

3-6. どのような状態(結果)になりましたか?

- その後、この男性Bさんは当薬局の患者さんではなかったこと(誤調剤ではない)、Aさんの薬は一包装され氏名と服用時点が表示されていたため、ショートステイ先での誤服用はなかったことが施設の看護師によって確認がとれたため、大事には至らなかった。

3-7. なぜ起こったのでしょうか

- この施設において、与薬は看護師が担当しているが入所者から預かった薬手帳、薬名シールや薬情は事務職員が単なる書類として事務的に貼っており、これが今回の薬名シールの貼り間違いであると考えられる。事務職員にとって、薬手帳や薬情は薬についてくるおまけ程度の軽い認識しかなかったようであるが、この件に関しては我々薬剤師による薬手帳の啓発が不十分だったと反省している。
- 薬手帳に貼らずに渡した薬名シールが他人の手帳に貼られる可能性を予測できなかった。すなわち、薬局で薬手帳に貼付されなかった薬名シールの行く先としては、(1)患者によって正しく薬手帳に貼付される、(2)手帳に貼付されず、なんらかの形で患者自身が所持し続ける(財布の中、保険証、診察券を収納するファイルなどの中)、(3)捨てられる、というルートしか考えていなかったため、他人の薬手帳が介入する場面を予測し得なかった。高齢者であれば、ショートステイ先または急な入院などで今回の事例のような場面が起こりうることを想定するべきであった。

3-8. 二度と起こさないために、今後どう対応しますか?

- 投薬時に「手帳を忘れたからシールだけ下さい」という患者も多いが、今回の事例を受けて、改めて薬手帳の意義を記した文書を作成し、投薬時に配布することにした。その文書には、薬局時には薬手帳は必ず持参してくださいと注意喚起の一文を添えることにした。
- 当薬局では、薬手帳への薬名シール貼付は基本的には薬剤師が行うことになっているが、薬手帳のシールを薬情や領収証など他の帳票類と一緒に患者に渡すだけの薬局も存在する。実際に薬手帳に挟みこまれた他の医療機関の薬名シールを発見することがあり、当薬局で整理し薬手帳に貼付することがある。今回の事例および薬手帳の本来あるべき姿から考えると、そのような薬局側の行為は非常に危険であると考えられるため、薬名シールの取り扱いの重要性に関して、薬局内で再確認した。
- また、高齢患者においてはショートステイやデイサービスなどに行く予定なども薬歴、薬手帳に記載し、その前には再度薬名チェックをするなどの薬剤管理を行うことにした。介護施設における日々の与薬は基本的に看護師または介護職員が行うことが多いので、ショートステイやデイサービスに薬を患者が持参するときには、名前、用法用量をきちんと記載することが重要であることも再認識した。錠でも一包装できるものは一包装し必要事項を明記する必要があると考えられる。
- さらに、当薬局の高齢患者が利用するショートステイ先の介護施設に対し、薬手帳の重要性、適正な使用方法に関する啓発を行っていく必要も感じている。

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご注意ください。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご注意ください。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

このページのトップへ

一般事例集

ヒヤリ・ハット
投稿コーナー 閲覧室
処方チェック
投稿コーナー 閲覧室
薬物相互作用コンサルティング
相談コーナー 閲覧室
育薬・医薬品適正使用コンサルティング
相談コーナー 閲覧室

トラブル事例集

包装・製剤変更によるトラブル
投稿フォーム 閲覧室
インスリン製剤に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室
吸入剤に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室
ジェネリック医薬品に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室

今日の処方から

投稿コーナー
閲覧室
会員の声
投稿コーナー
閲覧室/返信

アンケート

過去のアンケート結果

健食インフォコーナー

健康食品インデックス
ヘルスフードクイズ
情報提供のお願い

トピックス

アイフィスに関するトピックス
「澤田教授が語る」トピックス
アイフィスの歴史

ホーム > 「ヒヤリハット(プレミア)」閲覧室 > エパデールカプセルと一緒に一包化したテルネリン錠が変色した

ヒヤリハット(プレミア) 事例その192

エパデールカプセルと一緒に一包化したテルネリン錠が変色した

UPDATE:2008.01.23

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

2-2 調剤をした薬剤師の経験年数

不明

2-3 鑑査をした薬剤師の経験年数

不明

2-4 投薬/服薬指導をした薬剤師の経験年数

不明

3-2 患者の年齢、性別

85歳、女性

3-3 処方の内容

<処方1> 病院、内科

バイアスピリン錠 (100 mg)	1 錠	1 日 1 回	朝食後	14 日分
ノルバスク錠 (5 mg)	1 錠	1 日 1 回	朝食後	14 日分
エパデールカプセル (300 mg)	3 Cap	1 日 3 回	毎食後	14 日分
プロサイリン錠 (20µg)	1 錠	1 日 3 回	毎食後	14 日分
テルネリン錠 (1 mg)	2 錠	1 日 2 回	朝夕食後	14 日分
デルシトールカプセル (4 mg)	1 Cap	1 日 1 回	夕食後	14 日分

一包化してください

3-4 何が起きましたか?

- 今回からエパデール<イコサペント酸エチル>カプセルが処方追加されたが、一包化したテルネリン錠<チザニジン塩酸塩>が黄色に変色していた。

3-5 どのような過程で起きましたか?

- 当該患者は施設の入所者であり、これまでも一包化していた。今回からイコサペント酸エチルカプセル(以下 EPA カプセルと略す)が追加処方されていたため、EPA カプセルを含めて一包化調剤を行った。
- 薬剤を交付した約 1 週間後に、当該患者は入院することになったため、<処方 1> が取り消しになり、薬剤が返品された。
- 返品された薬剤を見ると、一包化をおこなった時には錠剤は全て白色だけのはずが、黄色い錠剤が混じっていることに気付いた。

3-6 どのような状態(結果)になりましたか?

- 黄色い錠剤を取り出して確認したところ、錠剤の刻印からチザニジン塩酸塩と判明した(図 1)。

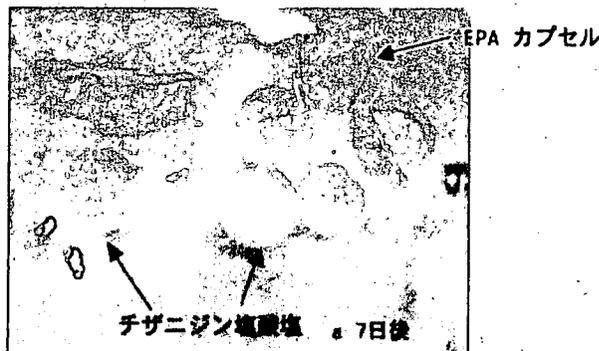


図 1. EPA カプセルによるチザニジン塩酸塩の着色(アイフィス事務局で再現し撮影)

左は EPA カプセルと接触していないチザニジン塩酸塩の 7 日後の色

- そこで、変色したチザニジン塩酸塩を一包装の分包紙から取り出して(図 2-a)、空気中に放置しておいたところ 3 時間で黄色が薄くなり、元の色に近い色に戻った(図 2-b)。



図 2-a. とりだしてすぐのチザニジン塩酸塩(左)



図 2-b. とりだして 3 時間後のチザニジン塩酸塩(左)

(両図ともアイフィス事務局で再現し撮影)

3-7. なぜ起こったのでしょうか

- これまで一包装して、チザニジン塩酸塩が変色することはなかったため、チザニジン塩酸塩の変色原因は今回から追加した EPA カプセルの同封であると考えられたが、このような変色が起こることを全く知らなかった。

3-8. 二度と起こさないために、今後どう対応しますか?

- インタビューフォームを調べたところ、チザニジン塩酸塩は EPA カプセルにより黄変するが、14 日経過した時点ではその含有量は変化しないことが確認されている [文献 1)]。したがって、この事実を患者に説明し患者が納得した場合にはこれまでどおり一包装している。しかし、黄変を嫌う患者には、EPA カプセルを別包にすることにした。

3-9. その他特記すべきこと

ここからは、プレミア会員のためのページです。

<その他特記すべきこと>

以下につき解説を加える。

1. チザニジン塩酸塩と EPA カプセルによる着色に関するインタビューフォームの配合試験結果およびこれまでの報告

- チザニジンの含量変化
- チザニジン塩酸塩の黄変の作用機序を示唆する実験結果(チザニジン塩酸塩に対する酸・塩基の影響)
- チザニジン塩酸塩に変色をもたらす他の薬剤
- 他の塩酸塩・錠剤製剤と塩基性薬物との組合せによる変色について

2. チザニジン塩酸塩と EPA 製剤による着色に関する試験(アイフィス事務局における試験)

- エパデール S(以下 EPA S と略す)においても着色が見られるのか
- チザニジン塩酸塩の後発品では着色が見られるのか

1. チザニジン塩酸塩と EPA カプセルによる着色に関するインタビューフォームの配合試験結果およびこれまでの報告

A. チザニジンの含量変化

チザニジン塩酸塩のインタビューフォームにはチザニジン塩酸塩と他との配合変化試験結果が記載されており、その中に EPA カプセルとの一包装によるチザニジンの含量変化が試験されている。その結果、チザニジン塩酸塩を EPA カプセルとの一包装し 14 日経過した時点では含量は変化しなかったことが報告されている [文献 1)]。以下にその概要を示す。

[方法]

チザニジン塩酸塩 1 mg の 1 回投与量(1 錠)に EPA カプセル、1 カプセルを配合し、ポリエチレンラミネートグラシン紙にてヒートシール包装(4×5 cm)し、25°C、75% RH で遮光保存した。

[結果]

14 日経過した時点における、EPA カプセルとの組合せ一包装によるテルネリン錠の黄変は、チザニジンの含量に影響しないことが確認されている(表 1)。

以上のことから、チザニジン塩酸塩が黄変してもその品質の劣化にはつながらないため、14 日までは患者が気にしなくても一包装を行っても問題はないと考えられる。しかし、14 日以降の含量に関してはデータが無いため、その後の含量変化は不明であり長期間の一包装は避けた方が良く考えられる。なお、チザニジンの含有量の変化は測定されていないが、チザニジン塩酸塩と EPA カプセル 3 カプセルを組合せ一包装した時の色調変化を表 2 に示す。

B. チザニジン塩酸塩の黄変の作用機序を示唆する実験結果(チザニジン塩酸塩に対する酸・塩基の影響)[文献 2)]

チザニジン塩酸塩に対する酸・塩基の影響を調べた報告から [文献 2)]、アンモニア蒸気下でもチザニジン塩酸塩が強く黄変したことから、錠剤の変色は酸・塩基相互作用の影響によるものと考えられているが、チザニジン塩酸塩と EPA カプセル間でどのような化学変化が起き、チザニジン塩酸塩が黄変するののかの詳細は不明である。図 3 に、チザニジン塩酸塩の構造式、図 4 と注に EPA カプセルのカプセル素材であるコハク化ゼラチンの構造式と概要を示した。

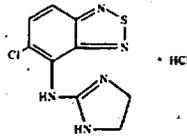


図 3. チザニン塩酸塩の構造

注)コハク化ゼラチンとは、アルカリ処置して得られるゼラチン(等電点 pH4.5~5.0)に有機酸である無水コハク酸を反応させ、ゼラチン分子中のアミノ基が、酸クロライドの形として置換されたもの(水溶液のpH5.5~6.5)である。易溶性でかつ、崩壊遅延を起こさないという性質を有する。EPA カプセルにはこのコハク化ゼラチンが使用されている[文献 3)]。

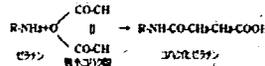


図 4.コハク化ゼラチンの構造式

参考までに、チザニン塩酸塩に対する酸・塩基の影響をしらべた報告を紹介する。

- チザニン塩酸塩水溶液は 240 nm と 320 nm に吸収極大をもつが、塩基性条件下でこれらのピークの他に 350-430 nm の可視部吸収が新たに認められそれに伴って黄変し、酸を加えると元に戻る可逆反応を示した。どの程度の pH 変化がチザニン塩酸塩の色調に影響を及ぼすかを調べるために、チザニン塩酸塩をリン酸緩衝液に溶解し、pH 4~8 における可視部吸収スペクトルをそれぞれ測定した結果、pH 5 ではさほど変化はなかったが、塩基側になるにつれて可視部吸光度の増大を伴って黄変することが明らかにされている。さらに、ネオフィリン末およびカプセル部成分であるゼラチン、コハク化ゼラチン(注)をそれぞれチザニン塩酸塩溶液に加えたときの可視部吸収スペクトルと pH 値を測定した結果、いずれもチザニン塩酸塩溶液と比較して、可視部吸光度が増大した(図 5)。チザニン塩酸塩の黄変は、pH 変動を伴うチザニン塩酸塩の構造変化に起因する可能性が大きいと考えられた。
- C. チザニン塩酸塩に変色をもたらす他の薬剤[文献 4)]

EPA カプセルのほかに、ネオフィリン末や炭酸水素ナトリウムとの組合せで、チザニン塩酸塩の変色が認められている(温度 25℃、湿度 60~70% RH、遮光保存)。

ネオフィリン末との配合では 1 時間後に強く黄変し、炭酸水素ナトリウムとの配合ではチザニン塩酸塩を粉砕して混合した場合のみ黄変した(表 3)。

- D. 他の塩酸塩裸錠剤と塩基性薬物との組合せによる変色について

チザニン塩酸塩と同様に塩酸塩化合物の裸錠剤 28 種について、EPA カプセル、ネオフィリン末および炭酸水素ナトリウムとの配合試験が行われている[文献 4)]。

その結果、以下の点が確認されている。

1. EPA カプセルとの一包装においてチザニン塩酸塩以外に、エースコール錠<塩酸テモカプリル>、チバセン錠<塩酸ベナゼプリル>、ホモクロミン錠<塩酸ホモクロルシクリジン>が変色する(室温 25℃、湿度 60~70% RH)。
2. 上記に加え、タナトリル錠<塩酸イミダプリル>、ムコソルバン錠<塩酸アンプロキソール>、メプチン錠<塩酸プロカテロール>が、ネオフィリン末 1g と 1 週間一包装することにより強く変色する(室温 25℃、湿度 60~70% RH)。
3. 炭酸水素ナトリウム 1g との配合ではホモクロミン錠<塩酸ホモクロルシクリジン>のみが変色する(室温 25℃、湿度 60~70% RH)。

したがって、エースコール錠<塩酸テモカプリル>、チバセン錠<塩酸ベナゼプリル>、ホモクロミン錠<塩酸ホモクロルシクリジン>においては、エバデールとともに一包装すると変色する可能性があり注意が必要である。

2. チザニン塩酸塩とEPA 製剤による着色に関する試験(アイフィス事務局における試験)

- A. エバデール S(以下 EPA S と略す)においても着色が見られるのか

[方法]

チザニン塩酸塩 1mg・1錠、EPA S 300 1包を一包装しその着色の変化を確認した。

EPA S 300 との組合せでは、14 日経過した時点でも、テルネリン錠の変色がほとんど認められなかった。EPA S 300 は、カプセルの素材としてゼラチンを使用しているため、図 6 に示す様にチザニン塩酸塩に影響をおよぼさないと考えられた。

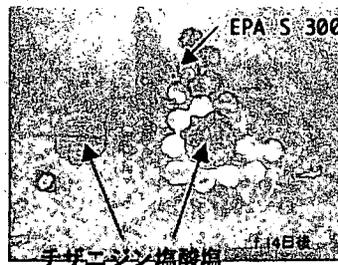


図 6. チザニン塩酸塩 1mg・1錠、EPA S300 1包を一包装した時のチザニン塩酸塩

この結果から、通常のゼラチンを使用していればチザニジン塩酸塩を黄変させることはないことが明らかとなったため、EPA カプセルの後発品のなかで、唯一カプセル素材としてコハク化ゼラチンを使用していないエパロースカプセル 300 mg は、チザニジン塩酸塩を黄変させることはないと考えられる。

B. チザニジン塩酸塩の後発品では着色が見られるのか

チザニジン塩酸塩の後発医薬品とEPA カプセル 3 カプセルを 72 時間組合せ一包化してチザニジン塩酸塩錠の変色の度合いを確かめた。

【結果】

変色の度合いには多少差はあったが、後発医薬品も全てテルネリン錠と同様に、EPA カプセルと一包化した直後から経時的に黄色に変色した。後発医薬品の中で、もともと淡黄色の錠剤があったが(テロルビット錠)、EPA カプセルと組み合わせることで更に濃い黄色に変色した(表 4、図 7)。

【参考文献】

- 1) テルネリン錠 1 mg、顆粒 0.2% インタビューフォーム別冊配合変化試験
- 2) 林 高弘ら、日病薬誌、35(4):453-457,1999.
- 3) 医薬品添加物事典(薬事日報社)、2005.
- 4) 林 高弘ら、日病薬誌、36(8):1087-1090,2000.

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したのものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

一般事例集

ヒヤリ・ハット

投稿コーナー 閲覧室

処方チェック

投稿コーナー 閲覧室

薬物相互作用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

育薬・医薬品適正使用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

トラブル事例集

包装・製剤変更によるトラブル

投稿フォーム 閲覧室

インスリン製剤に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

吸入剤に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

ジェネリック医薬品に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

今日の処方から

投稿コーナー

閲覧室

会員の声

投稿コーナー

閲覧室/返信

アンケート

過去のアンケート結果

健食インフォコーナー

健康食品インデックス

ヘルスフードクイズ

情報提供のお願い

トピックス

アイフィスに関するトピックス

「澤田教授が語る」トピックス

アイフィスの歴史

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。

すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。

Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人
医薬品ライフタイムマネジメントセンター

i-phiss

薬剤師さん、頑張ろう！
薬剤師間情報交換・研修システム

DLMセンター お問い合わせ

ホーム:「ヒヤリハット(プレミア)」閲覧室 > 積極的患者インタビューから「マイスリーによる睡眠遊行症」を発見

ヒヤリハット(プレミア)事例その193

積極的患者インタビューから「マイスリーによる睡眠遊行症」を発見

UPDATE:2008.02.13

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

2-2. 調剤をした薬剤師の経験年数

5年以上 10年未満

2-3. 鑑査をした薬剤師の経験年数

5年以上 10年未満

2-4. 投薬/服薬指導をした薬剤師の経験年数

5年以上 10年未満

3-1. 処方箋の種類

オーダー/印字出力

3-2. 患者の年齢、性別

72歳の女性

3-3. 処方の内容

<処方1>病院の心療内科

バイアスピリン錠(100 mg)	1錠	1日1回	朝食後	14日分
パキシル錠(10 mg)	1錠	1日1回	夕食後	14日分
メバロチン錠(10 mg)	1錠	1日1回	夕食後	14日分
メディピース錠(0.5 mg)	1錠	1日1回	寝る前	14日分
マイスリー錠(5 mg)	2錠	1日1回	寝る前	14日分

*メディピースはエテゾラムの後発品である。

3-4. 何が起こりましたか?

- 「マイスリー<ゾルピデム酒石酸塩>を服用したせいかどうかは不明だが、夜中に姉や知人などに電話しているらしい。最近、何度か言われたが、自分は全く記憶が無い。」と患者からの訴えがあった。

3-5. どのような過程で起こりましたか?

- 2007年6月のマイスリーの添付文書の改訂後、【警告】がだされたので、服用後のもうろう状態や睡眠随伴症状(夢遊症状等)がないかを調べるため、何か気になることはないか尋ねたところ、「マイスリーを服用したせいかどうかは不明だが、夜中に姉や知人などに電話しているらしい。最近、何度か言われたが、自分は全く記憶が無い。夜中にトイレに起きたのはちゃんと覚えているのだけど。」マイスリーは毎日2錠、就寝前に服用しているとのことであった。以前エテゾラムのみ服用していた時にはこのような症状は現れていなかった。

3-6. どのような状態(結果)になりましたか?

- マイスリーが原因になっている可能性もあるので、なるべく早く医師に相談してほしいこと伝え、用量依存性の有害事象<その他特記すべき事参照>であることから眠れるようであれば1錠に減らすなどしてほしいこと伝えた。
- その後の薬局時に、マイスリーの服用状況とその後の経過を聞いたところ、マイスリー1錠で眠れるようになったので1錠だけ服用しており、減量してからは夜中に電話するなど記憶に無い行動を指摘されることはなくなったということであった。

3-7. なぜ起こったのでしょうか

- マイスリーの添付文書が改訂になり警告が出されたので、服薬状況を尋ねて患者に副作用がでていることが発覚したが、それだけでは患者の副作用に気がつかなかった可能性がある。

3-8. 二度と起こさないために、今後どう対応しますか?

- 添付文書の新規改訂情報を直ちに服薬指導業務へ反映させたことは極めて有用であったといえる。
- 服薬指導時には、薬剤師の方から具体的な症状をあげるなどして副作用や相互作用のチェックを行わなければならないと再認識された。

3-9. その他特記すべきこと

ここからは、プレミア会員のみページです。

- ソルピデム酒石酸塩の「用法及び用量に関連する使用上の注意」に以下の記載がある。
「**本剤に対する反応には個人差があり、また、もうろう状態、睡眠随伴症状(夢遊症状等)は用量依存的にあらわれるので、本剤を投与する場合には少量(1回 5 mg)から投与を開始すること。やむを得ず増量する場合は観察を十分に行いながら慎重に投与すること。ただし、10 mgを超えないこととし、症状の改善に伴って減量に努めること。」この、用量依存的にあらわれることに関しての事実関係をメーカーに確認したところ以下の回答が得られている。
2006年の警告発出までにメーカーに集積された睡眠遊行症の症例の内、投与量が多いほど副作用症例数が多かった(詳細は公開不可)。したがって、用量依存的にあらわれると判断した。

- この他にもソルピデム酒石酸塩による睡眠遊行症が発現した症例が IPHISS に投稿されている。その症例を以下に紹介する。

(患者1) 50 歳代の男性
<処方>

デパス錠 (0.5 mg)	3 錠	1 日 3 回	毎食後	28 日分
レンドルミン錠(0.25 mg)	1 錠	1 日 1 回	寝る前	14 日分
マイスリー錠 (5 mg)	2 錠	1 日 1 回	寝る前	14 日分

(処方に忠実に記載。睡眠薬は倍量処方であり、実際は、レンドルミン錠 1/2 錠、マイスリー錠 1 錠を 1 日 1 回 寝る前に服用である。)

当該患者より「テレビでマイスリーの夢遊病のことが放送していた。どういう症状のことか？」と電話があった。実は、就寝 1~2 時間後に起き出して、冷蔵庫の中の食品や、テーブルのお菓子などを食べてカクンと寝ることが何度もあった。自分では記憶は無いが、家族から何度も指摘された。その後、マイスリーとレンドルミンどちらも 0.5 錠で服用したところ、以前のような夜間の摂食はなくなったとのことである。

(患者2) 50 歳代の女性
心療内科、機軸筋痛症
<処方>

レンドルミン D 錠 (0.25 mg)	1 錠	1 日 1 回	寝る前	14 日分
パキシル錠 (20 mg)	1 錠	1 日 1 回	寝る前	14 日分
パキシル錠 (10 mg)	1 錠	1 日 1 回	寝る前	14 日分
マイスリー錠 (5 mg)	1 錠	1 日 1 回	寝る前	14 日分

上記の内容で服用していたところ、毎日つけている日記に乱雑な字で書きなぐったものが残っていた(本人の記憶なし)。また、別の日には、錠を持ち出して髪の毛を切っていた。この時は家族が気づいて大事にはいらなかったが、本人の記憶にはない。症状の発現時期は睡眠中ではなく、服薬してすぐに就寝せずにいたため、その間に発現したとのことであった。メーカーの医薬情報室に報告をおこなった(医師への報告は患者本人から伝わっているため、薬局からは行わず)。その後、別の睡眠薬に変更になったが、眠気の持ち越しが強かったため、またマイスリーに戻し、服用後は直ぐに眠るようにしたところ、異常行動は無くなった。

このような症例は海外でも数多く報告され、米紙 TIME でも睡眠中の飲食を覚醒したときに記憶していないソルピデム酒石酸塩による睡眠遊行症が問題視された(2006.3.19 付けの TIME 紙)。

睡眠遊行症とはいわゆる「夢遊病」と呼ばれる症状。睡眠中に起きだして歩き回る、飲食をする、家の外へ出て行くなどの異常行動をとるが、覚醒後には本人は記憶していない。一般的には小児に多く見られる。通常ノンレム睡眠時に発現するため、多くは入眠後 1 時間程度に現れ、ほとんどのケースが睡眠の前半 3 分の 1 に生じる。薬剤誘発性、てんかんなど何らかの疾患の症状として発現する場合もある[文献 1)]。

その作用機序の詳細は不明であるが、仮説として以下のように考えられている。

ヒトの睡眠には一定のサイクルがあり、眠りの深い『ノンレム睡眠』が続いた後、数分から 10 分程度の、眠りの浅い『レム睡眠』へ移行するのが 1 サイクルで、1 サイクルに要する時間は 90~120 分程度である(図 1)。睡眠遊行症は、通常ノンレム睡眠のステージ 3 からステージ 4 (深い眠り、徐波睡眠)からの強制覚醒による「異常覚醒反応」を起こしたものと捉えられている。一方、ソルピデムは、ステージ 3 および 4 (徐波睡眠)を増加させ、脳波学的には REM 睡眠に影響することなく徐波睡眠を増加させることや GABAA 系の抑制機構を増強し徐波睡眠の発現を促進することも報告されており(インタビューフォーム)、これらの薬理学的作用が睡眠遊行症発症に何らかの影響を与えると示唆されている。

睡眠遊行症の症状としては、徘徊、飲食のほか、自動車の運転をするなどの報告もあるため、重大な事故につながる可能性がある。

健康成人に比べ、高齢患者ではソルピデムの C_{max} 2.1 倍、 T_{max} 1.8 倍、AUC 5.1 倍、 $t_{1/2}$ 2.2 倍となるため、特に高齢者においては注意が必要である。患者本人に記憶が無いため、訴えとして直接は現れにくい、ソルピデム酒石酸塩服用中の患者または家族から、それと思われる訴えがあった場合、ソルピデム酒石酸塩の投与中止、薬剤の変更を検討する必要がある。しかし、同じ超短時間型の睡眠薬であるトリアゾラムでは「本剤の服用後に、もうろう状態があらわれることがある。また、入眠までの、あるいは中途覚醒時の出来事を記憶していないことがあるので注意すること」と添付文書上の警告にもあるように同様の副作用が見られている。一方、同じく超短時間型の睡眠薬であるアモバン<ゾピクロン>では睡眠遊行症発症の報告はなく、さらに、プロチゾラム(レンドルミン)、ロルメタゼパム(ロラメット・エバミール)などの短時間型睡眠薬でも現時点では睡眠遊行症発症の報告はないが、これらがトリアゾラム、ソルピデム酒石酸塩の代替薬として有効かどうかの報告は現時点ではみつからない。

超短時間型の睡眠薬は、翌朝への持ち越し等が少ないため高齢者にも処方されることが多いが、ソルピデム酒石酸塩にこのような副作用が生じる可能性があることを医療従事者は認識すると共に、初めてソルピデム酒石酸塩などを服用する患者に対しては作用を増強させるアルコールとの併用は避けることや、知らないうちに思いがけない事を話したり、行動することがあるかもしれないと伝えておくことも重要である(高齢者の場合には家族にも伝えておく)。

最後に、ソルピデムなどの睡眠導入薬を服用する患者には、以下の様な服薬指導を積極的に行う必要がある。服薬指導例を

示す。

患者本人には、「服薬後入眠までの出来事を覚えていないとか、途中覚醒時の出来事を覚えていないとかもうろう状態があらわれることがありますので、服薬後は直ぐ眠るようにしてください。決してたくさん服用しないようにしてください。」

高齢者の場合、家族には「服薬後入眠までの出来事を覚えていないとか、途中覚醒時の出来事を覚えていないとかもうろう状態があらわれることがありますので、服薬後は直ぐ眠るように患者さんに伝えてください。また、睡眠中に起こさないようにしてください。これまでに、十分に覚醒しないまま、車の運転をしたり、冷蔵庫をあけて飲食したりし、その出来事を記憶していないとの報告がありますので、患者さんの様子を見ておいてください。また異常が認められた場合には投与を中止し、医師に御連絡ください。」

【参考文献】1) 堀田ら、小児科診療、62(6):848-854,1999.

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

一般事例集

ヒヤリ・ハット

[投稿コーナー](#) [閲覧室](#)

処方チェック

[投稿コーナー](#) [閲覧室](#)

薬物相互作用コンサルティング

[相談コーナー](#) [閲覧室](#)

育薬・医薬品適正使用コンサルティング

[相談コーナー](#) [閲覧室](#)

トラブル事例集

包装・製剤変更によるトラブル

[投稿フォーム](#) [閲覧室](#)

インスリン製剤に関するトラブル

[投稿フォーム](#) [閲覧室](#)

吸入剤に関するトラブル

[投稿フォーム](#) [閲覧室](#)

ジェネリック医薬品に関するトラブル

[投稿フォーム](#) [閲覧室](#)

今日の処方から

[投稿コーナー](#)

[閲覧室](#)

会員の声

[投稿コーナー](#)

[閲覧室/返信](#)

アンケート

[過去のアンケート結果](#)

健食インフォコーナー

[健康食品インデックス](#)

[ヘルスフードクイズ](#)

[情報提供のお願い](#)

トピックス

[アイフィスに関するトピックス](#)

[「澤田教授が語る」トピックス](#)

[アイフィスの歴史](#)

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。

すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。

Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人
医薬品ライフタイムマネジメントセンター

ホーム、「処方チェック(プレミア)」閲覧室、用量調節のためにニコチネル TTS の切断を指示した医師

処方チェック(プレミア)事例その93

用量調節のためにニコチネル TTS の切断を指示した医師

UPDATE:2007.06.13

1. どのような医療機関ですか

開局薬局

1-4. 特記事項

調剤した薬剤師の経験年数 : 2 年
鑑査した薬剤師の経験年数 : 2 年
服薬指導した薬剤師の経験年数 : 2 年

2-1. 処方箋の種類

手書き処方

2-2. 患者の年齢、性別

34 歳の男性

2-3. 処方の内容

内科クリニック
<処方1>

ニコチネル TTS 30	全 28 枚	1 日 1 回	1 枚貼付
--------------	--------	---------	-------

<処方2>

ニコチネル TTS 20	全 14 枚	1 日 1 回	1 枚貼付
--------------	--------	---------	-------

<処方3>

ニコチネル TTS 30	全 14 枚	1 日 1 回	1 枚貼付
--------------	--------	---------	-------

2-4. この処方で行った(または、想定された)問題点は何ですか?

- 当該患者は禁煙治療中で前回<処方 2>よりニコチネル TTS 30 からTTS 20 に減量になっていたが、今回<処方 3>のように再び TTS 30 が処方されていた。
- そこで患者に理由を聞くと、TTS 30 で良好に禁煙が出来ていたが、TTS 20 に減量になって治療がうまくいかなかった。そこで、医師はTTS 25(30と20の中間)に増量しようとして、患者に TTS 30 を切断して使用するよう指導していた(切断法の指導内容は不明)。

2-5. この処方の問題点の原因は何ですか?

- ニコチネル TTS 製剤はライナーの下に薬物貯蔵層があり、切断するとニコチンが露出するためニコチンの 24 時間持続放出性がなくなり、さらに急激にニコチンの吸収が増加する可能性がある。また、高濃度のニコチンが露出して皮膚と接触して皮膚刺激が増強する可能性もある。しかし医師はそれらのことを知らずに、切断するよう指示をしたと思われる。また、切断する大きさ(面積)も患者に伝えていなかった。

2-6. 問題点に対してどのように対応しましたか?

- 切断できないことは知っていたが、切断の代わりになる減量方法を知らなかったのでメーカーに確認し、得られた回答に従い服薬指導した。すなわち、禁煙ガイドライン[文献 1])に記載されているように、薬物貯蔵層部分(真ん中の少し盛り上がったところ)にセロハンテープを貼付すれば良いことを説明した(TTS 30 では薬物放出有効面積は 30 cm²であり、薬物の放出量は面積に比例するので、5 cm²をテープで覆えば TTS 25 に減量したことになる)[文献 1-2])。
- 処方には「切断して使用」とは記載されていなかったため、調剤時には疑義照会をしなかったが、投薬後、処方医に対しニコチネル TTS 製剤は切断不可であること、今回の当該患者への服薬指導内容を書面にてフィードバックした。

2-7. 本例から学んだことは何ですか?

- 貼付剤は全て同じではなく、切断してはいけない貼付剤もある。

- 処方を見逃しにせず、少しでも疑問違和を感じたときには納得いくまで調査することが必要だと再認識した。

2-8. その他特記すべきこと

ここからは、プレミア会員のみのページです。

- セロハンテープを貼っての減量の仕方について

よく使用されている市販のセロハンテープの幅は 1.5 cm であるので、5 cm² を覆うためには長さ 3.3 cm の長さのものが必要である。ニコチネル TTS を袋から取り出し、ニコチネル TTS を端から半分くらい剥がして幅 1.5 cm × 長さ 3.3 cm のセロハンテープを貼る(裏紙を全部剥がしてしまうと多少作業がやりにくい)。作業中に粘着面に触れないよう注意すること。テープを貼ったところを下の図に示した(わかりやすいように図では紙テープを用いた)。

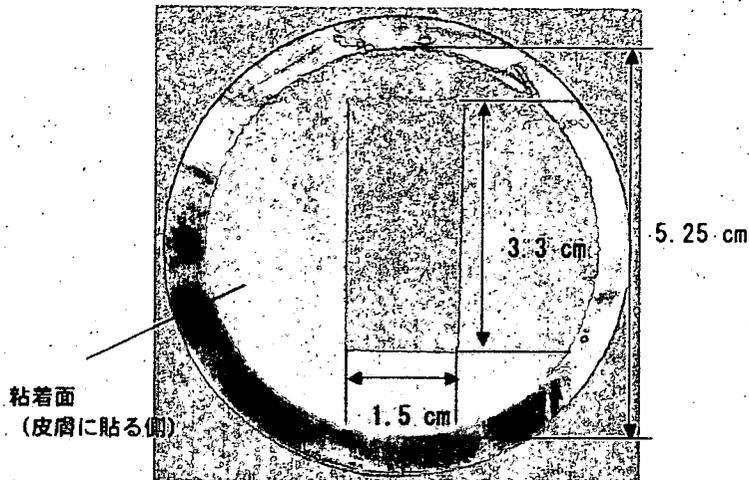


図 1. ニコチネル TTS 30 を 25 として使用するためにテープを貼ったところ (iphiss事務局にて撮影)

- 全身作用を持つ貼付剤(湿布薬を除く。先発品のみ)の切断の可否に関して表にまとめた。

表. 全身作用を持つ貼付剤(湿布薬を除く。先発品のみ)の切断の可否

商品名	一般名	切断の可否に関する理由
ニコチネル TTS	ニコチン	これらの全身性経皮吸収型製剤は、リザーバー型の構造をもっている(図 2)。リザーバー型は液状あるいは半固形状の薬物貯留層が支持体と放出制御膜によりサンドウィッチ状に重なっているため切断により高濃度の薬物が放出されることになる。
デュロテップ	フェンタニル	
ニトログラム TTS	ニトログリセリン	
パソレーターテープ 27 mg ミリステープ ヘルツァー S メデイトランテープ ミニトロテープ	ニトログリセリン	これらの全身性経皮吸収型製剤は、マトリックス型の構造をもっている(図 3)。マトリックス型は薬物が粘着剤層中に均一に分散しているため、基本的には切断可能であるとされている。
ホクナリンテープ	塩酸ソロブテロール	
ブランドルテープ 40 mg	硝酸イソソルビド	
エストラダーム 貼付 0.72 mg エストラーナ フェミエスト	エストラジオール	

- マトリックス型の経皮吸収剤は薬剤が粘着層に均一に分散しているため基本的に切断可能とされているが、切断面から表面積に比例した薬剤量が確かに放出されているかどうかのデータはないようである。また、切断面が皮膚を傷つける可能性もある。したがって、切断せずに使用する方が良いと考えられる。

【参考文献】

1. 藤井久義ほか、Circulation J.69(S4):1005-1025, 2005(禁煙ガイドライン)
2. 石井周一、日本医事新報.4019:111-112,2001.

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合がありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

[このページのトップへ](#)

一般事例集

ヒヤリ・ハット

投稿コーナー 閲覧室

処方チェック

投稿コーナー 閲覧室

薬物相互作用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

育薬・医薬品適正使用コンサルティング

相談コーナー 閲覧室

トラブル事例集

包装・製剤変更によるトラブル

投稿フォーム 閲覧室

インスリン製剤に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

吸入剤に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

ジェネリック医薬品に関するトラブル

投稿フォーム 閲覧室

今日の処方から

投稿コーナー

閲覧室

会員の声

投稿コーナー

閲覧室/返信

アンケート

過去のアンケート結果

健食インフォコーナー

健康食品インデックス

ヘルスフードクイズ

情報提供のお願い

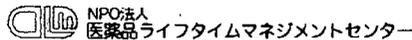
トピックス

アイフィスに関するトピックス

「澤田教授が語る」トピックス

アイフィスの歴史

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
 すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。
 Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



ホーム「処方チェック(プレミア)」閲覧室 > オパルモンとその後発品は一包化可否の違いがあって別物と考えろ

処方チェック(プレミア) 事例その97

オパルモンとその後発品は一包化可否の違いがあって別物と考えろ

UPDATE:2007.11.14

1. どのような医療機関ですか

開発薬局

1-3. 処方チェックをした薬剤師の経験年数

5年

2-1. 処方箋の種類

印字出力

2-2. 患者の年齢、性別

70歳代、女性

2-3. 処方の内容

<処方1> 病院、内科
2007年5月入院前処方

ダントリウムカプセル (25 mg)	3 Cp	1日3回	毎食後	30日分
オパルモン錠 (5µg)	6錠	1日3回	毎食後	30日分
モービック錠 (10 mg)	1錠	1日1回	朝食前	30日分
以上、一包化				

(*投稿に忠実に記載。)

<処方2> 病院、内科
2007年7月退院後処方

ダントリウムカプセル (25 mg)	3 Cp	1日3回	毎食後	30日分
オパブロスモン錠 (5µg)	6錠	1日3回	毎食後	30日分
モービック錠 (10 mg)	1錠	1日1回	朝食前	30日分
以上、一包化				

2-4. この処方で行った(または、想定された)問題点は何ですか?

- 当該患者の<処方1>を以前より当薬局で一包化していたが、患者が入院中に<処方1>の中のオパルモン錠<リマプロスタルファデクス>(小野薬品工業)から院内採用品である後発品のオパブロスモン(一包化は推奨されない製剤)(日医工)に変更されており、退院後もオパブロスモンのまま処方された。

2-5. この処方の問題点の原因は何ですか?

- オパルモンおよびプロレナル(これもリマプロスタルファデクスである、大日本住友製薬)は吸湿性があり、以前は一包化できなかったが、平成18年6月に添加物に変更されてからは旧製剤に比べ安定性が向上し、一包化もできるようになったという経緯がある*。したがって、後発品では製造方法の一部変更が反映されていない可能性があり、オパルモン(およびプロレナル)の旧製剤と同じように安定性は悪いのではないかと予測され、一包化できないのではないかと考えた。
*しかし、現在のオパルモンの医療用添付文書の取扱い上の注意欄には「本剤は吸湿性を有するので、内袋開封後はPTP包装のまま保存し、服用時にPTPから取り出すこと。(本剤は乾燥剤を入れたアルミ箔の内袋及び防湿性のPTPを使用することにより品質保持をはかっている。)」となっている。メーカーの見解によると、25℃、75%RHにおいては(開放状態)、6週間を過ぎると含量に減弱が見られており、患者が自宅でのどのような保管の仕方をしているか予測がつかないため(75%RHに近い状態で保存している可能性もある)この注意喚起は添付文書からはずしてないということである。

2-6. 問題点に対してどのように対応しましたか?

- そこで、オパブロスモンを一包化できるのか否かを確認するため、オパブロスモンの無包装状態における安定性をメーカーに確認したところ、含量の低下が著しいことがわかった。(含量低下に関しては<その他特記すべきこと>参照)
- さらに、患者にオパブロスモンを一包化すると含量低下を生じるため一包化できないことを説明し、オパブロスモン(アルミ包装に入ったPTPシート)にするか、または患者負担額が増加するが先発品のオパルモンに戻して一包化するかを相談したところ、オパルモンに戻しての一包化を希望した。
- そのため、医師に疑義照会して一包化したときの製剤の安定性の違いを伝え、オパブロスモンをオパルモンに戻してもらい、一包化することで了解を得た。院内薬剤部に確認したところ、オパルモンは在庫していないため、入院患者にはオパブロス

ンで一包化しているが、入院処方のため処方日数が1週間から2週間と短く、含量低下については、あまり気にしていないとの事であった。よって、薬剤師も医師もオパルモンをオパブロスモンに変更することで、一包化時の安定性が大きく変わることは認識していなかったと思われる。

2-7. 本例から学んだことは何ですか?

- 後発品における製剤上の安定性は先発品と同じとは限らないため、特に脱ヒートを要する調剤を行う時には安定性など改めて調べる必要がある。本事例の様に、先発品において新たに製造方法の一部変更を申請し、承認されている場合は、先発品と後発品の安定性を含む品質は同等ではないことを認識すべきである。
- 短期であればさほど安定性は問題にならないかもしれないが、長期になると変質するものもあるので、退院後の処方に関しては注意が必要である。

2-8. その他特記すべきこと

ここからは、プレミア会員のみのページです。

- オパルモン錠 5μg/プロレナール錠 5μg改良に関して オパルモン錠 5μg/プロレナール錠 5μg改良に関して、1) 吸湿性などの安定性および 2) 自動錠剤分包機における摩損試験の結果の概要を示す。

1. 吸湿性などの安定性に関して 最新(2007年5月改訂)のオパルモン錠(プロレナール錠)インタビューフォームには以下の記載がある

「また、本剤は防湿性を高めた特殊な PTP 包装を使用することにより十分な安定性が保持されているが、PTP 包装から取り出した際の安定性を向上させることを目的として製品改良を行い、添加物を変更することで従来製剤より湿度に対しての安定性を向上させた製剤の開発に成功し、2006年5月8日製造方法の一部変更が承認された。」
この記載の内容の詳細を以下に示す[文献 1-2]。
リマプロストアルファデクス(オパルモン錠およびプロレナール錠など)は、プロスタグランジン E1 (PGE1) 誘導体であるリマプロストに安定性を改善する目的でα-シクロデキストリンを添加したものである。リマプロストの主な分解物は 17S,20-dimethyl-trans-Δ²-PGA₁(図 1 a)であり、湿度などの影響を受け、主薬の含量が減少しこの分解物が増加してくる。

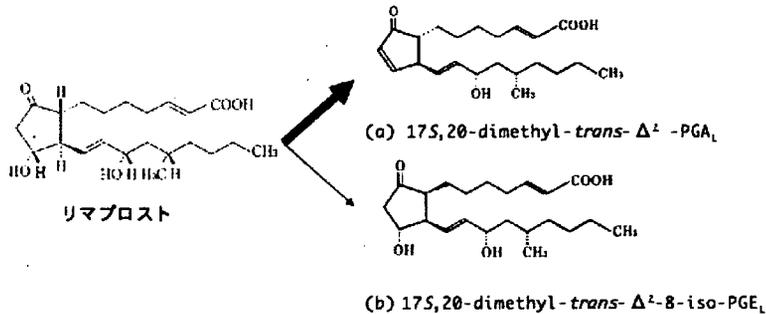


図1. リマプロストの分解経路

(文献 1) より引用改変)

α-シクロデキストリンの添加によりリマプロストの水溶性が向上し均一分散が可能となり、生成したリマプロストアルファデクスと乳糖を凍結乾燥したものが改良以前の製剤である。この製剤は PTP 包装状態では安定であったが、PTP から取り出した状態ではとくに加湿下での安定性に欠け一包化不可であった。しかし、患者の利便性から一包化に絶えるように、PTP から取り出し後の加湿下での安定性改善の開発が試みられ、各種賦形剤(特に糖類)の製剤に対する安定性の検討が行われた。その結果、主薬のリマプロストアルファデクスを乳糖の代わりにデキストランやデキストリンと凍結乾燥し、リマプロスト分解物生成割合を検討した結果、リマプロストアルファデクスをデキストラン 40やデキストリンと凍結乾燥することで加湿下における安定性が高まり、分解物の生成が減少した(図 2)。

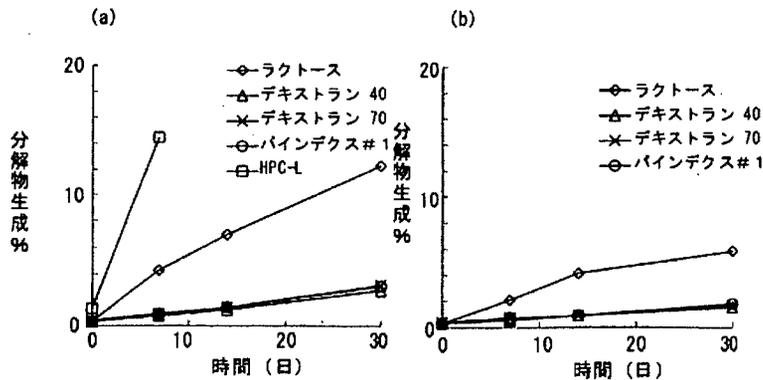


図 2. リマプロストの安定性に対する各添加剤の影響
 (開栓バイアル中の分解物の生成率, a.25 °C、75% RH, b.25 °C、60% RH)
 バインデクス#1:デキストリン(ぶどう糖当量 8)、HPC-L:ヒドロキシプロピルセルロース
 (文献 1)より引用改変)

さらに、デキストリン(バインデクス#1)を添加剤として加えることにより加湿下における安定性がさらに高まった(図 3)。

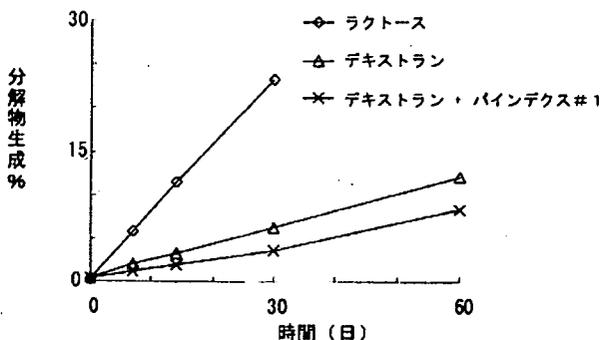


図 3. 各種糖類とリマプロストアルファデクスの凍結乾燥品およびさらにデキストリンを粉末添加した製剤のリマプロストの安定性に対する影響
 (開栓バイアル中の分解物の生成率を測定、25 °C、75% RH)

(文献 1)より引用改変)

この結果、改良されたオパルモン錠及びプロレナール錠(以下、改良製剤と表す)においては、凍結乾燥時の添加物が乳糖からデキストランに変更になり、さらにデキストリン(バインデクス#1)を添加剤として加えた組成(表 1)に決定された。

表 1. 改良されたオパルモン錠(及びプロレナール錠)の処方

添加剤	処方量 mg/錠
凍結乾燥体	1.33
デキストリン (バインデクス#1)	8.67
ラクトース	84.3
軽質無水ケイ酸	0.2
ステアリン酸	0.5
トウモロコシデンプン	5
合計	100

(文献 2)より引用改変)

オパルモン錠(及びプロレナール錠)改良製剤の安定性の経時変化を表 2 に示す。さらに、リマプロストアルファデクス後発品の安定性の経時変化を表 3 から表 7 に示す。表 3 ~ 表 7 の結果から明らかのように、現在販売されているオパルモン錠(及びプロレナール錠)改良製剤の PTP から取り出し後の安定性は顕著に向上し、分包紙の種類に関わりなく一包装に耐えうる事が判明した。旧製剤である後発品の安定性は悪いことが示されている(表 3-表 7)。表 3 から表 7 に示された、25°C 75% RH での乾燥剤のない開放状態(無包装状態)における主薬の残存率から評価した比較表を表 8 に示した。先発品以外は 1-2 週間でも主薬の含量が顕著に減少し、一包装は推奨されないと考えられた。

表 8. 開放状態(無包装状態)における主薬の残存率比較

商品名	主薬の残存率評価					
	保存期間(週)	1	2	3	4	5
先発品		◎	◎	◎	◎	○
リマルモン錠		△	×	×	×	×
オパプロスモン錠		ns	×	ns	×	ns
オプチラン錠		△	×	ns	ns	ns
ゼフロプト錠		ns	ns	ns	×	×
リマプロストアルファデクス錠		▼	△	ns	ns	ns

◎ 100%、○ 97.5% 以上、△ 97.4-95.0%、▼ 94.9-90.0%、× 90% 以下、
 ns: データが示されていないことを示す。リマルモンは 湿度不明

2. 自動錠剤分包機内の摩損性試験における割れ、欠けに関して一包化において自動錠剤分包機は汎用されているが、自動錠剤分包機では錠剤の落下を伴うことから自動錠剤分包機内の摩損性試験が行われている。摩損性試験に用いた改良製剤および比較として用いた錠剤 A(以前の報告[文献 3])で割れ欠けが比較的起こりやすいと評価された錠剤)および錠剤 B(以前の報告で報告[文献 3])で割れ欠けが比較的起こりにくいと評価された錠剤)の物性を表 9 に示す。さらに、自動錠剤分包機内の位置をかえた落下試験を行った結果、錠剤 B においても最上段からの落下時に 0.5-2 mm の欠けが 10-13% 認められたが、改良製剤は自動錠剤分包機内の落下距離にかかわらず自動分包時の割れ欠けが全く認められなかった(表 10)。

表 9.自動錠剤分包機内の摩損性試験に用いた試験錠剤の物性

商品名	重量 (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	硬度 (kgf)
改良製剤	100	6.5	2.8	4.7(イニシャル) 3.1(25°C、75%RH-2 週)
錠剤 A	280	9.5	4.1	7.5
錠剤 B	180	8.5	3.6	4.4

(文献 2)より引用改変)

表 10.自動錠剤分包機内の摩損性試験の結果(割れ欠け率)

商品名	落下距離	カセット位置	0.5-2 mm	>2mm
改良製剤 (イニシャル)	140	最上段中央	0	0
	105	最上段最端	0	0
	40	最下段中央	0	0
	5	最下段最端	0	0
改良製剤 (25°C、75% RH-2 週)	140	最上段中央	0	0
	105	最上段最端	0	0
	40	最下段中央	0	0
	5	最下段最端	0	0
錠剤 A	140	最上段中央	7	5
	105	最上段最端	2	1
	40	最下段中央	2	0
	5	最下段最端	0	0
錠剤 B	140	最上段中央	10	0
	105	最上段最端	13	0
	40	最下段中央	5	0
	5	最下段最端	11	0

(文献 2)より引用改変)

したがって、これらの結果から改良製剤は自動錠剤分包機による一包化が可能になった。

- また、以上のように錠剤の安定性が良くなったため、先発品の改良製剤では PTP シートのプラスチックフィルムの材質を変更することにより、従来に比べ取出しやすく改良されている。しかし、後発品に関しては、オバルモン錠の旧製品と同等、またはそれ以上に PTP シートからの取出しが困難であることが多いため、先発品から後発品に変更された場合には PTP シートが先発品より硬くて取出しにくいかもしれないことは伝える必要がある。

【参考文献】

1. 関屋昇 他、薬理学: 生命とくすり、66(2):160-166.2006.
2. 関屋昇 他、医療薬学、32(6):482-488.2006.
3. 緒方賢次 他、日本病院薬剤師会誌、39:719-722.2003.

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合がありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

ホーム：「処方チェック(プレミア)」閲覧室 > イスラム教徒の患者に牛由来のゼラチン含有カプセル剤が処方された！

処方チェック(プレミア)事例その98

イスラム教徒の患者に牛由来のゼラチン含有カプセル剤が処方された！

UPDATE:2007.12.05

1. どのような医療機関ですか

開局薬局

1-2. 医療機関の総薬剤師数

調剤した薬剤師の経験年数：5年以上 10年未満

鑑査した薬剤師の経験年数：不明

服薬指導した薬剤師の経験年数：5年以上 10年未満

2-1. 処方箋の種類

オーダー／印字出力

2-2. 患者の年齢、性別

30歳の女性

2-3. 処方の内容

<処方1> 病院の産婦人科

セルベックスカプセル (50 mg)	3 Cap	1日3回	毎食後	7日分
--------------------	-------	------	-----	-----

2-4. この処方で行った(または、想定された)問題点は何ですか？

- 患者は初めての来局であった。処方せんに記載された名前から患者は日本人であると推測されたが、東南アジアのイスラム教徒特有のものと思われる衣装をまっていた。
- 患者と会話を交わっていて、当該患者はやはりイスラム教徒であり、動物由来の成分はすべて戒律に反するため摂取できないということがわかった。

2-5. この処方の問題点の原因は何ですか？

- イスラム教徒の中には戒律に反するために動物由来の薬を服用できない患者がいる。
- 当該患者は医師に、イスラム教徒であり、動物由来の成分を摂取できないことを説明したが、添加物として牛由来のゼラチンを含むカプセル剤が処方されてしまった。医師はおそらく本剤(カプセル剤)が牛由来のゼラチンを含むことを認識していなかったと思われる。

2-6. 問題点に対してどのように対応しましたか？

- 医師へ疑義照会し、患者が宗教上の理由からカプセル剤は服用できないことを伝えたとこ、散剤に処方変更になった。

<処方2>

セルベックス細粒 (10%)	1.5 g	1日3回	毎食後	7日分
----------------	-------	------	-----	-----

2-7. 本例から学んだことは何ですか？

- 本例のように保険証の名前から日本人と判断した場合、宗教上の理由で摂取できない成分があるかどうかの確認を怠りかねないが、装いなどに注意し、必要に応じてきちんと服用可能かどうか確認することが必要である。
- イスラム教徒は豚肉、正式な方法で屠殺されていない動物の肉(すなわち、イスラム教圏以外で屠殺されたほぼ全ての動物がこれに該当すると考えられる)、血、アルコールなどを飲食することが禁じられている。また、最終製品ではなく、製造工程にこれらの成分が含まれているだけでも飲食が禁じられることもある。医薬品や化粧品の使用に関する制限も、基本的には食べ物と同様であると言われている[参考サイト 1)～3)]。
- 本事例では、イスラム教徒の患者に、ゼラチン含有するセルベックスカプセルが処方された。疑義照会を行ったところ、ゼラチンを含まない散剤が処方された。
- 当該患者の薬歴およびレセコン画面上に、宗教上の理由により、動物由来成分を含む医薬品が摂取できない旨を記入して注意を喚起することとした。
- 同じイスラム教徒でも、個々人の考え方や事情によって戒律の解釈には幅があり、医薬品については、生命を脅かす危険性がある場合や、代替薬がない場合などは、禁止成分が含まれていても服用することもあるようである(イスラム文化センター、イスラム相談室の担当者のお話)。しかし、代替薬があれば変更を希望するケースは多いものと思われる。患者インタビューにより、個々の患者のニーズに合わせた対応を行うことが必要である。
- 個々の医薬品に含まれる成分の詳細については、添付文書等での確認が必要である。動物由来成分が含まれている医薬品

の例などを参考に、類薬にも注意して確認したい。

- また、イスラム教以外でも、例えばヒンドゥー教徒は牛肉(場合によっては動物全般)を食べないことなどにも留意しておきたい[文献 4)]。

2-8. その他特記すべきこと

ここからはプレミア会員のためのページです。

これまでに述べたように、イスラム教徒は動物由来の成分やアルコールを含む医薬品の摂取を嫌う場合があるので注意が必要である。以下に、該当する可能性がある医薬品の例を挙げるので参考にされたい。

- まず、動物由来成分を含む医薬品としては、生物由来/特定生物由来医薬品(一部のホルモン剤、ヘパリン製剤、血栓溶解薬、ウロキナーゼ、M-CSF/G-CSF製剤、エリスロポエチン製剤、抗体医薬品、インターフェロン、血液製剤、ワクチン、トキシイド、その他)のほか、消化酵素薬(パンクレアチンなど)などがある(表1)。
- 数が多く個々の医薬品についてここで述べることは難しいため、必要なケースでは添付文書の確認等を行って確認する必要がある。
- また、添加物として牛や豚由来のゼラチンを含む医薬品(多くのカプセル剤、一部の錠剤や散剤)やアルコール(エタノールなど)を含む医薬品にも注意が必要である。
- カプセル剤中のゼラチンについては添付文書に記載されている場合とそうでない場合があるが、現状では非動物性原料(HPMC など)を原料とするカプセル剤と比べてゼラチンを原料とするカプセル剤の割合が圧倒的に多いため、他の剤形があれば、基本的にカプセル剤の使用は避けるのが無難と思われる。

表 1. 動物由来の成分や添加物を含む医薬品の例(類薬にも注意!)

有効成分	製品名(例)	分類	動物由来成分/添加物(由来)
性腺刺激ホルモン	ヒュメゴン	性腺刺激ホルモン	有効成分(ヒト尿)
ソマトロピン (遺伝子組換え)	セロスティム	成長ホルモン	* 1
ヘパリンナトリウム	ヘパリンNaロ ック	ヘパリン	有効成分(ブタ腸)
アルテプラゼ (遺伝子組換え)	アクチバシン	血栓溶解薬(t-PA)	有効成分(組換えチャイニーズハムスター卵 巣細胞) 日局ポリソルベート80(ウシまたはブタ獣脂) *
ウロキナーゼ	ウロキナー ゼ-Wf	血栓溶解薬 (ウロキナーゼ)	有効成分(ヒト尿) ヒト血清アルブミン(ヒト血液)
ミリモスチム	ロイコプロ ール	M-CSF	有効成分(ヒト尿) ヒト血清アルブミン(ヒト血液)
レノグラスチム (遺伝子組換え)	ノイトロジン	G-CSF	有効成分(組換えチャイニーズハムスター卵 巣細胞)
エポエチンアルファ (遺伝子組換え)	エスポー	エリスロポエチン	有効成分(組換えチャイニーズハムスター卵 巣細胞)*3
トラスツズマブ (遺伝子組換え)	ハーセプチン	抗体医薬品(抗悪性 腫瘍薬)	有効成分(組換えチャイニーズハムスター卵 巣細胞) * 4
インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード	抗体医薬品 (抗リウマチ薬)	有効成分(組換えチャイニーズハムスター卵 巣細胞)*5
インターフェロンアル ファ-2b (遺伝子組換え)	イントロンA	インターフェロン	ヒト血清アルブミン(ヒト血液) * 6
免疫グロブリンG	グロブリン- Wf	血液製剤 (免疫グロブリン)	有効成分(ヒト血液)
ルリオクトコグアルフ ア (遺伝子組換え)	アドベイト	血液製剤 (血液凝固因子)	有効成分(組換えチャイニーズハムスター卵 巣細胞) * 7
ヒトフィブリノゲン トロンビン画分 アプロチニン	タココンブ	血液製剤 (フィブリノゲン)	有効成分(ヒト血液、ウシ血液、ウシ肺) ウマコラーゲン(ウマ腱) ヒトアルブミン(ヒト血液) * 8
ソルコセリル	ソルコセリル	その他 (代謝改善薬)	有効成分(幼牛抽出物)
ノイトロピン	ノイトロピン	その他 (抗炎症薬)	有効成分(ワクシニアウイルス摂取家兔炎症 皮膚抽出液) * 9
硫酸フラジオマイシ ン 結晶トリプシン	フランセチン	その他 (抗菌剤)	有効成分(ウシ膵臓) ゼラチン(ブタ皮由来)
フィブリノジン(プラス ミン) デオキシリボヌクレ ア ーゼ	エレース	その他 (繊維素溶解酵素製 剤)	有効成分(ウシ血漿、膵臓)

バンクレアチン	バンクレアチン	消化酵素	有効成分(食用獣、主にブタ膵臓など)
---------	---------	------	--------------------

- * 1: 製造工程でトリプシン(ブタ膵臓由来)およびC127細胞株(マウス細胞由来)を使用。
また、セルバンクでウシ胎児血清を使用。
- * 2: 製造工程でウシ胎児血清を使用。
- * 3: 製造工程でウシ胎児血清およびブタ膵臓トリプシンを使用。
- * 4: 製造工程において、培地成分としてウシの心臓及び膵臓、ウマの膵臓及び豚肉、ならびにブタのラードウォーターを、ブタの膵臓由来酵素(バンクレアチン)および胃液由来酵素(ペプシン)で処理したもの(ペプトン)を使用。
- * 5: マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を、また、製造工程において、培地成分としてウシの膵臓及び血液由来成分(蛋白加水分解物)、膵臓由来成分(インスリン)および血液由来成分(血清アルブミン、胎児血清、リボプロテイン、アポトランスフェリン)を使用。
- * 6: 製造工程で、ウシの乳から得たカゼイン分解物のエヌゼットアミン、及びウシの乳から得たカゼイン分解物のトリプトンを使用。
- * 7: 精製工程のアフィニティークロマトグラフィーで、マウスモノクローナル抗体を使用。
- * 8: 原料の製造工程においてアンチトロンビン(ヒト血液由来成分、採血国:米、オーストリア、ドイツ、採血方法:非献血)、ヘパリン(ブタ膵臓由来成分)、トロンボプラスチン(ウサギ脳由来成分)を使用。
- * 9: 本剤の製造に用いるワクシニアウイルスの培養には、鶏卵、ウサギ、カゼインペプトン(ウシ乳及びブタ膵臓由来)を使用。

参考サイト、文献

- 1) <http://www.aatufs.ac.jp/fsc/isea/i0704271hy.html>
(インドネシアの新聞「REPUBLICA ONLINE」をISEA(東京外国語大学 アジアアフリカ言語文化研究所が和訳したもの)
- 2) <http://www.aatufs.ac.jp/fsc/isea/i0708032kk.html>(同上)
- 3) <http://www.cnc.takushoku-u.ac.jp/~islamken/newsvol2no3.htm>
(拓殖大学 イスラーム研究センターニュースレター)
- 4) 森本達雄、ヒンドゥー教-インドの聖と俗、中公新書

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に変更したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合がありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

このページのトップへ

一般事例集

- ヒヤリ・ハット
投稿コーナー 閲覧室
- 処方チェック
投稿コーナー 閲覧室
- 薬物相互作用コンサルティング
相談コーナー 閲覧室
- 育薬・医薬品適正使用コンサルティング
相談コーナー 閲覧室

トラブル事例集

- 包装・製剤変更によるトラブル
投稿フォーム 閲覧室
- インスリン製剤に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室
- 吸入剤に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室
- ジェネリック医薬品に関するトラブル
投稿フォーム 閲覧室

今日の処方から

- 投稿コーナー
閲覧室
- 会員の声
投稿コーナー
閲覧室/返信

アンケート

- 過去のアンケート結果

健食インフォコーナー

- 健康食品インデックス
- ヘルスフードクイズ
- 情報提供のお願い

トピックス

- アイフィスに関するトピックス
- 「澤田教授が語る」トピックス
- アイフィスの歴史

本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。
すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。
Copyright © 2006-2008 [NPO] Drug Lifetime Management Center. All rights reserved.



NPO法人
医薬品ライフタイムマネジメントセンター

ホーム、「相互作用コンサルティング(プレミア)」閲覧室：ミコフェノール酸モフェチルと鉄剤の併用は避けるべきか？

相互作用コンサルティング(プレミア)事例その32

ミコフェノール酸モフェチルと鉄剤の併用は避けるべきか？

UPDATE:2007.11.07

質問編

1 どのような医療機関ですか

開局薬局

3-1. 処方箋の種類

オーダー／印字出力

3-2. 患者の年齢、性別

40歳代の女性

3-3. 具体的な処方の内容、及び処方/患者に関する特記事項

<処方1> 病院の泌尿器科

プログラフカプセル(1 mg)	3 カプセル	1 日 2 回	朝食後2カプセル、夕食後1カプセル
セルセプトカプセル(250 mg)	6 カプセル	1 日 2 回	朝夕食後
メドロール錠(4 mg)	3 錠	1 日 1 回	朝食後
フェロ・グラデュメット錠(105 mg)	1 錠	1 日 1 回	夕食直後

3-4. この処方での薬物相互作用の観点から問題点としてあげることは何ですか？

- セルセプト<ミコフェノール酸モフェチル>は、鉄剤(本事例ではフェロ・グラデュメット錠)との相互作用があり、その血液中濃度が大きく低下するとの文献がある。

3-5. 薬物相互作用回避のために自分なりにどのような考えのもとで、どのような対応をとりましたか？また、次にどのような対応をとれば良いと思いますか？

- しかし、セルセプトの添付文書において鉄剤は併用注意とされていないことを確認したため、医師へ疑義照会せずに処方どおり患者に投薬した。

3-6. 本事例において薬物相互作用について相談したい具体的なこと(疑問点)は何ですか？

- セルセプトと鉄剤の相互作用報告があること、医療用添付文書に注意喚起はされていないこと、果たしてどちらが真実なのか知りたい。

[この質問に対する回答を見る](#)

注意

- 本システムにおいて登録会員に公開されている事例は、投稿された事例や我々が独自に収集した事例が中心となっていますが、事例によっては教育・研修の見地から大幅に改変したものも含まれていますのでご留意下さい。
- また、事例の内容は、原則として配信された時点の情報に基づいています。最新の情報については、各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認下さい。
- NPO 法人医薬品ライフタイムマネジメント(DLM)センターでは、正確な情報を掲載するよう努力しますが、その正確性、完全性、適切性について、いかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。特に、事例やその解説では、添付文書や過去に報告されたエビデンス等に照らして標準的な内容・解説を掲載していますが、実際の臨床現場では一律に適用できない場合もありますのでご留意下さい。
- 本サイトは、自己の責任および危険負担で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当講座ではいかなる責任も負わないものとします。

ホーム・相互作用コンサルティング(プレミア)閲覧室・質問編・(回答編)ミコフェノール酸モフェチルと鉄剤の併用は避けるべきか？

相互作用コンサルティング(プレミア)事例その32(回答編)

ミコフェノール酸モフェチルと鉄剤の併用は避けるべきか？

UPDATE:2007.11.07

回答編

結論として、セルセプト<ミコフェノール酸モフェチル(mycophenolate mofetil, MMF)>と鉄剤の併用は問題ないと考えられる。

海外での複数の臨床試験(被験者としたのは健康者或いは腎移植患者)において、両者の併用の影響は認められていない。さらに、*in vitro* 試験の報告でも、両者は生体内でキレートを形成しないことが示唆されている。

一方、それ以前の本邦での健康者を対象とした臨床試験において、両者の併用によって MMF の活性代謝物であるミコフェノール酸(mycophenolic acid, MPA)の AUC の大幅な低下(約 90%)が報告されている。これらの乖離の理由は不明であるが、海外でのその他の臨床試験、*in vitro* 試験の結果がいずれもこれを否定しており、人種差が原因とも考えにくいことから、両者の相互作用によって MMF の薬効が低下する可能性は低いと考えられる。

以下に、臨床試験と *in vitro* 試験の詳細をそれぞれ示す。

【臨床試験結果】

ここからは、プレミア会員のみのページです。

これまでに報告された MMF と鉄剤の併用に関する臨床試験の概略をまとめて示す(表 1)。

- 本邦で実施された臨床試験(Moriiら)で唯一、MPAのAUCの大幅な低下(約 90%)が認められた(表 1, No.1)。
- Morii らはその機序を、MMFに含まれる 4-hydroxy ラジカルと 3-oxo-benzofuran が Fe イオンとキレート複合体を形成し、消化管からの吸収を妨げるためと推論した。
- その後実施された海外における臨床試験ではいずれも、MMF と鉄剤の併用による有意な MMF の吸収阻害は認められていない(表 1, No.2 ~ 5)。
- 海外の臨床試験で Morii らの報告と相反する結果となった理由は当初、以下のように考察されていた。
 - Morii らの臨床試験が健康人を対象としているのに対し、海外の臨床試験は腎移植患者を対象としている。鉄が欠乏している患者では健康人に比べて鉄の吸収速度が速く、鉄剤併用の影響が少ない。
 - Morii らの臨床試験が鉄剤を 1 日用量の 2 倍投与しているため、影響が強く現れた。
 - Morii らの臨床試験が単回投与デザインであるのに対し、海外の試験は MPA が定常状態に達していたために動態に差が生じた。

- しかし、2006 年に海外で再び健康人を対象とした臨床試験が実施された。その結果、鉄剤の投与量も Morii らの臨床試験と同じであるにも関わらず、併用の影響は認められなかった(表 1, No.4)。
- 本報告では、Morii らの報告と相反する結果となった理由の詳細は不明であるとしながらも、Morii らの試験の問題点として、アッセイの内部標準物質に用いたインドメタシンが鉄と複合体を形成する可能性があることを指摘している。

以上、Morii らの試験において MMF と鉄との併用で MPA の AUC が大幅に低下した理由の詳細は不明であるが、人種差であるとは考えにくく、海外での複数の報告において相互作用が認められていないため、両者が相互作用する可能性は低いと考えられる。

【*In vitro* 試験結果】

次に、MMF またはその活性代謝物の MPA が Fe イオンとキレートを形成するかどうかを *in vitro* で検証した報告を紹介する。

【*In vitro* 試験 1】[文献 6]

- MMF および MMA の溶解性、安定性および分配性を鉄イオンの存在下/非存在下において調査した(pH 2~7)。
- その結果、鉄イオンは総じて MMF, MMA の安定性や分配性に著しい影響は及ぼさず、分解も促進しなかった。

【*In vitro* 試験 2】[文献 7]

- MPA と Fe イオンがキレートを形成するかどうかについて、UV/Vis スペクトルを用いて解析した。
- その結果、pH 6.1 のバッファー条件下では、Fe²⁺、Fe³⁺いずれとも複合体を形成しないことが示唆された。

これまでに示した臨床試験および *in vitro* 試験の結果を総合的に考えると、MMF と鉄剤の同時投与によってキレートが形成され、MMF の吸収が妨げられる可能性は低いと考えられる。

併用注意とされている Mg, Al イオン含有制酸剤と MMF との相互作用(<その他特記すべきこと>参照)についても、キレート形成の有無に関する報告はない。キレート形成による吸収の減少のほか、酸度の低下による薬物の溶出や加水分解の抑制が考えられるが、機序の詳細は不明である。