

平成19年3月30日に告示した一般用医薬品区分リストに、本年2月28日から行ったパブリックコメントの結果を踏まえ追加等を行う成分

1. 一般用医薬品(無機薬品及び有機薬品)のリスク区分

【追加分】

No.	薬効群	投与経路	成分	根拠	分類案	*注 1)
1	化膿性疾患用薬	外用(塗布)	オキシテトラサイクリン	デメチルクロルテトラサイクリン②	第2類	
2	その他の外皮用薬	外用(塗布)	吸水軟膏	ワセリン③	第3類	
3	その他の外皮用薬	外用(塗布)	親水軟膏	ワセリン③	第3類	
4	その他の外皮用薬	外用(塗布)	単軟膏	ワセリン③	第3類	
5	化膿性疾患用薬	外用(塗布)	テトラサイクリン	デメチルクロルテトラサイクリン②	第2類	
6	その他の外皮用薬	外用(塗布)	白色軟膏	ワセリン③	第3類	
7	消炎・血行促進剤	外用(塗布)	ヘパリンナトリウム	ヘパリン類似物質②	第2類	
8	化膿性疾患用薬	外用(塗布)	ポリミキシンB	コリスチン②	第2類	
9	その他の外皮用薬	外用(塗布)	マクロゴール軟膏	ワセリン③	第3類	
追加 ^{注2)}	その他の精神神経用薬	内服	臭化ナトリウム	医療用臭化ナトリウムの添付文書	第2類	
追加 ^{注2)}	口腔咽喉薬	内服(トローチ)	ドミフェン臭化物	塩化セチルピリジウム③	第3類	

【変更分】

No.	薬効群	投与経路	成分	根拠	分類案	*注 1)
1	かぜ薬(内用)	内服	グリセリンモノグアヤコールエーテル	グアイフェネシン③	第2類→削除	
2	殺菌消毒薬(特殊絆創膏を含む)	外用	シーサップ	トリメチルセチルアンモニウムペンタクロロフェネート②	第3類→削除	
3	かぜ薬(内用)	内服	セアプローゼ→セミアルカリプロティナーゼ	セアプローゼ③	第3類	
4	鎮咳去痰薬	内服	セキサノール(白色濃厚セキサノール)	セキサン②(生薬)	第2類→削除	
5	みずむし・たむし用薬	外用(塗布)	テルビナフィン	ブテナフィン②*	第1類→第2類	*
6	点眼薬	外用(点眼)	プラノプロフェン	ケトプロフェン(外用(塗布))②	第1類→第2類	
7	胃腸鎮痛鎮けい薬	内服	ペクチン	ペクチン(生薬)③	第3類→削除	

注1) 医薬品販売制度改正検討部会において、「相互作用」又は「患者背景」において特に注意すべき「禁忌」があり、その要件に該当する者が服用した場合に健康被害に至るリスクが高まるものや依存性・習慣性がある成分等であり、当該成分を含む医薬品については、オーバーザカウンター又は積極的な情報提供を行う機会をより確保することが可能となるような陳列・販売方法とすべきであるとされているもの。

注2) 前回(平成20年1月31日)の安全対策部会で諮問したリストから、パブリックコメントにより追加となった成分。

2. 一般用医薬品(天然物由来成分)のリスク区分
【追加分】

No.	成分	内服	* 注1)	外用
1	カラセンキュウ(唐川芎)	第2類		第3類
2	カンテン	第3類		第3類
3	ビャクズク(白豆蔻)	第3類		第3類
4	マムシ胆	第3類		第3類
5	レンケイ(蓮茎)	第2類		第3類
追加 ^{注2)}	コロハ	第2類		第3類
追加 ^{注2)}	センボウ	第2類		第3類
追加 ^{注2)}	ツルボ	—		第3類
追加 ^{注2)}	テンジクオウ	第2類		第3類
追加 ^{注2)}	バイカ	第3類		第3類
追加 ^{注2)}	マムシタンパク分解物	第3類		第3類
追加 ^{注2)}	ヤカン	第2類		第3類

(参考:別名として通知するもの)

No.	告示名	別名
1	センソウ(茜草)②	アカネコン
2	アロエ③	アロエ葉末
3	カイクジン②	カイクベン(海狗鞭)
4	カイバ②	カイマ(海馬)
5	コウクジン②	コウクベン(広狗鞭)
6	チュ②	ジュ(地榆)
7	ソウジ②	ソウジシ(蒼耳子)
8	ズシ②	タントウシ(淡豆鼓)
9	ドクカツ②	ドツカツ(独活)
10	ケイヒ③	ニツケイ(肉桂)
11	ハゲキテン②	ハゲキニク(巴戟肉)
12	ハンピ③	マムシ抽出液
追加 ^{注2)}	カシ②	ミロバラ
追加 ^{注2)}	ショウレンギョウ②	オトギリソウ(弟切草)
追加 ^{注2)}	ゾクダン②	センゾクダン
追加 ^{注2)}	ポリビニルピロリドン③	ポビドン

注1) 医薬品販売制度改正検討部会において、「相互作用」又は「患者背景」において特に注意すべき「禁忌」があり、その要件に該当する者が服用した場合に健康被害に至るリスクが高まるものや依存性・習慣性がある成分等であり、当該成分を含む医薬品については、オーバー・ザ・カウンター又は積極的な情報提供を行う機会をより確保することが可能となるような陳列・販売方法とすべきであるとされているもの。

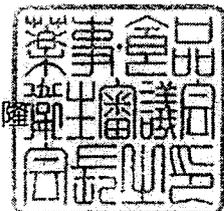
注2) 前回(平成20年1月31日)の安全対策部会で諮問したリストから、パブリックコメントにより追加となった成分。

薬食審第0801007号

平成20年8月1日

厚生労働大臣 舩添要一 殿

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正



第一類医薬品及び第二類医薬品の指定について

平成18年11月29日厚生労働省発薬食第1129044号をもって諮問のあった
標記については、下記のとおり答申する。

記

別紙のとおり指定する

一般用医薬品の区分について、以下のとおりとすることが適当である。

1. 第一類医薬品について

○次のものを削除する。

- ・テルビナフィン
- ・プラノプロフェン

2. 第二類医薬品について

(1) 無機薬品及び有機薬品について

○次のものを削除する。

- ・グリセリンモノグアヤコールエーテル
- ・セキサノール

○次のものを追加する。

- ・オキシテトラサイクリン
- ・臭化ナトリウム
- ・テトラサイクリン
- ・テルビナフィン
- ・プラノプロフェン
- ・ヘパリンナトリウム
- ・ポリミキシシンB

(2) 生薬及び動植物成分について

○次のものを追加する。

- ・カラセンキュウ。ただし、外用剤は除く。
- ・コロハ。ただし、外用剤は除く。
- ・センボウ。ただし、外用剤は除く。
- ・テンジクオウ。ただし、外用剤は除く。
- ・ヤカン。ただし、外用剤は除く。
- ・レンケイ。ただし、外用剤は除く。

別表第三無機薬品及び有機薬品の項中第四十六号を削り、第四十五号を第四十六号とし、第三十二号から第四十四号までを一号ずつ繰り下げ、第三十一号の次に次の一号を加える。

三十二 オキシテトラサイクリン

別表第三無機薬品及び有機薬品の項中第一百二十五号から第一百十号までを一号ずつ繰り下げ、第九十四号の次に次の一号を加える。

九十五 臭化ナトリウム

別表第三無機薬品及び有機薬品の項中第二百二十九号を第二百四十四号とし、第二百三十三号から第二百三十八号までを五号ずつ繰り下げ、第二百二十九号を第二百六号とし、同号の次に次の一号を加える。

二百七 ポリキシンB

別表第三無機薬品及び有機薬品の項中第二百一十号を第二百五号とし、第九十九号から第二百号までを四号ずつ繰り下げ、第九十三号を第九十六号とし、同号の次に次の一号を加える。

百九十七 ヘパリンナトリウム

別表第三無機薬品及び有機薬品の項中第九十二号を第九十五号とし、第八十二号から第九十一号までを三号ずつ繰り下げ、第八十一号を第八十三号とし、同号の次に次の一号を加える。

百八十四 プラノプロフェン

別表第三無機薬品及び有機薬品の項中第八十号を第八十二号とし、第七十一号から第七十九号までを二号ずつ繰り下げ、第七十号を第七十三号とし、同号の次に次の一号を加える。

百三十一 テルビナフィン

別表第三無機薬品及び有機薬品の項中第二百二十九号を第三百十号とし、第二百二十八号を第二百二十九号とし、第二百二十七号の次に次の一号を加える。

百二十八 テトラサイクリン

別表第三生薬及び動植物成分の項中第二百二十九号を第二百四十五号とし、第二百三十三号から第二百三十八号までを六号ずつ繰り下げ、第二百三十二号を第二百三十七号とし、同号の次に次の一号を加える。

二百三十八 レンケイ。ただし、外用剤を除く。

別表第三生薬及び動植物成分の項中第二百三十一号を第二百三十六号とし、第二百二十一号から第二百三十号までを五号ずつ繰り下げ、第二百二十号を第二百二十四号とし、同号の次に次の一号を加える。

二百二十五 ヤカン。ただし、外用剤を除く。

○厚生労働省告示第四百八十九号
薬事法（昭和三十五年法律第四十五号）第三十六條の三第一項第一号及び第二号の規定に基づき、薬事法第三十六條の三第一項第一号及び第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する第一類医薬品及び第二類医薬品（平成十九年厚生労働省告示第六十九号）の一部を次のように改正する。
平成二十年十月八日
厚生労働大臣 舛添 要一

別表第一中第十三号を削り、第十四号を第十三号とし、第十五号を第十四号とし、第十六号を第十五号とし、第十七号を削り、第十八号を第十六号とし、第十九号から第二十三号までを二号ずつ繰り上げる。

別表第三生薬及び動植物成分の項中第二百十九号を第二百二十三号とし、第二百五十五号から第二百十八号までを四号ずつ繰り下げ、第二百五十四号を第二百五十七号とし、同号の次に次の一号を加える。

百五十八 テンジクオウ。ただし、外用剤を除く。

別表第三生薬及び動植物成分の項中第二百五十三号を第二百五十六号とし、第二百十号から第二百五十二号までを三号ずつ繰り下げ、第二百十九号を第二百三十一号とし、同号の次に次の一号を加える。

百三十二 センボウ。ただし、外用剤を除く。

別表第三生薬及び動植物成分の項中第二百二十八号を第二百三十号とし、第七十三号から第二百二十七号までを二号ずつ繰り下げ、第七十二号を第七十三号とし、同号の次に次の一号を加える。

七十四 コロハ。ただし、外用剤を除く。

別表第三生薬及び動植物成分の項中第七十一号を第七十二号とし、第三十五号から第七十号までを一号ずつ繰り下げ、第三十四号の次に次の一号を加える。

三十五 カラセンキウ。ただし、外用剤を除く。

薬事法施行規則の一部を改正する省令案(指定医薬品の解除)に関する意見募集について

平成21年3月25日
厚生労働省医薬食品局
安全対策課

今般、薬事法（昭和35年法律第145号）第29条の規定に基づき、薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成21年厚生労働省令第10号）による改正前の薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）別表第1の2を改正し、指定医薬品に指定されている医薬品の一部の解除を行う予定です。

つきましては、別紙にお示しした薬事法施行規則の一部を改正する省令案（指定医薬品の解除）について、下記の要領によりご意見を募集します。

記

1. 意見提出期限

平成21年4月24日（金）（必着）

2. 意見の提出方法及び宛先

次の意見提出様式により、以下に掲げるいずれかの方法で御提出ください。なお、電話での御意見、お問い合わせはお受けいたしかねますので、その旨御了承願います。

【意見提出様式】

○件名：指定医薬品の解除に関する意見

○氏名（法人の場合は法人名）

○住所（法人の場合は所在地）

○電話番号

○意見：

<該当箇所>

<意見内容>

<理由>

※ 該当箇所が複数ある場合には、上記3項目を繰り返し記載してください。

【提出方法】

○インターネットの場合（[ここをクリックしてください](#)）

※入力フォームの「件名」に「指定医薬品の解除に関する意見」と入力してください。

○郵送の場合

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課指定薬解除担当あて

○ファクシミリの場合

FAX番号：03-3508-4364

厚生労働省医薬食品局安全対策課指定薬解除担当あて

3. 留意事項

- (1) 御提出いただく御意見は、日本語に限ります。
- (2) 御提出いただきました御意見については、氏名・住所・電話番号・ファクシミリ番号及び電子メールアドレスを除き、適宜整理又は要約の上、公示いたしますので、予め御承知おきください。ただし、御意見中に個人に関する情報であって、特定の個人が識別しうる記述がある場合又は法人等の財産権等を害するおそれがあると判断される場合には、公示の際に当該箇所を伏せさせていただく場合があります。
- (3) 御意見に対する個別の回答はいたしかねますので、その旨御了承ください。

別紙

薬事法施行規則の一部を改正する省令案について

1. 改正の趣旨

- 薬事法の一部を改正する法律（平成18年法律第69号）による改正前の薬事法（昭和35年法律第145号。以下「旧法」という。）第29条において、薬種商販売業（旧法第25条第2号に規定する薬種商販売業をいう。）の許可を受けた者は、厚生労働大臣の指定する医薬品（以下「指定医薬品」という。）を販売等してはならないとされている。
 - 指定医薬品については、薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成21年厚生労働省令第10号）による改正前の薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号。以下「旧省令」という。）第155条の規定により、旧省令別表第1の2に定められている。
 - 今般、指定医薬品からヘパリンナトリウムを含む外用剤を除外するため、旧省令について所要の改正を行うもの。
- ※ 平成21年度初旬に開催予定の医薬品等安全対策部会において、ヘパリンナトリウムを含む外用剤の指定医薬品からの解除についてご検討頂く予定。
- ※ ヘパリンナトリウムについては、「薬事法第三十六条の三第一項第一号及び第二号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する第一類医薬品及び第二类医薬品の一部を改正する件」（平成20年厚生労働省告示第489号）により、第2類医薬品に指定されている。

2. 改正の内容

旧省令別表第1の2中「ヘパリン及びその製剤」の下に「。ただし、ヘパリンナトリウムを含む外用剤を除く。」を加えること。

3. 公布時期

平成21年4月予定

4. 施行期日

公布の日

平成21年5月8日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	メタストロン注	構造式 $^{89}\text{SrCl}_2$
	一般名	塩化ストロンチウム (^{89}Sr)	
製造販売業者名	(外国特例承認取得者) GE Healthcare Limited (選任製造販売元) 日本メジフィジクス株式会社 (販売元) 日本化薬株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成19年7月31日 (平成19年10月31日)		
効能又は効果	固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和		
用法及び用量	通常、成人には1回2.0 MBq/kgを静注するが、最大141MBqまでとする。 反復投与をする場合には、投与間隔は少なくとも3ヵ月以上とする。		
調査実施機関名	宮城県立がんセンター		
	癌研究会有明病院		
	岐阜大学医学部附属病院		
	群馬大学医学部附属病院		
	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院		
調査実施期間	平成19年11月26日～平成20年11月25日		
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、のべ20名の患者に使用された。		
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 なお、期間中、死亡例3例が報告されたが、いずれも本剤との因果関係なしと評価された症例であった。		
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。		
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。		

2007年 7 月作成 1

放射性医薬品・骨転移疼痛緩和剤

日本標準商品分類番号
874300

メタストロン[®]注

放射性医薬品基準塩化ストロンチウム (⁸⁹Sr) 注射液

承認番号	21900AMG00003
薬価収載	2007年 9 月
販売開始	2007年

<規制区分>
劇薬、指定医薬品、処方せん医薬品*
<貯 法>
室温、遮光保存
<有効期間>
検定日より4週間 (ラベルにも記載)

*注意-医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

- (1) 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法、放射線治療及び緩和医療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に危険性及び有効性を十分説明し、同意を得てから投与すること。(「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 本剤による骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与にあたっては、がん化学療法の前治療歴及び血液検査により、骨髄機能を評価し、慎重に患者を選択すること。また、本剤の投与後は定期的に血液検査を行い、骨髄抑制について確認すること。(「重要な基本的注意」の項参照)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重篤な骨髄抑制のある患者 [本剤投与により重篤な骨髄抑制が増強される可能性がある。] (「重要な基本的注意」の項参照)
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [本剤投与による胎児への放射線の影響が発現する可能性がある。] (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

本剤は、水性の注射剤で、1バイアル(3.8 mL)中に、ストロンチウム 89 を塩化ストロンチウム (⁸⁹Sr) として含む。

1 バイアル (3.8 mL) 中

ストロンチウム 89 として(検定日において)	141 MBq
塩化ストロンチウム	41.4 ~ 85.9 mg
性 状	無色澄明の液
pH	4.0 ~ 7.5
浸透圧比	約 1 (1 バイアル中に塩化ストロンチウム 65 mg を含む本剤の生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

固形癌患者における骨シンチグラフィで陽性像を呈する骨転移部位の疼痛緩和

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1) 本剤は、疼痛緩和を目的とした標準的な鎮痛剤に置き換わる薬剤ではないため、骨転移の疼痛に対する他の治療法(手術、化学療法、内分泌療法、鎮痛剤、外部放射線照射等)で疼痛コントロールが不十分な患者のみに使用すること。
- 2) 本剤の投与にあたっては、骨シンチグラフィを実施し、疼痛部位に一致する集積増加がある患者のみに使用すること。
- 3) 本剤は、悪性腫瘍の骨転移に伴う骨折の予防・治療を目的として使用しないこと。
- 4) 本剤は、骨転移部位の腫瘍に対する治療を目的として使用しないこと。
- 5) 本剤は、脊椎転移に伴う脊髄圧迫等、緊急性を必要とする場合に放射線照射の代替として使用しないこと。

【用法・用量】

通常、成人には 1 回 2.0 MBq/kg を静注するが、最大 141 MBq までとする。反復投与をする場合には、投与間隔は少なくとも 3 ヶ月以上とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の再投与を行う場合には、前回投与から 3 ヶ月以上の間隔をとり、かつ骨髄機能の回復を確認すること。なお、国内臨床試験で 2 回以上投与を行った経験はない。(【臨床成績】の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症が悪化するおそれがある。〕
- (3) 腎障害のある患者〔腎機能の低下により、副作用が強くあらわれるおそれがある。〕
- (4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こり死亡に至るおそれがあるため、本剤の投与前には、がん化学療法の前治療歴及び血液検査により、骨髄機能を確認すること。また、投与後も定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の疼痛緩和効果は緩徐に発現するため、疼痛緩和を目的として本剤を使用する臨床的意義を慎重に検討した上で患者選択を行うこと。
- (3) 骨髄抑制をもたらす抗悪性腫瘍剤又は外部放射線照射による原疾患に対する治療を行っている患者、又は治療を予定している患者に対する本剤の使用は、原疾患に対する治療が施行できなくなる場合があるので、慎重に患者選択を行うこと。
- (4) 本剤投与後に一過性に疼痛が増強することがあるので、患者又はその家族に疼痛増強の可能性のあることを十分に説明すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルシウム剤	本剤の効果が減弱するおそれがある。	ストロンチウム89の骨転移部への集積に過剰なカルシウムが競合する。
抗悪性腫瘍剤	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	ともに骨髄抑制作用を有する。
外部放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。	ともに骨髄抑制作用を有する。

4. 副作用

<概要>

主な副作用（頻度 5 %以上）は、血小板減少症 14.4 % (13 / 90 例)、白血球減少症 13.3 % (12 / 90 例)、貧血 8.9 % (8 / 90 例)、ほてり 8.9 % (8 / 90 例)、骨痛（一時的な疼痛増強）7.8 % (7 / 90 例)であった。

〔承認時〕

(1) 重大な副作用

骨髄抑制：血小板減少、白血球減少及び貧血（各5 %以上）等の骨髄抑制があらわれることがあるので、投与後も定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

副作用がみられた場合には、観察を十分に行い、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	5 %以上 ¹⁾	5 %未満 ¹⁾
過敏症	———	皮膚炎
筋骨格系障害	骨痛（一時的な疼痛増強）	筋脱力
精神神経系	———	錯乱、頭痛、異常感覚
消化器	———	嘔気、嘔吐、食欲不振
代謝栄養障害	———	低カルシウム血症、低ナトリウム血症
血液	———	末梢性虚血、紫斑病
その他	ほてり	一過性盲、嗅覚錯謬、末梢性浮腫、注射部位疼痛、注射部位反応

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔本剤投与により胎児への放射線の影響が発現する可能性がある。〕

授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。〔本剤投与による乳汁を介した乳児への放射線の影響が発現する可能性がある。〕

妊娠する可能性のある婦人においては、本剤投与後は妊娠を避けさせること。

7. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路：緩徐に（1～2分かけて）、直接静脈内に投与すること。
- (2) 投与时：
 - 1) 他剤との混注を行わないこと。
 - 2) 本剤は保存剤を含まないので、分割使用しないこと。

9. その他の注意

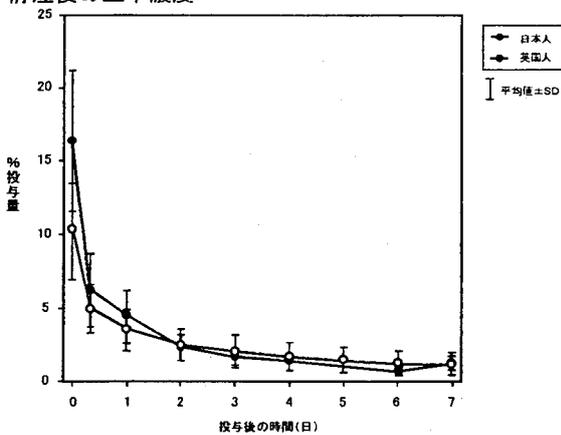
- (1) 動物実験（ラット、反復腹腔内投与）で骨腫瘍が認められたとの報告がある²⁾。
- (2) 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知（患者退出等を含む）等を遵守し、適正に使用すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度及び排泄率

静注後、血中より速やかに消失し、投与後 8 時間に血中に残存する放射能は、投与量の約 5%（英国での 3 例の平均 6.1%、国内での 6 例の平均 4.9%³⁾）であった。

静注後の血中濃度



静注後の血漿中ストロンチウム濃度 (%投与量) の推移 (平均値±SD)

静注後の尿中排泄率

英国人症例 (排泄率、%投与量)

症例	1001	1002	1003	1004	1005
0～12時間	13.14	2.37	5.22	19.54	
12～24時間	4.33	1.34	3.14	5.88	11.0*
2日	11.27	2.60	5.44	8.76	9.1
3日	6.21	2.02	2.64	6.69	—
4日	3.95	1.33	2.46	—	—
5日	3.22	1.14	1.38	—	—
6日	2.07	—	—	2.86	—
7日	—	0.67	—	—	—
8日	1.89	—	—	—	—
9日	—	0.53	—	—	—

* 0～24時間の値

日本人症例 (累積排泄率、%投与量)

症例	3001	3002	3004	3005	3007	3008
0～12時間	2.09	0.85	1.84	14.50	2.20	1.80
～24時間	4.02	1.67	2.41	19.64	5.77	3.12
～2日	6.41	2.80	3.51	26.98	9.71	5.06
～3日	7.92	4.17	4.69	32.71	13.27	6.64
～4日	8.13	5.14	5.54	36.66	15.60	7.78
～5日	8.62	5.97	6.21	39.54	17.96	8.59
～6日	8.92	6.75	6.83	42.32	19.38	9.50
～7日	9.21	7.30	7.39	44.06	20.71	10.48

2. 患者における全身保持率

患者の全身保持率は、英国の 4 例では、投与後 27～31 日に投与量の 22～82%であった。

3. 患者における骨への分布^{4), 5)}

転移性骨腫瘍患者では、骨（脊椎）転移部の線量は、平均 23 cGy/MBq（6～61 cGy/MBq）で、骨髄への線量（2 cGy/MBq）の約 10 倍であった。

メタストロン注

【臨床成績】^{1), 6)}

悪性腫瘍の骨転移による疼痛部位と骨シンチグラフィの陽性像が一致する悪性腫瘍患者を対象とした国内臨床試験の結果は以下のとおりであったが、当該試験において本剤の有効性について十分な情報は得られていない。

69例（前立腺癌 28例、乳癌 27例、肺癌 7例、その他の癌 7例）に本剤 2.0 MBq/kgを静注した結果、鎮痛薬使用量の変化と疼痛重症度の変化を指標とした反応者は 32 / 69例であった。

【有効成分に関する理化学的知見】

＜一般的名称＞

塩化ストロンチウム (⁸⁹Sr) (strontium (⁸⁹Sr) chloride)

化学名：塩化ストロンチウム (⁸⁹Sr)

分子式：⁸⁹SrCl₂

分子量：159.91

＜放射性核種の特性＞

⁸⁹Srとして、物理的半減期：50.5日 (β⁻壊変)

主β線エネルギー：最大 1.49 MeV (100%)

放射能減衰表

経過日数	減衰係数	経過日数	減衰係数
-22	1.35	4	0.95
-20	1.32	6	0.92
-18	1.28	8	0.90
-16	1.25	10	0.87
-14	1.21	12	0.85
-12	1.18	14	0.83
-10	1.15	16	0.80
-8	1.12	18	0.78
-6	1.09	20	0.76
-4	1.06	22	0.74
-2	1.03	24	0.72
0	1.00	26	0.70
2	0.97	28	0.68

注) 経過日数は、検定日の前 (-) 又は後の日数を示す。

【吸収線量】^{7), 8)}

ストロンチウム 89 を健常成人に静注したときの吸収線量は以下のとおりであった。健常成人男子に本剤を投与したときの実効線量は 3.1 mSv/MBqである。

	吸収線量 (mGy/MBq)
骨表面	17.0
赤色骨髄	11.0
下部大腸壁	4.7
膀胱壁	1.3
精巣	0.78
卵巣	0.78

注) ストロンチウム 89 を静脈内投与した場合、健常成人が受ける推定線量を示す。

【承認条件】

国内の治験症例から得られた情報は極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

141 MBq (3.8 mL) 1 バイアル

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

- 1) 日本メジフィジックス株式会社 社内資料
- 2) Kuzma J F, et al : A M A Arch Path 63:198, 1957
- 3) 木村良子, 他 : 核医学 32 : 311, 1995
- 4) Blake G M, et al : J Nucl Med 29:549, 1988
- 5) Blake G M, et al : Eur J Nucl Med 13:41, 1987
- 6) メタストロン注 審査報告書
- 7) ICRP53, 1987
- 8) ICRP80, 1998

＜文献請求先＞

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部 学術情報部 医薬品情報センター
(住所) 〒102-8172 東京都千代田区富士見一丁目 11 番 2 号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)
03-3237-5051

® 登録商標

販売元 日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見一丁目11番2号

選任製造販売元 日本メジフィジックス株式会社

東京都江東区新砂3丁目4番10号

外国特例承認取得者 (輸入先)

GE Healthcare Limited
Amersham UK

A-7-9DN

平成21年5月8日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	アクテムラ点滴静注用
	一般名	トシリズマブ（遺伝子組換え）
本質		アミノ酸 214 個の軽鎖 2 分子とアミノ酸 447、448(主成分)又は 449 個の重鎖 2 分子からなる糖蛋白質
製造販売業者名		中外製薬株式会社
承認年月日 (販売開始年月日)		平成 20 年 4 月 16 日（一部変更承認） (平成 20 年 4 月 16 日)
効能又は効果		○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎 ○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。
用法及び用量		○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として 1 回 8mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。 ○全身型若年性特発性関節炎 通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として 1 回 8mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。
調査実施機関名		北海道大学病院
		(独)国立病院機構相模原病院
		あいち小児保健医療総合センター
		兵庫県立こども病院
		東広島記念病院 医療法人白十字会佐世保中央病院
調査実施期間		平成 20 年 4 月 16 日～平成 20 年 10 月 15 日
使用状況		すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、147 名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況		調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 それ以外の既知・重篤な副作用として「肝機能障害」、「血小板減少」、「肺

	<p>炎」、「蜂窩織炎」、「リンパ節炎」、「皮下組織膿瘍」、「関節炎の悪化」が報告された。これらの症例については、製造販売業者による副作用報告がなされていることを確認した。</p> <p>なお、未知の副作用は報告されなかった。</p>
製造販売業者による情報提供活動状況	<p>調査実施期間中は、定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。</p>
その他	<p>医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、患者への説明・指導等、適切に活動した旨の報告があった。</p>

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体

アクテムラ[®]点滴静注用80mg
アクテムラ[®]点滴静注用200mg
アクテムラ[®]点滴静注用400mg
ACTEMRA[®]

トシリズマブ(遺伝子組換え)注

	80mg	200mg	400mg
承認番号	22000AMX01593	21900AMX01337	22000AMX01594
薬価収載	2008年6月	2007年12月	2008年6月
販売開始	2008年6月	2005年6月	2008年6月
効能追加	2008年4月		
国際誕生	2005年4月		



規制区分: 生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品⁽²⁾
貯 法: 遮光、2～8℃保存
使用期限: 2年(外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること)

【警告】

1. 感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応(発熱、CRP増加等)を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

2. 治療開始に際しては、重篤な感染症等の副作用があらわれることがあること及び本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含めて患者に十分説明し、理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ本剤を投与すること。

3. 関節リウマチ患者及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識といずれかの疾患の治療経験をもつ医師が使用すること。

4. 全身型若年性特発性関節炎患者では、本剤についての十分な知識と全身型若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 重篤な感染症を合併している患者[感染症が悪化するおそれがある。]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	アクテムラ点滴静注用	80mg	200mg	400mg
内容量		4mL	10mL	20mL
成分・含有量(1バイアル中)	有効成分 トシリズマブ(遺伝子組換え) ⁽²⁾	80mg	200mg	400mg
添加物	精製白糖	200mg	500mg	1000mg
	ポリソルベート80	2mg	5mg	10mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	適量	適量	適量
	リン酸二水素ナトリウム	適量	適量	適量
剤形	注射剤(バイアル)			
性状	無色～微黄色の液			
pH	6.0～7.0			
浸透圧比	0.5～1.0(生理食塩液に対する比)			

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの乳由来成分(ガラクトース)及びヒツジの毛由来成分(コレステロール)を使用している。ワーキングセルバンク構築時にはウシの乳由来成分(ガラクトース)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分(ガラクトース)を使用している。

【効能・効果】

- 既存治療で効果不十分な下記疾患
関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎
- キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感)の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

関節リウマチ及び多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎: 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。

全身型若年性特発性関節炎:

1. 過去の治療において、副腎皮質ステロイド薬による適切な治療を行っても、効果不十分な場合に投与すること。
2. 重篤な合併症としてマクロファージ活性化症候群(MAS)を発症することがある。MASを合併している患者ではMASに対する治療を優先させ本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中にMASが発現した場合は、投与を中止し、速やかにMASに対する適切な治療を行うこと。

【用法・用量】

- 関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎
通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注する。
- 全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病
通常、トシリズマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注する。なお、症状により1週間まで投与間隔を短縮できる。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 血清中トシリズマブ濃度が維持されない状態で投与を継続すると、抗トシリズマブ抗体が発現する可能性が高くなるため、用法・用量を遵守すること。
2. 全身型若年性特発性関節炎: 症状改善が不十分であり、かつCRP*を指標としてIL-6作用の抑制効果が不十分と判断される場合に限り、投与間隔を短縮できる。

3. キャッスルマン病：投与毎にCRPを測定し、症状改善が不十分と判断される場合に限り、CRPを指標として投与間隔を短縮できる。

*：C反応性タンパク

4. 希釈方法：本剤の各バイアル中のトシリズマブ濃度は20 mg/mLである。患者の体重から換算した必要量を体重25kg以下の場合は50mL、25kgを超える場合は100～250mLの日局生理食塩液に加え、希釈する。

《〈体重あたりの換算式〉》

$$\text{抜き取り量 (mL)} = \frac{\text{体重 (kg)} \times 8 \text{ (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/mL)}}$$

5. 投与方法

(1)本剤はインラインフィルターを用いて投与すること(「適用上の注意」の項参照)。

(2)投与開始時は緩徐に点滴静注を行い、患者の状態を十分に観察し、異常がないことを確認後、点滴速度を速め1時間程度で投与する。

【使用上の注意】

* * 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者[感染症が悪化するおそれがある。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (2)結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治療所見のある患者)[結核を活動化させる可能性が否定できないので、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。](「重要な基本的注意」の項参照)
- (3)易感染性の状態にある患者[感染症を誘発するおそれがある。]
- (4)間質性肺炎の既往歴のある患者[間質性肺炎が増悪又は再発することがある。](「重大な副作用」の項参照)
- (5)腸管憩室のある患者(「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、適切な薬物治療(エピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬等)や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。
- (2)本剤投与中又は投与当日にInfusion Reaction(発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、頭痛、発疹等)が発現する可能性があるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置(抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛薬の投与等)を行うこと。
- (3)感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。
 - 1)投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、キャッスルマン病、全身型若年性特発性関節炎、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、関節リウマチの臨床症状(発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等)は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。
 - 2)易感染性の状態では、日和見感染が顕在化するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい。なお、リンパ球数減少が遷延化した場合(目安として500/ μ L)は、投与を開始しないこと。
 - 3)感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。
- (4)本剤投与により、急性期反応(発熱、CRP増加等)、感染症状が抑制され、感染症発見が遅れる可能性があるため、急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数を定期的に測定し、これらの変動及び喘鳴、咳嗽、咽頭痛等

の症状から感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し適切な処置を行うこと。また、呼吸器感染のみならず皮膚感染や尿路感染等の他覚症状についても注意し、異常が見られる場合には、速やかに担当医師に相談するよう、患者を指導すること。

- (5)結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化の可能性が否定できないため、本剤投与に先立って結核に対する十分な問診、胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には、複数の検査により、適切に感染の有無を確認し、結核の診療経験がある医師に相談すること。また、結核の活動性が確認された場合には、結核の治療を優先すること。なお、患者に対し、結核の症状が疑われる場合(持続する咳、発熱等)は速やかに担当医師に相談するよう説明すること。
- (6)本剤投与中は、生ワクチン接種により感染するおそれがあるので、生ワクチン接種は行わないこと。
- (7)臨床試験において胸膜炎(感染症が特定できなかったものを含む)が報告されている。治療期間中に胸膜炎(所見：胸水貯留、胸部痛、呼吸困難等)が認められた場合には、その病因を十分に鑑別し、感染症でない場合も考慮して適切な処置を行うこと。
- (8)総コレステロール値、トリグリセリド値、LDLコレステロール値の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるので、投与開始3ヵ月後を目安に、以後は必要に応じて脂質検査を実施し、临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- (9)肝障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合や活動性肝疾患又は肝障害の患者に投与する場合には、トランスアミナーゼ値上昇に注意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の適切な処置を行うこと(「その他の注意」の項参照)。
- (10)全身型若年性特発性関節炎及びキャッスルマン病の場合本剤を休業・中止する際には、IL-6の作用が過剰に発現し病態が悪化する可能性が否定できないので、必要に応じて副腎皮質ステロイド薬の追加・増量等の適切な処置を考慮すること。
- (11)臨床試験において心障害が認められていることから、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査、血液検査、胸部エコー等を実施すること。心疾患を合併している患者に投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意すること。

* * 3. 副作用

キャッスルマン病の承認時までの調査35例、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎の効能追加時までの調査各々601例、19例、128例、計783例において副作用は751例(95.9%)に認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎421件(53.8%)、コレステロール増加292件(37.3%)、LDL増加148件(18.9%)、トリグリセリド増加126件(16.1%)、ALT(GPT)上昇119件(15.2%)等であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

- 1)アナフィラキシーショック(頻度不明^{※3)})、アナフィラキシー様症状(0.4%)：血圧低下、呼吸困難、意識消失、めまい、嘔気、嘔吐、痒痒感、潮紅等があらわれることがあるので、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、エピネフリン、副腎皮質ステロイド薬、抗ヒスタミン薬を投与するなど適切な処置を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、投与終了後も症状のないことを確認すること。

2) 感染症：肺炎(7.8%)、带状疱疹(6.4%)、感染性胃腸炎(3.4%)、蜂巣炎(3.3%)、感染性関節炎(0.9%)、敗血症(0.4%)、まれに非結核性抗酸菌症(0.4%)、結核(0.3%)、ニューモシチス肺炎(0.1%)等の日和見感染を含む重篤な感染症があらわれ、致命的な経過をたどることがある。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

3) 間質性肺炎(頻度不明^{注3)})：関節リウマチ患者では、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、CT及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシチス肺炎との鑑別診断(β-D-グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

4) 腸管穿孔(頻度不明^{注3)})：腸管穿孔が報告されている。本剤投与により、憩室炎等の急性腹症の症状(腹痛、発熱等)が抑制され、発見が遅れて穿孔に至る可能性があるため、異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

5) 好中球数減少(7.0%)：好中球数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の適切な処置を行うこと。

6) 心不全(頻度不明^{注4)})：心不全の報告があるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

注3) 海外臨床試験あるいは市販後での発現例を含むため頻度不明。

注4) 承認適応症外での発現のため頻度不明。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、休薬・中止など適切な処置を行うこと。

項目名	5%以上	1%~5%未満	0.5%~1%未満
抵抗機構	ヘルペスウイルス感染	インフルエンザ、口腔カンジダ症	耳下腺炎、創傷感染
呼吸器	上気道感染(鼻咽頭炎、上気道炎等)(90.0%)、気管支炎、咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎	鼻炎、鼻漏、咽頭紅斑	胸膜炎、気管支拡張症、鼻閉、鼻出血、喀血、喘息、咽頭不快感
代謝	コレステロール増加(37.3%)、トリグリセリド増加、LDL増加、HDL増加、LDH上昇	高脂血症、高コレステロール血症、血中尿酸増加、CK(CPK)上昇、総蛋白減少、血中カリウム減少	血糖増加、糖尿病増悪、血中リン増加・減少、血清フェリチン減少、血中カルシウム減少
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇	脂肪肝、ビリルビン増加、Al-P上昇	肝機能異常、胆石症
循環器	高血圧、血圧上昇	T波逆転・振幅減少、動悸、血圧低下	上室性・心室性期外収縮、ST部分上昇・下降、T波振幅増加

項目名	5%以上	1%~5%未満	0.5%~1%未満
血液・凝固	白血球数減少	リンパ節炎、貧血、リンパ球数減少、血小板数減少、フィブリノゲン減少、好酸球数増加、白血球数増加、フィブリン分解産物(FDP、Dダイマー)増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少	リンパ節腫脹、TAT増加、好中球数増加、赤血球数減少
消化器	胃腸炎、口内炎、下痢、腹痛、便秘	悪心、嘔吐、腹部不快感、胃炎、口唇炎、腸炎、胃・腸ポリープ、逆流性食道炎 歯周病、齲歯、歯肉炎、歯痛	腹部膨満、痔核、消化不良、口渇、舌炎、食欲不振、胃潰瘍 歯根膜感染
精神神経	頭痛	浮動性めまい、感覚減退、不眠症	末梢性ニューロパシー
耳		中耳炎、眩暈	突発難聴、外耳炎、耳不快感、耳鳴
眼	結膜炎	麦粒腫、霰粒腫、眼乾燥、結膜出血	白内障、硝子体浮遊物、眼瞼炎、網膜出血
皮膚	発疹(湿疹、痒疹、丘疹等)、白癬、痒痒症、皮膚感染、爪感染	膿瘍、蕁麻疹、皮膚潰瘍、嵌入爪、皮下出血、ざ瘡、角化症、皮膚乾燥	水疱、皮膚囊腫
筋・骨格		背部痛、筋痛(筋痛、肩こり)、関節痛、四肢痛、骨粗鬆症、骨密度減少	頸部痛、若年性関節炎増悪
泌尿器	膀胱炎	尿路感染、腎結石、BUN増加、尿中赤血球陽性、尿糖、尿蛋白、NAG上昇	頻尿、腎盂腎炎、尿中白血球陽性
生殖器		陰感染	性器出血、子宮頸管ポリープ
その他		発熱、浮腫、倦怠感、悪寒、胸痛、胸部不快感、ほてり、季節性アレルギー性鼻炎、免疫グロブリン減少、抗核抗体陽性 ^{注5)}	血栓性静脈炎、潮紅、気分不良、CRP増加、DNA抗体陽性 ^{注5)} 、リウマチ因子陽性、体重増加

注5) 関節リウマチ第Ⅲ相2試験でのDNA抗体の推移は、217例において陰性化10例(4.6%)、陽性化0例である。抗核抗体の推移は216例において陰性化24例(11.1%)、陽性化18例(8.3%)である。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。また、カニクイザルにおいて本剤は胎盤関門を通過することが報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(「薬物動態」の項参照)。

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を与えないこと。[本剤はポリソルベートを含有しているため、泡立ちやすい。]
- 2) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 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。
- 2) 本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター(ポアサイズ1.2ミクロン以下)を用い、直立したラインにて投与すること。
- 3) 他の注射剤、輸液等と混合しないこと。

8. その他の注意

- 1) 本剤投与により抗トシリズマブ抗体が発現したとの報告がある(国内臨床試験・疾患別、関節リウマチ: 601例中18例(3.0%)、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎: 19例中1例(5.3%)、全身型若年性特発性関節炎: 128例中11例(8.6%) [以上、効能追加時]、キャッスルマン病: 35例中1例(2.9%) [承認時])。
- 2) 本邦において、本剤と抗リウマチ薬(DMARD)との併用療法における有効性及び安全性は確立していない。なお、海外の関節リウマチを対象とした臨床試験では、トランスアミナーゼ値上昇の発現頻度が本剤単剤療法時に比べてDMARD併用療法時で高かった。基準値の3倍を超えるALT(GPT)あるいはAST(GOT)上昇の発現頻度は、DMARD併用療法: 本剤8 mg/kg + DMARD群103/1582例(6.5%)、プラセボ+DMARD群18/1170例(1.5%)、単剤療法: 本剤8 mg/kg群6/288例(2.1%)、MTX単剤群14/284例(4.9%)で、これらの異常は一過性で肝炎や肝不全に伴うものではなかった。
- 3) 本剤の臨床試験は、国内では2.9年(長期投与試験の投与期間0.1~8.1年の中央値)まで、海外では1.1年(同様に0.1~2.8年の中央値)までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。
- 4) ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験において、IL-6が肝薬物代謝酵素(CYPs)発現を抑制することが報告されていることから⁹⁾、ヒト肝細胞にIL-6をトシリズマブ共存下で添加したところ、CYPsの発現に変化は認められなかった⁹⁾。また、炎症反応を有する患者では、IL-6の過剰産生によりCYPsの発現が抑制されているとの報告がある⁹⁾。関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後にIL-6阻害に伴ってCYP3A4、CYP2C19及びCYP2D6発現量が増加することが示唆された。このことから、過剰のIL-6によって抑制されていたCYPsの発現が本剤投与により回復し、炎症反応の改善に伴って併用薬の効果が減弱する可能性は否定できない⁹⁾。
- 5) 動物実験(マウス)において、gp130を介したシグナル伝達が心筋細胞の保護作用を有することが報告されている⁹⁾。gp130を介してシグナル伝達に関与するサイトカインは複数知られており、IL-6もその一つである。本薬はIL-6の作用を阻害することから、心臓への影響は否定できない。
- 6) 本薬はヒトとカンクイザルのIL-6レセプターに対しては中和活性を示すが、マウス及びラットのIL-6レセプターに対しては中和活性を示さない。このため、がん原性試験は実施されていない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 第I相試験(単回投与)⁹⁾

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0 mg/kgを単回投与した(1時間点滴静注)。C_{max}は投与量に比例して上昇したものの、投与量の増加に伴ってCL_{total}は減少し、T_{1/2}及びMRTが有意に延長したことから、トシリズマブの体内動態に非線形性が認められた(表1)。

表1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{finite} (hr·µg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
0.15	2.4±0.6	11±6	17±16	3.8±2.3	25±22	63.4±16.6
0.50	8.5±1.2	285±73	33±4	1.3±0.2	47±5	58.4±7.1
1.0	19.5±2.7	1009±222	49±5	0.8±0.1	69±8	57.3±10.9
2.0	37.6±8.8	2532±569	74±9	0.6±0.2	107±16	65.9±8.3

(例数: 5、平均値±SD)

注) 本剤の承認用量は1回8 mg/kgである(「用法・用量」の項参照)。

(2) 関節リウマチ患者での薬物動態

1) 単回投与試験¹⁰⁾

関節リウマチ患者31例を対象に、8 mg/kgを単回投与した(1時間点滴静注)。血清中トシリズマブ濃度を図1に示した。このときの薬物動態パラメータはAUC_{finite}=19852±5749 hr·µg/mL(平均値±SD、以下同様)、T_{1/2}=133±25.7 hr、CL_{total}=0.4±0.1 mL/hr/kg及びV_{dss}=78.5±16.8 mL/kgであった。

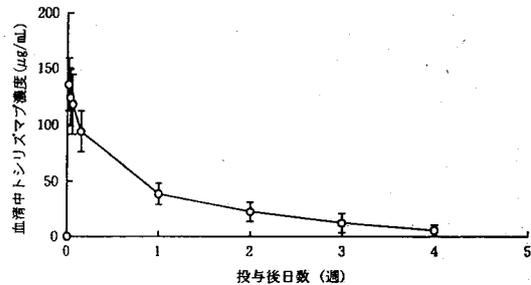


図1 関節リウマチ患者における単回投与時の血清中トシリズマブ濃度推移(平均値±SD)

2) 反復投与試験

① 用量相関性の検討¹¹⁾

関節リウマチ患者15例(1群5例)を対象に、2、4あるいは8 mg/kgを2週間隔にて投与した(2時間点滴静注)。

CL_{total}は投与量の増加にともなって減少し、T_{1/2}は有意に延長したことから非線形性の体内動態が認められた(表2)。

表2 関節リウマチ患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与回数	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{finite} (hr·µg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
1	2	43.6±10.1	3440±823	74±18	0.5±0.2	107±25	55.0±13.0
	4	49.0±12.6	4663±2185	97±50	0.9±0.5	138±68	102±24.0
	8	82.5±32.4	10661±4070	160±34	0.6±0.2	227±46	137±31.6
3	2	27.9±12.3	3014±1070	87±18	0.5±0.1	140±26	70.7±13.5
	4	49.5±10.1	6035±3200	140±71	0.7±0.5	204±105	98.5±14.6
	8	129.9±48.1	19939±8900	242±71	0.3±0.1	343±105	90.9±29.9

(例数: 4-5、平均値±SD)

注) 本剤の承認用量は1回8 mg/kgである(「用法・用量」の項参照)。

② 第III相試験¹²⁾

関節リウマチ患者157例を対象に、8 mg/kgを4週間隔で13回投与した(1時間点滴静注)。血清中トシリズマブ濃度は初回投与以降上昇し、血清中トシリズマブ投与直前値は3回目投与4週間後(初回投与12週後、平均値±SD以下同様)で9.8±7.5 µg/mL、6回目投与4週間後(初回投与24週間後)で12.3±8.6 µg/mLであり、初回投与20週後以降ほぼ一定の値で推移した(図2)。

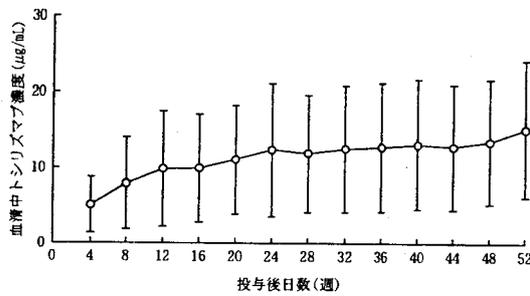


図2 関節リウマチ患者における反復投与時の血清中トシリズマブ濃度(投与直前値)推移(平均値±SD)

(3)多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者での薬物動態¹³⁾

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者19例(3-19歳、中央値12歳)を対象に、8 mg/kgを4週間隔で3回投与した(1時間点滴静注)。初回投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータの比較を表3に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。

表3 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	C ₀ (µg/mL)	AUC _{finite} (hr·µg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
3-7未満	107.8±15.0	12370±2511	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
7-15未満	158.6±34.4	20878±5328	99±12	0.3±0.0	150±9	48.0±7.0
15以上	158.1±36.2	25954±6157	143±43	0.3±0.1	200±49	60.5±12.2
全例	145.0±37.5	25275±6722	123±41	0.3±0.1	178±46	58.3±13.9

(平均値±SD、N.A.:算出せず)

(3-7歳:C₀及びAUC_{finite}:n=5、7-15歳:C₀及びAUC_{finite}:n=7、その他のパラメータ:n=4、15歳以上:n=7)

(4)全身型若年性特発性関節炎患者での薬物動態¹⁴⁾

全身型若年性特発性関節炎患者(2-19歳、中央値8歳)を対象に、8 mg/kgを2週間隔で3回反復投与し(1時間点滴静注)、その後有効性の認められた被験者を対象に6回(合計9回、初回投与後18週間)投与を行った。初回投与後及び3回目投与後の血清中トシリズマブ薬物動態パラメータを表4に示した。7歳未満の群で血清中トシリズマブの消失速度の大きい症例が認められた。血清中トシリズマブ濃度推移は初回投与8週から14週の範囲で定常状態となったと考えられ、血清中トシリズマブ濃度(投与直前値)は57.4µg/mL(初回投与18週後、例数:13)であった。

低体重、低身長及び低年齢のいずれかの因子を有する患者において、血清中トシリズマブ濃度の消失速度が大きくなるがあった。

表4 全身型若年性特発性関節炎患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

年齢	投与回数	C ₀ (µg/mL)	AUC _{finite} (hr·µg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
2-7未満	1	142.8±31.6	17677±5193	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	171.7±51.2	23706±9704	100±38	0.3±0.1	155±60	45.4±7.6
7-15未満	1	176.7±48.5	24701±7611	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	239.8±70.2	35333±11668	127±26	0.2±0.2	188±49	43.0±17.5
15以上	1	166.0±31.8	23653±3571	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	3	214.0±40.0	33336±8115	139±30	0.2±0.0	249±21	43.6±11.2

(平均値±SD、N.A.:算出せず)

(2-7歳:n=19-23、7-15歳:n=25-28、15歳以上:n=4-5)

(5)キャッスルマン病患者における薬物動態

反復投与試験¹⁵⁾

キャッスルマン病患者28例を対象に、8 mg/kgを2週間隔で8回反復投与した(1時間点滴静注)。血清中トシリズマブ濃度は8回目投与直前値で36.6±17.5 µg/mLであり、初回投与以降上昇していた。初回投与後6回目投与までT_{1/2}及びMRTは延長したが、投与6回目以降はほぼ一定の値を示した(表5)。

表5. キャッスルマン病患者における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与回数	C ₀ (µg/mL)	AUC _{finite} (hr·µg/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _{total} (mL/hr/kg)	MRT (hr)	V _{dss} (mL/kg)
8	1	112.9±24.7	13092±3254	99.7±17.1	0.6±0.2	145±26.8	80.1±15.0
	8	192.3±38.7	28423±7410	139±37.4	0.2±0.1	205±54.2	46.8±8.8

(例数:26-28、平均値±SD)

2.排泄⁹⁾

健康成人男性5例を対象に、0.15、0.50、1.0、2.0mg/kgを1時間点滴静注したとき、いずれの投与量においてもトシリズマブは尿中に排泄されず、トシリズマブの主消失クリアランスは腎外クリアランスであることが示された。

注)本剤の承認用量は1回8mg/kgである(「用法・用量」の項参照)。

【臨床成績】

1.関節リウマチ

(1)第III相二重盲検比較試験¹⁶⁾

メトトレキサートに効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、メトトレキサート8 mg/週+トシリズマブプラセボ(プラセボ群)及びメトトレキサートプラセボ+トシリズマブ8 mg/kg/4週(本剤投与群)を24週間投与した二重盲検比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

1)症状の緩和

最終観察時のACR基準¹⁷⁾20%改善頻度は、プラセボ群25.0%に対し、本剤投与群で80.3%と有意に高かった(P<0.001)。

#1:アメリカリウマチ学会(ACR)の臨床的改善の評価基準

表1 ACR基準20%改善頻度

	プラセボ ¹⁸⁾	トシリズマブ	P値
例数	64	61	
ACR20	25.0%	80.3%	<0.001

注)メトトレキサート8 mg/週投与

2)日常生活動作(ADL)の改善

投与前から最終観察時までの日常生活動作(ADL)の改善をMHAQスコア(活動制限と介護の必要性等を評価する指標)で評価した結果、プラセボ群0.01に対し、本剤投与群で0.32と有意に改善した(P<0.001)。なお、MCID(minimum clinically important differences)として定義される0.22を超えて改善を示した症例は、プラセボ群34.4%に対し、本剤投与群で67.2%であり、本剤投与群で有意に多かった(P<0.001)。

(2)第III相無作為割付群間比較試験¹⁷⁾

DMARDsあるいは免疫抑制剤に効果不十分な関節リウマチ患者を対象とし、トシリズマブ8 mg/kg/4週投与及びDMARDsあるいは免疫抑制剤の治療(既存治療)を52週間継続した無作為割付群間比較試験を実施した。成績は以下のとおりであった。

関節の構造的損傷の防止

投与前から52週までの関節破壊進展を手及び足のX線スコア(Modified Sharp Score)で評価した結果を下表に示す。Totalスコアにおいて、既存治療で6.12悪化したのに対して、本剤投与群は2.34であり、有意に関節破壊の進行が抑制された(P=0.001)。

表2 投与52週後のModified Sharp法による各スコアの変化量

	既存治療	トシリズマブ	P値
例数	143	157	
骨びらん	3.21(1.0)	0.85(0.0)	<0.001
関節裂隙狭小化	2.91(1.0)	1.49(0.0)	0.024
Total	6.12(2.5)	2.34(0.5)	0.001

()内は中央値

2.多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎¹⁸⁾

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者19例を対象に、トシリズマブ8 mg/kgを4週間隔で3回投与した。最終観察時のJIA基準¹⁹⁾30%、50%、70%改善頻度はそれぞれ、94.7%、94.7%、57.9%であり、原疾患の著明な改善が認められた。

#2:Giannini等¹⁹⁾により提唱された若年性特発性関節炎(JIA)に対する薬効評価であり標準的な評価基準

3.全身型若年性特発性関節炎²⁰⁾

第III相試験

全身型若年性特発性関節炎患者56例を対象としてトシリズマブ8 mg/kgを2週間隔で3回反復投与するオープン期間にて、JIA基準²⁰⁾30%以上の改善を示し、かつCRPが0.5mg/dL未満に改善した解析対象患者43例を対象に、二重盲検比較試験にてトシリズマブ群20例あるいはプラセボ群23例として2週間隔で6回投与し、JIA基準30%以上の改善、かつCRPが1.5mg/dL未満の改善の維持率及び維持期間を比較した。その結果、トシリズマブ群の効果維持率は80.0%であり、プラセボ群(17.4%)に比べて有意に高かった(P<0.001)。また、効果維持期間もトシリズマブ群の方がプラセボ群に比べて有意に長かった(P<0.001)。

#2:Giannini等¹⁹⁾により提唱された若年性特発性関節炎(JIA)に対する薬効評価であり標準的な評価基準

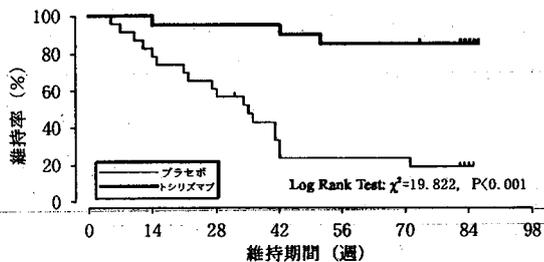


図 効果維持率の推移 (Kaplan-Meier曲線)

4. キャッスルマン病

(1) 第Ⅱ相試験²¹⁾

1) 第一段階

キャッスルマン病患者7例を対象として同一患者内での漸増法にて2、4、8 mg/kgと増量し(各用量ともに2週間隔にて3回反復投与)、各用量での有効性を検討した。その結果、CRP等の炎症マーカーは、2、4 mg/kgでは各投与1週後で低下したものの2週後には再び上昇した症例もみられた。8 mg/kgではほとんどの症例は投与期間を通じて低下傾向が持続した。

注)本剤の承認用量は1回8 mg/kgである(「用法・用量」の項参照)。

2) 第二段階

キャッスルマン病患者28例を対象として8 mg/kgを2週間隔で8回反復投与した。その結果、炎症マーカー(CRP、フィブリノーゲン、ESR)、全身倦怠感(Visual Analog Scaleによる評価)、貧血状態(Hb)、低アルブミン血症等が、初回投与後より投与期間を通じて有意に改善した(表3)。

表3 有効性評価項目の推移(第二段階)

項目	投与前	投与6週後	投与16週後
CRP(mg/dL)	8.7±5.0	1.2±1.7**	0.9±2.0**
フィブリノーゲン(mg/dL)	639±188	356±149**	317±138**
ESR(mm/hr)	114±34	63±36**	48±40**
全身倦怠感(0-100mm)	29.9±22.8	17.4±17.2*	17.7±16.5**
Hb(g/dL)	9.2±2.3	11.6±1.9**	12.0±2.1**
アルブミン(g/dL)	2.7±0.5	3.6±0.5**	3.7±0.5**

*: p<0.05, **: p<0.01, 対応のあるt検定(例数: 24-28, 平均値±SD)

(2) 継続投与試験²²⁾

第Ⅱ相試験において検討されたキャッスルマン病患者のうち33例を対象として、原則8 mg/kgを2週間隔で長期継続投与(最長1568日、平均1191日)した結果、炎症マーカーをはじめとして治療効果が維持された。

なお、治療効果の維持が不十分であった7例では、投与間隔の短縮(最短1週間隔まで)により炎症マーカーの改善が認められた。

【薬効薬理】

1. 本薬は*in vitro*において、可溶性及び膜結合性IL-6レセプターに結合してそれらを介したIL-6の生物活性の発現を抑制した²³⁾。
2. 本薬は、カニクイザルに投与されたヒトIL-6の活性発現を抑制した²⁴⁾。
3. 本薬は、カニクイザルコラーゲン誘発関節炎において、関節炎発症前からの投与により関節腫脹の発現を抑制するとともに、関節炎発症後の投与により関節の腫脹を改善した²⁵⁾、²⁶⁾。
4. 抗マウスIL-6レセプター抗体は、IL-6トランスジェニックマウスでの貧血状態、蛋白尿、高γグロブリン血症等の所見の発現を抑制し、生存日数を延長させた²⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: トシリズマブ(遺伝子組換え)

(Tocilizumab(Genetical Recombination))(JAN)

構造式: アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸447、448(主成分)又は449個の重鎖2分子からなる糖蛋白質

分子式: 軽鎖(C₁₀₃₃H₁₆₀₆N₂₇₈O₃₃₇S₆)

重鎖(C₂₁₈₁H₃₃₉₈N₅₈₂O₆₇₂S₁₅): 主成分)

分子量: 約148,000

【承認条件】

○キャッスルマン病

再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。

○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎

1. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講ずること。
2. 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。

【包装】

アクテムラ点滴静注用80mg : 1バイアル

アクテムラ点滴静注用200mg : 1バイアル

アクテムラ点滴静注用400mg : 1バイアル

【主要文献】

- 1) Abdel-Razzak Z, *et al.* : Mol Pharmacol : 44, 707 (1993)
- 2) Muntane-Relat J, *et al.* : Hepatology : 22, 1143 (1995)
- 3) Pascussi JM, *et al.* : Biochem Biophys Res Commun : 274, 707 (2000)
- 4) 社内資料: ヒト肝組織を用いた代謝薬物相互作用試験
- 5) Rivory LP, *et al.* : British Journal of Cancer : 87, 277 (2002)
- 6) Warren GW, *et al.* : J Interferon Cytokine Res. : 21, 821, (2001)
- 7) 寺尾 公男, 他: 臨床薬理. 38 Suppl. S236 (2007)
- 8) Hirota H, *et al.* : Cell : 97, 189, (1999)
- 9) 社内資料: 健康成人に対する単回投与における安全性と薬物動態の検討試験(MRA001JP試験)
- 10) 社内資料: 関節リウマチ患者を対象とした薬物相互作用試験(MRA220JP試験)
- 11) 社内資料: 関節リウマチ患者に対する第Ⅰ/Ⅱ相試験(MRA002JP試験)
- 12) 社内資料: 関節リウマチ患者に対する第Ⅲ相無作為化オープン比較試験(MRA012JP試験)
- 13) 社内資料: 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
- 14) 社内資料: 全身型若年性特発性関節炎患者に対する臨床薬理
- 15) 社内資料: キャッスルマン病患者を対象とした第Ⅱ相試験での薬物動態
- 16) 社内資料: 関節リウマチ患者に対するMTXを対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験(MRA213JP試験)
- 17) Nishimoto N, *et al.* : Ann Rheum Dis. : 66, 1162 (2007)
- 18) 社内資料: 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者に対する第Ⅲ相試験(MRA318JP試験)
- 19) Giannini EH, *et al.* : Arthritis Rheum. : 40, 1202 (1997)
- 20) Yokota S, *et al.* : Lancet : 371, 998 (2008)
- 21) 社内資料: キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相試験(MRA005JP試験)
- 22) 社内資料: キャッスルマン病患者に対する第Ⅱ相継続投与試験(MRA006JP試験)
- 23) Mihara M, *et al.* : Int Immunopharmacol : 5, 1731 (2005)
- 24) Shinkura H, *et al.* : Anticancer Research : 18, 1217 (1998)
- 25) Mihara M, *et al.* : Clin Immunol : 98, 319 (2001)
- 26) 社内資料: カニクイザルコラーゲン誘発関節炎に対する治療効果
- 27) Katsume A, *et al.* : Cytokine : 20, 304 (2002)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
TEL : 0120-189706
FAX : 0120-189705
http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



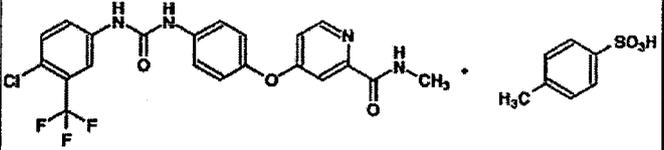
中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロジェック

登録商標
84007699

平成21年5月8日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	ネクサバル錠 200mg	構造式 
	一般名	ソラフェニブトシル酸塩	
製造販売業者名	バイエル薬品株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成20年1月25日 (平成20年4月18日)		
効能又は効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌		
用法及び用量	通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		

調査実施機関名	砂川市立病院
	岩手医科大学附属病院
	聖路加国際病院
	静岡県立静岡がんセンター
	大阪大学医学部附属病院
	財団法人倉敷中央病院
調査実施期間	平成20年4月18日～平成20年10月17日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、39名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	<p>調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>それ以外の既知・重篤の副作用として、「肝機能障害」、「心不全の悪化」、「十二指腸潰瘍」、未知・重篤の副作用として「結核」が報告された。これらの症例については、製造販売業者から副作用報告がなされていることを確認した。</p> <p>なお、調査終了後の製造販売業者とのヒアリングにおいて、未知・非重篤の副作用である「肛門周囲膿瘍」、「蛋白尿」についての情報が把握されていないことがわかったため、該当症例について詳細調査を指示。その後、製造販売業者より当該症例について情報を入手したとの連絡を受けた。</p>

製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問又はメールにより、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

**2008年12月改訂(第3版)
*2008年8月改訂

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	22000AMX00014
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年4月
国際誕生	2005年12月

貯法: 気密容器・室温保存
(取扱上の注意の項参照)
使用期限: 外箱に表示

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

ネクサバル錠 200mg
(ソラフェニブトシル酸塩錠)



Nexavar®200mg

D5

■ 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

■ 組成・性状

販売名	ネクサバル錠200mg
成分・含量	1錠中、ソラフェニブ200mg(ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg)含有
添加物	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール4000、酸化チタン、三二酸化鉄
色・剤形	赤色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)	
直径(mm)	10
厚さ(mm)	4.5
重さ(mg)	349.85

■ 効能・効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1)サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。〔臨床成績〕の項参照
- (2)本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

■ 用法・用量

通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。〔臨床成績〕の項参照
- (2)高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の

1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。〔薬物動態〕の項参照

- (3)副作用が疑われ、対症療法などによりコントロールできない場合には、減量、休薬又は中止を考慮すること。〔副作用〕の項参照

減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の減量基準を目安とすること。

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgを1日1回経口投与
2段階減量	1回400mgを隔日経口投与

本剤の投与により最も高頻度に見られる用量調節を必要とする副作用は、手足症候群、発疹などの皮膚症状である。米国の添付文書中には、皮膚症状が発現した場合の用量調節基準として、以下の記載がある。また、投与量の調節にあたっては、臨床試験における減量、休薬、中止の規定^{1,2)}も考慮すること。

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード1: 手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード2: 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合 あるいは 2回目又は 3回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg 1日1回又は400mg 隔日1回)
	4回目	本剤の投与を中止する。
グレード3: 手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は 2回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg 1日1回又は400mg 隔日1回)
	3回目	本剤の投与を中止する。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者 [使用経験がない.]
- (2) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある.]
- (3) 血栓塞栓症の既往のある患者 [心筋虚血, 心筋梗塞などがあられるおそれがある.]
- (4) 脳転移のある患者 [脳出血があられるおそれがある.]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 血圧の上昇が認められることがあるので, 本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があらわれた場合には, 降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症, 持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には, 投与の中止を考慮すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- (2) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため, 手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
- (3) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があられることがあるので, 本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い, 腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。 [「重大な副作用」の項参照]
- (4) 手足症候群, 剥脱性皮膚炎, 多形紅斑があられることがあるので, 必要に応じて皮膚科を受診するよう, 患者に指導すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- (5) AST (GOT), ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸があられることがあるので, 本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- *(6) 急性肺障害, 間質性肺炎があられることがあるので, 本剤の投与にあたっては, 呼吸困難, 発熱, 咳嗽等の臨床症状を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害, 間質性肺炎が疑われる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。また, 呼吸困難, 発熱, 咳嗽等の症状があられた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- (7) リンパ球減少があられることがあるので, 定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察し, 感染症の発現に留意すること。

3. 相互作用

In vitro 試験において, 本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) による酸化代謝とグルクロン酸転移酵素 (UGT1A9) によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので, 本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には, 注意して投与すること。また, *in vitro* 試験で, 本剤の UGT1A1, UGT1A9, CYP2B6, CYP2C9 及び CYP2C8 に対する阻害活性が示されており, これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 26~42% 及び 67~120% 増加するとの報告がある ⁹⁾ 。	本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することにより, SN-38 の代謝を阻害し, 血中濃度を上昇させる可能性がある。
ドキシソルピシン	ドキシソルピシンの AUC が 21% 増加したとの報告がある ⁹⁾ 。	機序不明
CYP3A4 誘導薬 (リファンピシン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, デキサメタゾン等) 及びセイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	リファンピシンとの併用により本剤の AUC が 37% 減少したとの報告がある ⁹⁾ 。CYP3A4 誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<i>In vitro</i> 試験において, 本剤は CYP3A4 によって代謝されることが示唆されている。
ワルファリン	ワルファリンを併用した症例において, 出血又はプロトロンビン時間の延長 (INR 値の上昇) の報告がある ⁹⁾ 。本剤とワルファリンを併用する場合には, 定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニタリングを行うこと。	機序不明
ドセタキセル	ドセタキセルの AUC が 36~80% 増加したとの報告がある ⁷⁾ 。	機序不明

4. 副作用

国内第 II 相臨床試験⁹⁾において, 131 例中 127 例 (96.9%) に副作用が認められた。主な副作用の発現例数 (発現率) は, リパーゼ上昇 73 例 (55.7%), 手足症候群 72 例 (55.0%), 脱毛 51 例 (38.9%), アミラーゼ上昇 50 例 (38.2%), 発疹 49 例 (37.4%), 下痢 44 例 (33.6%), 高血圧 36 例 (27.5%), 疲労 21 例 (16.0%), 食欲不振 18 例 (13.7%), 嗔声 16 例 (12.2%), 痒痒 14 例 (10.7%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 手足症候群 (10% 以上), 剥脱性皮膚炎 (1~10% 未満), 多形紅斑 (0.1~1% 未満): 手足症候群, 剥脱性皮膚炎, 多形紅斑があられることがあるので, 皮膚症状があらわれた場合には対症療法, 減量, 休薬又は投与の中止を考慮すること。

- 2)高血圧クリーゼ(0.1~1%未満):高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3)可逆性後白質脳症(0.1~1%未満):可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 4)消化管穿孔(0.1~1%未満):消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、消化管穿孔が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5)出血(消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫)(10%以上):消化管出血、気道出血、脳出血等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血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。
- 6)心筋虚血・心筋梗塞(0.1~1%未満):心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、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。
- 7)うっ血性心不全(0.1~1%未満):うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、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。
- 8)肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満):AST(GOT)、ALT(GPT)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本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- 9)膵炎(0.1~1%未満):膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には、本剤を休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- **10)急性肺障害、間質性肺炎(頻度不明):急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎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。**

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
過敏症			過敏性反応(皮膚反応及び蕁麻疹を含む)
血液	リンパ球減少	白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血	INR上昇、プロトロンビン時間延長
皮膚	発疹、脱毛、痒痒、紅斑	皮膚乾燥、痤瘡、皮膚落屑	湿疹
精神神経系		うつ、末梢感覚神経障害、耳鳴	

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
筋・骨格系		関節痛、筋痛	
呼吸器		嘔声	鼻漏
循環器	高血圧		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	便秘、口内炎(口内乾燥及び舌痛を含む)、消化不良、嚥下障害、食欲不振	胃食道逆流性疾患、胃炎
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇、Al-P上昇
その他	疲労、疼痛(口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む)、低リン酸血症	無力症、発熱、インフルエンザ様症状、体重減少、勃起不全	毛包炎、感染、女性化乳房、甲状腺機能低下、低ナトリウム血症、脱水

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること。[動物実験(ラット、ウサギ)でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている^{9,10)}。]

(2)授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット、経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている¹¹⁾。]

8. 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は、800mg 1日2回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

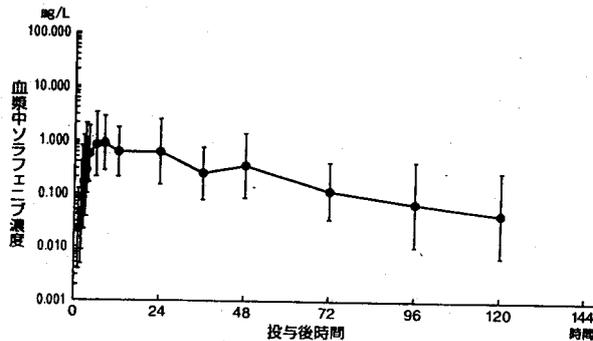
(1)本剤投与後にケラトアカントーマ、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

(2)反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている¹²⁻¹⁴。

■ 薬物動態

1. 血中濃度¹⁵⁾

(1)日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の血漿中濃度
日本人固形癌患者6例に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度は、投与8時間後に最高血漿中濃度(C_{max})1.21mg/Lに達した。消失半減期($t_{1/2}$)は25.5時間であり、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は35.4mg·h/Lであった。



日本人固形癌患者に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度推移 (n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

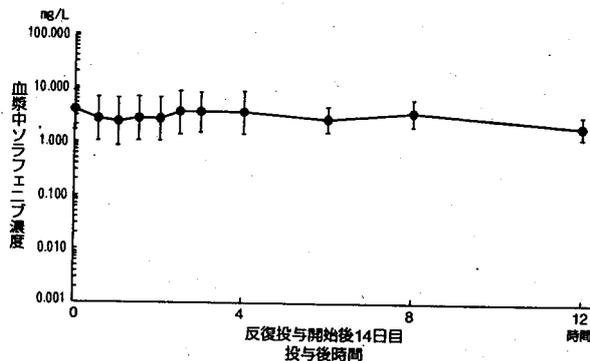
日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の薬物動態学的パラメータ [n=6, 幾何平均値(幾何標準偏差)]

投与量	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	CL/f (L/h)
400mg	35.4 (3.50)	1.21 (3.57)	8 [3~24]	25.5 (1.47)	11.3 (3.50)

※: 中央値 [範囲]
t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間 CL/f: 全身クリアランス

(2)日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを1日2回反復投与した際、投与開始後10日後には定常状態に達した。定常状態における血漿中濃度推移は平坦であり、一定の濃度を維持していた。反復投与開始から14日後のC_{max}及びAUCは、それぞれ、4.9mg/L及び36.7mg·h/Lであった。



日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度推移 (n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の薬物動態学的パラメータ [n=6, 幾何平均値(幾何標準偏差)]

投与量	AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)
400mg	36.7 (1.92)	4.9 (1.96)

2. 食事の影響(外国人における成績)¹⁶⁾

健康成人15例に、高脂肪食(約900~1000kcal, 脂肪含量50~60%)摂取直後、中脂肪食(約700kcal, 脂肪含量30%)摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際のAUCは、空腹時と比較し14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下した。

3. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態(外国人における成績)¹⁷⁾

軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス(Ccr)50~80mL/min)、中等度の腎機能障害(Ccr30~<50mL/min)及び、重度の腎機能障害(Ccr<30mL/min)を有する被験者に、本剤400mgを経口投与した場合、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は見られなかった。なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていない。

4. 肝機能障害を伴う固形癌患者における薬物動態¹⁸⁾

日本人固形癌患者において、軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者6例に本剤400mgを1日2回経口投与した場合、本剤のAUCは、それぞれ、33.47mg·h/L及び29.45mg·h/Lであり、肝機能障害のない固形癌患者と比較し、それぞれ9%及び20%減少した。なお、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者での検討は行っていない。

5. 代謝^{15, 19, 20)}

マスバランス試験の結果、8種の代謝物が同定され、うち5種が血漿中に検出された。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与した際、定常状態における未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74~90%であった。血漿中主代謝物(ピリジン基のN-酸化体)の定常状態におけるAUCは総AUCの約6~12%であった。

6. 排泄(外国人における成績)²⁰⁾

健康成人4例に¹⁴C標識ソラフェニブ100mgを溶液にて単回経口投与した場合、投与14日目までに糞中に77%、尿中に19%が回収され合計96%が排泄された。糞中には未変化体として50.7%が、カルボン酸体として19.1%が排泄された。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が14.8%、ピリジン基のN-酸化体のグルクロン酸抱合体が2.7%排泄された。

7. 薬物間相互作用(in vitro試験及び外国人における成績)

本剤はCYP3A4及びUGT1A9により代謝されるが、健康成人16例に、ケトコナゾール(400mg)を1日1回7日間反復投与中に、本剤50mgを単回経口投与した際のAUCに変化は認められなかった²¹⁾。

本剤はCYP2C19, 2D6及び3A4をKi値17, 22及び29μMで阻害したが^{22, 23)}、それぞれのプロープ基質であるミダゾラム、デキストロメトルファン及びオメプラゾールを本剤400mg 1日2回28日間反復投与時に併用しても、これら薬物の曝露量に変化は認められなかった²⁴⁾。

本剤はCYP2C9をKi値7~8μMで阻害したが^{22, 23)}、CYP2C9の基質であるワルファリンを併用投与した患者のPT-INRの最大変化率は、プラセボ群を超えるものではなかった⁵⁾。

本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5~6μM及び1~2μMで阻害した^{22, 23, 25, 26)}。

8. 蛋白結合率

本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白結合率は99.5%であった。主にアルブミンと結合し、その他にα-グロブリン、β-グロブリン及び低比重リポ蛋白(LDL)にも結合した^{27, 28)}。

■ 臨床成績

1. 国内データ

第Ⅱ相臨床試験²⁸⁾はサイトカイン製剤(インターフェロン α , インターフェロン γ , インターロイキン2)及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象とし, RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目として実施した。本試験における有効性評価対象例129例のうち, 組織型分類では淡明細胞癌が112例(86.8%)であり, Motzerリスク分類では低リスク患者が52例(40.3%), 中等度リスク患者が77例(59.7%)であった。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定された(奏効率: 12.4% [95%信頼区間: 7.3~19.4%])。

2. 外国データ

全身投与による治療1レジメン(インターフェロン α , インターロイキン2等)の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として, プラセボ対照, 無作為化, 二重盲検により, 全生存期間(OS)を主要評価項目, 無増悪生存期間(PFS), 奏効率等を副次的評価項目とする第Ⅲ相臨床試験²⁹⁾が実施された。有効性評価対象となったのは, 769例(ソラフェニブ群384例, プラセボ群385例)であり, 組織型分類では, ソラフェニブ群377例(98.2%), プラセボ群380例(98.7%)が淡明細胞癌であった。Motzerリスク分類では, ソラフェニブ群の200例(52.1%), プラセボ群の194例(50.4%)が低リスク患者であり, 他は中等度リスク患者であった。有効性評価対象例において, PFSの中央値はプラセボ群で84日, ソラフェニブ群で168日であった。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定により行い, その結果, ソラフェニブのPFSに対する効果は有意であった($p < 0.000001$)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.51(95%信頼区間: 0.43~0.60)であった。また, OSについて, イベント(死亡)数が220にて中間解析を行った結果, 層別Log-rank検定のp値は0.015であり, 中間解析の有意水準として設定された0.0005には至らなかったものの, ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.71(95%信頼区間: 0.54~0.94)であり, ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して39%の延長を示した。

■ 薬効薬理

1. 抗腫瘍効果^{30, 31)}

*In vivo*試験において, 本剤はマウス由来腎細胞癌細胞株RENCA移植モデルにおける腫瘍の増殖を抑制した。さらに, *k-ras*又は*b-raf*の変異を有するヒト由来腫瘍を移植したマウスモデルの他, EGFR等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の移植モデルにおいても, 腫瘍増殖を阻害した。

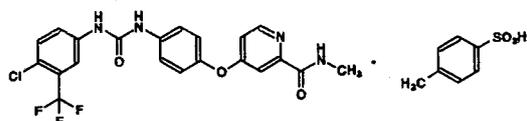
2. 作用機序³⁰⁾

*In vitro*試験において, 本剤は腫瘍進行に関与するC-Raf, 正常型及び変異型B-Rafキナーゼ活性, 並びにFLT-3, c-KITなどの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに, 本剤は腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子(VEGF)受容体, 血小板由来成長因子(PDGF)受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害した。

*In vivo*試験では, 本剤はヒト由来腫瘍細胞株を用いた担癌マウスモデルにおいて, 腫瘍組織中の血管新生抑制作用を示した。これに加えて, ERKリン酸化を抑制する作用も報告されている。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate) JAN
(Sorafenib) INN

化学名: 4-[4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido]phenoxy]-N²-methylpyridine-2-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式: C₂₁H₁₆ClF₃N₄O₃ · C₇H₈O₂S

分子量: 637.03

融点: 223~231℃

性状: 本品は白色~わずかに黄褐色を帯びた白色の粉末である。

本品はジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく, メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

分配係数: 本品はオクタノール/水及びオクタノール/リン酸塩緩衝液にほとんど溶けないため, 分配係数を測定することはできなかった。

■ 取扱い上の注意

アルミ袋の開封後は吸湿により製剤の溶出性が低下することがあるので, 湿気を避けて保存すること。

■ 承認条件

製造販売後, 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は, 全症例を対象に使用成績調査を実施することにより, 本剤使用患者の背景情報を把握するとともに, 本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し, 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

■ 包装

錠剤 PTP包装 56錠(28錠×2)

■ 主要文献

- 1) 平成19年10月16日 ネクサバール錠200mg 審査報告書
- 2) ネクサバール適正使用ガイド

* 3) Mross, K. et al.: *Eur. J. Cancer*; 43, 55 (2007)

* 4) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2007)

- 5) Lettieri, J. et al.: バイエル薬品社内資料(2006)
- 6) Anderson, S. et al.: バイエル薬品社内資料(2007)
- 7) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 8) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2007)
- 9) Klaus, A. M. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 10) Langewische, F. W. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 11) Ruf, J. et al.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 12) Renhof, M. et al.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 13) Wahle, B. S.: バイエル薬品社内資料(2003)
- 14) Wetzig, H. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 15) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2006)
- 16) Smith, W. B.: バイエル薬品社内資料(2003)
- 17) Mazzu, A. et al.: バイエル薬品社内資料(2006)
- 18) Furuse, J. et al.: *Cancer Sci.* 99 (1), 159 (2008)
- 19) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2006)
- 20) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 21) Lathia, C. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 57 (5), 685 (2006)
- 22) Stresser, D. M.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 23) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 24) Lathia, C. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 25) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 26) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 27) Kohlsdorfer, C. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 28) Kohlsdorfer, C.: バイエル薬品社内資料(2004)

- 29) Escudier, B. et al : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)
30) Wilhelm, S. et al : *Cancer Research*, 64, 7099 (2004)
31) Chang, Y. S. et al : *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 59 (5),
561 (2007)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

*〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
*大阪市北区梅田二丁目4番9号



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

平成21年5月8日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	リコモジュリン点滴静注用 12800
	一般名	トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）
本質		498個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質
製造販売業者名		旭化成ファーマ株式会社
承認年月日 （販売開始年月日）		平成20年1月25日 （平成20年5月12日）
効能又は効果		汎発性血管内血液凝固症（DIC）
用法及び用量		通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

調査実施機関名	青森県立中央病院
	自治医科大学附属病院
	三重大学医学部附属病院
	独立行政法人国立病院機構京都医療センター
	松山赤十字病院
	NTT西日本九州病院
調査実施期間	平成20年5月12日～平成20年11月11日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、8名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、すべての症例で副作用が生じていない旨の報告があり、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品

注意—医師等の処方せん
により使用すること

血液凝固阻止剤

リコモジュリン®点滴静注用12800

Recomodulin® Inj. 12800

(トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) 製剤)

承認番号	22000AMX00023000
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年5月

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示(3年)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血(継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血)のある患者[出血を助長するおそれがある。][「重要な基本的注意」の項参照]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 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」の項参照]

【組成・性状】

販売名	リコモジュリン点滴静注用12800
成分・含量 (1バイアル中)	トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)として 12,800U ^{a)}
添加物 (1バイアル中)	L-アルギニン塩酸塩40mg、pH調節剤
剤形	注射剤
pH	6.8~7.3 ^{b)}
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1.6 ^{b)}
性状	白色の固体又は粉末、凍結乾燥製剤

本剤の有効成分であるトロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)は、製造工程でチャイニーズハムスター卵巣細胞、ウシ血清(ニュージーランド産又はオーストラリア産)、抗トロンボモデュリン アルファ マウスモノクローナル抗体を使用している。

- a) 国立医薬品食品衛生研究所と旭化成ファーマ㈱にて統一化された活性単位を使用¹⁾
- b) 本剤1バイアルに日局生理食塩液2mLを加え溶解した場合

【効能・効果】

汎発性血管内血液凝固症(DIC)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤は、患者が臨床的にDICの状態にあることを確認した場合に限り使用すること。
2. 基礎疾患に対する積極的治療が不可能で、DICを回復させたとしても予後の改善が期待できない患者には、原則として本剤は投与しないこと。
3. 「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とするDIC患者については、本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注射液の調製法

1 バイアル(12,800U)当り2mLの日局生理食塩液で溶解し、この溶液から患者の体重にあわせて必要量を取り日局生理食塩液100mLに希釈し、点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の臨床試験において、7日間以上の投与経験はなく、本剤を7日間以上投与した場合の有効性及び安全性は明らかではない。本剤の使用にあたっては、基礎疾患の病態、凝血学的検査値及び臨床症状等から血管内血液凝固亢進状態にあるか否かを総合的に判断した上で投与期間を決定し、漫然と投与を継続することがないように注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重篤な腎機能障害のある患者(患者の症状に応じ適宜130U/kgに減量して投与すること。なお、血液透析療法中の患者には130U/kgに減量して投与すること。)[本剤は主として腎臓から排泄されるため。本剤130U/kgは、DIC患者を対象とした臨床試験(用量設定試験)において有効性が認められた用量である。][「薬物動態」の項参照]
- (2) 重篤な肝機能障害のある患者[一般に肝機能障害が高度の患者では全身状態は悪化し易いため。][「薬物動態」の項参照]
- (3) 1年以内に脳血管障害(頭蓋内出血、脳梗塞等)の既往のある患者[再出血、出血性脳梗塞を起こした場合、重篤な転帰をたどるおそれがある。]
- (4) 急性前骨髄球性白血病が直接誘因となりDICを発症した患者[一般に重篤な出血有害事象の発現率が高いことが報告されている。]
- (5) 白血病等で末梢白血球数が100,000/μLを超える患者[leukostasisを発現する頻度が高いため、脳等重要臓器での出血が発現するおそれがある。]
- (6) 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者[出血を助長する可能性がある。]
- (7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (8) 劇症肝炎、新生児、及び産科領域のDIC患者[劇症肝炎のDIC患者に対する本剤の投与経験は少なく、また新生児及び産科領域のDIC患者に対する本剤の投与経験はなく、有効性・安全性は確立していない。これらの患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」「小児等への投与」の項参照]
- (9) 血小板数50,000/μL以下の患者、凝血学的検査において線溶系の過度な活性化が疑われる患者[第3相臨床試験において、本剤投与前及び投与中に血小板数が50,000/μL以下となった患者では、50,000/μLを超える患者に比べ出血有害事象の発現率が高かった。また、一般に凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクは高くなるため。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）が認められた場合には投与を中止すること。[本剤の国内の臨床試験において、胃腸出血、咯血、気道出血、脳出血、肺出血、メレナ、血胸、生検後出血等の重篤な出血の有害事象が認められている。第3相臨床試験では、本剤の出血に関連する重篤な有害事象の発現率は、6.0%（116例中7例）であった。]
- (2) 本剤の使用にあたっては、出血症状の観察・凝血学的検査を十分に行い、本剤によると考えられる出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。
- (3) 本剤投与中に重篤な腎機能障害が認められた際は、次のことに注意すること。
 - 1) 重篤な腎機能障害に伴い出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。
 - 2) 本剤投与により有効性が認められた場合には、血小板数、凝固・線溶系マーカー、出血症状に注意しながら、本剤を130U/kgまで減量することを考慮すること。[本剤は主として腎臓から排泄されるため。]
 - 3) 本剤投与による有効性が評価できていない場合には、他の薬剤に変更することも検討すること。[本剤130U/kgを重篤な腎機能障害患者に投与した経験は少ない。]
- (4) 他の血液凝固阻害剤で、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫により麻痺に至ったとの報告がある。このような場合に本剤を使用するときには、患者の神経障害の徴候及び症状を十分観察し、異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) プロテインC濃度が高度に低下している可能性が高い患者に本剤を投与する場合は、可能な限り本剤投与前、又は投与開始後早期にプロテインC濃度を測定し、10%以下の低値であり、かつDICの改善がみられない場合は速やかに他剤での治療に切り替えること。[プロテインCの濃度が検出限界以下（10%以下）に低下した患者では薬効が減じるおそれがある。第3相臨床試験において、プロテインC濃度が10%以下に低下した患者4例はいずれも本剤投与後DICから非離脱であった。]
- (6) 本剤は蛋白製剤であり、ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、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、適切な処置を行うこと。
- (7) DICの再発時には他剤の使用なども考慮し、本剤の再投与は、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行うこと。また、本剤を再投与する場合には、出血傾向の増悪、凝血能の変動、アレルギー症状等について注意深く観察すること。[本剤再投与時の有効性及び安全性は確立されておらず、また、本剤に対する抗体が出現することがある。]

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではないので、本剤の投与中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ等	本剤の作用が増強するおそれがある。他の抗凝固剤と本剤との併用の安全性は明らかになっておらず、併用に際しては慎重に投与の判断を行うこと。これらの薬剤が単独投与で効果が不十分な場合にのみ併用を検討すること。併用にあたっては、出血症状・凝血学的検査値の変動に十分注意すること。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する ²⁻⁶⁾ 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤のフィブリン溶解作用により出血傾向が増強するおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、非ステロイド系抗炎症剤等		本剤の抗凝固作用とこれら薬剤の血小板凝集抑制作用により出血傾向が増強するおそれがある。

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用発現状況は以下のとおりである。国内における臨床試験での安全性評価対象症例279例中36例（12.9%）に副作用が認められた。血清AST（GOT）上昇10例（3.6%）、血清ALT（GPT）上昇8例（2.9%）、カテーテル留置部位出血7例（2.5%）、尿沈渣赤血球5例（1.8%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

出血：肺出血（0.4%）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、徴候がみられた場合には画像診断等により確認し、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度	1～5%未満	1%未満
分類		
出血障害	血尿、口内出血、紫斑（病）、カテーテル留置部位出血	鼻出血、消化管出血（下血、便潜血陽性）、血腫、血管穿刺部位出血
皮膚・皮膚付属器障害		多形滲出性紅斑様皮疹、発疹、丘疹
消化管障害		胃潰瘍
肝臓・胆管系障害	血清AST（GOT）上昇、血清ALT（GPT）上昇	黄疸、ビリルビン血症
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	LDH上昇、高コレステロール血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低血糖、低コレステロール血症、高ナトリウム血症、糖尿、コリンエステラーゼ低下、血中尿酸低下、高トリグリセライド血症
血管（心臓外）障害		アレルギー紫斑病
呼吸器系障害		呼吸困難
赤血球障害		貧血
泌尿器系障害	蛋白尿、尿潜血陽性、尿沈渣赤血球	尿円柱、尿沈渣白血球
一般的全身障害		胸痛、浮腫、発熱

5. 高齢者への投与

- (1) 本剤は、主として腎臓から排泄される。一般に高齢者では腎機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]
- (2) 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるため、慎重に投与すること。[第3相臨床試験において非高齢者の出血の副作用発現率が8.5%（59例中5例）であったのに対し、高齢者では17.5%（57例中10例）であった。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験で大量投与により、臍からの出血（ラット、サル）、母動物の死亡（ラット）、及び胎児の死亡（サル）が報告されている⁷⁻⁹⁾。妊婦への投与は臨床での経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)産婦（産科領域のDIC患者）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のみ投与すること。大出血を伴う産婦には、他剤で効果が不十分な場合のみ投与すること。〔産科領域のDIC患者に対する本剤の投与経験がなく、有効性・安全性は確立していない。〕
- (3)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ラットに静脈内投与した実験で乳汁中への移行が報告されている¹⁰⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

誤って過量投与した場合には、その後の投与を中止し、出血傾向の増悪等十分に観察を行い、凝血能の変動に注意する。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

9. 適用上の注意

- (1)調製方法：溶解後は速やかに使用すること。
- (2)投与経路：点滴静注にのみ使用すること。
- (3)注射速度：約30分かけて点滴静注すること（「用法・用量」の項参照）。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)健康成人

健康成人男性に本剤1,900U/人（0.3mg/人）を2時間かけて静脈内持続投与¹¹⁾したとき、血漿中のトロンボモデュリン アルファは投与終了後にCmaxに達し、その後2相性で消失した（T_{1/2α}約4時間、T_{1/2β}約20時間¹¹⁾。薬物速度論的パラメータを以下に示す。

表 健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静注したときの薬物速度論的パラメータ

投与量	薬物速度論的パラメータ (4例の平均値±標準偏差)				
	Cmax (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL _{tot} (mL/hr/kg)
1,900U (0.3mg)	121.75±5.16	3030.89±291.62	3.97±1.96	20.48±2.22	1.52±0.25

a) 時間0～無限大の値

(2)DIC患者

後期第2相臨床試験時の投与前、1日目投与終了時、6日目投与終了時、及び6日目投与後24時間（7日目）の血漿中濃度を測定したところ、各血漿中濃度は用量依存的な増加がみられ6日目投与終了時に最高濃度に達した後、6日目投与後24時間で低下した¹²⁾。各時点の血漿中濃度を以下に示す。

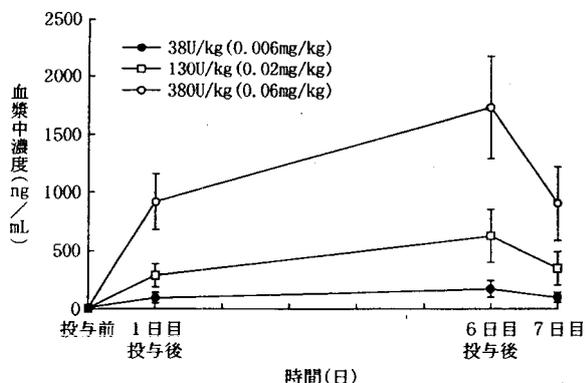


図 DIC患者での各時点の血漿中濃度
(平均値±標準偏差、n=27-40 1日1回30分静脈内投与)

(3)高齢者

65歳以上の高齢者では、非高齢者と比較してトロンボモデュリン アルファのクリアランスに統計学的に有意な低下（16%程度）がみられたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた¹³⁾。

(4)肝機能障害患者

肝機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファの動態に変化は認められなかった¹³⁾。

(5)腎機能障害患者

腎機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファのクリアランスに低下（15%程度）が認められたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた¹³⁾。

(6)性差

トロンボモデュリン アルファの動態に性差は認められなかった¹³⁾。

2. 分布

(1)血漿蛋白結合

<参考>

ラットに¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを静脈内投与した際の放射能の溶出パターンをゲルろ過クロマトグラフィにより調べたところ、いずれの時点も血漿中には、未変化体と同じ溶出位置にのみ放射能ピークが検出されたことから、トロンボモデュリン アルファは血漿蛋白質との結合はほとんどないものと考えられた¹⁰⁾。

(2)組織内分布

<参考>

ラットに¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを静脈内急速投与した際の組織内放射能濃度は血漿で最も高く、肝臓、腎臓、脾臓等の組織はいずれも血漿中濃度の21%以下で、組織移行性は低かった。血球移行性も低く、測定したいずれの時点も血球移行率は5.3%以下であった。消失はいずれの組織も血漿とほぼ同様の減衰を示したことから、残留性は認められなかった¹⁰⁾。

3. 代謝

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静脈内投与した試験において、投与終了後48時間までの尿中に、投与した量の54~74%のトロンボモデュリン アルファ（ELISAにて検出）が回収されたことから、静脈内投与されたトロンボモデュリン アルファはその多くが代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄されるものと考えられた¹¹⁾。

4. 尿中排泄

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファ1,300U/人（0.2mg/人）を2時間かけて1日1回3日間反復点滴静注¹¹⁾したところ、最終投与後48時間までに総投与量の73.6%が尿中に排泄された¹¹⁾。

5. 薬物相互作用

後期第2相臨床試験において併用率の高かった（15%以上）薬剤（ファモチジン、フロセミド、フルコナゾール、アロプリノール等）についてそれらの併用によるトロンボモデュリン アルファの動態への影響を検討した結果、いずれもトロンボモデュリン アルファの動態には影響がないことが確認された¹³⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。」である。

【臨床成績】

本剤の第3相臨床試験における232例の成績の概要は、次のとおりである¹⁴⁾。

- (1)造血器悪性腫瘍・感染症を基礎疾患とするDIC患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤群とヘパリン群におけるDIC離脱率の差の点推定値（95%信頼区間）は16.2%（3.3%~29.1%）であり、本剤のDIC離脱効果がヘパリンに対し非劣性であることが検証された。
- (2)出血症状の経過において、本剤群はヘパリン群に対し優れていた（p=0.0271）。同時に本剤群の出血症状消失率はヘパリン群と比較して高かった。
- (3)各凝血学的検査値別にみた場合においても、TAT、D-ダイマー、PAI-1の各項目で、凝固線溶異常を是正する方向への変化率で本剤群ではヘパリン群と比較して差があることが示唆された。
- (4)本剤群の出血に関する有害事象の発現率（7日目）はヘパリン群と比較して低かった（p=0.0487）。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、トロンピンによるプロテインCの活性化を促進する。生成した活性化プロテインCは、活性化第V因子及び活性化第VIII因子を不活化することによってトロンピンの生成を抑制し、血液凝固系の活性化を阻害する。本剤は、トロンピンの生成阻害作用に基づいた抗凝固作用により、DICの発症を抑制する。

2. 薬理作用

(1) プロテインC活性化促進作用

トロンピンによるプロテインC活性化を促進した (*in vitro*)¹⁵⁾。

(2) トロンピン生成阻害作用

1) ヒト正常血漿において、組織因子で誘発される活性化第V因子及びプロトロンビナーゼ活性を阻害し、トロンピンの生成を抑制した (*in vitro*)¹⁶⁾。

2) プロテインC、プロテインS又はアンチトロンピン活性が低下したヒト血漿において、組織因子で誘発されるプロトロンビナーゼ活性を阻害した (*in vitro*)¹⁵⁾。

(3) トロンピンの凝固活性に対する阻害作用

ヒト正常血漿におけるトロンピン凝固時間を延長した (*in vitro*)¹⁶⁾。

(4) 血栓成長阻害作用

1) ヒト血小板においてトロンピンによる凝集反応を阻害した (*in vitro*)¹⁵⁾。

2) 各種の凝固時間を延長した (*in vitro*)¹⁶⁾。

(5) 実験的DICモデルに対する作用

1) 組織因子誘発DICモデル (ラット、サル) において、凝血学的検査値を改善した^{17, 18)}。

2) エンドトキシン誘発DICモデル (ラット) において、凝血学的検査値を改善した¹⁹⁾。

3) アンチトロンピン活性を低下させた組織因子誘発DICモデル (ラット) において、凝血学的検査値を改善した²⁰⁾。

4) 組織因子誘発DICモデル (ラット) において、出血時間の延長を抑制した²¹⁾。

5) エンドトキシン誘発DICモデル (ラット) において、炎症性サイトカインの生成及び臓器障害の発生を抑制し、生存率を改善した²²⁾。

<参考>

力価単位について

引用文献7)~9)では、トロンボモデュリン アルファの力価は社内力価測定法に基づいた単位で表示されている。社内力価測定法に基づく単位「1U」は、現測定法の「0.10U」に相当し、本剤1バイアルの含有量12,800Uは、社内力価測定法では128,000Uとなる。

投与量について

引用文献2)~22)では、トロンボモデュリン アルファの投与量 (あるいは設定濃度) は重量表示 (mg等) で表示されている。「1mg」は「6,400U」に相当し、本剤1バイアルの含有量12,800Uは、2mgとなる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

本質：ヒトトロンボモデュリンの1-498番目のアミノ酸残基をコードするcDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される498個のアミノ酸残基 (C220H357N63O71S50; 分子量: 52,124.58) からなる糖タンパク質 (分子量: 約64,000)

【包装】

リコモジュリン点滴静注用12800: 10バイアル

【主要文献】

- 1) Niimi S. et al.: Biologicals, 30(1), 69 (2002)
- 2) 社内資料: 試験報告書 (ART-123とヘパリンのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)
- 3) 社内資料: 試験報告書 (ART-123とダルテパリンのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)
- 4) 社内資料: 試験報告書 (ART-123のトロンピン生成阻害作用に対するヘパリン、ダルテパリン、メシル酸ガベキサート、及びメシル酸ナファモスタットの作用)
- 5) 社内資料: 試験報告書 (ART-123とメシル酸ガベキサートのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)

6) 社内資料: 試験報告書 (ART-123とメシル酸ナファモスタットのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)

7) 高橋弘樹他: 薬理と治療, 35(12), 1173(2007)

8) 高橋弘樹他: 薬理と治療, 35(12), 1211(2007)

9) 尾根田暁他: 薬理と治療, 35(12), 1201(2007)

10) 社内資料: AT-908の体内動態試験 (I) ラットにおける分布、代謝、排泄

11) Nakashima M. et al.: J. Clin. Pharmacol., 38(1), 40(1998)

12) 社内資料: 後期第2相臨床試験総括報告書

13) 社内資料: ART-123のpopulation pharmacokinetics解析 (最終報告)

14) Saito H. et al.: J Thromb Haemost., 5(1), 31(2007)

15) 中園 修他: 薬理と治療, 34(4), 347(2006)

16) Mohri M. et al.: Thromb. Haemost., 82(6), 1687(1999)

17) Mohri M. et al.: Am. J. Hematol., 45(4), 298(1994)

18) Mohri M. et al.: Blood Coagul. Fibrinolysis, 8(5), 274(1997)

19) Gonda Y. et al.: Thromb. Res., 71(4), 325(1993)

20) Aoki Y. et al.: Thromb. Haemost., 71(4), 452(1994)

21) 中園 修他: 薬理と治療, 34(4), 355(2006)

22) 中園 修他: 薬理と治療, 34(4), 361(2006)

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

* 旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部くすり相談窓口
〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
☎0120-114-936 (9:00~17:45/土日祝日を除く)

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

* 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

平成20年度

「医薬品安全性情報活用実践事例等の収集事業」

報告書

平成21年3月

日本病院薬剤師会

目次

1. 目的
2. 安全性情報活用実態調査（ベースライン調査）
 - (1) 調査方法
 - (2) 調査結果
3. 医薬品安全性情報活用実践事例の調査
 - (1) 調査方法
 - (2) 調査結果
4. 医薬品安全性情報活用実践事例のまとめ
 - ・ 医薬品情報の収集
 - ・ 医薬品情報の評価（整理・分析）
 - ・ 医薬品情報の検討
 - ・ 検討結果に基づく対応（具体的な措置）
5. 総括

別添 1 参考資料

- 別紙 1 安全性情報活用実態調査（ベースライン調査）
- 別紙 2 書面による予備調査の設問
- 別紙 3 実地調査手順
- 別紙 4 実地調査の日程および調査員

別添 2 医薬品安全性情報活用実践事例

1. 目的

厚生労働省では、より安全な医薬品使用を実践するため‘予測・予防型’の安全対策を推進してきている。この観点から、医療現場における安全性情報の一層の有効活用を促し、副作用等の回避を図るために、平成19年度から「医薬品安全使用実践推進事業」を進めることとし、医薬品の安全性情報の有効活用について先進的な取り組みをしている医療機関の事例の収集・評価等を行うこととなった。

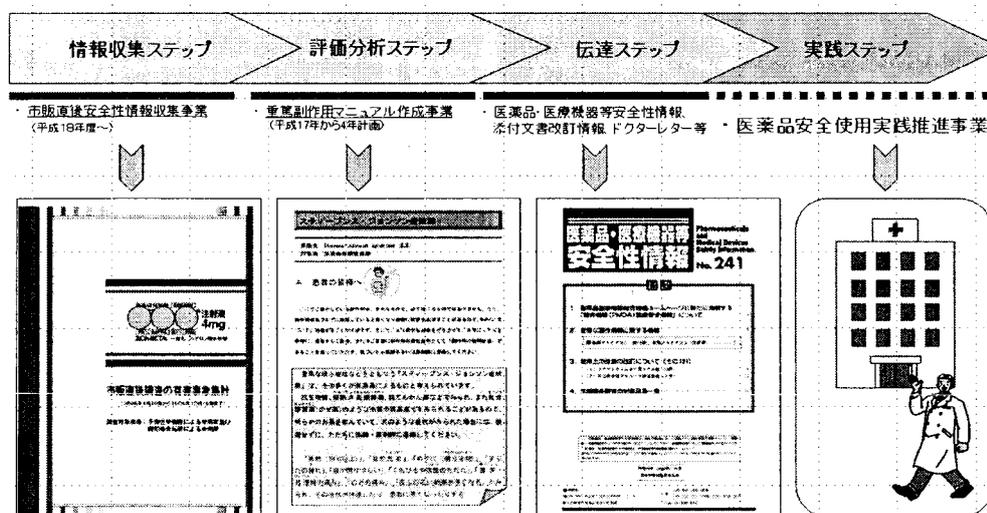
日本病院薬剤師会は、平成19、20年度に本事業を受託し調査を実施して結果をまとめたので報告する。

一般に、医薬品安全性情報の活用ステップとして、(1)情報の収集ステップ、(2)情報の評価分析ステップ、(3)情報の伝達ステップ、(4)情報に基づく実践ステップの4段階が考えられる。

視点を国レベルにおき‘予測・予防型’の安全対策を実現するための各ステップへの取り組み(図1)を整理すると、(1)情報の収集に関しては平成18年度に開始した「市販直後安全性情報収集事業」があげられる。(2)情報の評価分析に関しては、平成17年度に開始した「重篤副作用回避マニュアル作成事業」があげられる。(3)情報の伝達に関しては、「医薬品・医療機器等安全性情報」の発行、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの充実化やメールによる情報配信サービスがあげられる。

(4)情報に基づく実践ステップ、即ち医療機関において入手した医薬品安全性情報をどのように活用(実践)しているかという点では、これまで「医師向けお知らせ」等として配布、あるいは定期刊行の「院内医薬品情報誌」として配布し周知する手法がとられている。しかし、こうした伝統的な手法のみでは、現代の情報過多の時代において、重要な情報を識別することが難しくなっているため、その方法には工夫が必要である。

図1. 予測・予防型の医薬品安全性情報の活用ステップ



そこで本事業では、予測・予防型の安全性情報の実践ステップとして、医療機関に届いた情報を、医療機関ごとの異なる背景にあわせて、如何に評価し、有効な対策を立てて、情報を活用するかという点に着目した。即ち、医療機関における医薬品安全性情報の活用事例を収集し事例集として公開すること、活用事例に共通するポイントを検討し『(4)情報に基づく実践』に必要な要件を調査・報告することを目的としている。

‘予測・予防型’の安全対策が医療機関内で真の効果を発揮するには、院内における情報伝達のスピード、あるいは情報利用者である医師等が効率よく情報を活用するための仕組みが必要と考えられる。今回の調査では、こうした点に特に焦点を当てて事例の収集にあたった。

2. 安全性情報活用実態調査（ベースライン調査）

(1) 調査方法

平成 20 年度は、平成 19 年度の“親検討会”の意見を踏まえて、実地調査を行う施設とは別に、安全性情報活用実態調査を実施した。病床規模を考慮して、大規模施設(500床以上)50施設、中規模施設(100~500床)150施設、小規模施設(診療所を含む50床以下)100施設の合計300施設を無作為に抽出し実施した。調査内容は、平成20年8月、9月の2ヶ月に、厚生労働省の改訂指示により添付文書の記載が改訂された事例19件の中から5件を選び、対象施設での医薬品採用状況、改訂情報の院内取扱いの実態について回答を求めた。調査用紙は、(別紙 1-1~1-4)に示す。

(2) 調査結果

院内における安全性情報活用実態調査を、全国 300 施設を対象として実施し、139 施設から回答を得た。回答率は 46%であった。

- ① 安全性情報の入手経路は複数回答ありで、製薬企業 MR からが 90 施設 (65%)、製薬企業からのダイレクトメールが 37 施設 (27%)、医薬品卸からが 19 施設 (14%) であり、DSU からが 59 施設 (42%)、医薬品・医療機器等安全性情報が 24 件 (17%)、医薬品医療機器総合機構のホームページ 13 施設 (9%)、医薬品医療機器総合機構のプッシュメールによる入手が 10 施設 (7%) であった。

製薬企業 MR からの情報入手が大規模施設では 77%であったのに対して、小規模施設では 36%と低かった。一方、製薬企業からのダイレクトメールは、大規模施設で 16%であるのに対して、小規模施設では 48%が活用しており対

照的であった。医薬品・医療機器等安全性情報は、大規模施設で 23%であるのに対して、小規模施設では 9%と低く、DSU は、大規模施設で 31%に対して、小規模施設で 48%と高い傾向がみられた。また、医薬品医療機器総合機構のホームページやプッシュメールの活用も大規模施設では 50%であるのに対して、小規模施設では 21%と低い結果であった。

- ② “入手した情報の情報提供、活用指針”を定めている施設は 44 施設 (32%) であった。病院の規模により差異はなかった。
- ③ 院内への情報伝達方法は、「お知らせ配布」が 48%、「お知らせ掲示」が 13%であり、その他に「説明会を開く」3%、「委員会で説明する」9%あり、不特定多数の医師を対象とした情報伝達が 73%(重複回答あり)を占めている。一方、「処方医にお知らせ配布」、「処方医と面談して情報提供」、「処方医に院内メールでお知らせ」や、「患者を特定して情報伝達する」、など処方医や患者を特定して情報伝達している施設も 32%(重複回答あり)あった。
- ④ 今回調査した 5 製剤の安全性情報に対して、特別な措置をとったと回答した施設は 32 施設 (23%) あった。その内容は、「調剤時疑義照会した」、「検査実施を要請した」、「検査状況を調査した」、「医師に副作用モニタリングを要請した」、「薬剤師が副作用モニタリングを実施した」などであった。

3. 医薬品安全性情報活用実践事例の調査

(1) 調査方法

1) 事例収集のための調査組織の設置

日本病院薬剤師会では、本事業の目的達成のための調査組織として、常置委員会である医薬情報委員会を中心としたワーキング・グループ（以下、WG と略す。）を設置し、その名称を医薬品安全使用実践推進 WG とした。平成 19 年度 WG の委員を表 1-1 に、平成 20 年度 WG の委員を表 1-2 に示す。

2) 調査協力病院の選定

日本病院薬剤師会の会員施設の中から、下記の選定基準を満たす病院を本調査に関する協力病院の候補として選定した。選定した協力病院の候補について、厚生労働省医薬食品局安全対策課と協議し、協力病院を決定した。

【平成 19 年度選定基準】

- ① 協力病院は、医療機関内において副作用、相互作用等の医薬品の安全性

情報の収集、評価、提供において、実効性の高い取り組みを実践している病院とする。

- ② 協力病院の候補抽出にあたっては、医療機関の規模（病床数）、設置主体、病院機能、地域性に配慮して選定する。
- ③ 医薬品情報関連学会への発表、日本病院薬剤師会の副作用回避事例（プレアボイド）報告数、病院薬剤師会における活動内容を参考に施設の絞込みを行う。

【平成 20 年度選定基準】

平成 19 年度の選定基準を満たす施設のうち、下記の基準を満たす施設とする。

- ①原則として 200 床以下の中小病院を対象施設とする。
- ②診療所を調査対象施設とする。

【選定作業】

- ① 選定にあたっては、日本病院薬剤師会医薬情報委員会、日本病院薬剤師会中小病院委員会の委員、日本病院薬剤師会診療所委員会の委員が、選定基準を満たしていると考えられる候補病院を推薦する。
- ② 推薦を受けた候補病院の中から、医薬情報委員会において選定基準に照らして協議し、協力病院の候補を選定する。
- ③ 協力病院の候補について、厚生労働省医薬食品局安全対策課と協議し、最終的な協力病院を平成 19 年度は 5 施設（表 2-1）、平成 20 年度は 6 施設（表 2-2）に決定した。

3) 書面による予備調査

本調査は、調査協力病院に過大な負担をかけないことに留意し次項で述べる実地調査を中心として行うこととしたが、協力病院における受け入れ態勢の確認と、実地調査への委員配置の適正化のため、郵送形式で書面による簡潔な予備調査を行った。

書面調査の内容は、平成 19 年度は別紙 2-1、平成 20 年度は別紙 2-2 に示した。

4) 実地調査

調査員による実地調査を実施した。調査にあたっては、標準化した調査が可能となるよう平成 19 年度は別紙 3-1、平成 20 年度は別紙 3-2 の調査手順と調査用紙別紙 3-3 を定めて調査にあたった。

調査員の配置にあたっては、施設規模と書面調査の内容に基づき、適正な実地調査が可能となるよう委員の調整を行った。また、あわせてデータ入力、データマネジメントの補助業務を効率的に行うために事務局員が実地調査に協力する配置とした（別紙 4）。

5) 安全性情報等の有効活用の事例集の作製

実地調査の結果収集した事例を整理して、全国の施設規模、機能の異なる医

療機関において、参考となる安全性情報の有効活用事例を抽出し事例集を作製した。

事例の分類整理にあたっては、有効活用と認められた個々の事例に特徴的なポイントを下記の観点から整理した。

- ① 安全性情報、その他
- ② 主として医師・薬剤師等の医療関係者への情報周知
- ③ 主として患者への情報周知

6) 安全性情報等の有効活用のあり方の検討

整理した事例をもとに、各施設における安全性情報の周知・有効活用のあり方の検討を行い共通するポイントをまとめた。

(2) 調査結果

1) 書面調査

書面調査結果の概要を表 3-1(平成 19 年度)、表 3-2(平成 20 年度)にまとめた。

2) 実地調査

実地調査の日程を別紙 4 に示した。

① 安全性情報活用事例の収集

平成 19 年度調査では、5 つの協力施設から 44 件の安全性情報活用事例を収集した。収集した事例を安全性情報の種別で分類すると、安全性情報が 27 件、品質不良情報が 13 件、その他が 4 件であった。

平成 20 年度調査では、6 つの協力施設から 17 件の安全性情報活用事例を収集した。

協力施設の規模や機能が異なること、個々の施設の採用医薬品の銘柄が異なることにより、同じ医薬品に関する安全性情報活用事例は少なかった。

複数の施設で確認された安全性情報活用事例として、麦角骨格を有するドーパミンアゴニスト製剤による心臓弁膜症の副作用リスク増大、酸化マグネシウムの長期服用による高マグネシウム血症等の安全性情報が認められた。

2 年間の調査で 61 件の事例を収集した。この中から、施設の診療体制の特殊性や採用医薬品の特殊性がなく、全国の医療機関において参考となる典型的な情報活用事例を 9 件選択して、本報告書の後段の事例集としてまとめた。

② 院内における安全性情報活用体制に関する調査

協力施設における安全性情報の活用体制について、実地調査した結果は次のようなものであった。

ア 医薬品安全性情報を収集、評価し、院内への周知方法や院内安全対策の立案等の情報活用を提言する部署は、規模の大きい施設では薬剤部医薬品情報室(科)、規模の小さい施設では薬剤科・薬局であった。

薬剤部門における医薬品安全性情報の管理と必要な情報活用の提言は、安全性情報活用のための体制整備の基本事項と考えられた。

イ 立案された医薬品安全性情報の活用対策を病院全職種の見点で協議し、対策への院内分担や協力体制に関するコンセンサスを形成するための組織として、規模の大きい施設では薬事委員会等が存在していた。一方、規模の小さな施設では、薬事委員会等の組織がなくても週に一回の医局会等で全医師・全薬剤師が協議の場を持っており、対策へのコンセンサスを形成することができていることがわかった。

ウ 今回の実地調査で明らかとなった医薬品安全性情報の活用事例に共通する情報戦略として、全ての職員に紙媒体のお知らせにより標準的に情報提供することに留まらず、当該安全性情報を「情報を必要とする人へ」、「情報を必要とする時に」、「評価された情報を」、「受け手にわかりやすく」のコンセプトが認められた。

これを実現するため、安全性情報の入手にあわせて対象となる薬剤の(a)処方医、(b)使用患者を特定しうる処方管理ツールが存在していた。規模の大きな施設では、電子カルテ又はオーダーリングのデータから上記(a)(b)のデータがリアルタイムで抽出可能なシステムが整備されていた。一方、小規模施設では電子カルテ又はオーダーリングは導入されていなかったが、医事レセプトデータから(a)(b)のデータを抽出しうる独自開発のシステムを導入している施設が見受けられた。その他、患者別の薬歴ファイルやハイリスク薬に関する薬剤別管理台帳が作成されていて、安全性情報の入手にあわせて対象となる薬剤の(a)(b)のデータを抽出しうる工夫がなされている施設もあった。

エ 規模の大きな施設では、薬剤部の医薬品情報部門に、専任・兼任の薬剤師が勤務しており、このうち少なくとも1名は知識と経験が豊富な医薬品情報担当薬剤師で、安全性情報の有する危険性が重篤なものか、当該施設における発現頻度の予測、代替薬の有無、当該施設の日常診療における安全対策の実施状況等を勘案して、情報活用を提言していた。

オ 急性期、療養などいずれの病院機能においても、病棟薬剤師による入院患者に対する薬剤管理指導業務が行われており、入院患者への安全性情報の活用において、効果的な役割を担っていた。

③ 院内副作用情報の収集と活用

厚生労働省、製薬企業など外部からの安全性情報の活用と同時に、院内で発生した副作用情報を薬剤部門が一元管理して、特定の薬剤で副作用が好発した場合に、院内薬事委員会における協議を経て安全対策を立案している事例が認められた。また、個々の患者に発現した副作用の原因薬剤を電子カルテの再処方防止機能に反映させるなどして、副作用の再発予防に取り組んでいる施設があった。こうした機能を実効性のあるものとするには、再処方を防ぐ医薬品の登録を専門的に評価する仕組みが必要で、医師・薬剤師が協働して取り組んでいる施設があった。

4. 医薬品安全性情報活用実践事例のまとめ

本調査の目的は、医療機関に届いた情報の活用・実践に関する『安全性情報の具体的な活用事例』を収集するとともに、活用事例に共通するポイントを考察し医療現場に還元することにある。

医薬品開発のグローバル化と医療機関におけるインターネット環境の普及により、施設規模や地域を問わず医療機関では多くの医薬品情報が入手可能になっている。製薬企業の医薬品情報担当者やダイレクトメールなどに頼らずとも、(独) 医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器情報配信サービス」を利用すれば、医薬品・医療機器等安全性情報はもとより添付文書の改定情報などが直ちに入手可能な時代である。

むしろ、医療関係者にとっての問題は、情報が入手できないことではなく多忙な実務のかたわら膨大な安全性情報の評価や院内対応を漏れなく実施することが困難になっている実態にある。日々改訂される添付文書情報を始めとした膨大な安全性情報から、当該医療機関の診療内容・患者背景にあわせて、直ちに対応すべき情報をどのように評価し、どのように効率的な対策を実施できるかが鍵となっている。しかし、きめ細かな対応を個人が行うには限界もあり、院内のシステムとして対応を可能とする組織的なバックアップ体制が必要になると考えられる。

医薬品の安全性情報は、治験、市販後臨床試験、市販直後調査、医薬品再審査、再評価等の過程で創出されるが、万人に安全なものではなく、万人に危険なものもない。医薬品を使用する患者の人種、年齢、性別、体重、生理機能、免疫能、合併症、Performance Status (PS) など様々な患者側要因と、投与経路、投与量、投与速度、服用時期、投与期間、休薬期間、併用薬など様々な処方側要因により、安全性が異なってくる。

したがって、入手した一件の医薬品安全性情報に対して、医療機関がとるべき効率的かつ効果的な院内対応は、当該医療機関における患者側要因、処方側要因に配慮して、様々なものとなる可能性がある。さらに、医師数、患者数、職員数などの医療機関の規模、急性期・慢性期、プライマリーケア・高次医療など医療機関の機

能、診療科構成などにより、実現可能な効果的院内対応は異なってくることが考えられる。

院内における安全性情報の活用実践の現状を規模の異なる 300 施設に書面で調査した結果からは、半数以上の施設がお知らせを不特定多数に配布している実態が確認された。こうした施設における問題点はそれぞれ異なるものと考えられるが、本報告書で取りまとめた実践事例を参考にすると共に、活用のポイントを参考にし、より安全な薬物療法を実現するために、各施設において情報が活用され各施設の診療内容・診療体制に応じた、実効性のある対策が実施される事が望まれる。

以下に、二年間にわたる本調査の結果として得られた院内における医薬品安全性情報活用事例を横断的に評価して、施設規模・機能に配慮して考え得る医薬品安全性情報の取扱いのポイント、活用実践のための院内体制を取りまとめることとした。**(ポイント 1)**

各事例に共通する院内における情報取扱い戦略として、不特定多数の医師・薬剤師・看護師等を対象とした「お知らせ」等による情報提供に留まらず、実際の処方医、使用患者を特定して、「必要な情報を必要な人へ」の理念の元、ターゲットを絞り情報提供している実態が確認された。

医薬品ごとに処方医、処方日、使用患者等の抽出を可能にするツールとして、大規模病院では電子カルテあるいはオーダリングの処方情報から電子的にデータを抽出し、処方歴を速やかに解析しうる処方抽出ツールが構築されていた。

これに対して、電子カルテあるいはオーダリングが導入されていない施設では、医事会計のための処方データ、あるいは薬剤部門の調剤支援システムの処方データを活用して、施設ごとに工夫して電子データとして抽出し、処方歴を解析しうる処方抽出ツールが備わっていた。

さらに小規模の施設では、小規模施設のメリットを生かし手書きの薬歴を作成し、患者氏名と薬品名から検索が可能となるよう工夫して、処方歴を解析しうる体制を整えていた。

(ポイント 2)

医薬品の安全性情報に関しても、医師が処方する際、安全確認につながる効率的な情報提供のあり方として「必要とされる情報を、必用な時に」のオンデマンド方式が有効と考えられる。

比較的大規模な施設では、処方オーダリングシステムの警告メッセージ機能を利用して、医師が薬剤を処方した時にそのオーダ画面に「投薬前採血」や「超音波による画像検査」などの安全管理対策を促すボックスワーニング(警告メッセージ)を表示することが行われていた。

前方視的に処方時の安全管理を促すための情報提供手法としては、正にオンデマンドな情報提供となり効率的であると考えられた。

一方、オーダリングシステムや電子カルテが導入されていない施設では、前述の機能は利用できない。こうした紙カルテの環境下でもオンデマンドな情報提供を行う試みとして、処方を受けている患者を後方視的に(ポイント 1)の手順でリストア

ップし、当該患者のカルテの次回受診時の頁に、安全性情報に基づく注意喚起のお知らせを貼付する取り組みがなされている施設があり医師からは好評であった。

両者の相違点として、オーダリングシステムの警告メッセージ機能では、新規の処方患者に関しても、オンデマンドな情報提供が可能である点が有利であると考えられた。

(ポイント3)

施設の診療内容にあわせた対応スピードと対策立案。

大規模施設では、外来の混雑緩和を考慮して外来処方の長期化の傾向がある。1ヶ月処方のもとより3ヶ月処方まで、外来で治療を受ける患者の半数以上に長期処方がみられるのが現状である。こうした施設では、新たな安全性情報を入手した後に、対策立案が速やかに行われないと、患者の次回来院が1ヶ月後、3ヶ月後になることが珍しくない。したがって、情報入手の当日を含めて、新たな安全性情報で勧告された内容を臨床適応するまでのタイムラグを少しでも短くするための努力が払われていた。

ここで有効なのは、患者予約、受診状況が把握可能な外来管理システムの情報配信への転用であった。対応が必要な安全性情報を入手した場合、(ポイント1)の手順でリストアップした当該薬剤の使用医が情報入手当日に外来患者の診療を行っているのか否かを把握し、さらに診察を行っている医師については患者予約リストから処方を受けている患者が受診しているか照合し、その時点で情報を必要としている医師と患者をリストアップする方法である。最近では、副作用情報がマスコミ等で報道されることもあり、国民自体が医薬品の安全性情報に敏感になっている。国民が知りえるタイミングで医療機関が対策を実行していないことは、医療機関や医師・薬剤師への不信や不安につながるおそれもあり、迅速な対応が求められているところである。

(ポイント4)

医薬品安全性情報の活用対策への院内分担や協力体制に関するコンセンサスを形成するための委員会等の存在が認められた。

小規模施設では、週に一回程度開催される医局会へ薬剤師が参加することにより、時間差のない情報共有と安全性情報の活用対策に関するコンセンサス形成が図られている施設が多かった。

一方、規模の大きい施設では、医師数が100名を超える施設も少なくないため、情報の伝達、意思決定の調整に関して、小規模施設とは異なる難しさが存在していた。こうした壁を乗り越えて円滑なコンセンサスを形成するために、薬事委員会あるいは医薬品安全管理委員会等の何らかの委員会が機能していた。定例の開催時期は月に1回程度が標準的だが、院内対策が必要な安全性情報を入手した際には、当該薬剤に関する専門医、薬事委員長、薬剤部長、病院長が協議して、必要な対策が実施されていた。

(ポイント5)

大規模施設では薬剤部門の医薬品情報管理室、小規模施設では薬局自体が医薬品情報管理部門として安全性情報を一元管理し、院内での情報発信基地となっていた。ここには医薬情報課長、あるいは薬局長などの知識と経験が豊富なキーパーソンが在籍しており、安全性情報が持つ危険性、重篤度、当該施設における予想発現頻度、代替薬の有無、当該施設の安全対策の実施状況等を勘案した措置・対策を提言するなどして院内での情報活用と対策立案に中心的機能を果たしており、不可欠な要素と考えられた。

(ポイント6)

院内の医薬品副作用収集システム、あるいは副作用被害救済制度の適正利用システム等による、副作用把握が平素より行われていて、類似副作用の再発防止対策が組織的にとられている施設では、施設にあわせた副作用リスクの判断や対策立案とコンセンサス形成への習熟があり、新たな安全性情報の対応を円滑化する素地となっていると考えられた。

平成20年度、小規模施設に的を絞って調査する中で、院内で発生した副作用を一元管理するための「院内副作用登録システム」あるいは「異常値・薬歴照合システム」が機能している施設があった。

「院内副作用登録システム」を稼働させている小規模施設では、オーダリングシステムや電子カルテが導入されておらず紙カルテで診療が行われていた時代から、医師が副作用と疑われる症例に遭遇すると、「副作用カード」を記載しカルテが返却される際に薬局に回送され、薬剤師がカルテに記載を行うとともに、「院内副作用症例」として、独自のシステムに登録を行っていた。

この院内副作用症例登録は、副作用発現事例への再投与を防止するとともに、院内での全ての副作用を把握し、一定の発生傾向が認められた場合には、対策が立案される方式であった。この院内副作用事例の集積と傾向分析は、新たな安全性情報が病院に届いた際に、直ちに副作用の発現の有無を確認できるという利点があると同時に、医師・薬剤師・看護師・事務等の病院職員間での安全性情報の共有と、対策立案への習熟の場ともなっていると考えられた。

次に、「異常値・薬歴照合システム」は、検査部門にて測定された検査値のうち、異常値に該当するものを電子データで薬局の薬歴管理部門に送付し、薬局で患者ID等をキーにして薬歴と照合し、検査値異常が薬剤性のものか否か検討し、副作用が疑われた場合には医師に連絡し対応を要請する院内の取り組みである。

いずれの院内副作用管理の取り組みも、他の施設で参考にし得る院内安全性情報管理体制と考えられた。

5. 総括

厚生労働省が推進する‘予測・予防型’の安全対策に必要な最後のステップとして、医療機関に届いた情報の活用・実践に着目し、医療機関における医薬品安全性情報の活用事例を実地調査により収集し事例集としてまとめた。合わせて、活用事例に共通するポイントを考察してまとめた。

日本病院薬剤師会としても当該報告書を「日本病院薬剤師会雑誌」に掲載し会員に対して周知するとともに、都道府県、ブロック単位の学術集会での研修企画を行っていき、会員からの反響をまとめてフィードバックするなど今後の活用に役立てていきたい。

本調査報告にある医薬品安全性情報活用実践事例が、今後より多くの医療機関において活用され、‘予測・予防型’の安全対策に寄与することを期待して、報告書の結びとする。

表 1-1. 平成 19 年度 日本病院薬剤師会、医薬品安全使用実践推進 WG 委員一覧

大嶋 繁	城西大学薬学部・医薬品情報学教室
大浜 修	福山大学薬学部・医療薬学総合研究部門
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部・臨床薬学研修センター実践医療薬学講座
笠原 英城	千葉県済生会習志野病院・薬剤部
小池 香代	名古屋市立大学病院・薬剤部
後藤 伸之	名城大学薬学部・医薬品情報学研究室
小林 道也	北海道医療大学薬学部・実務薬学教育研究講座
鈴木 義彦	独国立病院機構 宇都宮病院・薬剤科
高柳 和伸	倉敷中央病院・薬剤部
濱 敏弘	癌研究所有明病院・薬剤部
林 昌洋	虎の門病院・薬剤部

表 1-2. 平成 20 年度 日本病院薬剤師会、医薬品安全使用実践推進 WG 委員一覧

新井 茂昭	広島大学病院・薬剤部
大嶋 繁	城西大学薬学部・医薬品情報学教室
大浜 修	福山大学薬学部・医療薬学総合研究部門
大野 能之	東京大学医学部附属病院・薬剤部
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部・臨床薬学研修センター実践医療薬学講座
小野 達也	I H I 播磨病院・薬剤部
笠原 英城	千葉県済生会習志野病院・薬剤部
河原 昌美	金沢大学附属病院・薬剤部
小池 香代	名古屋市立大学病院・薬剤部
國分 千代	九州大学病院・薬剤部
後藤 伸之	名城大学薬学部・医薬品情報学研究室
小林 道也	北海道医療大学薬学部・実務薬学教育研究講座
佐藤 邦義	順天堂大学医学部附属順天堂医院・薬剤部
佐藤 淳也	弘前大学附属病院・薬剤部
高見 研次	鈴鹿回生病院・医療安全管理課
高柳 和伸	倉敷中央病院・薬剤部
濱 敏弘	癌研究所有明病院・薬剤部
林 昌洋	虎の門病院・薬剤部
舟越 亮寛	大船中央病院・薬剤部
若林 進	杏林大学医学部附属病院・薬剤部

表 2-1. 平成 19 年度 調査協力病院

病院名	病床数	所在地
(医) 溪仁会 手稲溪仁会病院	524 床	北海道
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	870 床	東京都
(医) 新生会 総合病院 高の原中央病院	199 床	奈良県
(医) 久仁会 鳴門山上病院	280 床	徳島県
(独) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	725 床	鹿児島県

表 2-2. 平成 20 年度 調査協力病院

病院名	病床数	所在地
(医) 太白会 シーサイド病院	210 床	山口県
(医) 三遠メディメイツ豊橋メイツクリニック	16 床	愛知県
日本電気(株) 本社健康管理センター	0 床	東京都
(財) 黎明郷弘前脳卒中センター	145 床	青森県
(医) 岐阜勤労者医療協会 みどり病院	110 床	岐阜県
(医) 稲翔会 村田病院	70 床	大阪府

表. 3-1 平成 19 年度 書面調査の概要

設問内容	回答の概要
患者・医療者への情報活用指針	全ての協力施設で何らかの指針が存在していた
院内情報活用の担当部署と委員会	薬剤部（科・局）及び薬事委員会
副作用情報等の有効活用事例	カドリニウム造影剤による副作用「腎性皮膚線維症」他、多数の事例
新採用時の処方制限等の安全処置	抗がん剤の診療科、処方医制限等多数
品質不具合情報等の有効活用事例	内服降圧剤 PTP シートへの他の薬剤混入等、多数の事例

表. 3-2 平成 20 年度 書面調査の概要

設問内容	回答の概要
患者・医療者への情報提供・活用指針	全ての協力施設で何らかの指針が存在していた
院内情報活用の担当部署と委員会	薬剤部（科・局）及び医局会等
副作用情報等の有効活用事例	酸化マグネシウム製剤による副作用「高マグネシウム血症」他、多数の事例
新採用時の処方制限等の安全処置	インターフェロン製剤の院内使用ガイドラインの策定と管理

(別紙 1-1)

2008 年 11 月 11 日

日本病院薬剤師会
会員ご施設
薬剤部長（科）・薬局長 殿

日本病院薬剤師会
堀内 龍也
医薬情報委員長
林 昌洋

『 医薬品安全性情報の院内活用状況調査への協力をお願い 』

拝啓 晩秋の候、会員の皆様におかれましては、ご多忙な毎日の中医薬品の適正使用にご尽力されていることと拝察いたします。また、平素は日本病院薬剤師会の会務にご協力いただき、厚く御礼申し上げます。

さて、日本病院薬剤師会では、厚生労働省医薬食品局より「医薬品安全性情報の院内活用推進事業」の委託を受け調査検討を行っております。

お忙しい中、恐縮ですが添付の調査票に現状をご記入のうえ、ご回答いただけますようお願い致します。

本調査は強い薬効の一方で安全管理に慎重な対応を要する新薬が増える現状を背景に実施するものです。医薬品添付文書の改訂をはじめとする多くの医薬品情報が日々医療機関に寄せられております。本調査は、その医薬品情報が医療機関内で有効に活用され薬物療法の安全に寄与するための方策を国レベルで検討するために実施するものです。

調査した現状や優良な情報活用事例は、厚生労働省の検討会を経て全国に公開され、薬物療法の安全性・有効性の向上に資するものとなります。また、医療機関に勤務する薬剤師の職能が医薬品情報面においても十分発揮されるための提言につながる可能性を含んでおります。

平成 19 年度に調査した内容に関する報告書を参考資料として添付いたしますので、ご回答の参考にご一読いただければ幸いです。

敬具

医薬品安全性情報の院内活用状況調査への回答の手引き

- ・ 本調査は、下記の目的を達成するために実施されるものです。
 - ① 医療機関に届いた医薬品の安全性情報が院内でどのような形で利用されているか現状を把握すること。
 - ② 安全性情報が示す適正使用の注意点を医療に生かすために、施設内でどのような情報活用が望ましいか具体例を収集すること。
 - ③ 施設内での情報活用の障害がある場合、これを明らかにすること。
ご施設の現状について、忌憚ない回答を頂ければ幸いです。

回答内容に関して、個々の施設名が公表されることはありません。施設規模別に集計され、傾向を解析するとともに必要な方策の立案に使用されます。

- ・ 本調査は、(1) 現状調査、(2) 情報活用事例の収集、(3) 情報活用の障害把握の3部で構成されています。
お手間をとらせないよう、できるだけチェックリスト方式でご回答いただけるように工夫しています。
- ・ お忙しい中、恐れ入りますが、11月25日(月)までに、ご返送いただけますようお願い致します。

(1) 現状調査

本年 8 月、9 月の 2 ヶ月に、厚生労働省の改訂指示により添付文書の記載が改訂された事例が 19 件ありました。この中から 5 件について伺います。

ご施設での医薬品採用状況、改訂情報の院内取扱いについて、ご回答下さい。

お手元に、この用紙に続く、3 枚の「調査対象となる添付文書改訂情報シート」と現状調査の回答用紙 1 枚をご用意のうえ、ご回答下さい。

<現状調査の調査対象となる添付文書改訂情報シート>

1. 薬品名 塩酸アマンタジン

改訂情報：[重要な基本的注意]の項の悪性症候群に関する記載を下記に変更。

「パーキンソン症候群又は脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を用いる場合本剤の投与を急に中止した場合、パーキンソン症状の悪化、悪性症候群、カタトニー（緊張病）、錯乱、失見当識、精神状態の悪化、せん妄があらわれることがあるので、本剤の投与を中止する場合には、徐々に減量すること。

2. 薬品名 インターフェロンアルファ (BALL-1)
インターフェロンアルファ (NAMALWA)
インターフェロンアルファ-2 b (遺伝子組換え)
インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え)
インターフェロンベータ
ペグインターフェロンアルファ-2 b (遺伝子組換え)

改訂情報：[慎重投与]の項追記。[重要な基本的注意]の項追記。

[慎重投与]

「間質性肺炎の既往歴のある患者」

[重要な基本的注意]

「間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施すること。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。」を追記する。

3. 薬品名 シクロスポリン（経口剤、注射剤）

改訂情報：[重要な基本的注意]の項の脳症の記載の改訂・追記、「重大な副作用」の追記。

[重要な基本的注意]の項、脳症の徴候に関する記載を改訂・追記。

「低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。」

「血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な

処置を行うこと。』

副作用の「重大な副作用」の項の中樞神経系障害に関する記載を改訂。

「可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中樞神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。」

4. 薬品名 **メシル酸プロモクリプテン**

改訂情報：[禁忌]の項に追記。[重要な基本的注意]の項に追記。「重大な副作用」の項の改訂

[禁忌]

「心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限およびこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者およびその既往のある患者」

[重要な基本的注意]

「レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」

副作用の「重大な副作用」の項の胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症に関する記載を改訂。

「胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症：胸水、心膜液、胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症があらわれることがあるので、胸痛、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査を実施し、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。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。」

心臓弁膜症に関する記載を改訂。

「心臓弁膜症：心臓弁膜症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限およびこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。」

後腹膜線維症に関する記載を改訂。

「後腹膜線維症：後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛、下肢浮腫、腎機能障害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。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。」

5. 薬品名 酸化マグネシウム

改訂情報：[重要な基本的注意] の項を新設・追記。「重大な副作用」の項を新設・追記。

[重要な基本的注意]

「本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれることがあるので、長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。」

「重大な副作用」

「高マグネシウム血症：本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、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。」

<現状調査の回答用紙>

下記の一覧表に、ご施設の現状をご記入下さい。

1) 該当薬剤の採用の有無

(院内採用、院外採用いずれでも、処方のある場合は、採用として下さい。)

採用(取扱)している場合「○」を、採用していない場合「×」を記入して下さい。

2) 改訂情報の入手の有無

改訂情報を入手している場合「○」を記入し入手日を記載して下さい。情報を入手していない場合「×」を記入して下さい。

3) 改訂情報の入手経路

貴院での改訂情報の入手経路について下記を参考にご記入下さい。(複数回答可)

企業のMR、企業のDM、卸のMS、総合機構のHP、総合機構のプッシュメール、医薬品・医療機器等安全性情報、Drug Safety Update、その他

4) 院内への情報伝達

院内への情報伝達方法について、下記を参考にご記入下さい。

(複数回答可、特に伝達していない場合は「特になし」とご記載下さい。)

お知らせ配布、お知らせ掲示、説明会開催、委員会等で説明、処方医へお知らせ配布、処方医と面談説明、使用患者のカルテへお知らせ貼付、施設内メールでお知らせ、電子カルテで薬剤にメッセージ(警告)表示、その他、特になし

5) 情報活用の施設内措置

院内で情報を活用した措置をとられた場合について下記を参考にご記入下さい。

(複数回答可、特に措置を講じていない場合は「特になし」とご記載下さい。)

薬局・薬剤科(部)から調剤時に問い合わせ、医師へ検査の実施を要請、医師による副作用モニタリングを要請、薬剤師が面談し副作用モニタリング、医療機関として副作用モニタリング・検査の実施状況を把握、その他、特になし

6) 情報活用の施設内の担当部署・委員会

院内で情報活用を担当する部署・委員会を下記を参考にご記入下さい。

薬局・薬剤科(部)、薬事委員会、医療安全委員会、その他

7) 情報活用の施設内の担当者

院内での情報活用の担当者を、下記を参考にご記入下さい。

薬局・薬剤科(部)長、医薬品情報室長、院長・所長、その他

	塩酸アマンタジン	インターフェロン	シクロスポリン	プロモクリプチン	酸化マグネシウム
採用の有無					
情報入手の有無					
情報の入手経路					
院内情報伝達					
施設内措置					
担当部署・委員会					
施設内の担当者					

施設名

回答者

書面による予備調査の設問

(設問 1)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、患者、医療関係者への情報提供・活用指針が貴施設にありましたら、お示し下さい。

(設問 2)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、院内での活用を担当する部署、検討する委員会等について貴施設の現状を、お示し下さい。

(設問 3)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、医療機関内の医師・薬剤師・看護師、あるいは患者に対して、入手した情報を有効活用された事例がありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 4)

近年では、迅速な臨床での治療に供するため、国内治験症例が少ない新薬が承認販売されるケースが少なからず存在します。また、添付文書に、専門医が使用するよう警告がある薬剤も存在します。

貴施設では、医薬品の採用にあたり、診療科、医師の臨床経験、職位等で、医薬品の処方に制限を設けるなどして、安全使用に具体的な対策を立てていらっしゃる事例がありますか。ありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 5)

製薬企業等から入手した医薬品の品質に関する不具合情報（注射剤の無菌性への問題、異物の混入、錠剤の含量・溶出性の問題、等）について、医療機関内の医師・薬剤師・看護師、あるいは患者に対して、入手した情報を有効活用された事例がありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 6)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）の有効活用の取り組みについて、上記以外に、貴施設で創意工夫され活用されている具体的な事例がありましたらお示し下さい。

書面による予備調査の設問

(設問 1)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、患者、医療関係者への情報提供・活用指針（手順書）が貴施設にありましたら、お示し下さい。

(設問 2)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、院内での活用を担当する部署、検討する委員会等について貴施設の現状を、お示し下さい。

(設問 3)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、医療機関内の医師・薬剤師・看護師、あるいは患者に対して、入手した情報を有効活用された事例がありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 4)

近年では、迅速な臨床での治療に供するため、国内治験症例が少ない新薬が承認販売されるケースが少なからず存在します。また、添付文書に、専門医が使用するよう警告がある薬剤も存在します。

貴施設では、医薬品の採用にあたり、診療科、医師の臨床経験、職位等で、医薬品の処方に制限を設けるなどして、安全使用に具体的な対策を立てていらっしゃる事例がありますか。ありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 5)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）の有効活用の取り組みについて、上記以外に、貴施設で創意工夫され活用されている具体的な事例がありましたらお示し下さい。

実地調査手順

1) 安全性情報活用事例の収集

医療機関における医薬品安全性情報の活用事例を、安全性情報、品質不良情報、その他に分類して収集した。

また、新規医薬品の採用に際して、安全性情報が限定的な医薬品、侵襲性の高い医薬品について、院内で安全管理措置を講じて追加安全性情報への対処が可能な体制を整備している場合は、あわせて調査対象とした。

2) 院内における安全性情報活用体制に関する調査

医療機関における医薬品安全性情報の活用のための部門、組織等を実地調査することとした。

3) 院内副作用情報の収集・報告のあり方

院内で発生した副作用情報の収集・報告の体制が確立している場合は、その内容について、あわせて調査した。

実地調査手順

1) 安全性情報活用事例の収集

医療機関における医薬品安全性情報の活用事例を、安全性情報、その他に分類して収集した。

また、新規医薬品の採用に際して、安全性情報が限定的な医薬品、侵襲性の高い医薬品について、院内で安全管理措置を講じて追加安全性情報への対処が可能な体制を整備している場合は、あわせて調査対象とした。

2) 院内における安全性情報活用体制に関する調査

医療機関における医薬品安全性情報の活用のための部門、組織等を実地調査することとした。

3) 院内副作用情報の収集・報告のあり方

院内で発生した副作用情報の収集・報告の体制が確立している場合は、その内容について、あわせて調査した。

(1) 医療機関における情報活用事例の収集

本調査票では、医療機関の情報活用事例の収集を目的としています。

患者の個人情報はその対象とせず、また、公表に際して個別事例の施設名は明らかにしないこととし、得られた情報の取扱いに関しましても倫理的な配慮に厳正を期しますことを申し添えます。

(設問 1)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、患者、医療関係者への情報提供・活用指針が貴施設にありましたら、お示し下さい。

※ 添付資料としてご提示下さい。

(設問 2)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、医療機関内の医師・薬剤師・看護師、あるいは患者に対して、入手した情報を有効活用^(注)された事例がありましたら、添付の事例集を参考に具体的にお示し下さい。

※ 薬剤名、安全性情報、とられた情報活用措置、担当部署、検討した委員会、情報活用の成果の評価等の要素を記載して下さい。

※ 具体的な安全管理の院内措置は、過去2年以内を目安に、有効であったと考えられる代表的な事例をご提示下さい。

※ 用紙は問いませんが、A4版・横書きで、添付の書式をご利用下さい。

(注)ここで言う「有効活用」とは、単に院内「お知らせ」等で情報提供するものではなく、情報を必要とする対象に的を絞った効果的な情報活用や、実際に情報に基づき副作用の発現の有無を全病的に把握する活動などを含むものです。

(2) 医療機関における情報活用事例の収集 回答用紙

施設名 : _____

回答者 : _____

設問 1

医薬品安全性情報の患者・医療関係者への情報提供・活用指針

ある ない その他 (_____)

設問 2

○薬剤名

○事例 (安全性情報)

○とられた情報活用措置

○担当部署

○検討した委員会

○情報活用の成果の評価等

<2>

(3) 情報活用の障害把握

添付の情報活用事例集を参照していただきご回答下さい。

ご施設内での情報活用に関して何らかの障害があると考えられる場合、何が要因となっているとお考えでしょうか。

ご施設の現状について、忌憚ない回答を頂ければ幸いです。

1) 情報の入手に関する問題点

(例) インターネット (PMDA等) を利用できる環境が職場にない。

MR が来院しないため、情報が届かない。

2) 情報の活用に関して

(例) 医薬情報に熟練した薬剤師スタッフが不足している。

ミキシングや調剤が多忙で、医薬情報の取扱いが後回しになる。

3) 処方医・処方患者を特定するツールに関して

(例) オーダリング・電子カルテでないので、どの医師が患者に処方しているか不明。

手書きの薬歴はつけているが、瞬時に処方医・処方患者を特定するのは困難。

4) その他、自由に問題点についてご記載下さい。

(例) 診療報酬がない情報業務は、対応が後回しになる。

行政指導がないので、無理に対応していない。

<3>

平成19年度：実地調査の日程および調査員

実地調査施設	調査日	調査印 (○：班長)
虎の門病院	平成19年11月15日 9時～17時45分 平成19年11月22日 13時～17時(追加調査)	○笠原委員、小池委員、大浜委員、星事務局員、菅田事務局員 ○笠原委員
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	平成19年11月16日 9時～16時	○濱委員、大浜委員、小川委員、大嶋委員、小池委員
手稲溪仁会病院	平成19年11月21日 9時15分～16時	○林委員、小林委員、安岡事務局員
高の原中央病院	平成19年11月22日 9時～17時	○小川委員、高柳委員、星事務局員
鳴門山上病院	平成19年11月27日 9時～17時10分	○高柳委員、大浜委員、菅田事務局員

平成20年度：実地調査の日程および調査員

実地調査施設	調査日	調査印 (○：班長)
みどり病院	平成20年12月23日 13時～17時	○小池委員、林委員、小野委員、星事務局員
シーサイド病院	平成20年12月25日 9時～16時	○大濱委員、新井委員、國府委員、
村田病院	平成20年12月20日 10時～16時	○後藤委員、若林委員、舟越委員、菅田事務局員
弘前脳卒中センター	平成20年12月27日 9時～13時	○高柳委員、佐藤(淳)委員、佐藤(邦)委員
日本電気本社健康管理センター	平成20年12月15日 9時～15時	○笠原委員、大野委員、大森事務局員
豊橋メイッククリニック	平成20年12月27日 14時～17時	○小川委員、河原委員、高見委員

◎ 安全性情報院内活用実践事例集

平成 19 年度、平成 20 年度の医薬品安全性情報活用実践事例等の収集事業により収集した事例のうち、施設規模、医療機能の異なる全国の医療機関において、参考となる安全性情報の有効活用事例を抽出し事例集とした。(対象となる医薬品の一般名の順に示した。)

I. アトルバスタチンカルシウム水和物の劇症肝炎 (診療所)

アトルバスタチンカルシウム水和物による劇症肝炎の副作用に関する医薬品添付文書改訂情報を入手後、速やかに薬歴システムを利用して当該薬剤処方患者をリストアップし、肝機能検査の必要性などについて医師と協議して対応した事例である。

その後も、本剤に関しては添付文書の使用上の注意の記載のとおり、投与開始または増量時には 12 週までの間に 1 回以上は肝機能検査を確実にできる体制を構築した。

1. 使用上の注意の改訂指示(平成 18 年 6 月 5 日)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改める。

「重要な基本的注意」の項の肝機能検査に関する記載を「劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始または増量時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に肝機能検査を行うこと。」と改められた。

「副作用」の「重大な副作用」の項の肝機能障害、黄疸に関する記載を「劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸：定期的に検査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投与を中止し適切な処置を行うこと。」と改めた。

2. 安全性情報活用実践事例 (診療所における事例)

HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるアトルバスタチンカルシウム水和物の医薬品添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に劇症肝炎に関する記載事項が追記された。肝機能障害、黄疸の副作用と定期的な肝機能検査の実施については既に医薬品添付文書で注意喚起されていたが、死亡例を含む劇症肝炎が複数例報告されたため注意喚起するための改定であった。その後、厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No. 226 が発行され、本件について再度注意喚起がなされた。

【事例の経過】

- 6 月 2 日 : 医薬品医療機器情報配信サービスにより、薬剤科長が使用上の注意の改訂指示情報を入力
- 6 月 5 日 : 薬剤科長が MR に連絡をとり、「使用上注意改訂のお知らせ」を入力

6月10日：薬剤科長はセンター長（医師）に安全性情報を伝え、今後の対応について協議して以下の対応を行うことになった。

薬剤科長は薬剤科の薬歴検索システムで当該薬剤処方患者をリストアップした。該当患者は47人確認できた。

その中から当該薬剤の初回処方患者と増量された患者を抽出して、医薬品添付文書に記載されている定期的な検査を行っていない患者がいなかを確認した。

あわせて、薬剤科で患者の肝機能検査値の履歴をカルテ（当時紙媒体）で調査し、至急検査の必要性の有無をセンター長が判断することとした。センター長は至急検査が必要と考えられる患者はいないと判断した。

初回処方患者と増量された患者は次回診察時に肝機能検査を行うことにし、対象患者全員に検査を実施したが異常は認められなかった。

その後もアトルバスタチンカルシウム錠の初回処方と増量処方時には次回診察時（12週以内）に肝機能検査を行うことを医師（常勤医師2名）に確認し、薬剤科でも検査の有無を必ず確認することとした。また、従来どおり患者に本剤をお渡しする際には文書及び口頭で肝障害の初期症状についての情報提供を行った。

7月27日：厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No. 226 が発行され本事例について再度注意喚起が行われた。この際、新聞等で報道されたが、既にこの時点では施設内では本件における対応ができており、医師や患者からの問い合わせはなかった。

5月1日（翌年）：それまで生活習慣病の診療は常勤医師が診察・処方していたが、診療体制が変わり、常勤医師のほか、非常勤医師も処方をする体制となった。薬剤科で薬剤師が新規処方や増量の確認をしたときには、既に非常勤医師が不在ということもあり、検査のみ常勤医師に依頼することが度々あった。

平成20年1月：電子カルテシステムを導入。

紙カルテと異なり、検査オーダーの漏れの有無を電子カルテ上で確認することは、作業が極めて煩雑となり確認が困難となった。また、以前は薬剤師から医師に次回診察時の検査オーダーの依頼をしていたが、電子カルテの制約もあり依頼を電子的に処理することが困難になった。

こうした問題点をセンター長と協議し、翌月よりアトルバスタチンカルシウム水和物錠の初回処方及び増量処方時には30日分までの処方制限をかけ、薬剤師が患者に面談した際に採血の有無を確認し、明確でない場合医師に直接確認する方法を取り入れた。

具体的には、薬歴と処方を照合し初回処方後、増量後30日目の処方を調剤した際に、患者・医師に採血の有無を確認し、未実施の場合には薬剤を交付せずに医師に検査実施を要請する方法を取り入れた。

この取り組みに合わせて、同様に定期的な肝機能検査が必要な採用薬であるフェノフィブラートカプセル、ロスバスタチンカルシウム錠、ベンズブロマロン錠についても、定期的な肝機能検査の必要性について情報紙を作成して注意喚起を行い、投与日数の上限を30日とすることとなった。

【情報収集】

- ① 薬剤科長が医薬品医療機器情報配信サービスにより「使用上の注意の改訂指示情報」を入手した。
- ② 薬剤科長はMRに連絡をとり「使用上注意改訂のお知らせ」の提供を依頼し入手した。

【情報評価・分析】

この診療所では、自覚症状としては特段問題を有していない比較的健康な40歳代、50歳代の生活習慣病患者が多く受診していた。このため治療が長期にわたること、健康意識が高いことなどがあり、重篤な副作用のある薬剤は患者自身が敬遠しがちで服薬ノンコンプライアンスも懸念されるため、診療所側で副作用対策も徹底して実施して、服薬の安心と安全を担保してきた。

死亡例を含む劇症肝炎が報告されていたことから、処方患者の薬歴及び検査履歴の確認を行い、検査漏れがないことを担保する必要があると考えた。

電子カルテ移行後に、検査実施状況の確認が煩雑となって現実的な業務として困難になり、検査の実施状況を必要なタイミングで薬剤師が患者・医師から確認できる体制が必要と考えた。

【対応】

従来からアトルバスタチンカルシウム錠の調剤時には、薬剤師が紙カルテを見てCPKや肝機能検査の有無を確認していた。今回の「使用上注意改訂のお知らせ」を入手したところ、死亡例を含む劇症肝炎が報告されていたことから、センター長と協議のうえ、再度、処方患者の薬歴及び検査履歴の確認を行い、検査漏れがないか確認することとした。

その後の電子カルテ移行後に、検査実施状況の確認が煩雑となって現実的ではないと判断し、処方日数の上限を30日と規制し、必要なタイミングで薬剤科が患者・医師から直接検査の実施状況を確認できる体制とした。

- ・ 薬剤科で処方患者をリストアップして、肝機能検査の必要性の判断をセンター長に依頼した。
- ・ 初回処方及び増量された患者は、全員次回診察時に肝機能検査を実施したが異常は見られなかった。
- ・ 診療体制の変更に伴い、検査オーダ漏れ等が多くなり、センター長と協議し、処

方日数に上限を設け、薬剤師が患者に面談し検査の有無を確認する方式とにした。

- ・ 初回処方及び増量時に定期的な肝機能検査が必要な薬剤について、情報紙を作成して注意喚起を行った。
- ・ 薬剤科での肝機能検査実施の有無の再確認と患者への服薬指導（初期症状の情報提供）を徹底した。

【本事例のポイント】

診療所等の小規模な施設ではMRの訪問も少ないが、本事例では薬剤師が医薬品医療情報配信サービスにより使用上の注意の改訂指示情報を入手したことが対応の基点となっている。これをもとに速やかにMRから「使用上注意改訂のお知らせ」を入手して、センター長と協議のうえ、迅速な対応を行った。

患者面談・医師面談による検査実施状況の確認という電子カルテ導入後に取り入れた方法は、大規模病院では困難だが、診察室、薬剤科、患者待合室が隣接する診療所ならではのメリットを生かした、フェイス・トゥ・フェイスのコミュニケーションによる安全確認手法といえる。

II. アマンタジン塩酸塩の禁忌追加（重篤な腎障害のある患者）

塩酸アマンタジンは、パーキンソン症候群、脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善等に適応を有しており、高齢者に処方されることが多い薬剤である。

その用法・用量は、パーキンソン症候群では維持量として1日200mgを2回に分けて、脳梗塞後遺症では1日100～150mgを2～3回に分けて使用し、年齢・症状により適宜増減するよう定められている。

塩酸アマンタジンの体内動態を検討した試験では、健康成人にアマンタジン塩酸塩50mg及び100mgを1回経口投与した場合、投与後約24時間で投与量の約60%が、48時間までに約70%が未変化体で尿中に排泄されることが報告されている。また、アマンタジン塩酸塩100mgを経口投与し投与後72時間までの糞中回収は少量(1mg以下)であったことが報告されている。したがって、適宜増減を規定する因子として、腎機能が大きく関与することがわかる。

添付文書の使用上の注意「慎重投与」の項では、今回の改訂前より『腎障害のある患者』は慎重投与とされており、その理由として『本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積による副作用を避けるため用量の調節に十分注意すること。』と注意が喚起されていた。

本事例の情報源となったDrug Safety Update (DSU：医薬品安全対策情報)では、安全性情報を、「最重要、重要、その他」の三段階に分類しているが、本情報は「重要」なものとして情報提供されていた。

1. DSU：医薬品安全対策情報(平成 18 年 10 月)

【措置内容】以下のように、禁忌、使用上の注意を改めること。

【禁忌】の項に、「透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積により、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがある。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。〕」を追記。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】の項に、「本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。」を追記。

【副作用】の「重大な副作用」の項の意識障害、精神症状、痙攣に関する記載を「意識障害（昏睡を含む）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄、錯乱等）、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあられやすいので注意すること。」と改める。

2. 安全性情報活用実践事例（小規模な病院における事例）

医薬品医療機器総合機構のホームページより、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update、以下 DSU）2006.10 No.153 を入手。薬剤部長は「安全管理情報」として DSU を回覧し院内への周知を図ると共に、同情報において「重要」と位置づけられており、当該医療機関で処方頻度が比較的高い、アマンタジン塩酸塩に関する情報に着目し手作業で過去の処方から服用患者をリストアップした。あわせて、アマンタジン塩酸塩製剤を使用中の患者の腎機能を評価するために血清クレアチニン値をもとにクレアチニンクリアランス（以下 CCr と略す）を推定した。その結果過量投与と考えられる 1 人の患者が見いだされたため、当該患者の主治医に減量が必要と考えられる旨を報告し、主治医は投与量の減量を指示した。

【事例の経過】

10 月 4 日：薬剤部長は、入手した DSU を直ちに院内回覧すると共に、重要と位置づけられたアマンタジン塩酸塩の使用状況を調査し具体的な対策を検討することを院長に報告した。

10 月 5 日：薬剤部でアマンタジン塩酸塩製剤を投与中の患者の抽出を行った。当時、調剤システムが未稼働であったため、全入院患者及び診療中の外来患者の処方せんを手作業でチェックした。その結果 3 名が該当し、そのうち 2 名は 1 日 50 mg を服用しており、1 名が 1 日 150mg を服用していることが判明した。

1 日 150mg を服用している患者は、入院時の薬剤管理指導記録から、腎機能が低

下していたことを再確認した。さらに、この患者は高齢であるため、薬物クリアランスの低下による血漿中濃度の上昇の可能性が疑われた。

そこで、薬剤師は CCr を Cockcroft-Gault 計算式を用いて求め、腎機能を評価したうえで、添付文書、腎機能別薬剤使用マニュアル（じほう）を参考にして適正な投与量を算出した。

CCr は実測値を用いて評価する方が望ましいが、日常診療では特別な理由がない場合、必ず実施されるとはいいがたいので、推定 CCr 値を求めることは現実的である。ただし、推定 CCr は、高齢者のように筋肉量が減少している患者では SCr 値が腎機能とは別に低い値となるため、腎機能を過大に評価するおそれがある点に注意が必要である。このため薬物投与量設定に利用するには適当でないとの指摘もある。

こうした点を考慮してもなお、ある程度の指標としての価値があると考えて推定値を算出し投与量を考察して、推定値の問題点も含めて主治医に報告した。

この症例は、無動症で反応も乏しく、臨床所見から副作用発現の有無を判断するのは困難であった。

Cockcroft-Gault 計算式 $73.6 \times \text{無動症}(0.6) = 44.16 \text{ (mL/min)}$

腎機能の低下が示唆されたので、主治医に減量が必要な旨を報告した。

添付文書では、用法・用量の〈参考〉として、海外臨床試験の減量の目安を紹介している。これによると CCr が 35～75 の範囲では 1 日 100mg、25～35 では 2 日間隔で 100mg の投与が推奨されていることより、まず 100mg/日に減量することを提案した。

主治医は薬剤師と相談のうえで、100mg/日とする指示をした。無動症で反応に乏しく、投与量変更の前・後の患者の症状の変化を見いだすことはできなかった。

※ Cockcroft-Gault 計算式

男性 CCr = $(140 \cdot \text{age}) \times \text{BW(Kg)} / (72 \times \text{血清 Cr(mg/dL)})$

女性 CCr = $0.85 \times \text{男性 CCr}$

筋肉・運動量に影響されるので、体動なしの場合には、上記で求めた CCr に 0.6、ベッド安静時には 0.8 を掛ける。

【情報収集】

薬剤部長は、医薬品医療機器総合機構のホームページより、医薬品安全対策情報 (DSU) 2006.10 No.153 を入手した。

【情報評価・分析】

- ・ アマンタジン塩酸塩は、腎機能障害がある患者において慎重投与と位置づけられ

ていたが、改めて安全性情報の改定が行われ、透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者は禁忌と改定され、より厳格な管理が求められていることを認識した。

- ・ 適切に対処しなかった場合、昏睡を含む意識障害、幻覚、妄想、せん妄、錯乱等の精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の重篤な副作用を起こしうることを認識した。
- ・ 無動症の患者が入院しており、反応も乏しく患者の訴えや症状の変化から重篤化を回避することは困難で、より積極的な対策立案が必要と考えた。

【施設内の情報活用】

- ・ 薬歴管理システムの電子化が行われていないため、薬剤部長はスタッフと共に入院・外来の処方を手作業で調査した。
- ・ 使用患者は3名居ることが確認され、腎機能を考慮すると1名が過量である可能性が考えられた。
- ・ 添付文書の腎機能に応じた減量規定の記載を参考にして、過量と考えられた患者の処方量の減量を提案し対応を協議した。

【本事例のポイント】

病床数約200に対して常勤医師6名、薬剤師3名で診療が行われており、薬剤管理指導業務を通じてほぼ全ての入院患者の状況が把握されている施設の事例である。

自施設においてアマンタジン塩酸塩を投与されている患者は、いずれも無動症で反応も乏しく、臨床所見から副作用発現の有無を判断するのは困難で、実効性のある対策を立案しないと重篤化のおそれがあると考えた。また、患者は高齢で腎機能が低下している場合が多く、改定された安全性情報は透析相当の腎障害を禁忌とするものであったが、透析中の患者のみならず過量投与の危険がないか再点検が必要と考えた。

薬剤師はアマンタジン塩酸塩投与中の患者のCCrを推定し、さらに適正な投与量を推定したうえで主治医に報告した。その結果、減量が行われた。

患者が無動症で反応も乏しいため、減量の効果を明らかにするのは困難であった。

アマンタジン塩酸塩の添付文書に「本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること」と記載されたこと。また「用法及び用量に関連する使用上の注意」に外国人における試験に基づく目安ではあるが、CCrが35~75 (mL/min) の場合、1回100 mgを24時間間隔で投与することが目安となることが示されている。薬剤部長は、上記の安全性情報の改正点と自施設の現状を院長に報告した。

院長は、当該施設の入院患者のほとんどが高齢者であることからCCrが75

(mL/min) 以下の可能性が高いことを考慮し、高齢者への1日最大用量を原則として100 mgとすることを決定し自ら診療部の医師全員に伝えた。これ以降、他診療施設で既にアマンタジン塩酸塩処方されている高齢者の患者で1日投与量が100mgを超え

る場合には、転入時に主治医が原則として1日100mgに減量することを考慮するよう定めて実施してきている。ただし、減量を指示する際に主治医が転院元の医師と協議して、治療経過と副作用の発現状況を考慮して減量の可否を判断することもあわせて定めている。

※ 医療機関における安全性情報の迅速な入手について（解説）

添付文書の重要な改定に関しては、厚生労働省が製薬企業に改定を指示している。製薬企業はこれに基づき添付文書を改訂する。医療機関でより迅速に改定情報入手するには一般に下記の順で情報が参照できる。

- ① 医薬品医療機器情報提供ホームページ 医薬品医療機器情報配信サービス
あらかじめ登録したメールアドレスに、緊急安全性情報、医薬品・医療機器等安全性情報、使用上の注意の改訂指示、医薬品安全対策情報（DSU）、自主点検通知/回収情報（クラスI）がタイムリーに通知される。
- ② 医薬品医療機器情報提供ホームページ 使用上の注意の改定情報
厚生労働省が製薬企業に指示した、医薬品を使ううえでの新たな注意事項。製薬企業はこれに基づき添付文書を改訂する。
- ③ 製薬企業MR、医薬品卸MS、ダイレクトメールによる添付文書改定のお知らせ配布
- ④ 医薬品・医療機器等安全性情報
厚生労働省において収集された副作用情報をもとに、医薬品等をより安全に使用することに役立つ情報を、医療関係者に対して情報提供している。約1ヶ月毎に発行される。または
- ⑤ 医薬品安全対策情報（Drug Safety Update：DSU）
医薬品を使ううえでの新たな注意事項について、製薬業界が取りまとめた情報。厚生労働省の改定を指示に加えて、製薬企業の自主改定の内容も掲載されている。

Ⅲ. グリベンクラミドとボセンタンの相互作用回避

持参薬が含まれるため処方システムでは回避できない状況下での病棟薬剤師の対応

糖尿病治療薬として長い臨床使用経験を有し、汎用されているハイリスク薬である経口血糖降下薬グリベンクラミドは、平成17年4月に薬価収載された肺動脈性肺高血圧症治療薬であるボセンタン水和物と併用した場合に、胆汁酸塩の排泄を阻害することで肝機能障害の発現のリスクを高めることが報告され併用禁忌となっている。

なお、ボセンタン水和物は添付文書の警告欄上に肝機能障害を発現することが明記

されているハイリスクな薬剤である。

1. 【使用上の注意の改訂】（平成 18 年 7 月）

ボセンタン水和物

【禁忌】【併用禁忌】 グリベンクラミド

臨床症状・措置方法：本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が 2 倍に増加した。

機序・危険因子：本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

グリベンクラミド

【禁忌】【併用禁忌】 ボセンタン水和物

臨床症状・措置方法：本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。

機序・危険因子：本剤及びボセンタンは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。

2. 活用事例（地域中核病院における事例）

ボセンタン水和物は、肺動脈性肺高血圧症に適応を有する薬剤で、WHO機能分類クラスⅢ及びⅣに限定して使用が認められている薬剤で、内服治療では代替薬は存在しない。一方、グリベンクラミドは、効力の強いSU剤として臨床で汎用されており、類薬は存在するものの全ての患者にとって治療上全く同じと位置づけられる代替薬は無く使用患者にとっての治療上の重要性は高い。

この組み合わせのように、代替薬が無く治療上の重要性が高い薬剤の併用禁忌に関しては、各医療機関で主治医間の協議に基づき併用回避が行われている。

電子カルテ、あるいは処方オーダーリングシステムを導入している施設では、処方オーダーリング時に組み合わせエラーとして禁忌メッセージを表示、諸方位に組み合わせ回避を促す取り組みが行われている。

一方、DPCの普及とともに入院患者の持参薬を継続服薬することとしている医療機関が増加しており、処方オーダーリングシステム上に処方歴が存在しない持参薬と、院内処方の薬剤とのシステム的なチェックが出来ない自体が発声して問題となっている。

本事例では、病棟薬剤師への周知により、システマ的にはチェックし得ない患者持参薬と院内処方薬の相互作用による肝障害のリスクを回避できた事例である。

【事例の経過】

平成 18 年 7 月 ： MRが「トラクリアとグリベンクラミド製剤の併用禁忌に関するお知らせ」の情報を持参した。

ボセンタン水和物に対する併用禁忌薬剤に該当する経口血糖降下薬グリベンクラミドを処方オーダーリングシステム上で併用不可の措置とした。

毎朝行っている薬剤部全員ミーティングにおいて、両薬剤が併用禁忌であり持参薬のチェックが必要なことを周知徹底した。

この際、ボセンタン水和物の処方されている診療科と医師数を調査し、心臓血管センター11名、血液内科3名、小児科2名であることが確認されたため、当該診療科の病棟薬剤師には特に留意して薬剤管理指導業務を行うよう伝えた。

平成18年8月：心臓血管センター担当の病棟薬剤師が、ボセンタン水和物が初めて処方された80歳代女性の入院患者の処方内容について持参薬の薬歴確認をしていたところ、他医療機関よりグリベンクラミド錠1.25mg（朝食後1錠服用）が処方され継続服用していることを確認。

直ちに処方医に連絡し協議した結果、当面グリベンクラミド錠の服薬を中止して経過を観察することとなった。

【情報収集】

医薬品情報室長は、担当MRから「トラクリアとグリベンクラミド製剤の併用禁忌に関するお知らせ」を入手した。

【情報評価・分析】

- ・ 医薬品情報室長は、ボセンタン水和物と経口血糖降下薬グリベンクラミドは併用禁忌であることを、MRが持参した使用上の注意改定のお知らせで確認した。
- ・ 当該医療機関では、手順に則り併用禁忌の医薬品については、処方オーダーリングシステムに反映させ医師へ警告を発する事となっている。
- ・ 併用禁忌とされる薬剤が汎用される経口血糖降下薬グリベンクラミドであることから、薬剤部では持参薬に対する安全確保策が必要と判断した。
- ・ ボセンタン水和物を処方する診療科を調査し、該当する診療科（循環器科、血液内科、小児科）にて薬剤管理指導業務を行っている薬剤師は、持参薬チェックに関して特に留意するよう注意を喚起した。

【施設内の情報活用】

- ・ MRが持参した使用上の注意改定のお知らせに対応して、処方オーダーリングシステムに反映させ、オーダ不可とした。
- ・ 処方オーダーリングシステムを経ない持参薬に対する安全確保策が必要と判断し、当該薬剤を処方する診療科を調査し、該当診療科を担当する薬剤師に対して持参薬管理に関して特に注意を促した。

【本事例のポイント】

- ・ 処方オーダーリングシステムでは対応できない持参薬との併用禁忌について病棟薬剤師が対処した点が特長的な事例である。
- ・ 医療におけるIT化が進み、幾つかの問題については、コンピュータによるチェック機能が働くようになっている。それでもなお医療制度の変革に合わせて、「人の目」で確認しなければならないことは少なくない。ITの利便性に頼るだけでなく医薬品情報を適切に活用する医療現場の対応が要求されることを物語る事例である。

IV. 酸化マグネシウム経口剤の長期投与事例に生じる高マグネシウム血症

酸化マグネシウムは、胃内における制酸作用と、腸内における緩下作用を有している。我が国の日常診療では、昭和25年から使用されており、緩下剤、胃腸薬として汎用されており、製薬企業の推計では年間約4,500万人が使用している。

酸化マグネシウムは、『腸内では、難吸収性の重炭酸塩または炭酸塩となり、浸透圧維持のため腸壁から水分を奪い腸管内容物を軟化することにより緩下作用をあらわす。本剤は、非吸収性であり、アルカローシスを生じない。(A社添付文書、【薬効薬理】より引用)』と考えられていた。

改定前の添付文書では、使用上の注意、慎重投与の項に、『腎障害のある患者〔高マグネシウム血症を起こすおそれがある。〕』の記載があるものの、臨床の医師、薬剤師には、重大な副作用の記載がなく比較的安全な薬剤との認識があった。

平成20年9月19日に厚生労働省より使用上の注意の改定指示があり高マグネシウム血症への注意が喚起され、同年11月27日に発行された医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 では、約3年間に15例の高マグネシウム血症の報告があり、死亡例が2例あること等が紹介され再度注意喚起がなされた。

1. 使用上の注意の改訂指示(平成20年9月19日)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意] の項を新設し、下記を追記する。

「本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれることがあるので、長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。」

[副作用] の項に新たに「重大な副作用」として下記を追記する。

「高マグネシウム血症：本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、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。」

2. 安全性情報活用実践事例

1) 診療所における事例

薬剤科長が医薬品医療機器情報配信サービスにより、使用上の注意の改訂指示情報入手した。連携診療所と協力して情報収集するとともに処方実態把握のために薬歴システムを利用して酸化マグネシウムが処方されている患者をリストアップしたうえで、長期処方に該当する患者がいないか調査した。本安全性情報の内容及び当施設内での処方状況を医師に報告し対策を協議した。さらに、酸化マグネシウムの処方を調剤した際には、長期連用すると稀に高マグネシウム血症の副作用があらわれること、早期発見と重篤化防止のために初期症状に関して文書と口頭で患者に情報を提供した。

【事例の経過】

- 9月19日： 医薬品医療機器情報配信サービスにより、当該施設の薬剤科長が使用上の注意の改訂情報入手した。
- 9月29日： 連携診療所の薬剤情報担当薬剤師が、製薬企業の医薬品情報担当者(MR)から「使用上注意改訂のお知らせ」入手した。当該施設及び他の連携診療所(計8施設)に採用状況の確認メールを送信した。当該施設の薬剤科長は酸化マグネシウムを採用していることを返信した。
- 10月8日： 連携診療所の薬剤情報担当薬剤師から当該施設の薬剤科長に、患者に提供する薬剤情報紙の改訂について相談があった。(当該施設では、医薬品情報業務を連携診療所と連携・分担して実施している。)
- 薬剤科長は高マグネシウム血症の症例の詳細について製薬会社に問い合わせた。その結果、本改定の根拠となった情報として腎機能低下患者や高齢者に限らず高マグネシウム血症の発症があり、死亡例も報告されていることが確認された。
- 当該施設の薬剤科長は、全医師に対して、調査した改定の背景情報を含めて情報提供を行った。
- 同時に、連携診療所の薬剤情報担当薬剤師に調査結果を伝達し、処方医師・患者の調査に基づく対応が必要と考えられることを伝え、あわせて患者向け薬剤情報紙の改訂を依頼した。
- 当該施設の薬剤科長は、酸化マグネシウム処方患者を薬剤科内の薬歴システムで検索して抽出し、2ヶ月以上継続して処方されている長期処方患者はいないことを確認し医師に追加報告した。
- 10月10日： 連携診療所の薬品情報担当薬剤師が薬剤情報紙の改訂作業を完了

し、連携施設の薬剤科に配信した。これ以降、酸化マグネシウム処方患者には高マグネシウム血症の初期症状について文書及び口頭で情報提供することとした。

施設内の看護師にも、本情報を提供し患者から初期症状に該当する訴えがあった場合には、医師・薬剤師に連絡してもらえるよう打ち合わせた。

11月27日：厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 が発行され本事例について詳細情報が提供されるとともに再度注意喚起が行われた。この時点で新聞等でも本件の内容が一般国民に報道された。

当該施設および連携診療所では、この時までには施設内および患者向け情報について、本件への対応が完了しており医師や患者からの改めての問い合わせはなかった。

【情報収集】

- ① 薬剤科長が医薬品医療機器情報配信サービスにより「使用上の注意の改訂情報」を入手した。
- ② 関連診療所の薬剤情報担当薬剤師が製薬企業の医薬品情報担当者(MR)より「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。
- ③ 薬剤科長は高マグネシウム血症の症例の発現頻度、重篤度、症例経過等の詳細に関して、製薬会社に問い合わせを行い情報を入手した。
- ④ 薬剤科長が医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 を入手した。

【情報評価・分析】

- ・ 酸化マグネシウム製剤は当該診療所において汎用される薬であり、影響を受ける患者数が多いと推察した。
- ・ 従来、リスク因子(腎機能障害)がある患者において、慎重な対処が必要と位置づけられていたが、該当しない場合でも長期連用症例では発現しており、新たなリスク因子(長期連用)が加わったことを認識した。
- ・ 適切に対処しなかった場合、意識障害、呼吸抑制、不整脈等の生命に危険を及ぼしうる重篤な副作用であると認識した。
- ・ 外来通院患者が服用することから、患者への初期症状の指導が、重篤化回避に寄与しうると考えた。
- ・ 薬歴システムで検索し抽出した処方状況から、2ヶ月以上の継続処方はなく、長期処方に該当する患者が当該施設にはないこと確認した。

【施設内の情報活用】

- ・ 薬剤科内の薬歴システムで酸化マグネシウム処方患者を検索して抽出した結果、2ヶ月以上継続して処方されている長期処方患者はいなかった。

- ・ 常勤医師に添付文書改訂内容及び当該施設での処方状況を情報提供し、対応を協議した。
- ・ 患者に提供する薬剤情報紙の改訂（高マグネシウム血症の初期症状）を行った。

【本事例のポイント】

- ・ 診療所等の小規模な施設では、製薬企業の医薬品情報担当者(MR)の訪問は少ない現状がある。これに代わる、タイムリーで確実な情報源として、医薬品等・医療機器情報提供ホームページで提供される情報、特に医薬品医療機器情報提供サービス(プッシュメール)が活用されていた。
- ・ 汎用されている医薬品の重大な副作用であり、健康被害の拡大が懸念されるか否かを判断するために、薬剤科は改定根拠となった情報を積極的に調査している。調査結果として得られた、リスク因子、重篤度、発現時期を考慮して医師との面談協議による情報提供を行っている。
- ・ 汎用されている医薬品の重大な副作用であり、当該施設において潜在的に危険な状況にある患者が存在するか否か、薬歴を調査し特定している。
- ・ 施設所属の薬剤師数が限られている点を補完するため、関連施設(8施設)の薬剤師と連携して医薬品情報管理業務に取り組んでいる。

2) 小規模な病院における事例(その1)

薬剤部長が酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症の副作用に関する医薬品添付文書改訂情報入手。院内広報を発行し院内周知を図ると共に、薬剤部内の調剤システムを利用して酸化マグネシウム製剤服用患者をリストアップした。この使用状況データをもとに薬剤部長と病院長が実効性のある対応策を相談した。この施設の全ての患者は高齢で、高マグネシウム血症の発現リスクが高いと判断された。報告を受けた院長は、酸化マグネシウム製剤を服用中の患者全ての血清Mg値を測定することとし、診療部へ検査実施の指示を自ら行った。検査の結果、基準値を超えていた患者が見受けられたため、必要と思われる患者に対して主治医により酸化マグネシウム製剤の投与中止あるいは減量の措置が行われた。病院としてこの結果を重視し、酸化マグネシウム製剤を長期間服用している患者の血清Mg値測定を半年ごとに測定することとした。

【事例の経過】

- 9月24日： 薬剤部長が医薬品医療機器情報配信サービスにより、使用上の注意の改訂指示情報入手
- 10月13日： 薬剤部長がMRから「使用上注意改訂のお知らせ」入手
- 10月16日： 薬剤部は「病院D I ニュース」を発行し院内周知を図ると共に、調剤システムを利用して酸化マグネシウム製剤を服用中の患者をリストアップ

プした。

この時点で診療中の全入院患者（約 200 名）及び外来患者（約 300 名）中、酸化マグネシウム製剤を使用していた患者は 102 名（入院 76 名、外来 26 名）であった。

薬剤部長は、当該施設に身体機能が低下し排便管理に酸化マグネシウム製剤を長期にわたり使用している患者が多いこと、高齢と身体機能低下で体調変化の訴えが少ないこと等を考慮し、早い段階での酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の血清 Mg 値測定の必要性を病院長に提案した。病院長は、酸化マグネシウム製剤を長期服用している全ての患者は高齢で高マグネシウム血症の発現リスクが高いと判断し、当該薬剤服用患者全員の血清 Mg 値を測定（外部委託検査）することとし、診療部へ検査実施の指示を自ら行った。

その結果、対象患者 102 名中 67 名（入院 62 名、患者 5 名）の検査が実施された。残りの患者は投与量が 330mg/日程度と低用量であったため、次回の定期検査時に測定することを各主治医が指示した。

10 月 18 日 : 検査結果が各主治医に届けられた。

検査の結果、67 名中 54 名（入院 50 名、外来 4 名）が基準値（2.4mg/dL）を超えた値を示していた。

主治医は投与中止（入院 7 名、外来 0 名）あるいは減量（入院 9 名、外来 0 名）の処方変更指示を出し、薬剤部は直ちに対応した。なお、中止例についてはセンノサイド製剤が代替薬として処方された。

薬剤師は、面談可能な患者に対して、不安を与えることが懸念されたため、高マグネシウム血症による副作用の自覚症状の有無を尋ねるとともに、処方に変更になった事を伝えるにとどめた。

11 月 27 日 : 薬剤部は厚生労働省より発行された医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 を安全管理情報として院内広報すると共に、再度注意喚起を行った。

12 月 17 日 : 主治医が徐脈を発現した患者に気づくが、一旦軽快した。

12 月 24 日 : 主治医が同患者の徐脈再発現に気づき調査したところ、9 月以降酸化マグネシウム 2,000mg/日を投与していたにもかかわらず血清 Mg 値の測定が実施されていなかった。血清 Mg 値を測定したところ 5.6mg/dL と基準値を上回っていたため直ちに投与を中止し、オルシプレナリン硫酸塩錠 1 日 3 錠を投与開始した。平成 21 年 1 月 5 日に血清 Mg 値を再測定したところ 2.5mg/dL に下がり、1 月 15 日現在はオルシプレナリン硫酸塩錠の継続投与がなくとも心電図は正常となった。

【情報収集】

① 薬剤部長が医薬品医療機器情報配信サービスにより「使用上の注意の改訂指示情

報」を入手した。この時点では、多忙なこともあり、院内伝達にとどめる情報に位置づけられた。

- ② 製薬企業の医薬品情報担当者(MR)より「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。

【情報評価・分析】

薬剤部長は、当該施設は高齢で寝たきりの患者が多いため、酸化マグネシウム製剤は多くの患者で継続的に使用されていること、高齢と身体機能低下で体調変化の訴えが少ない可能性があること、腎機能の低下している患者が多いことから、高マグネシウム血症発症のリスクは高いと考えた。

調剤システムを使用して調査した処方患者一覧により、酸化マグネシウム製剤を服用している患者は入院・外来を合わせて102名いることがわかった。

添付文書改定の情報と酸化マグネシウム製剤薬服用患者リストを病院長に報告し、当該服用患者の血清 Mg 値測定が必要と考えられることを提案した。

病院長は、全ての患者は高齢で高マグネシウム血症の発現リスクが高いと判断した。

【施設内の情報活用】

- ・ 薬剤部は院内広報誌を作成し医療職員に情報提供した。
- ・ 薬剤部内の調剤システムで酸化マグネシウム処方患者を検索して抽出した。
- ・ 薬剤部長は病院長に当該薬服用患者の血清 Mg 値測定を提案した。
- ・ 病院長は、当該薬剤服用患者全員の血清 Mg 値測定を決定し、診療部へ検査実施の指示を行った。
- ・ 主治医は血清 Mg 値の検査結果を基に対応が必要と思われる患者に対して投与中止あるいは減量を行った。
- ・ 医療者向け「医薬品情報提供書」の重大な副作用に高マグネシウム血症と、必要な定期検査に血清 Mg 値測定を追記した。

【本事例のポイント】

薬剤部長は、本医療機関で酸化マグネシウム製剤を使用中の患者は、高齢で身体機能が低下した患者が多いということから、排便管理に緩下剤を長期にわたり使用する患者が多いこと、高齢と身体機能低下で体調変化の訴えが少ない可能性があること、腎機能が低下しており高マグネシウム血症のリスク因子に該当する患者が多いことから、院長に血清 Mg 値の測定を提案している。

院長は、102名（入院76名、外来26名）の服用患者リストと、安全性情報、薬剤部長の提案をもとに検査実施を即決している。検査の結果、対応が必要と考えられた患者に対して処方変更が行われた。

しかしながら、検査を実施できていない患者から徐脈の症状が認められたため、血清 Mg 値を測定したところ 5.6mg/dL と高値であったため、直ちに投与を中止した事

例があった。なお、当該患者に対して投与中止 12 日後、血清 Mg 値を測定したところ 2.5mg/dL に低下していた。

今回、緊急に全例検査を指示したにも係らず高マグネシウム血症の事例が発生したため、院長と薬剤部長は検査漏れの防止策を検討し、酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の定期検査（半年ごとに実施）に血清 Mg 値測定を組み入れることを決めた。あわせて、薬剤師も本件に関する検査オーダー漏れ発見した場合には、検査実施の指示を代行できることになった。

3) 小規模な病院における事例(その2)

薬剤部長は、製薬企業から医薬品添付文書改訂の連絡を受けて医局会で死亡が 2 例報告されている旨の情報提供を行った。その医局会で死亡例の詳細調査の要請があったため、薬剤部長は翌週の医局会にて、MR（医薬情報担当者）提供の症例一覧表及び服薬指導の留意事項の情報を報告した。

薬剤部は長期服用患者を調査し一覧を作成すること、医師は血清マグネシウム (Mg) 値を測定し高マグネシウム血症及び副作用発現の有無の確認を行うことを決定した。

薬剤部にて患者の症状及び薬物治療を含む Mg 製剤使用状況一覧を作成し、薬事委員会の決議事項として、長期服用患者など危険性が高いと考えられる患者に対する高マグネシウム血症の副作用確認基準を作成して院内への注意喚起が徹底された。

【事例の経過】

- 10 月 20 日 : 薬剤部長が MR から「使用上注意改訂のお知らせ」を入手
- 10 月 22 日 : 製薬企業からの添付文書改訂情報「酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」を医局会（毎週水曜日；構成員は全医師、薬剤部長、連携 薬局の薬局長）にて報告。医師より、酸化マグネシウムによる死亡例の詳細調査の依頼あり。
- 10 月 29 日 : 薬剤部長は、MR より「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症症例一覧」（製薬企業作成）を入手し、医局会で報告。
薬事委員会にて、薬剤部で処方歴などから CSV 形式で抽出したデータより使用者一覧表を作成して審議した。酸化マグネシウム製剤の使用者は、入院 53 名及び外来通院 327 名であった。この結果をもとに検討し、酸化マグネシウムを長期服用している患者の血清マグネシウム値を測定する方針を決定した。
- 11 月 29 日 : 酸化マグネシウム 330mg 錠を 1 日 3 錠服用中の 80 歳代の患者が、気分不良、食欲不振にて来院した。薬事委員会決定後の初来院の患者であったため、Mg 値が測定された。食欲なしの他に異常所見は認められていないが血中マグネシウム値を測定したところ 2.7 mg/dL（正常値：1.7～2.6）であった。

医師と薬剤師が協議して酸化マグネシウム製剤の投与を中止し、補液投与の処置にて経過観察したところ酸化マグネシウムの服薬中止 18 日後の Mg 値測定結果は 1.9mg/dL と正常値に低下しており、食欲不振は改善を示した。

- 12月 3日 : 薬剤部長は、マグネシウム値が正常値を超えていた患者で消化器症状を呈した事例が発生したこと、並びに MR より入手の「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」を医局会で説明し、再度注意を喚起した。
- 12月 5日 : 薬剤部では、酸化マグネシウム製剤使用患者を医薬品処方データベースより抽出して血清マグネシウム測定患者一覧を作成した。検査部による測定の協力を得て、血清マグネシウム値の高い順に、自覚症状の有無、制吐剤処方などの情報を付加して分析した。
- 12月 15日 : 薬事委員会にて、重度の高マグネシウム血症を含め、副作用症状の発現は認められていないことを報告した。また、酸化マグネシウム長期服用患者に対して定期的な血清マグネシウム濃度測定と、腎障害、高齢者、認知症などハイリスク例について、再度、全医師に注意を喚起した。
- 12月 20日 : 病院と連携して診療を行っている 6 診療所の医療関係者の合同で開催している薬事委員会 (6ヶ月に 1 回開催) にて、血清マグネシウム測定患者リストについて検討が行われた。消化管運動改善剤等が副作用対策として処方されている可能性があり長期併用例について酸化マグネシウムによる副作用との関連がないか追加調査することとなった。

【情報収集】

- ① 薬剤部長は、MR から「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。
- ② 薬剤部長は、医局会の要請により MR から「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症症例一覧」(製薬企業作成) を入手した。
- ③ 薬剤部長は、MR から医薬品・医療機器安全性情報 No.252、「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」を入手した。

【情報評価・分析】

- ・ 薬剤部長は医局会において、高マグネシウム血症があらわれた場合の初期症状として、悪心・嘔吐があげられることより、医療関係者は食欲の有無についても留意すること、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意することを患者に説明し、異常が認められた場合は投与中止することを申し合わせた。
- ・ 薬剤部長は、薬事委員会資料として、血清マグネシウム測定患者のハイリスク例一覧に、合わせて処方情報、血中 Mg 値及び自覚症状などの一覧表を提供した。

【施設内の情報活用】

- ・ 当初、医局会では、病院として患者への特別な対応の必要性はないと評価していた。
- ・ 医局会の要請に基づき、死亡例の詳細情報を入手し、自施設にはリスク患者が存在することを提示して検討した結果、酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の血清マグネシウム値を測定する方針を決定した。
- ・ 気分不良、食欲不振にて来院した患者が酸化マグネシウム製剤を長期服用していたため、医局会の決定に基づき血清マグネシウム値を測定したところ基準値を超えていたことが判明した。
- ・ 血清マグネシウム値が高値な場合の症状に対して、消化管運動改善薬等が処方されていることがないか調査することを決定した。

【本事例のポイント】

この医療機関では、処方オーダーリング導入以前（約 20 年前）より、副作用疑いの症例発生時は、「副作用・アレルギー情報」に薬品名、症状、重篤度（厚労省グレード分類）、対処等を医師が記載し、薬剤部にて確認後に薬剤師が診療録に挟み込み安全対策を実施してきていた。処方オーダーリング導入に伴い、個々の主治医が入力する副作用警告機能に統合されたが、入力内容、入力された情報の網羅性ともに不十分であると医局会で判断され、プログラム改良が行われ副作用の被擬薬名、症状、重篤度、対処を薬剤部で入力し、次回から該当薬品の処方オーダーが不可となる運用が行われ、患者の医薬品使用安全性確保に役立てられていた。

こうした日常診療における副作用管理体制を基盤として、今回の安全性情報への対応が進められていた。

対策を協議した医局会では、医師から自施設において重大な健康被害の事例はないと説明されていた。「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」（製薬企業作成）に記載されている高マグネシウム血症の初期症状が悪心・嘔吐であったことより、薬剤師が長期服用患者で消化管運動改善薬等が処方されている患者について Mg 値に注意することなどの留意事項に関する情報を医師及び看護師に提供するなどして、さらなる医薬品安全使用に注意喚起を行った。

V. メシル酸ペルゴリド、カベルゴリンの禁忌ならびに重要な基本的注意の追加（心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者）

メシル酸ペルゴリド、カベルゴリンは、パーキンソン病治療に適応を有しており、高齢者に処方されることが多い薬剤である。その用法用量は 1 日量 0.25mg から始め、2 週目には 1 日量を 0.5mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.5mg ずつ増量し、維持量を定める薬剤である。

改定前の添付文書では重要な基本的注意事項に心臓弁膜症、線維症に関しては「非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多い」

と記載があるものの、具体的な予防策の記載はなく、発現時の対処法のみ記載に留まっていた。

欧米では New England Journal of Medicine (NEJM) 誌の平成 19 年 1 月 4 日号に 2 つの論文が発表され、メシル酸ペルゴリド、カベルゴリンを投与された患者では臨床的に重大な心臓弁逆流のリスクおよび発生頻度の増加が報告された。一方、非麦角系ドパミン作動薬を投与された患者ではこれらが認められなかった。この結果を受けて、製薬企業の米国本社は、米国食品医薬品局 (FDA) との協議の結果として、平成 19 年 3 月 29 日に米国における自主回収と販売中止を決定し発表した。

本邦では平成 19 年 4 月 19 日にカベルゴリン製剤の医薬品添付文書の「禁忌」、「効能又は効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用 (重大な副作用)」の項に心臓弁膜症、線維症の副作用に関する情報と心エコー検査の実施に関する記載事項が追記された。平成 19 年 6 月には厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No237 が発行され、本件について再度注意喚起がなされた。

1. 使用上の注意の改訂指示 (平成 19 年 4 月 19 日)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【禁忌】 の項に 下記を追記する。

「心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕」。【効能又は効果に関連する使用上の注意】 の項を新設し、下記を追記する。「非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。」

【重要な基本的注意】 の項の心臓弁膜症、線維症に関する記載を下記に改める。

「非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。」

本剤投与開始時の検査等に関する記載を下記に改める。

「本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。1) 本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。2) 本剤投与中は、投与開始後 3~6 ヶ月以内に、それ以降は少なくとも 6~12 ヶ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察 (聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等) を定期的に行うこと。」

2. 安全性情報活用実践事例

1) 小規模な病院における事例（その1）

療養型の病床を中心とした小規模での安全性情報活用事例である。医師、薬剤師が一堂に会して協議する「医薬品安全管理委員会」において、情報が吟味され迅速な院内対策が立案され、院内の複数の部署の協力のもと、使用患者への副作用の発現の有無が確認されている。

電子カルテ等が導入されていない施設のため、電子的な処方医・使用患者のリストアップは出来ないが、薬剤科の薬歴管理簿から患者と処方医に関する情報を抽出し、これをもとに施設内で発生しうるリスクの規模を考慮して、院長決定で全使用患者に対して問診に続いて検査を実施し患者の安全を確認した事例。

【事例の経過】

- 4月19日：厚生労働省が製造販売業者に使用上の注意の改訂を指示。
- 4月20日：医薬品情報室担当薬剤師が、MRから「添付文書改訂のお知らせ」を受理。
担当薬剤師は、薬剤科長に報告するとともに、薬歴管理簿から必要な情報を抽出して、当該薬剤の処方医と処方患者を特定した。
医薬品情報室担当薬剤師は、処方医へ速報として「添付文書改訂のお知らせ」を持参し情報提供を行った。
- 4月24日：院長をはじめとする全医師、薬剤師、看護師が参加する「医薬品安全管理委員会」で本安全性情報を審議した。院長は、処方医に対し、当該薬剤服用患者の心臓弁膜病変の有無を確認するよう指示。合わせて検査室へも協力を要請した。
- 5月1日：「医薬品安全管理委員会」で該当患者全員に問診等でわかる副作用所見は認められない旨の報告があった。
- 5月9日：服薬中の入院中の患者については、全て心エコー検査を実施。異常がないことが確認された。
- 5月15日：医薬品情報室担当薬剤師は、MRから当該薬剤が海外で市場撤退した旨の情報を入手した。薬剤科長と院長、診療科医師で協議し、次回の「医薬品安全管理委員会」で検討することを決定した。
- 5月22日：「医薬品安全管理委員会」で審議し、市場撤退のお知らせに記載のある危険因子である長期間の服用が必要な薬剤であること、当該事象が高齢者では重篤となりうることを考慮して、全医師了解のもと採用中止を決定した。
医薬品情報室担当薬剤師は、採用薬の中から代替薬となる医薬品を調査し、非麦角アルカロイド製剤を推奨した。同時に、本剤の安易な中止や切り替えに伴い発症するおそれのある悪性症候群の危険性について、各主治医に注意喚起し理解を得た。

外来患者についてもエコー検査を実施し、当該副作用が発現していないことが報告され対応の完了が確認された。

【情報収集】

- ① 医薬品情報室担当薬剤師が、MRから麦角系ドパミン作動薬メシル酸ベルゴリドの「使用上の注意改訂」のお知らせ文書入手。
- ② 医薬品情報室担当薬剤師は、MRから当該薬剤が海外で市場撤退した旨の情報を入手。

【情報評価・分析】

- ・ 医薬品情報室担当薬剤師は、改訂内容が「禁忌」を含む重要な安全性情報であり、適切な対応が必要であると判断し、薬剤科長に報告した。
- ・ 薬剤科長は、使用上の注意の改訂内容によると「本剤長期投与において心臓弁膜症があらわれることがある」「本剤投与中は、投与開始後3～6ヵ月以内に、それ以降は少なくとも6～12ヵ月毎に心エコー検査を行うこと。」の記載があり、速やかな対応を要する重篤度を有しているが週単位の対策立案で支障ないと判断し、毎週開催している「医薬品安全管理委員会」に諮り、適切な院内措置を講じることとした。
- ・ 医薬品情報室担当薬剤師は、院内の使用状況を調査し、処方医数3人、処方患者数3人であることを把握し個別対応可能と判断した。
- ・ 長期間の服用が必要な薬剤であること、服用患者は高齢者であり疾患リスクを有していることから安全性に配慮して、実効性がある対応が必要であると評価した。
- ・ 当該医療機関には、循環器の専門医が勤務していない事を考慮して、安全性情報が示すリスクを回避しうる代替薬があることから、採用削除を決定した。

(注) 国内、海外の用法・用量に差異があり、海外での市場撤退という措置が我が国の医療機関における採用削除との判断にいたることを推奨する事例ではない。当該医療機関における診療内容に配慮して安全性情報の活用を検討した場合、こうした対応も選択肢となりうる事を紹介したものである。

【施設内の情報活用】

- ・ 全医師、薬剤師、看護師が参加する「医薬品安全管理委員会」で事例を周知すると共に、対策を協議し実効性のある対策としている。
- ・ 全医師に患者への問診による確認、続いて臨床検査部協力のもと心エコー検査の実施体制を確保していた。
- ・ 当該薬剤を処方していた全患者の心エコー検査を実施し、心臓弁膜病変のないことを確認した。
- ・ 当該薬剤の採用を中止するとともに、切り替え時には、投薬中止に伴う悪性症候

群の発症の危険性に配慮し、慎重に対応するよう注意喚起した。

【本事例のポイント】

- ・ 本事例では、医薬品情報室担当薬剤師と薬剤科長が、安全性情報の重要度を的確に評価し、「医薬品安全管理委員会」へ報告したことを起点として、同委員会でリスク評価と対応が審議され、病院としてリスク認識とリスク回避のための対策が実践された。
- ・ 院内の医薬品安全管理に関する委員会を毎週定例で開催し、院内総意のもと対策を立案・実行し、結果を検証して患者の安全確保に努めている点が注目される。
- ・ 対策が院内に周知徹底できる背景には、この委員会が全医師、各部門代表（薬剤師、看護師、事務職員等）から構成されており、病院長のリーダーシップが発揮され、全職員のコンセンサスが得られる体制が確立されていることが挙げられる。
- ・ 本事例の施設では電子カルテの導入はないものの、薬剤部門システムを応用して処方歴を検索したり、部門システムでは対応が困難な薬剤については手書きの薬歴簿などを日々記録し、処方医、処方患者、検査値異常を確認できる体制が構築されている。
- ・ 医療情報の電子化が十分でない施設においても、既存の情報源をうまく活用する工夫や、薬剤師の日々の業務である薬歴管理簿から必要な情報を抽出して、安全性情報に活用されている点が類似の施設環境にある医療機関において示唆に富む事例と言える。

2) 規模の大きい急性期病院における事例（その2）

New England Journal of Medicine (NEJM) 誌の平成19年1月4日号に2つの論文が発表され、メシル酸ペルゴリド、カベルゴリンを投与された患者では臨床的に重大な心臓弁逆流のリスクおよび発生頻度の増加が報告された。一方、非麦角系ドパミン作動薬を投与された患者ではこれらが認められなかった。

米国食品医薬品局（FDA）は、米国における製造販売業者と協力して米国市場において麦角系ドパミン作動薬メシル酸ペルゴリドおよびBを自発的に販売中止することを発表した。

本事例の医療機関は、急性期医療を担う基幹病院であり、生活習慣病並びに病状が安定している患者の処方日数は、30日～90日が大半を閉めていた。このため、入手した情報を直ちに臨床の対策として適応しないと、緊急来院を要請しない限り処置の完了が30日後以降に長引くという問題点を有していた。

医薬情報室担当薬剤師、薬剤部長は、添付文書の使用上の注意の改定は指示されていない段階ではあったが、FDAの措置並びにNEJM誌に掲載された論文の示唆するリスクは、わが国の医療環境下でも実在するものと考えた。薬事委員長、神経内科部長と協議し、添付文書改訂の前ではあったが、製薬企業から提供された海外規制情

報をもとに、院内で迅速に安全対策の実施に着手した事例である。

【事例の経過】

4月6日

8:30 : 当該企業MRが薬剤部医薬情報室に「米国における麦角系ドパミン作動薬メシル酸ベルゴリドの市場撤退報道に関して」のお知らせを持参した。

8:35 : 医薬情報室担当薬剤師は、薬剤部長に報告するとともに電子カルテの処方履歴で処方医、処方患者の特定を開始した。

8:45 : 医薬情報室担当薬剤師は、上記作業と平行して本件について薬剤部内で評価と対策を協議し下記の対応案を決定した。

- ① NewEngJMed の情報調査
- ② 主として処方する診療科と対応協議の準備
- ③ 当日外来診療をしている処方医師のリストアップと使用患者の来院状況調査
- ④ 病棟薬剤師へ連絡し、入院中の患者への使用状況調査と対応依頼
- ⑤ 院内お知らせ第一報(案)の作成

9:00 : 神経内科部長と医薬情報室の責任薬剤師が本件に関する必要な対策を協議し、以下の事項について了解を得た。

- ① 薬剤師が、使用患者を当日診察する外来担当医師と面談し、お知らせを配布し対応を要請する。
- ② 全医師、全部署へ配布するお知らせ第一報の内容
- ③ 該当患者の電子カルテへ注意喚起文を表示する作業計画

薬剤部長は、薬事委員長へ経緯と院内協議の進捗を報告し対策を決定し、全容を院長に報告。

9:15 薬剤部医薬情報室の担当薬剤師を中心に、手分けして外来診察室を訪問し処方医へ情報提供。

9:30 薬剤部は、院内お知らせ第一報の配布を事務部に依頼し、全医師に対して情報周知と注意喚起を図った。

10:00 病棟薬剤師が使用状況リストに基づき入院患者の担当医へ情報提供し対策を協議した。

4月7日 全医師、全部署へ、お知らせ第一報の配布終了を確認。

4月19日 厚生労働省が当該製剤添付文書の使用上の注意の改訂を指示。

4月23日 薬事委員会で、本件に対するこれまでの院内対応について報告。

【情報収集】

① MRから「米国における麦角系ドパミン作動薬メシル酸ベルゴリドの市場撤退報道に関して」に関するお知らせ文書を入手。

② NEJM誌の文献を入手。

【情報評価・分析】

- ・ 医薬情報室担当薬剤師は、MRから入手したお知らせ文書に記載されている二つの海外文献を迅速に入手、記載内容を評価し、6ヵ月以上の長期投与患者あるいは1日3,000 μ g以上の投与患者において心臓弁膜症の発現のリスクが高まることを確認した。
- ・ 国内では厚生労働省からの添付文書改訂等の通知はまだなく、また、製薬企業でも国内での販売中止は検討されていないことを確認した。
- ・ 当該施設は、急性期医療を担う基幹病院で処方日数は長期処方が大半を閉めているため、入手した情報を基に直ちに対策を実践しないと、処置の完了が30日後以降に長引くことを考え直ちに行動を開始した。
- ・ メシル酸ベルゴリドの処方医師数は8名、使用患者数は26名、カベルゴリンの処方医師数は41名、使用患者数は220名と、多数の患者が治療に使用していた。患者が高齢者で、広域の患者を受け入れている基幹病院である事を考慮すると、安全対策として実施する検査等のために来院を依頼することは難しいと判断した。このため病院としての対策実践は一刻も早く実行に移す必要があると考えた。
- ・ また、この情報が当該製薬企業のホームページに掲載されており、当該薬剤を服用している患者が情報を入手することが考えられた。患者から病院に問い合わせがあった際に、副作用への懸念から安易に本剤を中止する指導が行われた場合、重大な副作用である悪性症候群を引き起こすおそれがあることから、問い合わせへの標準的な対応を院内医師への迅速に周知する必要があると考え使用状況を調査した。
- ・ 以上のことから、神経内科部長と医薬情報室の責任薬剤師が直ちに協議して、必要な対策を立案し、患者が不安となり本剤を急にやめないよう指導する旨の対処法を含む院内お知らせを作成し、処方医師へは直接面談し全医師にはお知らせとして配布した。

【施設内の情報活用】

神経内科部長と医薬情報室の責任者が協議して、朝の診察が始まる前までに、当日使用患者を診察する医師へ薬剤師が直接面談して情報を提供した。

【本事例のポイント】

- ・ 当該施設では、国内における添付文書改訂時の院内周知等の対応はもちろんのこと、使用上の注意などの改訂指示が発出される前の時点であっても、海外規制当局が発信した警告・回収情報を評価・分析し、当該施設における対策の必要性を立案できる体制があった。
- ・ 医薬品情報室の担当薬剤師が回避すべき危険性が存在すると判断した場合、あるいは医師に周知したほうが適正使用につながると判断した場合には、薬剤部長と協議し院内意思決定を行うとともに、実務レベルでは主たる診療科と協議して、より

早期の情報活用策が取られていた。

- ・ 本事例に関しては、次回の薬事委員会開催までは時間があつたことから、薬事委員会委員長と薬剤部長との協議により第一報を配布することを決定していた。
- ・ 当該施設では、平素より治験審査委員会、薬事委員会等の審議において薬剤師が適切な情報評価や提言を行っており、診療各科の責任医師との医薬品情報業務における信頼関係が構築されていることも、こうした海外規制当局の措置情報に基づく早期対応が可能な院内環境として考えられた。
- ・ 英語文献をオンラインジャーナルとして迅速に入手できる環境整備と、それを迅速かつ正確に通読・評価できる能力を有する薬剤師がいたことも今回の迅速な措置に寄与したと考えられる。
- ・ 医薬情報室の提言で、薬剤部長・薬事委員長了承のもと、緊急案件として院内対応が進められ、薬事委員会等での審議を事後報告とするなど、緊急時の迅速な院内対応が組織的に進められた事例と考える。

※ 本事例の、医薬品情報担当薬剤師のように、多忙な専門医を支援して入手した安全性情報に基づき院内で安全対策を立案実践するには、一定の経験や情報処理に対する研鑽が必要と考えられる。

多くの医療施設において業務を通じた研修・研鑽が行われているものの、こうした研修には限りがあり、日本医薬品情報学会、日本医療薬学会等における医薬情報専門薬剤師の教育・育成が必要と考えられた。

VI. メロペネム三水和物による劇症肝炎

メロペネム三水和物はカルバペネム系抗生物質であり、幅広い適応症、適応菌種を有している。添付文書の基本的注意の項には抗生物質に共通するショック、アナフィラキシー以外にも「投与後 3～5 日目までは発疹等の副作用の発現に注意」や「AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがあるので、1 週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。」と注意が喚起されていた。

平成 19 年 8 月に厚生労働省より発信された使用上の注意改訂情報により平成 16 年 4 月 1 日～平成 19 年 5 月 9 日の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数・劇症肝炎：3 例（うち死亡 1 例）等が紹介され注意喚起がなされた。

1. 【使用上の注意の改訂指示】（平成 19 年 8 月 30 日）

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

〔使用上の注意(下線部追加改訂部分)〕

〔副作用(重大な副作用)〕

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれる

ことがあるので、定期的に検査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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 活用事例（規模の大きい大学病院における事例）

メロペネム三水和物による劇症肝炎の副作用に関する医薬品・医療機器等安全性情報を入手後、当該医薬品を使用している医師へターゲットを絞り情報提供するとともに、病棟薬剤師が入院患者の副作用チェックをした事例。

【事例の経過】

- 8月30日 : 医薬品・医療機器等安全性情報より当該情報を入手。
: 医薬情報室担当薬剤師は、医薬品情報管理室手順に従い、医師等への情報提供を開始。
- 9月1日 : 医薬情報室担当薬剤師が、電子カルテの処方オーダシステムに当該情報を登録。
: 医薬情報室担当薬剤師は、病棟薬剤師に対して、担当患者がメロペネム三水和物を使用していた場合、検査値の確認等を行い副作用の発現の有無を確認するよう要請した。
- 9月3日 : 医薬情報室担当薬剤師が、院内情報紙を作成、発行。

【情報収集】

医薬品情報室担当薬剤師が、医薬品医療機器情報提供ホームページより医薬品・医療機器等安全性情報を入手する。

【情報評価・分析】

医薬品情報室担当薬剤師は、当該医薬品は広く院内で繁用されており、使用患者が多いこと、また、血液検査より当該副作用の把握が可能であることから、医師への情報提供が必要と判断した。

【施設内の情報活用】

電子カルテの処方オーダシステムを活用し、処方時に当該情報が提供されるようシステムに登録した。

医薬品情報室業務手順に従い、院内情報紙（DI-News）を作成・配布した。

薬剤部員には個別にDI-Newsを配布し情報の周知とともに、担当入院患者の副作用チェックを要請した。

【本事例のポイント】

- ・ 当該施設では画一的な紙媒体による情報提供に留まらず、電子カルテシステムを用いた医師への情報提供ならびに処方患者を特定した情報提供の流れが確立され

ていた。

- ・ 薬剤部が電子カルテ上に医薬品安全性情報を反映させる役割を担い院内への情報周知が図られている点が注目される。
- ・ さらに、医薬品情報室が発出した情報について、病棟薬剤師が担当患者の副作用チェックを実施するなど、副薬剤部長（元医薬品情報室担当）と医薬品情報室担当者を中心に医薬品に関する安全を確保する体制が構築されている。

写

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

アイルランド産ブタ由来原材料を使用した医薬品等の品質及び安全性確保について

今般、アイルランド政府より本年9月1日以降に食肉処理されたすべてのアイルランド産豚肉等について回収措置を講ずるとの通報があり、本事案については、「アイルランド産豚肉の自主回収について」（平成20年12月8日付厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課発表資料）において、関係自治体を通じ、アイルランド産豚肉を輸入した輸入者に対し、販売を中止し、回収するよう指導が行われるとともに、検疫所に対し、該当する豚肉の輸入届出があった場合は、輸入者に積み戻し等を指示するよう通知されているところですが、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器（以下「医薬品等」という。）の原材料にもアイルランド産ブタ由来原料が使用されているおそれがあることから、当該原材料を使用する医薬品等の品質及び安全性の確保を図るため、下記のとおり適切な措置を講ずるよう、貴管下関係業者等の適切な指導方お願いいたします。

また、製造販売業者から下記3.の報告があった場合には、速やかに監視指導・麻薬対策課に報告いただくようお願いいたします。

記

アイルランド産ブタ由来原材料を使用する医薬品等の製造販売業者は、製造業者等の関係者と連携して次に掲げる事項を実施し、製品の品質及び安全性の確保を図ること。

1. 医薬品等の成分として使用するブタ由来原料及び材料並びに添付文書に記載された製造方法において使用されているブタ由来原料及び材料（以下単に「ブタ由来原料等」という。）について、当該ブタ由来原料等を製造した業者に確認する等、アイルランド産のブタから製造されたブタ由来原料等であるか否かを確認すること。
2. 平成20年9月1日以降に食肉処理され、アイルランド政府より回収措置を講ずることとされたアイルランド産のブタから製造されたブタ由来原料等は、医薬品等の製造に使用しないこと。
3. 1.の結果、平成20年9月1日以降に食肉処理されたアイルランド産のブタから製造されたブタ由来原料等が医薬品等に使用されていたことが判明した場合には、医薬品等の品質及び安全性の確保を図るために必要な措置を講ずるとともに、混入が判明した旨及び当該措置の内容をそれぞれ管轄の都道府県に報告すること。

(参考)

・厚生労働省医薬食品局食品安全部公表資料

URL : <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1208-3.html>

(参考配布)

平成21年 2月23日

(照会先)

厚生労働省医薬食品局

安全対策課

佐藤、鬼山 (内線 2752, 2753)

監視指導・麻薬対策課

中井、山本(剛) (内線 2763, 2766)

医療用医薬品「ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL」
ならびに「ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL」の自主回収について

本日午後6時頃、ブリストル・マイヤーズ株式会社より、別添のとおり投げ込み発表
を行った旨の連絡がありましたので、お知らせします。

平成 21 年 2 月 23 日

報道関係者各位

ブリistol・マイヤーズ株式会社

医療用医薬品「ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL」ならびに
「ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL」の自主回収について

ブリistol・マイヤーズ株式会社（本社：東京都新宿区、代表取締役社長兼 CEO：マーク・W・ライト）は、合成副腎皮質ホルモン剤「ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL」および「ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL」の使用期限内の全ロットの自主回収を 2 月 21 日から開始しました。

合成副腎皮質ホルモン剤「ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL」または「ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL」を関節腔内投与等の後、投与部位に疼痛、腫脹等が発現したという報告を短期間に複数の医療機関より受けました。これらの症状は製品の添付文書の「使用上の注意」に記載されているものであり、また、これまでに症状の経過が確認できた報告では、回復または軽快しております。これらの症状は特定ロットに限定して発生していることが認められておりますが、予防措置として弊社は使用期限内の全ロットを自主回収することにいたしました。本製品は日本市場用の規格のものであり今回の回収は日本市場に限るものです。

現在原因を特定するため、弊社は早急に調査を進めており、この期間同製品の供給を全面的に停止させていただきます。同期間中は他の副腎皮質ホルモン剤の使用をご検討いただきますようお願い申し上げます。

本件に関して、多方面の方々にご迷惑をおかけしておりますことを、心よりお詫び申し上げます。弊社は今後とも品質管理に十分留意してまいります。

以上

###

このプレス・リリースに関するお問合せ先:

〒163-1328

東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー

ブリistol・マイヤーズ株式会社

コーポレート/ビジネス・コミュニケーションズ部門

電話: (03)5323-8300 (代表)

(03)5323-8314 (部門代表)

(ウェブサイト:<http://www.bms.co.jp/>)

(参考配布)

平成21年 3月25日

(照会先)

厚生労働省医薬食品局

安全対策課

佐藤、鬼山 (内線 2752. 2753)

医療用医薬品「ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL」
ならびに「ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL」
自主回収及び供給停止に関する原因究明調査の進捗状況について

本日午後4時頃、ブリストル・マイヤーズ株式会社より、別添のとおり投げ込み発表を行った旨の連絡がありましたので、お知らせします。

報道関係者各位

2009年3月25日
ブリストル・マイヤーズ株式会社

「ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL」ならびに
「ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL」
自主回収及び供給停止に関する原因究明調査の進捗状況について

ブリストル・マイヤーズ株式会社（本社：東京都新宿区、代表取締役社長兼 CEO：マーク・W・ライト、以下、ブリストル・マイヤーズ）は、合成副腎皮質ホルモン剤「ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL」および「ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL」の使用期限内の全ロットの自主回収に関する調査の進捗状況をご連絡いたします。

同製品の関節腔内投与後に疼痛や腫脹が伴うという報告が短期間に複数の医療機関からあったことを受けまして、ブリストル・マイヤーズは2月21日より予防措置として、日本における使用期限内の全ロットの自主回収を開始しました。

ブリストル・マイヤーズは、本社ブリストル・マイヤーズ スクイブ社と共に、関節腔内投与後、投与部位に疼痛、腫脹等が発生したと報告されたロットと報告されていないロットの相違点を検証するため、過去20ヵ月に製造されたロットを対象に調査を行った結果、疼痛、腫脹が多くみられた原因は製造工程にはないと判断いたしました。一方、上記症状が報告された製品の調査で、検体のいくつかに凍結に起因すると考えられる「目視では見えない凝集」が認められました。弊社は、この凝集の発現原因を調べると共に、根本的な原因を特定するため、引き続き早急に調査を進めております。

ブリストル・マイヤーズは製品の品質保証と患者さんへの安定供給を最優先に考え、原因究明調査を鋭意進めると共に、明確な調査結果が出ましたら適切な措置をとり、合成副腎皮質ホルモン剤「ケナコルト-A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL」および「ケナコルト-A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL」を供給再開できるよう努めてまいります。

今回の自主回収でご迷惑をお掛けしますことを深くお詫び申し上げます。今回の自主回収に関する医療機関及び患者さんからのお問い合わせは、フリーダイヤル 0120-033-619 でお受けしております。尚、調査の進捗状況に関しては、弊社のウェブサイト (<http://www.bms.co.jp/news/index.html>) にも掲載しております。

本件に関するお問合せ：

〒163-1328

東京都新宿区西新宿 6-5-1 新宿アイランドタワー

ブリストル・マイヤーズ株式会社

コーポレート/ビジネス・コミュニケーションズ部門

電話：(03)5323-8314（部門代表）／ウェブサイト：<http://www.bms.co.jp/>

【平成20年12月】

平成21年度予算の概要

(厚生労働省医薬食品局)

平成21年度予算案	15,262百万円
平成20年度予算額	8,882百万円
増△減額	6,380百万円増
対前年度	171.8%

【計数については、整理上、変更があり得る。】

〈主要事項〉

- I 医薬品・医療機器の安全対策の推進
- II 新医薬品・医療機器の迅速な提供
- III 薬剤師の資質の向上等
- IV 大麻等薬物乱用対策の推進
- V 安全、安心な血液製剤の供給確保
- VI 新型インフルエンザ対策

I 医薬品・医療機器の安全対策の推進

568 → 1,007

医薬品・医療機器による健康被害の再発防止を図る観点から、未知の副作用を早期に検出して注意喚起等を行うため、安全性に関する情報の収集・分析・評価体制の充実のための医薬品医療機器総合機構職員の増員、新たなリスク管理手法の検討など、医薬品等の市販後安全対策の強化を図る。

- (独) 医薬品医療機器総合機構の安全対策の体制強化 252 → 683
 安全性に関する情報の収集・整理等の充実・強化、新たな分析・評価手法及びリスク管理手法の導入等のため、安全対策要員の大幅な増員等体制の強化を図る。
 - ・安全対策の体制強化
 - ・くすり相談事業強化
 - ・医薬品等海外規制情報収集・提供
 - ・医薬品副作用等報告情報収集・整理強化

- 適正使用情報提供状況確認等事業費 0 → 15
 医薬品・医療機器等の市販後安全対策として、製造販売業者に対し添付文書の改訂等を指示した場合に、その改訂された内容等の適正使用情報が、医療現場に適切に情報提供され、活用されているかを調査するとともに、情報提供が十分でなかったケースについて、適切な対応を図る。

- 遺伝子多型探索調査事業費 0 → 15
 海外において確立されている遺伝子多型（バイオマーカー）探索のための重篤副作用症例集積システムについて、その集積方法等ノウハウを調査することにより、我が国におけるデータ集積方法の改善や副作用予防対策の強化につなげる。

- 医薬品のリスク最小化管理方策の導入検討費 0 → 21
 「医薬品のリスク最小化管理方策」の導入に向けて、承認審査の過程で明らかになるリスクに応じた企業、医師、医療機関、医療従事者、患者、国の役割分担による最適なリスク最小化管理方策を、どのように策定、実施、評価、改善させるか等の検討を行う。

- 重篤副作用疾患別適正対応マニュアル作成事業費 35 → 38
 副作用の早期発見、早期対応のため、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び医師、薬剤師等の医療関係者が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたマニュアルを作成する。また、既に作成したマニュアルについて、必要に応じ改訂を行う。

(20年度予算額) (21年度予算案)

百万円

百万円

II 新医薬品・医療機器の迅速な提供

944 → 781

ドラッグラグの解消に向けた施策を着実に実施するとともに、デバイスラグの解消に向けた取組も開始し、国内外で開発された新医薬品・医療機器を安全性に配慮しつつ、国民に対し迅速に提供できるようにする。

○ 先進医療機器規制検討費

0 → 3

欧米における先進的医療機器や医療材料に対する制度的対応の実態を把握するとともに、製品の規制を行う上で解決すべき薬事法の問題等について検討を行い、必要なガイドラインの整備等を進める。

また、「スーパー特区」のうちの「先端医療開発特区」において、最先端の再生医療、医薬品・医療機器について、開発初期段階から並行して開発サイドと厚生労働省及び(独)医薬品医療機器総合機構が規制に関し協議する場を設けて、開発の促進を図る。

○ 日米欧三極治験相談推進事業費

11 → 12

日米欧三極における医薬品の国際共同治験に関する相談体制の整備に向け、欧米の治験相談体制の情報収集や規制当局との意見交換を行うとともに、国際共同治験の動向や問題点について調査、検討を行う。

○ 医療機器国際共同開発・承認促進事業費

11 → 4

国内外で開発された有効で安全な医療機器を迅速に提供できるようにするため、日米二国間協議を通じた医療機器同時開発・審査・承認のための検討等を行う。

(20年度予算額) (21年度予算案)

百万円

百万円

III 薬剤師の資質の向上等

473 → 352

がん薬物療法等の専門薬剤師や薬学教育における指導薬剤師を養成する研修等を実施し、薬剤師の資質向上を図る。

また、改正薬事法に基づく新たな医薬品販売制度が円滑に実施されているか調査等を行う。

○ 専門薬剤師研修事業費

115 → 115

がん薬物療法等の専門分野における高度な知識・技能を有するがん専門薬剤師を養成するため、一定の実務経験を有する勤務薬剤師を対象に研修を実施する。

○ 指導薬剤師実務実習実施講習会経費

69 → 41

薬学教育6年制課程における実務実習の開始に向けて、実習受入施設となる薬

局・病院において実習生の指導に当たる指導薬剤師を養成するための研修を実施する。

- 医薬品消費者相談等体制整備費 0 → 26
改正薬事法に基づく新たな医薬品販売制度が円滑に実施されているかどうか、薬局等における実態調査を実施するとともに、その結果を基に必要な検討を行う。

(20年度予算額) (21年度予算案)

百万円

百万円

IV 大麻等薬物乱用対策の推進

349 → 319

麻薬・覚せい剤・大麻等による薬物乱用の拡大防止のため、薬物取締体制の充実・強化を図る。また、若年層を中心とした大麻等薬物乱用防止のための普及啓発を実施する。

- 薬物取締体制の充実・強化費 (551) → (565)
巧妙化、広域化かつ組織化する麻薬・覚せい剤・大麻等の薬物事犯に迅速かつ的確に対応するため、暴力団や外国人犯罪組織などの取締体制を強化する。
(地方厚生局麻薬取締部計上)

- 特定薬物乱用重点予防啓発の強化 24 → 44
青少年による大麻等薬物乱用の根絶及び薬物乱用を拒絶する規範意識の向上のため、従来からの施策に加え、高校生を対象とした大麻等に重点を置いた啓発資料の作成・配布を行う。

(20年度予算額) (21年度予算案)

百万円

百万円

V 安全、安心な血液製剤の供給確保

727 → 703

少子高齢化等の要因により献血者が減少し、特に若年献血者の減少は深刻なものとなっていることから、若年層の献血に対する意識向上等、献血構造改革を推進する。

- 献血者健康増進事業 265 → 266
成分献血及び400ml献血を推進するため、献血者の健康診査の充実に必要な経費の一部を日本赤十字社に対して補助する中で、新たに、献血の意志はあるが採血基準に満たない方に対する健康相談事業を実施し、献血者の増加に取り組む。

- 幼少期献血普及啓発事業費 0 → 11
若年層の献血離れが深刻なものとなっている状況を踏まえ、特に幼少期にある

親子に血液（献血）について正しい知識の普及を図るため、啓発資材を製作・配布し、将来の献血者の確保を図る。

- ウエストナイルウイルス検査体制整備費 0 → 4
日本赤十字社に備蓄しているウエストナイルウイルス感染対応のNAT試薬1ヶ月分の備蓄品が有効期限を迎えていることを踏まえ、新たな備蓄のための補助を行う。

(20年度予算額) (21年度予算案)

百万円

百万円

VI 新型インフルエンザ対策

27 → 6,666

高病原性鳥インフルエンザ（H5N1）の世界的流行が拡大・継続し、ヒトからヒトへ感染する危険性が高まっている中、新型インフルエンザの発生に備え、プレパンデミックワクチン原液を製造し、備蓄を進める。

- プレパンデミックワクチン備蓄経費 0 → 6,639
新型インフルエンザ対策行動計画に基づき、通常期インフルエンザワクチンの製造が中断される間を利用し、プレパンデミックワクチン原液を製造し、備蓄を行う。

(参考)

平成20年度第1次補正予算においてプレパンデミックワクチン原液の備蓄、同第2次補正予算(案)においてパンデミックワクチンの製造能力強化のための経費を計上している。(計74億円)