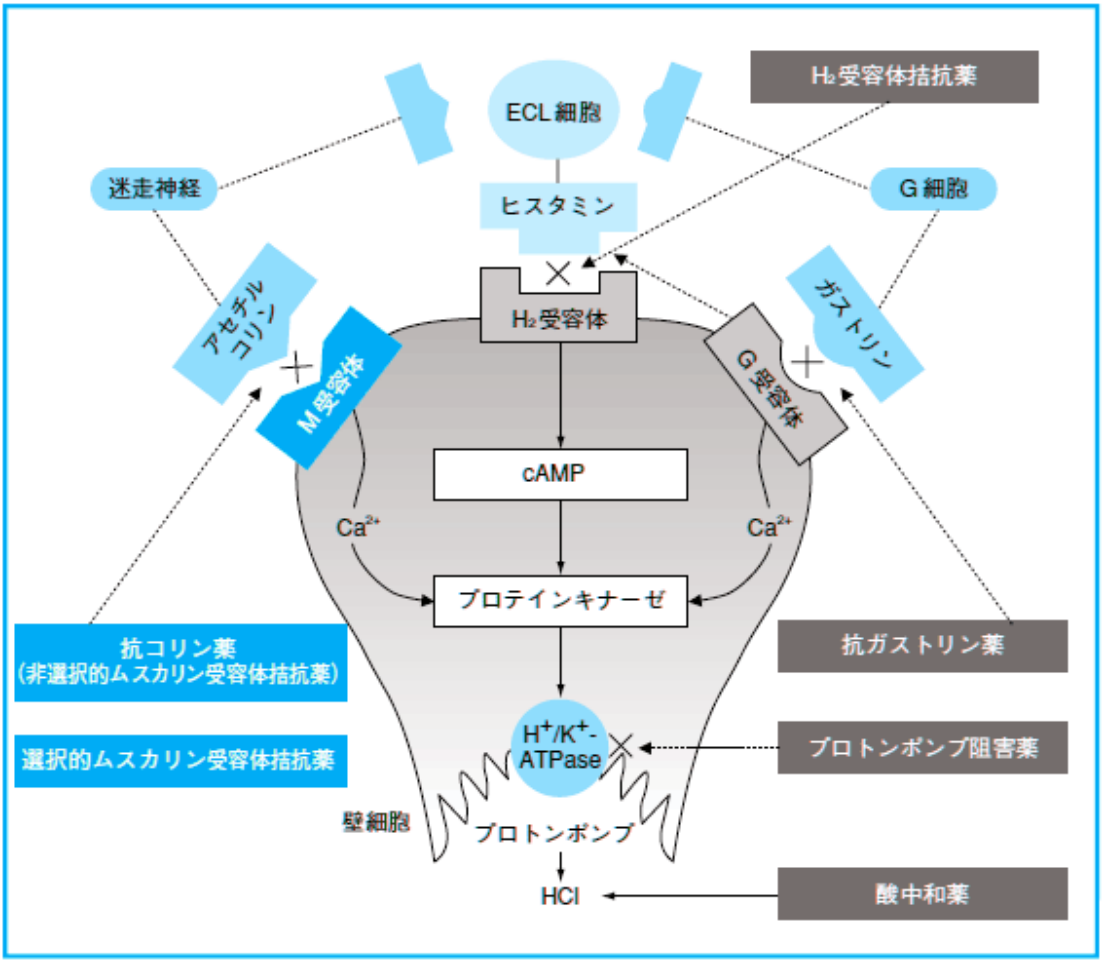


図　H_2受容体拮抗薬の作用機序

Q.　H_2受容体拮抗薬の薬物動態の違いは？

A.　各H_2受容体拮抗薬の薬物動態は次表のように異なっています。ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ニザチジンでは尿中未変化体排泄率の高さなどから消失過程において、腎機能の影響が大きいと考えられますが、ラフチジンでは、腎機能の影響は小さいと考えられます。H_2受容体拮抗薬はラフチジンを除いてすべてが腎排泄型の薬剤ですので、腎機能に応じた用量調節が必要です。

一般名（商品名）	ラニチジン塩酸塩 （ザンタック）	ファモチジン （ガスター）	ニザチジン （アシノン）	ラフチジン （プロテカジン）
単回投与量（mg）	75～300	10～40	75～300	10
C_{max}（ng/mL）	301～928	63.4 （D錠20mg）	631～3177	174
T_{max}（h）	2.04～2.44	2.2～2.8	1.08～1.25	0.8
AUC（μg・h/mL）	1.628～5.272	0.3633 （D錠20mg）	1.591～6.991	0.793
$T_{1/2}$（h）	2.29～2.66	2.63～3.05	1.22～1.58	α 1.55 β 3.30
尿中未変化体排泄率（%）	46.3～48.9	21～49	62.8～64.9	10.9
血漿蛋白結合率（%）	26.7～29.0	19.3	62.8～64.9	87.7～88.6
代謝酵素	CYP 1A2 CYP 2D6 CYP 3A4/5	－	－	CYP 3A4 CYP 2D6
全身クリアランス（mL/min）	945～973 （150～300mg）	22.7 （20mg静注）	732～810	88
腎クリアランス（mL/min）	447～453	16.6 （20mg静注）	－	－

表　当院採用の H_2 受容体拮抗薬

Q. H_2 受容体拮抗薬で注意すべき相互作用は？

A. H_2 受容体拮抗薬はラフチジンを除いてすべてが腎排泄型の薬剤ですので肝薬物代謝酵素に関連した相互作用は少ないとされています。ただし、唯一の肝代謝型であるラフチジンは、CYP3A4(一部は 2D6)で代謝されるので、CYP3A4 に関連した相互作用のある薬剤との併用には注意が必要です。

また、胃酸分泌を抑制することによる相互作用にも注意が必要です。胃内 pH を上げることによって、併用する薬剤の吸収に影響することがあります。

Q. H_2 受容体拮抗薬で注意すべき副作用は？

A. H_2 受容体拮抗薬はラフチジンを除いてすべてが腎排泄型の薬剤ですので、腎機能に応じた用量調節が必要です。腎機能の低下した患者で、過剰投与による副作用も報告されているので注意してください。

H_2 受容体拮抗薬の副作用と言えば、軽微な消化器症状や皮膚症状が副作用としてよくとり挙げられますが、血液障害など、H_2 受容体拮抗薬に共通して起こり得る重大な副作用もありますので、投与量および副作用初期症状のチェックが重要です。

・血液障害

血球の減少が各薬剤で報告されています。原因は不明ですが、骨髄にある H_2 受容体の抑制によるものではないかと推察されています。溶血性貧血は、免疫学的機序が推察されています。血液障害での死亡例もあるので、白血球・赤血球・血小板減少の初期症状があった場合には、血液検査を行いましょう。

・精神症状

重大な副作用ではないですが、せん妄や錯乱などの精神症状も報告されています。認知症に似ていた症状を呈することもあります。H_2 受容体拮抗薬は、本来は脳内移行が少ないはずですが、脳内には多くの H_2 受容体が存在していますから、脳内での H_2 受容体遮断がこの症状の原因と推察されています。

・内分泌系の副作用

女性化乳房、インポテンツなどの副作用も共通して報告されています。これは、抗アンドロゲン作用、プロラクチン分泌作用によるものと推察されています。

その他、特に注射剤で問題になるようですが、ファモチジンで QT 延長の副作用が報告されています。内服薬でも重大な副作用として記載されているため、QT 延長に関連した薬剤との併用には注意が必要です。

Q. 適応外使用はあるのか？

A. ラニチジンは、腹部手術後の好中球活性化を抑制する作用（エラスターゼ放出抑制作用）があり、上部消化管の出血防止目的に加えて過剰な炎症を抑制する目的で使用されます。

ファモチジンは、H_1受容体拮抗薬で十分な効果の得られない蕁麻疹患者に用いられることがあります。石灰沈着性腱板炎に用いられることもあります。

ニザチジンは、消化管運動亢進作用と唾液分泌促進作用があります。この作用はアセチルコリンエステラーゼ阻害によるものと考えられている。

ラフチジンは、抗がん剤による口内炎、舌痛症、末梢神経障害などの副作用症状を緩和する効果があるとされています。これはカプサイシン感受性知覚神経を介した作用によるものだと考えられています。

（参考：各種インタビューフォーム、今日の治療指針2011、日経メディカルon line）

【５】インシデント事例からの注意喚起

2012 年 4 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。

錠剤・カプセル剤の経管投与について

内服薬の経管投与を行う際には、チューブの閉塞を避けるために、一旦粉砕して投与したり、簡易懸濁法を利用します。

当院では、粉砕可能な薬剤であっても、散剤や液剤等の経管投与により適している剤形を有する内服薬に関しては、粉砕指示入力ができないようなシステムになっています。今回は、当院採用の他の剤形を有する内服薬でも、薬剤の特性から粉砕可能な薬剤を紹介します。一時的な経管投与の際などに参考にしてください。

アリセプト D 錠	口腔内で速やかに崩壊する製剤のため粉砕することに意味は無いが、粉砕は可能 （アリセプト細粒があります）
オゼックス錠	粉砕可能 （オゼックス細粒があります）
オノンカプセル	脱カプセル可能 （オノンドライシロップがあります）
クラリス錠	苦味はあるが、安定性に問題は無いため粉砕可能 （クラリシッドドライシロップがあります）
ザジテンカプセル	粉砕可能 （ザジテンドライシロップがあります）
サワシリンカプセル	特異な臭いはあるが粉砕可能 （サワシリン細粒があります）
セルシン錠	粉砕可能 （セルシン散･セルシンシロップがあります）
セレネース錠	粉砕可能 （セレネース細粒･セレネース液があります）
チラーヂン S 錠	光により徐々に着色するため遮光保存が必要であるが、粉砕は可能 （チラーヂン S1 万倍散があります）
プレドニン錠	苦味はあるが、安定性に問題は無いため粉砕可能 （プレドニゾロン散があります）
ペルサンチン錠	粉砕可能だが防湿保存が必要 （アンギナール散があります）
マグミット錠	速崩性の錠剤のため粉砕の必要は無いが、粉砕は可能 （酸化マグネシウムがあります）

ムコソルバン錠	粉砕可能 （ムコサールドライシロップ･ムコソルバンシロップがあります）
メイアクト MS 錠	苦味はあるが、安定性に問題は無いため粉砕可能 （メイアクト小児用細粒があります）
ユナシン錠	粉砕可能。ただし、吸湿性が強く、苦味もあり （ユナシン細粒があります）
リザベンカプセル	粉砕は可能だが光に対して不安定なため遮光保存が必要 （リザベンドライシロップがあります）

【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.65　http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_65.pdf

医療事故情報収集等事業
医療安全情報
No.65　2012年4月

救急カートに配置された薬剤の取り違え

救急カートに配置された薬剤を取り出す際に、別の薬剤と取り違えた事例が3件報告されています（集計期間:2008年1月1日～2012年2月29日、第22回報告書「個別のテーマの検討状況」（P101）に一部を掲載）。

救急カートに配置された薬剤に、それぞれ薬剤名のラベルを表示していたにもかかわらず、別の薬剤を取り出した事例が報告されています。

投与すべき薬剤	取り違えた薬剤	取り違えた状況
ボスミン	硫酸アトロピン	表示をはさんで配置が隣り合っていた
硫酸アトロピン	ワソラン	
セルシン	ジゴシン	薬剤の表示を見てジゴシンをセルシンと思い込んだ

事例 1

気管支鏡検査の際、看護師は止血目的でボスミン生食を準備するため、救急カートからボスミンを取り出した。その際、救急カートの薬剤の仕切りのボスミンというシールを見たが、急いでいたためアンプルの薬剤名の確認はしなかった。
検査後、救急カートの確認を行ったところ、ボスミンと硫酸アトロピンの本数が合わないことに気付き、ボスミンと表示をはさんで配置が隣り合っていた硫酸アトロピンを使用したことが分かった。

事例 2

患者が痙攣を起こしたため、医師は、看護師に「セルシン」と口頭で指示した。看護師は救急カートの表示を見て、ジゴシンをセルシンと思い込み、準備した。医師は用意された薬剤を確認せず注射した。

事例が発生した医療機関の取り組み

- **救急カート内の薬剤名が識別しやすいように医療機関で工夫し、その方法を院内で標準化する。**
- **救急カートから薬剤を取り出す際や注射器に準備する際に、薬剤名を確認する。**

※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.jcqhc.or.jp/

詳細は医薬品医療機器総合機構 PMDA 医療安全情報の HP をご参照ください。
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
No.30 2012年 4月

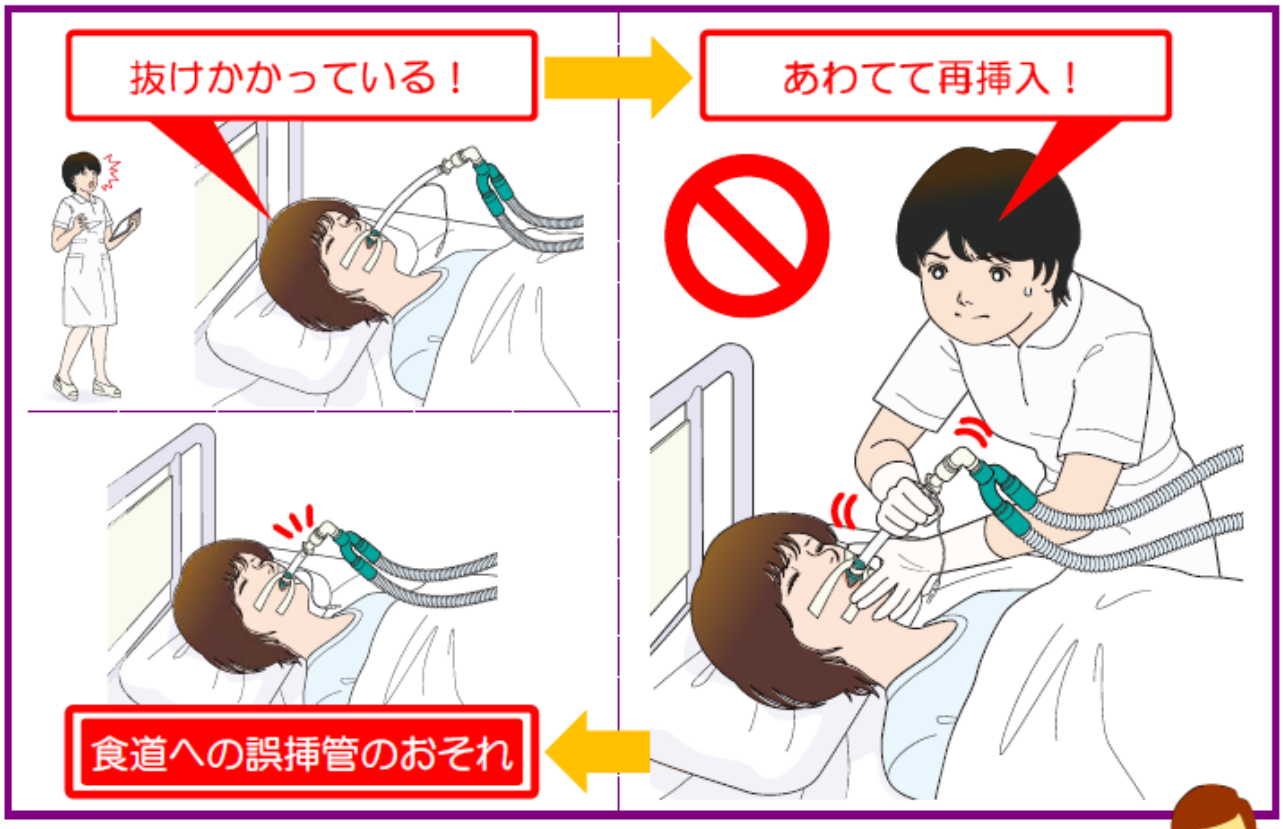
気管チューブの取扱い時の注意について

POINT 安全使用のために注意するポイント

（事例1） モニタのSpO2下限アラームが鳴ったので確認したところ、気管チューブが食道に誤挿管されていることがわかった。

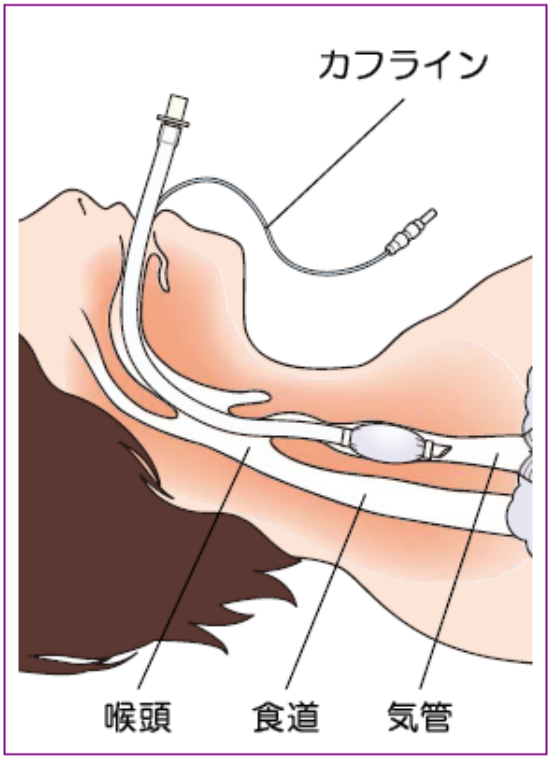
1 気管チューブが抜けかけた場合の注意点

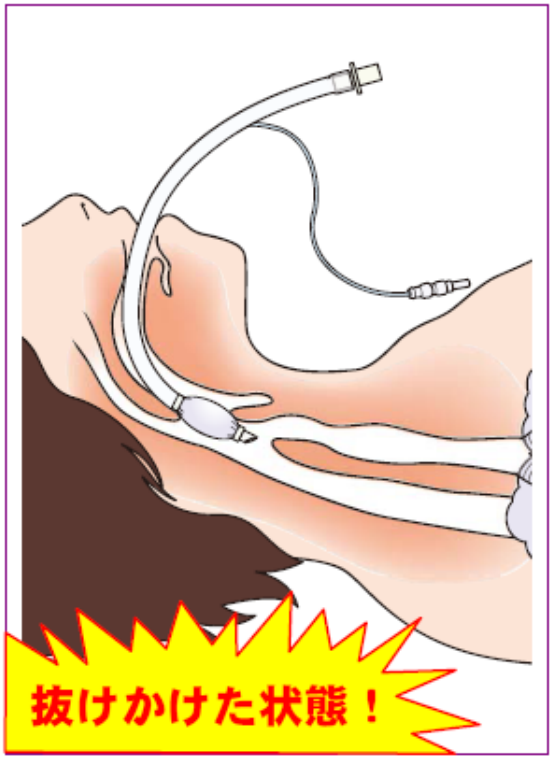
- 抜けかけた気管チューブを発見しても、あわてて押し込まないこと。

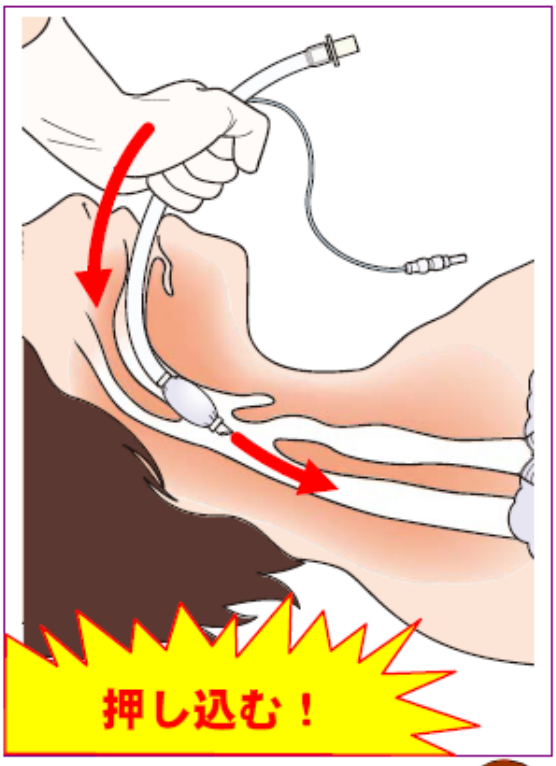


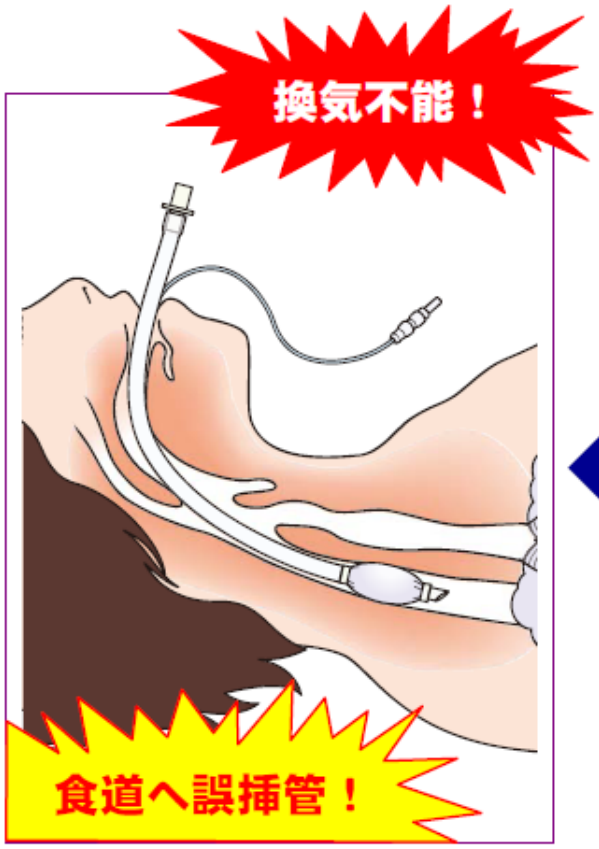
気管チューブが抜けかけているのを発見した場合は、速やかに医師に連絡しましょう。また、再挿管後は、呼吸音を聴取するなどして、適切に挿管されたことを確認しましょう。

食道への誤挿管のメカニズム







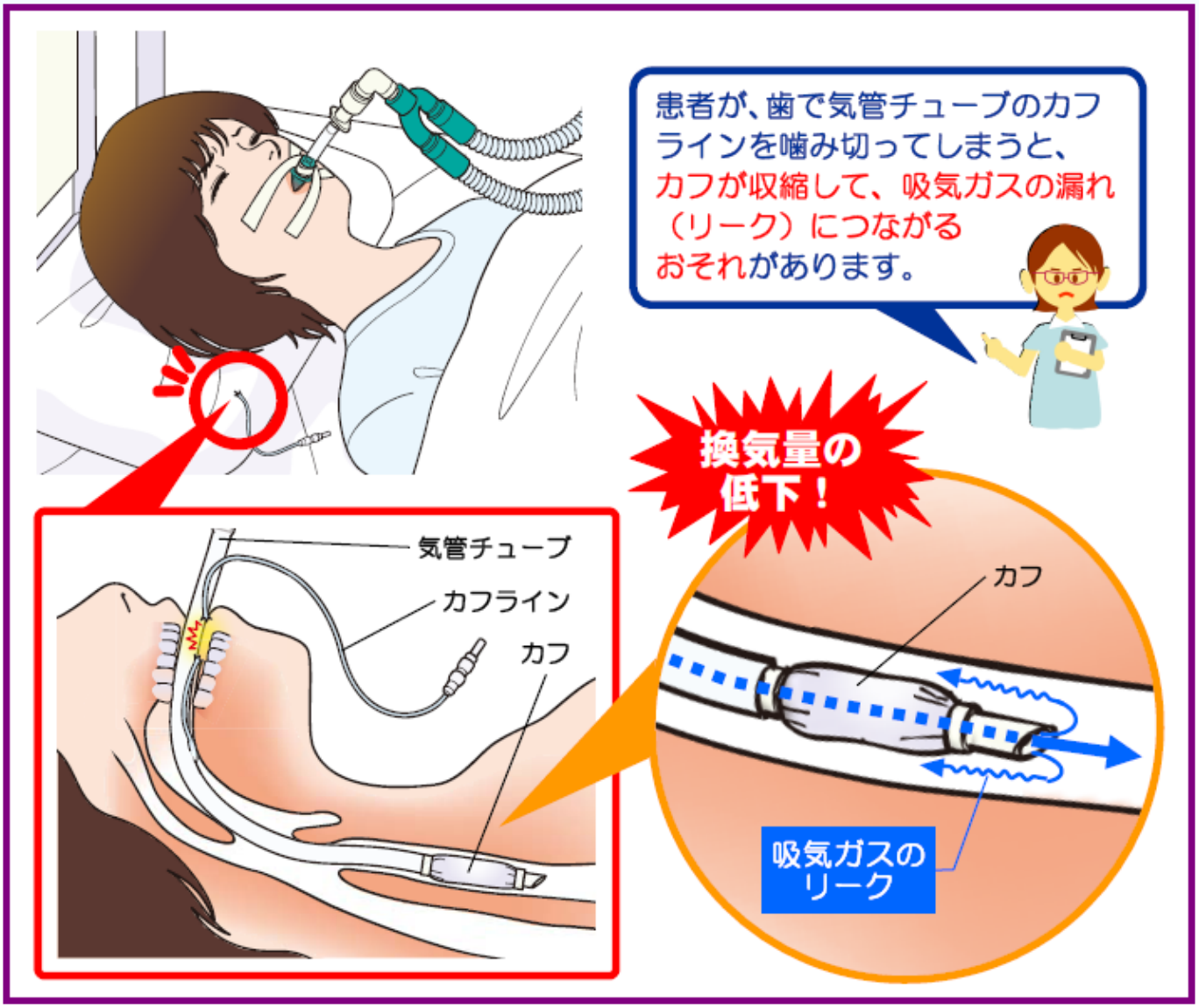


気管チューブが抜けかけている場合には、すでにチューブ先端が気管から逸脱しているおそれがあります。この場合、そのまま気管チューブを押し込むと、食道に誤挿管される危険があります。

（事例2） 人工呼吸器の分時換気量低下アラームが鳴ったので確認したところ、カフラインが患者の首もとに落ちていた。

2 気管チューブを固定する際の注意点

- 気管チューブを固定する際は、カフラインが患者の歯に接触しないように注意すること。



本情報の留意点

＊このPMDA医療安全情報は、財団法人日本医療機能評価機構の医療事故情報収集等事業報告書及び薬事法に基づく副作用・不具合報告において収集された事例の中などから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が専門家の意見を参考に医薬品、医療機器の安全使用推進の観点から医療関係者により分かりやすい形で情報提供を行うものです。

＊この情報の作成に当たり，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したりするものではなく、あくまで医療従事者に対し、医薬品、医療機器の安全使用の推進を支援する情報として作成したものです。

発行者：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構　お問合せ先：医療安全情報室　TEL. 03-3506-9486（ダイヤルイン）FAX. 03-3506-9543　http://www.info.pmda.go.jp