

## 薏苡仁湯？薏苡仁糖？

薏苡仁(ヨクイニン)「トウ」と聞けば、薬剤師は漢方薬の「薏苡仁湯」を想像するわけですが、八代には「薏苡仁糖」というお菓子があるので、ちょっと驚きました。湯と糖の違い。



薏苡仁(ヨクイニン)とは、ハトムギのことで、身近で一番見るのは「はと麦茶」ですかね。ハトムギ(イネ科)を焙じたものがハトムギ茶で、ハトムギの種皮を取り除いた種子は、日本薬局方収載の生薬である「ヨクイニン」になるわけです。

ハトムギの名前の由来は、想像通り、「鳩が好んで食べる麦」のようです。

民間療法として「滋養強壮、美肌、いぼ取り」は江戸時代から使われていて、今でも化粧品系では「保湿、美白、肌荒れ防止」あたりで宣伝されています。入浴剤もあるかな。

漢方薬の薏苡仁湯では、ハトムギ単独ではなく、麻黄(マオウ)、当帰(トウキ)、蒼朮(ソウジュツ)、薏苡仁(ヨクイニン)、桂皮(ケイヒ)、芍薬(シャクヤク)、甘草(カンゾウ)の配合剤です。

芍薬甘草といえは痛みの漢方で知られていますし、麻黄や桂枝は葛根湯などの成分で血の巡りを改善、蒼朮は利尿剤ですから、漢方的には「水の滞留による痛みを取る」という解釈になり、西洋医学的には「関節痛や筋肉痛、神経痛」みたいな感じで、美肌ではなさそうです。

もちろん、ヨクイニン単独の錠剤も販売されていて、「肌荒れ、いぼ」が目印。

医療用のヨクイニン錠の効能は「青年性扁平疣贅、尋常性疣贅」、ウイルス性の疣贅(いぼ)に効くとされています。

さて、八代の「薏苡仁糖」は肥後とはむぎ会日月亭という所が作っているようで、2022年3月には農林水産省大臣官房長賞を取っていますね。江戸時代の細川忠興公が作らせた伝統のお菓子だそうで。

食べてみましたが、美味かったです。

八代の方は肌がきれいになるw



## CONTENT

Page2

2022. 8

No. 310

## DRUG SAFETY UPDATE

医薬品安全対策情報

- ・ゾピクロン(アモバン)、エスゾピクロン(ルネスタ)、ゾルピデム(マイスリー)、トリアゾラム(ハルシオン)
- ・バベンチオ、イミフィンジ、ベルケイド
- ・ヌバキソピッド
- ・イオパミロン、オムニパーク、イオメロン

Page3~5

医薬品・医療機器等  
安全性情報Pharmaceuticals  
and  
Medical Devices  
Safety Information  
No.394

厚生労働省医薬・生活衛生局

- ・医薬品による薬剤性間質性肺疾患に関するゲノム研究について
- ・ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、エスゾピクロン及びトリアゾラムの使用上の注意改訂について

Page6

薬事委員会報告  
ダイジェスト

**重要** 速やかに改訂添付文書を作成します

## ゾピクロン(アモバン) 112 催眠鎮静剤、抗不安剤 エソゾピクロン(ルネスタ) ソルピデム(マイスリー)

改訂箇所	改訂内容
[2.禁忌] 追記	本剤により睡眠随伴症状(夢遊症状等)として異常行動を発現したことがある患者[ <u>重篤な自傷・他傷行為、事故等に至る睡眠随伴症状を発現するおそれがある。</u> ]
[11.1重大な副作用]一部改訂	精神症状、意識障害: 幻覚、せん妄、錯乱、悪夢、易刺激性、攻撃性、異常行動等があらわれることがある。 一過性前向き健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等):

## トリアゾラム(ハルシオン) 112 催眠鎮静剤、抗不安剤

改訂箇所	改訂内容
[2.禁忌] 一部改訂 追記	次の薬剤を投与中の患者: イトラコナゾール、 <u>ポサコナゾール</u> 、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール、ミコナゾール、HIVプロテアーゼ阻害剤(インジナビル、リトナビル等)、エファビレンツ、テラプレビル 本剤により睡眠随伴症状(夢遊症状等)として異常行動を発現したことがある患者[ <u>重篤な自傷・他傷行為、事故等に至る睡眠随伴症状を発現するおそれがある。</u> ]
[10.1併用禁忌]	<u>ポサコナゾール(ノクサフィル)</u> : 相互の添付文書で禁忌記載
[11.1重大な副作用]一部改訂	精神症状: 刺激興奮、錯乱、攻撃性、幻覚、妄想、激越等があらわれることがある。 一過性前向き健忘、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等):

## アベルマブ(バベンチオ点滴静注) 429 その他の腫瘍用薬 デュルバルマブ(イミフィンジ点滴静注)

改訂箇所	改訂内容
[11.1重大な副作用]追記	<u>脳炎</u>

## ボルテゾミブ(ベルケイド) 429 その他の腫瘍用薬

改訂箇所	改訂内容
[11.1重大な副作用]追記	<u>ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー</u>

## ヌバキシッド筋注(SARS-CoV-2ワクチン) 631 ワクチン類

改訂箇所	改訂内容
[11.1重大な副作用]追記	<u>心筋炎、心膜炎が報告されているため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状(胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等)が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</u>

## イオパミドール(イオパミロン注) 721 X線造影剤 イオヘキソール(オムニパーク注) イオメプロール(イオメロン注)

改訂箇所	改訂内容
[11.1重大な副作用]追記	<u>アレルギー反応に伴う急性冠症候群</u>

## 医薬品による薬剤性間質性肺疾患に関するゲノム研究について

### 1. はじめに

医薬品の副作用の中でも、本来期待する薬理作用に基づかないものは、その発症予測が一般に難しく、治療を必要とする場合が多い傾向にあります。一方、発症に関連するゲノム情報の探索により、これら副作用の発症を予測しうる可能性がいくつかの副作用について、平成16年頃から報告されてきました。厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所は、これらゲノム情報を活用した予測・予防型の副作用安全対策を実現するため、皮膚障害(スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群(SJS))及び中毒性表皮壊死融解症(TEN))、横紋筋融解症(筋障害)、間質性肺疾患に関して、副作用発症患者のゲノム試料及び臨床情報を収集し、その解析を行い安全対策へ活用するべく研究を行っています。令和4年3月末までに、皮膚障害では346例、横紋筋融解症(筋障害)では265例、間質性肺疾患では287例を収集しました。またSJS/TENに関する解析結果を本情報372号にて、横紋筋融解症(筋障害)に関する解析結果を本情報361号にて、それぞれ報告しています。本項では、間質性肺疾患研究の状況と成果について紹介します。

### 2. 薬剤性間質性肺疾患について

剤性肺疾患の診断基準は、日本呼吸器学会の委員会から公表されており、1)原因となる薬剤の摂取歴がある、2)薬剤に起因する臨床病型の報告がある、3)他の原因疾患が否定される、4)薬剤中止により病態が改善する、5)再投与により増悪する、となっております。従って、特異的な診断方法はなく、身体所見、画像所見、KL-6やSP-D等の臨床検査値、感染症等の鑑別診断等により、主に呼吸器専門医によって総合的に診断されます。いくつかの薬剤については、日本における頻度が海外よりも高く、レフルミドで100倍以上、ブレオマイシンで50倍以上、ゲフィチニブやボルテゾミブで10倍以上、エルロチニブで5倍以上と報告されています。

薬剤性間質性肺疾患に罹患すると、肺胞壁の炎症や間質の線維化により、呼吸困難や咳(特に乾性咳嗽)が認められます。特に間質性肺炎では、胸部CT、特に高解像度CTが診断に有用であり、肺の病理所見に基づき、すりガラス様等の陰影やその分布等に関し多彩な画像所見を示します。例えば、びまん性肺胞傷害、器質化肺炎、非特異性間質性肺炎等のパターンを示し、一人の患者で複数のパターンを示すことがあり、また同じ医薬品でも異なるパターンを示すことがあります。薬剤による間質性肺疾患の発症機序は不明ですが、一般的には、医薬品による直接的な細胞障害作用と免疫学的な機序による障害作用が考えられております。前者では、投与量依存的な発症が認められており、代表的な医薬品としてはアミオダロンやブレオマイシンが知られています。

薬剤性間質性肺疾患の被疑薬としては、平成28年度及び同29年度では、ニボルマブ(遺伝子組換え)やペムブロリズマブ(遺伝子組換え)という免疫チェックポイント阻害薬、エベロリムスやテムシロリムスというmTOR阻害薬、ゲフィチニブやエルロチニブ塩酸塩等のチロシキナーゼ阻害薬、その他ではパクリタキセル(アルブミン懸濁型)、ドセタキセル水和物、ゲムシタビン塩酸塩等、抗悪性腫瘍薬が多く報告されています。さらに、アミオダロン塩酸塩(抗不整脈薬)、アピキサバン(抗凝固薬)等が挙げられ、薬効群としては他に抗リウマチ薬、解熱鎮痛消炎薬、降圧薬等が報告されています。投与開始から発症までの期間としては、3ヶ月以内が多くなっております。医薬品副作用被害救済制度(抗悪性腫瘍薬等は対象外)における平成25～29年度の給付決定件数としては、多い順から漢方製剤、解熱鎮痛消炎剤、他に分類されない代謝性医薬品、消化性潰瘍用剤となっています。漢方製剤による間質性肺炎については、平成10年に本医薬品等安全性情報で取り上げられており、1996年から2015年までの文献レビューでは、多い順から小柴胡湯、柴苓湯、清心蓮子飲、防風通聖散が報告されていました。

治療法としては、まず被疑薬の中止が必要であり、低酸素血症を示す中等症の症例では、ステロイドの投与が、さらに重症の呼吸不全を示す症例ではメチルプレドニゾロンのパルス療法等の大量ステロイド投与が行われます。

### 3. 薬剤性間質性肺疾患に関するゲノム研究について

薬剤性間質性肺疾患の患者におけるリスク因子としては、既存の間質性病変が知られており、その他としては高齢、男性、喫煙等が報告されていることに加え、日本人での報告が多いことから、何らかの遺伝的素因が関連している可能性が示唆されています。

### 3.1 ゲフィチニブ研究の結果

2002年に販売が開始されたゲフィチニブに関しては、当初、投与された非小細胞肺癌患者において間質性肺疾患が多く報告されました。あるコホート内症例対照研究では、他の抗がん剤治療に比して、ゲフィチニブ投与は間質性肺疾患のリスク因子とされ、さらにWHO performance statusが2以上、喫煙、既存の間質性肺疾患等が因子として挙げられました。また、日本人の非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブによる間質性肺疾患発症に関して、約50万種の遺伝子多型を網羅的に解析する研究が行われました。52例の発症者及び139例の非発症者を対象に症例対照研究を行って選定したp値が低い上位67種の遺伝子多型について、さらに28例の発症者及び55例の非発症者の群を用いて検証が行われましたが、多重性補正後も統計学的に有意に関連する遺伝子多型は認められなかったと報告されております。

### 3.2 国立医薬品食品衛生研究所での解析結果

信州大学との共同研究として、日本人における薬剤性間質性肺疾患発症とHLA型との関連を明らかにすることを目的に解析を行いました。まず探索群として、国立医薬品食品衛生研究所にて収集された、臨床的に薬剤性間質性肺疾患と診断された患者177例及び健康成人3,002例について、HLA-A、-B、-C、-DRB1の遺伝子解析を行い、有意な頻度差を示すHLA型を探索する症例対照研究を行いました。その結果、HLA-DRB1\*04:05との有意な関連が認められました(検出DRB1型数を用いた多重性補正後の $p = 0.043$ )。この関連は、検証群として用いた、薬剤性間質性肺疾患患者55例と健康成人201例(いずれも信州大学で収集)でも認められました(但し、多重性の補正はしていません)。またこの関連は、本HLA型がリスク因子である関節リウマチ患者を除いた症例集団の解析でも認められると共に、化学薬品による薬剤性間質性肺疾患発症について関連が見られ( $p = 1.7 \times 10^{-4}$ )、タンパク質医薬品による症例では認められませんでした。各国における頻度情報を検討した結果、米国や欧州各国に比して、HLA-DRB1\*04:05の頻度は、パプアニューギニアやフィリピン同様、日本で非常に高いこと(保有者頻度: 0.253)が明らかとなり、本HLA型の高い保有者頻度が、薬剤性間質性肺疾患の日本人における高い発症率の説明因子の一つである可能性が考えられました。今後は、症例数を増やして、医薬品別の解析を行う必要があると考えております。

### 4. おわりに

薬剤性間質性肺疾患に関しては、発症頻度が高いとされる日本人での解析事例(症例数)に関しても論文報告は非常に少なく、より多くの症例を収集してゲノム解析を行い、臨床応用に向けた基盤情報を取得することが、「予測・予防型の副作用安全対策」につながると考えられます。上記の様に、国立医薬品食品衛生研究所では、日本製薬団体連合会、医薬品医療機器総合機構、各製造販売企業、医療関係者及び患者の協力を得てゲノム研究を行っています。本研究の対象となる3種の副作用の発現頻度は、いずれも低いものの致命的となるおそれがあり、また、国や地域により異なる発症関連因子が報告されていることから、発生予測に有用な解析結果を得るためには、日本人におけるこれらの副作用の発現例の情報収集が非常に重要だと考えています。

医薬関係者におかれましては、より一層の知見集積による予測・予防型の対策進展のため、医薬品の使用後に、間質性肺疾患、横紋筋融解症、又は皮膚障害(SJS/TEN)を発症した症例が認められた場合には、医薬品医療機器総合機構又は被疑薬の製造販売業者へ情報提供いただくとともに、引き続き、国立医薬品食品衛生研究所にご連絡をいただくなど、本研究へのご協力もよろしくお願い致します。

## ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、エスゾピクロン及びトリアゾラムの使用上の注意改訂について

### 1. はじめに

ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、エスゾピクロン及びトリアゾラムは、超短時間作用型ベンゾジアゼピン受容体作動薬であり、ゾルピデム酒石酸塩は「不眠症(統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症は除く)」、ゾピクロン及びトリアゾラムは「不眠症、麻酔前投薬」、エスゾピクロンは「不眠症」を効能・効果とする医薬品です。ゾルピデム酒石酸塩は2000年12月、ゾピクロンは1989年6月、エスゾピクロンは2012年4月、トリアゾラムは1983年4月より製造販売が開始されています。

ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン及びトリアゾラムについては、米国において睡眠剤による睡眠随伴症状等の注意喚起について添付文書が全般的に改訂されたことから、その内容及び本邦における副作用報告の状況を踏まえ一層の注意を促すために、2007年6月に警告等に睡眠随伴症状の発現を注意喚起する改訂が行われています。エスゾピクロンについては、2012年1月の承認時より警告等で睡眠時随伴症状の注意喚起をしています。

今般、これら不眠症治療薬による睡眠随伴症状の既往歴のある患者へ更なる安全対策措置が必要と判断し、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂を指示しましたので、その内容等について紹介します。

## 2. 経緯

米国FDAにて、非ベンゾジアゼピン系薬剤について複雑な睡眠行動既往患者への使用は禁忌とする、また複雑な睡眠行動により死亡を含む重篤な傷害を負う又は負わせる危険がある旨を注意喚起するという措置がとられたことから、製造販売業者より本邦においても睡眠随伴症状の既往歴のある患者への使用を禁忌とする旨の相談が申し込まれました。

これら改訂相談について、海外措置状況及び国内副作用報告状況をふまえ、「不眠症」の効能・効果を有する超短時間作用型ベンゾジアゼピン受容体作動薬について、本邦における電子化された添付文書（以下、「電子添文」という。）改訂の必要性を検討しました。

## 3. 検討内容について

睡眠随伴症状の薬理的発現メカニズムに関する公表文献及び国内症例の集積状況等を調査した結果、以下の点から、厚生労働省はゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン及びトリアゾラムの製造販売業者に対し、2022年7月に「本剤により睡眠随伴症状（夢遊症状等）として異常行動を発現したことがある患者」への使用を禁忌とするよう使用上の注意改訂の指示をしました。

- ・ 薬剤による睡眠随伴症状の既往歴のある患者では再発の危険性は排除できず、二次的に発現し得る重篤な自傷・他傷、事故の可能性は予測困難であり、また副作用発現時に意識がない又は意図的制御が及ばないと考えられる。
- ・ 薬剤の減量や発生時の制御に確実性はなく、現状被疑薬の中止が睡眠随伴症状再発の可能性を回避できる最善策とされている。
- ・ 睡眠随伴症状関連の国内症例が集積している。
- ・ 半減期等の薬理特性より睡眠随伴症状を発現しやすいとの報告がある。また、エスゾピクロンについては、睡眠随伴症状関連の国内症例の集積がないこと等を考慮し、厚生労働省はエスゾピクロンの製造販売業者に対し、「本剤により睡眠随伴症状（夢遊症状等）として異常行動を発現したことがある患者」には投与の中止を検討するよう「慎重投与」の項（新記載要領に基づく場合は「特定の背景を有する患者に関する注意」の項）にて注意喚起するよう、指示しました。

## 4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、以下の①～④について十分にご留意ください。

- ① ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、エスゾピクロン又はトリアゾラムの処方又は調剤時には、過去にこれらの薬を使用した後に、睡眠随伴症状としての異常行動を起こしたことがないか（周囲からの指摘がなかったか、覚醒前後で物が散乱している等状況が変わっていたことがなかったか等）を患者様やそのご家族にご確認ください。
- ② ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン又はトリアゾラムを使用し、睡眠随伴症状としての異常行動が認められた場合には、その医薬品の使用を中止してください。
- ③ エスゾピクロンを使用し、睡眠随伴症状としての異常行動が認められた場合には、使用の中止を検討してください。
- ④ ゾルピデム酒石酸塩、ゾピクロン、エスゾピクロン又はトリアゾラムを使用する患者様に、異常行動が重篤な自傷・他傷行為、事故等に至るおそれがある旨をご説明ください。なお、睡眠随伴症状が起こった場合は速やかに医師等へ連絡するよう患者様にご指導ください。

### 睡眠随伴症状としての異常行動の例

- ・ 屋内や屋外を歩き回る
- ・ 車を運転する
- ・ 料理や食事をする
- ・ 電話をかける
- ・ 暴れたり大声を出したりする

など

\* 異常行動の多くは、医薬品の使用後、完全に覚醒しないままこれらの行動を行い、翌日、その行動を記憶していません。

また、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、電子添文をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き適正使用にご協力をお願いいたします。

【新規仮採用申請薬】

サムタス点滴静注用8mg(トルバプタンリン酸エステルナトリウム:大塚)1160円

【効】ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

シングリックス筋注用(乾燥組換え帯状疱疹ワクチン:グラクソ)薬価なし

【効】帯状疱疹の予防

ヘパリンNa透析用カテーテルロック用1,000単位/mLシリンジ5mL「ニプロ」303円

【効】静脈内留置ルート内の血液凝固の防止

【緊急購入申請薬】

アピドラ注100単位/mL(インスリン グルリジン:サノフィ)304円/mL

【効】インスリン療法が適応となる糖尿病

アルプロスタジルアルファデクス注射用20 $\mu$ g「タカタ」309円

【効】振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善並びに末梢循環・神経・運動機能障害の回復等、添付文書参照

レベスティブ皮下注用3.8mg(テデュグルチド:武田)79302円

【効】短腸症候群

【院外処方申請】

ザガーロカプセル0.1mg(デュタステリド:グラクソ)薬価なし

【効】男性における男性型脱毛症

レイボー錠50mg/レイボー錠100mg(ラスミジタン:リリー/第一三共)324.7/570.9円

【効】片頭痛

【名称変更・製造中止・出荷問題・後発等の対応】

- ・ポリコナゾール錠(655.5円)供給なし→先発のブイフェンド200mg錠(1761.8円)へ
- ・フィルグラスチム75・300(持田)製造中止→同富士薬品の「F」(2510・6522円)へ変更(同額)
- ・イトラコナゾール内用液:ファイザー→VTRSへメーカー変更
- ・ピソノテープ4mg:アステラス→TEへメーカー変更
- ・セフカペン100mg錠:サワイ→TSWへ変更
- ・ミグトールOD50mgトーフ(10.8円)供給なし→同サワイ(10.8円)へ
- ・テイコプラニン200mg(武田テバ\*:1591円):400mgが入手困難となり代替購入
- ・カプトプリル25mgSW入手不可→12.5mgSW(5.7円)購入、カプトリル試験(原発アルドステロン症)
- ・オルガラン(ダナパロイド)1250単位:日本での事業中止
- ・タフマックE販売中止
- ・マキシピーム1g(432円)販売中止→セフェピム1g「サンド」(395円)

後発品について:後発品の供給ストップにより比率が大いに下がった。変更を急ぐ必要。

- ・ラメルテオン8mg(オ-ソライスト\*:武田テバ\*)9月発売:ロゼレムと入れ替え
- ・フェブキソスタット20mg(オ-ソライスト\*:第一三共13.9円)フェブプリク20mg(49.5円)と入れ替え
- ・ソタロール塩酸塩錠40mg「TE」(56.2円):ソタコール40mg(118円)と入れ替え
- ・ネオファーゲン静注20mL(大塚57円)発売:強力ネオミノファーゲンシー(123円)と入れ替え
- ・レボカルニチンFF静注1000mgシリンジ「フソー」466円:同エルカルチン(969円)と入れ替え