

医薬品・医療用具等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. 206

目次

- | | |
|--------------------------------------------------|----|
| 1. 注射用抗生物質製剤等によるショック等に対する
安全対策について | 3 |
| 2. イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）
調査報告書について | 8 |
| 3. 血糖検査用グルコースキットの安全対策について | 12 |

この医薬品・医療用具等安全性情報は、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・医療用具等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。

医薬品・医療用具等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

また、NTTのファクシミリ通信網サービス「Fネット」を通じ、最近1年間の「医薬品・医療用具等安全性情報」がお手元のファクシミリから随時入手できます（利用者負担）。

「Fネット」への加入等についての問い合わせ先：☎ 0120-161-011

平成16年（2004年）10月
厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎ 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

☎

03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2756, 2753

（Fax）03-3508-4364

医薬品・医療用具等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No.206

厚生労働省医薬食品局

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	注射用抗生物質製剤等によるショック等に対する安全対策について	使	<p>社団法人日本化学療法学会において皮内反応の有用性に関する検証が行われ、皮内反応の中止及びそれに代わるショック等に対する安全対策に関する提言がまとめられたこと及びこれを受けて、財団法人日本抗生物質学術協議会からも皮内反応の廃止を求める要望書が提出されたことから、薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討を行ったので、その結果等についてお知らせするとともに、注射用抗生物質製剤等の適正な使用について願います。</p>	3
2	イレッサ錠250プロスペクティブ調査(特別調査)調査報告書について	使	<p>ゲフィチニブは、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果とする抗悪性腫瘍剤であり、平成14年7月5日に海外に先駆け我が国で初めて承認された。</p> <p>ゲフィチニブによる「間質性肺炎」については、承認時より添付文書の「重大な副作用」の項に記載して医療関係者に注意を喚起していたが、同年7月16日の販売から間質性肺炎を含む肺障害が厚生労働省に報告され、同年10月15日に急性肺障害、間質性肺炎について「緊急安全性情報」を配布し、医療関係者に注意を喚起した。更に、同年12月25日に医学・薬学等の専門家等からなる「ゲフィチニブ安全性問題検討会」を開催し、更なる適正使用の措置がとられた。</p> <p>その指示に基づくプロスペクティブ調査の結果がまとまり報告されたので、紹介する。</p>	8
3	血糖検査用グルコースキットの安全対策について	使 症	<p>糖尿病の治療は、合併症の発症を抑制するためにも食事療法、運動療法及び薬物療法による血糖コントロールが基本である。血糖コントロールの指標としては、血糖値やHbA_{1c}が測定されるが、近年、簡易血糖自己測定器の開発により自宅でも血糖検査が行われるようになってきている。</p> <p>今般、簡易血糖自己測定器を使用した患者で、低血糖を発症した事例等が報告されたことから、その原因等の分析を行い、安全対策として添付文書の改訂を行ったので紹介する。</p>	12

緊：緊急安全性情報の配布 使：使用上の注意の改訂 症：症例の紹介

1

注射用抗生物質製剤等による ショック等に対する安全対策について

(1) 背景

注射用抗生物質製剤及び合成抗菌剤については、まれにショック・アナフィラキシー様症状を起こすことが知られており、その安全対策として、添付文書の重要な基本的注意の項に、「ショックがあらわれるおそれがあるので、問診を十分に行う。なお、事前に皮膚反応を実施することが望ましい。ショック発生時には救急処置のとれる準備をしておく。また、投与後の患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行う。」旨が記載されている。これに従い、注射用抗生物質製剤等の使用に際しては、一般的に、事前の皮内反応が実施されている状況にある。

今般、社団法人日本化学療法学会において皮内反応の有用性に関する検証が行われ、皮内反応の中止及びそれに代わるショック等に対する安全対策に関する提言がまとめられたこと及びこれを受けて、財団法人日本抗生物質学術協議会からも皮内反応の廃止を求める要望書が提出されたことから、薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討を行ったので、その結果等についてお知らせするとともに、注射用抗生物質製剤等の適正な使用についてお願いする。

(2) (社) 日本化学療法学会の提言及び(財) 日本抗生物質学術協議会からの要望

1) (社) 日本化学療法学会がとりまとめた提言の概要¹⁾

- ・本邦における注射用ラクタム系抗菌剤等の添付文書中に「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」等と記載されているが、皮内反応を実施する意義について十分な検証がなされていない。
- ・抗菌剤の静脈内投与時におけるアナフィラキシーショックの予知目的で行われる皮内反応実施の有用性に関するエビデンスは存在しない。
- ・皮内反応を通常行わない米国とわが国のラクタム系抗菌剤におけるアナフィラキシーショックの頻度は、米国の方が低い傾向にあり、皮内反応がアナフィラキシーショックを予知しているとは言い難い。
- ・皮内反応を実施している臨床現場で、皮内反応陽性例は真のアレルギー陽性例に比較して圧倒的に多く、治療に必要な抗菌剤の投与を受けられず不利益を被っている患者がいることが推測される。

以上のような検討事項と臨床現場の医師の意識調査を勘案して、アナフィラキシーショックの予知に用いられる注射用抗菌剤等の皮内反応は、可及的速やかに中止することを提言する。

ただし、極めて低頻度であるがアナフィラキシーショックが発現するので、事前に抗菌剤によるショックを含むアレルギー歴の問診を必ず行い、静脈内投与開始20～30分間における患者の観察とショック発現に対する対処の備えをしておくことが必要である。

2)(財)日本抗生物質学術協議会からの要望書の概要

- ・ラクタム系注射剤の皮内反応は、注射用製剤に含有されていた不純物に起因するアレルギー反応を予知するために設定された試験であり、製剤の純度が著しく向上した今日においては、皮内反応を実施する意義は薄れたと考えられる。
- ・「ペニシリンショック」という社会問題は既に沈静化しており、皮内反応の存続意義は薄れたと考える。また、ペニシリンショックが頻発した製剤は解明され、既に製造は中止されている。
- ・用量 - 反応が未だ確立していない皮内反応を実施することは、現在の医療倫理の観点から問題があると考えられる。
- ・現在臨床現場に供給されている皮内反应用バイアルには、製剤とは異なるロットの薬剤が充填されており、製剤に含有する添加物も添加されていない場合が多い。

以上より、今日においては、ラクタム系注射剤の皮内反応は科学的に根拠が乏しい試験であり、今後継続する意義はないものと結論付けられる。

(3) 薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討の概要

(社)日本化学療法学会の提言及び(財)日本抗生物質学術協議会からの要望に加え、海外の注射用抗生物質製剤等における添付文書の記載状況、国内の添付文書の記載状況及びショック等の副作用発生報告状況などについて検討し、以下のような結論に至った。

皮内反応ではショック・アナフィラキシー様症状を予知することはできないこと、真にアレルギーを有する者より偽陽性の者が圧倒的に多く、適切な治療を受ける機会を失っていること及び皮内反応の実施がアレルゲンを生じさせる可能性があることから皮内反応を実施することによる不利益もあること、などから、一般的に実施されている皮内反応について実施する意義が乏しい。

安全対策としては、皮内反応を含む皮膚反応に頼ることよりも、既往歴等について十分に問診を行うとともに、ショック等を早期に発見し、早急な対応をとることがより大切である。

なお、今後、皮膚反応の実施を推奨しない理由は、注射用抗生物質製剤等によるショック等がなくなり安全となったためではなく、ショック等を予知する方法として皮膚反応を実施する意義が乏しいためであることについて、十分な情報を提供する必要がある。

アレルギー歴を有する者については、当該医薬品の投与を原則として行うべきでないが、治療の上で他剤に変更できない場合などに、皮膚反応を事前に実施した後に投与する事例も存在すると考えられる。このような事例における皮膚反応の有用性を否定するものではない。ただし、このような場合の対応は、特殊な事例であり、一般的な添付文書への記載としては馴染まないと考えられ、むしろ実際の皮膚反応の実施方法も含め(社)日本化学療法学会でガイドラインを作成し、広く医薬関係者に周知することが適当である。

(4) 薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討を踏まえた安全対策

上記の検討を踏まえ、以下の安全対策をとることとした。

1) 添付文書における「使用上の注意」の改訂

「重要な基本的注意」の項の記載を、次のように改める。

本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

2) 適正使用情報の提供

医薬品・医療用具等安全性情報への掲載

本誌に記事を掲載し、広く医薬関係者に本改訂に係る経緯、評価、対応について、お知らせする。

抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドラインの作成

抗生物質等によるアナフィラキシーの防止策、発生後の対応策等の適正使用に関するガイドラインの作成を(社)日本化学療法学会に依頼し、以下の項目からなる「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン(2004年版)」が作成された。本ガイドラインは、(社)日本化学療法学会のホームページ(<http://www.chemotherapy.or.jp/>)に掲載され、会員だけでなく広く医薬関係者への周知がなされている。

1. 緒言
2. 抗菌薬静脈内投与の際の重要な基本的注意事項
3. アナフィラキシーショックの発現予防のために行わなければならないこと
4. 投与時の観察
5. 救急時の対応
6. 抗菌薬の皮膚反応試験
7. 結語

抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のリーフレットの配布等

上記ガイドラインの概要をまとめたリーフレット「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策について(2004年版概要)」(表1参照)を日本製薬団体連合会から全医療機関に配布するとともに、各製薬企業の医薬情報担当者が医薬関係者を訪問等して適正使用情報の周知徹底を図ることとした。

3) ショック・アナフィラキシー様症状の発生件数等の報告

今後、注射用抗生物質製剤等の一般的な皮膚反応は推奨しないこととしたことに伴うショック・アナフィラキシー様症状の発生状況の推移を確認するため、当面3年間は製剤毎の当該副作用の発生件数等について各企業から報告を求めることとした。

(5) 最後に

医薬関係者におかれては、添付文書及び学会作成のガイドラインに従い、注射用抗生物質製剤等によるショック等に対する安全対策につき十分に御留意いただくとともに、当該医薬品の副作用を入手した際には、薬事法第77条の4の2第2項の規定に基づき厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告をお願いする。

表 1

抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策について（2004年版概要）

1. 抗菌薬静脈内投与の際の重要な基本的注意事項

抗菌薬によるショック，アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置を取ること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴を必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。

2. アナフィラキシーショックの発現予防のために行わなければならないこと

- 1) 患者の薬剤投与歴およびアレルギー歴に関する問診を十分に行う。
- 2) 抗菌薬に関連するアレルギー歴がある患者の場合
 抗菌薬にショックの既往がある患者については，以下のように判断する。
 i) 当該抗菌薬の投与は禁忌とする。
 ii) 類似抗菌薬の投与は原則禁忌とするが，同じβ-ラクタム系薬でも系統が異なる抗菌薬の皮膚反応試験陰性を確認した上で，慎重に投与することが許容される。ただし，アナフィラキシー発現のリスクが大きいことを認識して対処する。
 抗菌薬にショック以外の過敏症の既往のある患者については，次のように判断する。
 i) 当該抗菌薬の投与は原則禁忌とするが，皮膚反応試験陰性を確認した上で，慎重に投与することが許容される。ただし，アナフィラキシー発現のリスクがあることを認識して対処する。
 ii) 類似の抗菌薬については慎重な投与を行う。
 - ii) および - i) における皮膚反応試験は，プリックテストから始める必要があり，当該注射薬を用いることとする。なお，事前にアレルギー専門医に相談することが望ましい。

3. 投与時の観察

- 1) 投与方法：
 投与開始後は注意深く観察する。
 下記の症状が現れたら，速やかに投与中止し，適切な処置を行う。

即時型アレルギー反応を疑わせる症状

注射局所の反応：注射部位から中枢にかけての皮膚発赤，膨疹，疼痛，搔痒感，
 全身反応：しびれ感，熱感，頭痛，眩暈，耳鳴り，不安，頻脈，血圧低下，不快感，口内・咽喉部異常感，口渇，咳嗽，喘鳴，腹部蠕動，発汗，悪寒，発疹，

4. ショック等の発生時に必要な薬剤例（成人および小児）

- 1) エピネフリン（ポスミン®） アナフィラキシー初期治療薬
- 2) ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ®，など） 副腎皮質ステロイド薬
- 3) マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®） 抗ヒスタミン薬
- 4) アミノフィリン（ネオフィリン®） 気管支拡張薬
- 5) ドパミン（イノパン®，など） 昇圧薬
- 6) 輸液製剤（生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液）

5. ショックの症状と程度

- 1) ショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には，症状に応じて対処する。

	血圧低下	意識障害	気道閉塞症状	症状の程度
軽症	(-)	(-)	(-)	軽度
中等症	(+)	(-)	(±)	中等度
重症	(+)	(+)	(+)	重度

- 2) 呼吸管理が十分に行えない医療施設において，中等症～重症のショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には，出来る限りの対応をしながら，対応可能な施設に速やかに移送する。

6. 救急処置の具体例

1) 自覚および他覚症状の異常がみられたら，速やかに当該抗菌薬の静注を中止する。

2) バイタルサインのチェック，症状と程度をチェックする。

3) 軽症の場合

輸液投与：静脈ルートを確保して，必要な薬剤の使用に備える。

酸素投与：必要に応じて行う。

対症療法：必要に応じて行う。

a. マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注[®]）

b. コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ[®]）

エピネフリン0.1%液（ボスミン[®]）0.2～0.5mgを皮下注：症状の改善がみられない場合に投与

4) 中等症～重症の場合

エピネフリンの投与：

（成人）エピネフリン0.1%液（ボスミン[®]）0.2～1.0mgを皮下注あるいは筋注

あるいは，エピネフリン0.1%液（ボスミン[®]）0.25mgの10倍希釈をゆっくり静注。

効果不十分な場合，5～15分おきに追加投与する。

（小児）エピネフリン0.1%液（ボスミン[®]）0.01mg/kg（最大0.3mg）を皮下注射する。

あるいは，エピネフリン0.1%液（ボスミン[®]）0.01mg/kgの10倍希釈をゆっくり静注。

効果不十分な場合，5～15分おきに追加投与する。

輸液投与：乳酸加リンゲル液など20mL/Kg/時間程度で開始。

* 心不全，腎不全患者や高齢者の場合には適宜減量する。

酸素投与および気道確保：

a. 高濃度（60%以上）の酸素投与。

b. 効果不十分な場合，気管内挿管を行い，100%酸素での人工呼吸に切り替える。喉頭浮腫が強く気管内挿管が不可能な場合は輪状甲状切開を行う。

循環管理：必要に応じて下記の処置を行う。

a. 昇圧剤投与：血圧低下が遷延する際は，ドパミン5～20μg/kg/分を併用する。

ステロイド投与

（成人）コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ[®]） 500mg～1000mg点滴静注

（小児）コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ[®]） 100～200mg点滴静注

* 4～6時間毎に静注

抗ヒスタミン薬

（成人）マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注[®]） 5mg静注

（小児）マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注[®]） 2.5～5mg静注

（平成16年9月 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会作成）

参考文献

- 1) 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会 皮内反応検討特別部会 報告書，日本化学療法学会雑誌，51(8): 497-506 (2003)

2

イレッサ錠250プロスペクティブ調査 (特別調査)調査報告書について

(1) はじめに

ゲフィチニブは、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果とする抗悪性腫瘍剤であり、平成14年7月5日に海外に先駆け我が国で初めて承認された。

ゲフィチニブによる「間質性肺炎」については、承認時より添付文書の「重大な副作用」の項に記載して医療関係者に注意を喚起していたが、同年7月16日の販売から間質性肺炎を含む肺障害が厚生労働省に報告され、これらの症例には投与開始後早期に症状が発現し、急速に進行する症状がみられていたことなどから、同年10月15日に急性肺障害、間質性肺炎について警告に記載するなどの使用上の注意の改訂を行うとともに「緊急安全性情報」を配布し、医療関係者に注意を喚起した。緊急安全性情報が発出された以降、副作用等報告症例は減少したものの、急性肺障害・間質性肺炎が報告されたことから、同年12月25日に医学・薬学等の専門家等からなる「ゲフィチニブ安全性問題検討会」を開催し、以下の更なる適正使用の措置がとられた。

本剤による治療を開始するに当たり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。

企業による医療機関への有効性及び安全性等の適正使用に資する情報提供を徹底すること。

企業による副作用情報の収集に対して医療関係者は協力すること。

肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際して緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。

間質性肺炎が投与初期に発生し、致命的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後4週間は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

間質性肺炎が増悪し、致命的となる症例があるため、急性肺障害及び間質性肺炎、肺線維症又はこれらの疾患の既往歴のある患者を慎重投与とする。

間質性肺炎等発生時の処置が手遅れとならないよう、「服用者向け情報提供資料」を適正に作成し、副作用発現数や死亡例について具体的に記載するなど、患者・家族等に受診を促すよう直接の注意喚起を徹底すること。

承認条件として附された間質性肺炎等の科学的究明等の試験研究を早急に実施するとともに、その原因究明のための専門家による検討会等を設置し、それらの検討結果について逐次報告すること。企業における重篤な副作用情報の収集や医療機関等への情報提供等の実施方法について再検討するとともに、急性肺障害・間質性肺炎の発現危険因子及びハイリスクの患者背景等を明らかにするためのプロスペクティブな調査・分析を行うこと等により、本剤の適正使用を推進すること。

今般、措置の に係るプロスペクティブ調査の結果がまとめられ報告されたので、紹介する。

(2) イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査結果

1) プロスペクティブ調査（特別調査）の概要等

ア) 目的

ゲフィチニブの副作用発現頻度及び危険因子（発生危険因子、予後因子）をできるだけ速やかに明らかにする。

日本人治療抵抗性非小細胞肺癌患者のイレッサ®投与例における治療関連性急性肺障害・間質性肺炎の発現危険因子及び患者背景を調査する。

日本人治療抵抗性非小細胞肺癌患者のイレッサ®投与例における治療関連性急性肺障害・間質性肺炎の発現率を調査する。

皮膚障害（光線過敏症を含む）、肝障害、下痢等の消化器障害等の副作用発現例についても、その発現率を調査する。

イ) 対象患者

手術不能又は再発非小細胞肺癌患者で、本剤が初めて使用された症例

ウ) 観察期間

本剤投与開始時より8週間

エ) 調査方式

中央登録方式

オ) 実施期間及び調査対象症例数

調査期間 : 平成15年6月～平成16年3月

登録期間 : 平成15年6月～平成15年12月

調査対象症例数 : 3,000例

2) プロスペクティブ調査（特別調査）の結果

ア) 概要

契約施設数 : 698施設（841診療科）

契約症例数 : 5,147例

登録症例数 : 3,354例

調査票収集症例数 : 3,350例

安全性評価対象症例数 : 3,322例

有効性評価対象症例数 : 3,243例

イ) 安全性

副作用

安全性評価対象症例3,322例のうち、1,867例(3,194件)に副作用が認められた。副作用の発現率は、56.2%であった。

主な副作用は、発疹568件(17.1%)、肝機能異常369件(11.1%)及び下痢367件(11.1%)であった。それ以外の副作用はいずれも5.0%未満の発現頻度であった。また、光線過敏症について、本調査では報告がなかったが、本調査前に3例報告されている。

重篤な有害事象

安全性評価対象症例3,322例のうち、本剤との因果関係の有無にかかわらず、本剤の投与中・後に発現した好ましくない、あるいは意図しない兆候、症状又は病気である有害事象のうち重篤なものが462例(622件)に認められた。重篤な有害事象の発現率は、13.9%であった。

主な重篤な有害事象は、間質性肺疾患149件(4.5%)、肺炎55件(1.7%)、肺障害37件(1.1%)、肝機能異常34件(1.0%)、下痢13件(0.4%)、腎機能障害11件(0.3%)及び肝障害10件(0.3%)であった。それ以外の重篤な有害事象はいずれも0.3%未満の発現頻度であった。

急性肺障害・間質性肺炎

安全性評価対象症例3,322例に対する急性肺障害・間質性肺炎の発現率は、主治医判定では6.5%(215例/3,322例)[95%信頼区間(以下,CI):5.7-7.4%]であった。判定委員会による個別の症例記録とX線又はCT画像を総合的に評価した結果に基づく急性肺障害・間質性肺炎の発現率は5.8%(193例/3,322例)であった。また、判定委員会の評価を踏まえた発現症例中の死亡率は38.9%(75例/193例)、安全性評価対象症例中の死亡率は2.3%(75例/3,322例)であった。

3) 急性肺障害・間質性肺炎に関する考察

急性肺障害・間質性肺炎の診断は必ずしも容易ではなく、様々な他の疾患や障害が含まれている場合がある。本調査では、主治医より報告を受けた急性肺障害・間質性肺炎発現症例のうち画像が入手できた140例を対象に放射線診断専門家、臨床腫瘍学専門家及び呼吸器内科専門家より構成される判定委員会で検討を行った。

ア) 発現率

本調査では、主治医判定における急性肺障害・間質性肺炎の発現率は6.5%(215例/3,322例)であった。判定委員会の評価により、215例のうち22例は急性肺障害・間質性肺炎が否定されたことから、この22例を除いた場合の急性肺障害・間質性肺炎の発現率は5.8%(193例/3,322例)となる。これらの数値は、今まで知られている調査で報告されている数値(1.6%-11.8%)と大きな差異はない。

イ) 発現因子

本調査においては多変量解析の結果、PS2以上の症例[PS1以下に対するPS2以上の症例 ハザード比推定値(以下,HR)=2.15,95%CI:1.44-3.21,p<0.001]、喫煙歴を有する症例[喫煙歴無に対する有の症例 HR=1.99,95%CI:1.25-3.16,p=0.004]、本剤投与開始時に間質性肺疾患を合併している症例[本剤投与開始時に間質性肺疾患の合併無に対する有の症例 HR=2.50,95%CI:1.18-5.28,p=0.016]、化学療法歴を有する症例[化学療法歴無に対する有の症例 HR=1.79,95%CI:1.05-3.04,p=0.032]で発現率が高くなることが示唆された。これらの発現因子は、今までに報告されている他の調査と同様のもののほか、化学療法歴については、本調査で初めて示唆された発現因子

である。

ウ) 予後不良因子 (転帰死亡)

予後不良因子 (転帰死亡) については、男性の症例 [男性に対する女性の症例 HR = 0.27 , 95% CI : 0.11 - 0.69 , p = 0.006] , PS2以上の症例 [PS1以下に対するPS2以上の症例 HR = 2.32 , 95% CI : 1.14 - 4.73 , p = 0.020] で、死亡に至る確率が高いことが示唆された。

エ) 今回見出された発現因子及び予後不良因子 (転帰死亡) について

これらの因子は本剤使用時におけるさらなる安全性確保にとって非常に有益な知見であると考えられる。一方、そのいくつかは肺癌の発現因子であるといわれているものと同様であること、本調査は本剤投与例のみを対象とした調査であったこと、さらには予後不良因子 (転帰死亡) に関しては検討症例数が101例と少数であったことから、本調査結果をもって、これらの危険因子が本剤に特異的なものであると断定することは困難である。

オ) 血中濃度

本剤の定常状態におけるトラフ血中濃度と急性肺障害・間質性肺炎の発現に、関連性はみられなかった。

(3) プロスペクティブ調査結果に基づく安全対策

急性肺障害・間質性肺炎に関する発現因子及び予後不良因子についてはPS = 2 以上の症例が検証されているが、更に、PS別に検討すると全身状態の悪化とともに急性肺障害、間質性肺炎の発現率及び死亡率が上昇する傾向があったことから、「使用上の注意」の改訂を行った。

[警告] の項に、「急性肺障害、間質性肺炎による致死的な転帰をたどる例は全身状態の良悪にかかわらず報告されているが、特に全身状態の悪い患者ほど、その発現率及び死亡率が上昇する傾向がある。本剤の投与に際しては患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。」を追記した。

[慎重投与] の項に、「全身状態の悪い患者」を追記した。

(4) 最後に

本調査結果から、発生頻度やリスクファクターがある程度明らかになったが、早期に発見し、適切な措置をとることが患者の予後をよくすることは言うまでもない。添付文書を熟読し、適正使用に努めてもらいたい。特に、投与開始から4週間は原則入院又はそれに準ずる管理を行うとともに、患者に自覚症状について説明し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な措置を行うことを願います。

また、本剤による間質性肺炎等の副作用を入手した際には、薬事法第77条の4の2第2項の規定に基づき、厚生労働省医薬食品局安全対策課への報告をお願いするとともに、薬事法第77条の3第2項に基づき企業が行う適正使用情報の収集へのご協力をお願いする。

3

血糖検査用グルコースキットの 安全対策について

(1) はじめに

糖尿病の治療は、合併症の発症を抑制するためにも食事療法、運動療法及び薬物療法による血糖コントロールが基本である。血糖コントロールの指標としては、血糖値やHbA_{1c}が測定されるが、近年、簡易血糖自己測定器の開発により自宅でも血糖検査が行われるようになってきている。

今般、簡易血糖自己測定器を使用した患者で、低血糖を発症した症例等が報告されたことから、その原因等の分析を行い、安全対策として添付文書の改訂を行ったので紹介する。

(2) 血糖測定の種類と原理

現在、血糖測定に用いられている方法としては、グルコース脱水素酵素 (GDH) 法、ヘキソキナーゼ (HX) 法、グルコースオキシダーゼ (GOD) 法などがある¹⁾。GDH法には、補酵素としてピロロキノリンキノン (PQQ)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) 又はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸 (NADP) を使用したのがあり、いずれのGDH法もGDHが β -D-グルコースをD-グルコノ- β -ラクトンに変換し、それぞれの補酵素を還元することを利用した測定法である。具体的には、 β -NAD(P)Hの吸光度の測定、酸化還元反応時の生じた電流の測定、還元されて変色した物質の吸光度の測定等の原理により、グルコース濃度を測定するものである (図 1)。



図 1 測定原理

(3) 報告された症例

2004年6月以降に、簡易血糖自己測定器を使用した患者で低血糖等を起こしたとする症例が、医薬関係者から2例、企業から1例報告された。

症例の概要を表1に紹介する。

表1

No.	症例の概要
1	マルトース含有輸液を投与中の患者の血糖値を簡易血糖自己測定器を用い測定し、その値に基づきインスリン投与したところ、結果的に過量投与となり意識障害を伴う低血糖を示した。低血糖状態はブドウ糖の投与により回復した。 当該施設の中央検査部での測定値と比較すると、100mg/dL前後の高値を示していた。
2	経静脈栄養輸液を投与中の患者の同じ血液を、簡易血糖自己測定器で測定すると557mg/dLであり、自動分析機器で測定すると187mg/dLであった。
3	外科手術においてマルトース輸液を投与された可能性がある患者であり、実際（検査室測定11mg/dL）より高値（164mg/dL）を示した。

(4) 検討した事項等

まず、報告された症例について使用された血糖検査用グルコースキットを調べたところ、いずれもGDH法を測定原理とする血糖検査用グルコースキットが使用されていた。次に使用されている補酵素に注目したところ、いずれもPQQを使用しているものであった。

PQQを補酵素としGDH法を測定原理とする血糖測定キット（表2）の添付文書には、「妨害物質」の項等にマルトース、イコデキストリン、ガラクトース又はキシロースを多く含んだ検体を測定した場合には、実際の血糖値より高い値を示すことは既に記載されており²⁾、今般の報告事例は、当該キットを使用することに起因した可能性が高いと考えられた。

一方、同じ測定原理であるGDH法のうち補酵素としてNAD及びNADPを使用している血糖検査用グルコースキットについては、これまで、特にマルトース等の糖類による影響については知られていないところであるが、GDH法におけるマルトース等による測定値への影響が補酵素の違いによるものか確認するため、各製品に種々の糖類を添加した検体を用いて測定した。測定の結果、補酵素としてNAD及びNADPを用いている血糖測定法では、測定値に影響はないことが確認された（表3）。

表2 主な血糖測定試薬(PQQを補酵素とするグルコース脱水素酵素法)一覧表 (社)日本臨床検査薬協会

	試薬販売名	測定原理	酵素名	補酵素名	製造(輸入)会社名	該当機器名	製造(輸入)会社名
1	フリースタイルキッセイセンサー	GDH電極法	GDH	PQQ	ニプロ(株)	フリースタイルキッセイメーター	ニプロ(株)
2	ニプロフリースタイルセンサー	GDH電極法	GDH	PQQ	ニプロ(株)	ニプロフリースタイルメーター	ニプロ(株)
3	アキュチェックコンパクトドラム	GDH比色法	GDH	PQQ	ロシュ・ダイアグノスティックス(株)	アキュチェックコンパクト	ロシュ・ダイアグノスティックス(株)
4	アキュチェックアクティブスティック	GDH比色法	GDH	PQQ	ロシュ・ダイアグノスティックス(株)	アキュチェックアクティブ	ロシュ・ダイアグノスティックス(株)
5	アドバンテージテストストリップS	GDH電極法	GDH	PQQ	ロシュ・ダイアグノスティックス(株)	アキュチェックコンフォートアドバンテージアドバンテージ	ロシュ・ダイアグノスティックス(株)
6	グルテストNeoセンサー	GDH電極法	GDH	PQQ	松下寿電子工業(株)	グルテストNeo	松下寿電子工業(株)
7	Gセンサー	GDH電極法	GDH	PQQ	松下寿電子工業(株)	グルコカードGメーター	松下寿電子工業(株)
8	GASTAT-miniセンサーカードグルコース測定用	GDH電極法	GDH	PQQ	(株)テクノメディカ	GASTAT-mini用センサーカード(多項目同時測定)	(株)テクノメディカ

注) GDH: グルコース脱水素酵素, PQQ: ピロロキノリンキノン

2004年9月現在

表3 交差反応性試験結果(グルコース溶液に各糖類を添加した場合における血糖測定値への影響)

生理食塩水添加	糖添加濃度(mg/dL)	無添加	マルトース添加					ガラクトース添加				
			0	120	240	360	480	600	60	120	180	240
試薬	補酵素	測定結果(平均値: mg/dL)						測定結果(平均値: mg/dL)				
A	NAD	97	97	98	97	98	97	97	97	96	97	97
B	NAD	97	97	97	98	98	97	97	97	98	97	97
C	NAD	98	98	100	99	99	99	98	99	99	99	99
D	NAD	96	97	97	97	96	97	97	98	96	96	96
E	NAD	98	98	100	99	99	99	100	99	99	99	100
F	NADP	97	98	97	98	98	98	98	98	98	98	98
G	NAD	99	99	99	98	100	99	97	98	99	100	98
H	NAD	165	165	164	167	168	168	166	169	163	166	164
I	PQQ	104	159	205	257	294	337	156	211	252	286	343

生理食塩水添加		無添加	キシロース添加				
糖添加濃度 (mg/dL)		0	40	80	120	160	200
試薬	補酵素	測定結果 (平均値 : mg/dL)					
A	NAD	97	99	103	105	107	110
B	NAD	96	100	103	105	107	110
C	NAD	99	101	103	105	107	109
D	NAD	97	97	97	96	97	98
E	NAD	99	99	99	100	100	100
F	NADP	98	99	98	98	98	98
G	NAD	99	103	109	116	119	125
H	NAD	164	162	162	165	170	172
I	PQQ	100	133	153	188	239	258

生理食塩水添加		無添加	マルトトリオース (G3) 添加					マルトテトラオース (G4) 添加				
糖添加濃度 (mg/dL)		0	60	120	180	240	300	60	120	180	240	300
試薬	補酵素	測定結果 (平均値 : mg/dL)						測定結果 (平均値 : mg/dL)				
A	NAD	97	96	96	97	97	96	97	97	98	97	97
B	NAD	96	97	98	97	97	98	99	97	97	97	98
C	NAD	99	99	100	99	98	98	100	99	99	99	99
D	NAD	96	98	97	97	97	97	96	97	98	97	96
E	NAD	98	99	99	99	99	100	100	99	100	99	100
F	NADP	98	98	97	98	98	98	99	98	99	98	98
G	NAD	99	99	98	99	99	99	99	99	98	100	100
H	NAD	160	159	158	164	159	161	159	162	163	160	170
I	PQQ	101	123	142	164	180	198	119	130	145	155	170

生理食塩水添加		無添加	マルトペンタオース (G5) 添加					マルトヘキサオース (G6) 添加				
糖添加濃度 (mg/dL)		0	60	120	180	240	300	60	120	180	240	300
試薬	補酵素	測定結果 (平均値 : mg/dL)						測定結果 (平均値 : mg/dL)				
A	NAD	96	97	97	97	97	97	97	97	97	97	98
B	NAD	97	96	97	97	97	98	97	97	97	97	98
C	NAD	99	99	99	99	99	100	99	99	99	99	99
D	NAD	97	96	97	97	97	96	96	96	97	97	96
E	NAD	98	99	99	98	99	100	99	99	100	98	99
F	NADP	98	99	99	99	98	99	98	99	99	98	98
G	NAD	99	99	100	98	99	100	99	99	99	99	100
H	NAD	163	164	163	163	167	164	165	162	164	165	163
I	PQQ	102	111	119	131	139	150	110	117	125	134	145

注) グルコース濃度として97mg/dL。ただし、Hは全血サンプルで測定するために校正されているため、水溶液サンプルでのグルコース測定値は高値になっている。

注) IはPQQを補酵素とするグルコース脱水素酵素 (EC1.1.5.2) を用いた測定システムである。

(5) 安全対策

GDH法を測定原理としている血糖検査用グルコースキットのうち補酵素にNAD及びNADPを使用しているものを除いたものの添付文書を確認したところ、いずれもマルトース等による血糖測定値に対する影響は記載され、一定の注意喚起はされているものと考えられたが、上記の症例報告及びGDH法での補酵素の測定値への影響に関する検討結果を踏まえ、より一層の注意を喚起するため、当該キットの添付文書の〔警告〕の項に次の事項を追記することとした。

実際の血糖値より高い値を示すため、以下の患者には使用しないでください。

- ・マルトースを含む輸液等を投与中の患者
- ・イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者
- ・ガラクトース負荷試験を実施中の患者
- ・キシロース吸収試験を実施中の患者

また、マルトース含有輸液等の添付文書についても、「臨床検査結果に及ぼす影響」の項に、当該キットを用いた血糖測定ではマルトースが測定結果に影響を与え、実際の血糖値よりも高値を示す場合があることから、本剤を投与されている患者の血糖値の測定には、マルトースの影響を受ける旨の記載がある血糖測定用試薬及び測定器は使用しない旨を記載した。

なお、当該キットを試薬として使用する血糖測定器の添付文書についても、同様な改訂を行った。

(6) 最後に

近年、在宅医療も進み、今後、在宅において、腹膜透析を行ったり、点滴治療を行う場合も多くなると思われる。在宅治療等の糖尿病患者において、腹膜透析、点滴治療中に自己血糖を測定する場合には、血糖検査用グルコースキットとしてGDH法（補酵素としてNAD及びNADPを使用しているものを除く）を測定原理とするものを使用すると、実際の血糖値より高値を示すことから、当該キットの使用は避けるべきである。

また、簡易血糖自己測定器は、元来、医師の指導のもと糖尿病患者が自宅等で自己血糖を測定するために使用するものであるが、簡易に測定できることから、緊急時や輸液等の処置施行時に使用する事例も見受けられる。簡易血糖自己測定器は、あくまでも日々の血糖値コントロールを把握することを目的として使用するものであり、緊急時や輸液等の処置施行時は自動分析機器等で測定した血糖値を基に対処していただきたい。

参考文献

- 1) 瀧本順三郎：糖尿病診断のための検査法 血糖，Medical Technology，30（13）：1478-1479（2002）
- 2) 佐野俊一他：わが国で使用される血糖自己測定器に及ぼすマルトース類の影響について，プラクティス，21（1）：91-96（2004）