

Drug Information News



平成30年11月28日

NO.305

目次

- | | |
|---|-----|
| 【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.358 | P 1 |
| * 抗インフルエンザウイルス薬の安全対策について | |
| * 病院及び薬局における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況に関する調査結果と望まれる方向について | |
| 【2】 添付文書の改訂 | P18 |
| 【3】 市販直後調査対象品目(院内採用薬) | P20 |
| 【4】 Q & A 添付文書の「警告欄」に肝・腎機能検査実施の記載がある薬剤について | P21 |
| 【5】 インシデント事例からの注意喚起 | P29 |



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. 358

* 詳細は PMDA（医薬品医療機器総合機構）<http://www.pmda.go.jp/files/000226773.pdf>

1

抗インフルエンザウイルス薬の 安全対策について

1. はじめに

平成19年、抗インフルエンザウイルス薬であるタミフルを服用した中学生が転落死するという事例が2例大きく報道されたことから、タミフル服用後に異常行動の発現のおそれがあることについて、因果関係は不明であるものの、医療関係者に注意喚起を行いました。さらに、予防的措置として、タミフルの添付文書の「警告」の項に、ハイリスク患者と判断される場合を除き、10代の患者に対しては原則として使用を差し控える旨を追記するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、タミフル服用後の異常行動について注意喚起を行いました。

その後、タミフル服用と異常行動との関係について、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）並びに別途その下に設置されたワーキンググループにおいて、非臨床試験、疫学調査、臨床試験等の結果に基づき検討が行われ、平成21年に報告書がとりまとめられました。

その報告書においては、タミフル服用と異常行動との因果関係に係る明確な結論を出すことは困難とされ、タミフルの10代に対する原則使用差し控えを含む安全対策措置は継続することが適当とされました。

なお、タミフル以外の抗インフルエンザウイルス薬については、10代に対する原則使用差し控えという安全対策措置はとられておらず、異常行動に係る注意喚起は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載されていました。また、安全対策調査会においては、前インフルエンザシーズンの異常行動の副作用報告の状況、疫学調査の結果等に基づき毎年審議を行い、平成29年までの安全対策調査会では、タミフルの10代に対する原則使用差し控えを含む現行の安全対策措置を継続することが妥当と判断されてきました。一方、約10年にわたる知見の集積がみられることから、抗インフルエンザウイルス薬の安全対策に係る総括的な議論の必要性も指摘されておりました。

このような経緯を踏まえ、抗インフルエンザウイルス薬の安全対策の在り方に関して、本年（平成30年）5月16日及び7月13日の安全対策調査会において審議がなされ、この結果に基づき、抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂及びインフルエンザ罹患時の異常行動に対する注意喚起資材の作成がなされましたので、その内容を紹介します。

2. 安全対策調査会での検討内容について

平成21年以降の非臨床研究及び約10年にわたる疫学研究の科学的な知見を総括し、以下の事実から、タミフル服用のみに異常行動との明確な因果関係があるとは言えないことが確認されました。

- (1) 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には異常行動が発現していること
- (2) タミフル及び他の抗インフルエンザウイルス薬ともに、異常行動の発現頻度は10代と10歳未満とで明確な差はないこと

これらのことから、次の懸念を考慮して、タミフルのみ積極的に10代の患者に対する原則使用差し控えの予防的措置をとる必要性は乏しく、全ての抗インフルエンザウイルス薬で、整合性のある注意喚起とすべきであるとされました。

- (1) 10代の患者に対する原則使用差し控えというタミフルのみに強い注意喚起を行う状況は、他の抗インフルエンザウイルス薬がタミフルより安全だと誤って理解されることにつながり、他の抗インフルエンザウイルス薬服用者を含むインフルエンザ罹患患者に対する異常行動への注意喚起が軽視される懸念
- (2) 学会のガイドラインでも、重篤な患者等には、タミフルの10代に対する投与の必要性が指摘されており、10代の患者に対する原則使用差し控え措置を予防的措置として講じることが、治療機会の損失につながる懸念

一方、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無、種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には異常行動が発現していることから、インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起について、より一層医療関係者、保護者等に周知する必要があることも指摘されました。

3. 抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂について

以上の議論を踏まえ、平成30年8月21日に抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂指示通知を発出しました。改訂の概要は以下の通りです。

- (1) タミフルの「警告」の項から、10代の患者に対する原則使用差し控えに関する記載を削除する。
- (2) 全ての抗インフルエンザウイルス薬について、「重要な基本的注意」の項に、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には異常行動の発現のおそれがある旨、及び以下の内容を患者、家族に対し説明する旨を追記する。

①異常行動の発現のおそれがあること

②自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること

また、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている旨を追記する。

- (3) 抗インフルエンザウイルス薬の「重大な副作用」の項に、因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、異常行動があらわれることがある旨を追記する。

4. インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起について

日本小児科学会、日本小児科医会等の協力の下、医療関係者向け及び患者等向けの注意喚起資材を図1のとおり作成しました。



図1 医療関係者向け及び患者等向けの注意喚起資料

5. おわりに

今回の抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂では、タミフルの10代の患者に対する原則使用差し控え措置を見直しましたが、インフルエンザ罹患時には、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、異常行動があらわれるおそれがあることを踏まえ、インフルエンザ患者及びその家族に適切な説明を行う必要があります。医療関係者は、今回の改訂の主旨をご理解いただくとともに、引き続き、インフルエンザ罹患時の注意喚起において適切な対応がなされるようご協力をお願いいたします。

<参考資料>

- 平成30年度第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成30年5月16日開催）<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000206683.html>
- 平成30年度第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成30年7月13日開催）https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000213222_00001.html
- 「使用上の注意」の改訂について（薬生安発0821第1号 平成30年8月21日付）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000345399.pdf>

2

病院及び薬局における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況に関する調査結果と望まれる方向について

1. はじめに

厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）は連携して、医薬品や医療機器の適正な使用を図るため、報告された副作用情報等をもとに、添付文書の「使用上の注意の改訂」等の安全対策を実施しています。これらの安全性情報は、厚生労働省、PMDA、製薬企業等から医療機関にさまざまなルートで情報提供されていますが、提供された最新の情報が、臨床現場において関係者に適切に伝達され、活用されることが重要です。

PMDA では、医療機関等における安全性情報の入手・伝達・活用状況等を把握し、当該機関等における安全性情報の活用推進のための方策を検討することで、講じた安全対策措置が確実に実施され、患者のより一層の安全が図られることを目的として、平成 22 年度より有識者による検討会を設置して調査を実施しています。

本稿では、PMDA が実施した平成 29 年度の調査結果及び調査結果から考察された望まれる方向性について紹介します。

2. 平成 29 年度調査（病院調査及び薬局調査）について

（1）調査の方法及び内容

平成 29 年度に実施した、病院を対象とした調査（以下「病院調査」という。）及び薬局を対象とした調査（以下「薬局調査」という。）の調査期間、調査方法及び主な調査内容等は表 1 に示すとおりです。調査内容は医薬品安全性情報の取扱いに関する質問等を設定しました。

なお、本調査については、PMDA 内に設置した医師、薬剤師業務や医薬品情報に関する有識者からなる「医療機関等における医薬品の情報の入手・伝達・活用状況調査に関する検討会」（以下「検討会」）の意見を踏まえて実施し、結果の取りまとめを行いました。

表 1 調査の概要

	病院調査	薬局調査
調査期間	平成30年 1 月 9 日～平成30年 2 月16日	
調査対象	全国の病院のうち10%（844施設）	全国の保険薬局のうち 5 %（2,934施設）
調査方法	医薬品安全管理責任者宛てに調査票を郵送	管理薬剤師宛てに調査票を郵送
	ウェブ調査票への入力または紙面調査票の返送で回答	

回答者	医薬品安全管理責任者	管理薬剤師又はDI担当者
調査内容	・ 医薬品安全性情報の入手方法やその伝達手段等について ・ 医薬品リスク管理計画(RMP), 重篤副作用疾患別対応マニュアル等リスクコミュニケーションツールの認知・活用状況 ・ インターネット, PMDAメディナビ等の活用状況について ・ 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度, 医薬品副作用被害救済制度, PMDAホームページの周知について ・ 実際の事例における情報の入手・伝達・活用状況について	

(2) 調査回答施設の概要

病院調査では 373 施設 (44.2%) から, 薬局調査では 1,647 施設 (56.3%) から回答を得ました。回答施設の概要は, 図 1, 2 に示すとおりです。

図 1：病床数【病院】

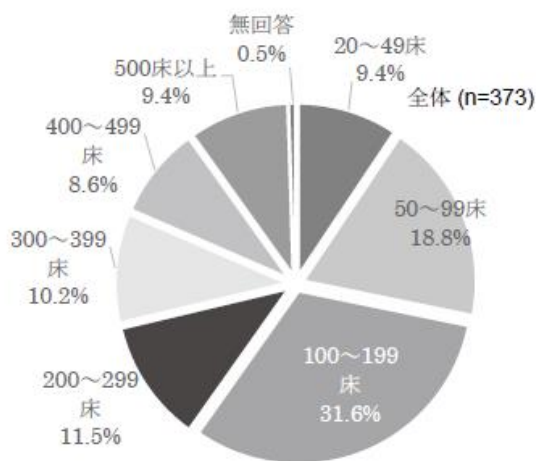
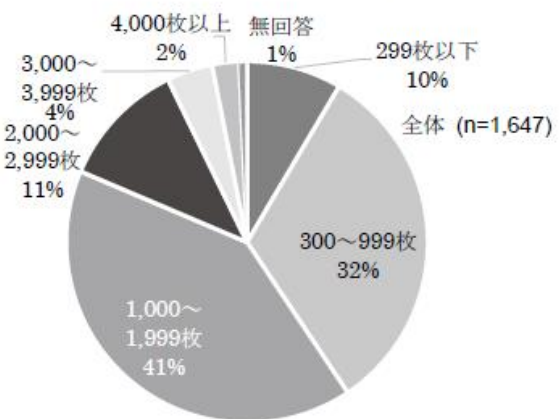


図 2：処方箋応需枚数【薬局】

※平成 29 年 12 月または回答時点での最新 1 ヶ月の状況



(3) 主な調査結果及び望まれる方向

本稿では, 調査結果及び望まれる方向から「リスクコミュニケーションツール, 特に RMP, 追加のリスク最小化活動の資材の積極的な活用」, 「重要な情報の網羅的な入手」, 「PMDA メディナビの活用 (情報収集・情報提供)」について紹介します。

1) リスクコミュニケーションツール, 特に RMP, 追加のリスク最小化活動の資材の積極的な活用

RMP の内容を理解し, RMP 及び追加のリスク最小化活動として作成・提供される資材を活用することが必要。

医療従事者・製薬企業・行政・患者の間で医薬品に関するリスクを共有する (リスクコミュニケーション) ためには, 行政, 企業等が提供するリスクコミュニケーションツールの活用が重要です。このリスクコミュニケーションツールの一つである RMP は, 承認審査の過程で判明したリスクや不足の情報, リスク軽減・回避のための活動 (リスク最小化活動) 等をまとめた文書であり, 製造販売業者が RMP を作成することが当該医薬品の承認に際しての条件となっています。また, 追加のリスク最小化活動として作成・配布される資材は, 通常のリスク最小化活動に加え, 各医薬品の特性を考慮した上で, 安全対策上, 医療従事者, 患者に提供することが必要な情報を取りまとめたものです。

RMP の内容を理解している施設の割合は、病院では 48.2%で、前回調査結果（22.2%）と比較して増加していたものの、薬局では 17.4%で、前回調査結果（13.7%）と比較してあまり変化がありませんでした（図 3）。

RMP の内容を理解している施設を対象に、RMP を業務に活用したことがあるか尋ねたところ、活用したことがある施設の割合は、病院では 50.6%で、前回調査結果（34.0%）と比較して増加していました。薬局でも 39.4%と、前回調査結果（33.6%）と比較して増加していました（図 4）。また、病院、薬局どちらも、「内容をある程度理解している」と回答した施設よりも「内容をよく理解している」と回答した施設の方が RMP を活用したことがある割合は高い結果となりました（図 4）。

また、追加のリスク最小化活動として RMP に基づき作成・配布される資材を患者への服薬指導に利用した施設及び他の医療関係者への情報提供に利用した施設は、病院ではそれぞれ 16.5%, 14.3%, 薬局ではそれぞれ 13.3%, 5.3%でした（図 5）。

図 3：RMPの認知状況【病院、薬局】

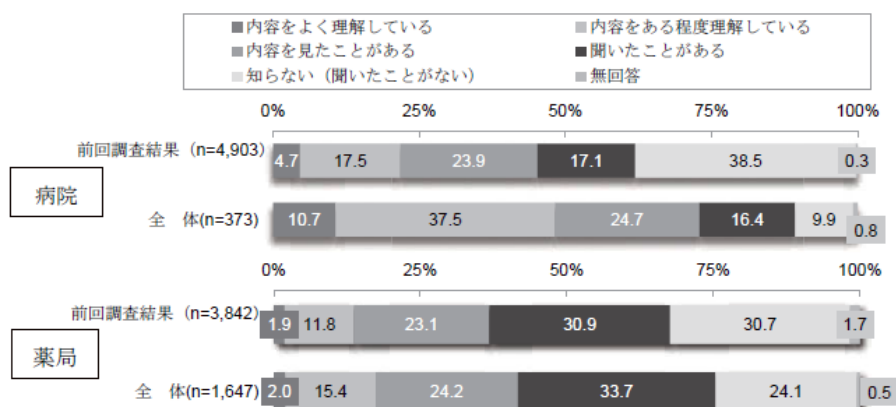


図 4：RMPの活用状況【病院、薬局】

《RMPの認知状況別》

（対象：RMPの「内容をよく理解している」、「内容をある程度理解している」と回答した施設）

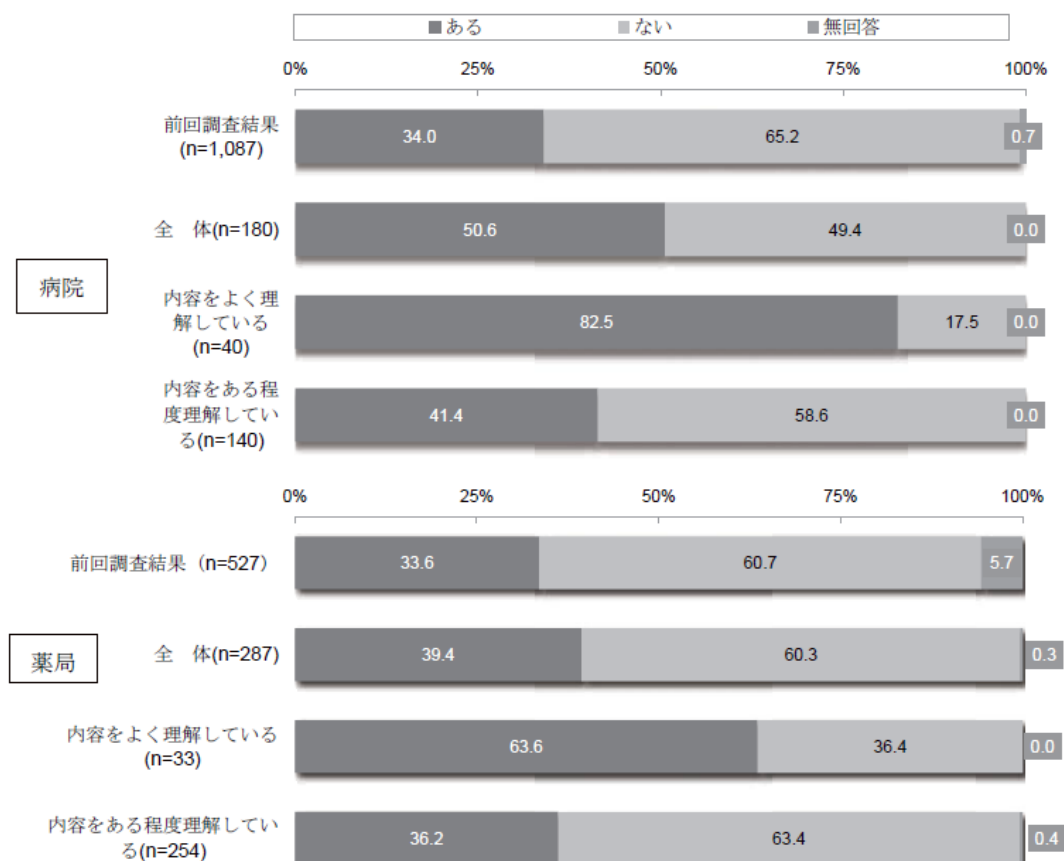
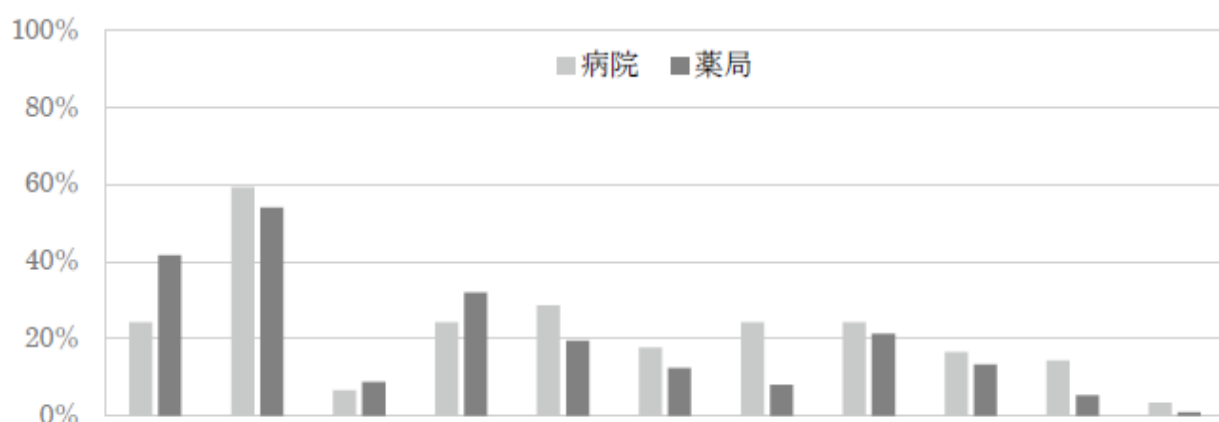


図5：「RMP」や「追加のリスク最小化活動に基づく資材」について業務に活用した事例と回答割合
【病院、薬局】

(対象：RMPの「内容をよく理解している」、「内容をある程度理解している」、
かつRMPを活用したことが「ある」と回答した施設)



	調査数 (件数)	RMPの概要を安全性検討事項、安全性監視計画、リスク最小化計画の全体把握に活用した	RMPを新薬取扱開始時にリスク把握の情報源として利用した	RMPを製造販売後調査等のスケジュール把握に利用した	RMPを副作用原因薬剤評価に利用した	RMPを医師（病院・診療所）等からの問合せへの対応に利用した	RMPを副作用モニタリングプランの作成に利用した	RMPを薬局内ニュース等作成時に利用した	RMPを勉強会、研修会の材料として利用した	追加のリスク最小化活動に基づく患者向け資材を服薬指導に利用した	追加のリスク最小化活動に基づく医療従事者向け資材を薬局内や他職種への情報共有・提供に利用した	その他
病院	91	24.2	59.3	6.6	24.2	28.6	17.6	24.2	24.2	16.5	14.3	3.3
薬局	113	41.6	54.0	8.8	31.9	19.5	12.4	8.0	21.2	13.3	5.3	0.9

＜望まれる方向＞

RMPを確認することで、当該医薬品のリスクに関してどのような情報が不足しており、どのような情報収集活動が行われているのか、どのように情報提供等のリスク最小化活動を行うことが求められているのかを把握することができます。

薬剤師がRMPの内容を確認し、副作用報告や使用成績調査など企業による不足情報の収集に協力いただくこと、また、資材を活用して患者に情報提供を行うなどリスク最小化活動に参画いただくことが、安全対策サイクルを実施する上でとても重要です。

また、RMPの理解度が高い方が、利用率も高いことから、PMDAはRMPの理解度の向上に引き続き努めてまいります。今後、資材の活用を促進すべく開始されたRMPマーク※の付いた資材の増加が見込まれるほか、平成31年度から、RMPの追加のリスク最小化活動として作成・配布される資材がPMDAホームページから閲覧できるようになりますので、是非活用していただきたいと思います。

※平成29年6月8日付事務連絡「医薬品リスク管理計画（RMP）における追加のリスク最小化活動のために作成・配布する資材への表示について」参照

2) 重要な情報の網羅的な入手

在庫（取扱い）の有無に関わらずブルーレターや適正使用のお知らせ等の特に重要な情報は、確実な情報入手が必要。

医薬品の適正使用のお知らせは、後にイエローレター、ブルーレターの発出につながる可能性のある重要な情報です。オプジーボ点滴静注の劇症1型糖尿病に関する「製薬企業からの適正使用のお願い」（平成28年1月29日発出）を認知している施設の割合は、病院全体で63.3%でした。また、当該情報発出時にオプジーボ点滴静注を採用していた病院における認知度が98.5%であったのに対し、採用又は取扱いのない病院での認知度は51.7%に留まりました（図6）。

また、オプジーボ点滴静注の薬局での取扱いはありませんが、薬局での認知度は全体で44.1%でした（図7）。

図6：オプジーボ点滴静注の「製薬企業からの適正使用のお願い」の認知状況【病院】

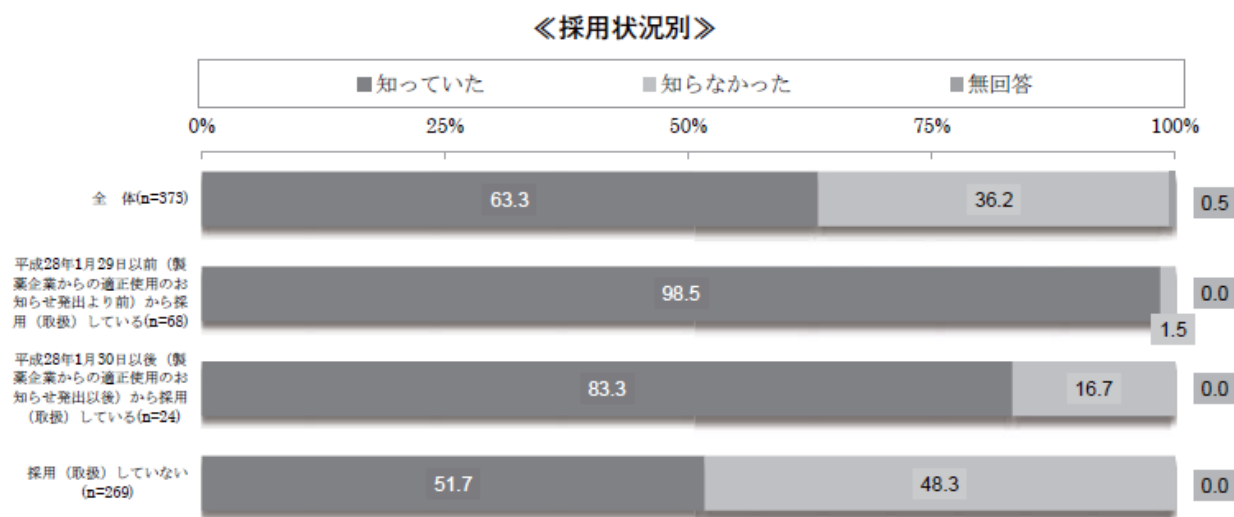
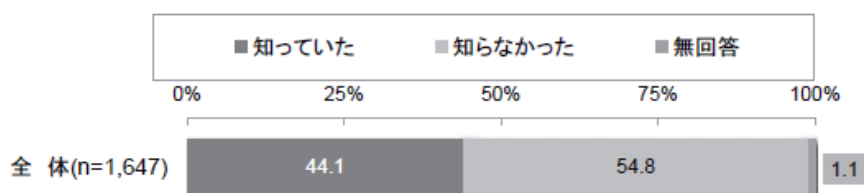


図7：オプジーボ点滴静注の「製薬企業からの適正使用のお願い」の認知状況【薬局】



<望まれる方向>

副作用等のフォローアップなど患者に安全な医療を提供するためには、在庫していない（取扱いのない）医薬品であってもブルーレターや適正使用のお知らせ等の特に重要と位置づけられる情報については、その重要性を理解した上で、確実に入手することが求められます。

PMDA メディナビではこれらの情報についてメールタイトルに【重要】と付した上で全登録アドレス宛に配信を行っています。是非、PMDA メディナビを活用して重要な情報を網羅的に入手し、医薬品の適正使用のために活用していただきたいと思います。

3) PMDA メディナビの活用（情報収集・情報提供）

- ✓ 施設の規模によらず、同じスピード感で情報を収集するために、PMDA メディナビの活用が非常に有用。
- ✓ PMDA メディナビで配信された情報について、情報共有、情報提供が行われることが重要。

PMDA では、ホームページや PMDA メディナビを用いて、最新の安全性情報を発信しています。PMDA メディナビに登録している施設の割合は、病院では 82.0%で、前回調査結果（77.3%）と比較して増加していました。しかし、病床数の少ない病院では登録割合が低い傾向が見られました（図 8）。薬局では PMDA メディナビに登録している施設の割合が 67.5%で、前回調査結果（44.1%）と比較して増加していました（図 9）。

また、PMDA メディナビで配信された情報について、薬局内での情報共有、患者、他職種への情報提供を行っている薬局がともに約 85%でした（図 10）。

図8：PMDAメディナビ登録状況【病院】
《病床数別》

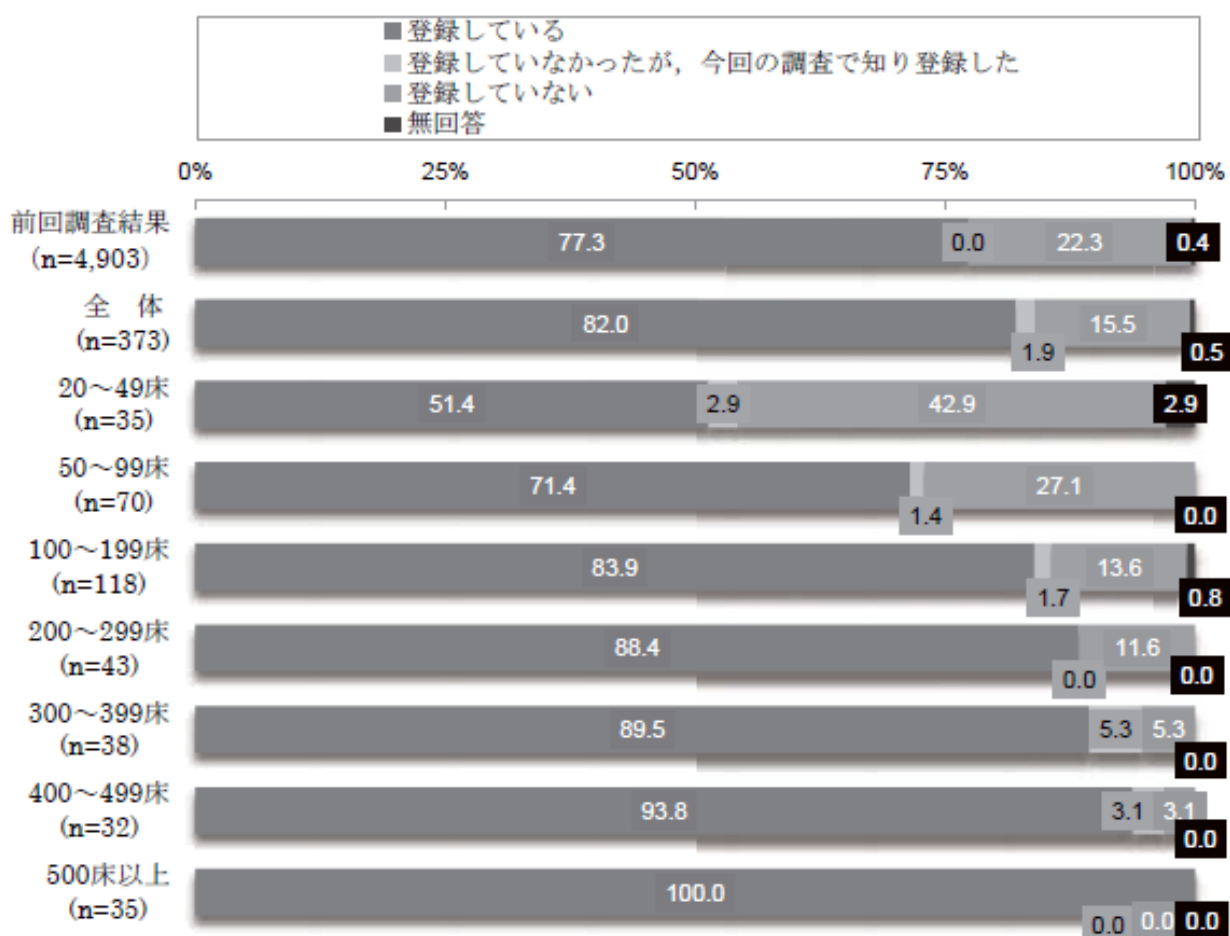


図9：PMDAメディナビ登録状況【薬局】

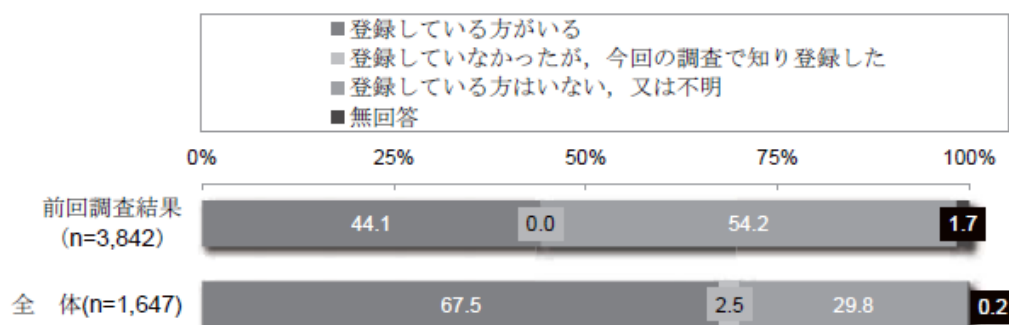
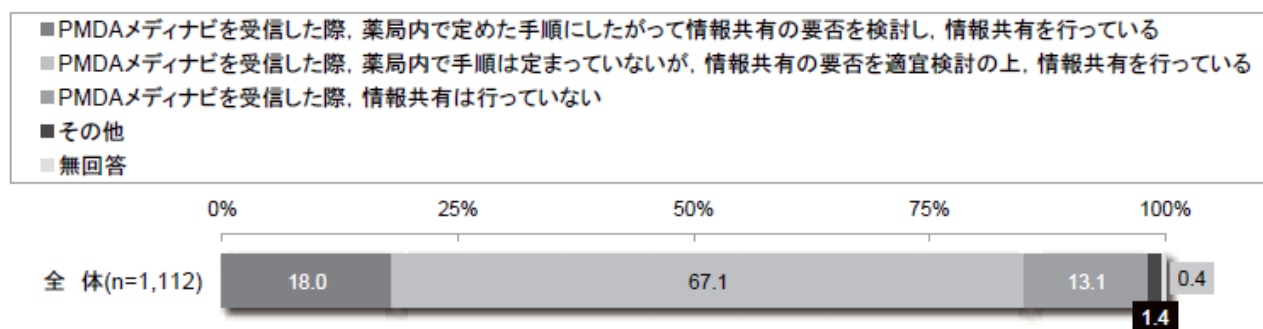


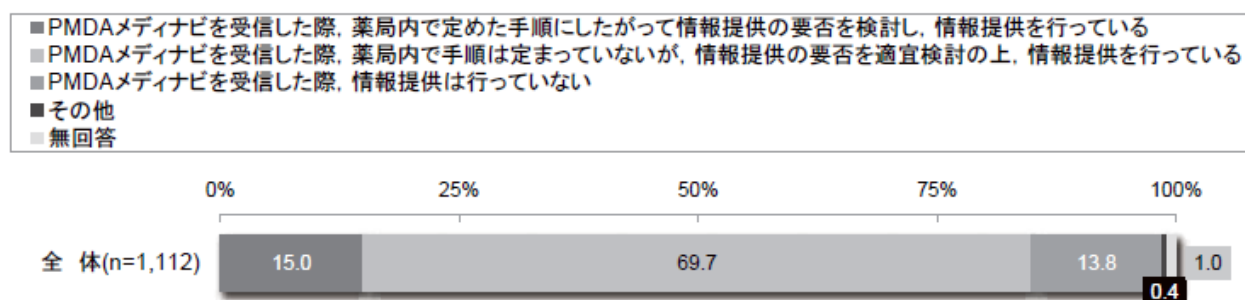
図10：PMDAメディナビで配信された情報の共有・提供状況【薬局】

(対象：薬局内に、PMDAメディナビに「登録している方がいる」と回答した薬局)

<PMDAメディナビを受信した際の薬局内での情報共有状況>



<PMDAメディナビを受信した際の患者や他職種への情報提供状況>



<望まれる方向>

PMDA メディナビは、医薬品・医療機器等の安全性に関する特に重要な情報が発出された際に、タイムリーにその情報をお知らせする有用なツールです。病床数が少ない病院ではDI 室やDI 室専従の薬剤師がいないことが多いと考えられますが、そのような状況下、病床数の多い大規模病院と同じスピード感で情報を収集するために、PMDA メディナビの活用は非常に有用であるといえます。病床数の少ない病院での更なる PMDA メディナビの登録、活用が望まれます。

薬局においては、図 10 で示したとおり、8 割以上の薬局において、PMDA メディナビで配信された情報について情報共有・情報提供が行われていました。引き続き PMDA メディナビの活用が望まれます。

3. おわりに

RMPをはじめ、本調査で取り上げたリスクコミュニケーションツールは、PMDA ホームページの以下のページより入手することができます。医薬品の採用検討時や患者への服薬指導の際等、貴施設における医薬品等の安全管理に是非お役立てください。

【医薬品リスク管理計画：RMP (Risk Management Plan)】

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0002.html>

【患者向医薬品ガイド】

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/guide-for-patients/0001.html>

【重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療従事者向け）】

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/manuals-for-hc-pro/0001.html>

情報収集に有用なツールである PMDA メディナビは、以下のページからご登録いただけますので、是非ご登録の上、ご活用ください。

【PMDA メディナビ】

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>

本稿では、平成 29 年度に実施した調査結果の一部のみを紹介しましたが、PMDA のホームページにて、調査結果の概要や詳細な報告書等を公表しています。

医薬品の安全性情報を適切に入手し、伝達、活用いただくための参考として、本調査結果及び望まれる方向をご活用いただけますようお願い致します。

【本調査について：医療機関等における医薬品安全性情報の入手・伝達・活用状況に関する調査】

<https://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0010.html>

<病院調査>

- ・望まれる方向（2 ページ版）：<https://www.pmda.go.jp/files/000225903.pdf>
- ・主な調査結果および望まれる方向：<https://www.pmda.go.jp/files/000225904.pdf>
- ・調査結果報告書（全集計結果）：<https://www.pmda.go.jp/files/000225905.pdf>

<薬局調査>

- ・望まれる方向（2 ページ版）：<https://www.pmda.go.jp/files/000225906.pdf>
- ・主な調査結果および望まれる方向：<https://www.pmda.go.jp/files/000225907.pdf>
- ・調査結果報告書（全集計結果）：<https://www.pmda.go.jp/files/000225908.pdf>

3

重要な副作用等に関する情報

平成30年10月23日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、改訂内容等に関する情報をお知らせします。

1. セクキヌマブ（遺伝子組換え）

〔販売名〕 コセンティクス皮下注150mgペン（科限）（ノバルティスファーマ）

〔薬効分類名〕 他に分類されない代謝性医薬品

〔効能又は効果〕 既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔慎重投与〕

炎症性腸疾患の患者

〔副作用（重大な副作用）〕

炎症性腸疾患：炎症性腸疾患があらわれることがあるので，観察を十分に行い，炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

<参考>

直近約3年4ヶ月（平成27年4月～平成30年8月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

炎症性腸疾患関連症例：6例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約2,600人

販売開始：コセンティクス皮下注150mgシリンジ：平成27年2月、同皮下注150mgペン：平成28年11月

2. ラモトリギン

〔販売名〕 ラミクタール錠25mg、同錠100mg、同錠小児用2mg（院外）、同錠小児用5mg（院外）
（グラクソ・スミスクライン）

〔薬効分類名〕 抗てんかん剤，精神神経用剤

〔効能又は効果〕 ①〇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，定型欠神発作

〇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
- ②○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
 - 定型欠神発作
 - 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

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用（重大な副作用）〕

血球貪食症候群：血球貪食症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害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。

＜参 考＞

直近約 3 年 3 ヶ月（平成 27 年 4 月～平成 30 年 7 月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

血球貪食症候群関連症例：1 例（うち死亡 0 例）

企業が推計した過去 1 年間の推定使用患者数：約 19 万 6 千人

販売開始：平成 20 年 12 月

3. レンバチニブメシル酸塩

〔販 売 名〕 レンビマカプセル4mg（科限）、同カプセル10mg（患限）（エーザイ）

〔薬効分類名〕 その他の腫瘍用薬

〔効能又は効果〕 根治切除不能な甲状腺癌、切除不能な肝細胞癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔慎重投与〕

肺転移を有する患者

〔副作用（重大な副作用）〕

消化管穿孔、瘻孔形成、気胸：腸管穿孔、痔瘻、腸膀胱瘻、気胸等があらわれることがある。

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。

＜参考＞

直近約 3 年 3 ヶ月（平成 27 年 4 月～平成 30 年 7 月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

気胸関連症例：10 例（うち死亡 0 例）

企業が推計した過去 1 年間の推定使用患者数：約 4,200 人

販売開始：平成 27 年 5 月

4

使用上の注意の改訂について (その298)

平成 30 年 10 月 16 日及び 10 月 23 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. 高脂血症用剤、その他の循環器官用薬

- ①アトルバスタチンカルシウム水和物
- ②エゼチミブ・アトルバスタチンカルシウム水和物
- ③プラバスタチンナトリウム
- ④アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物

〔販売名〕 ①アトルバスタチン錠「DSEP」5mg（院外）、同錠10mg（第一三共エスファ）
②【仮】アトーゼット配合錠LD（院外）（MSD）
③プラバスタチン錠10mg「日医工」（日医工）
④ カデュエット配合錠3番（院外）、同配合錠4番（院外）（ファイザー）

〔重要な基本的注意〕

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

2. 高脂血症用剤

シンバスタチン

〔販売名〕 シンバスタチン錠5mg「MEEK」（Meiji Seika ファルマ）
〔慎重投与〕 フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）を投与中の患者
〔重要な基本的注意〕

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用することとし、本剤の投与量は10mg/日を超えないこと。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

3. 高脂血症用剤

ピタバスタチンカルシウム水和物

〔販 売 名〕リバロOD錠1mg（興和）

〔重大な基本的注意〕

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

〔副作用（重大な副作用）〕

異常行動：因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。

4. 高脂血症用剤

①フェノフィブラート

②ベザフィブラート

〔販 売 名〕①リピディル錠 80mg（院外）（あすか）

②ベザフィブラート SR 錠 200mg「日医工」（日医工）

〔重大な基本的注意〕

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

5. 高脂血症用剤

フルバスタチンナトリウム

〔販 売 名〕ローコール錠20mg（院外）（サンファーマ）

〔慎重投与〕フィブラート系薬剤（ベザフィブラート等）を投与中の患者

〔重大な基本的注意〕

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブラート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

6. 高脂血症用剤

ペマフィブラート

〔販 売 名〕【仮】パルモディア錠0.1mg（興和）

〔重要な基本的注意〕

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

〔併用注意〕

HMG-CoA還元酵素阻害薬（プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等）

7. 高脂血症用剤

ロスバスタチンカルシウム

〔販 売 名〕クレストールOD錠2.5mg、同OD錠5mg（院外）（塩野義製薬）

〔重要な基本的注意〕

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とフィブレート系薬剤を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状（筋肉痛、脱力感）の発現、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。

8. 抗てんかん剤，精神神経用剤

ラモトリギン

〔販 売 名〕ラミクタール錠25mg、同錠100mg、同錠小児用2mg（院外）、同錠小児用5mg（院外）

（グラクソ・スミスクライン）

〔副作用（重大な副作用）〕

血球貪食症候群：血球貪食症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害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。

9. 他に分類されない代謝性医薬品

セクキヌマブ（遺伝子組換え）

〔販 売 名〕コセンティクス皮下注150mgペン（ノバルティスファーマ）

〔慎重投与〕炎症性腸疾患の患者

〔副作用（重大な副作用）〕

炎症性腸疾患：炎症性腸疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

10. その他の腫瘍用薬

レンバチニブメシル塩酸

〔販 売 名〕 レンビマカプセル4mg（科限）、同カプセル10mg（患限）（エーザイ）

〔慎重投与〕 肺転移を有する患者

〔副作用（重大な副作用）〕

消化管穿孔，瘻孔形成，気胸：腸管穿孔，痔瘻，腸膀胱瘻，気胸等があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，中止等の適切な処置を行うこと。

19

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	㉑ 薬物動態	㉒ その他	改訂年月日
113 117	ラミクタール錠25mg、100mg									○					○								H30.11
113 117	ラミクタール錠小児用2mg(院外)、5mg(院外)														○								H30.11
218	アトルバスタチン錠「DSEP」5mg(院外)、10mg			○							○	○	○										H30.11
218	アトーゼット配合錠LD(院外)			○							○	○	○										H30.11
218	シンバスタチン錠5mg「MEEK」			○						○	○	○	○										H30.11
218	リパロOD錠1mg			○							○	○	○										H30.11
218	リピディル錠80mg(院外)			○							○	○	○										H30.11
218	プラバスタチンナトリウム錠10mg「日医工」			○							○	○	○										H30.11
218	ローコール錠20mg(院外)			○						○	○	○	○		○								H30.11
218	ベザフィブラートSR錠200mg「日医工」			○							○	○	○										H30.11
218	【仮】パールモディア錠0.1mg			○							○	○	○										H30.11
218	クレストールOD錠2.5mg、5mg(院外)			○							○	○	○										H30.11
219	カデュエット配合錠3番(院外)、4番(院外)			○							○	○	○										H30.11
399	コセンティクス皮下注150mgペン(科限)									○					○								H30.11
429	レンビマカプセル4mg(科限)、10mg(患限)									○					○								H30.11
113	マイスタン細粒1%、錠10mg(院外)																○						H30.11
112	ゾルピデム酒石酸塩OD錠「EE」5mg、10mg																○						H30.11
113	エクセグラン散20%、錠100mg							○						○								○	H30.11
117	トフラニール錠25mg			○								○											H30.11
117	アナフラニール錠10mg、25mg			○								○		○									H30.11
131	ティアバランス点眼液0.1% 5mL/本																			○			H30.11
213 249	サムス力錠7.5mg、15mg、顆粒1%							○								○							H30.11
231	ロペラミド塩酸塩カプセル1mg「フソー」																		○				H30.11
231	ロベミン小児用細粒0.05%																		○				H30.11
392	レボホリナート点滴静注用「ヤクルト」25mg、100mg										○												H30.11
396	スーグラ錠50mg(科限)									○	○		○		○								H30.11
399	ゼルヤンツ錠5mg(院外)													○									H30.11
421	ブスルフエクス点滴静注用60mg(患限)							○			○									○			H30.11
422	注射用メントレキセート50mg													○									H30.11

【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
429	エルブラット点滴静注用50mg(科限)、100mg(科限)						○			○									○			H30.11
429	【仮】ダラザレックス点滴静注100mg、【仮】400mg																		○			H30.11
429	パージェタ点滴静注420mg(科限)				○				○				○	○								H30.11
614	ジスロマック錠250mg(患限)												○									H30.11
614	ジスロマック点滴静注用500mg												○									H30.11
625	デビケイ錠50mg(患限)															○						H30.11
625	ノーピア錠100mg(患限)											○										H30.11
625	カレトラ配合錠(院外)											○										H30.11
634	注射用アナクトC2500単位(患限)									○			○									H30.11
634	献血ベニロン-I静注用500mg、2500mg、5000mg									○												H30.11
634	コンファクトF注射用1000(患限)									○												H30.11
634	ノバクトM静注用1000単位(患限)									○												H30.11
799	ボルヒーール組織接着用1mL、3mL									○												H30.11

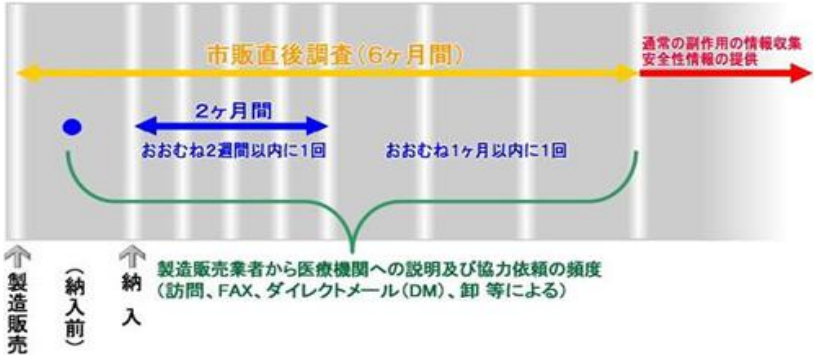
☆各添付文書の改訂の詳細は <http://www.med.oita-u.ac.jp/yakub/DI/index.html> にてご覧いただけます。

【3】市販直後調査対象品目（院内採用薬）

市販直後調査とは・・・

新医薬品が一旦販売開始されると、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
パルモディア錠0.1mg	興和	ペマフィブラート	平成30年6月1日	
ラパリムスゲル0.2%	ノーベルファーマ	シロリムス	平成30年6月6日	
アジレクト錠1mg	武田薬品工業	ラサギリンメシル酸塩	平成30年6月11日	
リムパーザ錠150mg	アストラゼネカ	オラパリブ	平成30年7月2日	効能 「がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」
ネイリンカプセル100mg	佐藤製薬	ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物	平成30年7月27日	
シベクトロ錠200mg，同点滴静注用200mg	MSD	テジプリドリン酸エステル	平成30年8月21日	
オブジーボ点滴静注20mg，同点滴静注100mg	小野薬品工業	ニボルマブ（遺伝子組換え）	平成30年8月21日	効能 「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」
ヤーボイ点滴静注液50mg	ブリistol・マイヤーズスクイブ	イピリムマブ（遺伝子組換え）	平成30年8月21日	用法 「ニボルマブ（遺伝子組換え）・イピリブマブ（遺伝子組換え）併用療法」
イミフィンジ点滴静注120mg，同点滴静注500mg	アストラゼネカ	デュルバルマブ（遺伝子組換え）	平成30年8月29日	
ガザイバ点滴静注1000mg	日本新薬	オビヌツズマブ（遺伝子組換え）	平成30年8月29日	
ダフクリア錠	アステラス製薬	フィダキソマイシン	平成30年9月18日	
ジェミーナ配合錠	ノーベルファーマ	レボノルゲストレル エチニルエストラジオール	平成30年10月4日	

【4】 Q&A

添付文書の「警告欄」に肝・腎機能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肝・腎機能に関する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」欄に肝・腎機能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。

【肝機能検査実施の記載のある薬剤】

商品名・規格	一般名	警告欄記載内容
【内服】		
アイクルシグ錠 15mg【医師限・患限】	ポナチニブ	重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
アフィニートール錠 2.5mg【院外】、5mg【患限】	エベロリムス	肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
イニシンク配合錠	アログリプチン/メトホルミン	腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。
ヴォトリエント錠 200mg【科限】	パゾパニブ	重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。中等度以上の肝機能障害を有する患者では、本剤の最大耐用量が低いことから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに、本剤を投与する場合には減量すること。
エクジェイド懸濁用錠 125mg【患限】	デフェラシロクス	本剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数 50,000/mm ³ 未満の患者で認められる。
エクメット配合錠 HD, LD【院外】	ビルダグリプチン/メトホルミン	腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。
エスワンタイハウ配合 OD 錠 T20mg, T25mg	テガフル・ギメラシル・オテラシル配合	劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分にを行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振

		を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわ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。
カロナール細粒 50%, 錠 200mg,500mg	アセトアミノフェン	1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
ザーコリカプセル 50mg【患限】	クリゾチニブ	本剤の投与により肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
サムスカ顆粒 1%, 錠 7.5mg,15mg	トルバプタン	本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月 1 回は肝機能検査を実施すること。また、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。
ジャドニュ顆粒 90mg【仮】 ,360mg【仮】	デフェラシロクス	デフェラシロクス製剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数 50,000/mm ³ 未満の患者で認められる。
スチバーガ錠 40mg 【患限】	レゴラフェニブ	重篤な肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
ゼフィックス錠 100mg	ラミブジン	本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも 4 ヶ月間は原則として 2 週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。
タイケルブ錠 250mg 【院外】	ラパチニブ	重篤な肝機能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、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

ティーエスワン配合顆粒 20mg【科限】 ,25mg【科限】	テガフル・ギメラシル・オテラシル配合	劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわ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。
テノゼット錠 300mg【科限】	テノホビル	本剤を含む B 型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。そのため、B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B 型肝炎に対する再治療が必要となることもある。
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。
トラクリア錠 62.5mg【患限】	ボセンタン	肝機能障害が発現する。肝機能検査を必ず投与前、投与中少なくとも 1 ヶ月に 1 回実施。投与開始 3 ヶ月間は 2 週に 1 回の検査が望ましい。 肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとる。
トラムセット配合錠	トラマドール/アセトアミノフェン	重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。アセトアミノフェンの 1 日総量が 1500mg（本剤 4 錠）を超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
パナルジン錠 100mg【院外】	チクロピジン	重篤な肝障害等が主に投与開始後 2 ヶ月以内に発現、死亡に至る例もあり。投与開始後 2 ヶ月間は、特に副作用の初期症状の発現に十分留意。原則 2 週に 1 回肝機能検査を行う。投与中は、定期的に血液検査を行い、副作用の発現に注意。副作用の発現が認められた場合、直に中止し、適切な処置を行う。
バラクルード錠 0.5mg	エンテカビル	本剤を含む B 型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の急性増悪が報告されている。そのため、B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B 型肝炎に対する再治療が必要となることもある。
ブイフェンド錠 50mg	ポリコナゾール	重篤な肝障害があらわれることがある。観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行う。異常が認められた場合、中止し、適切な処置を行う。

プレミメント配合錠 LD 【院外】	ロサルタン/ヒドロクロチアジド	血清クレアチニン値が 1.5 ～2.0mg/dL の腎機能低下患者では、血清クレアチニン値上昇及び血清尿酸値上昇のおそれがあるので、本剤投与中は定期的に血清クレアチニン値及び血清尿酸値のモニタリングを実施し、観察を十分に行うこと。 本剤の成分を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与中にまれに肝炎等の重篤な肝障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど、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。
ベムリディ錠 25mg 【科限】	テノホビル	B 型肝炎に対する治療を終了した患者で、肝炎の重度の急性増悪が報告されている。そのため、B 型肝炎に対する治療を終了する場合には、投与終了後少なくとも数ヵ月間は患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行うこと。経過に応じて、B 型肝炎に対する再治療が必要となることもある。
ヘプセラ錠 10mg【科限】	アデホビル	本剤の投与終了後、ウイルス再増殖に伴い、肝機能の悪化もしくは肝炎の重症化が認められることがある。そのため、本剤の投与を終了する場合には、投与終了後少なくとも 4 ヶ月間は原則として 2 週間ごとに患者の臨床症状と臨床検査値（HBV-DNA、ALT（GPT）及び必要に応じ総ビリルビン）を観察し、その後も観察を続けること。
ホリナート錠「タイホウ」25mg【科限】	ホリナートカルシウム	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る。結果、致命的な経過をたどることがある。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。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわれた場合、直ちに中止し、適切な処置を行う。
メトグルコ錠 250mg,500mg【院外】	メトホルミン	腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。
ユーエフティーE 配合顆粒 T150mg	テガフル・ウラシル	劇症肝炎等の重篤な肝障害が起こることがあるので、定期的（特に投与開始から 2 ヶ月間は 1 ヶ月に 1 回以上）に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努めること。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわ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。
ユリノーム錠 50mg	ベンズブロマロン	劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始 6 ヶ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例もある。投与開始後少なくとも 6 ヶ月間は必ず、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行う。肝機能検査値の異常、黄疸が認められた場合、中止し、適切な処置を行う。

ロイコボリン錠 25mg	ホリナートカルシウム	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る。結果、致命的な経過をたどることがある。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。肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分に注意し、黄疸（眼球黄染）があらわれた場合、直ちに中止し、適切な処置を行う。
【注射】		
アクプラ静注用 10mg,50mg	ネダプラチン	頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど状態を十分に観察し、異常が認められた場合、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。
アセリオ静注液 1000mg バッグ	アセトアミノフェン	1日総量 1500mg を超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。
アブラキサン点滴静注 用 100mg 【科限】	パクリタキセル（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。
アネメトロ点滴静注液 500mg 【科限】	メトロニダゾール	肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。
アミオダロン塩酸塩静 注 150mg 「TE」	アミオダロン	本剤投与後 24 時間以内に重篤な肝機能障害が生じ、肝不全や死亡に至る場合もある（海外症例の副作用報告）ので、患者の状態を慎重に観察するなど、十分に注意すること。
イリノテカン塩酸塩点 滴静注液「ホスピーラ」 40mg,100mg	イリノテカン	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る。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。
キイトルーダ点滴静注 20mg【科限】、100mg【科 限】	ペムブロリズマブ	AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
ゲムシタビン点滴 静注液「ホスピーラ」 200mg,1g	ゲムシタビン	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）を行う。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。
トーリセル点滴静注液 25mg 【患限】	テムシロリムス	肝炎ウイルスキャリアの患者では、本剤の投与期間中に肝炎ウイルスの再活性化を生じ、肝不全から死亡に至る可能性がある。本剤の投与期間中又は投与終了後は、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
パクリタキセル点滴 静注液「ホスピーラ」 30mg,100mg	パクリタキセル	骨髄抑制に起因したと考えられる死亡例（敗血症、脳出血）、高度の過敏反応に起因したと考えられる死亡例がある。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。
ブイフェンド静注用 200mg【科限】	ボリコナゾール	重篤な肝障害があらわれることがある。観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行う。異常が認められた場合に、中止し、適切な処置を行う。
フルダラ静注用 50mg 【患限】	フルダラビン	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。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。
ベスポンサ点滴静注用 1mg【仮】	イノツズマブ	静脈閉塞性肝疾患（VOD）/類洞閉塞症候群（SOS）を含む肝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、定期的に肝機能検査を行うとともに、患者の状態を十分に観察し、VOD/SOS を含む肝障害の徴候や症状の発現に注意すること。
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	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。

【腎機能検査実施の記載のある薬剤】

商品名・規格	一般名	警告欄記載内容
【内服】		
イニシンク配合錠	アログリプチン/メトホルミン	腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。
エクジェイド懸濁用錠 125mg【患限】	デフェラシロクス	本剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数 50,000/mm ³ 未満の患者で認められる。
エクメット配合錠 HD,LD【院外】	ビルダグリプチン/メトホルミン	腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。
ジャドニユ顆粒分包 90mg【仮】、360mg【仮】	デフェラシロクス	デフェラシロクス製剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障

		害のある患者、血小板数 50,000/mm ³ 未満の患者で認められる。
ビジクリア配合錠 【科限】	リン酸二水素ナトリウム・水和物・無水リン酸水素ナトリウム	重篤な事象として、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれることがある。このような事象が発現した場合には、永続的な腎機能障害に至ることが多く、また、長期にわたり透析が必要となることもあるため、予め十分な問診・観察を行い、以下の高リスクに該当する患者への投与は、慎重に行うこと。特に、高血圧症の高齢者には、本剤を投与しないこと。 (1)高齢者 (2)高血圧症の患者 (3)循環血液量の減少、腎疾患、活動期の大腸炎のある患者 (4)腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、NSAIDs 等）を使用している患者
メトグルコ錠 250mg,500mg 【院外】	メトホルミン	腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。
メトレート錠 2mg	メトトレキサート	腎機能が低下している場合には副作用が強くあらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。
リウマトレックスカプセル 2mg 【院外】	メトトレキサート	腎機能が低下している場合には副作用が強くあらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。
【注射】		
アクプラ静注用 10mg,50mg	ネダプラチン	頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど状態を十分に観察し、異常が認められた場合、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。
アブラキサン点滴静注用 100mg 【科限】	パクリタキセル（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。
イリノテカン塩酸塩点滴静注液「ホスピーラ」 40mg,100mg	イリノテカン	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る。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。
ゲムシタビン点滴静注液「ホスピーラ」 200mg,1g	ゲムシタビン	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）を行う。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。
トリセノックス注 10mg 【患限】	三酸化ヒ素	投与開始前には 12 誘導心電図を実施し、血清電解質（カリウム、カルシウム、マグネシウム）及びクレアチニンについて検査すること。
フルダラ静注用 50mg 【患限】	フルダラビン	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。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。
点滴静注用ホスカルビル 注 24mg/mL【患限】	ホスカルネット	本剤の投与により腎障害があらわれるので、頻回に血清クレアチニン値等の腎機能検査を行い、腎機能に応じた用量調節を行うこと。
リツキサン注 100mg,500mg	リツキシマブ	腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。
リツキシマブ BS 点滴 静注「KHK」 100mg【仮】， 500mg【仮】	リツキシマブ	腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高 Al-P 血症等の腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) があらわれ、本症候群に起因した急性腎不全による死亡例及び透析が必要となった患者が穿孔バイオ医薬品において報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後 12～24 時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。
レボホリナート 点滴静注用 25mg,100mg	レボホリナート	重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがある。結果、致命的な経過をたどることがある。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）を行うなど状態を十分観察し、異常が認められた場合、速やかに適切な処置を行う。

※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。

また、薬剤部ホームページの「学内専用→各種一覧表」でも公開しておりますのでご参照下さい。

(http://www2.med.oita-u.ac.jp/yakub/gyomu_tejyun/itiran/201809/1809kanjin.xls)

【5】インシデント事例からの注意喚起

平成 30 年 10 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。今回は手術前に休薬が必要な薬剤についての情報を提供致します。

手術時に休薬が必要な薬剤について (女性ホルモン製剤)

月経困難症治療剤等の女性ホルモン製剤は、血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがあるため、病態や手術内容に応じて休薬を検討する必要があります。

以下の表に、各薬剤の休薬期間の目安(添付文書、各種ガイドライン)をまとめましたので、ご参照ください。

	一般名	商品名 (院内採用薬)	手術時の休薬の目安		
			添付文書	低用量経口避妊薬 低用量エストロゲン・ プロゲステン配合剤 (OC・LEP) ガイドライン 2015 年度版	ホルモン補充療法 ガイドライン 2017 年度版
卵 胞 ホ ル モ ン 製 剤	エストラジオール	ジュリナ錠 0.5mg (科限)	術前又は長期臥 床状態の患者は 慎重投与	記載なし	HRT（ホルモン補充療 法）の際は、手術のリ スクによって 4～6 週 間前から、術後 2 週間 または完全に歩行が できるまで中止する
		エストラーナテープ 0.09mg(院外), 0.36mg(院外), 0.72mg	術前又は長期臥 床状態の患者は 慎重投与		
	エリストリオール	エストリール錠 1mg	術前又は長期臥 床状態の患者は 慎重投与		
	結合型エストロゲン	プレマリン錠 0.625mg	手術前 4 週以内 又は長期臥床状 態の患者は慎重 投与		
黄 体 ホ ル モ ン 製 剤	メドロキシプロゲ ステロン酢酸エステル	プロゲストン錠 5mg	記載なし	記載なし	
	ジヒドロゲステロン	デュファストン錠 5mg	記載なし		

卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤	ノルゲストレル・ エチニルエストラジオール	プラノバル配合錠	手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること		記載なし
	エストラジオール ・ 酢酸ノルエチステロン	メノエイド コンビパッチ (院外)	術前又は長期臥床状態の患者は慎重投与		HRT（ホルモン補充療法）の際は、手術のリスクによって4～6週間前から、術後2週間または完全に歩行ができるまで中止する
	エチニルエストラジオール ・ ドロスピレノン	ヤーズ配合錠（院外）、 ヤーズフレックス 配合錠（院外）	手術4週間前、 術後2週間	30分を超える手術では、少なくとも手術の4週間前から休薬する。 術後は、不動状態が解除されるまで再開を避ける。 ※4週間以上の休薬をおいた後に再会すると、再開後数ヶ月はVTEリスクが上昇する	記載なし
	エチニルエストラジオール ・ ノルエチステロン	ルナベル配合錠ULD (科限)			
	ノルエチステロン ・ エチニルエストラジオール	フリウエル配合錠LD 「モチダ」(院外)			
	エチニルエストラジオール ・ レボノルゲストレル	アンジュ 28 錠 (院外)			
		ジェミーナ配合錠 (21 錠シート、 28 錠シート)			
	デソゲストレル ・ エチニルエストラジオール	マーベロン 21 (院外)			