

各科診療科長
各科診療科副科長
各医局長 殿
各看護師長

Drug Information News

平成27年4月22日

NO.262

目次

【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.321 -----	P1
* ラモトリギンによる重篤な皮膚障害	
* アビラテロン酢酸エステルによる低カリウム血症について	
* MIHARI Projectについて	
* 重要な副作用等に関する情報	
* 使用上の注意の改訂について	
【2】 添付文書の改訂 -----	P24
【3】 市販直後調査対象品目(院内採用薬) -----	P25
【4】 新規採用医薬品情報 -----	P26
【5】 インシデント事例からの注意喚起 -----	P43
【6】 医薬品に関わる医療安全情報 -----	P46



薬剤部HP (<http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/index.html>) に内容を掲載しています。

大分大学医学部附属病院薬剤部医薬品情報管理室

(内線:6108 E-mail:DI@oita-u.ac.jp)

【1】医薬品・医療機器等安全性情報 No. 321

*詳細はPMDA（医薬品医療機器総合機構）HP <http://www.pmda.go.jp/files/000203999.pdf>

1 ラモトリギンによる 重篤な皮膚障害について

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	ラモトリギン	ラミクタール錠小児用2mg【科限】，同錠小児用5mg【院外】，同錠25mg及び100mg（グラクソ・スミスクライン）
薬効分類等	抗てんかん剤，精神神経用剤	
効能・効果	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 ○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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	

1. はじめに

ラモトリギン（以下「本剤」という。）は，平成20年10月に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），強直間代発作及びLennox-Gastaut 症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認され，その後，平成23年7月に双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能・効果で，平成26年8月にてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果で承認されています。製造販売業者の推定では，販売開始（平成20年12月12日）から平成26年12月31日までの間に約37万6000人の患者に使用されています。

今般，国内において，平成26年9月から12月の約4ヶ月の間に，本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し，死亡に至った症例が4例報告されました。これら4例は，いずれも用法・用量が守られていない症例であり，皮膚障害の発現後，重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例であったことから，厚生労働省

は、製造販売業者に対して、平成27年2月4日付けで使用上の注意の改訂および安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介します。

2. 経緯

本剤による重篤な皮膚障害については、平成20年12月の販売開始時より「警告」をはじめ、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項にて注意喚起がなされてきました。また、本剤による発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高くなることが示されている旨が、販売開始時より注意喚起されており、投与開始時の用法・用量、並びに維持用量までの漸増時の用法・用量及び増量間隔が、併用薬ごとに細かく規定されています。

本剤の製造販売後において報告された重篤な皮膚障害の症例の中には、用法・用量が遵守されていない症例も多く、定期的に、製造販売業者及び関連学会により適正使用の情報提供が行われていました。平成24年1月には、医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）のホームページに「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」として「ラミクタール錠（ラモトリギン）の重篤な皮膚障害と用法・用量遵守、早期発見について」²⁾を掲載し、本剤の適正使用に関する情報提供を行ってきました。

しかしながら、平成20年12月の販売開始から平成27年1月までの約6年1ヶ月の間に、重篤な皮膚障害が発現し死亡に至った症例は累積で16例*報告されており、特に平成26年9月から12月の約4ヶ月間に集中して報告されました。この約4ヶ月間に報告された死亡症例のうち4例は、本剤と重篤な皮膚障害との因果関係が否定できない症例であり、いずれも投与開始時の用量が過量である、バルプロ酸ナトリウム併用時に連日投与で開始された、増量時期が早い、といった用法・用量不遵守の症例でした。さらにこれら4例の死亡症例は、副作用発現後、重篤化するまで本剤の投与中止が指示されなかった、あるいは投与中止の指示が守られなかった症例であることから、副作用を早期に発見し、適切な治療を開始することを徹底することが重要と判断しました。また、死亡症例に発現した重篤な皮膚障害としては、警告欄に記載されている中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）だけでなく、薬剤性過敏症症候群（DIHS）との因果関係が否定できない症例もあり、薬剤性過敏症症候群が発現することも併せて周知する必要があると考えられました。以上より、厚生労働省は、その緊急性を考慮し、本剤の製造販売業者に対して平成27年2月4日付けで使用上の注意を改訂し、警告欄に必要な注意事項を追記するとともに、医療関係者等に迅速に注意喚起の内容を伝達するため安全性速報（ブルーレター）の配布を行うよう指示しました。

*うち一例（2月4日時点では情報不足で因果関係が評価できなかった症例）は、その後の調査の結果ラモトリギンが投与されていないことが判明。

3. 本剤による重篤な皮膚障害に関連した死亡症例について

以下に、重篤な皮膚障害に関連した死亡症例3例の経過を紹介します。

症例 1 中毒性表皮壊死融解症・薬剤性過敏症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用										
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置										
1	男 50代	てんかん (外傷性頭蓋 内出血, 不全麻痺, 失語症, 失見当識, 骨粗鬆症, アルコール 性肝炎, 偽関節, 胸水, 肝萎縮)	25mg/日 8日間 連日投与 ↓ 50mg/日 38日間	症候性てんかんに対し、バルプロ酸ナトリウム1,200mg/日が投与されていた。 本剤投与開始日 てんかん発作のため救急外来受診。てんかん治療のため、 本剤25mg/日投与開始 (バルプロ酸ナトリウム併用下)。 投与開始8日後 本剤を50mg/日に増量。 投与開始20日後 ふらつきのため転倒し、救急外来を受診。この際、発熱 及び全身に平滑性丘疹を認めたが、耳介前リンパ節が腫 大しているようにみえたため、風疹罹患が疑われた。 投与開始36日後 神経内科外来受診時、患者本人からの皮疹の訴えはなかった。 投与開始43日後 整形外科外来受診時、皮疹ありとして整形外科医が皮膚科 科に相談し、受診を促した。皮膚科を受診した結果、本 剤による副作用と疑われたが、口腔粘膜疹なく、臨床検 査値に異常がないため、抗アレルギー薬と外用ステロイ ド治療にて経過をみることにした。皮膚科医は患者に再 来院を指示した。 投与開始46日後 皮膚科医と主治医の協議により本剤を中止することを決 定し、患者に中止を指示。 投与開始49日後 その後の皮膚科再来における経過観察にて皮疹終息傾向。 投与開始53日後 皮疹消失。皮疹の転帰は回復。 投与開始64日後 主治医受診時、皮疹の悪化・発熱あり。患者問診により 本剤の中止指示が守られていなかったことが判明した。 本剤を中止、入院。 投与中止3日後 皮膚科にて薬剤性過敏症候群 (DIHS (TEN型)) に対し、 免疫グロブリン療法 (2,500mg/日)、ステロイドミニパ ルス (プレドニゾロン500mg/日)、3日間投与。 投与中止7日後 敗血症合併。メロベネム1.5g/日、トロンボデュリン アルファ 25,600U/日開始。喀痰培養よりグラム陽性球菌 (GPC) 4+, 血液培養よりGPC+。 投与中止10日後 プレドニゾロン100mg/日へ変更。 投与中止12日後 セファゾリン 6g/日へ変更。皮疹を契機としたMSSA菌 血症と確定。 投与中止13日後 血漿交換 (投与中止16日後まで)。 投与中止16日後 皮疹改善傾向。 投与中止21日後 セファゾリン投与下にて敗血症性ショックにて血圧低下、 バンコマイシン 1g/日、メロベネム 3g/日、トロンボ デュリン アルファ 25,600U/日。ICU入室。呼びかけに対 する応答不良、皮膚真っ黒。 投与中止22日後 人アンチトロンビンIII iv開始 (投与中止24日後まで)。 投与中止24日後 血液培養より緑膿菌検出。 投与中止26日後 プレドニゾロン80mg/日に減量。皮疹改善傾向として一 般床転出。 投与中止33日後 プレドニゾロン70mg/日に減量。循環安定せず、全身状 態としては悪化。 投与中止35日後 加療を継続するも、肝不全を発症し、死亡。										
				検査項目名	投与 90日前	投与 開始日	投与 20日後	投与 64日後	中止 3日後	中止 7日後	中止 25日後	中止 26日後	中止 29日後	中止 33日後
				ALT (IU/L)	—	11	—	14	17	16	28	27	24	12
				AST (IU/L)	—	36	—	52	29	38	71	63	57	51
				T-Bil (mg/dL)	1.78	1.93	1.87	1.85	2.67	2.51	7.67	8.96	22.64	29.78
				D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	5.46	18.82	24.48
				ALP (IU/L)	326	473	—	243	166	191	653	532	596	510
				LDH (IU/L)	243	253	—	483	433	514	254	224	339	359
				γ-GTP (IU/L)	16	26	—	27	24	36	—	—	58	43
				WBC (×10 ³ /μL)	6.9	6.9	4.5	10.5	—	8.4	—	—	—	3.2
				CRP (mg/dL)	—	0.20	0.59	2.90	—	14.18	—	—	—	8.85
				PLT (×10 ⁴ /μL)	6.1	7.4	4.5	4.9	—	6.4	—	—	—	4.7
				Cr (mg/dL)	0.66	0.82	0.83	0.67	—	0.69	—	—	—	2.71

併用被疑薬：ミノドロン酸水和物、バルプロ酸ナトリウム

症例 2 薬剤性過敏症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置	
2	女 60代	双極性障害 (うつ病, 自殺念慮, 抑うつ症状 増悪)	50mg/日 25日間	<p>投与開始61日前 他院入院, フルボキサミンマレイン酸塩75mg, フルニトラゼパム2mg, レボメプロマジンマレイン酸塩で安定。</p> <p>投与開始23日前 退院。</p> <p>本剤投与開始日 希死念慮が強く, 本剤50mg/日投与開始。</p> <p>投与開始翌日 オランザピン5mg追加, フルボキサミンマレイン酸塩150mgに増量。</p> <p>投与開始8日後 クロミプラミン塩酸塩75mg追加。</p> <p>投与開始19日後 精神的に安定。</p> <p>日付不明 スティーブンス・ジョンソン症候群疑い, 肝機能検査値上昇を発現。</p> <p>投与開始24日後 40℃の発熱, 全身の紅斑が出現。多臓器不全(肝不全, 腎不全)及び, DIHSが発現。</p> <p>投与開始25日後 意識障害(JCS(ジャパンコーマスケール)II-30)がみられたため, 悪性症候群を疑われて当院へ搬送された。AST:20,323, ALT:7,382, Cr:3.22, BUN:37.4, CK:3,299と肝不全, 腎不全, 敗血症, 甲状腺機能障害, 全身紅斑, 意識障害を認めたため緊急入院。本剤投与中止。</p> <p>投与中止翌日 ステロイドパルス(投与中止3日後まで), 持続血液透析濾過療法(CHDF)/血液透析(HD)を開始, 血漿交換(PE)8回施行(投与中止48日後まで)。</p> <p>投与中止4日後 水溶性プレドニゾロン60mg点滴に変更, 減量した(投与中止48日後まで)。</p> <p>投与中止36日後 β-Dグルカン上昇, 再び38℃の発熱と意識障害の悪化が認められた。</p> <p>投与中止42日後 CV(中心静脈)カテーテル先端からカンジダ菌陽性。敗血症で全身状態が悪化。</p> <p>投与中止48日後 死亡。</p> <p>死因:多臓器不全, 劇症肝不全, 薬剤誘発性過敏症候群及び腎不全 皮膚生検結果:表皮ケラチノサイトの壊死, 表皮内へのリンパ球浸潤あり(投与中止翌日)。 死亡後の肝生検, 腎生検:強い薬剤性肝障害の像</p>	

検査項目名	投与開始 59日前	投与開始 34日前	投与 開始日	投与開始 23日後	投与 中止日	投与中止 21日後
ALT (IU/L)	25	17	43	467	7,382	56
AST (IU/L)	20	13	32	408	20,323	61
T-Bil (mg/dL)	0.5	0.6	0.7	0.3	2.3	—
ALP (IU/L)	243	240	255	651	—	—
γ-GTP (IU/L)	15	15	15	120	—	—
LDH (IU/L)	147	139	154	501	18,742	—
CK (IU/L)	—	—	—	—	3,299	—
WBC (/μL)	5,400	6,000	3,800	—	15,120	15,240

併用薬:クロミプラミン塩酸塩, フルボキサミンマレイン酸塩, フルニトラゼパム, レボメプロマジンマレイン酸塩, パロキセチン塩酸塩水和物, ミルタザピン, アルプラゾラム, ゾルピデム酒石酸塩, デュロキセチン塩酸塩, オランザピン

症例3 中毒性表皮壊死症候群・スティーブンス・ジョンソン症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置	
3	男 80代	てんかん (転移性脳腫瘍, 肺癌, 意識変容状態, 心房細動, 脳出血, 高血圧, せん妄, 不眠症)	25mg/日 9日間 ↓ 50mg/日 22日間	本剤投与開始前 本剤投与開始日 投与開始9日後 日付不明 投与開始28日後 投与開始29日後 投与開始30日後 投与中止翌日 投与中止6日後 投与中止7日後 投与中止11日後 投与中止19日後	肺癌及び転移性脳腫瘍で治療中。ADL(日常生活動作)はほぼ自立されていた。 痙攣発作に伴う意識障害JCSII-10で救急来院。症候性てんかんと診断され入院。本剤25mg/日投与開始。MRIで新しい転移性脳腫瘍が認められた。 本剤50mg/日投与へ変更。 転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療後浮腫が認められステロイド投与。 皮疹(背中)を発現。 口内炎を発現。 多型性紅斑(体幹), びらん(臀部, 陰のう, 四肢, 口唇及び口腔内)を発現。プレドニゾロン10mg投与開始。アミノ安息香酸エチル, ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用剤塗布開始。血液培養から大腸菌が検出され敗血症も合併。本剤投与中止。 びらん(体幹, 前額面)を発現。スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症候群と診断され, プレドニゾロン15mgに増量。敗血症に対しゲンタマイシン硫酸塩, セフトリアキソンナトリウム注投与開始。 剥離びらん(全身)発現。 大量ガンマグロブリン療法, ステロイドパルス(3日間)を施行したが改善なし。 発熱が再発し, 血液培養からは腸球菌が検出された。敗血症の治療も同時に行われた。 死亡。 死因: 末期癌, 発疹, 中毒性表皮壊死融解症, 皮疹, 多形紅斑, 皮膚びらん, 陰囊びらん, 口内炎, 口唇びらん, 口腔内潰瘍, 皮膚剥脱及びスティーブンス・ジョンソン症候群

検査項目名	投与開始日	投与14日後	投与29日後	投与中止1日後	投与中止4日後	投与中止5日後	投与中止6日後	投与中止11日後	投与中止12日後
ALT (IU/L)	39	26	26	40	92	—	76	52	—
AST (IU/L)	29	24	26	35	63	—	64	53	—
LDH (IU/L)	271	278	279	263	416	—	299	335	—
γ-GTP (IU/L)	—	19	—	24	—	—	67	62	—
CPK (IU/L)	207	239	—	142	—	—	125	52	—
Cr (mg/dL)	0.93	1.07	1.20	0.85	0.82	—	0.84	0.70	—
BUN (mg/dL)	14.9	21.9	29.0	18.1	17.6	—	24.6	35.4	—
WBC (/μL)	5,500	6,900	13,400	2,200	1,900	1,900	2,400	2,400	2,300
CRP (mg/dL)	—	2.32	5.29	—	17.43	—	19.40	28.35	—

併用薬: クレマスチンフマル酸塩, ニトラゼパム, ランソプラゾール, リスペリドン

4. 重篤な皮膚障害に対する注意事項について

本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し、死亡に至った症例が報告されています。次の事項に十分注意してください。

- (1) 発疹に加え、発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹等の症状があらわれた場合には、重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止してください。
- (2) 処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので、発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行ってください。
- (3) 患者又は家族に対して、発疹や上記(1)の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導してください。

5. 本剤の用法・用量の遵守について

用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなります。本剤の用法・用量をご確認いただき、特に次の事項に十分注意してください。

- ✓ 投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと
- ✓ バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）
- ✓ 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと
- ✓ 増量時期を早めないこと

【本剤の用法・用量】

てんかん患者に用いる場合（成人）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		単剤療法の 場合
		本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与		50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)		100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回投与)
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日 ずつ漸増する。		1～2週間毎に最大 100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与) その後1～2週間毎に最大 100mg/日ずつ漸増する。
維持用量	100～200mg/日 (1日2回に分割して投与)		200～400mg/日 (1日2回に分割して投与)	100～200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて 最大100mg/日ずつ)

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（小児）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用しない場合	本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注3)} を併用する場合	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合
1・2週目	0.15mg/kg/日 (1日1回投与)		0.6mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)		
3・4週目	0.3mg/kg/日 (1日1回投与)		1.2mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)		
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。		1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。		
維持用量	1～5mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	1～3mg/kg/日 (最大200mg/日) (1日2回に分割して投与)	5～15mg/kg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与)		

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 ^{注1)}			単剤療法の 場合
		本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 ^{注2)} を併用する場合	(2) (1) 以外の抗てんかん薬 ^{注4)} を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 (1日1回投与)	25mg/日 (1日1回投与)		
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)		
5週目以降	50mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)	200mg/日 (1日2回に分割して投与)	100mg/日 (1日1回又は2回に分割して投与)		
6週目以降	100mg/日 (最大200mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて 最大50mg/日ずつ)	6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 (最大400mg/日) (1日2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて 最大100mg/日ずつ)	200mg/日 (最大400mg/日) (1日1回又は2回に分割して投与) (増量は1週間以上の間隔をあけて 最大100mg/日ずつ)		

注1) 本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2) フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注3) ゾニサミド、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

注4) リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

病院薬剤部、薬局等の薬剤師の皆様におかれては、本剤調剤時には、投与量、投与間隔、併用薬に注意するとともに、必要に応じて、処方医に対し疑義照会を行う等、本剤の用法・用量遵守の徹底にご協力いただけますようお願いいたします。

なお、平成 27 年 2 月 4 日付けで一般社団法人日本病院薬剤師会から、2 月 6 日付けで公益社団法人日本薬剤師会から、それぞれの会員に対し、本件への具体的な対応例等を周知する文書が出されておりますので、そちらも併せてご参照ください。³⁾⁴⁾

6. おわりに

今回の添付文書の改訂内容は本誌の「4. 重要な副作用等に関する情報」に掲載していますので、ご参照ください。

本剤の使用にあたっては、用法・用量を遵守した上で、皮膚障害の早期発見、早期治療に努めていただき、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

〈参考文献〉

- 1) 安全性速報（ブルーレター）：ラミクタールによる重篤な皮膚障害について
<http://www.pmda.go.jp/files/000198309.pdf>
PMDA 調査報告書
<http://www.pmda.go.jp/files/000198314.pdf>
- 2) 「ラミクタール錠（ラモトリギン）の重篤皮膚障害と用法・用量遵守、早期発見について」
<http://www.pmda.go.jp/files/000145676.pdf>
- 3) ラミクタール錠による重篤な皮膚障害に関する安全性速報（ブルーレター）への対応について
（平成 27 年 2 月 4 日付け 日病薬発第 26-250 号 日本病院薬剤師会会員向け文書）
<http://www.jshp.or.jp/cont/15/0205-1.html>
- 4) ラモトリギン（販売名：ラミクタール錠）の適正使用に関する参考資料の送付について
（平成 27 年 2 月 6 日付け日薬情発第 94 号都道府県薬剤会会長，同医療安全対策担当役員宛文書）
<http://nichiyaku.info/member/minfo15/pdf/20150206.pdf>
※日本薬剤師会の文書は会員向けホームページのみで公開。

2

アビラテロン酢酸エステルによる 低カリウム血症について

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	アビラテロン酢酸エステル	【仮・癌】 ザイティガ錠250mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌	

1. はじめに

アビラテロン酢酸エステル（ザイティガ錠 250mg（以下「本剤」という。））は、アンドロゲン合成酵素である 17α -hydroxylase/C17, 20-lyase (CYP17) の活性を阻害することにより、腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量を低下させ、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤です。国内においては、平成 26 年 7 月に「去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果で承認されました。また、本剤投与による低カリウム血症に対しては、承認時より添付文書等において、一定の注意喚起が行われてきました。

平成 26 年 9 月の販売開始以降、本剤との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症の症例が複数報告されたこと等を踏まえ、厚生労働省は平成 27 年 2 月 2 日付で製造販売業者に対し本剤の使用上の注意の改訂を指示し、同日より製造販売業者による資材を用いた情報提供が開始されましたので、以下にその内容等について紹介します。

2. 経緯

本剤投与による低カリウム血症の発現は、CYP17 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド過剰状態に起因すると考えられています。承認審査時に提出された国内外の臨床試験において、低用量の糖質コルチコイド（国内臨床試験においてはプレドニゾロン）を併用することにより、低カリウム血症の発現は軽減され、低カリウム血症による投与中止例も認められなかったことを踏まえ、承認用法・用量としてプレドニゾロンとの併用が規定されました。また、低カリウム血症に対しては、プレドニゾロン併用下の臨床試験における発現状況等を踏まえ、添付文書【重要な基本的注意】の項等において注意喚起が行われてきました。

本剤の販売開始（平成 26 年 9 月 2 日）以降、平成 26 年 12 月 31 日までに約 4000 人に投与され、平成 27 年 1 月 9 日までに死亡例 1 例を含む 6 例（うち因果関係が否定できない症例 4 例（うち死亡 1 例））の重篤な低カリウム血症の症例が報告されました。これらの状況を踏まえ、厚生労働省は平成 27 年 2 月 2 日付で製造販売業者に対し本剤の使用上の注意の改訂を指示し、製造販売業者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の指導の下で、医療関係者向けの資材（適正使用のお知らせ）を作成し、同日より医療機関に情報提供を開始しました。

3. 本剤による低カリウム血症の発現状況について

本剤の販売開始後、平成27年1月9日までに、低カリウム血症に起因する不整脈により死亡に至ったと考えられる症例1例を含む6例の重篤な低カリウム血症の症例が報告され（表1）、本剤との因果関係が否定できない症例も4例認められました。

表1 国内市販後に重篤な低カリウム血症が報告された症例6例

番号	副作用名	転帰	血清カリウム値 (mEq/L)		低カリウム血症発現により認められた症状	本剤投与開始から発現までの期間
			本剤投与前	最悪値		
1	低カリウム血症	軽快	4.5	2.1	痙攣, 筋力低下	2週
2	電解質失調	回復	4.7	3.0	なし	2週
3	低カリウム血症	回復	3.2	1.7	しびれ, 筋力低下	4週
4	低カリウム血症	回復	3.4	2.5	心室性頻脈, 心室細動, 意識障害, 失神	18日
5	低カリウム血症	回復	4.2	2.2	なし	4週
6	低カリウム血症	死亡	2.9	1.5	心室性頻脈	11週

※番号1, 3, 5, 6の症例は本剤との因果関係が否定できないと評価された。

以下に、本剤との因果関係が否定できない重篤症例のうち2例について紹介します。

【症例概要】

症例番号1

患者		一日投与量 (投与期間)	副作用
性・年齢	原疾患 (合併症)		症例経過及び処置
男 70代	去勢抵抗性前立腺癌 (高血圧, 末梢性浮腫)	1,000mg (16日間)	低カリウム血症, 痙攣, 低血圧 日付不明 トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始。 投与約8年前 TNM分類: T3aN0M0にて, 恥骨後式前立腺全摘除術 (RRP) 及び外照射 (EBRT) 施行し, MAB (LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤) 療法開始。 投与約5年7ヶ月前 PSA不全にて, 前立腺癌治療治療薬及びデキサメタゾン (1mg/日) 投与開始。 投与約3年7ヶ月前 ドセタキセル水和物投与開始。 投与約2年3ヶ月前 ドセタキセル水和物から, 他の前立腺癌治療治療薬に投与変更。ステロイドの種類は, プレドニゾン (10mg/日) に投与変更。 投与約2年1ヶ月前 他の前立腺癌治療治療薬投与中止し, カバジタキセル アセトン付加物に投与変更。 投与約2ヶ月前 カバジタキセル アセトン付加物から, エンザルタミドに投与変更。プレドニゾン投与終了。 投与3週前 食思不振及び倦怠感著明にて, エンザルタミド投与中止。 投与開始日 本剤 (1,000mg/日) 及びプレドニゾン (10mg/日) 投与開始。 K: 4.5mEq/L

投与16日目 痙攣，筋力低下及び低カリウム血症にて，緊急入院。本剤投与
(発現日/投与中止日) 中止。
入院時血液所見：
Na：135mEq/L， K：2.1mEq/L， Cl：95mEq/L，
コルチゾール：4.0 μ g/dL
入院後，昇圧剤，カリウム補正，プレドニゾン継続投与等行
うも，血圧安定せず，プレドニゾン増量にて循環動態安定。
中止1日後 カリウム補正にて，K：4.5mEq/Lまで回復。
ドパミン塩酸塩投与にて，血圧上昇傾向。
痙攣：回復。低血圧及び低カリウム血症：軽快。
中止7日後 K：5.0mEq/L
中止13日後 退院。
K：4.8mEq/L
ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム100mg投与。

臨床検査値

	投与 3週前	投与 開始日	投与 12日目	投与16日目 (発現日/中止日)	中止 1日後	中止 7日後	中止 13日後	中止 25日後
K (mEq/L)	4.7	4.5	4.6	2.1	4.5	5.0	4.8	5.1
Na (mEq/L)	—	—	—	135	—	—	—	—
Cl (mEq/L)	—	—	—	95	—	—	—	—

併用被疑薬：トリクロルメチアジド，フロセミド，プレドニゾン
併用薬：センノシド，沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム，ウルソデオキシコール酸，タムスロシン塩酸塩，デノスマブ（遺伝子組換え），ヒドロコルチゾン，ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム

症例番号3

患者		一日投与量 (投与期間)	副作用
性・ 年齢	原疾患 (合併症)		症例経過及び処置
男 60代	去勢抵抗 性前立腺癌 (糖尿病， 無力症， 肝機能異常， 末梢性浮腫)	1,000mg (29日間)	低カリウム血症， 肝障害 日付不明 トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始。 投与約2年6ヶ月前 ABCD（ジュエット）分類：D 2にて，MAB（LH-RHアゴニ スト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤）療法及びデノスマ ブ投与開始。 投与約1年2ヶ月前 ドセタキセル水和物（60mg/m ² ）及びデキサメタゾン（1mg/日） 投与開始。 投与約2ヶ月前 ドセタキセル水和物（計14回施行）から，エンザルタミドに投 与変更。デキサメタゾン投与継続。 投与約1ヶ月前 肝機能障害，無力症及び下肢浮腫発現。 投与14日前 K：3.2mEq/L 投与開始日 エンザルタミドから本剤（1,000mg/日）に投与変更。 ステロイドの種類をデキサメタゾン（1mg/日）からプレドニ ゾン（10mg/日）に投与変更。 投与15日目 K：3.0mEq/L 投与23日目 プレドニゾン15mg/日に増量。 コルチゾール：4.0 μ g/dL 投与25日目 プレドニゾン20mg/日に増量。 コルチゾール：3.0 μ g/dL 投与29日目 低カリウム血症，しびれのような症状，極度の筋力低下，肝障 (発現日/投与中止日) 害が発現し，緊急入院。 本剤投与中止。 入院時血液所見： K：1.7mEq/L， コルチゾール：6.6 μ g/dL， AST (GOT)：114IU/L， ALT (GPT)：117IU/L， LDH： 349IU/L， T-Bil：1.5mg/dL 入院後，カリウム補充。 中止9日後 退院。K：3.7mEq/L 中止1ヶ月後 K：4.2mEq/L 中止約2ヶ月後 K：5.0mEq/L 低カリウム血症：回復，肝障害：転帰不明。

臨床検査値

	投与 14日前	投与 開始日	投与 15日目	投与29日目 (発現日/中止日)	中止 2日後	中止 4日後	中止 9日後	中止 1ヶ月後	中止 2ヶ月後
K (mEq/L)	3.2	—	3.0	1.7	2.0	2.6	3.7	4.2	5.0
Na (mEq/L)	—	—	—	130	—	—	—	—	—
Cl (mEq/L)	—	—	—	73	—	—	—	—	—

併用被疑薬：トリクロルメチアジド，フロセミド，プレドニゾン
併用薬：ウルソデオキシコール酸，リュープロレリン酢酸塩，インスリン リスプロ（遺伝子組換え），アルプラゾラム

4. 低カリウム血症に対する注意事項について

(1) 本剤投与中の低カリウム血症の発現について

本剤投与による低カリウム血症については、承認時より添付文書の【その他の副作用】の項に低カリウム血症を記載し、【重要な基本的注意】の項において、本剤投与中は定期的に血液検査等を行うよう注意喚起がされてきました。

製造販売後、本剤の投与により臨床症状を伴う重篤な低カリウム血症を発現した症例が認められたことから、添付文書の【重大な副作用】の項に低カリウム血症を追記し、痙攣や筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがある旨、不整脈に至った例がある旨、及び本剤投与中は定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行う旨を追記し、医療関係者向けの資材も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与中は、血清カリウム値等の血清電解質濃度の定期的なモニタリングを行ってください。また、痙攣、筋力低下など、低カリウム血症に関連する症状の観察を十分に行ってください。

(2) 本剤投与開始前の血清カリウム値の補正について

承認審査時に提出された臨床試験では、血清カリウム値が 3.5mEq/L 以上であることが選択基準の一つとされてきました。

製造販売後の重篤な低カリウム血症の発現症例において、本剤投与開始前より血清カリウム値が低値であり、本剤投与後に臨床症状を伴う重篤な低カリウム血症を発現した症例が複数認められたことから、添付文書の【重要な基本的注意】の項に「本剤投与開始前に血清カリウム値を測定し、低カリウム血症が認められた場合は、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始する」旨を追記し、医療関係者向けの資材も用いて、注意喚起を図ることとしました。

本剤の使用にあたっては、投与開始前に必ず血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定してください。また、投与開始前に低カリウム血症が認められた場合は、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始してください。

(3) 低カリウム血症の発現に特に注意が必要な患者について

本剤投与時に特に注意が必要な患者については、CYP17 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇によると考えられる副作用（高血圧、体液貯留、低カリウム血症）に共通する対象として、承認時より、【慎重投与】の項において、「心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者」を記載し、注意喚起がされてきました。一方、製造販売後の重篤な低カリウム血症の発現症例において、本剤投与開始時に低カリウム血症が認められていた患者、糖尿病等の合併症のある患者、及び利尿剤等の他の低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤を併用している患者がそれぞれ複数認められました。

以上より、特に低カリウム血症の発現に注意が必要な患者として、添付文書の【慎重投与】の項に「低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者」を追記し、医療関係者向けの資料¹⁾も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与時には、心血管疾患、低カリウム血症、低カリウム血症を起こすおそれのある疾患の合併や既往の有無、併用薬の有無を確認し、特に注意が必要な患者に投与をする際には、頻回な血清カリウム値の測定を行い、低カリウム血症に関連する症状を特に注意して観察する等、慎重に投与してください。

(4) 本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合の対応について

低カリウム血症への対応については、承認時より、【重要な基本的注意】の項に、カリウム補給を行うことなど適切な処置を行うよう注意喚起がされてきました。

製造販売後、本剤の投与により重篤な低カリウム血症を認めた症例において、低カリウム血症発現時にカリウムの補給がされていない症例等が認められたことを踏まえ、【重大な副作用】の項においてもカリウム補給や本剤の休薬等の適切な処置を行うよう追記し、医療関係者向けの資料¹⁾も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合には、カリウムの補給（経口、点滴）、本剤の休薬等の対応を検討し、適切な処置を行ってください。

5. 低カリウム血症に対する使用上の注意の記載について

今回の使用上の注意の改訂を含めた最新の添付文書における低カリウム血症に関する注意喚起は、【慎重投与】、【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項において以下の表に示すとおり記載されています（平成27年2月2日付の使用上の注意の改訂箇所は本誌の「4. 重大な副作用等に関する情報」を参照）。

<p>[慎重投与]</p>	<p>心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤の17 α-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある。]</p> <p>低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者 [低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある。]</p>
<p>[重要な基本的注意]</p>	<p>血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。</p> <p>(1) 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。</p> <p>(2) 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。</p>
<p>[重大な副作用]</p>	<p>低カリウム血症（8.4%）：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定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カリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。</p>

本剤による低カリウム血症に対しては、本剤の添付文書、今般新たに作成・配布された資材「適正使用のお知らせ」を熟読し、適切な対応をお願いします。

本剤の使用中は、低カリウム血症に限らず、様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

<参考文献>

1) 製薬企業からの適正使用のお知らせ：ザイティガ錠 250mg（アピラテロン酢酸エステル）による低カリウム血症について

<http://www.pmda.go.jp/files/000198350.pdf>

3

MIHARI Project について

1. はじめに

医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という）では、安全対策業務の強化・充実策の一環として、MIHARI Project を実施し、電子診療情報等を安全対策へ活用するための体制構築を進めてきました。

近年、日本における医薬品の市販後安全対策において、レセプトデータや電子カルテデータ等の電子診療情報の利用可能性が大きく注目されていることから、電子診療情報の安全対策への活用について理解を深めていただくため、MIHARI Project の概要についてご紹介致します。

2. MIHARI Project について

PMDA では、これまで副作用自発報告、製造販売後調査結果等を主な情報源として、医薬品の安全性評価を行って来ました。しかしながら、これらの情報源だけでは副作用の発生頻度が不明であったり、類薬等との比較が困難、報告されにくい有害事象がある等の限界がありました。そこで、安全対策業務の更なる強化・充実に向けて、PMDA では第二期中期計画（平成 21 年度～平成 25 年度）において MIHARI Project を立ち上げ、電子診療情報による薬剤疫学的手法を用いた定量的な評価を行う体制の構築を目指して来ました（図 1）。この 5 年間で様々な試行調査を通じて、各種電子診療情報データベースへのアクセス確保、データ特性評価、及び、薬剤疫学手法の検討を行い、医薬品が処方された後の有害事象発現リスクの定量的評価、安全対策措置の影響評価、処方実態調査等が行える体制を構築して来ました。

第三期中期計画（平成 26 年度～平成 30 年度）では、この体制に基づき、評価及び調査等の結果を実際の安全対策措置に活用することを目標としています。また、新規データソースや新規手法の活用についても、引き続き各種試行調査を通じて、検討を進めていく予定です。

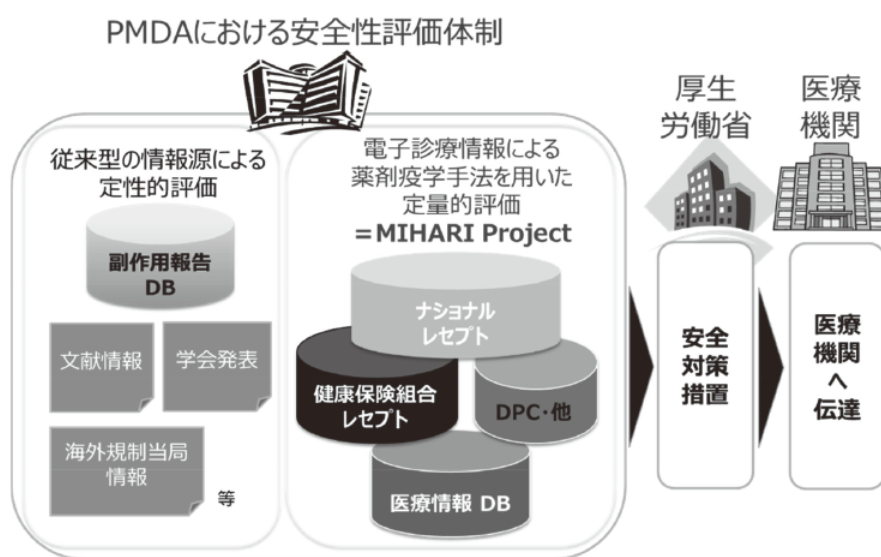


図 1. MIHARI Project が目指す成果

3. MIHARI Communication について

MIHARI Project で実施した調査結果については、調査ごとに報告書を作成し、順次 PMDA ホームページにおいて公開しております。平成 26 年度からは、薬剤疫学を専門としていない医療従事者の方にも容易にご理解いただけるように、新たなコミュニケーションツールとして、「MIHARI Communication」の発信を開始しました。MIHARI Communication とは、調査の目的、検討内容、検討から分かったこと等を、図や表を用いてできるだけ専門的な用語を用いずに要約したものです。

平成 27 年 3 月 16 日現在、公表中の MIHARI Communication は表 1 の通りです。また、公表されている MIHARI Communication の一例を図 2 に示しました。

表 1. 公表中の MIHARI Communication 一覧 (平成 27 年 3 月 16 日現在)

No	タイトル
1	ビッグアナイド系糖尿病治療薬の処方実態について
2	インターフェロン製剤とうつ症状発現について
3	オランザピンと脂質異常症発現について
4	NSAIDs 処方後の急性喘息発作発現リスクの評価について
5	小児周術期における抗菌薬処方実態について
6	ドキシソルビシンの処方実態について
7	新規発生の糖尿病, 脂質異常症, 甲状腺機能亢進症を電子診療情報から特定する定義の妥当性について
8	新規発生の急性腎不全を電子診療情報から特定する定義の妥当性について
9	抗精神病薬処方後の糖代謝異常発現について
10	抗精神病薬とパーキンソニズム発現について

MIHARI COMMUNICATION #9

抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について



平成 27 年 2 月 5 日
医薬品医療機器総合機構 安全第一部

■この調査の目的は何か？

MIHARI Project の試行調査として、傾向スコアを用いた交絡調整法について、医薬品処方後の有害事象発生リスク評価への活用可能性を検討することを目的として本調査を実施しました。

■傾向スコアとは？

傾向スコアとは、個人が特定の治療（本調査では対象とする医薬品の処方）を受けうる確率を複数の背景因子の情報を元に推定したものです。したがって、実際に医薬品を処方された人と、処方されていない人で、傾向スコアの値が同じである場合、医薬品を処方するかどうかをランダムに決めたことと見なすことができます。

薬理学研究において曝露集団と非曝露集団を比較する場合、両集団における様々な背景因子の違いが結果に影響を与えるため、研究デザインを計画する際には複数の因子について考慮する必要がありますが、傾向スコアは複数の因子の情報が一元的に要約されているため、傾向スコアのみを用いて複数の因子の影響を調整することができますという利点があります。

■どのような検討が行われたのか？

本調査では、既知の副作用である抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生を事例として取り上げ、健康保険組合のレセプトデータ（2005-2010 年）を用いてコホート研究を実施し、定型抗精神病薬と比較した場合の非定型抗精神病薬における処方後の糖代謝異常発生の相対リスクを、傾向スコアによる 3 通りの交絡調整法を適用して評価しました。

コホートは新規の抗精神病薬の処方があった集団（New user design^(*)）とし、医薬品の曝露は抗精神病薬の処方によって定義し（非定型抗精神病薬の処方があった集団：非定型集団、定型抗精神病薬の処方があった集団：定型集団）、糖代謝異常の発生は糖尿病治療薬の処方によって定義しました。

コホートに含まれる各個人について、傾向スコア（非定型抗精神病薬を処方される確率）を推定しました。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用い、モデルに含めた変数は、コホートにおいて 2~98% の頻度で存在した、糖代謝異常のリスク因子と考えられる薬剤（ステロイド等）又は疾患（高血圧等）や抗精神病薬の処方選択に影響を与える可能性のある疾患（統合失調症等）の 11 個の変数に、年齢、性別、抗精神病薬の初回処方年の 3 変数を加えた計 14 個の共変量としました。また、モデルの当て

図 2. MIHARI Communication (例. 抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について)

はまりの良さを示す指標として C 統計量を算出しました。算出された傾向スコアを用いた交絡調整法として①傾向スコアマッチングを用いた解析^(*)、②傾向スコアによる層化解析^(*)、③傾向スコアを用いた標準化^(*)の 3 通りと、更に、④傾向スコアを用いない交絡調整法として Cox 回帰モデルに各共変量をそのまま含めた解析も実施しました。

※1 New user Design: 薬学的調査において、対象医薬品を新規に処方された患者（New user）のみを対象者とするデザイン。ある医薬品を継続的に処方されている患者（Prevalent user）は、その医薬品を服用していても有害事象が起こらず、その医薬品による副作用が起こりにくい集団である可能性がある。したがって、Prevalent user と New user が混在している集団において、対象医薬品処方後の有害事象発生頻度を算出することで、その頻度を誤って評価してしまふことがある。このことが原因で起こるバイアスを Prevalent user bias と言い、これを防ぐために用いられるデザイン。

※2 傾向スコアマッチング: 曝露集団に含まれる各対象者と同等の傾向スコアを持つ対照者を選定し、曝露集団と同等の傾向スコアの分布を有する対照集団を作成することで交絡を制御する方法。

※3 傾向スコアによる層化: 曝露群と対照群の傾向スコアの分布が全く重ならない範囲の傾向スコアを持つ対象者を解析対象から除外する傾向スコアトリミングを行った上で、傾向スコアの値に基づいて対象者を分類し、同等の傾向スコアを有する曝露集団と対照集団の層を作成することで交絡を制御する方法。各層で算出された相対リスクが同等だった場合は、層を統合した層共通の相対リスク（Mantel-Haenszel 推定値）を算出することが可能。

※4 傾向スコアを用いた標準化: 傾向スコアトリミングを行った上で、傾向スコアの値から計算された重み（Standardized Mortality/Morbidity Ratio Weight: SMRW）を用いた重み付け解析を行い、対照集団の患者背景の分布を曝露集団の分布と同一にするような疑似対照集団を作成することで交絡を調整する方法。

その結果、非定型集団は 2,814 人、定型集団は 3,106 人がコホートとして特定され、両集団の傾向スコアの分布は部分的に重なっていました（図参照）。C 統計量は 0.87 でした。①、②、③の方法で調整した後の非定型集団と定型集団における傾向スコアの分布、及び、各共変量の分布を比較した結果、①と③ではほぼ一致、②では両集団での分布のバランスがとれていない変数も一部ありました。①~④の方法を用いた場合の非定型集団と定型集団の人数、イベント数、総観察年、人年法による発生率、及び調整ハザード比について表に示します。交絡調整の方法間で調整ハザード比の値に若干の違いはあるものの、いずれの手法においても両集団におけるリスクに統計学的に有意な違いは見られませんでした。



図. コホートにおける曝露群と非定型集団（赤）と定型集団（青）における傾向スコアの分布

表、各種交絡調整法を用いた解析結果

	対象者数	イベント数	総観察		人年法・発生率 (件/1000人年) [95%信頼区間]	調整ハザード比 [95%信頼区間]
			数	人年		
① 傾向スコアマッチング						
定型集団	1,178	5	344.4	14.52	[0.97-56.24]	1
非定型集団	1,178	7	572.9	12.22	[1.29-39.90]	0.96 [0.30-3.14]
② 傾向スコアによる層化*						
層1						
定型集団	1,689	6	279.6	21.46	[1.05-75.63]	1
非定型集団	236	1	100.5	9.95	[3.12-112.35]	0.58 [0.07-5.03]
層2						
定型集団	1,121	4	324.9	12.31	[0.22-53.96]	1
非定型集団	825	3	428.9	6.99	[0.002-36.37]	0.67 [0.15-3.07]
層3						
定型集団	198	1	79.4	12.59	[3.95-142.10]	1
非定型集団	1,730	10	859.8	11.63	[2.12-24.45]	0.97 [0.12-7.56]
層共通						
定型集団	3,008	11	683.9	16.09	[3.28-42.93]	1
非定型集団	2,791	14	1,389.2	10.08	[2.62-24.45]	0.72 [0.26-1.97]
③ 傾向スコアを用いた層準化						
定型集団	3,008	11	683.9	-	-	1
非定型集団	2,791	14	1,389.2	-	-	0.88 [0.28-2.80]
④ 傾向スコアを用いない解析						
定型集団	2,814	13	698.7	18.61	[4.52 - 46.44]	1
非定型集団	3,106	14	1,397.5	10.02	[2.60 - 24.30]	0.68 [0.24-1.90]

*解析対象集団における傾向スコアの値の3分位点をカットオフ値として3層に分け、スコアの値が小さいほうから順に層1、層2、層3とした。

本結果において、傾向スコアモデルのあたりはまりの指標であるC統計量は比較的高い値を示し、傾向スコアを用いた交絡調整を行うことで、比較する2集団における多くの潜在的交絡因子の分布を類似させることができ、適切な調整が可能であったと考えられました。また、両集団における共変量の分布のバランスがとれていた手法ほど相対リスクが1に近づく傾向が見られたことから、バランスがとれていない手法において残差交絡が生じていた可能性が考えられました。両集団の患者背景が最も一致したのは①でしたが、対象者が元のコホートの約40%となり、また、非定型集団と定型集団について傾向スコアの分布が重なる範囲の患者のみを対象としていることから、対象者全体を解析対象とした場合の結果と比較して偏った結果が得られた可能性が考えられました。一方、③については分布も両集団で均一であり、人数も減少しないことから、①の手法が適切ではない場合に有用であると考えられました。②については細かな層化を実施すれば、より比較可能な集団を作成することが可能であると推察されました。④については、観本調査においては対象者数が十分に大きくなかったことから実施できませんでした。④については、観察されたイベント数に対して説明変数が多くなってしまい、精度の高い推定を行うことができなかった

可能性があります。また、今回の4通りの手法の中で最も低い相対リスクを示したことからも、最も残差交絡が多かった可能性が考えられました。

なお、本調査では、非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して糖代謝異常発現リスクに違いはないという結果でしたが、これは、非定型抗精神病薬において糖代謝異常が既知の副作用であるという既存の知見とは異なります。この点については、本調査ではケースの人数が非常に少なかったこと、レセプトデータから得られる因子のみを用いた傾向スコアを推定しているためにレセプトデータに含まれないような潜在的な交絡因子(BMI、生活習慣など)の影響については調整できていないこと、糖代謝異常発生の定義を糖尿病治療薬の処方のみで定義していることから治療薬を必要としない一時的な高血糖や軽度な臨床症状はケースとして捉えられていない可能性があること等の原因が考えられました。したがって、この結果に基づき新たな注意喚起や、添付文書改訂などを行う必要はないと判断しました。

■この検討から分かったことは何か？

レセプトデータを用いた薬剤疫学研究において多くの潜在的交絡因子を調整する必要がある場合に、傾向スコアを用いた手法は有用であると考えられました。傾向スコアマッチングについては、元のコホートから人数が大幅に減少する場合は、対象とする医薬品が処方された方全てに同様の結果が当てはまらない点に留意する必要があります。また、今回の検討ではレセプトデータによる解析を検討する必要があると考えられます。また、今回の検討ではレセプトデータから測定不可能な潜在的交絡因子の影響については考慮できていないため、傾向スコアを用いた交絡調整法における留意点等については引き続き検討する必要があります。

■詳細な結果はどこで見られるのか？

本調査結果の詳細につきましては、PMDAホームページに報告書として掲載しております¹⁾。

■参考文献

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. レセプトデータを用いた有害事象発現リスクの評価手法に関する試行調査(2)報告書,2014.

4. MIHARI 関連資料の閲覧方法について

医薬品医療機器情報提供ホームページ内の MIHARI ホームページにおいて、これまで MIHARI Project で実施した各種調査に関する報告書、MIHARI Communication、学会発表、論文等の関連する情報を集約して提供しております。詳しくは、下記サイトをご覧ください。

○MIHARI ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html>

5. 最後に

MIHARI Project に関する情報は、今後も順次掲載される予定ですので、医薬品の安全対策への電子診療情報の活用に関する情報収集にお役立て下さい。

4

重要な副作用等に関する情報

平成27年2月2日【1】、2月4日【2】及び2月17日【3, 4】に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。

【1】アビラテロン酢酸エステル

販売名(会社名)	【仮・癌】 ザイティガ錠250mg (ヤンセンファーマ)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	去勢抵抗性前立腺癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与]

低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者

[重要な基本的注意]

血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。

(1) 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。

(2) 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。

[副作用（重大な副作用）]

低カリウム血症：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定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カリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

血小板減少：血小板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、適切な処置を行うこと。

横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状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。

〈参考〉

直近約4ヶ月間（販売開始～平成27年1月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

低カリウム血症関連症例 4例（うち死亡1例）、血小板減少関連症例 4例（うち死亡0例）

横紋筋融解症関連症例 0例

企業が推計したおおよその推定使用患者数：4千人（販売開始～平成26年12月）

販売開始：平成26年9月

【2】 ラモトリギン

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	ラモトリギン	ラミクタール錠小児用2mg【科限】，同錠小児用5mg【院外】，同錠25mg及び100mg（グラクソ・スミスクライン）
薬効分類等	抗てんかん剤，精神神経用剤	
効能・効果	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 ○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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告]

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群

（Stevens-Johnson症候群），薬剤性過敏症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，以下の事項に注意すること。

1. 用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから，本剤の「用法・用量」を遵守すること。

(1)投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。

(2)維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また，増量時期を早めないこと。

2. 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し，適切な処置を行うこと。また，発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので，直ちに本剤の投与を中止すること。

発熱（38℃以上），眼充血，口唇・口腔粘膜のびらん，咽頭痛，全身倦怠感，リンパ節腫脹等

3. 重篤な皮膚障害の発現率は，小児において高いことが示されているので，特に注意すること。

4. 患者又は家族に対して，発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

〈参考〉

直近約4ヶ月間（平成26年9月～平成26年12月）の副作用報告であって，因果関係が否定できない死亡症例。

重篤な皮膚障害 死亡4例

企業が推計したおおよその推定使用患者数（販売開始～平成26年12月）：約376,000人

販売開始：平成20年12月

【3】 アピキサバン

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	アピキサバン	エリキュース錠2.5mg【院外】，同錠5mg（ブリストル・マイヤーズ）
薬効分類等	血液凝固阻止剤	
効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用（重大な副作用）]

間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患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。

〈参考〉

直近約1年11ヶ月間（販売開始～平成27年1月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

間質性肺疾患関連症例 7例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその推定使用患者数（販売開始～平成27年1月）：約22.2万人

販売開始：平成25年2月

【4】 メマンチン塩酸塩

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	メマンチン	メモリーOD錠5mg【科限】，同OD錠10mg【科限】，同錠OD20mg（第一三共）
薬効分類等	その他の中枢神経系用薬	
効能・効果	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用（重大な副作用）]

肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、A1-P、ビリルビン等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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈参考〉

直近約3年6ヶ月間（販売開始～平成26年11月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

肝機能障害、黄疸関連症例 3例（うち死亡1例）

企業が推計したおおよその推定年間使用患者数（平成26年）：約30万人

販売開始：平成23年6月

5

使用上の注意の改訂について (その263)

平成27年2月17日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせします。

1. その他のアレルギー用薬

モンテルカストナトリウム

[販売名]

シングレア錠10mg, 同チュアブル錠5mg, 同細粒4mg (MSD) , キプレス錠5mg (杏林製薬)

[副作用 (重大な副作用)]

血小板減少：血小板減少（初期症状：紫斑，鼻出血，歯肉出血等の出血傾向）があらわれることがあるので，このような症状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。

2. 抗ウイルス剤

テラプレビル

[販売名]

テラビック錠250mg【科限】（田辺三菱製薬）

[用法・用量に関連する使用上の注意]

高齢者，腎機能障害，高血圧，糖尿病の患者では，重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがあるため，本剤の開始用量の減量を考慮すること。なお，減量によりHCV RNA陰性化率が低くなる可能性があることから，リスクとベネフィットを十分に勘案すること。

【2】 添付文書の改訂

薬効分類番号	商品名	①警告	②禁忌	③効能効果	④効能効果（注意）	⑤用法・用量	⑥用法用量（注意）	⑦原則禁忌	⑧慎重投与	⑨重要な基本的注意	⑩相互作用（禁忌）	⑪相互作用（注意）	⑫副作用	⑬重大な副作用	⑭高齢者投与	⑮妊産婦授乳婦投与	⑯小児投与	⑰過量投与	⑱適用上の注意	⑲薬物動態	⑳その他	改訂年月日
212	オノアクト点滴静注用50mg											○									○	H27.3
212	コアベータ静注用12.5mg											○	○								○	H27.3
214	プレミメント配合錠LD												○	○	○							H27.3
241	ジェトロピンゴークイック注用5.3mg、12mg												○									H27.3
241	デスマプレシン・スプレー10協和																				○	H27.3
421	ダカルバジン注用100																				○	H27.3
449	オノンカプセル112.5mg、ドライシロップ10%																				○	H27.3
611	点滴静注用バンコマイシン0.5「MEEK」			○	○					○				○								H27.3

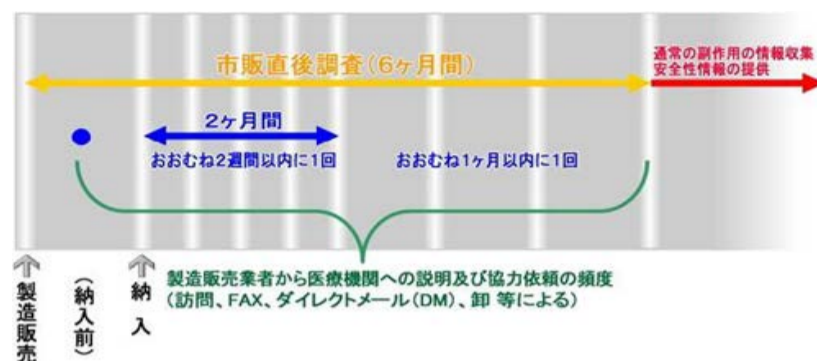
【3】市販直後調査対象品目(院内採用薬)

市販直後調査とは・・・

新医薬品がいったん販売開始されると、治験時に比べてその使用患者数が急激に増加するとともに、使用患者の状況も治験時に比べて多様化することから、治験段階では判明していなかった重篤な副作用等が発現することがあります。このように新医薬品の特性に応じ、販売開始から6ヵ月間について、特に注意深い使用を促し、重篤な副作用が発生した場合の情報収集体制を強化する市販直後調査は、市販後安全対策の中でも特に重要な制度です。

現在実施中の市販直後調査については下記の通りです。

副作用・感染症の報告については薬剤部医薬品情報管理室(内線6108)にご連絡ください。



商品名 会社名	一般名	調査開始日	備考
アイリーア硝子体内注射液40mg/mL バイエル薬品	アフリベルセプト (遺伝子組換え)	平成26年11月18日	効能 「糖尿病黄斑浮腫」
スピリーバ2.5μgレスピマット60吸入 日本ベーリンガーインゲルハイム	チオトロピウム臭化物水和物	平成26年11月18日	効能 「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解；気管支喘息（重症持続型の患者に限る）」
ベルソムラ錠15mg, 同錠20mg MSD	スポレキサント	平成26年11月26日	
ジーラスタ皮下注3.6mg 協和発酵キリン	ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え)	平成26年11月28日	
グラナテック点眼液0.4% 興和	リパスジル塩酸塩水和物	平成26年12月2日	
ルティナス錠100mg フェリング・ファーマ	プロゲステロン	平成26年12月5日	
ボシユリフ錠100mg ファイザー	ボスチニブ水和物	平成26年12月5日	
ネスブ注射液10μgプラシリンジ, 同注射液20μgプラシリンジ, 同注射液30μgプラシリンジ, 同注射液40μgプラシリン, 同注射液60μgプラシリンジ, 同注射液120μgプラシリンジ, 同注射液180μgプラシリンジ 協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	平成26年12月18日	効能 「骨髄異形成症候群に伴う貧血」
カンサイダス点滴静注用50mg, 同点滴静注用70mg MSD	カスポファンギン酢酸塩	平成26年12月18日	用法 「小児」
パリエット錠10mg エーザイ	ラベプラゾールナトリウム	平成27年2月26日	効能 「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」
タケキャブ錠10mg, 同錠20mg 武田薬品工業	ボノプラザンフマル酸塩	平成27年2月26日	

【4】新規採用医薬品情報(平成27年4月採用)

はじめに

平成27年3月薬事委員会にて新しく常用・診療科限定・患者限定・院外専用薬として採用された薬剤について、順に採用身分と医薬品情報(一部)を掲載しています。既に他規格を採用中の薬剤及び同一成分薬の切り替えについては医薬品情報を省略しています。

●処方オーダー

【常用】

(内用)

コンプラビン配合錠

ネキシウムカプセル10mg

(外用)

ロキソプロフェンナトリウムテープ100mg「タイホウ」

【患者限定】

(内用)

ホスリボン配合顆粒

スタリビルド配合錠

【院外専用】

(内用)

ラベキュアパック 400

ラベファインパック

サンリズムカプセル 25mg

●注射オーダー

【常用】

パクリタキセル点滴静注液 30mg/5mL「ホスピーラ」

パクリタキセル点滴静注液 100mg/16.7mL「ホスピーラ」

【診療科限定】

アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター

シアノキット注射用 5g セット

テリボン皮下注用 56.5 μ g

エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL

【患者限定】

献血グロベニン-I 静注用 5000mg

アキネトン注射液 5mg

【常用】コンプラビン配合錠

【禁忌】

1. 出血している患者（血友病、頭蓋内出血、消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等）
2. 出血傾向のある患者
3. 本剤の成分又はサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 消化性潰瘍のある患者
5. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者
6. 出産予定日 12 週以内の妊婦

【一般名】

クロピドグレル

アスピリン

【効能・効果】

経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患

急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞

【用法・用量】

通常、成人には、1 日 1 回 1 錠（クロピドグレルとして 75mg 及びアスピリンとして 100mg）を経口投与する。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性消炎鎮痛剤 （ナプロキセン、インドメタシン、 ジクロフェナクナトリウム等）	クロピドグレルとの併用により、消化管からの出血が助長されたとの報告がある。	クロピドグレルは血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると消化管出血を助長すると考えられている。
	アスピリンとの併用により、出血及び腎機能の低下を起すことがある。	機序不明
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 （シロスタゾール、トロンボキササン合成酵素阻害剤、プロスタグランジンE1 製剤、E ₁ 及びI ₂ 誘導体、サルボグレラート塩酸塩、イコサペント酸エチル等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA製剤等）	これら薬剤との併用により、出血の危険性が増大するおそれがあるので、観察を十分に行い、注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤との併用により出血傾向が増強されるおそれがある。
血液凝固阻止剤（（ヘパリン製剤、ダナパロイドナトリウム、第Xa因子阻害剤（リバーロキサバン等）、抗トロンビン剤（ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等）、トロンボモデュリン アルファ等）		

クマリン系抗凝固剤（ワルファリン カリウム）	出血した時、それを助長するお それがある。また、アスピリン はクマリン系抗凝固剤の作用 を増強し、出血時間の延長、消 化管出血等を起こすことがあ るので、クマリン系抗凝固剤を 減量するなど慎重に投与する こと。	アスピリンは血漿蛋白に結合したクマ リン系抗凝固剤と置換し、遊離させる。 また、本剤は血小板凝集抑制作用、アス ピリンは消化管刺激による出血作用を 有する。
薬物代謝酵素（CYP2C19）を阻害する 薬剤 オメプラゾール	クロピドグレルの作用が減弱 するおそれがある。	CYP2C19 を阻害することにより、クロピ ドグレルの活性代謝物の血中濃度が低 下する。
糖尿病用剤（ヒトインスリン、トル ブタミド等）	アスピリンは糖尿病用剤の作 用を増強し、低血糖を起こすこ とがあるので、糖尿病用剤を減 量するなど慎重に投与するこ と。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白 に結合した糖尿病用剤と置換し、遊離さ せる。また、アスピリンは大量で血糖降 下作用を有する。
メトトレキサート	アスピリンとの併用により、メ トトレキサートの副作用（骨髄 抑制、肝・腎・消化器障害等） が増強されることがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白 に結合したメトトレキサートと置換し、 遊離させる。また、アスピリンはメトト レキサートの腎排泄を阻害すると考え られている。
バルプロ酸ナトリウム	アスピリンはバルプロ酸ナト リウムの作用を増強し、振戦等 を起こすことがある。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白 に結合したバルプロ酸ナトリウムと置 換し、遊離させる。
フェニトイン	アスピリンは総フェニトイン 濃度を低下させるが、非結合型 フェニトイン濃度を低下させ ないとの報告があるので、総フ ェニトイン濃度に基づいて増 量する際には臨床症状等を慎 重に観察すること。	アスピリン（高用量投与時）は血漿蛋白 に結合したフェニトインと置換し、遊離 させる。
副腎皮質ホルモン剤（ベタメタゾン、 プレドニゾロン、メチルプレドニゾ ロン等）	アスピリン（高用量投与時）と の併用時に副腎皮質ホルモン 剤を減量すると、サリチル酸中 毒を起こすことが報告されて いる。また、消化管出血を増強 させることが考えられる。	機序不明
リチウム製剤	アスピリンとの併用により、リ チウム中毒を起こすことが報 告されている。	アスピリン（高用量投与時）は腎のプロ スタグランジンの生合成を抑制し、腎血 流量を減少させることにより、リチウム の腎排泄を低下させることが考えられ る。

チアジド系利尿剤（ヒドロクロチアジド等） ループ利尿剤（フロセミド等）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは腎のプロスタグランジンの生合成を抑制して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられる。
β遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、ピンドロール等） ACE阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩等）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることが報告されている。	アスピリンは血管拡張作用を有する腎プロスタグランジンの生合成、遊離を抑制し、血圧を上昇させることが考えられる。
ニトログリセリン製剤	アスピリンはニトログリセリンの作用を減弱させることがある。	アスピリンはプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、冠動脈を収縮させ、ニトログリセリンの作用を減弱させることが考えられる。
尿酸排泄促進剤（プロベネシド、ベンズブロマロン）	アスピリンはこれらの薬剤の作用を減弱させることがある。	アスピリン（高用量投与時）はこれらの薬剤の尿酸排泄に拮抗する。
イブプロフェン ナプロキセン	アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	血小板のシクロオキシゲナーゼ-1とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。
炭酸脱水酵素阻害剤（アセタゾラミド等）	アスピリンはアセタゾラミドの副作用を増強し、嗜眠、錯乱等の中樞神経系症状、代謝性アシドーシス等を起こすことが報告されている。	アスピリンは血漿蛋白に結合したアセタゾラミドと置換し、遊離させる。
ドネペジル塩酸塩	アスピリンとの併用により、消化性潰瘍を起こすことがある。	コリン系が賦活され胃酸分泌が促進される。
タクロリムス水和物 シクロスポリン	アスピリンとの併用により、腎障害が発現することがある。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
ザフィルルカスト	アスピリンとの併用により、ザフィルルカストの血漿中濃度が上昇することがある。	機序不明
プロスタグランジンD ₂ 、トロンボキサンA ₂ 受容体拮抗剤（ラマトロバン、セラトロダスト）	ヒト血漿蛋白結合に対する相互作用の検討（ <i>in vitro</i> ）において、アスピリンによりこれらの薬剤の非結合型分率が上昇することがある。	これら薬剤がアスピリンと血漿蛋白結合部位で置換し、遊離型血中濃度が上昇すると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）（フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン等）	出血を助長するおそれがある。また、アスピリンとの併用により、皮膚の異常出血、出血症状が報告されている。	SSRIの投与により血小板凝集が阻害され、本剤との併用により出血を助長すると考えられる。
アルコール	アスピリンとの併用により、消化管出血が増強されるおそれがある。	アルコールによる胃粘膜障害とアスピリンのプロスタグランジン合成阻害作用により、相加的に消化管出血が増強すると考えられる。

【副作用】

重大な副作用：出血（頭蓋内出血、胃腸出血等の出血）・・・脳出血等の頭蓋内出血（1%未満）、硬膜下血腫、吐血、下血（1%未満）、胃腸出血（1%未満）、眼底出血（1%未満）、関節血腫、腹部血腫（0.1%未満）、後腹膜出血、肺出血（その他、頻度不明）

肝機能障害、黄疸・・・ALT（GPT）上昇（7.9%）、 γ -GTP 上昇（5.1%）、AST（GOT）上昇（5.6%）、黄疸、急性肝不全、肝炎（その他、頻度不明）

胃・十二指腸潰瘍（1%未満）、小腸・大腸潰瘍、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、間質性肺炎、好酸球性肺炎、血小板減少（1%未満）、白血球減少（1%未満）、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む汎血球減少症、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形滲出性紅斑、剥脱性皮膚炎、薬剤性過敏症症候群、後天性血友病、横紋筋融解症、ショック、アナフィラキシー、喘息発作（その他、頻度不明）

【常用】ネキシウムカプセル 10mg

→ネキシウムカプセル20mg採用中のため、DI省略

【常用】ロキソプロフェンナトリウムテープ 100mg 「タイホウ」

【禁忌】

1. 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者

【一般名】

ロキソプロフェンナトリウム水和物

【効能・効果】

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛

【用法・用量】

1日1回、患部に。

【患限】ホスリボン配合顆粒

【警告】

本剤と同一成分である腸管洗浄剤 ビジクリア配合錠で、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）が報告されている。本剤の用法・用量はビジクリア配合錠の用法・用量とは異なるものの、腎不全、リン酸腎症の発現に注意すること。

特に、重度の腎機能障害を有する患者に投与する場合には、くる病・骨軟化症の治療に十分な知識を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される場合にのみ使用すること。

【禁忌】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【一般名】

リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸水素二ナトリウム

【効能・効果】

低リン血症

【用法・用量】

通常、リンとして1日あたり20～40mg/kgを目安とし、数回に分割して経口投与する。以後は患者の状態に応じて適宜増減するが、上限はリンとして1日あたり3000mgとする。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
薬剤名等アルミニウム含有製剤	同時に服用することにより、本剤の効果を減弱させるおそれがある。	アルミニウムは消化管内においてリンと結合し、その吸収を阻害すると考えられる。

【副作用】

国内4施設で原発性低リン血症性くる病患者16例を対象に実施した臨床試験において、2例(12.5%)に副作用が認められ、その内訳は腹痛1例(6.3%)2件、下痢1例(6.3%)1件、及びアレルギー性皮膚炎が1例(6.3%)1件であった。

【患限】スタリビルド配合錠**【警告】**

B型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。

【禁忌】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次の薬剤を投与中の患者

リファンピシン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort: セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、シンバスタチン、ピモジド、シルденаフィルクエン酸塩(レバチオ)、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル(アドシルカ)、プロナンセリン、アゼルニジピン、リバーロキサバン、トリアゾラム、ミダゾラム

【一般名】

エルビテグラビル、コビシタット、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

【効能・効果】

HIV-1感染症

【用法・用量】

通常、成人には1回1錠(エルビテグラビルとして150mg、コビシタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mgを含有)を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン塩酸塩 ペプリジル塩酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性が	コビシタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。

<p>ジソピラミド フレカイニド酢酸塩 リドカイン塩酸塩 メキシレチン塩酸塩 プロパフェノン塩酸塩 キニジン硫酸塩水和物</p>	<p>ある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。</p>	
<p>シクロスポリン タクロリムス水和物 テムシロリムス</p>	<p>これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の血中濃度をモニタリングすることが望ましい。</p>	
<p>クロナゼパム エトスクシミド</p>		
<p>アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 ノルトリプチリン塩酸塩 トラゾドン塩酸塩</p>	<p>これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い、患者の状態を注意して観察することが望ましい。</p>	
<p>コルヒチン</p>	<p>コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性があるため、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には投与を避けること。</p>	
<p>アムロジピンベシル酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 フェロジピン ニカルジピン塩酸塩 ニフェジピン ベラパミル塩酸塩</p>	<p>これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察することが望ましい。</p>	
<p>フルチカゾンプロピオン酸エステル (吸入剤、点鼻剤)</p>	<p>フルチカゾンの血中濃度が上昇し、血清コルチゾール濃度が低下する可能性がある。長期間併用する場合は、他剤への変更を考慮すること。</p>	
<p>アトルバスタチンカルシウム水和物</p>	<p>アトルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。アトルバスタチンカルシウム水和物と併用する場合は、最少量から投与し、安全性を観察しながら増量すること。</p>	
<p>サルメテロールキシナホ酸塩</p>	<p>サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT延長、動悸及び洞性頻脈等の心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性</p>	<p>コビシスタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。</p>

	がある。	
ペルフェナジン リスペリドン	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。	
シルデナフィルクエン酸塩 (バイアグラ) タダラフィル (シアリス)	これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。	
クロラゼプ酸二カリウム ジアゼパム エスタゾラム フルラゼパム塩酸塩 ゾルピデム酒石酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。また、患者の状態を注意して観察することが望ましい。	
ボセンタン水和物	ボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ボセンタン水和物の減量を考慮すること。	
ダサチニブ水和物 ラパチニブトシル酸塩水和物 エベロリムス ブデソニド エプレレノン トルバプタン エレクトリプタン臭化水素酸塩 クエチアピンプマル酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、カルバマゼピンの血中濃度が上昇する可能性があるため、他の抗てんかん薬等への変更を考慮すること。	これら薬剤は CYP3A を誘導するため。また、カルバマゼピンの血中濃度上昇は、コビシスタットの CYP3A に対する阻害作用が考えられる。
デキサメタゾン	エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	デキサメタゾンは CYP3A を誘導するため。

テリスロマイシン	これら薬剤及びコビススタットの血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビススタットのCYP3Aに対する阻害作用が考えられる。
ポリコナゾール	エルビテグラビル、コビススタット及びこれら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	これら薬剤及びコビススタットのCYP3A等に対する阻害作用が考えられる。
デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	コビススタットのCYP3A及びCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
チモロールマレイン酸塩	これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これら薬剤と併用する場合は、患者の状態を注意して観察し、減量等の措置を考慮すること。	コビススタットのCYP2D6に対する阻害作用が考えられる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンの血中濃度が低下又は上昇する可能性があるためINRのモニタリングを行うことが望ましい。	機序不明。
マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤	エルビテグラビルの血中濃度が低下する可能性があるため、2時間以上間隔をあけて投与することが望ましい。	エルビテグラビル 50mg 及びリトナビル 100mg 投与2時間前又は2時間後にマグネシウム／アルミニウム含有制酸剤を投与した場合、エルビテグラビルのAUC、Cmax 及びCmin がそれぞれ10～20%程度低下した。
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性がある。	本剤とノルゲスチメート（国内未承認）及びエチニルエストラジオールとの併用により、エチニルエストラジオールのAUCが25%、Cminが44%低下した。
ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい。	コビススタット 150mg とジゴキシン 0.5mg の併用により、ジゴキシンのCmaxが41%上昇した。
リファブチン	エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。	エルビテグラビル、コビススタット及びリファブチンの併用により、エルビテグラビルとコビススタットのCminが70%程度低下した。リファブチンの25-脱アセチル体代謝物のCmaxが384%、AUCが525%及びCminが394%上昇した。
アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ガンシクロビル バルガンシクロビル塩酸塩	これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。	尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延し、これら薬剤、エムトリシタビン又はテノホビルの血中濃度が上昇するおそれがある。

【副作用】

重大な副作用：腎不全又は重度の腎機能障害（1%未満）、膵炎、乳酸アシドーシス（その他、頻度不明）

【院外】ラベキュアパック 400

【禁忌】

1. パリエット、サワシリン及びクラリスの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩、リルピビルリン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン含有製剤、タダラフィル〔アドシルカ〕、アスナプレビル、バニプレビル、スボレキサントを投与中の患者
3. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者
4. 伝染性単核症の患者
5. 高度の腎障害のある患者

【原則禁忌】

ペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者

【一般名】

ラベプラゾールナトリウム錠

アモキシシリン水和物錠

クラリスロマイシン錠

【効能・効果】

〈適応菌種〉

アモキシシリン、クラリスロマイシンに感性のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

【用法・用量】

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回 10mg、アモキシシリン水和物として1回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回 200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回 400mg（力価）1日2回を上限とする。

【併用注意】

<ラベプラゾールナトリウム錠 >

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン メチルジゴキシン	相手薬剤の血中濃度が上昇することがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を促進する。
イトラコナゾール ゲフィチニブ	相手薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	ラベプラゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用により、胃内pHが上昇し、相手薬剤の吸収を抑制するおそれがある。
水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム含有の制酸剤	ラベプラゾールナトリウム単独投与に比べ制酸剤同時服用、制酸剤投与1時間後服用で平均血漿中濃度曲線下面積がそれぞれ8%、6%低下したとの報告がある。	

メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇することがある。高用量のメトトレキサートを投与する場合は、一時的に本剤の投与を中止することを考慮すること。	機序は不明である。
----------	---	-----------

<アモキシシリン水和物錠 >

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。	腸内細菌によるビタミンKの産生を抑制することがある。
経口避妊薬	経口避妊薬の効果が減弱するおそれがある。	腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられている。
プロベネシド	本剤の血中濃度を増加させる。	本剤の尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させると考えられている。

<クラリスロマイシン錠 >

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシン	嘔気、嘔吐、不整脈等が報告されているので、ジゴキシンの血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、異常が認められた場合には、投与量を調節する等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンの腸内細菌叢に対する影響により、ジゴキシンの不活化が抑制されるか、もしくはP-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、その血中濃度が上昇する。
スルホニル尿素系血糖降下剤 グリベンクラミド等	低血糖が報告されているので、異常が認められた場合には、投与を中止し、ブドウ糖の投与等の適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、クラリスロマイシンとの併用により、左記薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
カルバマゼピン テオフィリン アミノフィリン水和物 シクロスポリン タクロリムス水和物	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるため、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。	クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。
アトルバスタチンカルシウム水和物 シンバスタチン	左記薬剤の血中濃度上昇に伴う横紋筋融解症が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。腎機能障害のある患者には特に注意すること。	

<p>コルヒチン</p>	<p>コルヒチンの血中濃度上昇に伴う中毒症状（汎血球減少、肝機能障害、筋肉痛、腹痛、嘔吐、下痢、発熱等）が報告されているので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者には、クラリスロマイシンを併用しないこと。</p>	<p>クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。</p>
<p>ベンゾジアゼピン系薬剤 （CYP3A4で代謝される薬剤） トリアゾラム ミダゾラム 等 ジソピラミド エプレレノン エレトリプタン臭化水素酸塩 カルシウム拮抗剤 （CYP3A4で代謝される薬剤） ニフェジピン ベラパミル塩酸塩 等 ジエノゲスト ホスホジエステラーゼ5阻害剤 シルデナフィル クエン酸塩 タダラフィル 〔シアリス、ザルティア〕 等 クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム 等 オキシコドン塩酸塩水和物 フェンタニル／フェンタニルクエン酸塩</p>	<p>左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性があるので、異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。</p>
<p>抗凝固剤 （CYP3A4で代謝され、P-糖蛋白質で排出される薬剤） アピキサバン リバーロキサバン （P-糖蛋白質で排出される薬剤） ダビガトランエテキシラート エドキサバントシル酸塩水和物</p>		<p>クラリスロマイシンのCYP3A4及びP-糖蛋白質に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝及び排出が阻害される。</p>

<p>イトラコナゾール HIVプロテアーゼ阻害剤 サキナビルメシル酸塩 リトナビル 等 デラビルジンメシル酸塩</p>	<p>クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度上昇による作用の増強等の可能性がある。 また、イトラコナゾール、サキナビルメシル酸塩、デラビルジンメシル酸塩の併用においては、これら薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>クラリスロマイシンと左記薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、相互に代謝が阻害される。</p>
<p>リファブチン エトラビリン</p>	<p>左記薬剤の血中濃度上昇に伴う作用の増強等の可能性がある。 また、クラリスロマイシンの未変化体の血中濃度が低下し、活性代謝物の血中濃度が上昇し、クラリスロマイシンの作用が減弱する可能性がある。 異常が認められた場合には、投与量の調節や中止等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>クラリスロマイシンのCYP3A4に対する阻害作用により、左記薬剤の代謝が阻害される。 また、左記薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、クラリスロマイシンの代謝が促進される。</p>

【副作用】

重大な副作用

<パリエット >

ショック、アナフィラキシー、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（0.1%未満）、溶血性貧血、劇症肝炎、肝機能障害（0.1～5%未満）、黄疸、間質性肺炎（0.1%未満）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑等、急性腎不全、間質性腎炎、低ナトリウム血症、横紋筋融解症（その他、頻度不明）

<サワシリン >

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）（各0.1%未満）、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群（各0.1%未満）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、顆粒球減少（0.1%未満）、黄疸（0.1%未満）、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇（各0.1%未満）、急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1%未満）、大腸炎（0.1%未満）、間質性肺炎、好酸球性肺炎、無菌性髄膜炎（その他、頻度不明）

<クラリス>

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、痙攣、発赤等）、QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）、心室細動、肝機能障害、黄疸、肝不全、血小板減少、汎血球減少、溶血性貧血、白血球減少、無顆粒球症、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、PIE 症候群・間質性肺炎、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎、横紋筋融解症、痙攣、急性腎不全、尿細管間質性腎炎、アレルギー性紫斑病、過敏症状（いずれも頻度不明）

【院外】ラベファインパック

【禁忌】

1. パリエット、サワシリン及びフラジールの成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アタザナビル硫酸塩、リルピビリン塩酸塩を投与中の患者
3. 伝染性単核症の患者
4. 高度の腎障害のある患者
5. 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳膿瘍の患者を除く）
6. 妊娠3ヵ月以内の婦人

【原則禁忌】

ペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者

【一般名】

ラベプラゾールナトリウム錠

アモキシシリン水和物錠

メトロニダゾール錠

【効能・効果】

〈適応菌種〉

アモキシシリン、メトロニダゾールに感性のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃 MALT リンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

【用法・用量】

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【併用注意】

＜ラベプラゾールナトリウム錠＞

ラベキュアパックの項参照

＜アモキシシリン水和物錠＞

ラベキュアパックの項参照

＜メトロニダゾール錠＞

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	腹部の痙痛、嘔吐、潮紅があらわれることがあるので、投与期間中は飲酒を避けること。	メトロニダゾールはアルコールの代謝過程においてアルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。
リトナビル含有製剤（内用液）	ジスルフィラムーアルコール反応を起こすおそれがある。	リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを含有するのでメトロニダゾールにより血中アセトアルデヒド濃度を上昇させる。

ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）が出現することがある。	機序は不明。
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し、出血等があらわれることがある。	メトロニダゾールはワルファリンの代謝を阻害し、その血中濃度を上昇させる。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒があらわれることがある。	不明
ブスルファン	ブスルファンの作用が増強されることがある。	メトロニダゾールはブスルファンの血中濃度を上昇させることがある。
5-フルオロウラシル	5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある。	メトロニダゾールは5-フルオロウラシルの血中濃度を上昇させることがある。
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が増強される可能性がある。	メトロニダゾールはシクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。
フェノバルビタール	メトロニダゾールの作用が減弱する可能性がある。	フェノバルビタールはメトロニダゾールの代謝酵素を誘導し、その血中濃度を低下させることがある。

【副作用】

重大な副作用

<パリエット>

ラベキュアパックの項参照

<サワシリン>

ラベキュアパックの項参照

<フラジール>

末梢神経障害（0.1%未満）、中枢神経障害、無菌性髄膜炎、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性膵炎、白血球減少、好中球減少、出血性大腸炎（その他、頻度不明）

【院外】サンリズムカプセル 25mg

→サンリズムカプセル 50mg 採用中のため、DI 省略

【常用】パクリタキセル点滴静注液 30mg/5mL 「ホスピーラ」

→パクリタキセル点滴静注液 30mg 「サンド」と切替えたため、DI 省略

【常用】パクリタキセル点滴静注液 100mg/16.7mL 「ホスピーラ」

→パクリタキセル点滴静注液 100mg 「サンド」と切替えたため、DI 省略

【科限】 アクテムラ皮下注 162mg オートインジェクター

→アクテムラ点滴静注用 80mg、200mg 採用中のため、DI 省略

【科限】 シアノキット注射用 5g セット

【原則禁忌】

1. ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 本剤の成分（ヒドロキシコバラミン）に対し過敏症の既往歴のある患者

【一般名】

注射用ヒドロキシコバラミン

【効能・効果】

シアン及びシアン化合物による中毒

【用法・用量】

・初回投与

通常、成人にはヒドロキシコバラミンとして 5g（1 バイアル）を日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して、15 分間以上かけて点滴静注する。

また、小児にはヒドロキシコバラミンとして 70mg/kg（ただし、5g を超えない）を計 15 分間以上かけて点滴静注する。なお、1 バイアル（ヒドロキシコバラミンとして 5g）を日本薬局方生理食塩液 200mL に溶解して必要量を投与する。

・追加投与

症状により 1 回追加投与できる。追加投与する際には、15 分間～2 時間かけて点滴静注する。総投与量は成人には 10g、小児には 140mg/kg（ただし、10g を超えない）を上限とする。

【副作用】

重大な副作用：アナフィラキシー様反応（頻度不明）

【科限】 テリボン皮下注用 56.5 μg（溶解液添付製品）

【禁忌】

1. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者
 - (1) 骨ペーজেット病
 - (2) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
 - (3) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者
 - (4) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
2. 高カルシウム血症の患者
3. 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者
4. 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等）
5. 本剤の成分又は他のテリパラチド製剤に対し過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可

【一般名】

テリパラチド酢酸塩

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

【用法・用量】

通常、成人には、テリパラチドとして 56.5 μ g を 1 週間に 1 回皮下注射する。

なお、本剤の投与は 72 週間までとすること。

【併用注意】

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジギタリス製剤	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリス剤の作用が増強される。
活性型ビタミンD製剤（アルファカルシドール、カルシトリオール、エルデカルシトール、マキサカルシトール、ファレカルシトリオール）	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用

【副作用】

重大な副作用：ショック、アナフィラキシー（0.3%）

【科限】 エンブレル皮下注 50mg ペン 1.0mL

→エンブレル皮下注用 25mg シリンジ 0.5mL 採用中のため、DI 省略

【患限】 献血グロベニン-I 静注用 5000mg

→献血グロベニン-I 静注用 25000mg 採用中のため、DI 省略

【患限】 アキネトン注射液 5mg

→平成26年度第5回薬事委員会削除医薬品のため、DI 省略

【5】 インシデント事例からの注意喚起

今回は平成 27 年 3 月に問い合わせの多かった質問の中から、医薬品を安全に使用するために注意すべき情報を提供致します。今回はプロポフォール注の配合変化に関する情報です。

プロポフォール注の配合変化

プロポフォール注は脂肪乳剤であり、原則的には他の薬剤と混合せず単独での使用が望まれます。やむをえず同時に使用する際には下記に配合変化に関して確認がされている薬品の一覧を載せていますので、参考にしてください。

表 静注用脂肪乳剤の配合変化一覧

商品名（一般名）	配合変化	
	混合	三方活栓を介した同時投与
ラクテック注 ^{a)} (乳酸リンゲル液)	配合変化が認められる	配合変化なし
※ラクテックG輸液 ^{a)} (ブドウ糖加乳酸リンゲル液)	配合変化が認められる	配合変化なし
ヴィーンD輸液 ^{a)} (ブドウ糖加酢酸リンゲル液)	配合変化が認められる	配合変化なし
※ソルデム1輸液 ^{a)} (開始液)	配合変化が認められる	配合変化なし
※ソルデム3A輸液 ^{a)} (維持液)	配合変化が認められる	配合変化なし
大塚糖液5% ^{a)} (ブドウ糖注射液)	配合比1:4までは配合変化なし 1:10では変化が認められる	配合変化なし
生理食塩液 ^{a)}	配合変化なし	配合変化なし ¹⁾
ハイカリックRF輸液 ^{a)} (高カロリー輸液用基本液)	配合変化なし	配合変化なし ¹⁾
ピーエヌツイン2号輸液 ^{a)} (高カロリー輸液用糖・電解質・アミノ酸液)	配合変化なし	配合変化なし ¹⁾
ビーフリード輸液 ^{a)} (ビタミンB ₁ ・糖・電解質・アミノ酸液)	わずかに粒子径の増大が認められる	- ²⁾
フィジオ35輸液 ^{b)} (電解質輸液(維持液10%糖加))	配合変化なし	-
K. C. L. 点滴液15% ^{b)} (塩化カリウム)	配合変化なし	-
※サリンヘス輸液 ^{c)} (低分子デキストラン加乳酸リンゲル液)	2層に分離し、経時的に粒子径の増大が認められる	- ²⁾

商品名（一般名）	配合変化	
	混合	三方活栓を介した同時投与
イノバン0.3%シリンジ ^{b)} (ドパミン塩酸塩)	粒子径の増大が認められる	-
※ドブポン0.3%シリンジ ^{b)} (ドブタミン塩酸塩)	粒子径の増大が認められる	-
ドルミカム注射液10mg ^{b)} ※ミダゾラム注「サンド」 (ミダゾラム)	配合変化なし	-
注射用エラスポール100mg ^{b)} (シベレスタットナトリウム水和物)	配合変化なし	-
ユナシン-S 静注用 ^{b)} (スルバクタムナトリウム、アンピシリンナトリウム)	配合変化なし	-
※テイコプラニン点滴静注用400mg「日医工」 ^{b)} (テイコプラニン)	配合変化なし	-
メロペン点滴用0.5g ^{b)} (メロペネム水和物)	配合変化なし	-
ラシックス注 20mg ^{b)} (フロセミド)	配合変化なし	-
マスキュレート静注用 4, 10mg ^{b)} (ベクロニウム臭化物)	配合変化なし	-
エスラックス静注50mg ^{b)} (ロクロニウム臭化物)	粒子径の増大、ポロポフォル含量の低下が認められる	-
ヒューマリンR注100単位 ^{d)} (ヒトインスリン（遺伝子組換え）)	配合変化なし	-
ヘルベッサー注射用10 ^{d)} (ジルチアゼム塩酸塩)	配合変化なし	-
※ヘパリンNa5千単位「モチダ」 (ヘパリンナトリウム)	配合変化なし	-
※レミナロン注射用100, 500mg ^{b)} (ガベキサートメシル酸塩)	粒子径の増大が認められる	-
ハンプ注射用1000 ^{b)} (カルペリチド（遺伝子組換え）)	配合変化なし	-
※ミオコール注 ^{b)} (ニトログリセリン)	配合変化なし	-
アルブミン5% ^{b)} (人血清アルブミン)	粒子径の増大が認められる	-
注射用フサン50 ^{b)} (ナファモスタットメシル酸塩)	粒子径の増大が認められる	-

商品名（一般名）	配合変化	
	混合	三方活栓を介した同時投与
シグマート注48mg ^{b)} (ニコランジル)	粒子径の増大が認められる	-
※注射用ソル・メルコート125, 250, 500 ^{b)} (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム)	配合変化なし	-
静注用キシロカイン2% ^{b)} (リドカイン塩酸塩)	粒子径の増大が認められる	-
※プレセデックス静注液200 μ g「ホスピ ーラ」 ^{e)} (デクスメデトミジン塩酸塩)	配合変化なし	-

注)「-」 検討していない

a) 1:1、1:2、1:4 及び 1:10 で混合し、混合直後、30 分、2 時間後に評価を行った。

b) 60mL プロポフォールに 1 時間成人に投与される最高投与量相当の量の注射剤を混合し、混合直後、24 時間後に評価を行った。

c) 24mL サヴィオゾール(サリンヘス先発品)に 1mL プロポフォールを加え、混合直後、1、3、6、24 及び 96 時間後に評価を行った。

d) 1:1 で混合し、投与 10 及び 30 分後に評価を行った。

e) 25:75、50:50 及び 75:25 で混合し、混合直後及び 24 時間後に評価を行った。

1) 同時投与では、混合せず分離したが、粒子径には影響なかった。

2) 同時投与では、混合せず分離したため、粒子径の計測は行っていない。

丸石製薬のポロポフォール配合変化一覧を参考に作成しています。※が表示されている医薬品に関しましては同一成分の薬剤に関する報告を記載していますので、使用の際には各薬剤の添付文書も参照してください。

【6】医薬品に関わる医療安全情報

詳細は日本医療機能評価機構 HP をご参照ください。

医療安全情報No.98 http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_100.pdf

医療事故情報収集等事業 医療安全情報 No.100 2015年3月

 公益財団法人 日本医療機能評価機構

医療事故情報収集等事業
医療安全情報

2014年に提供した 医療安全情報

No.100 2015年3月

2014年1月～12月に医療安全情報No.86～No.97を毎月1回提供いたしました。
今一度ご確認ください。

番号	タイトル
No.86	★禁忌薬剤の投与
No.87	★足浴やシャワー浴時の熱傷
No.88	2013年に提供した医療安全情報
No.89	シリンジポンプの取り違い
No.90	★はさみによるカテーテル・チューブの誤った切断
No.91	2006年から2012年に提供した医療安全情報
No.92	人工呼吸器の配管の接続忘れ
No.93	腫瘍用薬のレジメンの登録間違い
No.94	★MRI検査室への磁性体(金属製品など)の持ち込み(第2報)
No.95	セントラルモニタの送信機の電池切れ
No.96	インスリン注入器の取り違い
No.97	肺炎球菌ワクチンの製剤の選択間違い

★のタイトルについては、提供後、2014年12月31日までに類似事例が発生しています。

◆以下の類似事例が発生しています。

No.86 禁忌薬剤の投与

パーキンソン病の患者が興奮状態となった際、パーキンソン病患者に対してセレネースが禁忌であったことを忘れ、鎮静のためセレネース注を投与した。

No.87 足浴やシャワー浴時の熱傷

看護師は、手浴・足浴を行うためバケツに湯を準備し、病室で洗面器に移し替えた。その際、温度計は使用せず、手袋をしたまま湯の温度調節を行った。洗面器に患者の左手を入れたところ皮膚が赤くなったため、直ちに洗面器から出した。皮膚の状態を確認したところ、表皮剥離を認めた。その後、皮膚科医師が診察し、Ⅱ度の熱傷と診断された。

No.94 MRI検査室への磁性体(金属製品など)の持ち込み(第2報)

ポータブル低圧持続吸引システム J-VAC[®] ドレナージシステムを留置している患者にMRI検査を行った。MRI室の検査台に座ってもらったところ、リザーバー(スタンダード型)がガントリの方向に引っ張られたが、首にさげたポシットにバッグを入れていたため、ドレーンが抜去されることはなかった。リザーバーには「MRI等では使用しないで下さい 金属のバネを使用しています」と記載されていたが、ポシットに入っていたため文字が見えなかった。

◆他の類似事例につきましては、平成26年年報に掲載いたします。

※この医療安全情報は、医療事故情報収集等事業(厚生労働省補助事業)において収集された事例をもとに、当事業の一環として総合評価部会の専門家の意見に基づき、医療事故の発生予防、再発防止のために作成されたものです。

当事業の趣旨等の詳細については、当機構ホームページに掲載されている報告書および年報をご覧ください。

<http://www.med-safe.jp/>

※この情報の作成にあたり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。

※この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課したりするものではありません。



公益財団法人 日本医療機能評価機構 医療事故防止事業部

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-4-17 東洋ビル

電話：03-5217-0252(直通) FAX：03-5217-0253(直通)

<http://www.med-safe.jp/>