

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 232

目次

| | |
|-------------------------|----|
| 1. 重要な副作用等に関する情報 | 3 |
| ❶ トシリズマブ（遺伝子組換え） | 3 |
| 2. 使用上の注意の改訂について（その183） | |
| ダナパロイドナトリウム他（3件） | 8 |
| 3. 市販直後調査の対象品目一覧 | 10 |

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/>）からも入手可能です。

平成19年（2007年）1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, 2753, 2751

(Fax) 03-3508-4364

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、薬種商販売業や配置販売業の従事者も医薬関係者として、副作用等につき、報告することが求められています。

1

重要な副作用等に関する情報

平成18年12月1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、参考文献等とともに改訂の根拠となった症例の概要に関する情報を紹介いたします。

1 トシリズムブ（遺伝子組換え）

| | |
|----------|---|
| 販売名（会社名） | アクテムラ点滴静注用200（中外製薬） |
| 薬効分類等 | その他の生物学的製剤 |
| 効能効果 | キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告]

警告

感染症

本剤投与により、敗血症、肺炎等の重篤な感染症が報告されている。本剤はIL-6の作用を抑制し治療効果を得る薬剤である。IL-6は急性期反応（発熱、CRP上昇等）を誘引するサイトカインであり、本剤投与によりこれらの反応は抑制されるため、感染症に伴う症状が抑制される。そのため感染症の発見が遅れ、重篤化することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し問診を行うこと。症状が軽微であり急性期反応が認められないときでも、白血球数、好中球数の変動に注意し、感染症が疑われる場合には、胸部X線、CT等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。

[禁忌]

重篤な感染症を合併している患者

[慎重投与]

感染症を合併している患者又は感染症が疑われる患者

[重要な基本的注意]

感染症を合併している患者に本剤を投与することにより、感染症が重篤化するおそれがあるため、下記の点に留意すること。

(1) 投与開始に際しては、肺炎等の感染症の有無を確認すること。なお、キャッスルマン病の臨床症状（発熱、倦怠感、リンパ節腫脹等）は感染症の症状と類似しているため、鑑別を十分に行うこと。

(2) 感染症を合併している場合は感染症の治療を優先すること。

〈参考〉

平成17年6月（販売開始）～平成18年10月の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数・重篤な感染症：6例（うち死亡1例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：137人（平成17年11月～平成18年10月）

販売開始：平成17年 6月

症例の概要

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | 備考 |
|-----|----------|-----------------------------|--|---|------|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | |
| 1 | 女 50代 | キャッスルマン病 (糖尿病, 骨粗鬆症, 頭痛) | 390mg 27日間 (2回) 400mg 73日間 (6回) | <p>肺炎</p> <p>投与約10年前 キャッスルマン病 (Plasma Cell型) と診断。随伴症状なし。</p> <p>投与約9ヵ月前 アスペルギルス肺炎 (左肺) 発症。入院時より末梢ライン確保困難のためIVH挿入。ミカファンギンナトリウム, ポリコナゾールにて治療。キャッスルマン病に対しコハク酸プレドニゾロンナトリウムにて治療。</p> <p>投与約7ヵ月前 咳嗽, 喀痰があり, 胸部X線上, 左胸部の陰影増悪を認めたため, アスペルギルス肺炎 (左肺) 再発の疑いにて入院。喀痰培養検査: アスペルギルス (-), ツベルクリン反応: (-), ガフキー: (-), 呼吸苦, 血痰, 血液ガス低下を認める。</p> <p>投与約6ヵ月前 胸部CT施行。アスペルギルス肺炎の明らかな改善みられず。転倒し切傷, 18針縫合。輸血し, ヘモグロビン8.4g/dL。コハク酸プレドニゾロンナトリウム25mgの点滴静注にて治療。</p> <p>投与約4ヵ月前 IVH除去。コハク酸プレドニゾロンナトリウム30mgの点滴静注にて治療。</p> <p>投与約3ヵ月前 アスペルギルス肺炎の症状改善が認められないため, 他院にてアスペルギルス肺炎の開胸左上葉区域切除施行。貧血 (ヘモグロビン5.6g/dL) のため輸血するが改善せず。術前, 術後に輸血施行。その後術創は問題なく当院に再転院。</p> <p>投与約2ヵ月前 スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤経口投与開始 (投与94日後まで)。</p> <p>投与約2ヵ月前 キャッスルマン病の治療とリハビリを行う。白血球, 血小板減少, 肺炎を発症し個室隔離。抗生剤, 抗真菌剤投与。汎血球減少に対し, ステロイドパルス療法施行。徐々に回復。</p> <p>不明 白血球減少のためシクロホスファミドを中止 (開始時期不明)。</p> <p>投与45日前 コハク酸プレドニゾロンナトリウム60mgの点滴静注にて治療。</p> <p>投与約1ヵ月前 KL-6 300U/mL, β-Dグルカン8.7pg/mL。</p> <p>投与12日前 コハク酸プレドニゾロンナトリウム50mgの点滴静注にて治療 (投与3日後まで)。</p> <p>投与1日前 全身倦怠感 (Performance Status (以下, PS): 3), 食欲不振, 明け方のみ頭痛あり。</p> <p>投与開始日 本剤390mg/2週投与開始 (1回目)。心電図施行 (初回投与直前, 直後)。異常所見なし。触診により頸部, 腋窩のリンパ節は15mm×20mmであった。</p> <p>投与4日後 プレドニゾロン50mgの経口投与にて治療 (投与6日後まで)。</p> | 企業報告 |

| | |
|---------|--|
| 投与 6 日後 | 全身倦怠感 (PS : 3), 食欲不振, 明け方のみ頭痛あり。 |
| 投与 7 日後 | コハク酸プレドニゾロンナトリウム50mg→30mgまでを5mgずつ漸減法で点滴静注にて治療 (投与59日後まで)。 |
| 投与60日後 | プレドニゾロン27mgの経口投与にて治療 (投与66日後まで)。 |
| 投与67日後 | プレドニゾロン25mgの経口投与にて治療 (投与93日後まで)。 |
| 投与69日後 | 本剤400mg投与 (6 回目)。全身倦怠感 (PS : 3), 頭痛あり。この頃, 貧血改善に伴い臨床症状も改善し, リンパ節縮小。リハビリもできるようになった (膝折れのため後ろを支えながらキャスター歩行200m実施)。 |
| 投与74日後 | 介助にて入浴中, 浴室より脱衣所に移動の際に転倒し, 右上腕骨, 右大腿骨転子部骨折。左膝裂傷3cm大あり。転院し右大腿骨転子部の観血的手術を実施し, 他院に入院。その後, 全身状態が悪化。 |
| 投与84日後 | 本剤400mg投与 (7 回目)。 |
| 投与94日後 | 当院へ転院時に既に肺炎を認めていた。患者の主訴より 2 日前から肺炎の症状があった。 KL-6 264U/mL, β -Dグルカン300pg/mL以上, ニューモシスチスカリニ喀痰PCR : (-), CMV : 陰性。 肺炎がCTにて確認され, IVH挿入。 処置 : ミカファンギンナトリウム300mgを点滴 (1 週間)。 全身倦怠感 (PS : 4), 白血球減少発現 (重篤), G-CSF投与。 |
| 投与96日後 | コハク酸プレドニゾロンナトリウム50mgの点滴静注にて治療 (翌日まで)。 肺炎の処置 : 気管内挿管。KL-6 263U/mL, β -Dグルカン300pg/mL以上, ニューモシスチスカリニ喀痰PCR : (-)。 コハク酸プレドニゾロンナトリウム50mgの静注にて治療 (投与98日後まで)。 |
| 投与97日後 | KL-6 181U/mL, β -Dグルカン300pg/mL以上。 |
| 投与98日後 | 本剤投与予定日であったが, 感染症を発症していたため投与延期。 |
| 投与99日後 | コハク酸プレドニゾロンナトリウム50mgの点滴静注にて治療 (投与108日後まで)。 |
| 投与101日後 | 投与94日後のIL-6 77800pg/mLであったことから, 原疾患悪化を考慮し, 検査所見により感染症の軽快を認めたこともあり, 本剤400mg投与 (8 回目)。全身倦怠感 (PS : 4), 発熱, 寝汗, 食欲不振, 悪寒, 喘鳴, 咳嗽。肺炎に対し, ボリコナゾール200mg静脈内投与 (1 週間)。KL-6 180U/mL, β -Dグルカン300pg/mL以上, ニューモシスチスカリニ喀痰PCR : (-)。 |
| 投与105日後 | β -Dグルカン300pg/mL以上, ニューモシスチスカリニ喀痰PCR : (-)。 |
| 投与106日後 | 痰からアスペルギルスが検出された。 |
| 投与107日後 | 白血球減少が軽快。 |

投与109日後 全身状態がさらに悪化，多臓器不全を経て肺炎により死亡した。

臨床検査値

| | 投与 74日前 | 投与 1日前 | 投与 6日後 | 投与 12日後 | 投与 41日後 | 投与 55日後 | 投与 69日後 | 投与 81日後 | 投与 88日後 |
|---|------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 白血球数 (/mm ³) | — | 11440 | 15260 | 11130 | 7960 | 8400 | 10170 | 8700 | 4900 |
| 好中球 (%) | — | 80 | 84 | 78 | 57 | 70 | 71 | — | — |
| ヘモグロビン (g/dL) | — | 10.6 | 11.4 | 12.6 | 10.9 | 11.7 | 12.8 | 7.9 | 9.9 |
| 血小板数 (×10 ⁴ /mm ³) | — | 15.6 | 12.9 | 10.1 | 8.5 | 7.9 | 7.6 | 8.3 | 6.0 |
| CRP (mg/dL) | — | 2.16 | 0.13 | 0.12 | 0.04 | 0.04 | 0.03 | 0.06 | 0.03 |
| IL-6 (pg/mL) | 8.7 | — | — | 219 | — | — | — | — | — |

| | 投与 94日後 | 投与 95日後 | 投与 98日後 | 投与 100日後 | 投与 101日後 | 投与 103日後 | 投与 107日後 | 投与 108日後 |
|---|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 白血球数 (/mm ³) | 1420 | 1280 | 1140 | 1760 | 3050 | 1850 | 3890 | 3980 |
| 好中球 (%) | 13.5 | 27 | 45 | 26.2 | 28 | 13 | — | 35 |
| ヘモグロビン (g/dL) | 11.9 | 9.4 | 7.3 | 7.4 | 7.3 | 6.8 | 7.7 | 7.4 |
| 血小板数 (×10 ⁴ /mm ³) | 4.7 | 5.3 | 5 | 4.1 | 3.6 | 5.4 | 4.3 | 2.9 |
| CRP (mg/dL) | 4.79 | 10.78 | 2.25 | 0.97 | 10.73 | 6.05 | 3.73 | 5.17 |
| IL-6 (pg/mL) | 77800 | — | — | — | 13500 | — | — | — |

併用薬：コハク酸ブレドニゾロンナトリウム，ブレドニゾロン，インスリン，アレンドロン酸ナトリウム水和物，スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | 備考 |
|-----|----------|---------------------|--|--|------|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | |
| 2 | 女 30代 | キャッスルマン病 (間質性肺炎) | 480mg 126日間 (9回) 500mg 28日間 (2回) 520mg 33日間 (2回) 560mg 120日間 (9回) | 細菌性肺炎 投与約9ヵ月前 キャッスルマン病 (Plasma Cell型) と診断。 随伴症状：間質性肺炎あり 投与203日前 リンパ節腫脹確認のためCT施行。 発現部位：頸部，腹部，腋窩 鼠径部所見：短径 (10mm)，長径 (10mm) (頸部，腋窩双方において) 投与約108日前 キャッスルマン病に対しプレドニゾロン15mg を経口投与開始，アザチオプリン50mg投与開始 (以後，約4ヵ月間)。 投与20日前 プレドニゾロン30mgに増量。 投与開始日 本剤投与480mg (1回目)。発熱，寝汗，食欲 不振あり。 全身倦怠感(Performance Status (以下，PS)：1) 間質性肺炎に対し，単純X線撮影施行。 理学的所見：咳 心電図施行 (初回投与直前，直後)，異常所見 なし。 投与14日後 本剤投与480mg(2回目)。全身倦怠感(PS：0)， 症状なし。以後，プレドニゾロンを徐々に減 量しながら9回目まで投与。 投与126日後 本剤投与500mgに増量 (10回目)。プレドニゾ ロン12mg投与中。 投与154日後 本剤投与520mgに増量 (12回目)。プレドニゾ ロン9mg投与中。 投与173日後 本剤投与520mg (13回目)。プレドニゾロン 8mg投与中。 リンパ節腫脹確認のためCT施行。 | 企業報告 |

発現部位：頸部，腹部，鼠径部，腋窩
 所見：腹部は縮小，鼠径部は不変
 間質性肺炎に対し，High resolution CT施行。
 改善度：改善

投与187日後 本剤投与560mgに増量（14回目）。プレドニゾロン7mg投与中。

投与285日後 本剤投与560mg（21回目）。プレドニゾロン1mg投与中。

投与299日後 CRPの上昇は軽度，発熱もなかったが咳症状があったため画像等の検査を実施し，細菌性肺炎を認め入院。

胸部CT所見：右S9にair bronchogramを伴う浸潤影あり

胸部X線所見：右下肺野に浸潤影あり

尿中肺炎球菌抗原検査：陰性

喀痰培養：normal flora

処置：イミペネム・シラスチンナトリウム配合剤0.5g×2/日（2週間），本剤投与延期，全身倦怠感（PS：1）

随伴症状：食欲不振あり

同日，CTにてリンパ節腫脹（頸部，腹部，胸部，骨盤）確認。

所見：短径（10mm），長径（10mm）（鎖骨上窩，腋窩，縦隔はリンパ節著変なし）

投与300日後 細菌性肺炎に対し，クラリスロマイシン200mg×2/日を追加（13日間）。

投与306日後 本剤投与560mg（22回目）。咳あり。

投与312日後 胸部X線所見：右下肺野の浸潤影消失，細菌性肺炎改善

臨床検査値

| | 投与271日後 | 投与285日後 | 投与299日後 | 投与306日後 | 投与312日後 |
|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 白血球数 (/mm ³) | 6700 | 6600 | 4800 | 8100 | 7400 |
| 好中球 (%) | 51.8 | 53.5 | 47.4 | 66.5 | 63.2 |
| リンパ球 (%) | 27.0 | 27.4 | 36.4 | 17.0 | 22.3 |
| CRP (mg/dL) | 0.1 | 0.1 | 0.4 | 0.3 | 0.1 |

併用薬：プレドニゾロン，アザチオプリン

2

使用上の注意の改訂について (その183)

平成18年12月1日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「1 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、参考文献等をお知らせいたします。

1 <血液凝固阻止剤> ダナパロイドナトリウム

[販売名] オルガラン注（日本オルガノン）

[副作用
(重大な副作用)] 出血：消化管出血等の重篤な出血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減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。

<参 考> 企業報告

2 <他に分類されない代謝性医薬品> メシル酸ガベキサート

[販売名] 注射用エフオーワイ100，注射用同500（小野薬品工業）他

[副作用
(重大な副作用)] 無顆粒球症，白血球減少，血小板減少：無顆粒球症，白血球減少，血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

<参 考> 企業報告

3 <抗腫瘍性抗生物質製剤，他に分類されない治療を主目的としない医薬品> ジノスタチンスチマラマー ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（懸濁用液）

[販売名] スマンクス肝動注用4mg，同肝動注用6mg（アステラス製薬）

スマンクス肝動注用懸濁用液4mL，同肝動注用懸濁用液6mL（アステラス製薬）

[警 告]

警告

ショック，肝不全，急性腎不全及び胃穿孔，消化管出血・潰瘍等の重篤な副作用があらわれることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設において、本療法に十分な経験を持つ医師が用いること。

[重要な基本的注意]

標的とする部位以外への流入により、重篤な胃穿孔，消化管出血，胃・十二指腸潰瘍や脳梗塞，肺梗塞，肺塞栓，成人呼吸窮迫症候群，脊髄梗塞等が起こることがあるので、投与に際しては以下の点に注意すること。

[副作用
(重大な副作用)] 胃穿孔, 消化管出血・潰瘍：胃穿孔, 消化管出血, 胃・十二指腸潰瘍等 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。

〈参 考〉 企業報告

〈その他の生物学的製剤〉
4 ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)

[販 売 名] ペガシス皮下注90 μ g, 同皮下注180 μ g (中外製薬)

[副作用
(重大な副作用)] 溶血性尿毒症症候群 (HUS), 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)：血小板減少, 貧血, 腎不全を主徴とする 溶血性尿毒症症候群 (HUS), 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) があらわれることがあるので, 定期的に血液検査 (血小板, 赤血球等) 及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 企業報告

3

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成19年1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 |
|--|---------------|-------------|
| 塩酸セルトラリン ----- ジェイゾロフト錠25mg, 同錠50mg | ファイザー (株) | 平成18年7月7日 |
| ソマトロピン (遺伝子組換え) ----- ジェノトロピン5.3mg, 同注射用12mg, 同ミニクイック皮下注用0.6mg, 同ミニクイック皮下注用1.0mg, 同ミニクイック皮下注用1.4mg* ¹ | ファイザー (株) | 平成18年7月26日 |
| イヌリン ----- イヌリード注 | (株) 富士薬品 | 平成18年8月22日 |
| アレンドロン酸ナトリウム水和物 ----- フォサマック錠35mg | 萬有製薬 (株) | 平成18年9月15日 |
| アレンドロン酸ナトリウム水和物 ----- ボナロン錠35mg | 帝人ファーマ (株) | 平成18年9月15日 |
| イトラコナゾール ----- イトリゾール内用液1% | ヤンセンファーマ (株) | 平成18年9月15日 |
| テモゾロミド ----- テモダールカプセル20mg, 同カプセル100mg | シェリング・プラウ (株) | 平成18年9月15日 |
| ブデソニド ----- バルミコート吸入液0.25mg, 同液0.5mg | アストラゼネカ (株) | 平成18年9月15日 |
| エンテカビル水和物 ----- バラクルード錠0.5mg | ブリistol製薬 (有) | 平成18年9月21日 |
| 酢酸セトロレリクス ----- セトロタイド注射用0.25mg, 同注射用3mg | 日本化薬 (株) | 平成18年9月21日 |
| 塩化マンガン四水和物 ----- ボースデル内用液10 | 明治乳業 (株) | 平成18年9月25日 |

| | | |
|---|---------------------------|--|
| ガバペンチン ----- ガバペン錠200mg, 同錠300mg, 同錠400mg | ファイザー (株) | 平成18年 9 月25日 |
| 塩酸オロパタジン ----- パタノール点眼液0.1% | 日本アルコン (株) | 平成18年10月 5 日 |
| ブスルファン ----- ブスルフェクス点滴静注用60mg | 麒麟麦酒 (株) | 平成18年10月10日* ² 平成18年10月20日* ³ |
| 塩酸フェキソフェナジン ----- アレグラ錠60mg* ⁴ | サノフィ・アベンティス (株) | 平成18年10月20日 |
| 塩酸ランジオロール ----- 注射用オノアクト50 | 小野薬品工業 (株) | 平成18年10月20日 |
| モザバプタン塩酸塩 ----- フィズリン錠30mg | 大塚製薬 (株) | 平成18年10月24日 |
| インターフェロンベータ-1a (遺伝子組換え) ----- アボネックス筋注用シリンジ30 μ g | バイオジェン・アイデック ・ジャパン (株) | 平成18年11月 6 日 |
| 塩酸モキシフロキサシン ----- ベガモックス点眼液0.5% | 日本アルコン (株) | 平成18年11月 6 日 |
| 肺炎球菌ワクチン ----- ニューモバックスNP | 萬有製薬 (株) | 平成18年11月29日 |
| ボルテゾミブ ----- ベルケイド注射用 3 mg | ヤンセンファーマ (株) | 平成18年12月 1 日 |
| イトラコナゾール ----- イトリゾール注 1 % | ヤンセンファーマ (株) | 平成18年12月 6 日 |
| ロピニロール塩酸塩 ----- レキップ錠0.25mg, 同錠 1 mg, 同錠 2 mg | グラクソ・スミスクライ ン (株) | 平成18年12月 6 日 |
| ランソプラゾール ----- タケブロン静注用30mg | 武田薬品工業 (株) | 平成18年12月 7 日 |
| ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド ----- プレミネント錠 | 萬有製薬 (株) | 平成18年12月 8 日 |
| ポリドカノール ----- ポリドカスクレロール0.5%注 2 mL, 同 1 %注 2 mL, 同 3 %注 2 mL | 堺化学工業 (株) | 平成18年12月14日 |

* 1 : 効能追加された「成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る)」

* 2 : 初めに承認された成人用量

* 3 : 用法追加された「小児」

* 4 : 用法追加された「小児 (7歳以上)」