

DI ニュース

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. ロコアテープについて

ロコアテープ（一般名：エスフルルビプロフェン、ハッカ油）は、「変形性関節症における鎮痛・消炎」を効能効果とする経皮吸収型非ステロイド性鎮痛消炎剤で、2016年1月21日に発売されました。有効成分であるエスフルルビプロフェンは非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であるフルルビプロフェンの活性本体で、シクロオキシゲナーゼ（COX）活性を阻害し、鎮痛および抗炎症作用を示します。

もう一つの有効成分として記載されているハッカ油は、開発当初はエスフルルビプロフェンの添加物（溶解補助剤）として有効性を期待せずに配合されていました。ハッカ油は医薬品としても販売されていますが、効能効果は「芳香・矯臭・矯味の目的で調剤に用いる」となっています。このように、ハッカ油は通常「添加剤」として使用されるものですが、ロコアテープでは「有効成分」として承認されています。承認審査報告書によると、本剤に含まれるハッカ油の量が、関節痛などに使用する一般用医薬品の有効成分として承認されているハッカ油の薬用量に近似していたことから、改めて有効成分として表示されたという経緯だったようです。

●成分・含量

1枚 10 cm×14 cm（膏体 1.73 g/140 cm²）中：

エスフルルビプロフェン 40 mg、日局 ハッカ油 36.2 mg

●用法・用量

添付文書では「1日1回、患部に貼付する。同時に2枚を超えて貼付しないこと。」となっています。また、用法・用量に関連する使用上の注意として、

- ・本剤2枚貼付時の全身暴露量がフルルビプロフェン経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、1日貼付枚数は2枚を超えないこと。本剤投与時はほかの全身作用を期待する消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意すること。

と記載されています。

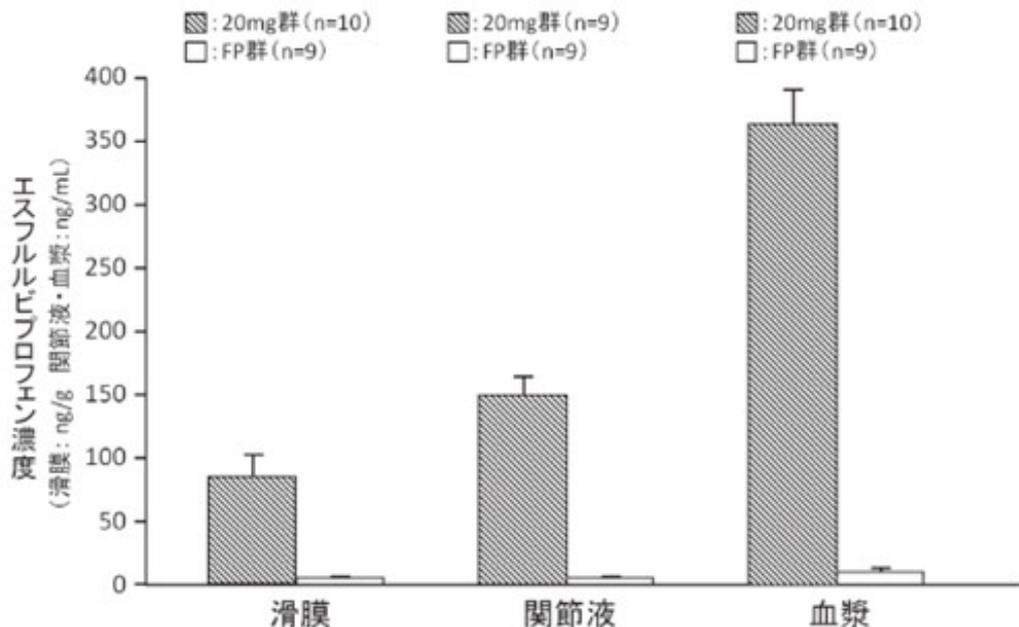
これは、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験において、本剤2枚（エスフルルビプロフェン80mg）を反復貼付した7日目の全身暴露量がフルルビプロフェン経口剤（40mg、1日3回）の定常状態の全身暴露量と同程度であったことから設定されました。また、全身暴露が高いということは、NSAIDs経口剤と併用すると消炎鎮痛成分の過剰投与につながる可能性があるため、それらとの併用もできる限り避けるように記載されています。

●膝深部組織への移行性

人工膝関節置換術を予定している変形性膝関節症患者（20例）に本剤 20mg 又はフルルビプロフェン水性貼付剤（FP）40mg を 12 時間単回貼付した時の滑膜、関節液及び血漿中のエスフルルビプロフェン濃度のグラフを図 1 に示しました。いずれも本剤 20mg の方が有意に高く、それぞれ 14.8、32.7 及び 34.5 倍でした。（滑膜：p=0.002、関節液・血漿：p<0.001）

このことから、本剤はフルルビプロフェン水性貼付剤に比べ、膝深部組織中及び血漿中への移行性が高い薬剤であることが示されました。

図 1：単回貼付時の組織及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度



FP：フルルビプロフェン水性貼付剤
 平均値±標準誤差

また、経皮吸収率についても実験されており（表 1）、本剤群で 44.46%、フルルビプロフェン群で 5.82% となり、フルルビプロフェン水性貼付剤に比べロコアテープの方が吸収率が高いことも示されました。

表 1：単回貼付時の組織及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度並びに経皮吸収率

投与群	エスフルルビプロフェン濃度			経皮吸収率 ^{a)} (%)
	滑膜 (ng/g)	関節液 (ng/mL)	血漿 (ng/mL)	
20mg (n=10)	84.5 ± 17.7	149 ± 15.0 ^{b)}	362 ± 26.8	44.46 ± 3.36
FP (n=9)	5.70 ± 0.700 ^{c)}	4.55 ± 1.22	10.5 ± 3.38	5.82 ± 0.55
p値 ^{d)}	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

平均値±標準誤差

a) 製剤中の薬物残存量から算出

b) n=9

c) 定量下限未満の症例は定量限界値 (5.0ng/g) を代入

d) 2標本t検定 (Welch検定)、有意水準=0.05 (両側)

●副作用

臨床試験において、総症例 1,391 例中 269 例 (19.3%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められ、主な副作用は適用部位皮膚炎 111 例 (8.0%)、適用部位紅斑 44 例 (3.2%)、適用部位湿疹 32 例 (2.3%) でした。ロキソニンパップではそう痒 (2.1%)、紅斑 (1.5%)、接触性皮膚炎 (1.4%)、ボルタレンテープでは皮膚炎 (2.0%)、そう痒感 (0.3%) であるため、本剤貼付による皮膚障害の発生頻度は他の湿布剤と比べて高いと考えられます。

重大な副作用としては、アナフィラキシー、急性腎不全、胃腸出血、再生不良性貧血、喘息発作の誘発 (アスピリン喘息)、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)、剥脱性皮膚炎 (いずれも頻度不明) などが報告されています。

●他のテープ剤との禁忌、用法・用量の比較 (表 2)

		ロコアテープ	ヤクバンテープ	ゼポラステープ	セルタッチテープ	ナボールテープ	ボルタレンテープ	モーラステープ	カトレップテープ	ロキソニンテープ
禁忌	消化性潰瘍	●								
	本剤の成分に対し過敏症の既往歴	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	アスピリン喘息又はその既往歴	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	重篤な血液の異常	●								
	重篤な肝障害	●								
	重篤な腎障害	●								
	重篤な心機能不全	●								
	重篤な高血圧症	●								
	エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンを投与中	●								
	妊娠後期の女性	● ★	★	★	★	★	★	● ★	★	★
	チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート並びにオキシベンゾン及びオクトクリレンを含有する製品 (サンスクリーン、香水等) に対して過敏症の既往歴							●		
	光線過敏症の既往歴							●		
用法・用量	1日1回貼付	● ※				●	●	●		●
	1日2回貼付		●	●	●				●	

★：妊娠後期に限らず、「妊婦または妊娠の可能性のある女性への使用は有益性が上回る時のみ使用 (安全性は確立していない)」という注意喚起の記載あり。

※：同時に2枚を超えて貼付しないこと。

表2で示した通り、ロコアテープは他のテープ剤と比べて禁忌が多く、また、唯一貼付枚数制限の記載があることから、使用には注意が必要だと分かります。

●FAQ

<どの部位に使えますか？>

膝関節、腰椎、頸椎、肩関節、肘関節、股関節、など全身の関節に使うことができます。
変形性関節症は、関節に痛みや腫れ、可動域制限がおこる疾患で、全身のあらゆる可動関節で発症する可能性があります。

<切って貼っても良いですか？>

切って分割して使用した場合の有効性と安全性については検討していないため推奨できません。開発時の臨床試験では1患部に1枚分を貼ったときの有効性しか確認しておりません。貼りやすいように切り込みを入れることは問題ありませんが、切り分けて小さくしたものを複数箇所を使用して貼った場合、期待される有効性が得られない可能性が考えられます。

<貼付部位以外への鎮痛効果等の全身作用はありますか？>

ヒトで貼付部位以外の効果を検討したデータが無いため全身作用については不明です。

<用法（1日1回）の設定根拠は？>

血漿中未変化体濃度の推移より、貼付24時間までの持続的な吸収が認められたこと、粘着性は24時間貼付可能であったこと、臨床試験では1日1回貼付にて有効性が示され、安全性については忍容性が認められたことから、用法は1日1回と設定しました。

<はがし方は？>

周りの皮膚を手で押さえて、皮膚にそって、ゆっくりはがしてください。水やぬるま湯で湿らせるか、ぬれたタオルで押さえた後だと、よりはがしやすくなります。

<においは？>

有効成分としてハッカ油を含んでいるため、天然ミントのにおいがします。

<色は？>

支持体の色は「肌色（ベージュ）」です。

<皮膚障害が生じた場合はどうすれば良いか？>

本剤を休薬または本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行う必要があります。

●参考

- ・ロコアテープ医療関係者向け情報（大正製薬株式会社）
- ・ミクス online サイト
- ・添付文書
- ・ロコアテープ承認審査報告書
- ・日経DI 2017年1月号

2. 薬事委員会結果報告

5月開催分

●常備中止医薬品 ※在庫数は3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	ロビニロール徐放錠2mg「共創未来」	0	徐放性ドパミンD2受容体系作動薬	使用が少ない	ビ・シフロール錠 0.5mg プラミペキソール LA 錠 1.5mg
	ロビニロール徐放錠8mg「共創未来」				
外用薬	スピリーバ吸入用カプセル 18µg	0	長時間作用型吸入気管支拡張剤	使用が少ない	
	ネリプロクト坐剤	0	痔疾用剤	使用が少ない	ネリプロクト軟膏 ボラザG坐剤
	ノルスパンテープ 5mg	0	経皮吸収型持続性疼痛治療剤	使用が少ない	

●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	リファンピシムカプセル 150mg	13.0	抗結核薬	リファジンカプセル 150mg	22.30
	ロラタジン錠 10mg	22.1	持続性選択H1受容体拮抗薬	クラリチン錠 10mg	63.90
	レパグリニド錠 0.5mg	20.1	速効型インスリン分泌促進剤	シュアポスト錠 0.5mg	56.70
	アレンドロン酸錠 35mg	144.0	骨粗鬆症治療薬	フォサマック錠 35mg	424.90
	トラゾドン塩酸塩錠 25mg	5.90	抗うつ剤	デジレル錠 25mg	13.70
	アメジニウムメチル硫酸塩錠 10mg	7.90	本態性・起立性・透析時低 血圧治療剤	リズミック錠 10mg	18.50
外用薬	シアノコバラミン点眼液 0.02%	86.4/本	調節機能改善点眼剤	サンコバ点眼液 0.02%	88.8/本
	オフロキサシン点眼液 0.3%	39/mL	ニューキノロン系点眼剤	タリビッド点眼液 0.3%	107.4/mL
	オフロキサシン耳科用液 0.3%	63.9/mL	ニューキノロン系耳科用製剤	タリビッド耳科用液 0.3%	111.2/mL

<その他>

●製造中止のため、代替薬への変更

- ・リノコートパウダースプレー鼻用 25µg → ベクロメタゾン点鼻液 50µg 「サワイ」

3. Q&Aコーナー

5月分

★シムビコート[®]の充填方法を間違え、毎回3回充填操作を行っていた。吸入量はどうなるか？
何度行っても吸入量は1回量しか出ないようになっている。
ただし、残数目盛りは操作回数ごとに減っていくため、実際の残量と目盛りの残量が合わなくなる。

★シムビコート[®]の残数目盛りがゼロになっても残薬があれば吸入可能か？
吸入は可能であるが、ゼロになった後の充填量などの保証ができないため推奨しない。

★MRワクチンと新型コロナワクチンの投与間隔は？
2週間あけて投与すること。

★リコモジュリンが血管外漏出した場合に特別な対応などはあるか？
特になし。通常の血管外漏出と同等の対応で良い。

3. 添付文書の改訂

※添付文書記載内容の改定に伴う改訂に関しては省略致します。

○コミナティ筋注（ファイザー）の「使用上の注意」等に変更がありました。

（下線部_____追記箇所、削除線部———削除箇所）

【7. 使用上の注意】

7.1 本剤の接種は46 12歳以上の者に行う。

7.2 変更なし 省略

7.3 接種回数 本剤は2回接種により効果が確認されていることから、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するよう注意すること。

【14.1 薬剤調整時の注意】

14.1.1 保存方法

(1) 冷凍保存 記載内容に変更なし 省略

(2) 冷蔵保存 本剤を冷蔵庫（2～8℃）で解凍する場合は、2～8℃で1ヵ月間保存することができる。なお、解凍後は再冷凍せず、有効期間内に使用すること。

14.1.2 解凍方法

(1) 冷蔵庫（2～8℃）で解凍する場合は、解凍及び希釈を5日以内に行うこと。

以下変更なし 省略

6. 医薬品・医療機器等安全性情報

(No. 383) 2021年6月

厚生労働省医薬・生活衛生局

【概要】

●MID-NETについて

1. はじめに

医療情報データベースの一つである「MID-NET」(Medical Information Database NETwork)については、ビッグデータの活用による医薬品等の安全対策の高度化の推進を目的として、PMDAが医薬品医療機器総合機構法に基づく業務の一環として管理・運営を実施してまいりました。MID-NETは、全国10拠点の協力医療機関と連携し、530万人を超える規模の医療情報（電子カルテデータ、レセプトデータなど）を収集・解析することが可能であり、行政・製薬企業・アカデミアによる利活用が行われ、安全対策措置を検討する上で利活用結果が活用されています。本稿では、本格運用の開始（平成30年4月1日）から3年が経過したMID-NETのこれまでの取組や今後の展開について、ご紹介します（図1）

2. MID-NET構築の経緯

医薬品の安全対策は、医薬品の使用実態や副作用の発現状況などの情報を収集・評価し、適切な措置を講じることを基本としており、これまでは、製薬企業や医療機関からの副作用報告や使用成績調査が情報収集の主流となっておりました。これらの手法によって得られた情報には、①医薬品の使用者数（母数）が不明なため副作用の発現頻度を評価できない、②他剤と副作用の発現頻度を比較できない、③もともとの疾患による症状と副作用の区別が難しい、といった課題がありました（図2）。

このような背景をもとに、平成22年に、「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」と、それを受けて検討された「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）」において、これまでの副作用等の自発報告や使

用成績調査を中心とした従来の安全対策の限界を補う、大規模な医療情報データベースを活用した安全対策の推進が必要であるとされました。

以上を踏まえ、わが国では、行政や製薬企業が医療情報データベースを医薬品の安全対策に活用できるよう、平成23年度よりMID-NETの構築を開始し、平成30年4月より本格運用を開始しました。

図1 MID-NETの概要

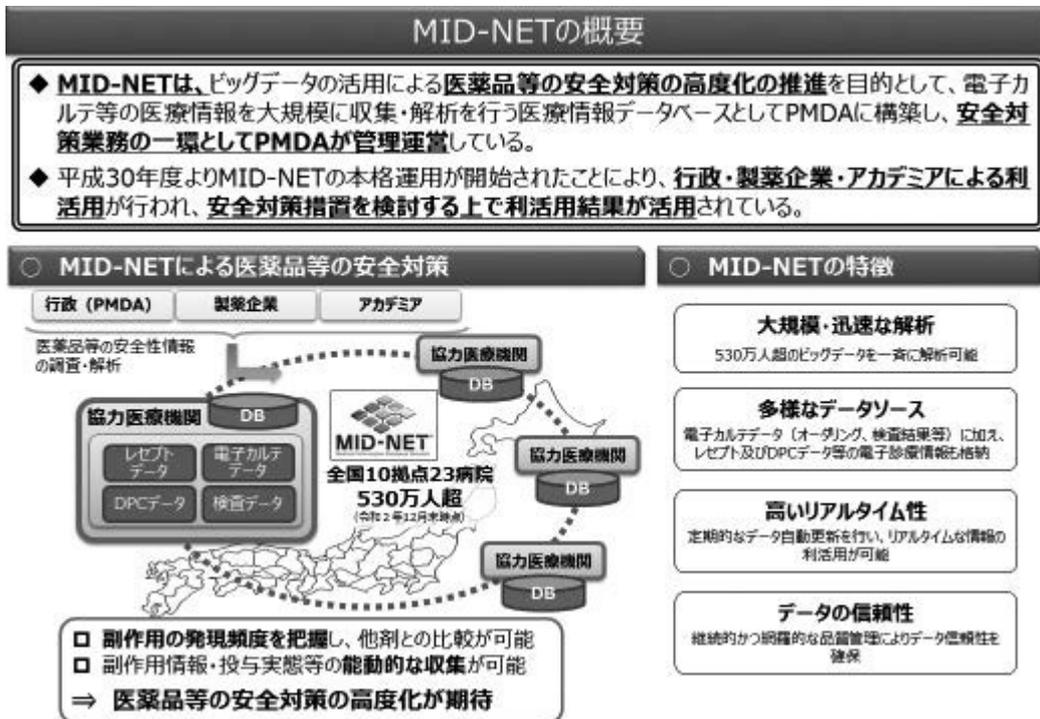
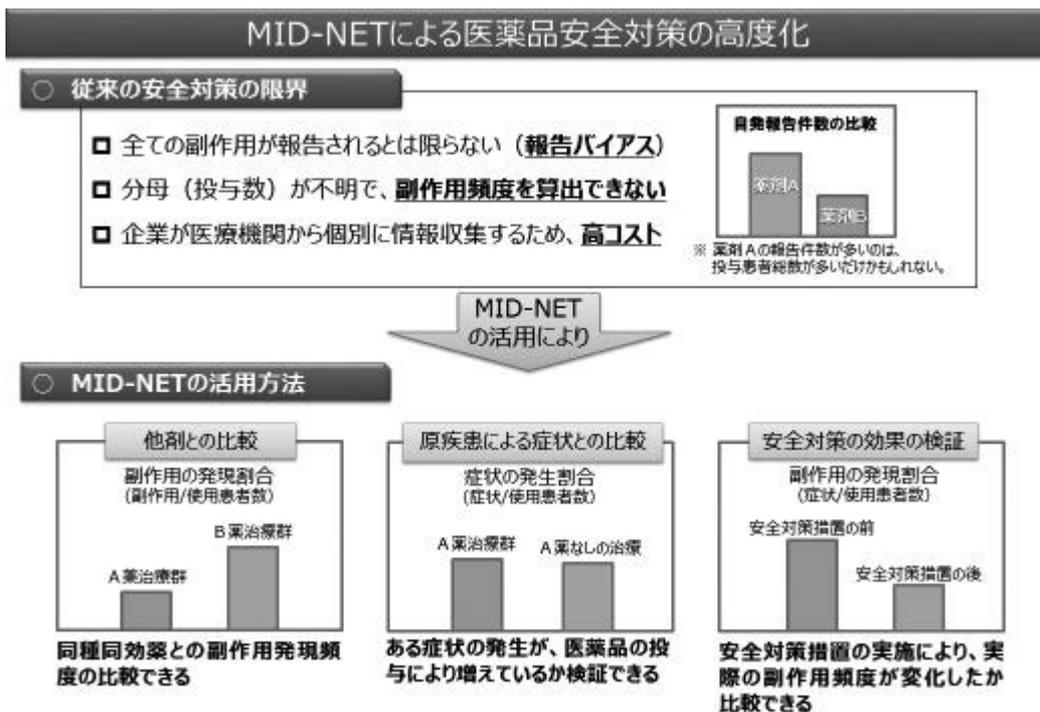


図2 MID-NETによる医薬品安全対策の高度化



3. MID-NETの仕組みと特徴

では、MID-NETではどのように医療情報を活用しているか、まずは、MID-NETの具体的な仕組みについてご説明します。MID-NETでは、協力医療機関10拠点（7病院，3病院グループ）にデータベースを設置し、その医療機関におけるレセプト，DPC，電子カルテ，検査値のデータを収集・蓄積しています。協力医療機関のデータベースとPMDAに設置されたデータセンターがネットワークで接続されており，データベースから抽出された分析に必要なデータが各拠点からデータセンターに集約され，統計解析ができる仕組みとなっています。

従来より構築されているデータベースである，匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報が格納されている匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB），副作用が疑われる症例報告に関する情報が格納されているJADER（医薬品副作用データベース）と比較して，MID-NETの大きな特徴といえるのが，複数種別の検査値データが利用可能であることです。レセプト情報で収集可能な診断名や処方情報に加え，300項目以上の検体検査情報が利用可能であり，検査値データを解析することで，検査値の変動による副作用を直接検出できるほか，数の情報を組み合わせることでより多様な副作用を評価することが可能です。

また，MID-NETを活用することにより，以下のような検証が可能となります（図2）。

- ① これまで自発的な副作用報告のみでは算出できなかった副作用の発現割合が算出でき，同種同効薬をはじめとする多剤との副作用発現割合の比較が可能。
- ② ある症状の発生が医薬品の副作用によるものか，原疾患によるものか，医薬品の使用患者の症状の発生割合を比較することで検証を行うことが可能。
- ③ ある医薬品の安全対策措置を実施したことにより，その措置の前後で副作用の頻度が変化したか，検証を行うことが可能。

4. これまでの実績

平成30年4月から令和2年12月末までに，PMDAが実施する調査（以下「行政利活用」という。）として87調査，企業利活用（製造販売後調査）として4品目，その他企業・アカデミアの利活用として3調査について，利活用が承認されています。行政利活用については，行政自らがMID-NETを用いた薬剤疫学調査を行うことで，上述した副作用発現割合の比較検証等，医薬品の安全対策を高度化することを目指して実施していますが，行政利活用を通じて，安全対策におけるデータベース利用のスキームを明確化するとともに実績を創出することで，製薬企業やアカデミアにおけるMID-NETをはじめとした医療情報データベースの活用を推進することにも繋がるものと考えています。

行政利活用による調査結果については，添付文書改訂等の安全対策措置に活用されています。これまでの行政利活用について，公表されている3件の概要をご紹介します。

（1）ワルファリン服用患者におけるC型肝炎治療薬による血液凝固能への影響に関する調査

C型慢性肝炎又は肝硬変に対する直接型抗ウイルス薬（以下「C型肝炎直接型治療薬」という。）^{※1}については，投与開始後，血液凝固能や肝機能の変動の可能性があることから，ワルファリン等のビタミンK拮抗薬を服用中の患者に対する注意喚起が海外添付文書においてなされておりました。そのため，ワルファリン服用患者におけるC型肝炎直接型治療薬の影響を検討するに当たって，MID-NETを用いた調査が行われました。

調査の結果，統計的な検討を実施するに足る十分な症例数は得られなかったものの，本調査の結果も参考とされ，添付文書の「重要な基本的注意」の項に，使用中の併用薬（ワルファリン等）の用量調節が必要になる可能性がある旨，当該薬剤を使用している患者に投与を開始する場合の注意喚起を追記する改訂指示を発出しました。

※1 ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル、ソホスブビル、レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル、エルバスビル、グラゾプレビル水和物、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩、グレカプレビル水和物・ピブレントスビル、テラプレビル、パニプレビル、シメプレビルナトリウム

(2) G-CSF製剤と血小板減少との関連に関する薬剤疫学調査

G-CSF製剤については、PMDAにおいて投与後の血小板減少に関連した症例報告が複数蓄積しておりました。本剤は、がん化学療法時に投与されることから、血小板減少は抗悪性腫瘍薬による影響であることも考えられます。しかし、個別症例報告に基づく情報のみでは本剤と血小板減少の関連を評価することは困難であることから、MID-NETを用いた調査が行われました。

調査の結果、ペグフィルグラスチムについては、以下の3点が示されたことから、本調査結果も踏まえ、添付文書の「その他の注意」の項に「国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、本剤の投与後に血小板減少のリスクが増加したとの報告がある」旨を追記する改訂指示を発出しました。

- ① 血小板数減少の2日前から7日前にペグフィルグラスチムの処方がある場合、G-CSF製剤の処方がない場合と比べて血小板減少（血小板数5万/mm³未満）の相対リスク（調整オッズ比）が統計的に有意に増加した。また、8日前から14日前にペグフィルグラスチムの処方がある場合も血小板減少の相対リスクが上昇傾向であったこと。
- ② 抗悪性腫瘍薬の長期使用により生じる可能性がある造血障害の影響を排除するため、初回の抗悪性腫瘍薬の処方から12週間及び16週間に観察期間を限定して解析した場合においても、①と同様の傾向が認められたこと。
- ③ 血小板数減少の基準を血小板数2.5万/mm³未満（CTCAE v4.0 Grade4）に変更した場合であっても①と同様の傾向が認められたこと。

(3) C型肝炎直接型抗ウイルス薬処方患者における腎機能検査値異常発現の定量的評価

C型肝炎直接型抗ウイルス薬^{※2}については、平成23年11月以降、複数の医薬品が上市されていますが、腎機能障害に関する有害事象の注意喚起について、添付文書の「重大な副作用」の項に記載されている医薬品がある一方で、「その他の副作用」の項にも記載されていない医薬品がある等、差異が認められておりました。これまで、C型肝炎直接型抗ウイルス薬については、クラス全体を対象とした腎機能への影響評価は実施されていなかったため、クラスエフェクトとして腎機能に影響を及ぼすのか、有効成分ごとに腎機能への影響の程度が異なるのか、MID-NETを用いた調査が行われました。

C型肝炎直接型抗ウイルス薬が処方された期間において、治療パターン別に腎機能検査値異常を調査したところ、腎機能障害リスクは各薬剤で異なる可能性が示唆されました。また、対照群と比較して腎機能検査値異常リスクの上昇が認められた治療パターンについてはすでに安全対策措置が講じられており、添付文書における注意喚起がなされていることが確認されました。

※2 テラプレビル、シメプレビルナトリウム、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩、パニプレビル、ソホスブビル、グラゾプレビル水和物、エルバスビル、レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩

5. 今後の展開

このように行政利活用として、医薬品の安全対策を検討するツールとしてMID-NETが活用されてきていますが、MID-NETの更なる活用に向けて、PMDAにおいて次に掲げる3点を柱として改善を継続して実施しております。

- (1) 将来像の明確化：データ規模拡大のためのロードマップ策定と要件の検討

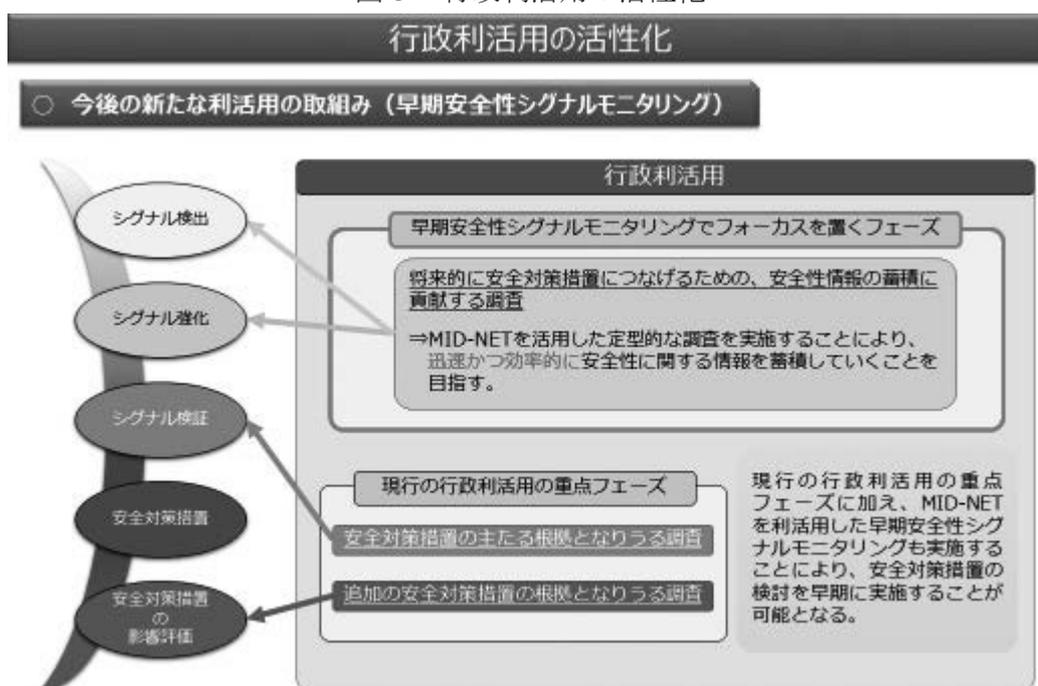
(2) 利便性の向上：MID-NETの利活用に関するガイドラインの改定をはじめとした制度面の改善

(3) 行政利活用の活性化：安全対策におけるデータベース利用スキームの明確化と実績創出

この中でも、医薬品の安全対策に直結する取組である、(3) 行政利活用の活性化についてご説明いたします。現在実施している行政利活用では、「4. これまでの実績」でご紹介したように、文献報告や症例報告など一定の安全性情報が集積されている医薬品について、調査テーマを明確化した上で安全対策措置の主たる根拠となりうる調査や追加の安全対策措置の根拠となりうる調査を重点的に行ってまいりました。今後は、早期安全性シグナルモニタリングとして、文献報告や症例報告などの安全性情報が集積される前の段階から定型的な解析を実施することで、MID-NETの特徴である検査値データを有効的に活用していく予定です。具体的には、①先駆的医薬品指定制度及び条件付き承認制度の対象品目、②副作用報告等により何らかの安全性に関するシグナルが認められている品目について、肝機能検査値や腎機能検査値の異常値の発現率を対照群と比較することにより、より早期に、迅速かつ効率的に安全性に関する情報を蓄積し、文献情報や症例報告などに加えMID-NETから得られる情報を活用することで、安全対策の高度化・迅速化を目指してまいります(図3)。

これらの取組により、安全対策におけるMID-NETの利用スキームを明確化し、実績を蓄積することで、医薬品の安全対策の高度化を推進するとともに、製薬企業・アカデミアによるMID-NETの活用が促進されることが期待されます。

図3 行政利活用の活性化



6. おわりに

MID-NETを活用することで、副作用の発現頻度や医薬品の使用実態を、迅速かつ能動的に収集・評価することが可能となり、医薬品の安全対策の高度化が進むものと期待されます。MID-NETは利用する機会があまりないかもしれませんが、昨今、レセプトデータや電子カルテデータなどのリアルワールドデータの活用が期待されており、今後はより一層、MID-NET等の医療情報データベースを活用した安全対策が講じられることが予想されます。MID-NET等を活用した安全対策についてご理解をいただくとともに、医薬品の安全対策に引き続きご協力をお願いいたします。