

薬剤師では日本で独りの認定取得
 澤津主任:ESPENのLLL-TEACHER



【ESPEN】

ヨーロッパ臨床栄養・代謝学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism:略してESPEN)

【ESPEN DIPLOMA】

ESPENでは臨床栄養代謝について2005年にLife Long Learning(LLL) programme(生涯学習)を開始していました。症例検討と診断テストを繰り返し、卒業試験があり、また、ライブコースのリアルでの少人数の有料受講講義と症例検討も行われます。その上で、ESPENの年次総会時に開催される最終テストに合格すると、上の「DIPLOMA」が授与されます。(DIPLOMAを直訳すると修了証書)。澤津主任は不屈の努力で挑戦し続け、ついに2023フランスのリヨンで取得しました。

CONTENT

Page2 2024. 8 No. 328

DRUG SAFETY UPDATE
 医薬品安全対策情報

- ・ダーブロック・ヤーボイ・オブジーボ
- ・ベレキシル・スチバーガ・ガドビスト

Page3~4

医薬品・医療機器等 安全性情報 No.413
 厚生労働省医薬局

- ・バルプロ酸ナトリウムの使用上の注意改訂について
- ・ミロガバリンベシル酸塩の使用上の注意改訂について

Milan, Italy
 Sunday, 8 September, 2024

【LLL TEACHER】

日本栄養治療学会も栄養教育の上級コースとしての「LLL」の導入を目指していると聞いています。LLLの講師養成コース(Teach The Teacher, TTT)は、これも、ESPENの年次総会時にライブコースが開催され、合格すれば「LLL TEACHER」つまり、講師としての認定が受けられるということになります。澤津主任は、2024.9.8にイタリアのミラノで取得しました。

当院薬剤部では、できるだけユニークな人材育成を目指してきましたが、大岡主任の「褥瘡・創傷専門薬剤師(日本で初回の認定者:認定番号2番)や、澤津主任のESPEN講師認定は、私(薬剤部長)の想定の上を越えて行きました。

こういう人材は、本人の熱意と努力を基本として、そこに、育成環境を作る周囲の協力があって成し遂げられると考えています。今後とも薬剤部へのご支援とご協力をお願い申し上げます。



重要

速やかに改訂添付文書を作成します

バルプロ酸ナトリウム (デパケンなど)

113 抗てんかん剤
117 精神神経用剤

| 改訂箇所 | 改訂内容 |
|---------------------|--|
| [15.1臨床使用に基づく情報] 追記 | 本剤との因果関係は明らかではないが、北欧で実施された観察研究において、受胎前の3か月間に本剤に曝露した父親の児は、ラモトリギン又はレベチラセタムに曝露した父親の児と比較して、神経発達症リスクの増加を示唆する報告がある(調整ハザード比1.50[95%信頼区間:1.09-2.07])。一方で、てんかんを有する父親を対象とした海外で実施された観察研究において、受胎前の120日間に本剤に曝露した父親の児は、本剤に曝露していない父親の児と比較して、統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められないとする報告もある。 |

タリージェ錠・OD錠(ミロガバリン)

119 その他の中枢神経系用薬

| 改訂箇所 | 改訂内容 |
|-----------------|-------|
| [11.1重大な副作用] 追記 | 腎機能障害 |

パルモディア錠(ペマフィブラート)

218 高脂血症用剤

| 改訂箇所 | 改訂内容 |
|-----------------|----------|
| [11.1重大な副作用] 追記 | 肝機能障害、黄疸 |

アゼルニジピン(カルブロック錠)と合剤

214 血圧降下剤

| 改訂箇所 | 改訂内容 |
|-----------------|---|
| [2.禁忌] 一部改訂 | イトラコナゾール、ミコナゾール(経口剤、注射剤)、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ポリコナゾール、ポサコナゾール、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル含有製剤、ネルフィナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、ダルナビル含有製剤)、コビスタット含有製剤を投与中の患者 |
| [10.1併用禁忌] 一部改訂 | アゼルニジピン8mgとイトラコナゾール50mgとの併用により本剤のAUCが2.8倍に上昇することが報告されている。(これらの薬剤がCYP3A4を阻害し、本剤のクリアランスが低下すると考えられる。) |
| [10.2併用注意] 追記 | アゾール系抗真菌剤(併用禁忌の薬剤を除く)(ホスラブコナゾール等) 本剤の作用が増強されるおそれがある。必要があれば本剤を減量又は中止、あるいはこれらの薬剤の投与を中止すること。 |

ノクサフィル錠(ポサコナゾール)

617 主としてカビに作用するもの

ネイリンカプセル(ホスラブコナゾール)

629 その他の化学療法剤

| 改訂箇所 | 改訂内容 |
|---------|--------------------------------|
| 併用禁忌・注意 | 上記アゼルニジピンの記載と同。アゼルニジピンの効果を強める。 |

ビジパーク注(ペマフィブラート)

218 高脂血症用剤

| 改訂箇所 | 改訂内容 |
|-----------------|-------------|
| [11.1重大な副作用] 追記 | 急性汎発性発疹性膿疱症 |

バルプロ酸ナトリウムの使用上の注意改訂について

1. はじめに

バルプロ酸ナトリウムは、「各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療」、「躁病および躁うつ病の躁状態の治療」及び「片頭痛発作の発症抑制」を効能又は効果とする医薬品であり、1975年3月より製造販売が開始されています。

今般、バルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の発症の可能性について、専門家の意見を含めた調査の結果、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、令和6年8月27日に使用上の注意の改訂を指示しましたので、その検討内容等について紹介します。

2. 経緯

バルプロ酸ナトリウムについては、欧州医薬品庁のファーマコビジランス・リスク評価委員会より、欧州医薬品庁がバルプロ酸製剤の製造販売業者へ課した非介入の承認後安全性試験(以下、「PASS」という。)を根拠とし、バルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の潜在的リスクに係る注意喚起を追記する改訂が必要である旨のRecommendationが発出されました。

本邦においても、PASSに加えて海外疫学調査文献を踏まえ、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。)の改訂の必要性について検討しました。

3. 検討内容について

PASS及び海外疫学調査文献を評価したところ、以下2研究の結果から、現時点ではバルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の発症リスクに関する評価は確立していないものの、父親曝露による児における神経発達症の発症の可能性が否定できないと判断しました。

・PASSである北欧3カ国の国別登録データを用いたコホート研究において、受胎前の3カ月間に父親にバルプロ酸ナトリウムが処方された児(バルプロ酸群)は、受胎前の3カ月間に父親にラモトリギン又はレベチラセタムが処方された児(対照群)と比較して、神経発達症の調整ハザード比(aHR)は、1.50(95%信頼区間1.09-2.07)であった。本研究においては、バルプロ酸群において統計学的に有意な神経発達症リスクの増加が認められたが、適応症による交絡の可能性、対照群よりもバルプロ酸群でフォローアップ期間が長い等、研究に限界がある。

・デンマークの健康登録及び社会登録データを用いたコホート研究において、受胎前の120日間に父親にバルプロ酸ナトリウムが処方された児(曝露児)は、処方されなかった児(非曝露児)と比較して、神経発達症のaHRは、1.10(95%信頼区間0.88-1.37)であった。また、てんかんを有する父親を対象とした場合において、バルプロ酸ナトリウム曝露児のaHRは、非曝露児と比較して1.09(95%信頼区間0.85-1.39)であり、いずれの場合においてもバルプロ酸ナトリウム曝露児において統計学的に有意な神経発達症リスクの増加は認められなかった。

欧州で実施されたPASSについては、研究の限界を考慮し、さらなる検討のための新たな試験の実施が求められている状況です3)。そのため、現時点ではバルプロ酸ナトリウムを投与した父親の児における神経発達症の発症リスクに関する評価は確立しておりませんが、父親にバルプロ酸ナトリウムを投与したことで児の神経発達に影響を及ぼす可能性が否定できないという新たな情報について、潜在的リスクであると考え、統計学的に有意なリスクの増加が認められた、及び認められないとの両報告がある点を医療関係者の方々に知っていただくため、電子添文の「その他の注意」の項にて情報提供することとしました。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、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。

ミロガバリンベシル酸塩の使用上の注意改訂について

1. はじめに

ミロガバリンベシル酸塩(以下、「本薬」という。)は、「神経障害性疼痛」を効能又は効果とする医薬品であり、2019年4月より製造販売が開始されています。

今般、本薬を投与された患者における腎機能障害の発症の可能性について、専門家の意見を含めた調査の結果、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、令和6年8月27日に使用上の注意の改訂を指示しましたので、その検討内容等について紹介します。

ミロガバリンバシル酸塩の使用上の注意改訂について(つづき)

2. 経緯

国内の市販後において本薬の投与後に腎機能障害を発現した症例の集積がございました。また、症例の集積を踏まえて、医療情報データベースであるMID-NETRを用いた調査を実施しました。今般、国内症例集積、MID-NETRを用いた調査結果等を踏まえ、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。)の改訂の必要性について検討しました。なお、本薬は、本邦を含むアジア数カ国で販売されておりますが、欧米では承認を取得していません。

3. 検討内容について

(1)市販後の国内症例集積について

本薬の投与後に発現した腎機能障害関連の国内症例のうち、本薬と因果関係が否定できない症例が3例集積していることを確認しました。しかしながら、これらの症例の中には、腎機能低下患者で本薬投与後に腎機能の急激な増悪が認められた症例も含まれ、本薬との時間的関連性が認められるものの、原疾患による影響も考えられました。

(2)MID-NET®を用いた調査について

市販後の国内症例において本薬の腎機能障害の集積を認めたことから、早期安全性シグナルモニタリングのシグナル強化として、MID-NET®を用いた調査(以下、「本調査」という。)を実施しました。主な結果は以下のとおりです。

・電子添文の「重大な副作用」の項にて腎機能障害関連事象が注意喚起されていないワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の経口剤の処方後における腎機能検査値異常の発現頻度と比較を行いました。ベースライン腎機能検査値が基準範囲内*1の患者のみを対象とした解析にて、いずれのアウトカムでも、本薬の性・年齢調整ハザード比の95%信頼区間の下限値が1を超えておりました。

・電子添文の「重大な副作用」の項にて「腎不全」が既に注意喚起されているプレガバリンの処方後における腎機能検査値異常の発現頻度と比較を行いました。ベースライン腎機能検査値が基準範囲内の患者のみを対象とした解析にて、以下の表1に示すアウトカム[eGFR低下(30未満)及び血清クレアチニン上昇(KDIGO診療ガイドライン急性腎障害病期3参考)]とした場合、本薬の性・年齢調整ハザード比が1を超えておりました。

(紙面の都合上、表は割愛)

本調査は、上述のとおり早期安全性シグナルモニタリングとして実施したもので、医薬品とアウトカムの関連について迅速かつ探索的に検討しており、一部の患者背景に限定して調整していることから、精度の面では限界があります。しかしながら、本薬及び対照薬(ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の経口剤又はプレガバリン)は神経障害性疼痛の第一・第二選択薬であるという点で臨床的位置づけは同様であり、本薬と対照薬で著しく患者背景が異なるとは考えられず、本調査の結果により、本薬と腎機能障害の関連が示唆されるとともに、当該関連の程度はプレガバリンと同程度である可能性があると考えました。

(3)本薬と同じ作用機序を有する薬剤の国内外の注意喚起状況について

本薬と同じ作用機序(電位依存性カルシウムチャネル $\alpha 2 \delta$ サブユニットのリガンド)を有するプレガバリン及びガバペンチンの国内の電子添文「11.1 重大な副作用」にて、それぞれ「腎不全」、「急性腎障害」の注意喚起がされています。また、海外添付文書については、プレガバリンの米国添付文書でAcute kidney failure、欧州添付文書でRenal failure、ガバペンチンの米国添付文書では関連記載はないものの、英国添付文書にてAcute renal failureの注意喚起がされています。

*ガバペンチンの本邦における効能又は効果は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法」です。

以上のとおり、国内症例の集積、MID-NET®を用いた調査の結果、及び同作用機序を有する薬剤の国内外における注意喚起状況を踏まえ、総合的に判断し、本薬の電子添文の「重大な副作用」の項へ「腎機能障害」を追記して注意喚起を行うことといたしました。

本薬投与における腎機能障害の発現に十分に注意いただくとともに、特に腎機能低下患者への投与の際には、副作用が発現しやすくなるおそれがありますので、腎機能に応じた投与量及び投与間隔の調整を行っていただき、投与後の患者の状態を十分に観察いただきますようお願いいたします。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、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。