

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30年3月26日

NO.297

目次

- | | | |
|-----|--|-----|
| 【1】 | 医薬品・医療機器等安全性情報NO.351…………… | P1 |
| | ＊医療情報データベース「MID-NET」について | |
| | ＊使用上の注意の改訂について | |
| 【2】 | 添付文書の改訂…………… | P10 |
| 【3】 | 市販直後調査対象品目(院内採用薬)…………… | P12 |
| 【4】 | Q&A 添付文書の「警告欄」に血球検査実施の記載がある
薬剤について…………… | P13 |
| 【5】 | インシデント事例からの注意喚起…………… | P16 |
| 【6】 | 医薬品に関わる医療安全情報…………… | P17 |



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. 351

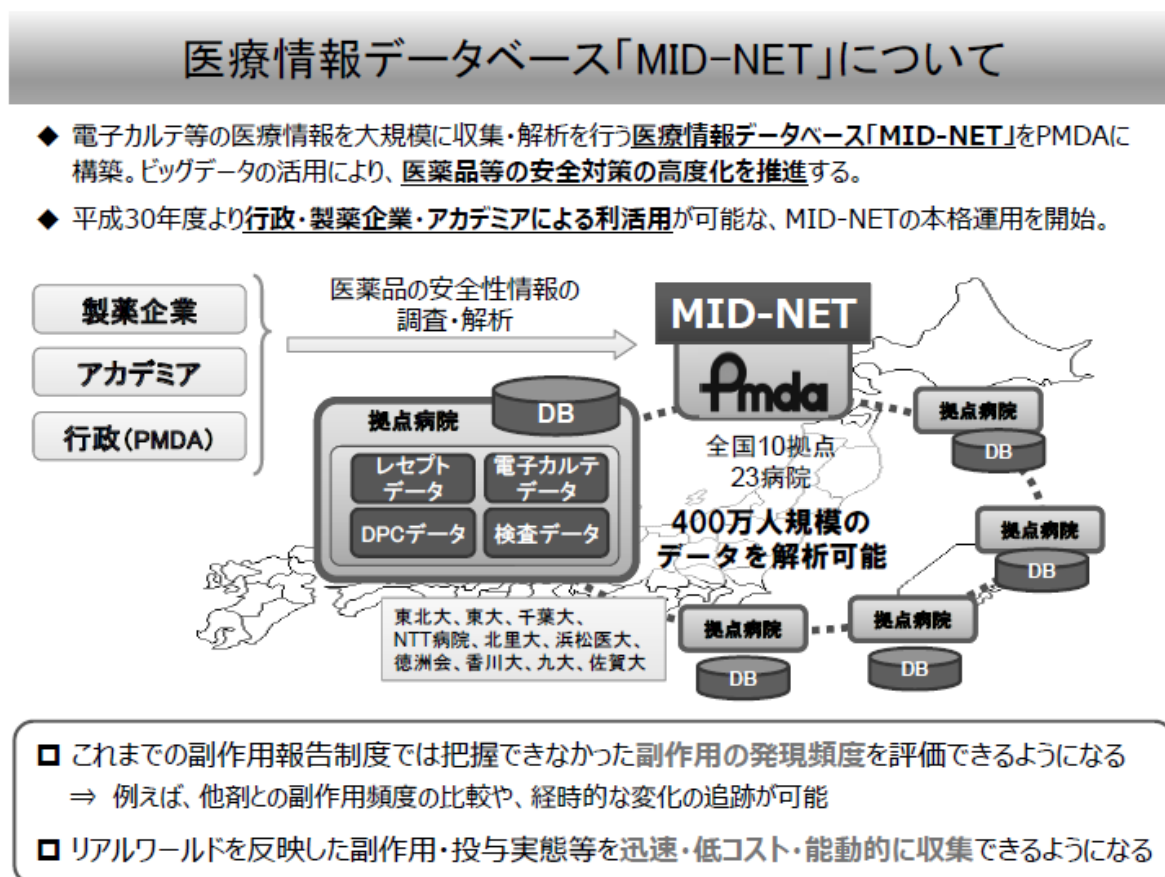
*詳細は PMDA（医薬品医療機器総合機構） <http://www.pmda.go.jp/files/000157494.gif>

1 医療情報データベース 「MID-NET」について

1. はじめに

厚生労働省と独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、これまでに医療情報データベース「MID-NET」(Medical Information Database Network)の構築を進めてきました。MID-NETは、全国10拠点の協力医療機関と連携し、400万人を超える規模の医療情報(電子カルテ, レセプトなど)を収集・解析することが可能で、副作用の解析といった医薬品の安全対策などに活用される予定です。本稿では、平成30年4月1日より本格運用が開始されるMID-NETについてご紹介します(図1)。

図 1



2. MID-NET事業の背景

医薬品の安全対策は、医薬品の使用実態や副作用の発現状況などの情報を収集・評価し、適切な措置を講じることを基本としており、現在は、製薬企業や医療機関からの副作用報告や使用成績調査が情報収集の主流となっています。これらの手法によって得られた情報には、①医薬品の使用者数（母数）が不明なため副作用の発現頻度を評価できない、②他剤と副作用の発現頻度を比較できない、③もともとの疾患による症状と副作用の区別が難しい、といった課題がありました。

このような現状認識から、平成22年に、「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」と、それを受けて検討された「電子化された医療情報データベースの活用による医薬品等の安全・安心に関する提言（日本のセンチネル・プロジェクト）」において、これまでの副作用等の自発報告や使用成績調査を中心とした従来の安全対策の限界を補う、大規模な医療情報データベースを活用した安全対策の推進が必要であるとされました。

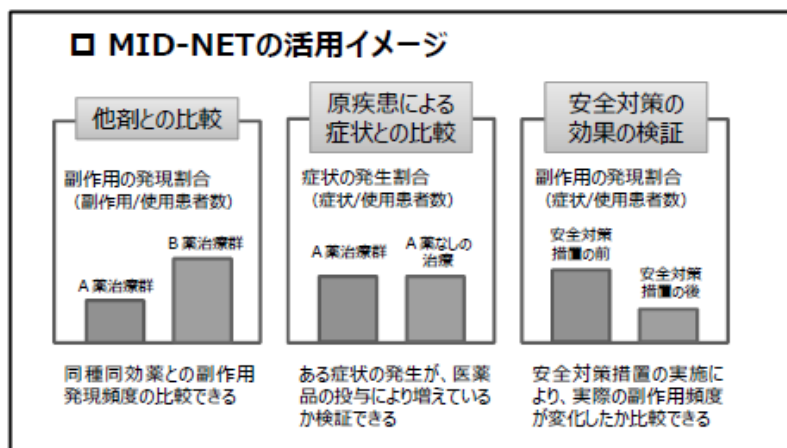
それでは、医療情報データベースがあれば、どのようなことが可能になるのでしょうか（図2）。まず、副作用の発現頻度（副作用発生数／医薬品の使用者数）を算出できるので、同種同効薬との間で副作用の発現頻度の比較が可能になります。また、ある医薬品による治療を行っている群と行っていない群における有害事象の発現頻度を比較することで、その事象が医薬品による副作用なのか、原疾患によるものかの考察が可能です。さらに、副作用の発現状況を継続的に追跡し、安全対策措置の実施により副作用の防止に効果があったかを検証することができると期待されています。

また、医療情報データベースのメリットはそれだけではありません。治験などの臨床試験では、通常、対象患者を厳密に規定するため、既往歴のある患者や小児・高齢者のデータが得られにくいものですが、データベースでは患者を区別せずに情報を収集するので、現実をより正確に反映したものとなります（リアルワールドデータ）。また、これまで製薬企業は、大規模な使用成績調査を実施するために長期間かつ莫大な調査コストが必要とされてきましたが、これをデータベースの解析に代替することにより、製薬企業や医療機関における人的・財政的負担が大幅に軽減されるものと期待されます。

海外に目を向けると、米国では、平成19年の医薬品食品庁（FDA）改革法（Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007）に基づき、医療情報データベースを用いた積極的な医薬品安全監視システムの構築を開始しました。このプロジェクトは「センチネル・イニシアティブ」と呼ばれ、現在では、約2億人のレセプト情報などが解析可能です。その他の欧米諸国においても、医療情報の活用プラットフォームの構築が進んでいるところです。

以上を踏まえ、わが国では、平成23年度より「医療情報データベース基盤整備事業」を立ち上げ、全国10拠点の協力医療機関にご参画いただいて、医療情報データベース「MID-NET」の構築を進めてきました。

図2



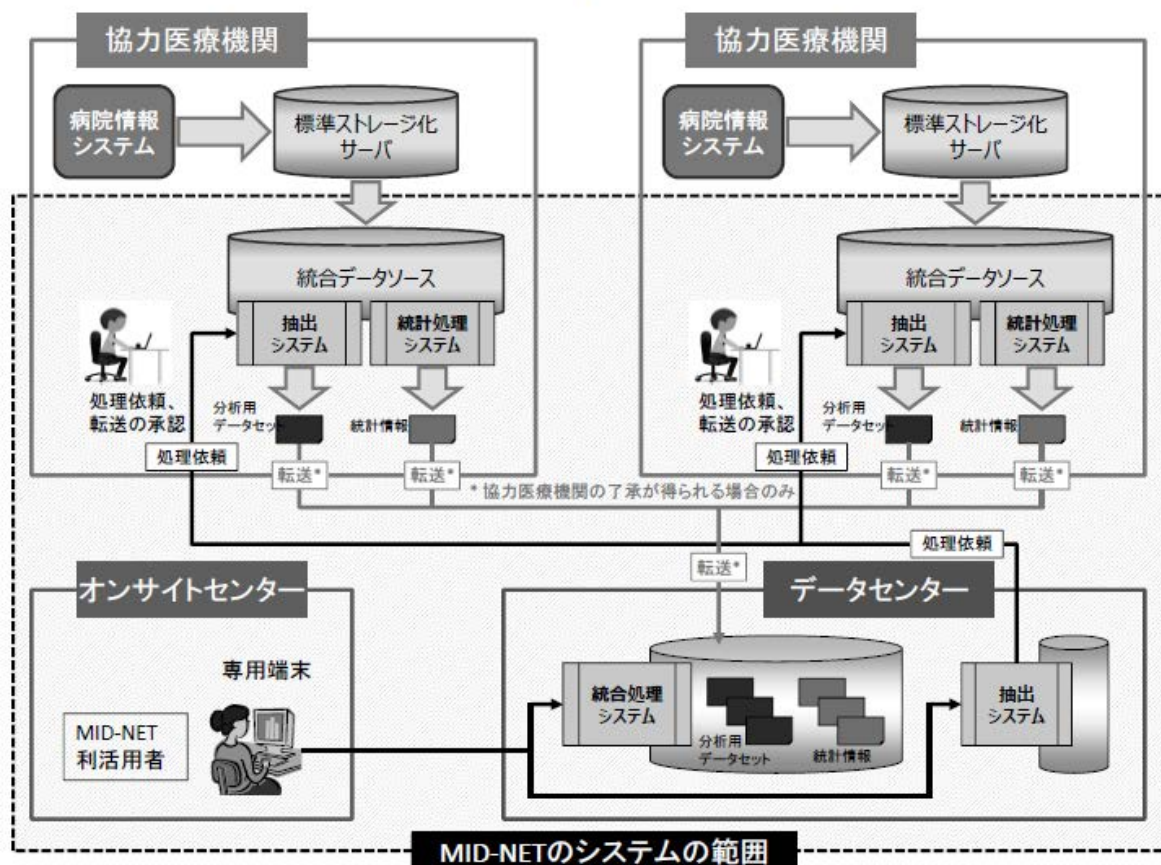
3. MID-NETの仕組みと特徴

それでは、MID-NETの具体的な仕組みについてご説明します。MID-NETでは、協力医療機関10拠点（7病院、3病院グループ）にデータベースを設置し、その医療機関におけるレセプト、DPC、電子カルテ、検査値のデータを収集・蓄積しています。協力医療機関のデータベースとPMDAに設置されたデータセンターがネットワークで接続されており、分析に必要なデータを各拠点からデータセンターに集約し、統計解析ができる仕組みとなっています（図3）。平成30年度のMID-NET本格運用の開始時点で、10拠点合計して400万人超のデータが解析可能となる見込みです。

検査値データが解析できることがMID-NETの大きな特徴です。レセプト情報で収集可能な診断名や処方情報に加え、検査値データを解析することで、検査値の変動による副作用を直接検出できるほか、複数の情報を組み合わせることで、より多様な副作用を評価できると考えています。

MID-NETの利活用目的は、医療情報データベース基盤整備事業の主旨を踏まえ、①医薬品等の市販後安全監視やリスク・ベネフィット評価を含めた安全対策を主軸とし、これに加えて、公的研究費による研究など、②公益性の高い調査・研究としています（図4）。

図3



具体的な利活用としてまず想定されているのが、先述したとおり、医薬品の製造販売業者による製造販売後調査です。平成29年10月から「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（GPSP省令）が改正され、医療機関から直接情報を収集するこれまでの使用成績調査・特定使用成績調査に加えて、製造販売後調査等の一類型として、製造販売後データベース調査が省令上に位置付けられました。（平成30年4月施行）データベースの活用により、薬剤疫学的な分析に基づくより高度で効率的な調査の実施が可能になると期待されます。また、PMDAも安全対策の検討に際してMID-NETを活用する予定としており、アカデミアによる学術研究目的での利活用も可能です。

MID-NET の運営に係る経費については、「医療情報データベースの運営等に関する検討会」における検討に基づき、利活用者が利用料として負担することを原則としています。MID-NET が安定稼働したときの年間運営経費と利用料収入が均衡するように利用料を設定しました。今後は、実際の運営状況を踏まえ、収支報告を公表するとともに、必要に応じて利用料の設定を見直していく必要もあります。

図4

MID-NETの利活用の目的とカテゴリー

- ① 医薬品等の市販後安全監視やリスクベネフィット評価を含めた安全対策
- ② 公益性の高い調査・研究
 - ・ 厚生労働省が開催する「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発要請がされた医薬品についての使用実態調査
 - ・ 国の行政機関、自治体及び独立行政法人（日本医療研究開発機構（AMED）など）からの公的研究費による研究

カテゴリー	利活用申出の単位	利活用期間	利用料 予定額 (消費税込み)
製造販売後調査	医薬品の品目ごと	再審査終了まで	42,123,000円/品目
製造販売後調査以外 (分析用データセットあり)	研究課題ごと (リサーチクエスト)	原則2年以内	21,061,500円/調査
製造販売後調査以外 (分析用データセットなし)			10,820,000円/調査

4

4. MID-NETの試行的利活用事例

平成30年度の本格運用開始に先立ち、現在は、PMDAにおいてMID-NETの試行的利活用が行われています。以下では、試行的利活用事例のうち、「医療情報データベースの運営等に関する検討会」などで発表された

(1) コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価と、(2) ランマーク皮下注120mgによる重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査について簡単にご紹介します。

(1) コデイン含有製剤の処方実態及び呼吸抑制の発現リスクの評価

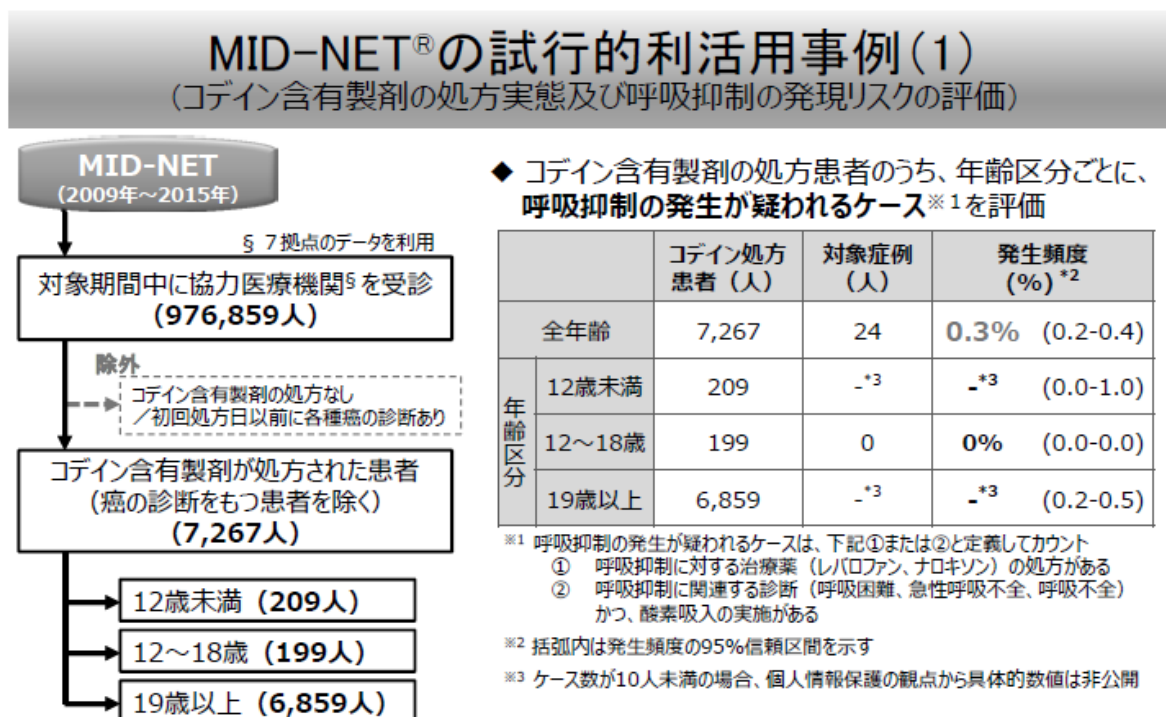
モルヒネ類似成分であるコデインを含有する医薬品は鎮咳、鎮痛等の目的で使用されますが、小児では、ごくまれに重篤な呼吸抑制の副作用が生じるおそれがあり、海外でも処方制限が行われています。一方、わが国では、昨年7月に発出された「『使用上の注意』の改訂について」において、「重篤な呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、12歳未満の小児には投与しないこと」とされました。この措置に関連して、MID-NETでもコデイン含有製剤の呼吸抑制リスクについて評価が試みられました(図5)。

まず、コデイン含有製剤の癌患者以外への処方実態を見てみました。MID-NETでの解析対象として協力医療機関を受診した患者976,856人のうち、コデイン含有製剤が処方された患者は、癌の診断をもつ患者を除いて7,267人でした。そのうち209人が12歳未満、199人が12歳から18歳であり、小児に対してコデイン含有製剤の処方実態があることが確認されました。

さらに、呼吸抑制の発現リスクを評価するため、呼吸抑制の発生が疑われるケースを「治療薬の処方」または「関連する診断かつ酸素吸入の実施」と定義し、該当する症例の頻度を算出しました。その結果、患者集団7,267人のうち24人、0.3%で呼吸抑制の発生が疑われることが確認されました。このように、MID-NETは副作用の発現頻度を迅速に評価するツールとして非常に有用と考えられます。

なお、図5に示すとおり、12歳未満で呼吸抑制の発生が疑われるケースは、「-」としてマスキングされています。これは、MID-NETのルールとして、集計値が10人未満の場合は個人情報保護の観点から非公開としているためです。ただし、0人である場合は開示されるので、1～9例の該当があることを示しています。

図5



また、本解析では呼吸抑制の発生とコデインの因果関係を必ずしも厳密に評価していないため、原疾患に由来しているなど、発生頻度を過大評価している可能性があります。他方で、呼吸抑制が発生した際に、MID-NETの協力医療機関以外の医療機関 (例えば、かかりつけ医の診療所など) を受診した場合はデータに計上できず、過小評価している可能性も指摘されます。このように、MID-NETの利活用に当たっては、その特性と限界をよく理解することが重要です。

(2) ランマーク皮下注120mgによる重篤な低カルシウム血症に対する安全対策措置の影響調査

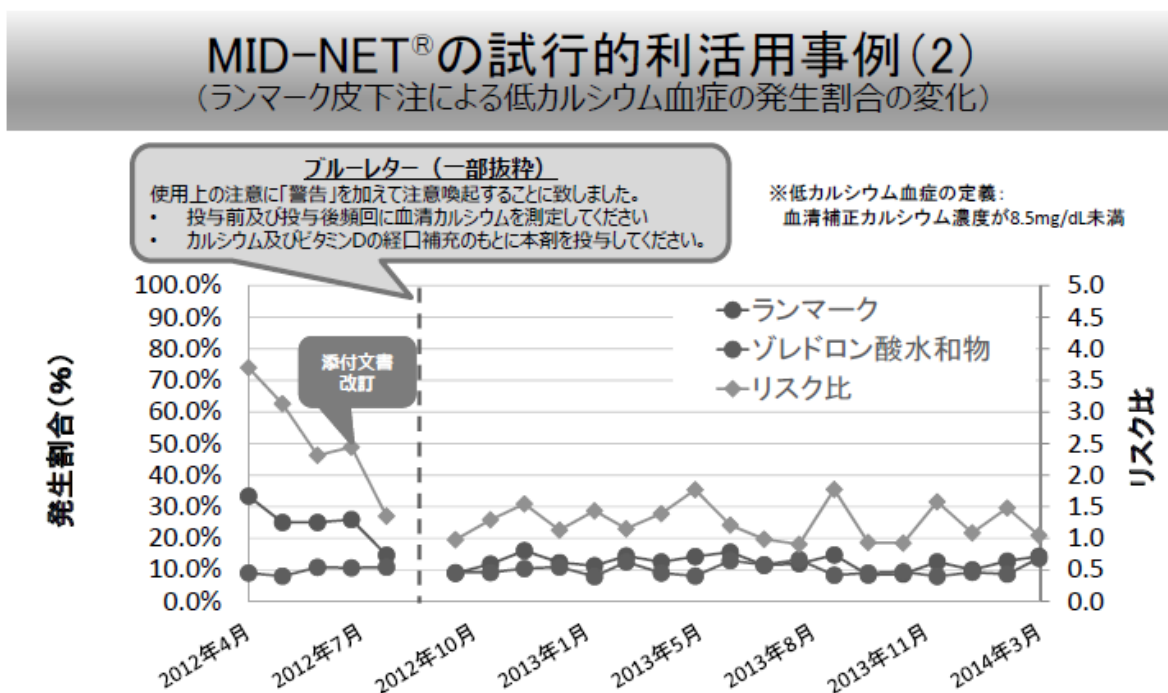
二つ目の事例は、安全対策措置の効果をMID-NETによって評価しようとしたものです。ランマーク皮下注120mg (一般名: デノスマブ (遺伝子組み換え), 製造販売業者: 第一三共) は平成24年4月に発売された骨病変治療薬です。発売後、死亡例を含む重篤な低カルシウム血症の発生が報告され、同年7月に添付文書を改訂、さらに9月に安全性速報 (ブルーレター) の発出により、より一層の注意喚起が実施されました。ブルーレターでは、添付文書の警告欄に、頻回の血清カルシウムの測定や、カルシウム及びビタミンDの経口補充を行うことが追記されています。

この安全対策措置を評価するため、MID-NETでランマーク投与患者における低カルシウム血症 (血清補正カルシウム濃度が8.5mg/dL未満) の発生割合の経時的な変化を解析しました。その結果、発売直後の4月は、低カルシウム血症の発生割合が、既存の類薬であるゾレドロン酸水和物の投与群と比較して、ランマーク投与群で高値を示しました (図6)。それが、時間の経過とともにランマーク投与群での低カルシウム血症の

発生割合が低下する傾向が認められ、ブルーレター発出後はリスク比が概ね1.0程度となっています。

本解析では、ブルーレターによる効果は明確ではないものの、発売後の継続的な安全対策（添付文書の改訂、企業による情報提供など）が、低カルシウム血症の発生リスクの低下とその維持に寄与しているものと考えられます。

図6



5. MID-NETにおける医療情報の取り扱い

電子カルテなどの医療情報は、患者さんご本人の非常に機微な情報であることに鑑み、MID-NETの運用に際してはプライバシー保護について様々な配慮が行われています。各協力医療機関のデータベースからPMDAが管理するデータセンターに送信される情報は、すべて氏名、住所、患者番号などを削除し、さらに生年月日や受診日などは、前後関係を維持したまま乱数処理により日付情報を置換する処理が行われています。

また、個人単位のデータについてはPMDAのデータセンターの外（利活用者のPC端末など）に持ち出すことができず、利活用者が外部に持ち出すことができるのは集計解析を行った後の統計情報のみに限られています。統計情報を取り扱う利活用者の環境についても、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」（厚生労働省）に基づき、適切な措置を講ずることが求められます。

さらに、協力医療機関において、医療情報がMID-NETにおいて利活用されることを掲示するとともに、PMDAのHPでは、個別の利活用者や利活用テーマを公表することにしてしています。協力医療機関を受診している方は、医療機関に申し出ること、自身の医療情報の利用を拒否することが可能です。

MID-NETの利活用に当たっては、個別の課題ごとに有識者会議による事前審査が行われ、情報の管理方法に加え、利活用目的や、利用する情報の範囲、結果の公表方法などが適切であるかについて確認が行われます。この有識者会議は、MID-NETを運営するPMDAから独立した第三者の有識者で構成されるもので、MID-NETの適切な利活用を推進するとともに、プライバシー等の本人の権利利益を保護することを目的としています。

これらのMID-NET利活用に当たってのルールは、「医療情報データベースの運営等に関する検討会」で取りまとめられ、現在、PMDAのホームページに掲載されています。定められたルールが守られない場合は、利活用者とPMDAが締結する契約に基づき、利活用の停止、利活用したデータの破棄、利活用者の氏名、所属等の公表といった措置を講ずることも、利活用ガイドラインに盛り込まれています。

6. おわりに

MID-NETは、企業、アカデミア、行政が、大規模医療情報による薬剤疫学的解析を行うためのプラットフォームとなるべく構築されたものです。平成30年4月1日のMID-NETの本格運用開始に向けて、GPSP省令の改正や、規制・制度面での整備も進められています。MID-NETを活用することで、副作用の発現頻度や医薬品の使用実態を、迅速かつ能動的に収集・評価することが可能となり、医薬品の安全対策の高度化が進むものと期待されます。

<MID-NET関連情報のホームページ（PMDA）>

<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>

<「医療情報データベースの運営等に関する検討会」のホームページ（厚生労働省）>

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-iyaku.html?tid=324393>

3

使用上の注意の改訂について (その292)

平成30年2月13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 漢方製剤

- ①茵陳蒿湯（インチンコウトウ）
- ②黄連解毒湯（オウレンゲドクトウ）
- ③加味逍遙散（カミショウヨウサン）

〔販 売 名〕 ①ツムラ茵陳蒿湯エキス顆粒（医療用）（科限）（ツムラ）
②ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）
③ツムラ加味逍遙散エキス顆粒（医療用）（ツムラ）

〔重要な基本的注意〕

サンシシ含有製剤の長期投与（多くは5年以上）により、大腸の色調異常、浮腫、びらん、潰瘍、狭窄を伴う腸間膜静脈硬化症があらわれるおそれがある。長期投与する場合にあっては、定期的にCT、大腸内視鏡等の検査を行うことが望ましい。

2 漢方製剤

- ④温清飲（ウンセイイン）
- ⑤加味帰脾湯（カミキヒトウ）
- ⑥荊芥連翹湯（ケイガイレンギョウトウ）
- ⑦五淋散（ゴリンサン）
- ⑧清肺湯（セイハイトウ）
- ⑨防風通聖散（ボウフウツウショウサン）
- ⑩竜胆瀉肝湯（リュウタンシャカントウ）

〔販 売 名〕 ④ツムラ温清飲エキス顆粒（医療用）（院外）（ツムラ）
⑤ツムラ加味帰脾湯エキス顆粒（医療用）（院外）（ツムラ）

- ⑥ツムラ荊芥連翹湯エキス顆粒（医療用）（院外）（ツムラ）
- ⑦ツムラ五淋散エキス顆粒（医療用）（院外）（ツムラ）
- ⑧ツムラ清肺湯エキス顆粒（医療用）（院外）（ツムラ）
- ⑨ツムラ防風通聖散エキス顆粒（医療用）（院外）（ツムラ）
- ⑩ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒（医療用）（院外）（ツムラ）

〔重要な基本的注意〕

サンシシ含有製剤の長期投与（多くは5年以上）により、大腸の色調異常、浮腫、びらん、潰瘍、狭窄を伴う腸間膜静脈硬化症があらわれるおそれがある。長期投与する場合にあつては、定期的にCT、大腸内視鏡等の検査を行うことが望ましい。

〔副作用（重大な副作用）〕

腸間膜静脈硬化症：長期投与により、腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。腹痛、下痢、便秘、腹部膨満等が繰り返しあらわれた場合、又は便潜血陽性になった場合には投与を中止し、CT、大腸内視鏡等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。なお、腸管切除術に至った症例も報告されている。

3 X線造影剤

イオヘキソール（尿路用、血管用、CT用）

〔販 売 名〕

オムニパーク240注10mL，同300注50mL，同350注50mL，同350注100mL，同300注シリンジ50mL，同300注シリンジ100mL，同300注シリンジ150mL，同350注シリンジ100mL，オムニスキャン静注32%シリンジ10mL，同静注32%シリンジ15mL（第一三共）

〔副作用（重大な副作用）〕

皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱，紅斑，小膿疱，そう痒感，眼充血，口内炎等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

4 X線造影剤

イオメプロール

〔販 売 名〕

イオメロン300注シリンジ100mL，同350注シリンジ100mL，同350注シリンジ135mL（ブラッコ・エーザイ）

〔副作用（重大な副作用）〕

皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱，紅斑，小膿疱，そう痒感，眼充血，口内炎等の症状が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

【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
5200	ツムラ茵陳蒿湯エキス顆粒(科限)									○												H30.2
5200	ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒									○												H30.2
5200	ツムラ加味逍遙散エキス顆粒									○												H30.2
5200	ツムラ温清飲エキス顆粒(院外)									○				○								H30.2
5200	ツムラ加味帰脾湯エキス顆粒(院外)									○				○								H30.2
5200	ツムラ荊芥連翹湯(院外)									○				○								H30.2
5200	ツムラ五淋散エキス顆粒(院外)									○				○								H30.2
5200	ツムラ清肺湯エキス顆粒(院外)									○				○								H30.2
5200	ツムラ防風通聖散エキス顆粒(院外)									○				○								H30.2
5200	ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒(院外)									○				○								H30.2
7219	オムニパーク240注10mL													○								H30.2
7219	オムニパーク300注50mL、350注50mL、350注100mL													○								H30.2
7219	オムニパーク300注シリンジ50mL、100mL、150mL、350注シリンジ100mL													○								H30.2
7219	イオメロン350注シリンジ100mL、135mL													○								H30.2
1179	ジェイゾロフトOD錠25mg											○	○									H30.2
2149	セララ錠25mg、50mg												○									H30.2
216	アマージ錠2.5mg(院外)																○					H30.2
219	タンデトロン注射用20													○								H30.2
219	レバチオ錠20mg(患限)												○									H30.2
2329	ネキシウムカプセル10mg、20mg												○				○	○				H30.2
2344	炭酸水素ナトリウム		○								○											H30.2
239	レミケード点滴静注用100												○									H30.2
2646	【仮】コムクロシャンプー0.05%(院外)																		○			H30.2
3339	リコモジュリン点滴静注用12800				○				○	○			○									H30.2
3962	メトグルコ錠250mg											○										H30.2
3999	エンブレレル皮下注25mgシリンジ0.5mL												○									H30.2
3999	エンブレレル皮下注用25mg(患限)												○									H30.2
3999	エンブレレル皮下注50mgベン1.0mL 1mL(科限)												○									H30.2
3999	レミナロン注射用100mg									○				○								H30.2
3999	レミナロン注射用500mg									○				○								H30.2
3999	カモスタットメシル酸塩錠100mg「日医工」													○								H30.2
424	パクリタキセル注30mg/5mL、100mg/16.7mL「ホスビーラ」		○														○					H30.2
4291	タシグナカプセル150mg(患限)、200mg(院外)						○						○				○					H30.2

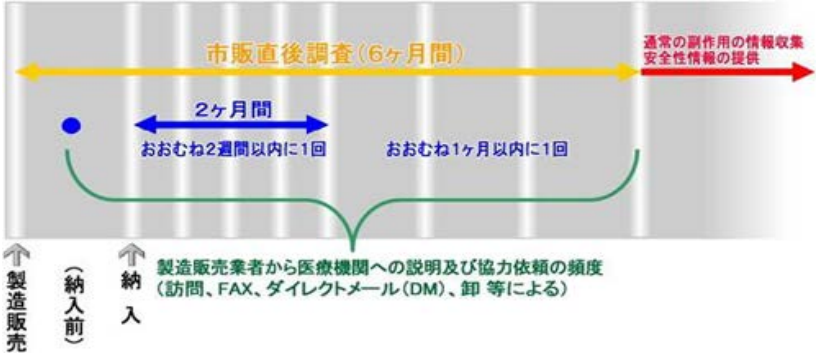
【2】 添付文書の改訂

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
4291	アイクルシグ錠15mg（患限）（医師限）																		○		○	H30.2
449	ザイザル錠5mg												○									H30.2
449	ザイザルシロップ0.05%												○									H30.2
6343	献血ヴェノグロブリンIH静注2.5g、10g（科限）				○		○			○												H30.2
629	イトリゾール内用液1%（科限）												○									H30.2
8219	デュロテップMTパッチ2.1mg（患限・医師限）、4.2mg（患限・医師限）、8.2mg（患限・医師限）											○										H30.2
8219	イーフェンパツカル錠50μg（科限）											○										H30.2
8219	フェンタニル注射液0.1mg、0.5mg「ヤンセン」											○										H30.2

【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使用から、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、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
レバチオ錠20mg	ファイザー	シルденаフィルクエン酸塩	平成29年9月27日
ビプレッソ徐放錠50mg	アステラス製薬	クエチアピンフマル酸塩	平成29年10月27日
ダラザレックス点滴静注100mg、400mg	ヤンセンファーマ	ダラツムマブ（遺伝子組換え）	平成29年11月22日
ルパフィン錠10mg	田辺三菱製薬	ルパタジンフマル酸塩	平成29年11月27日
マヴィレット配合錠	アッヴィ	グレカブレビル水和物・ピブレンタスビル	平成29年11月27日
レクタブル2mg注腸フォーム14回	キッセイ薬品工業	ブデソニド	平成29年12月7日
ジーンプラバ点滴静注625mg	MSD	ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）	平成29年12月8日
ベンリスタ点滴静注用120mg、400mg 皮下注200mgオートインジェクター	グラクソ・スミスクライン	ベリムマブ	平成29年12月13日
イブランスカプセル25mg、125mg	ファイザー	バルボシクリブ	平成29年12月15日
アラグリオ顆粒分包1.5g	中外製薬	アミノレブリン酸塩酸塩	平成29年12月19日
ソリリス点滴静注用300mg	アレクシオンファーマ	エクリズマブ（遺伝子組換え）	平成29年12月25日
ネキシウムカプセル10mg、20mg	アストラゼネカ	エソメプラゾールマグネシウム水和物	平成30年1月19日

患者の状況も治験時に比べて多様化すること
特性に応じ，販売開始から6ヵ月間につい
販後安全対策の中でも特に重要な制度です。

備考
効能 「双極性障害におけるうつ症状」
効能 「経尿道的膀胱腫瘍切除術時における 筋層非浸潤性膀胱癌の可視化」
効能 「全身型重症筋無力症」

【4】 Q&A 添付文書の「警告欄」に血球検査実施の記載がある薬剤について

薬剤の適正使用において定期的な血球検査は重要な項目の一つですが、いくつかの薬剤については添付文書の「警告」欄に血球検査の実施が求められています。今回、当院採用薬において定期的な血球検査を必要とする薬剤をまとめましたのでご参照ください。

【内服薬】

商品名・規格	一般名	警告欄の内容（一部抜粋）
エスワンタイホウ配合0D錠 T20、25	テガフル・ギメラシル・ オテラシルカリウム配合剤	本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）が骨髄抑制という点で異なり（「副作用」の項参照）、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。
クロザリル錠 25mg【科限】、100mg【科限】	クロザピン	無顆粒球症等の血液障害は投与初期に発現する例が多いので、原則として投与開始後18週間は入院管理下で投与を行い、無顆粒球症等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。
ティーエスワン配合顆粒 T20【科限】、25【科限】	テガフル・ギメラシル・ オテラシルカリウム配合剤	本剤は従来の経口フルオロウラシル系薬剤とは投与制限毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）が骨髄抑制という点で異なり（「副作用」の項参照）、特に臨床検査値に十分注意する必要がある。頻回に臨床検査を実施すること。
テルビナフィン錠125mg 「日医工」	テルビナフィン	重篤な肝障害（肝不全、肝炎、胆汁うっ滞、黄疸等）及び汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少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。本剤を使用する場合には、投与前に肝機能検査及び血液検査を行い、本剤の投与中は随伴症状に注意し、定期的に肝機能検査及び血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。
パナルジン錠100mg【院外】	チクロピジン塩酸塩	投与開始後2ヵ月間は、特に上記副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週に1回、血球算定（白血球分画を含む）、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、投与を中止し、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。
バリキサ錠450mg	バルガンシクロビル塩酸塩 496.3mg (バルガンシクロビルとして 450mg)	本剤及び本剤の活性代謝物であるガンシクロビルの投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
ホリナート錠25mg「タイホウ」 【科限】	ホリナートカルシウム	本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上）に臨床検査（肝機能検査、血液検査等）を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。
メタルカプターゼカプセル 100mg	ペニシラミン	無顆粒球症等の重篤な血液障害等が起こることがあるので、使用上の注意に特に留意すること。 ＜使用上の注意＞ 本剤投与前には必ず血液、腎機能、肝機能等の検査を実施すること。 投与中は臨床症状を十分に観察するとともに、定期的に（投与開始後最初の2ヵ月は1～2週間に1回、その後は2～4週間に1回の割合）血液及び尿検査等の臨床検査を行うこと。 なお、臨床検査のうち白血球数、血小板数及び尿蛋白には特に留意し、検査値が下記のいずれかの値を示したときは、投与を中止し適切な処置を行うこと。 白血球数：3,000/mm ³ 未満 血小板数：100,000/mm ³ 未満 尿蛋白：持続的または増加傾向を示す場合、及び尿尿がみられた場合 血液障害は急激に発現することがあるので、外来患者に投与する場合は、血液検査値の変化を速やかに把握するように努めること。 特に白血球数及び血小板数には留意し、その値が正常範囲内にあっても減少傾向にある場合は本剤の減量又は投与の中止を考慮すること。
メルカゾール錠5mg	チアマゾール	重篤な無顆粒球症が主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後2ヶ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意すること。 本剤投与に先立ち、無顆粒球症等の副作用が発現する場合があること及びこの検査が必要であることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。 (1)無顆粒球症の症状（咽頭痛、発熱等）があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡すること。 (2)少なくとも投与開始後2ヶ月間は原則として2週に1回、定期的な血液検査を行う必要があるため、通院すること。
ユーエフティE配合顆粒T100、 150、200【院外】	テガフル・ウラシル	本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上）に臨床検査（肝機能検査、血液検査等）を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。

【注射薬】

商品名・規格	一般名	警告欄の内容（一部抜粋）
アブラキサン点滴静注用 100mg【科限】	バクリタキセル (アルブミン懸濁型)	骨髄抑制（主に好中球減少）等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
アクブラ静注用10mg、50mg	ネダプラチン	本剤の投与に際しては、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。〔本剤は強い骨髄抑制作用、腎機能抑制作用等を有する薬剤であり、臨床試験において本剤に関連したと考えられる早期死亡例が認められている。臨床試験において、本剤を投与した患者の28.5%に重篤な血小板減少が、21.1%に重篤な白血球減少が発現している。その結果、致命的な出血及び感染症等を引き起こすことがある。〕
イダマイシン静注用 5mg【患限】	イダルビシン塩酸塩	本剤は強い骨髄抑制作用を有する薬剤であり、本剤に関連したと考えられる死亡例が認められている。 本剤を投与したすべての患者に強い骨髄抑制が起こり、その結果致命的な感染症（敗血症、肺炎等）及び出血（脳出血、消化管出血等）等を引き起こすことがあるので、下記につき十分注意すること。 (1) 本剤の投与後に認められる骨髄抑制は重篤かつ長期に持続することもあるので、感染予防や致命的な出血の予防に十分な対策を講じること。 (2) 重篤な感染症を合併している患者には投与しないこと。 (3) 本剤投与時に前治療又は他の薬剤による骨髄抑制を起こしている患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるとき以外は投与しないこと。 (4) 投与開始後は、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、重篤な感染症又は出血等を引き起こした場合は投与を中止し、必要な処置を行うこと。
イリノテカン点滴静注 「ホスピーラ」40mg、100mg	イリノテカン塩酸塩水和物	投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。 (1) 投与予定日（投与前24時間以内）に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。 (2) 投与予定日の白血球数が3,000/mm ³ 未満又は血小板数10万/mm ³ 未満（膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm ³ 未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。 (3) 投与予定日の白血球数が3,000/mm ³ 以上かつ血小板数10万/mm ³ 以上（膀胱癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm ³ 以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。
ゲムシタピン点滴静注用 「ヤクルト」、「ホスピーラ」 200mg、1g	ゲムシタピン塩酸塩	投与に際しては臨床症状を十分に観察し、頻回に臨床検査（血液学的検査、肝機能検査、腎機能検査等）を、また、定期的に胸部X線検査等を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。
ジェブタナ点滴静注60mg 【科限】	カバジタキセル アセトン付加物	好中球減少症、発熱性好中球減少症、貧血等の重篤な骨髄抑制があらわれ、その結果重症感染症等により死亡に至る例が報告されている。本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。
デノシン点滴静注用500mg	ガンシクロビル	本剤の投与により、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、汎血球減少、再生不良性貧血及び骨髄抑制があらわれるので、頻回に血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。
ドキシル注20mg【科限】	ドキソルピシン塩酸塩	重度の骨髄抑制が生じることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。
トレアキシン点滴静注用 100mg【患限】	ベンダムスチン塩酸塩	骨髄抑制により感染症等の重篤な副作用があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
バクリタキセル点滴静注液 「ホスピーラ」30mg、100mg	バクリタキセル	本剤の骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）あるいは高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例が認められている。骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
ハラヴェン静注1mg【科限】	エリブリンメシル酸塩	骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
フルダラ静注用50mg【患限】	フルダラビンリン酸エステル	骨髄抑制により感染症又は出血傾向等の重篤な副作用が増悪又は発現することがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 遷延性のリンパ球減少により、重症の免疫不全が増悪又は発現する可能性があるため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。

メルカゾール注10mg【患限】	チアマゾール	重篤な無顆粒球症が主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後2ヶ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意する。 本剤投与に先立ち、無顆粒球症等の副作用が発現する場合があること及びこの検査が必要であることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。 (1)無顆粒球症の症状（咽頭痛、発熱等）があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡すること。 (2)少なくとも投与開始後2ヶ月間は原則として2週に1回、定期的な血液検査を行う必要があるので、通院すること。
レボホリナート点滴静注用 「ヤクルト」25mg、100mg	レボホリナートカルシウム	本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

※詳細については使用上の注意の項にも記載がありますので、使用の際は添付文書の確認をお願いします。

【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 30 年 2 月の院内インシデント報告事例の中から、医薬品を安全に使用するために注意すべき事例などを挙げています。

バンコマイシン注投与時の注意点

バンコマイシンはグリコペプチド系抗菌薬で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症に対する第 1 選択薬の一つとして使用されています。細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカン前駆体である D-alanyl-D-alanine 部位に結合し、細胞壁の合成を阻害することで抗菌活性を示します。使用の際には副作用・相互作用に注意する必要がありますが、なかでも特徴的なものについて次に示します。

<副作用について>

◎レッドマン症候群

最も有名な副作用で、点滴速度が速すぎることにより発症する可能性があります。この反応では、非特異的ヒスタミン遊離による顔面・頸部・胸部のそう痒感や発赤がみられ、通常は短時間で消退します。この反応は、アレルギー反応とは異なり見分けることが難しいこともあります。点滴時間が短い場合にはレッドマン症候群が疑われます。これを避けるためにバンコマイシン 1g を投与する場合の点滴時間は 1 時間を超える必要があり、1g 以上を投与する場合は 0.5g あたり 30 分以上を目安に投与時間を延長してください（抗菌薬 TDM ガイドラインより）。

◎その他：腎障害（単独の発症頻度は 5~15%）、聴力障害（稀）、汎血球減少など

<全身麻酔薬との相互作用について>

添付文書において全身麻酔薬との併用注意についての注意喚起がなされています（以下、当院採用薬の点滴静注用バンコマイシン 0.5「MEEK」添付文書より）。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
全身麻酔薬 チオペンタール等	同時に投与すると、 紅斑、ヒスタミン様 潮紅、アナフィラキ シー反応等の副作用 が発現することがあ る。 全身麻酔の開始 1 時 間前には本剤の点滴 静注を終了する。	全身麻酔薬には、ア ナフィラキシー作用、 ヒスタミン遊離作用 を有するものがあり、 本剤にもヒスタミン 遊離作用がある。し かし、相互作用の機 序は不明。

過去に当院においても、全身麻酔導入中の患者へのバンコマイシン投与による相互作用を疑う事例が報告されています。そこで、バンコマイシンを手術前に投与する際には、添付文書に従い、点滴時間を遵守し、手術開始 1 時間前には終了するようにしてください。

【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.134 http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_136.pdf

医療事故情報収集等事業 医療安全情報 No.136 2018年3月

 公益財団法人 日本医療機能評価機構

 **医療安全情報**

2017年に提供した 医療安全情報

No.136 2018年3月

2017年1月～12月に医療安全情報No.122～No.133を提供いたしました。
今一度ご確認ください。

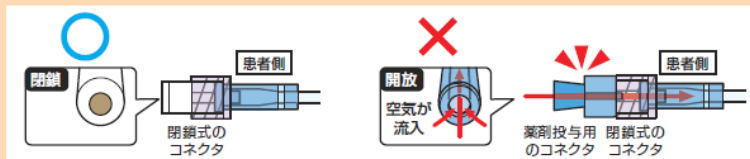
番号	タイトル
No.122	★透析前の体重測定の誤り
No.123	永久気管孔へのフィルムドレッシング材の貼付
No.124	2016年に提供した医療安全情報
No.125	術前に中止する薬剤の把握不足－経口避妊剤－
No.126	輸液中の四肢からの採血
No.127	2013年から2015年に提供した医療安全情報
No.128	手術部位の左右の取り違い－脳神経外科手術－
No.129	併用禁忌の薬剤の投与(第2報)
No.130	★中心静脈ラインの開放による空気塞栓症
No.131	★インスリン単位の誤解(第2報)
No.132	★オーバーテーブルを支えにした患者の転倒
No.133	★胸腔ドレーンの大気への開放

★のタイトルについては、提供後、2017年12月31日までに再発・類似事例が報告されています。

◆以下の再発・類似事例が報告されています。

No.130 中心静脈ラインの開放による空気塞栓症

看護師は、シャワー浴のため中心静脈カテーテルの閉鎖式のコネクタから輸液ラインを外した。閉鎖式のコネクタに保護栓が必要であると勘違いし、薬剤投与用のコネクタを保護栓と思い、閉鎖式のコネクタに付けた。そのため中心静脈カテーテルが大気に開放された。その後、患者は呼吸困難を訴え、SpO₂値が77%に低下し、空気塞栓症が疑われた。



No.132 オーバーテーブルを支えにした患者の転倒

患者はトイレに行くためにベッドサイドで靴を履いた。靴の踵を直そうとオーバーテーブルに片手をついて片足を挙げた際にオーバーテーブルが動き、バランスを崩して転倒し、右大腿骨転子部を骨折した。

No.133 胸腔ドレーンの大気への開放

医師は胸腔ドレーンを挿入し、胸水を300mL排液後にドレーンをクランプした。その際、胸腔ドレーンバッグの水封部に滅菌蒸留水は入っていなかった。看護師は医師に「水が入っていないが良いか」と尋ねたが、医師はバッグの水封部には滅菌蒸留水が入っていると思い込んでおり確認しなかった。翌日、再度排液した際に10mLしか引けず、3時間後に患者の頸部から前胸部にかけて皮下気腫を認めた。医師は胸腔ドレーンを-5cmH₂Oで持続吸引するよう指示した。その後、エックス線撮影をしたところ皮下気腫の増大を認め、他の医師が水封していないことに気付いた。

◆他の再発・類似事例につきましては、平成29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、本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。

本事業の趣旨等の詳細については、本事業ホームページをご覧ください。 <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す目的で作成された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 東京都千代田区神田三崎町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/>