

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 283

目次

1. 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による 膀胱癌に係る安全対策について	3
2. 重要な副作用等に関する情報	9
■ インフルエンザ HA ワクチン	9
■ サリドマイド	11
■ ドキソルビシン塩酸塩（非リポソーム製剤）.....	14
■ ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩.....	17
3. 使用上の注意の改訂について（その229） モダフィニル他（16件）.....	20
4. 市販直後調査の対象品目一覧	26

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成23年（2011年）9月
厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎

03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755, 2754, 2751

(Fax) 03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による膀胱癌に係る安全対策について	Ⓜ	2型糖尿病治療薬であるピオグリタゾン塩酸塩含有製剤については、フランスにおいて使用患者の膀胱癌発生リスクに関する新たな疫学研究の結果が得られ、平成23年6月9日にフランス保健製品衛生安全庁において、当該医薬品の新規処方の方差し止めなどの措置が講じられた。欧州、米国においても新たな研究結果を受けた検討が開始されたが、我が国においても、これまでの情報に加えて検討を行い、添付文書改訂等の安全対策を講じたので、その内容等について紹介する。	3
2	インフルエンザHAワクチン他（3件）	Ⓜ Ⓝ	平成23年8月9日及び8月12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する。	9
3	モダフィニル他（16件）		使用上の注意の改訂について（その229）	20
4	市販直後調査対象品目		平成23年9月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	26

Ⓜ：緊急安全性情報の配布 Ⓜ：使用上の注意の改訂 Ⓝ：症例の紹介

**PMDA メディナビ（医薬品医療機器情報配信サービス）を
ご活用ください。**

緊急安全性情報、使用上の注意の改訂指示等、医薬品や医療機器の安全性等に関する重要な情報を、電子メールで受け取れるサービスである「PMDAメディナビ」が、（独）医薬品医療機器総合機構より提供されています。安全性情報等をより早く、効率的に入手できます。利用料は無料です。迅速な情報収集に、ぜひお役立てください。

本サービスの詳細はこちらをご覧ください。→ <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品や医療機器による副作用、感染症、不具合を知ったときは、直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお、薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として、副作用等を報告することが求められています。

1

糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤 による膀胱癌に係る安全対策について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ピオグリタゾン塩酸塩 ②ピオグリタゾン塩酸塩・グリメ ピリド ③ピオグリタゾン塩酸塩・メトホ ルミン塩酸塩 ④ピオグリタゾン塩酸塩・アログ リプチン安息香酸塩	①アクトス錠15, 同錠30, 同OD錠15, 同OD錠30（武 田薬品工業）他 ②ソニアス配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業） ③メタクト配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業） ④リオベル配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業）
薬効分類等	糖尿病用剤	
効能・効果	① 2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場 合に限る。 （1） 1）食事療法, 運動療法のみ 2）食事療法, 運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3）食事療法, 運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 4）食事療法, 運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 （2）食事療法, 運動療法に加えてインスリン製剤を使用 ② 2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場 合に限る。 ③ 2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断さ れる場合に限る。 ④ 2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と 判断される場合に限る。	

1. はじめに

ピオグリタゾン塩酸塩（以下、「本薬」という。）は、インスリン抵抗性を軽減し、肝臓において糖産生を抑制することで、末梢組織における糖利用を高め、血糖を低下させる特徴を有する糖尿病薬である。国内では、平成23年7月時点で、本薬を有効成分とする製剤はジェネリック製剤を含めて86製剤（販売名：アクトス錠、アクトスOD錠、ソニアス配合錠、メタクト配合錠及びリオベル配合錠等）が承認されている。

アクトス錠は、国内においては平成11年9月に承認され、現在の国内における年間使用推定者数は、

製造販売業者の推定によると、約132万人（平成21年度）であり、アクトス錠、アクトスOD錠及びメタクト配合錠（平成23年6月に発売されたソニアス配合錠及び平成23年7月に承認されたりオベル配合錠は使用患者数に含まれない。）を合わせた年間使用推定者数は約140万人（平成22年2月～平成23年1月）である。

平成23年6月9日付けで、フランス保健製品衛生安全庁（Afssaps）は、本薬を有効成分とする医薬品の使用患者の膀胱癌発生リスクに関する疫学研究（CNAMTS研究）の結果を受けて、当該医薬品の新規処方差し止めを通達し、現在服用中の患者は医師と相談することとされた¹⁾。次いで6月10日にドイツ連邦医薬品医療機器庁（BfArM）においても、フランスと同様の使用制限がなされた²⁾。一方、欧州医薬品庁（EMA）は、使用制限は行わず、全欧州として対応を検討する旨を6月9日に発表した³⁾。

このような状況を踏まえ、国内におけるこれまでの本薬の膀胱癌発生リスクに関する情報に加え、新たに報告されたCNAMTS研究等の結果を含め、平成23年6月23日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において審議され、平成23年6月24日に、関係企業に対し使用上の注意の改訂指示を行った。

本件については、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）にて調査結果⁴⁾がまとめられているので、その内容等について紹介する。

2. 膀胱癌発生リスクに関する国内外の検討状況について

(1) 国内におけるこれまでの検討状況

本薬の膀胱癌発生リスクに関しては、がん原性試験において膀胱腫瘍の増加が見られたことを受け、ヒトにおける本薬と膀胱癌との関係を評価することを目的としたKaiser Permanente Northern California（KPNC）研究が米国において平成15年から開始されており、当該研究の中間解析結果等に基づき、適時、安全対策の要否について検討を行ってきた。平成22年、KPNCデータベースを用いたコホート研究の第2回中間解析結果等を受け、新たな安全対策の要否を検討した結果、本薬と膀胱癌との関連性を結論づけることは困難と考えた。しかしながら、当該中間解析結果において、本薬使用時の膀胱癌発生リスクが増加しており、本薬の投与期間の延長や累積投与量の増加に伴いリスクの増加を示していることを受け、平成25年のKPNC研究の最終結果を待つ以前に、現時点までに得られたデータに基づき、情報提供することが安全対策上適切と判断し、検討を進めていた。

(2) フランス及びドイツにおける状況

フランスにおいて、Afssapsは同国で実施されたCNAMTS研究の結果、本薬使用者の膀胱癌発生リスクが、非使用者と比較して高くなったことに基づき、本薬のリスクがベネフィットを上回ると判断し、平成23年6月9日に新規処方差し止めを発表し、また、7月11日より回収を実施する予定であることを公表した。更に、本薬を含有する製剤の回収決定に基づき、7月11日より同国において市場回収が開始された。

なお、ドイツにおいても6月10日に、本薬の新規処方差し止めが通達された。ただし、現在服用している患者は主治医への相談前に服薬を中止すべきではないとされた。

(3) 欧州における状況

EMAは、フランスでの新規処方差し止めを受け、7月18日～21日のCHMPにおける検討の結果、本

薬は2型糖尿病患者に対する重要な治療選択肢であるとの認識は示した上で、①禁忌の項に、膀胱癌のある患者、膀胱癌の既往のある患者、精査されていない肉眼的血尿のある患者を設定すること、②定期的な安全性と有効性の確認を行うこと、③欧州全体での疫学的研究により本薬使用後の膀胱癌発生リスクを検討し、データに基づいたリスク最小化ができる方策を検討すること、④警告欄で、本薬投与開始前に、患者の持つリスクファクター（年齢、喫煙及び特定の化学物質又は処置への曝露）について考慮するよう注意喚起すること、及び⑤高齢者は心不全と同様に膀胱癌のハイリスク患者であることから、低用量から投与を開始するよう用法・用量や警告欄で注意喚起すること、について製造販売業者に対し指示した⁵⁾。

(4) 米国における状況

米国食品医薬品庁（FDA）は、平成23年6月15日付けで、KPNC研究の中間解析結果等に基づき、本薬の1年以上の投与が膀胱癌発生リスクを高める可能性について医療関係者及び患者に対して以下の注意喚起を発表し⁶⁾、今後、添付文書の改訂を行うとともに、引き続き、KPNC研究の評価を継続し、CNAMTS研究の結果の評価も進めるとするコメントを公表した。

- 現在治療中の膀胱癌患者には、本薬を使用しないこと
- 膀胱癌の既往がある場合には、慎重に使用すること。また、血糖コントロールから得られるベネフィットと、明らかではない癌再発のリスクを比較勘案すること
- 膀胱癌を疑わせる血尿、尿意切迫、排尿痛或いは背部痛、下腹部痛が見られた場合には報告するよう患者に指導すること
- 本薬による治療に際して患者用説明文書を読むよう奨励すること
- 本薬服用中の有害事象は、FDA MedWatch programを利用して報告すること

3. 膀胱癌発生リスクに関する調査結果について

(1) 疫学研究等の概要について

本薬使用時の膀胱癌発生リスクに関して、計11の疫学調査等の資料が製造販売業者より提出されており、そのうち、欧米で主に検討が行われた2つの疫学調査の概要は以下のとおりである。

1) KPNC研究⁷⁾

製造販売業者により、米国ペンシルバニア大学への委託研究として、会員制の医療保険組織であるKPNCに登録している40歳以上の糖尿病患者を対象とした10年間の観察コホート研究が実施された。コホートには193,099例の糖尿病患者が含まれている。本調査は平成24年末まで継続され、平成25年に結果が得られる予定である。

5年目の中間解析では、本薬使用者30,173例、非使用者162,926例であり、本薬使用者の投与期間中央値は2年であった。平成9年1月～平成20年4月のデータを用いて検討された結果、新規膀胱癌発生例は881例で、このうち本薬使用者は90例、非使用者は791例であった。主要解析である、本薬非使用者に対する使用者の膀胱癌発生リスクについて、HRは1.2 (95%CI:0.9-1.5) であり、統計学的に有意ではなかった。層別解析の結果は下表のとおりであり、投与期間24ヵ月以上では、本薬非使用者に対する、使用者の膀胱癌発生リスクについて、HRは1.4 (95%CI:1.03-2.0) であった。

KPNC研究の中間解析結果

	膀胱癌発生率の中央値 (範囲) (10万人年あたり)	年齢及び性別調整HR (95%CI)	調整HR * (95%CI)
本薬の曝露なし	68.8 (64.1 - 73.6)	対照	対照
本薬の曝露あり***	81.5 (64.7 - 98.4)	1.2 (0.9 - 1.5) **	1.2 (0.9 - 1.5)
本薬治療開始からの時間***			
18 ヶ月未満	67.1 (41.8 - 92.4)	1.1 (0.8 - 1.6)	1.2 (0.8 - 1.7)
18 ヶ月～ 36 ヶ月	85.2 (51.8 - 118.6)	1.3 (0.9 - 2.0)	1.4 (0.9 - 2.1)
36 ヶ月以上	93.1 (63.5 - 122.7)	1.3 (0.9 - 1.8)	1.3 (0.9 - 1.8)
Test for trend		P=0.04	P=0.07
本薬による治療期間***			
12 ヶ月未満	48.4 (29.0 - 67.8)	0.8 (0.5 - 1.2)	0.8 (0.6 - 1.3)
12 ヶ月～ 24 ヶ月	86.7 (52.0 - 121.4)	1.3 (0.9 - 2.0)	1.4 (0.9 - 2.1)
24 ヶ月以上	102.8 (71.7 - 133.8)	1.5 (1.1 - 2.0)	1.4 (1.03 - 2.0)
Test for trend		P=0.02	P=0.03
累積投与量***			
1 ～ 10,500mg	59.7 (39.0 - 80.4)	1.0 (0.7 - 1.4)	1.0 (0.7 - 1.5)
10,501 ～ 28,000mg	76.8 (48.3 - 105.2)	1.1 (0.8 - 1.6)	1.2 (0.8 - 1.8)
28,000mg以上	105.9 (68.0 - 143.8)	1.5 (1.1 - 2.2)	1.4 (0.96 - 2.1)
Test for trend		P=0.05	P=0.08

* 調査したすべての潜在的交絡因子が統計モデルに含まれる。

** 他の糖尿病治療薬の使用についても調整した。

*** 本薬非使用群をハザード比算出のための対照群とした。

2) CNAMTS研究⁸⁾

フランス国内の保健データベースであるSNIIRAM (System national interregimes de l'assurance maladie) に登録された糖尿病患者 (40～79歳) 1,491,060例の平成18年～平成21年のデータを用いて、コホート研究が実施された。年齢、性別、及び他の糖尿病薬で補正した、本薬使用者における膀胱癌発生リスクは、非使用者に比べて統計学的に有意に上昇した (本薬使用者175/155,535例, 非使用者1,841/1,335,525例, HR:1.22 [95%CI:1.05-1.43])。また、本薬使用期間が12～23 ヶ月 (HR:1.34 [95%CI:1.02-1.75]), 24 ヶ月以上 (HR:1.36 [95%CI:1.04-1.79]), 累積投与量が28,000mg以上 (HR:1.75 [95%CI:1.22-2.50]) において、本薬使用者における膀胱癌発生リスクは非使用者に比べて統計学的に有意に上昇した。

(2) 国内で発生した副作用の報告状況

平成23年7月15日までに機構が受け付けた、本薬を含有する製剤の膀胱癌に関する国内副作用報告は、膀胱癌65件、尿管癌及び膀胱新生物各2件、再発膀胱癌、膀胱移行上皮癌、及び膀胱扁平上皮癌各1件であった。これらの報告を副作用発現年で分類すると、平成19年2件、平成20年4件、平成21年5件、平成22年17件、平成23年23件、及び不明21件であった。なお、いずれの報告も、フランスでの使用制限の措置が行われた平成23年6月9日以降になされたものである。

(3) 国内のレセプトデータベースを用いた検討について

利用可能な国内のレセプトデータベースを用い、予備的検討として、本薬による膀胱癌罹患リスクの定量的評価を行ったが、糖尿病患者は9,909例、膀胱癌患者は296例であり、糖尿病かつ膀胱癌の31例の詳細を確認すると、本薬使用後の新規膀胱癌発生患者は4例しかおらず、評価を行うための十分な症例数は得られなかった。

なお、この検討には、JMDCデータベース（株式会社日本医療データセンターが、複数の健康保険組合と契約し、その加入者のレセプト情報を収集し、二次的に利用されることを目的として構築されたデータベース）の、約48万人のデータベース（平成17年1月～平成21年12月）を用いた。本データベースでは、高齢者が一般集団と比較して少ないこと及び包括支払い請求のデータが含まれない点に注意が必要である。

4. 検討結果と安全対策について

KPNC研究の中間解析結果及びCNAMTS研究等を検討した結果、研究結果の解釈における限界はあるものの、僅かではあるが本薬使用者において、投与期間に依存して膀胱癌発生リスクが上昇する可能性はあるため、使用上の注意にこれらの内容を反映し注意喚起することが適当であると判断された。ただし、投与1年以上でリスクが増加する可能性はあるものの、投与期間や累積投与量を具体的に制限できるだけの根拠は得られていないため、投与量及び投与期間に関する処方制限を行う必要はないと判断された。

以上の結果を受け、平成23年6月24日に、製造販売業者に対し、以下のとおり、本薬を含有する製剤の添付文書の使用上の注意の改訂を行うよう指示を行った。また、7月1日付けで承認されたりオベル配合錠及びジェネリック製剤についても、同じ内容が記載された⁹⁾。更に、本薬を含有する製剤のすべての製造販売業者は、膀胱癌発生リスクに関する医師用及び薬剤師による服薬指導用の説明用資材を作成し、注意喚起を行うこととした。

[重要な基本的注意]

海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、ピオグリタゾンを投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加するおそれがあり、また、投与期間が長くなるとリスクが増える傾向が認められているので、以下の点に注意すること（「その他の注意」の項参照）。

- 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
- 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
- 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。

[その他の注意]

海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究の中間解析において、全体解析では膀胱癌の発生リスクに有意差は認められなかったが（ハザード比1.2 [95%信頼区間0.9-1.5]）、層別解析でピオグリタゾンの投与期間が2年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（ハザード比1.4 [95%信頼区間1.03-2.0]）。

また、別の疫学研究において、ピオグリタゾンを投与された患者で膀胱癌の発生リスクが有意に増加し（ハザード比1.22 [95%信頼区間1.05-1.43]）、投与期間が1年以上で膀胱癌の発生リスクが有意に増加した（ハザード比1.34 [95%信頼区間1.02-1.75]）。

5. 今後の安全対策について

6月24日の指示後、7月21日の欧州における措置を受け、国内における更なる安全対策の必要性を検討した結果、上述の安全対策が適切に実施され、また、添付文書の記載事項が遵守されるのであれば、現時点において、添付文書の更なる改訂や、本薬の使用を中止する等の新たな措置は必要ないと判断した。しかしながら、これまでに本薬による膀胱癌発生リスクに関して日本人での情報は得られていないため、製造販売業者に対し、引き続き国内外での本薬のリスクに関する情報を迅速に収集し、得られた情報については医療現場や患者へ情報提供するとともに、新たな安全対策や、新たな調査等の必要性について継続して検討するよう指導を行っている。

〈参考文献〉

- 1) <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-utilisation-des-medicaments-contenant-de-la-pioglitazone-Actos-R-Competact-R-Communiqué>
- 2) <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm05-2011.html?nn=1013290>
- 3) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001275.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&jenabled=true
- 4) <http://www.info.pmda.go.jp/riscommu/PDF/riscommu110803frep.pdf>
- 5) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf
- 6) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>
- 7) Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011 ; 34 : 916-22
- 8) <http://www.afssaps.fr/content/download/34024/445581/version/1/file/RapportEtudeCNAMTS-Pioglitazone-juin-20113.pdf>
- 9) <http://www.info.pmda.go.jp/dsu/DSU201.pdf>

2

重要な副作用等に関する情報

平成23年8月9日及び8月12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いたします。

1 インフルエンザHAワクチン

販売名（会社名）	インフルエンザHAワクチン“化血研”TF（化学及血清療法研究所） インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」 シリンジ、インフルエンザHAワクチン「S北研」（北里第一三共ワクチン） インフルエンザHAワクチン「生研」、Flu-シリンジ「生研」（デンカ生研） 「ビケンHA」、フルービックHA、フルービックHAシリンジ（阪大微生物病研究会）
薬効分類等	ワクチン類
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副反応
(重大な副反応)] 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎等）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎等）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適切な処置を行うこと。
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：皮膚粘膜眼症候群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、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成20年4月1日～平成23年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：1例（うち死亡0例）
・血管炎：6例（うち死亡0例）
関係企業が推計したおおよその年間使用者数：季節性インフルエンザワクチンについて、約4944万人（平成22年度）
販売開始：昭和47年9月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用				
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
1	女 60代	インフルエンザ免疫 (なし)	0.5mL 1回	<p>アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群) 気管支喘息あり。気管支喘息に対し吸入ステロイドを使用。 慢性好酸球性肺炎, 慢性副鼻腔炎の既往あり。好酸球性肺炎は接種9年前から再発なし。 接種7ヵ月前より好酸球増多 (10-20%) があつたが症状はなかつた。 花粉アレルギーあり。 接種18日前 季節性インフルエンザワクチン接種。 接種9日前 食欲不振あり。他の症状なし。 接種日 新型インフルエンザワクチン接種。 接種3日後 両下肢に紫斑, 発赤出現。 接種4日後 両下肢の痺れ, 疼痛, 歩行困難。 好酸球は50%以上に増加。Churg-Strauss症候群の疑いあり。 接種5日後 精査加療目的で入院。 接種9日後 注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000mg/日×3日間投与。 接種12日後 プレドニゾロン60mg内服開始。 接種41日後 プレドニゾロン55mgへ減量。 接種48日後 プレドニゾロン50mgへ減量。 接種62日後 プレドニゾロン45mgへ減量。 接種76日後 プレドニゾロン40mgへ減量。 Churg-Strauss症候群の転帰は後遺症あり (症状: 末梢神経障害, 多発性単神経炎)。</p>				
臨床検査値								
			接種5日後	接種7日後	接種12日後	接種20日後	接種46日後	
			好酸球 (%)	54.5	56.0	0.0	0.5	0.0
			白血球数 (/mm ³)	16170	15770	9960	7750	6910
			血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	21.3	19.6	29.4	34.5	20.6
			CRP (mg/dL)	1.8	4.2	0.2	0.1	0.1
併用薬: ブデソニド, モンテルカストナトリウム								

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 60代	インフルエンザ免疫 (高血圧)	0.5mL 1回	<p>皮膚粘膜眼症候群 接種日 本剤接種。 接種1日後 左腋窩の腫脹疼痛。 接種2日後 徐々に全身に発疹, 40℃前後の発熱, 口腔内びらんを認めるようになり, 増悪傾向。摂食不良, 幻覚認める。 接種4日後 A整形外科受診。オロパタジン塩酸塩, ジクロフェナクナトリウム処方されたが, 症状変わらず。 接種6日後 B内科受診。リケッチア感染症疑いで, 検査したが陰性。一般生化学検査で, 肝機能異常とCRP高値。39.6℃の発熱, 四肢軀幹に発疹。左上腕ワクチン注射部周囲に発赤・熱感あり。 接種9日後 口腔内びらんがひどく, 眼のチカチカした痛みもあり, 食事もとれていないためC病院へ紹介入院。D皮膚科往診にて「皮膚粘膜眼症候群」と診断。 ・プレドニゾロン60mgから3日ごとに10mgずつ漸減 (接</p>

種9日後～29日後まで)。

- 注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム2g/日(接種9日後～14日後まで)。
- グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物20mL/日(接種9日後～23日後まで)。
- ファモチジン注射液10mg/日(接種9日後～23日後まで)。

接種14日後 全身の発疹(多形滲出性紅斑)は軽減し、ほとんど消失。眼のチカチカした痛みも消失。肝機能障害は接種12日後の採血で改善。

接種24日後 口腔内粘膜のびらん改善し、退院。

臨床検査値

	接種6日後	接種9日後	接種12日後	接種15日後	接種23日後
白血球数(/mm ³)	11200	7050	9030	12010	9040
赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)	489	526	445	453	436
ヘマトクリット(%)	43.3	45.8	40.0	41.4	40.5
ヘモグロビン(g/dL)	14.7	15.9	13.3	13.6	13.1
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	19.7	17.9	35.0	42.5	26.9
CRP(mg/dL)	14.39	10.91	2.54	0.75	0.12
AST(GOT)(IU/L)	52	48	23	18	11
ALT(GPT)(IU/L)	36	48	32	27	16
γ-GTP(IU/L)	37	—	—	—	—
LDH(IU/L)	246	279	180	187	113
総ビリルビン(mg/dL)	—	0.5	0.5	0.4	0.5
BUN(mg/dL)	16.1	22.9	13.6	20.2	18.4
クレアチニン(mg/dL)	0.69	0.90	0.60	0.60	0.70
Na(mEq/L)	130	132	141	143	141
K(mEq/L)	4.1	3.6	3.8	4.4	4.2
Cl(mEq/L)	94	95	98	104	103

併用薬：バルサルタン，シンバスタチン

2 サリドマイド

販売名(会社名)	サレドカプセル50, 同カプセル100(藤本製薬)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[警告]

警告

深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。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。

[副作用
(重大な副作用)]

深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現又は増悪することがあるので、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。

脳梗塞：脳梗塞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。

間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽，呼吸困難，発熱等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，胸部X線，胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎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。

心不全，不整脈：心不全（うっ血性心不全等），不整脈，徐脈等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2年間（販売開始～平成23年6月17日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・脳梗塞：4例（うち死亡0例）
- ・心不全：3例（うち死亡0例）
- ・間質性肺炎：6例（うち死亡0例）
- ・肺塞栓症：3例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約3000人（平成22年8月1日～平成23年7月31日）

販売開始：平成21年2月（サレドカプセル100）

平成22年5月（同カプセル50）

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
1	女 70代	多発性骨髄腫 (心房細動， 腰椎すべり 症，慢性腎不 全，洞不全症 候群，気管支 喘息，消化管 出血)	100mg 13日間	肺塞栓症 投与約1年7ヵ月前 投与約2ヵ月前 投与開始日 投与11日目 投与12日目 投与13日目 (投与中止日) 中止4日後	多発性骨髄腫を発症。 MP療法を実施（約1ヵ月間）。 本剤100mgの投与を開始。 DVT様症状が認められ，入院。 造影スキャンにてDVT，肺塞栓と診断。 ヘパリンナトリウムの投与を開始。 本剤の投与を中止。 アスピリン，ワルファリンカリウムの投与を開始。 軽快。 ワルファリンカリウムによるコントロールが良好であるため，アスピリン，ヘパリンナトリウム治療を中止し，ワルファリンカリウムにて経過観察。		
臨床検査値							
			投与11日目	投与12日目	中止2日後	中止4日後	中止5日後
FDP (μg/mL)			44.3	—	14.3	—	12.6
D-dimer (μg/mL)			22.75	16.53	6.21	6.50	8.70
併用薬：メルファラン，プレドニゾロン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，アンブロキシソール塩酸塩，モンテルカストナトリウム，エスタゾラム，センナ・センナ実，レバミピド，ラクトミン，沈降炭酸カルシウム，ニコランジル，アルファカルシドール，オメプラゾール，メコバラミン							

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	男 70代	多発性骨髄腫 (不安症候群)	200mg 9日間	脳梗塞 投与約4ヵ月前 多発性骨髄腫と診断。MP（メルファラン10mg+プレドニゾロン30mg 4日間）療法を4週に1度実施。 投与開始日 本剤200mg及びデキサメタゾン40mgの投与を開始。 投与5日目 デキサメタゾンの投与を中止。 投与9日目 譫妄状態が発現。本剤の投与を中止。 (投与中止日) 中止4日後 MRIにて左前頭葉白質に脳梗塞を認める。 中止約1.5ヵ月後 回復。	
併用薬：デキサメタゾン					

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																			
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																			
3	女 60代	多発性骨髄腫 (腰椎圧迫骨折)	50mg 7日間	薬剤性肺炎 (間質性肺炎) 投与約1年5ヵ月前 多発性骨髄腫を発症。 投与開始日 本剤50mgの投与を開始。 投与5日目 倦怠感が出現。 投与7日目 高熱が出現し、患者が本剤の服用を中止。 (投与中止日) 中止1日後 呼吸困難が出現したため救急受診し緊急入院。 胸部CTにて全肺野に間質影（スリガラス影）を認める。 心不全徴候を認めず、間質性肺炎のマーカーも上昇したため間質性肺炎と診断。 入院後ステロイドパルス、BIPAP導入を行い救命、ステロイド後療法を施行。 ステロイドパルス中にDLST検査を実施し、検査結果は陽性。 中止16日後 酸素療法を中止し、ステロイドを減量。退院。 中止34日後 軽快。																			
臨床検査値 <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与開始日</th> <th>中止2日後</th> <th>中止3日後</th> <th>中止8日後</th> <th>中止71日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>191</td> <td>674</td> <td>796</td> <td>687</td> <td>406</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (U/mL)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>576</td> <td>3221</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>							投与開始日	中止2日後	中止3日後	中止8日後	中止71日後	LDH (IU/L)	191	674	796	687	406	KL-6 (U/mL)	—	—	576	3221	—
	投与開始日	中止2日後	中止3日後	中止8日後	中止71日後																		
LDH (IU/L)	191	674	796	687	406																		
KL-6 (U/mL)	—	—	576	3221	—																		
併用薬：なし																							

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
4	女 70代	多発性骨髄腫 (便秘, 高血圧症, 四肢しびれ, 糖尿病, 心不全)	100mg 22日間	心不全悪化 【既往歴】 心不全, 2段脈 投与約1年10ヵ月前 多発性骨髄腫を発症。 MP療法を実施（約1年3ヵ月間）。 投与約4ヵ月前 高用量デキサメタゾンの投与を実施（約2ヵ月間）。 投与約3ヵ月前 ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与を実施（約3ヵ月間）。 投与開始日 本剤100mgの投与を開始（合併症として心不全あり）。 投与13日目 四肢浮腫があり、レントゲン及び症状より心不全の悪化と	

			判断。 投与16日目 フロセミドの投与を開始。 投与22日目 本剤の投与を中止。 (投与中止日) 中止7日後 浮腫及び心不全治療のため入院加療。 中止87日後 軽快。
併用薬：ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、アスピリン、アムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、タカヂアスターゼ・生薬配合剤、カルベジロール、ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン配合剤、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン、トコフェロールニコチン酸エステル、ボグリボース、セチリジン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩、酸化マグネシウム、オキシコドン塩酸塩水和物、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル			

3 ドキソルビシン塩酸塩 (非リポソーム製剤)

販売名 (会社名)	アドリアシン注用10, 同注用50 (協和発酵キリン) ドキソルビシン塩酸塩注射液10mg「サンド」, 同注射液50mg「サンド」(サンド) ドキソルビシン塩酸塩注射用10mg「NK」, 同注射用50mg「NK」(日本化薬)
薬効分類等	抗腫瘍性抗生物質製剤
効能・効果	◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫 (細網肉腫, リンパ肉腫, ホジキン病), 肺癌, 消化器癌 (胃癌, 胆のう・胆管癌, 膵臓癌, 肝癌, 結腸癌, 直腸癌等), 乳癌, 膀胱腫瘍, 骨肉腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌 (手術可能例における術前, あるいは術後化学療法), 子宮体癌 (術後化学療法, 転移・再発時化学療法), 悪性骨・軟部腫瘍, 悪性骨腫瘍, 多発性骨髄腫, 小児悪性固形腫瘍 (ユースティング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等) ◇M-VAC療法 尿路上皮癌

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 間質性肺炎があらわれることがあるので, 咳嗽, 呼吸困難, 発熱等の臨床症状を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 胸部X線, 胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎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3年間 (平成20年4月1日～平成23年6月14日) の副作用報告 (因果関係が否定できないもの) の件数
・間質性肺炎: 0例
関係企業が推計したおおよその年間使用者数: 約2万5000人 (平成22年)
販売開始: 昭和50年3月 (アドリアシン注用10)
平成22年11月 (同注用50)

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女 70代	悪性リンパ腫 (高血圧, 高脂血症, 逆流性食道炎, 便秘症, 不眠症, 左膝関節症)	72mg/3週 (静脈内) 6クール	間質性肺炎 投与1年9ヵ月前 小腸悪性リンパ腫 (濾胞性リンパ腫) StageIの診断。 投与2ヵ月前 左腋下リンパ節腫大にて小腸悪性リンパ腫 StageIVと進行。 投与開始日 R-CHOP療法を開始。 投与141日目 R-CHOP 6クール終了後, 胸部CTにて間質性肺炎の所見なし。 投与約5ヵ月半後 乾性咳嗽が出現。 投与192日目 可溶性IL-2R (悪性リンパ腫マーカー) が1590U/mLと上昇。 投与203日目 精査目的で入院。入院時に労作性呼吸困難 (息切れ, 動悸) の症状あり。胸部X線にて両肺野にスリガラス陰影あり。胸部CT全肺野にびまん性スリガラス陰影, ランダムな分布の小粒状影等間質性陰影を指摘。 発現2日後 KL-6 1250U/mL, SP-D 286ng/mL, pH 7.409, BE 3.4mEq/L, HCO ₃ ⁻ 28.6mEq/L, PaO ₂ 67.3Torr, PaCO ₂ 46.2Torr, SaO ₂ 93.4%, 体温37.0℃ 発現8日後 BALF (細胞分画: lym 87%, マクロファージ 8%, Eos 2%, Neu 3%, CD4/CD8=0.2), 肺生検での培養結果 (陰性)。肺生検の結果, 器質性肺炎を伴った間質性肺炎の所見。 発現22日後 KL-6 1931U/mL 発現30日後 他院呼吸器科に入院するも, 無治療にて軽快しており, ステロイドなどの治療は導入せず。KL-6 1491U/mL, pH 7.328, BE -0.9mEq/L, HCO ₃ ⁻ 24.7mEq/L, PaO ₂ 86.7Torr, PaCO ₂ 48.4Torr, SaO ₂ 95.8%, 体温37.0℃ 発現32日後 退院。 DLST: 本剤陰性 (S.I.値94%), リツキシマブ (遺伝子組換え) 陰性 (S.I.値84%), シクロホスファミド水和物陰性 (S.I.値125%), ビンクリスチン硫酸塩陰性 (S.I.値175%)	

臨床検査値

	投与192日目	発現2日後	発現19日後	発現22日後	発現30日後
白血球数 (/mm ³)	3900	3400	2900	3400	3400
好酸球数 (%)	5.2	4.8	5.2	3.5	2.6
CRP (mg/dL)	1.0	0.6	0.1	0.05	0.38
LDH (IU/L)	262	258	210	229	206
KL-6 (U/mL)	—	1250	—	1931	1491
動脈血pH	—	7.409	—	—	7.328
PaCO ₂ (Torr)	—	46.2	—	—	48.4
PaO ₂ (Torr)	—	67.3	—	—	86.7
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	—	28.6	—	—	24.7
SaO ₂ (%)	—	93.4	—	—	95.8

併用薬: リツキシマブ (遺伝子組換え) (被疑薬), シクロホスファミド水和物 (被疑薬), ビンクリスチン硫酸塩 (被疑薬), プレドニゾロン, グラニセトロン塩酸塩, ジフェンヒドラミン塩酸塩, アセトアミノフェン, 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, ランソプラゾール, センソシドA・B, エチゾラム, ロキソプロフェンナトリウム水和物

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用				
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
2	女 50代	乳癌 (糖尿病)	93mg/3週 (静脈内) 4クール	間質性肺炎 投与開始日 投与約3週目 投与81日目 (発現日) 発現1日後 発現2日後 発現5日後 発現34日後 発現37日後	乳癌術後補助化学療法として本剤、シクロホスファミド水和物の投与を開始。 2クール目あたりから多少の呼吸苦を訴えていたが、特に肺の検査等は実施せず4クールまでAC療法を施行。 呼吸困難が出現。 胸部レントゲン、CT施行。両側性びまん性のスリガラス陰影を確認。間質性肺炎と診断し、呼吸器内科へ紹介。KL-6 382U/mL, Sp-D176ng/mL 呼吸器内科にて治療開始。 SpO ₂ 90%を維持するため、酸素吸入を2L (room air) から開始し、夜には4L (room air) まで増量。 スルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与開始。 呼吸苦更に増強のため、酸素吸入6L (room air) へ増量。メロペネム水和物投与及びステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg)開始。その後、呼吸困難は徐々に軽快した。 肺炎菌、カリニ肺炎等も検出されなかったため抗生剤も中止。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg(点滴)の投与開始。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは徐々に減量(60mg~10mg)した。 間質性肺炎は回復。KL-6 453U/mL, Sp-D 29.6ng/mL 退院。			
臨床検査値								
			投与81日目 (発現日)	発現3日後	発現10日後	発現13日後	発現20日後	発現34日後
		白血球数 (/mm ³)	2800	4400	7000	7200	8600	6500
		好酸球数 (%)	0.7	0.0	4.3	9.7	1.3	2.8
		CRP (mg/dL)	5.89	7.21	0.17	1.19	0.13	—
		LDH (IU/L)	576	735	251	271	256	199
		KL-6 (U/mL)	382	—	—	—	—	453
		Sp-D (ng/mL)	176.0	—	—	—	—	29.6
		β-D-グルカン (pg/mL)	3.8>	—	—	—	—	—
併用薬：シクロホスファミド水和物 (被疑薬)								

4 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

販売名（会社名）	プラザキサカプセル75mg, 同カプセル110mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）
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）》

[警告]

警告

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(1) 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

- 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30-50mL/min）のある患者
- P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者

(2) 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

- 70歳以上の患者
- 消化管出血の既往を有する患者

[慎重投与]

P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者

[重要な基本的注意]

本剤の使用にあたっては、患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意すること。

本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。

本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異

常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。

[副作用
(重大な副作用)]

出血（消化管出血，頭蓋内出血等）：消化管出血，頭蓋内出血等の出血があらわれることがあるので，観察を十分行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約5ヵ月間（販売開始～平成23年8月11日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
 ・出血：5例（死亡）
 関係企業が推計したおおよその使用者数：約6万4000人（平成23年7月）
 販売開始：平成23年3月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 80代	心房細動 (C型肝炎, 糖尿病, 腎不 全, 高血圧, 狭心症, 心不 全)	220mg 15日間	<p>肺胞出血, 呼吸不全, 鼻出血, 咯血, 貧血, 血尿, メレナ 身長：154cm, 体重：38.9kg 投与約3年前 心房細動のため抗凝固療法としてワルファリンカリウム (1mg/日)の投与開始。 投与50日前 Cr 2.21mg/dL, CCr 12mL/min (算出:Cockcroft-Gault法) 投与14日前 効果不十分のため, ワルファリンカリウムの投与中止。 投与開始日 本剤の投与開始。 投与12日目頃 血痰, 鼻出血を認める。 投与15日目 (投与中止日) 血痰, 呼吸困難を認める。出血傾向を認め, 他院救急外来 へ搬送。 夕方, 精査のため入院。 来院時, 血尿, 肺胞出血, 血痰悪化, 呼吸不全, タール便 を認める。 両側肺炎, 呼吸不全I型, 貧血と診断。 抗生剤点滴, 補液, 止血剤点滴, 酸素投与開始。内服中止。 aPTT 80秒超, Cr 4.2mg/dL, eGFR 7mL/min/1.73m² 1時間30分後, 喘鳴著明となり, 血痰が持続し, 咯血を認 める。 約1時間50分後, 新鮮凍結人血漿4単位, メナテトレノン 20mg静注。 4時間20分後, 赤血球輸血2単位 約5時間後, 大量のタール便を確認。 7時間後, PT-INR 7.51 大量の血痰, タール便, 血尿が持続。 中止1日後 早朝, 赤血球輸血2単位。酸素(リザーバマスク使用) 10L/分投与開始。 約1時間20分後, 心拍数低下。 1時間35分後, 死亡確認。</p>
併用薬：ジゴキシン, ロサルタンカリウム, ジルチアゼム塩酸塩, ミグリトール, ウルソデオキシコール酸, フロセミド, イトプリド塩酸塩, 酪酸菌配合剤				

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 80代	心房細動 (大腿骨頸部 骨折, メレナ, 深部静脈血栓 症, 高血圧, C型肝炎, 狭 心症, 腎障害, 胸水)	220mg 7日間	失血, INR増加, メレナ 身長: 163cm, 体重: 53kg 投与22日前 大腿骨頸部骨折で入院。 投与21日前 人工骨頭置換術施行(全身麻酔)。 投与19日前 貧血の進行を認め, 上部消化管内視鏡検査施行し, 胃体部に隆起性病変を認める。ただし, 出血なし。貧血に対しては濃厚赤血球輸血で処置。 投与18日前 夜間から心房細動出現。 投与17日前 心房細動のため, ジゴキシシ(0.125mg/日)投与開始(4日間)。 投与14日前 アスピリン(100mg/日)投与開始(11日間)。 投与13日前 下肢血管エコーで深部静脈血栓を認め, ワルファリンカリウム(3mg/日)投与開始。 投与11日前 PT-INR 4.4と延長しており, ワルファリンカリウム休薬。 投与10日前 PT-INR延長のため, メナテトレノン投与。PT-INR 5.39 投与9日前 ワルファリンカリウム(1.5mg/日)再開。PT-INR 1.49 投与8日前 PT-INR 2.32であり, ワルファリンカリウム(1mg/日)減量。 投与4日前 下血を認め, ワルファリンカリウム, アスピリン投与中止。PT-INR 2.6 投与3日前 Cr 1.15mg/dL, CCr 29mL/min (算出:Cockcroft-Gault法) 投与2日前 ワルファリンカリウム(0.5mg/日)減量して再開。 投与1日前 便は正常化しており, 消化管出血の所見なし。ワルファリンカリウム投与中止。 日付不明 本剤投与直前のeGFR 32.9mL/min/1.73m ² 投与開始日 PT-INR 1.35であり, 本剤(110mg×2/日)投与開始。aPTT 43.4秒 投与4日目 夜, 便に血液の付着を認める。血液はごく少量であり, 経過観察。下血に関する検査は実施していない。 投与5日目 aPTT 71.7秒 投与7日目 再度, 便に血液の付着を認める。バイタル問題なし。本剤(投与中止日)投与中止。 中止1日後 暗褐色の血便を認める。PT-INR 2.33と更に延長。aPTT 74.6秒 中止3日後 下血を認める。Hb 7g/dL台に低下。人赤血球濃厚液輸血施行。aPTT 75.6秒 中止4日後 下血を認める。1回に200g程度と増加。輸液を増量し経過観察したが, 更に下血は増加。輸血を行うも下血は持続。 中止5日後 早朝, 大量出血を認め, そのままショック状態となり心停止。心肺蘇生法施行するも蘇生せず。 約40分後, 心停止続いており, 死亡確認。 剖検: なし 死因: 消化管出血による失血死
併用薬: オメプラゾール, ニコランジル, スピロノラクトン, フロセミド, リマプロストアルファデクス, ウルソデオキシコール酸, ジゴキシシ, アミノ酸・糖・電解質・ビタミン				

3

使用上の注意の改訂について (その229)

平成23年8月9日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「2 重要な副作用等に関する情報」で紹介したものを除く。）について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

1 〈精神神経用剤〉 モダフィニル

- [販売名] モディオダール錠100mg（アルフレッサファーマ）
- [副作用
(重大な副作用)] 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：これら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。
薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、そう痒感、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ等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〉 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

2 〈漢方製剤〉 芍薬甘草湯

- [販売名] ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）他
- [副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎：咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3 〈不整脈用剤〉 エスモロール塩酸塩

- [販売名] ブレビブロック注100mg（丸石製薬）
- [副作用
(重大な副作用)] 心不全、末梢性虚血：このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
心停止、高度徐脈、房室ブロック：このような症状があらわれることがあるので、異常が認

められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4 <その他の循環器官用薬> ボセンタン水和物

- [販売名] トラクリア錠62.5mg (アクテリオンファーマシューティカルズジャパン)
- [重要な基本的注意] 本剤の投与によりヘモグロビン減少、血小板減少等が起こる可能性があるため、投与開始時及び投与開始後4ヶ月間は毎月、その後は3ヶ月に1回の頻度で血液検査を行うこと。
- [副作用 (重大な副作用)] 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血 (ヘモグロビン減少) があらわれることがあるため、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合には減量及び投与中止等適切な処置をとること。

5 <その他のホルモン剤> クロミフェンクエン酸塩

- [販売名] クロミッド錠50mg (塩野義製薬) 他
- [副作用 (重大な副作用)] 卵巣過剰刺激症候群：本剤を投与した場合、並びに、卵胞刺激ホルモン製剤 (FSH製剤)、ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン製剤 (hMG製剤)、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン製剤 (hCG製剤) を本剤の投与に引き続き用いた場合又は本剤とこれらの製剤を併用した場合、卵巣腫大、卵巣茎捻転、下腹部痛、下腹部緊迫感、腹水・胸水の貯留を伴う卵巣過剰刺激症候群があらわれることがある。これに伴い、血液濃縮、血液凝固能の亢進、呼吸困難等を併発することがあるため、直ちに投与を中止し、循環血液量の改善に努めるなど適切な処置を行うこと。

6 <他に分類されない代謝性医薬品、代謝拮抗剤> メトトレキサート

- [販売名] 注射用メトトレキサート5mg, 同50mg, メトトレキサート点滴静注液200mg, 同錠2.5mg, リウマトレックスカプセル2mg (ファイザー) 他
- [副作用 (重大な副作用)] 間質性肺炎、肺線維症、胸水：間質性肺炎、肺線維症、胸水等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるため、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7 <主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの> アジスロマイシン水和物 (錠剤250mg, 錠剤600mg, 小児用カプセル剤, 小児用細粒剤, 注射剤)

- [販売名] ジスロマック錠250mg, 同錠600mg, 同カプセル小児用100mg, 同細粒小児用10%, 同点滴静注用500mg (ファイザー)
- [副作用 (重大な副作用)] 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎：偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるため、腹痛、頻回の下痢、血便等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。

8 <主としてグラム陽性菌，マイコプラズマに作用するもの>
アジスロマイシン水和物（成人用ドライシロップ剤）

[販売名] ジスロマックSR成人用ドライシロップ2g（ファイザー）

[副作用
(重大な副作用)] 偽膜性大腸炎，出血性大腸炎：偽膜性大腸炎，出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので，腹痛，頻回の下痢，血便等があらわれた場合には，適切な処置を行うこと。

9 <主としてグラム陽性菌，マイコプラズマに作用するもの>
クラリスロマイシン

[販売名] クラリシッド錠200mg，同・ドライシロップ10%小児用，同錠50mg小児用（アボットジャパン），クラリス錠200，同錠50小児用，同ドライシロップ10%小児用（大正製薬）他

[副作用
(重大な副作用)] 薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹，発熱がみられ，さらに肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

急性腎不全，尿細管間質性腎炎：急性腎不全，尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見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> 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

10 <その他の抗生物質製剤>
ランソプラゾール・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン

[販売名] ランサップ400，同800（武田薬品工業）

[副作用
(重大な副作用)] （クラリスロマイシン）

薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹，発熱がみられ，さらに肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

急性腎不全，尿細管間質性腎炎：急性腎不全，尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見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> 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

11 <合成抗菌剤>
オフロキサシン（経口剤）

[販売名] タリビッド錠100mg（第一三共）他

[副作用
(重大な副作用)] QT延長，心室頻拍（torsades de pointesを含む）

劇症肝炎，肝機能障害，黄疸

（初期症状：嘔気・嘔吐，食欲不振，倦怠感，そう痒等）

12 <合成抗菌剤> レボフロキサシン水和物（経口剤）（低用量製剤）

[販売名] レボフロキサシン錠100mg「科研」（シオノケミカル）他
[副作用
(重大な副作用)] QT延長, 心室頻拍（torsades de pointesを含む）

13 <合成抗菌剤> レボフロキサシン水和物（経口剤）（高用量製剤） レボフロキサシン水和物（注射剤）

[販売名] クラビット錠250mg, 同錠500mg, 同細粒10%（第一三共）
クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL, 同点滴静注500mg/20mL（第一三共）
[副作用
(重大な副作用)] QT延長, 心室頻拍（torsades de pointesを含む） : QT延長, 心室頻拍（torsades de pointesを含む） があらわれることがあるので, 観察を十分にを行い, 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。

14 <抗ウイルス剤> マラビロク

[販売名] シーエルセントリ錠150mg（ヴィーブヘルスケア）
[効能・効果に関連する使用上の注意] 「他の抗HIV薬にて十分な効果が期待できない場合, 又は忍容性に問題があると考えられる場合に限り使用すること。」
「抗HIV薬による治療経験のない成人HIV-1感染症及び小児HIV-1感染症に対する有効性及び安全性は確立していない。」を削除
小児HIV-1感染症に対しては, 本剤投与による有効性及び安全性が確立していない。
[用法・用量に関連する使用上の注意] 1回300mg, 1日2回を上回る用法・用量での有効性及び安全性は確立していない（投与経験がない）。

併用薬	本剤の用量
tipranavir/リトナビル, ネビラピン, <u>ラルテグラビル</u> , あらゆるNRTI及びenfuvirtide等のその他の併用薬	300mg 1日2回

腎機能障害（CLcr<80mL/min）があり, 強力なCYP3A4阻害剤を投与している患者では, 腎機能の低下に応じて, 次の投与間隔及び投与量を目安に投与すること。ただし, これらの投与間隔の調節に対する有効性及び安全性は確立されていないため, 患者の臨床症状等を十分に観察すること。（外国人のデータに基づく）

併用薬	クレアチンクリアランス <80mL/min
強力なCYP3A4阻害剤を併用しない時 又はtipranavir/リトナビル併用時	投与間隔の調節は必要ない <u>(300mgを12時間毎)</u>
ホスアンプレナビル/リトナビル併用時	<u>150mgを12時間毎</u>

強力なCYP3A4阻害剤の併用時： サキナビル/リトナビル併用時 ロピナビル/リトナビル，ダルナビル/リトナビル， アタザナビル/リトナビル，ケトコナゾール等	150mgを24時間毎
--	-------------

[重要な基本的注意]

健康成人を対象とした臨床試験において、本剤によると疑われるアレルギー症状を伴う肝障害が1例報告されている。また、治療歴の有無に関わらずHIV感染患者を対象とした臨床試験において、肝機能検査異常の増加や肝障害が報告されたが、グレード3及び4の肝機能検査異常の増加は認められなかった。本剤投与後に肝炎あるいは全身性アレルギー症状（そう痒性皮炎，好酸球増加，IgE上昇等）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。

重度の腎機能障害患者に、ブーストした本剤とプロテアーゼ阻害薬を併用する時は、本剤の血中濃度が上昇し、起立性低血圧を起こす危険性が高まるおそれがあるので、患者の臨床症状等を十分に観察すること。特に強力なCYP3A4阻害作用を有するプロテアーゼ阻害剤と併用する時は注意すること。

[副作用
(重大な副作用)]

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

15 <その他の化学療法剤，抗原虫剤> スルファメトキサゾール・トリメトプリム

[販売名] バクタ配合錠，同配合顆粒（塩野義製薬），バクトラミン配合錠，同配合顆粒，同注（中外製薬）他

[副作用
(重大な副作用)] **薬剤性過敏症症候群**：初期症状として発疹，発熱がみられ，さらに肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。なお，ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

<参考> 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

16 <血液製剤類> エプタコグアルファ（活性型）（遺伝子組換え）

[販売名] 注射用ノボセブン1.2mg，同4.8mg，ノボセブンHI静注用1mg，同2mg，同5mg，（ノボノルディスクファーマ）

[副作用
(重大な副作用)] **血栓塞栓症**：動脈血栓塞栓症（心筋梗塞，脳梗塞，腸管虚血等），静脈血栓塞栓症（肺塞栓症，血栓性静脈炎，深部静脈血栓症等）が起こることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。

播種性血管内凝固症候群（DIC）：播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，血小板数及びフィブリノゲン値の減少並びにFDP，D-ダイマーの増加等の凝固系検査異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

17 一般用医薬品
芍薬甘草湯

[販売名] ツムラ漢方芍薬甘草湯エキス顆粒（ツムラ）他

[相談すること] 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること
まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けること。

間質性肺炎：せきを伴い、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれる。

4

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成23年9月1日現在)

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
アザシチジン ビダーザ注射用100mg	日本新薬(株)	平成23年3月11日
フォンダバリヌクスナトリウム アリクストラ皮下注5mg, 同皮下注7.5mg	グラクソ・スミスクライ ン(株)	平成23年3月11日
ウステキヌマブ(遺伝子組換え) ステラール皮下注45mgシリンジ	ヤンセンファーマ(株)	平成23年3月14日
ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 プラザキサカプセル75mg, 同カプセル110mg	日本ベーリンガーインゲ ルハイム(株)	平成23年3月14日
ガランタミン臭化水素酸塩 レミニール錠4mg, 同錠8mg, 同錠12mg, 同OD錠4mg, 同 OD錠8mg, 同OD錠12mg, 同内用液4mg/mL	ヤンセンファーマ(株)	平成23年3月22日
エルデカルシトール エディロールカプセル0.5 μ g, 同カプセル0.75 μ g	中外製薬(株)	平成23年4月11日
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン エンセバック皮下注用	一般財団法人 化学及血清 療法研究所	平成23年4月11日
ロミプロスチム(遺伝子組換え) ロミプレート皮下注250 μ g調製用	協和発酵キリン(株)	平成23年4月13日
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン点滴静注用25mg ^{*1}	ジェンザイム・ジャパ ン(株)	平成23年4月22日
ドリベネム水和物 フィニバックス点滴用0.25g, 同キット点滴用0.25g ^{*2}	塩野義製薬(株)	平成23年4月22日
レボプロピバカイン塩酸塩 ポプスカイン0.25%注25mg/10mL, 同0.25%注シリンジ 25mg/10mL ^{*3}	丸石製薬(株)	平成23年4月22日
レパグリニド シュアポスト錠0.25mg, 同錠0.5mg	大日本住友製薬(株)	平成23年5月16日
フェブキソスタット フェブリク錠10mg, 同錠20mg, 同錠40mg	帝人ファーマ(株)	平成23年5月17日
レボノルゲストレル ノルレボ錠0.75mg	(株) そーせい	平成23年5月24日

ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド ソニアス配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業 (株)	平成23年 6月 6日
メマンチン塩酸塩 メマリー錠5mg, 同錠10mg, 同錠20mg	第一三共 (株)	平成23年 6月 8日
アダリムマブ (遺伝子組換え) ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL, 同皮下注20mgシリンジ0.4mL* ⁴	アボットジャパン (株)	平成23年 7月 1日
エルロチニブ塩酸塩 タルセバ錠25mg, 同錠100mg* ⁵	中外製薬 (株)	平成23年 7月 1日
ガバペンチン ガバペン錠200mg, 同錠300mg, 同錠400mg* ⁶	ファイザー (株)	平成23年 7月 1日
ベグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) ペガシス皮下注90 μ g, 同皮下注180 μ g* ⁷	中外製薬 (株)	平成23年 7月 1日
ラモトリギン ラミクタール錠25mg, 同錠100mg* ⁸	グラクソ・スミスクライン (株)	平成23年 7月 1日
リバビリン コベガス錠200mg* ⁹	中外製薬 (株)	平成23年 7月 1日
エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ錠15mg, 同錠30mg	第一三共 (株)	平成23年 7月19日
エリブリンメシル酸塩 ハラヴェン静注1mg	エーザイ (株)	平成23年 7月19日
トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン トラムセット配合錠	ヤンセンファーマ (株)	平成23年 7月19日
リバスチグミン イクセロンパッチ4.5mg, 同パッチ9mg, 同パッチ13.5mg, 同パッチ18mg	ノバルティスファーマ (株)	平成23年 7月19日
リバスチグミン リバスタッチパッチ4.5mg, 同パッチ9mg, 同パッチ13.5mg, 同パッチ18mg	小野薬品工業 (株)	平成23年 7月19日
エボエチン ベータ ベゴル (遺伝子組換え) ミルセラ注シリンジ25 μ g, 同注シリンジ50 μ g, 同注シリンジ75 μ g, 同注シリンジ100 μ g, 同注シリンジ150 μ g, 同注シリンジ200 μ g, 同注シリンジ250 μ g	中外製薬 (株)	平成23年 7月20日
プラミペキソール塩酸塩水和物 ミラベックスLA錠0.375mg, 同LA錠1.5mg	日本ベーリンガーインゲルハイム (株)	平成23年 7月20日
ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース グルベス配合錠	キッセイ薬品工業 (株)	平成23年 7月22日
デスフルラン スープレン吸入麻酔液	バクスター (株)	平成23年 7月29日
ブプレノルフィン ノルスバンテープ5mg, 同テープ10mg, 同テープ20mg	ムンディファーマ (株)	平成23年 8月 4日
エスシタロプラムシウ酸塩 レクサプロ錠10mg	持田製薬 (株)	平成23年 8月22日
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来) ガーダシル水性懸濁筋注, 同水性懸濁筋注シリンジ	MSD (株)	平成23年 8月26日

パンクレリパーゼ ----- リパクレオン顆粒300mg分包, 同カプセル150mg	アボットジャパン (株)	平成23年 8月30日
--	--------------	-------------

- * 1 : 効能追加された 「腎移植後の急性拒絶反応の治療」
- * 2 : 用量追加された 「1日最大用量3g」
- * 3 : 効能追加された 「伝達麻酔」
- * 4 : 効能追加された 「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎」
- * 5 : 効能追加された 「治癒切除不能な膵癌」
- * 6 : 用法追加された 「小児」
- * 7 : 効能追加された 「リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」
- * 8 : 効能追加された 「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」
- * 9 : 効能追加された 「ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善」