

DI ニュース

(Drug Information News)

NO. 404

2018年8月

徳山医師会病院 薬局

TEL:0834-31-7716

FAX:0834-32-5349

e-mail:yaku2@tokuyamaishikai.com

薬局ウェブサイト http://hospital.tokuyamaishikai.com/introduce_list/ より「薬局」をクリック

1. お知らせ

○サインバルタカプセル（日本イーライリリー）の【禁忌】に追記がありました。

（下線部____追記箇所）

【禁忌】

1、3～5 省略

2. モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤（セレギリン塩酸塩、ラサギリンメシル酸塩）を投与中
あるいは投与中止後2週間以内の患者[「相互作用」の項参照]

○ネオビタカイン注シリンジ（田辺三菱）の【禁忌】に追記がありました。

（下線部____追記箇所）

【禁忌】

[共通く硬膜外ブロック、浸潤・伝達ブロック（トリガーポイント注射等）に使用時>]

本剤の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 医薬品・医療機器等安全性情報

(No. 355) 2018年8月 厚生労働省医薬・生活衛生局 【概要】

●免疫抑制剤の妊婦等に関する禁忌の見直し について

1. はじめに

妊娠中に医薬品を使用する場合、母体への影響だけでなく胎児への影響について十分注意が必要です。一方で、医薬品の使用によるリスクを過剰に心配し、医師等が必要な薬物治療を控えてしまったり、患者本人が自己判断により服薬を中止したりすることで、母体の健康状態が悪化し、かえって胎児に悪影響を及ぼすおそれもあります。また、慢性疾患により、医薬品を使用していることを理由に最初から妊娠をあきらめてしまう例もみられます。

妊婦が医薬品を服用した場合の胎児への影響については、各医薬品の添付文書に記載された情報が必ずしも十分ではないことから、厚生労働省の「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」により、平成17年10月に国立成育医療研究センター内に「妊娠と薬情報センター」（以下「センター」という。）が設置されました。

センターでは、医薬品が胎児へ与える影響など最新のエビデンスを収集・評価するとともに、その情報に基づいて、妊婦あるいは妊娠を希望している女性の相談に応じる業務を実施しています。さらに相談者を対象として妊娠結果の調査を行い、新たなエビデンスを確立する調査業務も併せて行っています。

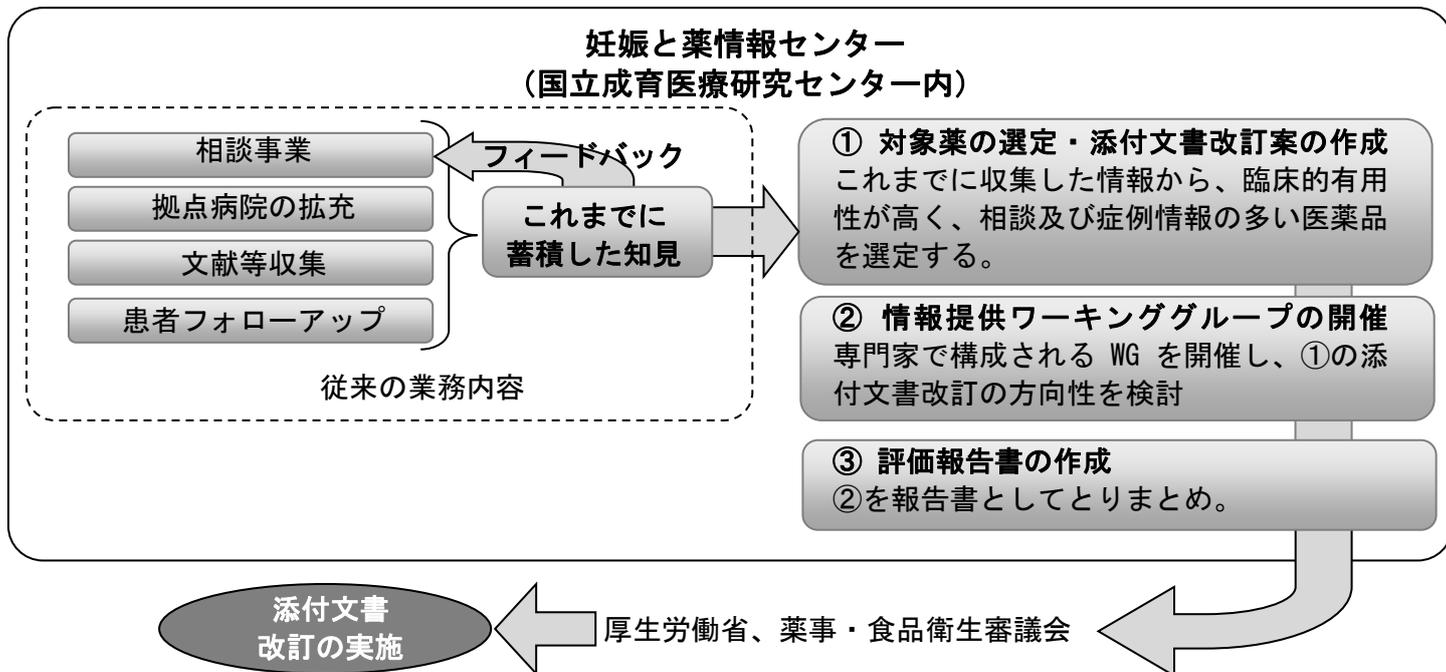
また、平成28年度からはこれまでにセンターに集積された情報の整理・評価を行い、妊婦等への医薬品投与に関する情報の添付文書への反映を推進する取組を行っています。本取組では、添付文書の改訂案を検討するため、センターの専門家によるワーキンググループ（以下「WG」という。）を設置し、候補医薬品を選定のうえ、これまでの集積情報の整理・評価を行い、当該医薬品の添付文書の改訂案を報告書として取りまとめることとされています（図1）。

今般、免疫抑制剤3剤についてWGで検討を行った結果に基づき、添付文書の改訂を実施しましたので、その内容を紹介します。

図1 妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業

妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業

➤妊娠と薬情報センター内に、添付文書の改訂案を検討するためのワーキンググループを設置し、これまでの集積情報の整理・評価を行い、妊産婦・授乳婦への投与に関する情報の添付文書への反映に向けた事業をH28年度から開始。



2. WGでの検討内容について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	①タクロリムス水和物 ②シクロスポリン ③アザチオプリン	①プログラフカプセル0.5mg（アステラス製薬株式会社）他 ② サンディミュン点滴静注用250 mg（ノバルティスファーマ株式会社）他 ③イムラン錠50mg（アスペンジャパン株式会社）他
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品	
効能・効果	臓器移植における拒絶反応の抑制 他	

免疫抑制剤3剤（タクロリムス水和物、シクロスポリン、アザチオプリン）は動物を用いた試験において催奇形性が認められていることから、添付文書では妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされています。

これに対し、免疫抑制剤による臓器移植患者の長期予後の改善や、免疫抑制剤の併用による自己免疫疾患の治療成績の向上等に伴い、妊娠中の患者における治療継続が課題となっており、免疫抑制剤3剤に関するセンターへの相談件数は295件（平成17年10月以降）に上るなど、医療上の必要性が指摘されています。

WGは、これらの状況を踏まえ、国内外の安全性情報の評価・分析を行い、免疫抑制剤3剤の添付文書における妊婦等への注意喚起について見直しを検討し、報告書を取りまとめました。

WGでの評価・分析の結果、以下の理由により、免疫抑制剤3剤において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、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旨注意喚起した上で、禁忌を解除することが適当との結果が得られました。

また、アザチオプリンについては、非臨床試験において催奇形性に加えて遺伝毒性が認められていることから、妊娠する可能性のある女性又はパートナーが妊娠する可能性のある男性に対する本薬投与中の妊娠に関する注意喚起が必要と判断されました。

- (1) 動物試験では、過去に催奇形性が報告されているが、センターで網羅的に収集し、評価した海外の疫学研究の結果では、免疫抑制剤を投与された妊婦において胎児の先天奇形の発生率が有意に上昇したという報告はないこと。
- (2) 国内外のガイドライン等において、妊娠中であっても使用可能な医薬品とされていること。
- (3) 海外の添付文書において、妊婦への投与は基本的に禁忌とされておらず、胎盤への移行が認められていること等から潜在的有益性が胎児への潜在的危険性を上回る場合にのみ投与できるとされていること。
- (4) アザチオプリンについては、非臨床試験において遺伝毒性が認められていること。

なお、現行「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項には非臨床試験で認められた催奇形性等のデータを記載しておりましたが、最新の知見に基づき、臨床使用における妊娠転帰、児への影響等のデータを追記することが適切と判断されました。

3. 免疫抑制剤の妊婦等に関する禁忌の見直しについて

今般、WGでの検討内容及びPMDAの添付文書の改訂案を踏まえ、平成30年6月26日の第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて添付文書の改訂について審議を行いました。

厚生労働省では、本調査会での審議を踏まえて、同年7月10日に免疫抑制剤3剤について添付文書の改訂指示通知を発出しました。改訂の概要は以下の通りです。

- (1) 「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を削除する。
- (2) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において「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」旨を追記する。
- (3) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、妊娠転帰、児への影響等の臨床データを追記する。
- (4) (アザチオプリンのみ)「重要な基本的注意」の項の避妊に関する記載を削除し、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」において、投与期間中の妊娠を可能な限り避けさせることが望ましいこと、妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本薬が有するリスクを説明する旨を追記する。

4. おわりに

今回の添付文書の改訂は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対し、一律禁止とされていた免疫抑制剤の服用を、無条件に行えるようにするものではなく、免疫抑制剤を処方する医師が患者の疾患の状態等を十分に観察し、治療上の有益性及び危険性を十分勘案した上で、投与の可否を慎重に判断していただく必要があります。医療関係者は、今回の改訂の主旨をご理解いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用にご協力をお願いいたします。

3. 医薬品安全対策情報

Drug Safety Update No. 271 (2018. 7)

添付文書の改訂

★最重要と☆重要のうち、当院採用薬（臨時採用も含む）のみを記載

☆タクロリムス水和物(軟膏類)(プロトピック軟膏/マルホ)

[禁忌]	削除	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[妊婦、産婦、授乳婦等への使用]	一部改訂	妊婦等： 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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使用すること。〔動物実験（ウサギ、経口投与）で催奇形作用、胎児毒性が認められたとの報告がある。ヒト（経口投与）で胎盤を通過することが報告されている。〕

☆シクロスポリン(経口剤、注射剤)(ネオーラルカプセル/ノバルティスファーマ)

[禁忌]	削除	妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦
[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]	一部改訂	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形）の報告がある。〕

☆タクロリムス水和物(経口剤、注射剤)(プログラフカプセル/アステラス製薬)

[禁忌]	削除	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[妊婦、産婦、授乳婦等への投与]	一部改訂	妊婦等： 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。〔動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている。ヒトで胎盤を通過することが報告されている。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある。〕

4. 薬事委員会結果報告

7月開催分

●新規採用医薬品

	品名	薬価	薬効
内服薬	スーグラ錠 50mg	200.20	選択的 SGLT2 阻害剤-2 型糖尿病治療剤-
注射薬	カーディオライト注射液第一 (740MB q)	50,115	放射性医薬品

●先発品から後発品への切り替え予定医薬品

	品名 (後発品)	薬価	薬効	同一成分薬品 (先発品)	薬価
内服薬	アムバロ配合錠	34.20	選択的 AT1 受容体ブロッカー / 持続性 Ca 拮抗薬合剤	エックスフォージ配合錠	96.2
	カムシア配合錠LD	49.90	選択的 AT1 受容体ブロッカー / 持続性 Ca 拮抗薬合剤	ユニシア配合錠LD	116.0
	カムシア配合錠HD	49.10		ユニシア配合錠HD	116.6
	モンテルカスト錠 10mg	83.50	ロイコトリエン受容体拮抗剤	シングレア錠 10mg	184.8
注射薬	レボフロキサシン点滴静注バッグ 500mg/100mL	2237.0	ニューキノロン系注射用抗菌製剤	クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL	5052.0
	メロペネム点滴静注バッグ 0.5g	892.0	カルバペネム系抗生物質製剤	メロペン点滴用キット 0.5g	1328.0

※内服薬 4 種とレボフロキサシンは「AG (オーソライズドジェネリック)」となります。

●規格変更医薬品

	変更薬品名	薬効	従来品
外用薬	チモプトールXE点眼液 0.5%	持続性緑内障・高眼圧症治療剤	チモプトール点眼液 0.5%

●常備中止医薬品 ※在庫数は7月末時点の数です。

	品名	在庫数	薬効	理由	同種同効薬
内服薬	ツムラ22消風散エキス顆粒	0	漢方製剤	使用が少ないため	なし
	ツムラ63五積散エキス顆粒	0			
	ツムラ113三黄瀉心湯エキス顆粒	0			
	セルテクト錠 30	120錠	アレルギー性疾患治療剤	販売中止のため	エピナスチン塩酸塩錠 20mg、アレロックOD錠 5mg など
外用薬	アンヒバ坐剤小児用 100mg	0	小児用解熱坐剤	使用が少ないため	アンヒバ坐剤小児用200mg
	タチオン点眼液 2%	0	グルタチオン製剤	使用が少ないため	なし

5. 臨時採用薬の紹介

☆アジレクト錠 1mg、0.5mg (武田薬品工業) 薬価 1mg : 948.5 円/錠、0.5mg : 512.1 円/錠

一般名	ラサギリンメシル酸塩錠
特徴	選択的MAO-B阻害剤。エフピーと違い、覚せい剤原料としての規制が無い。
効能効果	パーキンソン病
用法用量	通常、成人にはラサギリンとして1mgを1日1回経口投与する。

6. Q & A コーナー

7月分

★甲状腺機能低下症の患者に放射性ヨウ素による甲状腺の内部被曝の予防・低減目的でヨウ化カリウムを数日間投与するとどのような影響があるか？

甲状腺機能低下症を悪化させると思われる。

※ヨウ素系の薬は少量だと補充、大量だと負のフィードバックが生じ、甲状腺機能を低下させる。

甲状腺機能低下症で使用するヨウレチンの量（ヨウ素含有量 300～600 μ g）を基準に考えると、内部被曝予防・低減目的で使用するヨウ化カリウムの量（50～100mg）はヨウ素として大量服用にあたりと考えられる。ただし、使用実績がほとんど無いため副作用報告は無い。

★トラマール錠（トラマドール）は麻薬拮抗性があるか？

無い。

※ソセゴン注（ペンタゾシン）にはある。

★ランタスXR注からランタス注へ切り替える際は同単位投与で良いか？

低血糖が生じることがあるためランタスの減量を考慮する。

★カリーユニ点眼の点眼口が詰まることあるか？

あり得る。

・横にして保管すると懸濁粒子が点眼口に付着し、その粒子が空気に触れると固まることある。

→対策：立てて保管する

・室温の定義（1～30 $^{\circ}$ C）から外れる高温状態で保管すると固まることある。

→対策：冷所（1～15 $^{\circ}$ C）にて保管する

※点眼口が眼に接触することで菌が繁殖したとしても固まることは無い。

※点眼口が詰まった場合は針などで詰まりを解消するのではなく、感染防止の観点から新しい点眼薬に交換することを推奨する。

7. 舌下免疫療法（SLIT）について

●舌下免疫療法とは

舌下免疫療法は、減感作療法の一つです。減感作療法とは、アレルギーの原因となるアレルゲンを少量から体内に取り込むことにより、体にアレルゲンを慣れさせ、過剰なアレルギー反応を鎮めようという治療法です。アレルギー症状の原因を取り除く治療法となるので、原因療法にあたります。現在、減感作療法には、皮下免疫療法（Subcutaneous Immunotherapy : SCIT）と舌下免疫療法（Sublingual Immunotherapy : SLIT）とがあります。

舌下免疫療法は、2014年に登場したまだ新しい治療法です。舌下免疫療法が登場するまでは、減感作療法には皮下免疫療法しかなく、数日おきに病院でアレルゲンを注射してもらう必要がありました。いつか薬を使わなくても済むようになるかもしれないという点で魅了的ではあったのですが、副作用として全身

症状が起きるかもしれないという危険性や数日おきに病院に行くというハードルの高さから、あまり普及はしていませんでした。そこに登場したのが、患者自身が自宅でも使うことができる舌下錠を用いた舌下免疫療法です。

●舌下錠の種類

現在国内で現在発売されているものを以下に示します。

商品名	製薬会社	成分（アレルゲン）	規格	適用年齢	舌下に置く時間
アシテア （舌下錠）	塩野義	ヤケヒョウヒダニエキス コナヒョウヒダニエキス	100 単位 (IR) (19,000JAU) 300 単位 (IR) (57,000JAU)	5 歳～	完全に溶解する迄
ミティキュア （舌下錠）	鳥居		3,300JAU 10,000JAU	5 歳～	1 分
シダトレン （舌下液）	鳥居	標準化スギ花粉エキス	200JAU/mL ボトル 2,000JAU/mL ボトル 2,000JAU/mL パック	12 歳～	2 分
シダキュア （舌下錠）			2,000JAU 5,000JAU	5 歳～	1 分

いずれも微量なアレルゲンを含有しており、まれではありますが、アナフィラキシーショックを起こす可能性があることなどから、登録医しか処方できないようになっています。まず、舌下錠を処方したい医師が e-ラーニングを受講し、テストに合格した後、登録することで初めて処方できます。

Q. 舌下投与ってどうしたら良いの？

舌先を上にあげて、舌の付け根に薬剤をおきます。その状態で薬によって決められた時間をおいてから、飲み込みます。舌の下にお薬を吸収する部位があるのです。ですから普通に飲んだのでは効果はありません。また、舌下投与した後は、5 分間は飲食をしないでください。それを考慮すると、食後に投与した方が良いと考えられます。

Q. 舌下免疫療法の舌下投与期間はどのくらい？

主治医の判断によりますが、およそ 2～3 年間、毎日投与することになります。投与期間は確かに長いですが、早い人で半年経った頃から効果を感じて頂けます。

Q. 舌下免疫療法できない人は？

妊娠している人、喘息や気管支喘息の症状が強く出ている人、重症の口腔アレルギーの人、抜歯後など口腔内に傷や炎症の起きている人、ステロイドや抗がん剤やβ阻害薬を使用している人です。5 歳未満の子にも使えません。

Q. どれぐらいの費用になるの？

治療する 2～3 年の間は今服用している薬と併用になります。舌下錠だけの費用であれば、負担割合 3 割で月 2500 円程度です。

Q. どんな副作用が起きやすいの？

口腔内に限定された局所的な腫脹（はれ）が一番多い副作用です。数時間で収まることが多いです。初回投与の際には万が一アナフィラキシーショックが起きてはいけないため、30分は病院に待機するようになっています。また少ない量から徐々にアレルゲンの量を増やしていくようになっています。

Q. どこで処方してもらえるの？

登録医師しか処方できません。耳鼻科やアレルギー科、小児科などに取り扱いがあります。

<登録医師検索>

●鳥居製薬 <http://www.torii-alg.jp/mapsearch/all.html>

●塩野義製薬 https://www.shionogi.co.jp/med/p_actair/pharma_check/auth.php

※塩野義製薬のサイトは会員登録が必要であり、検索も薬剤師のみ可能。

Q. 試してみるリスクは？

必ず薬が止められる、少なくなる保証がないことです。しかし、薬をやめることができている人がいるのも事実です。今後こういった薬がたくさん出てくるかもしれません。

参考：鳥居製薬Webサイト

各薬剤添付文書

アレルギー性鼻炎診療ガイドライン 2016