医療用医薬品添付文書の肝・腎機能検査の記載方法に関する問題点とその改善

松元美香*, 大谷道輝, 馬島裕子, 並木路広, 假家 悟, 内野克喜
東京通信病院薬剤部†

Investigation of a Previously Described Method for the Necessity of the Hepatic and Renal Functions in Package Inserts and Propose Improvements of Recognized Necessity in these Checks

Mika Matsumoto*, Michiteru Ohtani, Hiroko Majima, Michihiro Namiki,
Satoru Kariya and Katsuyoshi Uchino
Department of Hospital Pharmacy, Tokyo Postal Services Agency Hospital†

[Received December 19, 2001]
[Accepted June 2, 2002]

It is important that laboratory data to be constantly checked according to described package inserts during usage of medicines. However, many hepatic and renal disorders were reported to have strong adverse reactions for prescription drugs. We investigated the necessity of hepatic and renal function checks in package inserts for 3300 prescription drugs. As a result, the number of drugs which recommended checks on hepatic and renal functions were 240 (7.3%) and 209 (6.3%) respectively. The described expression or place regarding checks of hepatic and renal functions on package inserts were various types of unclear information to doctors and pharmacists. We thus found that the present style of package inserts unapprehensive to the necessity of hepatic and renal function checks. So, in our hospital, we decided to provide a list of drugs that required hepatic and renal function checks during administration of drugs.

These findings suggest that the need of hepatic and renal functions monitoring during the administration of drugs by the establishment of a new Clinical Checks item in the package inserts is therefore necessary.

Keywords — package inserts, hepatic, renal, laboratory data

緒 言

医療用医薬品添付文書中(添付文書)に「検査を行うこと」と記載のある医薬品は多数ある。しかし、医師や薬剤師等の医療従事者が検査の必要性を認識していないために検査が行われず、重篤な肝または腎機能障害の副作用の発現が予知できなかったと考えられる例が認められる。例えば、尿酸排泄薬であるベンズプロマロンは、劇症肝炎等の重篤な肝障害が発生し、平成12年2月に緊急

安全性情報が出された¹⁾。また、経口糖尿病用薬のトログリタゾン²⁾は、重篤な肝障害が発現し、発売中止となった。最近では、抗がん剤の塩酸イリノテカンの肝機能障害や急性腎不全による死亡例が新聞で報道された。これらの一因として、添付文書の検査に関する記載方法が製薬企業によって異なり^{2,3)}、医療従事者が検査の必要性を認識することが困難であることが考えられる。

そこで、添付文書中の肝・腎機能検査に関する記載方法を調査し、添付文書の問題点を明らかにするととも

† 千代田区富士見 2-14-23; 2-14-23, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-8798 Japan

に、副作用を早期に発見するために、医療従事者に検査の必要性を認識させる方法を検討した。

方 法

1. 医薬品の調査

2001年度版 日本医薬品集 DB (日本医薬情報センター, じほう) に一般名で収載されている医薬品3300品目を対象に以下の調査を行った。

1) 肝あるいは腎機能検査が必要な医薬品の抽出

添付文書中に肝あるいは腎機能検査の必要性が記載されている医薬品をそれぞれ検索した。検索語としては、「検査」、「肝機能」、「腎機能」および「黄疸」を用いた。

2) 添付文書中の記載箇所と記載内容の調査

1)の項で抽出した医薬品について、添付文書中の肝あるいは腎機能検査の必要性に関する記載箇所とその内容を調査した。

3) 製薬企業への調査

添付文書で肝あるいは腎機能検査の実施時期に関する表現が曖昧であったものは、各製薬企業へ問い合わせにより具体的な検査の実施時期を調べた。

4) 当院採用医薬品の肝あるいは腎機能障害の副作用の調査

1)の項で抽出した医薬品のうち当院採用医薬品を対象にして、添付文書において肝あるいは腎機能障害の重大な副作用が記載されている医薬品を抽出し、各製薬企業の症例報告からその副作用の発現時期を調査した。

2. 一覧表の作成

当院採用医薬品のうち重大な肝あるいは腎機能障害の副作用の報告がある医薬品について、肝・腎機能検査別に検査の実施時期と重大な副作用の内容を明記した一覧表を作成した。

結果・考察

1. 肝あるいは腎機能検査が必要な医薬品の抽出

添付文書中に肝および腎機能検査の両方ともに検査の必要性が記載されていた医薬品は、3300品目中128品目の3.9%であった。そのうち、肝機能検査は3300品目中240品目の7.3%、腎機能検査は209品目の6.3%であった。水野ら²⁾の報告では、添付文書中に肝機能検査の必要性が記載されている医薬品は84品目であり、この違いの原因として、新薬の追加や新たな副作用報告による添付文書の改訂に加え、本研究では DB を利用して調査を行ったためにもれが少なかったことも考えられ、本法の有用性が示された。

2. 添付文書中の肝あるいは腎機能検査に関する記載箇所とその内容の調査

添付文書中において、肝あるいは腎機能検査の必要性が記載されている箇所を図1に示す。記載箇所は肝機能、腎機能検査とも「警告」、「用法・用量」、「使用上の注意」に記載されていた。「使用上の注意」はさらに「重要な基本的注意」、「副作用」等、6箇所と多岐にわたっており、統一性がないことが明らかとなった。また、数箇所に重複して記載されているものもあった。そのた

図1. 添付文書中の肝あるいは腎機能検査の必要性が記載されている箇所

図2. 肝あるいは腎機能検査の実施時期に関する記載表現の違い

め、添付文書から検査の必要性を認識することが困難となり、他の調査²⁾においても肝機能検査が必要な対象薬が本研究の1/3という差が認められる結果となった。このことは臨床において医療従事者も検査の必要性を把握することが困難であることを示唆している。

記載内容では図2に示すように、検査時期が「1カ月に1回」、「2週間に1回」、「投与後2, 4, 6週」など数値で明記されている医薬品は、肝機能検査が9.8%、腎機能検査が4.8%と少なかった。しかし、肝あるいは腎機能検査の実施時期は、いずれも「定期的に」と記載されているものが約70%と大部分を占め、次いで、「頻回に」がいずれも約20%であった。その他に「適宜」、「必要に応じ」などの表現が使用されていた。これは、添付文書の使用上の注意記載要領についての厚生省薬務局長通知⁴⁾に、「記載に当たって、データがないか、あるいは不十分な場合には、その記載が数量的でなく包括的な記載（例えば、慎重に、定期的に、頻回に、適宜な

ど）であっても差し支えないこと」と記載されているためと考えられる。しかし、添付文書の記載が明確でないと、医療従事者が添付文書から検査の必要性を把握することは困難であり、検査が十分に行われないために、重大な副作用が発現する可能性が考えられる。また、今回調査した医薬品は添付文書中に「検査を行うこと」と記載されているものを選択したが、ベンズブロマロンのように「検査を行うことが望ましい」と記載されていたために検査が行われず、重大な副作用が発現したものもあり、このような曖昧な表現は避けるべきである。

3. 製薬企業への調査

検査の実施時期の記載が「定期的に」と明確でなかったものについて、製薬企業10社を対象として調査した。その結果、表1に示すように「1カ月に1回」、「2～3カ月に1回」や「必要が生じたとき」などさまざまな回答が得られた。保険上、1カ月に1回検査を行うのは難

表1. 検査の実施時期に関する各製薬企業の回答

製薬企業	検査の実施時期
A	投与開始後1カ月目、それ以降は2～3カ月に1回
B	1カ月に1回
C	医師の判断による
D	通常医療機関で行われている間隔で
E	保険で認められる範囲
F	医師の判断による
G	初期症状が見られたら
H	临床上、必要が生じたら
I	1カ月に1回
J	3～6カ月に1回

図3. 重大な肝あるいは腎機能障害の発現時期

しいとの回答もあった。しかし、具体的な数値での回答はほとんど得られず、水野ら²⁾の報告と相違がみられた。このように、企業間や医薬品間で異なった判断が認められ、製薬企業においても検査の必要性を十分に理解していないことが示唆された。

また塩酸クロピジン³⁾は、「警告」に「投与開始後2カ月間は2週に1回の血液検査を行うこと」と記載があるにもかかわらず、実際に検査が行われた割合は24%であったことが製薬企業の調査で明らかとなり、平成13年7月18日読売新聞で報道された。このことは、医師が添付文書を熟読しておらず、医師の検査に対する認識の低さを示している。

4. 肝あるいは腎機能に関する重大な副作用の調査

抽出した医薬品のうち当院採用薬は、肝機能検査が必要なものが150品目、腎機能検査が必要なものが124品目であり、そのうち添付文書に重大な副作用が記載されている医薬品は、肝機能検査が必要なものが70品目、腎機能検査が必要なものが75品目であった。そのうち、肝機能検査が必要なものの30品目および腎機能検査が必要なものの15品目は、製薬会社よりそれぞれの副作用の発現時期の回答が得られた。しかし、残りの肝機能検査が必要なものの40品目および腎機能検査が必要なものの60品目は回答がなかった。症例報告が得られた医薬品に関しては、重大な肝機能障害は約70%、重大な腎機能障害は約80%が投与開始12週以内に発現していることがわかった(図3)。

5. 一覧表の作成

今回、検査の必要性に関する記載方法を調査した結果、製薬企業間で記載内容、記載箇所に統一性がなく、

医療従事者が検査の必要性を容易に把握することが困難であることが明らかとなった。そこで、当院採用で添付文書に重大な副作用の記載がある医薬品について、検査実施時期と重大な副作用を明記した一覧表(表2, 3)を作成し、医療従事者が容易に検査の必要性を把握できるようにした。一覧表からは、長期投与を必要としないと考えられる抗生物質は除いた。その結果、肝あるいは腎機能検査が必要な医薬品はそれぞれ34品目および24品目であった。検査時期は、添付文書中に具体的に明記されているものはそのまま記載した。具体的な検査の実施時期の記載がないもので、70%の医薬品が投与開始後12週間以内に副作用が発現していることから、検査は不可欠であると考えて、「投与初期3カ月は毎月1回、その後は2カ月に1回」と表に記載した。このことより、検査の必要性が容易に把握でき、検査を行わないことによる重大な副作用の発現を未然に防ぐことができると考えられた。今後は、検査実施状況の変化や医療従事者へのアンケート等、一覧表の有用性について評価する必要があると思われる。

添付文書は、薬事法第52条の規定に基づき医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し適正使用を図るために、医師、歯科医師および薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で作成されている⁵⁾。しかし、その目的が十分に達成されておらず、重大な副作用の報告が続いている。医薬品を適正に使用するためには、添付文書に検査の必要性を記載する、例えば「臨床検査」というような項目を設けるなど、医療従事者が容易に把握できるようにすることが不可欠である。

表 2. 定期的な肝機能検査が必要な医薬品の検査時期および重大な副作用

検査時期 の記載	商品名	検査の実施時期	添付文書の記載(重大な副作用)
あ り	アスペノンカプセル	投与初期においては2週間に1回	肝機能障害、黄疸
	オダイン錠	少なくとも1カ月に1回	劇症肝炎等の重篤な肝障害
	セロシオン錠	投与開始直後は2、4、6週	B型慢性肝炎の急性増悪
	チオラ錠	投与後2、4、6週	黄疸
	ティーエスワンカプセル	投与開始から2ヵ月間は1カ月に1回以上	劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変
	バクタリン注	投与中は必ず	重度の肝障害
	パナルジン錠	投与開始後2ヵ月間は原則として2週に1回	著しいGOT、GPTの上昇、黄疸等の所見を伴う肝障害
	シトラフルE顆粒	投与開始から2ヵ月間は1カ月に1回以上	劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変
	プロニカ錠	1カ月に1回	黄疸、GOT、GPTの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、劇症肝炎
	メタルカプターゼカプセル	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	胆汁うっ滞性肝炎
	ユーエフティカプセル・E顆粒	投与開始から2ヵ月間は1カ月に1回以上	劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変
	ユリノーム錠	投与開始後少なくとも6ヵ月間は必ず	劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸
な し	リビトール錠	投与中は投与開始又は増量時から12週までの間に1回以上、それ以降は定期的(半年に1回等)	肝機能障害、黄疸
	イトリゾールカプセル	投与初期3ヵ月は毎月1回、その後は2ヵ月に1回	肝障害
	イントロンA注		重篤な肝障害
	エプトール錠		重篤な肝障害
	ジフルカンカプセル		肝障害
	シプロキサ錠		肝壊死
	スマンクス注		肝不全
	タガメット錠・細粒・注		肝障害
	ダカルバジン注		肝静脈血栓及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害
	タキソール注		肝壊死、肝性脳症
	タキソテル注		黄疸、肝不全、GOT・GPT・アルカリホスファターゼの著しい上昇等の重篤な肝障害
	ダントリウムカプセル・注		黄疸、肝障害
	テグレトール錠・細粒		肝障害(胆汁うっ滞性、肝細胞性、又は混合型、肉芽腫性)
	バクタ錠・顆粒		肝障害
	バリエット錠		肝機能障害
	プロバジル錠		劇症肝炎、黄だん等の重篤な肝障害
	ボンゾール錠		劇症肝炎
	メソトレキセート錠・注		重篤な肝障害
	リウマトレックスカプセル		劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化・硬変等
	リファジンカプセル		劇症肝炎等の重篤な肝障害
	ロイナーゼ注		肝機能障害、黄疸
	ロフェロンA注		肝炎の増悪

表 3. 定期的な腎機能検査が必要な医薬品の検査時期および重大な副作用

検査時期 の記載	商品名	検査の実施時期	添付文書の記載(重大な副作用)
あ り	バクタリン注	投与中は必ず	急性腎不全
	シトラフルE顆粒	投与開始から2ヵ月間は1カ月に1回以上	急性腎不全、ネフローゼ症候群
	メタルカプターゼカプセル	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	ネフローゼ症候群
	ユーエフティE顆粒・カプセル	投与開始から2ヵ月間は1カ月に1回以上	急性腎不全、ネフローゼ症候群
	リマチル錠	毎月1回尿検査	急性腎不全、ネフローゼ症候群
な し	5-FU錠・注	投与初期3ヵ月は毎月1回、その後は2ヵ月に1回	急性腎不全(注射)
	アザルフィジンEN錠		急性腎不全、ネフローゼ症候群
	アレディア注		急性腎不全
	アンコチル錠		腎不全
	イホマイド注		ファンコニー症候群、急性腎不全
	インヒベース錠		急性腎不全
	カプトリル錠		急性腎不全、ネフローゼ症候群
	シオゾール注		ネフローゼ症候群(膜性腎症等)
	ダウノマイシン注		ネフローゼ症候群
	タキソール注		急性腎不全
	テグレトール錠・細粒		急性腎不全
	バクタ錠・顆粒		急性腎不全
	プリブラチン注		急性腎不全
	ブレディニン錠		急性腎不全
	プロトピック軟膏		急性腎不全、ネフローゼ症候群
	マイトマイシンS注		急性腎不全等の重篤な腎障害
	リウマトレックスカプセル		急性腎不全、尿細管壊死、重症ネフロパチー等
	レニベース錠		急性腎不全
	ロフェロンA		急性腎不全、ネフローゼ症候群

引用文献

- 1) 厚生省緊急安全性情報99-2号, 平成12年2月.
- 2) 水野麻里子, 朝倉俊成, 添田孝, 野崎征支郎, 医療用医薬品添付文書で用いられている表現の現状について, 日病薬誌, **35**, 1299-1302(1999).
- 3) 鹿志村淳子, 岩井祐一, 小瀧一, 「医薬品添付文書」記載内容の不統一性—患者への服薬指導のための情報源として問題はないか—, p.182, 第10回日本病院薬学会年会講演要旨集, 2000.
- 4) 厚生省薬務局通知薬発第607号, 平成9年4月25日.
- 5) 厚生省医薬安全局安全対策研究会, 医療用医薬品添付文書記載要領ガイドブック, 薬事日報社, 東京, 1997, p. 5.