(Drug Information News)
NO．３６４
２０１５年４月

ＤＩニュース

徳山医師会病院　薬局
ＴＥＬ:0834-31-7716
ＦＡＸ:0834-32-5349
e-mail:yaku@tokuyamaishikai.com
薬局ﾎｰﾑﾍﾟｰｼﾞｱﾄﾞﾚｽ　http://www.tokuyamaishikai.com/yaku/index.htm

１．お知らせ

○ペントシリン静注用 1g バッグ(大正富山)の【用法用量】が一部改訂、用法用量に関する使用上の注意が一部追記されました。　　(下線部＿＿＿変更箇所)

【用法用量】

(変更前)　ピペラシリンナトリウムとして、通常成人には、1 日 2～4g(力価)を 2～4 回に分けて静脈内に投与する。通常小児には 1 日 50～125mg(力価)/kg を 2～4 回に分けて静脈内に投与する。
なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、成人では 1 日 8g(力価)、小児では、1 日 200mg(力価)/kg まで増量して静脈内に投与する。
投与に際しては、用時、添付の日局生理食塩液に溶解し、静脈内に点滴投与する。

(変更後)　⇩

ピペラシリンナトリウムとして、通常、成人には、1 日 2～4g(力価)を 2～4 回に分けて静脈内に投与する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1 回 4g(力価)を 1 日 4 回まで増量して静脈内に投与する。
通常、小児には、1 日 50～125mg(力価)/kg を 2～4 回に分けて静脈内に投与する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1 日 300mg(力価)/kg まで増量して 3 回に分けて静脈内に投与する。ただし、1 回投与量の上限は成人における 1 回 4g(力価)を超えないものとする。

～用法・用量に関連する使用上の注意～
●投与に際して
用時、添付の日局生理食塩液に溶解し、静脈内に点滴投与する。
＜その他は現行通り　省略＞

○ガバペン錠 200mg(ﾌｧｲｻﾞｰ)の、用法・用量に関連する使用上の注意が一部追記されました。
(下線部＿＿＿追記箇所)

～用法・用量に関連する使用上の注意～
1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。
2. 投与初期に、傾眠、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては傾眠、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。
3.～7.　＜現行通り　省略＞

○ドプラム注射液 400mg(ｷｯｾｲ薬品)の【効能効果】、【用法用量】、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意が一部追記されました。　　(下線部＿＿＿追記箇所)

【効能効果】
1. 下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延
(1)麻酔時
(2)中枢神経系抑制剤による中毒時
2. 遷延性無呼吸の鑑別診断
3. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患

4. 早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）
ただし、キサンチン製剤による治療で十分な効果が得られない場合に限る。

【用法用量】
1. 下記の状態における呼吸抑制ならびに覚醒遅延：(1)麻酔時：通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 0.5～1.0mg/kg を徐々に静注する。なお、必要に応じて 5 分間隔で通常量を投与し、総投与量は 2.0mg/kg までとする。点滴静注の場合は、はじめ約 5mg/min の速度で投与し、患者の状態に応じて注入速度を適宜調節する。なお、総投与量は 5.0mg/kg までとする。 (2)中枢神経系抑制剤による中毒時：通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 0.5～2.0mg/kg を徐々に静注する。初回投与に反応があった患者には維持量として、必要に応じて通常量を 5～10 分間隔で投与し、ついで 1～2 時間間隔で投与を繰り返す。点滴静注の場合は症状に応じて 1.0～3.0mg/kg/hr の速度で投与する。
2. 遷延性無呼吸の鑑別診断：通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 1.0～2.0mg/kg を静注する。本剤の投与により壷球興奮が十分生じない場合は呼吸抑制の原因が筋弛緩剤の残存紅花によることを考慮する。
3. 急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患：通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として 1.0～2.0mg/kg/hr の速度で点滴静注する。本剤投与開始後 1～2 時間は、動脈血液ガスを 30 分毎に測定し、血液ガスの改善がみられないか、悪化する場合にはレスピレータの使用を考慮する。本剤投与により血液ガスの改善がみられ、重篤な副作用が生じなければ投与を継続してもよい。動脈血液ガス分圧の測定は適宜行い、血液ガスが適当なレベルに達したら投与を中断し、酸素吸入は必要に応じて継続する。本剤注入中断後、PaCO2 が上昇した場合には本剤の再投与を考慮する。なお、本剤の 1 日の最大投与量は 2400mg である。
4. 早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）：通常、ドキサプラム塩酸塩水和物として初回投与量 1.5mg/kg を 1 時間かけて点滴静注し、その後、維持投与として 0.2mg/kg/hr の速度で点滴静注する。なお、十分な効果が得られない場合は、0.4mg/kg/hr まで適宜増量する。

～効能・効果に関連する使用上の注意～
1. 中枢神経系抑制剤による中毒時に関する注意
中枢神経系抑制剤による重篤な中毒患者に対し、本剤のみでは、呼吸促進ならびに意識レベルの改善が十分得られないことがあるので、本剤は従来慣用された維持療法や蘇生術の補助として用いるべきである。
2. 早産・低出生体重児における原発性無呼吸（未熟児無呼吸発作）に関する注意
本剤は原発性無呼吸に対する治療薬であるので、本剤投与前に二次性無呼吸の除外診断を行うこと。二次性無呼吸を呈する患児には、原疾患に応じ適切な処置を行うこと。

～用法・用量に関連する使用上の注意～
麻酔時に関する注意
本剤投与により、アドレナリン放出が増加する。したがって、カテコラミンに対する心筋の感受性を高める麻酔剤、例えばハロタンなどを使用したときには、本剤投与は麻酔剤投与中止後少なくとも 10 分間間隔をあけるべきである。

○ジェイゾロフト錠 25mg(ﾌｧｲｻﾞｰ)の【効能効果】、効能効果に関連する使用上の注意、用法用量に関する使用上の注意が一部追記されました。　（下線部＿＿＿追記箇所）
【効能効果】
うつ病・うつ状態、パニック障害、外傷後ストレス障害

～効能・効果に関連する使用上の注意～
1. 抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。

2. 海外で実施された6～17歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかったとの報告がある。本剤を18歳未満の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること。[「小児等への投与」の項参照]
3. 外傷後ストレス障害の診断は、DSM※等の適切な診断基準に基づき慎重に実施し、基準を満たす場合にのみ投与すること。

※DSM：American Psychiatric Association（米国精神医学会）のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders（精神疾患の診断・統計マニュアル）

～用法・用量に関連する使用上の注意～
1. 本剤の投与量は、予測される効果を十分に考慮し、必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
2. 外傷後ストレス障害患者においては、症状の経過を十分に観察し、本剤を漫然と投与しないよう、期的に本剤の投与継続の要否について検討すること。

○フラジール内服錠250mg(塩野義)の効能効果に関連する使用上の注意、用法用量に関する使用上の注意が一部追記されました。　（下線部＿＿＿追記箇所）
～効能・効果に関連する使用上の注意～
本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合
1. プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾール又はボノプラザン）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用による除菌治療が不成功だった患者に適用すること。
＜　以下現行通り　省略＞

～用法・用量に関連する使用上の注意～
1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30mg、オメプラゾールとして1回20mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、エソメプラゾールとして1回20mg又はボノプラザンとして1回20mgのいずれか1剤を選択する。

2．医薬品･医療機器等安全性情報

(No.321)2015年3月　　厚生労働省医薬食品局　【概要】

1　ラモトリギンによる重篤な皮膚障害について

成分名　ラモトリギン
当院臨時採用品：ラミクタール錠25mg
販売名：ラミクタール錠小児用2mg，同錠小児用5mg，同錠100mg
1．はじめに
ラモトリギン(以下「本剤」という。)は、平成20年10月に他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)、強直間代発作及びLennox-Gastaut症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認され、その後、平成23年7月に双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能・効果で、平成26年8月にてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)及び強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果で承認されています。製造販売業者の推定では、販売開始(平成20年12月12日)から平成26年12月31日までの間に約37万6000人の患者に使用されています。

今般、国内において、平成26年9月から12月の約4ヶ月の間に、本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が4例報告されました。これら4例は、いずれも用法・用量が守られていない症例であり、皮膚障害の発現後、重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例であったことから、厚生労働省は、製造販売業者に対して、平成27年2月4日付けで使用上の注意の改訂および安全性速報(ブルーレター)[1)]の配布を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介します。

２．重篤な皮膚障害に対する注意事項について

本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が報告されています。次の事項に十分注意してください。

⑴ 発疹に加え、発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹等の症状があらわれた場合には、重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止してください。

⑵ 処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので、発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行ってください。

⑶ 患者又は家族に対して、発疹や上記 ⑴の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導してください。

３．本剤の用法・用量の遵守について

用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなります。本剤の用法・用量をご確認いただき、特に次の事項に十分注意してください。

- ✓ 投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと
- ✓ バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始２ 週間までは隔日投与にすること(成人のみ)
- ✓ 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと
- ✓ 増量時期を早めないこと

【本剤の用法・用量】

てんかん患者に用いる場合(成人)

	ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑを併用する場合	ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑを併用しない場合注1)			単剤療法の場合
		本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	①本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合を誘導する薬剤注2)を併用する場合	② ①以外の抗てんかん薬注3)を併用する場合	
1･2 週目	25mg を隔日投与		50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3･4 週目	25mg/日 (1日1回投与)		100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回投与)	
5週目 以降	1～2週間毎に 25 ～50mg/ 日ずつ 漸増する。		1～2週間毎に 最大100mg/日ずつ 漸増する。	5週目は100mg/ 日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100 ～200mg/日 (1日2回に分割して投与)		200 ～400mg/日 (1日2回に分割して投与)	100 ～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて 最大100mg/日ずつ)	

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合(小児)

	ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑを併用する場合		ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑを併用しない場合[注1)]		
	本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用しない場合	本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	② ①以外の抗てんかん薬[注3)]を併用する場合	①本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合
1･2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)				0.6mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)
3･4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)				1.2mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)
5週目 以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。				1～2週間毎に 最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)			5～15mg/kg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与)

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合(成人)

	ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑを併用する場合	ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑを併用しない場合[注1)]			単剤療法の場合
		本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	①本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	② ①以外の抗てんかん薬[注4)]を併用する場合	
1･2週目	25mg を隔日投与		50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)	
3･4週目	25mg/日 (1日1回投与)		100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
5週目 以降	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)		200mg/ 日 (1日2回に分割して投与)	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	
6週目 以降	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ)		6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ)	

注1)本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、ﾊﾞﾙﾌﾟﾛ酸ﾅﾄﾘｳﾑを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2)ﾌｪﾆﾄｲﾝ、ｶﾙﾊﾞﾏｾﾞﾋﾟﾝ、ﾌｪﾉﾊﾞﾙﾋﾞﾀｰﾙ、ﾌﾟﾘﾐﾄﾞﾝ、その他本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合を誘導する薬剤

注3)ｿﾞﾆｻﾐﾄﾞ、ｶﾞﾊﾞﾍﾟﾝﾁﾝ、ﾄﾋﾟﾗﾏｰﾄ、ﾚﾍﾞﾁﾗｾﾀﾑ、その他本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

注4)ﾘﾁｳﾑ、ｵﾗﾝｻﾞﾋﾟﾝ、ｱﾘﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ、その他本剤のｸﾞﾙｸﾛﾝ酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

病院薬剤部、薬局等の薬剤師の皆様におかれては、本剤調剤時には、投与量、投与間隔、併用薬に注意するとともに、必要に応じて、処方医に対し疑義照会を行う等、本剤の用法･用量遵守の徹底にご協力いただけますようお願いいたします。

６．おわりに

本剤の使用にあたっては、用法・用量を遵守した上で、皮膚障害の早期発見、早期治療に努めていただき、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

〈参考文献〉

１）安全性速報（ブルーレター）：ラミクタールによる重篤な皮膚障害について
http://www.pmda.go.jp/files/000198309.pdf
PMDA調査報告書　http://www.pmda.go.jp/files/000198314.pdf

２　アビラテロン酢酸エステルによる低カリウム血症について

成分名：アビラテロン酢酸エステル
当院採用品：なし
販売名：ザイティガ錠250mg

１．はじめに

アビラテロン酢酸エステル(ザイティガ錠250mg(以下「本剤」という。))は、アンドロゲン合成酵素である17α-hydroxylase/C17、20-lyase(CYP17)の活性を阻害することにより、腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量を低下させ、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤です。国内においては、平成26年７月に「去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果で承認されました。また、本剤投与による低カリウム血症に対しては、承認時より添付文書等において、一定の注意喚起が行われてきました。

平成26年9月の販売開始以降、本剤との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症の症例が複数報告されたこと等を踏まえ、厚生労働省は平成27年2月2日付で製造販売業者に対し本剤の使用上の注意の改訂を指示し、同日より製造販売業者による資材を用いた情報提供が開始されましたので、以下にその内容等について紹介します。

２．本剤による低カリウム血症の発現状況について

本剤の販売開始後、平成27年1月9日までに、低カリウム血症に起因する不整脈により死亡に至ったと考えられる症例1例を含む6例の重篤な低カリウム血症の症例が報告され(表1)、本剤との因果関係が否定できない症例も4例認められました。

表1　国内市販後に重篤な低カリウム血症が報告された症例6例

番号	副作用名	転帰	血清カリウム値(mEq/L)		低カリウム血症発現により認められた症状	本剤投与開始から発現までの期間
			本剤投与前	最悪値		
1	低カリウム血症	軽快	4.5	2.1	痙攣、筋力低下	2 週
2	電解質失調	回復	4.7	3.0	なし	2 週
3	低カリウム血症	回復	3.2	1.7	しびれ、筋力低下	4 週
4	低カリウム血症	回復	3.4	2.5	心室性頻脈、心室細動、意識障害、失神	18 日
5	低カリウム血症	回復	4.2	2.2	なし	4 週
6	低カリウム血症	死亡	2.9	1.5	心室性頻脈	11 週

※番号１、３、５、６の症例は本剤との因果関係が否定できないと評価された。

３．低カリウム血症に対する注意事項について

(１)本剤投与中の低カリウム血症の発現について

本剤投与による低カリウム血症については、承認時より添付文書の【その他の副作用】の項に低カリウム血症を記載し、【重要な基本的注意】の項において、本剤投与中は定期的に血液検査等を行うよう注意喚起がされてきました。

製造販売後、本剤の投与により臨床症状を伴う重篤な低カリウム血症を発現した症例が認められたことから、添付文書の【重大な副作用】の項に低カリウム血症を追記し、痙攣や筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがある旨、不整脈に至った例がある旨、及び本剤投与中は定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行う旨を追記し、医療関係者向けの資材[1)]も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与中は、血清カリウム値等の血清電解質濃度の定期的なモニタリングを行ってください。また、痙攣、筋力低下など、低カリウム血症に関連する症状の観察を十分に行ってください。

(２)本剤投与開始前の血清カリウム値の補正について

承認審査時に提出された臨床試験では、血清カリウム値が3.5mEq/L以上であることが選択基準の一つとされていました。

製造販売後の重篤な低カリウム血症の発現症例において、本剤投与開始前より血清カリウム値が低値であり、本剤投与後に臨床症状を伴う重篤な低カリウム血症を発現した症例が複数認められたことから、添付文書の【重要な基本的注意】の項に「本剤投与開始前に血清カリウム値を測定し、低カリウム血症が認められた場合は、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始する」旨を追記し、医療関係者向けの資材[1)]も用いて、注意喚起を図ることとしました。

本剤の使用にあたっては、投与開始前に必ず血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定してください。また、投与開始前に低カリウム血症が認められた場合は、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始してください。

（3）低カリウム血症の発現に特に注意が必要な患者について

本剤投与時に特に注意が必要な患者については、CYP17阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇によると考えられる副作用（高血圧、体液貯留、低カリウム血症）に共通する対象として、承認時より、【慎重投与】の項において、「心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者」を記載し、注意喚起がされてきました。

一方、製造販売後の重篤な低カリウム血症の発現症例において、本剤投与開始時に低カリウム血症が認められていた患者、糖尿病等の合併症のある患者、及び利尿剤等の他の低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤を併用している患者がそれぞれ複数認められました。

以上より、特に低カリウム血症の発現に注意が必要な患者として、添付文書の【慎重投与】の項に「低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者」を追記し、医療関係者向けの資材[1)]も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与時には、心血管疾患、低カリウム血症、低カリウム血症を起こすおそれのある疾患の合併や既往の有無、併用薬の有無を確認し、特に注意が必要な患者に投与をする際には、頻回な血清カリウム値の測定を行い、低カリウム血症に関連する症状を特に注意して観察する等、慎重に投与してください。

（4）本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合の対応について

低カリウム血症への対応については、承認時より、【重要な基本的注意】の項に、カリウム補給を行うことなど適切な処置を行うよう注意喚起がされてきました。

製造販売後、本剤の投与により重篤な低カリウム血症を認めた症例において、低カリウム血症発現時にカリウムの補給がされていない症例等が認められたことを踏まえ、【重大な副作用】の項においてもカリウム補給や本剤の休薬等の適切な処置を行うよう追記し、医療関係者向けの資材[1)]も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合には、カリウムの補給（経口、点滴）、本剤の休薬等の対応を検討し、適切な処置を行ってください。

５．低カリウム血症に対する使用上の注意の記載について

今回の使用上の注意の改訂を含めた最新の添付文書における低カリウム血症に関する注意喚起は、【慎重投与】、【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項において以下の表に示すとおり記載されています。

表.

［慎重投与］	心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者［本剤の17 α-hydroxylase/C17、20-lyase（CYP17）阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある。］ 低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者［低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある。］
［重要な基本的注意］	血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。 (1)本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。 (2)本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。

［重大な副作用］	低カリウム血症(8.4%)：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定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カリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

本剤による低カリウム血症に対しては、本剤の添付文書、今般新たに作成・配布された資材(「適正使用のお知らせ」)を熟読し、適切な対応をお願いします。

本剤の使用中は、低カリウム血症に限らず、様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

＜参考文献＞

1） 製薬企業からの適正使用のお知らせ：ザイティガ錠250mg（アビラテロン酢酸エステル）による低カリウム血症について　　http://www.pmda.go.jp/files/000198350.pdf

３ MIHARI Project について

１．はじめに

医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という)では、安全対策業務の強化・充実策の一環として、MIHARI Projectを実施し、電子診療情報等を安全対策へ活用するための体制構築を進めてきました。

近年、日本における医薬品の市販後安全対策において、レセプトデータや電子カルテデータ等の電子診療情報の利用可能性が大きく注目されていることから、電子診療情報の安全対策への活用について理解を深めていただくため、MIHARI Projectの概要についてご紹介致します。

２．MIHARI Projectについて

PMDAでは、これまで副作用自発報告、製造販売後調査結果等を主な情報源として、医薬品の安全性評価を行ってきました。しかしながら、これらの情報源だけでは副作用の発生頻度が不明であったり、類薬等との比較が困難、報告されにくい有害事象がある等の限界がありました。そこで、安全対策業務の更なる強化・充実に向けて、PMDAでは第二期中期計画(平成21年度～25年度)においてMIHARIProjectを立ち上げ、電子診療情報による薬剤疫学的手法を用いた定量的な評価を行う体制の構築を目指してきました(図1)。この5年間で様々な試行調査を通じて、各種電子診療情報データベースへのアクセス確保、データ特性評価、及び、薬剤疫学手法の検討を行い、医薬品が処方された後の有害事象発現リスクの定量的評価、安全対策措置の影響評価、処方実態調査等が行える体制を構築してきました。

第三期中期計画(平成26年度～平成30年度)では、この体制に基づき、評価及び調査等の結果を実際の安全対策措置に活用することを目標としています。また、新規データソースや新規手法の活用についても、引き続き各種試行調査を通じて、検討を進めていく予定です。

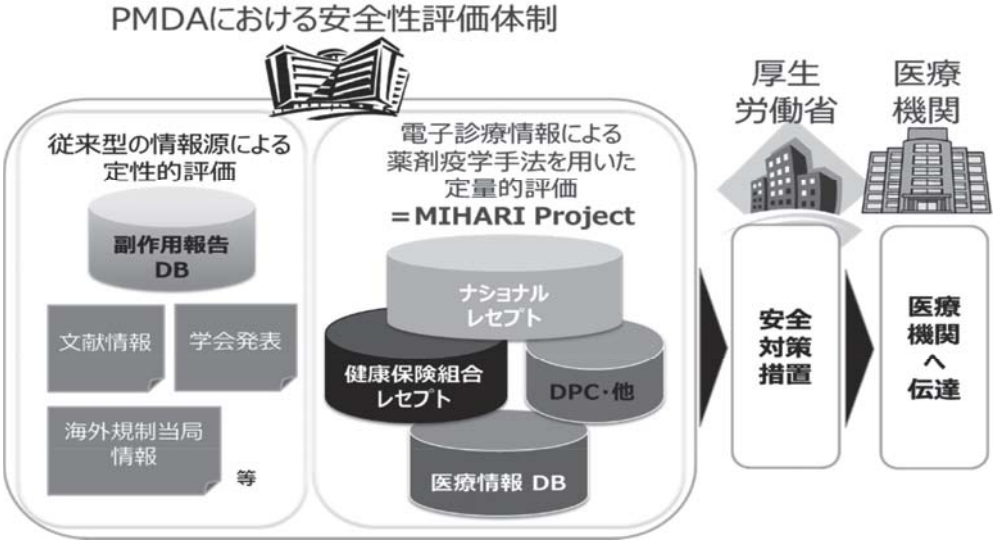


図１．MIHARI Projectが目指す成果

３．MIHARI Communicationについて

MIHARI Projectで実施した調査結果については、調査ごとに報告書を作成し、順次PMDAホームページにおいて公開しております。平成26年度からは、薬剤疫学を専門としていない医療従事者の方にも容易にご理解いただけるように、新たなコミュニケーションツールとして、「MIHARI Communication」の発信を開始しました。MIHARI Communicationとは、調査の目的、検討内容、検討から分かったこと等を、図や表を用いてできるだけ専門的な用語を用いずに要約したものです。

平成27年3月16日現在、公表中のMIHARI Communicationは表１の通りです。

表１．公表中のMIHARI Communication一覧(平成27年３月16日現在)

No	タイトル
1	ビグアナイド系糖尿病治療薬の処方実態について
2	インターフェロン製剤とうつ症状発現について
3	オランザピンと脂質異常症発現について
4	NSAIDs 処方後の急性喘息発作発現リスクの評価について
5	小児周術期における抗菌薬処方実態について
6	ドキソルビシンの処方実態について
7	新規発生の糖尿病、脂質異常症、甲状腺機能亢進症を電子診療情報から特定する定義の妥当性について
8	新規発生の急性腎不全を電子診療情報から特定する定義の妥当性について
9	抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について

４．MIHARI関連資料の閲覧方法について

医薬品医療機器情報提供ホームページ内のMIHARIホームページにおいて、これまでMIHARI Projectで実施した各種調査に関する報告書、MIHARI Communication、学会発表、論文等の関連する情報を集約して提供しております。詳しくは、下記サイトをご覧ください。

〇MIHARIホームページ　　http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html

５．最後に

MIHARI Projectに関する情報は、今後も順次掲載される予定ですので、医薬品の安全対策への電子診療情報の活用に関する情報収集にお役立て下さい。

４　重要な副作用等に関する情報

1 アビラテロン酢酸エステル

当院採用品：なし

販売名：ザイティガ錠250mg

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[慎重投与]

低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者

[重要な基本的注意]

血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。

⑴本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。

⑵本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。

[副作用(重大な副作用)]

低カリウム血症：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定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カリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

血小板減少：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、適切な処置を行うこと。
横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、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。

2 ラモトリギン
当院臨時採用品：ラミクタール錠25mg
販売名(会社名)ラミクタール錠小児用2mg、同錠小児用5mg、同錠100mg
《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》
［警　　告］
本剤の投与により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)、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。
１．用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。
⑴投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること(成人のみ)。
⑵維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。
２．発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。
発熱(38℃以上)、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹等
３．重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。
４．患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

3 アピキサバン
当院採用品：エリキュース錠2.5mg
当院臨時採用品：エリキュース錠5mg
《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》
［副作用(重大な副作用)］
間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、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。間質性肺疾患が疑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。

4 メマンチン塩酸塩
当院採用品：メマリーOD錠5mg、OD錠20mg
販売名：メマリー錠5mg、同錠10mg、同錠20mg、同OD錠10mg
《接種上の注意(下線部追加改訂部分)》
［副作用(重大な副作用)］
肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、ビリルビン等の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。

３．医薬品安全対策情報

Drug　Safety　Update　No.235(2017.3)　　添付文書の改訂

★最重要と☆重要のみ当院採用薬を記載

☆メマンチン塩酸塩（メマリーOD錠/第一三共）	
［副作用］の「重大な副作用」 追記	「肝機能障害、黄疸： AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、ビリルビン等の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。」
☆アピキサバン（エリキュース錠/ﾌﾞﾘｽﾄﾙ・ﾏｲﾔｰｽﾞ=ﾌｧｲｻﾞｰ）	
［副作用］の「重大な副作用」 追記	「間質性肺疾患： 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、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。間質性肺疾患が疑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。」
☆モンテルカストナトリウム（キプレス錠/杏林製薬　　シングレア錠/MSD）	
［副作用］の「重大な副作用」 追記	「血小板減少： 血小板減少（初期症状：紫斑、鼻出血、歯肉出血等の出血傾向）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。」

４．Ｑ＆Ａコーナー

★フォルテオとインスリンを一緒に打つ時に注意することは？

注射する場所を少しずつずらして打つ。相互作用等はなし。

★ビオフェルミン配合散が簡易懸濁でゲル化するのはどうしてか？

ビオフェルミン配合散を経管投与する場合は、40℃以下のお湯で使用するようにしてください。添加物のバレイショデンプンが 40℃以上にするとゲル化するためです。他剤と一緒に溶解する場合は、注意をしてください。

なお、ビオフェルミン配合散（成分：ラクトミン）と成分は異なりますが、ビオフェルミン錠とラックビー微粒Ｎ（成分：ビフィズス菌）は添加物がトウモロコシデンプンのため、55℃で投与可能です。

★輸液のゴム栓部分は消毒した方がいいか？滅菌はされているか？

輸液のゴム栓は清浄度の高い環境下で、シールやプルトップなどを付けた後に高圧蒸気滅菌（加熱滅菌）を行っていますが、無菌性が保証されているわけではありません。シールやプルトップなどを外した後は、使用前にゴム栓部分を適切に（酒精綿などで）消毒することを推奨いたします。なお、外袋に入った輸液の場合、製剤は滅菌していますが、外袋の中は滅菌していません。

★フルマリンキットの外袋開封後の使用期限は？

フルマリンキットの外袋部分は、単にほこりよけの目的のため、開封後も使用期限の表示通りに使えます。

５．がん突出痛治療薬について

フェンタニル口腔粘膜吸収剤として、2013 年にイーフェン®バッカル錠(当院採用薬)とアブストラル®舌下錠が、「強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛」の効能効果で発売されました。

フェンタニル口腔粘膜吸収剤は従来のモルヒネやオキシコドンの速放性製剤（short-acting opioid；SAO）に対して、口腔粘膜や鼻粘膜を介して迅速に吸収されることから、即効性オピオイド（rapid-onset opioid；ROO）と呼ばれ、効果発現時間は 10~15 分と速く、持続時間は 1～2 時間です。使用の際は必ずタイトレーション（用量漸増）が必要です。がんの突出痛（以下突出痛）と ROO 製剤の特徴についてまとめてみました。

○　がん性疼痛について

➢　がんの痛みのパターンによる分類

痛みのパターンには１日の大半を占める持続痛と突出痛（breakthrough pain）と呼ばれる一過性の痛みがあります。

持続痛は、鎮痛薬により緩和されている持続痛と、鎮痛薬が不十分あるいは痛みの急速な増強のために緩和されていない持続痛があり、治療やがんの進行に伴い持続痛の程度も変化するため、定期的な評価が必要です。突出痛は、痛みの発生からピークに達するまでの時間は 3 分程度と短く、平均持続時間は 15～30 分で、90%は 1 時間以内に終息します。痛みの発生部位は約 8 割が持続痛と同じ場所であり、持続痛の一過性増悪と考えられています。

➢　痛みの性質による分類

がん性疼痛は性質（神経学的機序）によって、侵害受容性疼痛・神経障害性疼痛に大別されます。（表 1）それぞれの痛みに合った薬剤選択をする必要があります。

表１　痛みによる分類

分類	侵害受容性疼痛		神経障害性疼痛
	体性痛	内臓痛	
痛みの部位	皮膚、骨、筋肉、粘膜など	内蔵	末梢神経や中枢神経などの痛みの伝達路
例	骨転移局所の痛み 術後早期の創部痛	消化管閉塞に伴う腹痛 肝臓がんや膵臓がんに伴う痛み	がんの腕神経叢浸潤に伴う上肢のしびれ感を伴う痛み 脊椎転移の硬膜外浸潤、脊髄圧迫症候群に伴う背部痛
痛みの特徴と随伴症状	痛みの部位が限局している 動かすと痛みが増す	締め付けられる痛み、鈍い痛みと表現される 局在が不明瞭 嘔気・嘔吐、発汗などを伴うことがある	神経浸潤や背髄圧迫などのぴりぴり電気が走るような、じんじんする痛み 知覚低下、知覚異常、運動障害を伴う
治療における特徴	オピオイドが効きやすい 持続痛に対する定時薬投与と突出痛に対するレスキュー薬の使用が重要		難治性で鎮痛補助薬が必要になることが多い

➢　突出痛の種類

突出痛には①定期鎮痛薬の切れ目の痛み、②体動等に伴う予測できる突出痛、③予測できない突出痛、の 3 種類がありますが、ROO 製剤は②と③に対して使用します。(表 2)

また、突出痛の治療に必要なオピオイドの量は、オピオイドの定時投与量とレスキュー至適量の間に相関がない（ベースのオピオイドが多くても、突出痛治療に必要な量は少ない場合、またはその逆がある。）ので、用量調節期を設け、低用量から段階的に増量し、至適用量を決定する必要があります（タイトレーション）。

表２　突出痛のサブタイプ

	体性痛	内臓痛	神経障害性疼痛
予測できる突出痛※	歩行、立位、座位保持などに伴う痛み（体動時痛）	排尿、排便、嚥下などに伴う痛み	姿勢の変化による神経圧迫、アロディニア[1]などの刺激に伴う痛み
予測できない突出痛			
1）痛みの誘因があるもの※	ミオクローヌス、咳など不随意な動きに伴う痛み	消化管や膀胱の攣縮などに伴う痛み（疝痛など）	咳、くしゃみなどに伴う痛み（脳脊髄圧の上昇や、不随意な動きによる神経の圧迫が誘因となって生じる）
2）痛みの誘因がないもの	特定できる誘因がなく生じる突出痛		
定時鎮痛薬の切れ目の痛み	定時鎮痛薬の血中濃度の低下によって、定時鎮痛薬の投与前に出現する痛み		

※ 痛みの誘因のある、「予測できる突出痛」と、「予測できない突出痛」のうち「痛みの誘因があるもの」をあわせて、「随伴痛」と呼ぶことがある。

1）通常では痛みを起こさない刺激で痛みが誘発される

○　ROO 製剤の適正使用

ROO 製剤のレスキューとしての使い方は、持続痛がしっかりとコントロールされていることを確認する必要があり、これまでのオピオイド薬とは異なる使用条件を持っています。

①患者選択

他のオピオイド鎮痛剤が一定期間投与され、忍容性が確認され、かつ強オピオイド鎮痛剤*の定時投与により持続性疼痛が適切に管理されている。

*：モルヒネ製剤、オキシコドン製剤及びフェンタニル製剤

②タイトレーションの必要性（レスキュー量）

オピオイドの定時投与量に関係なく、低用量からのタイトレーションを行い、至適用量を決定する。経口モルヒネなどのように定時投与量の 1/6 量をレスキュー量と考えない。（定時投与量の 1/6 量をレスキューとした場合、過量投与による呼吸抑制などの副作用が発現する可能性がある）

③１回投与量の制限

推奨最大量（800μg）以上処方しない

④投与回数・間隔

レスキューとして１日 4 回まで使用回数制限がある。投与間隔はイーフェン®は 4 時間以上、アブストラル®は 2 時間以上

○イーフェン®バッカル錠の使用のポイント

患者選択

- ■ モルヒネ経口剤 30mg/日未満又は同等の鎮痛効果を示す用量の他のオピオイド鎮痛剤を定時投与中の患者

用法用量

- ■ 開始用量　　50μg（モルヒネ経口換算/日 30～60 ㎎未満）
  100μg（モルヒネ経口換算/日 60 ㎎以上）
- ■ 用量調節期

タイトレーション（用量漸増）

50、100、200、400、600、800μg の順に一段階ずつ適宜調節し、患者毎の至適用量を決定。800μg で十分な鎮痛効果が得られない場合には、他の治療法への変更を検討する。

追加投与

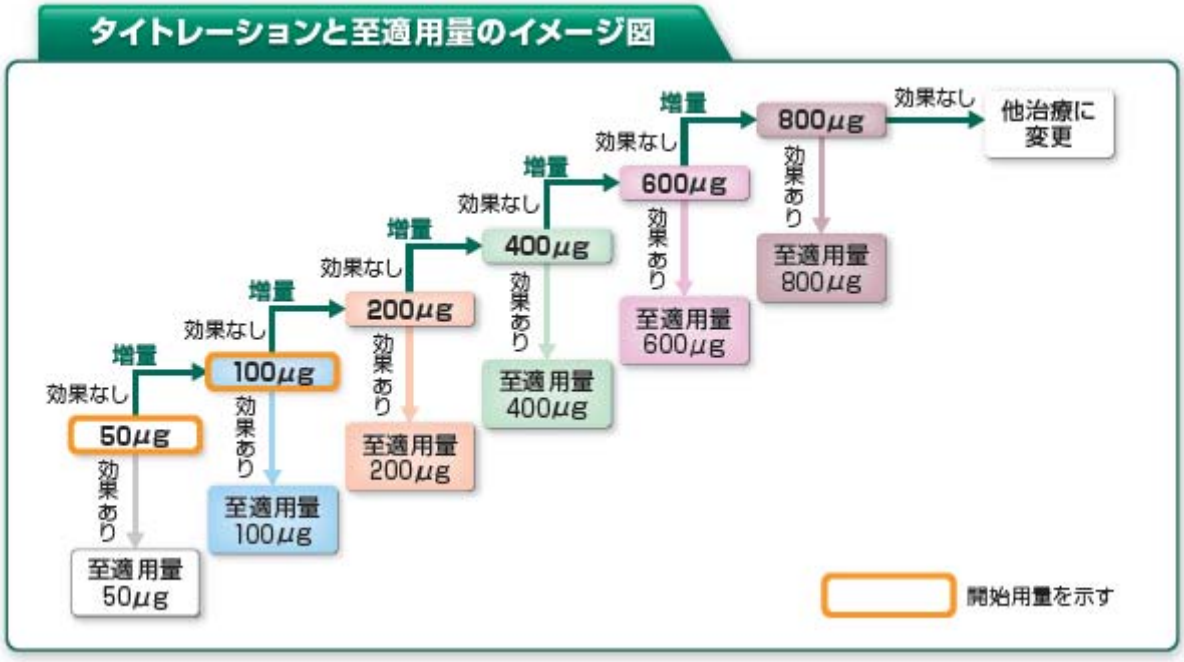
投与 30 分以降に同一用量まで１回可能（50～600μg まで）

投与間隔

4 時間以上あけて

維持期

- １回の突出痛に対して至適用量を１回投与（追加投与：基本不可）
- １回用量上限は 800μｇ（十分な効果が得られない場合は、他の治療法への変更を考慮）
- 使用回数上限は１日４回（１回投与上限数も１回４錠まで）



レスキュー薬の比較

薬剤	効果発現時間(m)	効果持続時間(h)	特徴
経口 モルヒネ オキシコドン	30～40	4	・様々な投与量に対応 ・切れ目の痛みによい適応 （定時薬のタイトレーションに向いている） ・経験的に１日投与量の 1/6 など、投与量が決定しやすい ・最高用量の上限がない ・便秘の増悪
フェンタニル (口腔粘膜吸収)	15	1～2	・便秘になりにくい ・内服困難(嚥下障害、通過障害)でも使用可 ・発現時間速く、持続が短いので、狭義の突出痛によい （体動時痛、発作痛） ・タイトレーションが必須 ・800μｇが最高用量(無効な症例も) ・１日４回まで ・投与間隔はｲｰﾌｪﾝは４時間、ｱﾌﾞｽﾄﾗﾙは２時間以上あける ・持続痛のタイトレーションには向かない ・高価になる可能性もある ・安全域が狭い為、呼吸抑制に注意する

参照：がん疼痛の薬物療法に関するｶﾞｲﾄﾞﾗｲﾝ　2010 年版、2014 年版（抜粋）
ｲｰﾌｪﾝﾊﾞｯｶﾙｲﾝﾀﾋﾞｭｰﾌｫｰﾑ　がん看 Vol.19 No.5　日経ﾒﾃﾞｨｶﾙｵﾝﾗｲﾝ 癌 Experts