



(Drug Information News)

NO. 455

2023年9月号

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. 気管支喘息について

今年の夏は「酷暑」という言葉がぴったりだったように思います。全国各地から「熱中症で〇人搬送された」というニュースが毎日のように報じられていました。まだまだ暑い日もありますが、これからの季節の変わり目には喘息が出やすくなるとも言われます。今回は気管支喘息についてまとめます。

1. 気管支喘息とは

気管支喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、臨床症状として変動を持った気道狭窄や咳で特徴づけられる疾患と定義されます。炎症により気道粘膜が腫れ、また気管支周囲の平滑筋が収縮することで空気の通り道が狭くなり、ゼイゼイ・ヒューヒューといった呼吸音（喘鳴）が聞こえるようになります。狭くなりすぎると窒息することもあります。喘息によって死亡する人は減少傾向ですが、厚生労働省人口動態統計によると2016年は年間1511人となっています。また、喘息にはいくつかのタイプがあります。

①アトピー型気管支喘息

アレルギータイプ。原因は各種環境の特異的なアレルギーが喘息悪化の原因となる。ハウスダストやダニのアレルギーを認めることが多いが、他に犬や猫、ウサギなどの動物アレルギーで悪化することもある。各アレルギーは血液検査で調べる事が可能。

②非アトピー型気管支喘息

アレルギーの原因が明らかでないタイプ

③その他

・アスピリン喘息

成人の喘息の5～10%を占めているとされるアスピリン喘息は、アスピリンだけではなく他の解熱鎮痛剤（NSAIDs；ロキソプロフェン等）でも発症する。喘息発作が悪化したときに解熱鎮痛剤服用の有無などの情報が重要となる。

アスピリン喘息の人が注意すべき薬剤としてステロイドがある。ステロイドは喘息治療としても使用される薬剤であるが、製剤に含まれているコハク酸エステルに対する過敏性反応が問題となることがある（ソル・コーテフ、水溶性プレドニン、ソル・メドロール等）。他にもパラベン等の入った化粧品や医薬品、食品添加物の合成着色料である食用黄色4号も発作の誘因となるため注意が必要。

・運動誘発喘息

運動数分後に喘息発作や気管支攣縮が生じる病態。成人喘息の薬半数で運動時の症状悪化を自覚している（喘息を有さない健常人でも運動後に一過性の気管支収縮を来すこともある）。

・咳喘息

痰の絡まない咳嗽を唯一の症状とし、喘鳴や呼吸困難を伴わない。気管支拡張薬が有効だが、慢性

咳嗽の原因となっていることも多い。

2. 気管支喘息の原因

日本では子どもの5～7%、大人の3～5%が喘息であると言われています。子どもの喘息は比較的男子に多く、アレルギーが原因であることがほとんどとされています。小学校高学年くらいから発作が無くなる時期がありますが、20～30代に再発することもあります。

大人の喘息の60～80%は大人になって初めて発症した人たちで、男女比も変わりません。子どもの喘息に比べて原因が明確に特定できない場合が多いとされています。

主な喘息の原因としては以下のようなものが知られています。

●アレルギーとなるもの…ダニ、ハウスダスト、ペット、花粉、食物

●アレルギー以外の誘因…運動、たばこ、過労・ストレス、感染症、大気汚染、気候の変化など

また、1. で記載した咳喘息は1～2ヵ月の薬物治療で治ることが多いとされていますが、大人の30～40%が喘鳴を伴う典型的な喘息に移行するという報告もあります。

3. 気管支喘息の治療

喘息と診断されたら治療が必要となります。症状が無ければ治ったように感じますが、気道の炎症は完全に治まっているとは限りません。炎症が続けばまた発作が起こり、日常・社会生活に影響が出ます。更に、炎症が続くと気道が固く狭くなり、元に戻らなくなってしまうため、治療によって症状を抑えることが困難になってしまいます。従って、日ごろからきちんと治療を継続して炎症を抑え、発作の予防に努めることが重要となります。それでも発作が生じた場合にはそれに対応した薬剤を使用します。

①発作時：重積発作では命に係わることもあります。早急に対応し、改善が無ければ受診が必要となります。

・短時間作用性吸入 β_2 刺激薬（SABA）：発作治療の第一選択薬

・副腎ステロイド：SABAを吸入しても反応が乏しい場合に使用することがある

・0.1%アドレナリン皮下注：重篤な発作時に使われることがあるが使用頻度は減っている

②長期管理薬：日常的にメンテナンスを行うことで症状増悪や重篤発作を防ぐことが可能です。

・吸入ステロイド（ICS）：気管支喘息治療の基本となる薬剤

・長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）：強力な気管支拡張薬

・ロイコトリエン受容体拮抗薬（LTRA）：気管支収縮抑制と抗炎症作用を有する

・長時間作用性抗コリン薬（LAMA）：ICS、LABAを投与しても症状残存する場合に追加することで
上乗せ効果が期待される

・テオフィリン製剤： β_2 作動薬の補助薬として使用されてきたが、TDMが必要、相互作用も多いこと
から使用頻度は減ってきている

・生物学的製剤：ICSを含んだ複数の気管支喘息治療薬を投与していても十分なコントロールが
得られない場合に使用が考慮される

<薬剤例>

SABA…メブチン吸入、ベネトリン吸入

副腎ステロイド…プレドニゾロン

0.1%アドレナリン皮下注…エピペン

ICS…キューバル、フルタイド、パルミコート、
オルベスコ、アニュイティ

LABA…メブチン内服、ホクナリン、スピロペント、
オンプレス

LTRA…オノン（プランルカスト）

シングレア（モンテルカスト）

LAMA…スピリーバ、シーブリ

テオフィリン…テオドール、ユニフィル
ネオフィリン

生物学的製剤…ゾレア、ヌーカラ
デュピクセント

このほか、現在は様々な配合剤も販売されています。

- ・ICS+LABA+LAMA…テリルジー、ビレーズトリ、エナジア
- ・LABA+LAMA…ウルティブロ、アノーロ、スピオルト、ビベスピ
- ・ICS+LABA…アドエア、シムビコート、フルティフォーム、レルベア、アテキュラ

<参考資料>

- ・近畿中央呼吸器センター 診療部 Web サイト内「気管支喘息」
- ・くすりと健康の情報局 by 第一三共ヘルスケア Web サイト内「喘息の症状・原因」
- ・日本呼吸器学会 Web サイト内「気管支喘息」
- ・MSD マニュアル プロフェッショナル版「喘息」
- ・今日の治療薬 2022

2. 薬事委員会結果報告

7月開催分（前号未記載分）

●常備中止医薬品 ※在庫数は7月時点の数です。

	品 名	在庫数	薬 効	理 由	同種同効薬
外用薬	テラマイシン軟膏	1 本	複合抗生物質製剤	使用が少ないため	
	オンブレス吸入用カプセル	19 個	長時間作用性吸入気管支拡張剤	使用が少ないため	

3. Q & A コーナー

8月分

★フェントス[®]テープをはじめてから慢性疼痛で使用可能か？

不可。1週間程度は他のオピオイド薬を使用してからの開始となる。

★エルネオパ[®]輸液にメコバラミン注を混ぜて投与は可能か？

配合的には大丈夫だが、メコバラミンは遮光下でも分解されるため点滴不可。

ルートから短時間での投与を推奨。

★ブドウ糖液を点滴で使用している患者の空腹時血糖はいつ測定すれば良いか？

ブドウ糖の半減期は約20分とされるが、5%ブドウ糖液を0.5g/kg/90分で投与した健常人において投与終了135分後でも投与前より血糖値が高かったとのデータがあるため明確な空腹時血糖の測定は難しいと考える。

★バンコマイシン注射の効果持続時間は？

健常人において、24時間後の尿中排泄が85%程度というデータがある。

よって、1日でほぼ効果は無いと思われる。

★インスリングラルギン注を未開封のまま室温に置いていた。いつまで使用できるか？

開封後と同じ28日間。

4. 新規収載医薬品

2023年8月30日

●内用薬

コレチメント錠 9mg

製造・販売	フェリング・ファーマ
分類	その他の消化器官用薬
一般名	ブデソニド
薬価	607.80 円
効能・効果	活動期潰瘍性大腸炎（重症を除く）
用法・用量	通常、成人にはブデソニドとして 9mg を 1 日 1 回朝経口投与する。

リットフーロカフセル 50mg

製造・販売	ファイザー
分類	他に分類されない代謝性医薬品
一般名	リトレンチニブトシル酸塩
薬価	5,802.40 円
効能・効果	円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及び重症の場合に限る）
用法・用量	通常、成人及び 12 歳以上の小児には、リトレンチニブとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。

リトゴビ錠 4mg

製造・販売	大鵬薬品工業
分類	その他の腫瘍用薬
一般名	フチバチニブ
薬価	10,252.50 円
効能・効果	がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
用法・用量	通常、成人には、フチバチニブとして 1 日 1 回 20mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

●注射薬

エムパベリ皮下注 1080mg

製造・販売	Swedish Orphan Biovitrum Japan
分類	他に分類されない代謝性医薬品
一般名	ペグセタコプラン
薬価	488,121 円
効能・効果	発作性夜間ヘモグロビン尿症
用法・用量	通常、成人には、ペグセタコプランとして 1 回 1080mg を週 2 回皮下投与する。なお、十分な効果が得られない場合には 1 回 1080mg を 3 日に 1 回の間隔で皮下投与することができる。

オンキアスパ点滴静注用 3750

製造・販売	日本セルヴィエ
分類	その他の腫瘍用薬
一般名	ペグアスパルガーゼ
薬価	230,637 円

効能・効果	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫
用法・用量	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、ペグアスパルガーゼとして、下記の用法・用量で2週間間隔で点滴静脈内投与する。 21歳以下の患者： 体表面積0.6m ² 以上の場合は1回2500国際単位/m ² （体表面積）を、体表面積0.6m ² 未満の場合は1回82.5国際単位/kg（体重）を投与する。 22歳以上の患者： 1回2000国際単位/m ² （体表面積）を投与する。
アクトヒフ	
製造・販売	サノフィ
分類	ワクチン類
一般名	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
薬価	4,941円
効能・効果	インフルエンザ菌b型による感染症の予防
用法・用量	本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。 初回免疫：通常、3回、いずれも4～8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔において、1回皮下に注射する。
ルクスターナ注	
製造・販売	ノバルティスファーマ
分類	－
一般名	ボレチゲンネパルボベク
薬価	49,600,226円
効能・効果	両アレル性RPE65遺伝子変異による遺伝性網膜ジストロフィー
用法・用量	通常、1.5×10 ¹¹ ベクターゲノム（vg）/0.3mLを各眼の網膜下に単回投与する。 各眼への網膜下投与は、短い投与間隔で実施するが、6日以上あけること。同一眼への本品の再投与はしないこと。

6. 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。

○エパデールS（持田製薬）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）

2. 禁忌

- 2.1 変更なし 省略
- 2.2 ミフェプリストン・ミソプロストールを投与中の患者

○ベルソムラ錠（MSD）の【禁忌】に追記がありました。（下線部_____追記箇所）

2. 禁忌

- 2.1 変更なし 省略
- 2.2 イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ボノプラザン・アモキシシリン・クラリスロマイシン、ラベプラゾール・アモキシシリン・クラリスロマイシン、リトナビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビルを投与中の患者

7. 医薬品・医療機器等安全性情報

(No. 402) 2023年7月

厚生労働省医薬・生活衛生局

【概要】

●医薬品におけるニトロソアミン類 混入リスクへの安全対策について

1. はじめに

近年、国内外において、サルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミン等から、発がんリスクが懸念されるN-ニトロソジメチルアミン（NDMA）等のニトロソアミン類が検出され、一部の製品が自主回収されています。厚生労働省は、これらの事例を踏まえ、医薬品中のニトロソアミン類の混入を低減・管理するため取組を進めており、その最新の情報について紹介します。

2. ニトロソアミン類混入に対する対応

2018年7月、Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.,Ltd.で製造された原薬からNDMAが検出されたため、当該原薬を使用している製剤を欧州全域で回収することが公表されました。その後、国内でもサルタン系医薬品、ラニチジン、ニザチジン、メトホルミンなどの医薬品へのニトロソアミン類の混入が報告されています。ニトロソアミン類の混入リスクを可能な限り低減することは重要であることから、厚生労働省は、令和3年10月8日付けで都道府県に対し、管内の製造販売業者にニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検を行うよう指導するよう通知しています。すでに市販されている医薬品に関する自主点検は、主に下記の3つを行うこととしています。

- (1) ニトロソアミン類の既知の混入原因を参考に、製造方法等を踏まえてニトロソアミン類の混入リスクを令和5年4月30日までに評価すること。
- (2) ニトロソアミン類の混入リスクのある品目について、当該医薬品に含まれるおそれのあるニトロソアミン類の量を適切なロット数にて測定すること。
- (3) 上記(2)の結果、限度値を超えるニトロソアミン類の混入が確認された品目については、厚生労働省に速やかに報告するとともに、規格値の設定、ニトロソアミン類の量を低減するための製造方法の変更等のリスク低減措置を令和6年10月31日までに講じること。(承認事項の一部変更承認申請又は軽微変更届出が必要な場合は当該申請又は届出を令和6年10月31日までに行う。)

二級又は三級アミン類の存在下で亜硝酸ナトリウム（ NaNO_2 ）その他のニトロソ化作用をもつ化合物が存在するとニトロソアミン類が生成し得ると考えられています。ニトロソアミン類の混入原因としては、製造過程における生成、原材料等からの混入、保存時の生成等、様々なケースが知られています。しかし、混入が判明した時点では、直ちにその混入原因が明らかでないことがあり、また、規格値の設定や製造方法の変更によるリスク低減措置を確立するまでには、一定期間が必要となります。

3. ニトロソアミン類混入に対するリスク評価

医薬品における発がんリスクのある不純物のリスク評価については、一般に、国際的なガイドライン（「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（ICH-M7ガイドライン））において許容可能とされている発がんリスク（一生涯の曝露で「およそ10万人に1人の増加」）を超えるか否かにより判断されます。

このリスク評価には、動物にその不純物を投与して発がん性を検討した毒性試験のデータ等が用いられます。しかし、昨今、毒性試験データが存在しないニトロソアミン類の混入が報告されています。この場合には、当該ニトロソアミン類が動物において発がん性を有するかは不明ではあるものの、構造が類似す

る化合物の毒性データ等を用いて、暫定的なリスク評価が実施されています。当該ニトロソアミン類の発がん性を明らかにするためには、一般に、細菌を用いて突然変異性を検出する試験やトランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験により、遺伝毒性による発がん性を有するか否かの確認が行われ、発がん性が否定されなければ、発がん性の強さを明らかにするために動物を用いたがん原性試験の実施も検討されます。このがん原性試験は年単位の期間を必要とします。

毒性試験のデータに基づくリスク評価や暫定的なリスク評価により、発がんリスクの観点から許容される量を超えるニトロソアミン類が混入していると判断される場合には、製造販売業者等から医療現場に周知することとしています。最近の事例では、ノルトリプチリン製剤において、ニトロソアミン類に分類される化合物であるN・ニトロソノルトリプチリンの混入が認められ、発がん性を有すると仮定した場合の発がんリスクの上昇の程度が、「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを上回っていることが明らかとなりました¹⁾。ノルトリプチリンは、三環系抗うつ剤であり、投与量の急激な減量又は服用の中止により離脱症状等を生じる可能性があるため、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないよう説明いただきたいこと、また、現在服用している患者にはリスクの程度とともに他の治療選択肢についても医師又は薬剤師より説明いただき検討いただくようお願いしています。

4. おわりに

発がんリスクが懸念されるニトロソアミン類について、混入リスクを可能な限り低減することが非常に重要な課題となっています。厚生労働省では、これらのニトロソアミン類への混入への対応について、海外の規制当局等とも連携し、引き続き、必要な措置を実施・検討することとしています。仮に、「おおよそ10万人に1人の増加」のリスクを超えるニトロソアミン類の混入が判明した場合であっても、一般的に、患者自身の自己の判断のみにより服用を中止しないことが重要と考えており、医療従事者の皆様におかれましては、個々の医薬品ごとに提供される情報に基づき、患者とコミュニケーションを図り、適切な医薬品の使用につなげていただきますようお願いいたします。

1) 欧州医薬品庁（EMA）は、N・ニトロソノルトリプチリンと構造が類似する化合物の毒性データから、N・ニトロソノルトリプチリンの一日許容摂取量を定めています。EMAが参照している毒性データに基づき検討した結果、本剤150mgを毎日服用し、その使用期間は通常10年間は超えないと仮定した場合、理論上の発がんリスクの上昇の程度は、生涯でおおよそ23,000人に1人が過剰にがんを発症する程度のリスクに相当すると評価されています。算出方法の詳細は、「ノルトリプチリン塩酸塩製剤におけるニトロソアミン類の検出への対応について」（令和5年6月8日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課及び監視指導・麻薬対策課連名事務連絡）においてお示ししています。

8. 医薬品安全対策情報

Drug Safety Update No. 320 (2023. 9) 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

☆リバスチグミン（リバスチグミンテープ「久光」／久光製薬）

[9.1 合併症・既往歴等のある患者] 一部改訂	心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の心疾患、 <u>電解質異常（低カリウム血症等）等のある患者、QT 延長又はその既往歴・家族歴のある患者</u> ：
[11.1 重大な副作用] 一部改訂	<u>徐脈、房室ブロック、QT 延長、Torsade de pointes</u> 等が起こるおそれがあるため、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。

☆セファゾリンナトリウム

（セファゾリン Na 注射液「NP」、セファゾリン Na 点滴静注用バッグ「NP」／ニプロ）

[8. 重要な基本的注意] 一部改訂	本剤によるショック、アナフィラキシー、 <u>アレルギー反応に伴う急性冠症候群</u> の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
[11.1 重大な副作用] 追記	<u>アレルギー反応に伴う急性冠症候群</u>

9. 医療安全情報

PMDA

- PMDAの「製薬企業からの医薬品の安全使用（取り違え等）に関するお知らせ」に「ワーファリン錠の0.5mg・5mgの規格選択誤りへのご注意」が掲載されました。詳しい内容はPMDAウェブサイト内ページに掲載されている文書（<https://www.pmda.go.jp/files/000264210.pdf>）を参照してください。