

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. 285

目次

1. ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症に係る 安全対策について	3
2. カルバマゼピンによる重症薬疹と遺伝子多型について	8
3. 重要な副作用等に関する情報	11
■ アナストロゾール	11
■ テモゾロミド	14
■ リトドリン塩酸塩（注射剤）	16
4. 使用上の注意の改訂について（その231） アトモキセチン塩酸塩他（6件）	18
5. 市販直後調査の対象品目一覧	22

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）11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	ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症に係る安全対策について	㊟	ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症（NSF）については、平成19年4月及び同年10月に使用上の注意の改訂を指示し、注意喚起を行っているところであるが、今般、副作用の報告状況及び海外における状況を評価し、平成23年9月20日付けで製造販売業者に対し使用上の注意の改訂を指示したので、その内容等について紹介する。	3
2	カルバマゼピンによる重症薬疹と遺伝子多型について	㊟	カルバマゼピン（以下、「本剤」という。）はSJS/TEN等の重症薬疹の報告件数が多い医薬品の一つである。本剤による重症薬疹発症とHLA遺伝子多型との関連性は、既に、本剤の添付文書において、漢民族における報告についての情報提供がなされているが、今般、日本人における報告を検討し、添付文書での情報提供を指示したことから、その内容等について紹介する。	8
3	アナストロゾール他（2件）	㊟ ㊞	平成23年10月25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。	11
4	アトモキセチン塩酸塩他（6件）		使用上の注意の改訂について（その231）	18
5	市販直後調査対象品目		平成23年11月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	22

㊟：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

ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症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ガドジアミド水和物 ②ガドペンテト酸ジメグルミン ③ガドキセト酸ナトリウム ④ガドテリドール ⑤ガドテル酸メグルミン	①オムニスキャン静注32%，同静注32%シリンジ5mL，同静注32%シリンジ10mL，同静注32%シリンジ15mL，同静注32%シリンジ20mL（第一三共）他 ②マグネビスト静注，同静注シリンジ（バイエル薬品）他 ③EOB・プリモビスト注シリンジ（バイエル薬品） ④プロハンス静注5mL，同静注10mL，同静注15mL，同静注20mL，同静注シリンジ13mL，同静注シリンジ17mL（ブラッコ・エーザイ） ⑤マグネスコープシリンジ，マグネスコープ静注38%シリンジ10mL，同静注38%シリンジ15mL，同静注38%シリンジ20mL（ゲルベ・ジャパン）
薬効分類等	その他の診断用薬	
効能・効果	①磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ②磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ③磁気共鳴コンピューター断層撮影における肝腫瘍の造影 ④磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影 ⑤磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影	

1. はじめに

磁気共鳴コンピューター断層撮影（以下、「MRI」という。）検査に用いられるガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis，以下、「NSF」という。）については、平成19年6月の本誌「医薬品・医療機器等安全性情報」No.237及び平成19年12月の同No.242で紹介してきた。

現在、国内で承認されているガドリニウム造影剤は、ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸ジメグルミン、ガドキセト酸ナトリウム、ガドテリドール及びガドテル酸メグルミンの5成分であるが、今般、これら5成分について副作用の報告状況、海外における状況を評価し、平成23年9月20日、製造販売業

者に対し使用上の注意の改訂を指示したので、その内容等について紹介する。

2. 腎性全身性線維症の副作用報告の状況等について

(1) 国内における状況

ガドリニウム造影剤について、各医薬品の販売開始から平成23年7月26日までの副作用報告のうち、「腎原性全身性線維症」(ICH国際医薬品用語集 (MedDRA) 日本語版) に該当するものの件数は下表のとおりであった。

	腎原性全身性線維症 (件)	うち、因果関係が否定できないと評価されたもの (件)
ガドジアミド水和物	13	12
ガドペンテト酸ジメグルミン	8	2
ガドキセト酸ナトリウム	0	0
ガドテリドール	1	0
ガドテル酸メグルミン	0	0

合計22件について因果関係を精査した結果、ガドジアミド水和物及びガドペンテト酸ジメグルミンの副作用報告のうち、それぞれ12件及び2件については医薬品とNSFとの因果関係が否定できないと評価され、これら因果関係が否定できないと評価された副作用報告の多くが、透析を要する重篤な腎障害のある患者であった。

なお、これら14件を含め、いずれの症例も平成19年の注意喚起以前にガドリニウム造影剤が投与されNSFを発症した症例であり、注意喚起が行われた以後、国内においてガドリニウム造影剤が投与され新規にNSFを発症した副作用報告はされていない。

(2) 海外における状況

ガドリニウム造影剤投与症例でのNSFに関しては、(i) 平成18年頃より海外において副作用報告が散見されていること、(ii) NSFが皮膚及び結合組織の線維化を伴うまれな疾患であり、関節の可動性障害や他の器官に影響を及ぼして死亡に至る可能性があること、(iii) 腎機能障害患者で発症していること、(iv) 確立した治療法が存在していないこと、などから、各国でNSFの発症リスクを最小化する動きがとられてきている。

欧州医薬品庁 (EMA) では、NSFの発症はガドリニウム造影剤の構造的な特性に依存するとして、ガドリニウムイオンの安定性及びNSFの症例集積等を総合的に判断した上で、各成分のNSFの発症リスクを以下のように3段階 (高リスク, 中リスク, 低リスク) に分類^{注)}しており、米国食品医薬品庁 (FDA) でも、このEMAのリスク分類に準じた形で取り扱っている。

注) EMAにおけるリスク分類

高リスク：ガドジアミド水和物、ガドペンテト酸ジメグルミン

中リスク：ガドキセト酸ナトリウム

低リスク：ガドテリドール、ガドテル酸メグルミン

(3) ガドリニウム造影剤使用に関する関連ガイドラインについて

日本医学放射線学会・日本腎臓学会による「腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン¹⁾」では、造影MRI検査にあたっての使用指針を示しており、「緊急検査などでやむを得ない場合を除き、腎機能（糸球体濾過量（Glomerular Filtration Rate, 以下、「GFR」という。))を評価すべきである。臨床的には、性別、年齢、及び血清クレアチニン値から推算GFR（推算糸球体濾過量（Estimated Glomerular Filtration Rate, 以下、「eGFR」という。))を算出して腎機能を評価することが推奨される。なお、血清クレアチニン値は、できるだけ造影MRI検査日直近のデータを使用する。」旨が明記されている。また、終末期腎障害、慢性腎不全、急性腎不全の患者については、「原則としてガドリニウム造影剤を使用せず、他の検査法で代替すべき」とされており、「やむを得ずガドリニウム造影剤を使用しなければならない場合には、NSF発症報告の多いガドリニウム造影剤の使用を避けることが望ましい」とされている。

更に、GFRが60mL/min/1.73m²以上の場合には、「ガドリニウム造影剤使用後のNSF発症の危険性が高いとする根拠は乏しい」ものの、GFRが30mL/min/1.73m²以上、60mL/min/1.73m²未満の場合には、「実際にNSF発症の報告もあり、ガドリニウム造影MRI検査による利益と危険性とを慎重に検討した上で、その使用の可否を決定する必要がある」とされている。

3. 検討結果と安全対策について

以上を踏まえ、専門家による検討を行った結果、警告欄にNSFに関する注意を設けるなど使用上の注意を改訂し、更なる注意喚起を行うことが適切と判断し、平成23年9月20日、製造販売業者に対し使用上の注意の改訂を指示したので、医療関係者においても、適正使用の推進を通じた安全確保にご協力をお願いする。

ガドジアミド水和物

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[禁忌]

重篤な腎障害のある患者〔腎性全身性線維症を起こすことがある。また、本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、腎機能低下患者では、排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある。〕

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避けること。

ガドペンテト酸ジメグルミン

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[禁忌]

重篤な腎障害のある患者〔腎性全身性線維症を起こすことがある。また、本剤の主たる排泄臓器は腎臓であり、腎機能低下患者では排泄遅延から急性腎不全等、症状が悪化するおそれがある。〕

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。
長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR (estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体ろ過値) が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避けること。

ガドキセト酸ナトリウム

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。
長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR (estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体ろ過値) が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

[重大な副作用(類薬)]

腎性全身性線維症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis : NSF) : 類薬において、重篤な腎障害のある患者への使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

ガドテリドール

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

[副作用
(重大な副作用)]

腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）：外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

ガドテル酸メグルミン

[警告]

警告

重篤な腎障害のある患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者では、十分留意すること。

[慎重投与]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者

[重要な基本的注意]

腎障害のある患者又は腎機能が低下しているおそれのある患者に本剤を投与する場合には、患者の腎機能を十分に評価した上で慎重に投与すること。

長期透析が行われている終末期腎障害、eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過値）が30mL/min/1.73m²未満の慢性腎障害、急性腎不全の患者では、ガドリニウム造影剤による腎性全身性線維症の発現のリスクが上昇することが報告されているので、本剤の投与を避け、他の検査法で代替することが望ましい。

[副作用
(重大な副作用)]

腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis：NSF）：外国において、重篤な腎障害のある患者への本剤使用後に、腎性全身性線維症を発現した症例が報告されているので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

〈参考文献〉

- 1) 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン（第2版：2009年9月2日改訂）（NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会（日本医学放射線学会・日本腎臓学会））

2

カルバマゼピンによる 重症薬疹と遺伝子多型について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	カルバマゼピン	テグレート錠100mg, 同錠200mg, 同細粒50%（ノバルティスファーマ）他
薬効分類等	抗てんかん剤, 精神神経用剤	
効能・効果	1. 精神運動発作, てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害, てんかんの痙攣発作: 強直間代発作（全般痙攣発作, 大発作） 2. 躁病, 躁うつ病の躁状態, 統合失調症の興奮状態 3. 三叉神経痛	

1. はじめに

カルバマゼピン（以下、「本剤」という。）は、昭和40年3月にてんかん及び三叉神経痛治療剤として承認され、その後、平成2年3月に「躁病, 躁うつ病の躁状態, 統合失調症の興奮状態」に対する効能・効果が追加承認されている。平成23年10月時点で、国内では後発医薬品を含めて4銘柄8製剤（販売名：テグレート錠/同細粒, カルバマゼピン錠/同細粒, テレスミン錠/同細粒, レキシシン錠/同細粒）が承認されている。テグレート錠/同細粒の国内における推定年間使用者数は約27万5千人（平成22年）とされている。

本剤は、抗生物質製剤, 解熱鎮痛消炎剤, 他の抗てんかん剤等とともに、皮膚粘膜眼症候群（SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の重症薬疹の報告件数が多い医薬品の一つである。重症薬疹は、その発生頻度は極めて低いものの、いったん発症すると重篤な転帰となり得ることから、近年、その発現を回避するための発症予測に関する研究が行われており、これらの重症薬疹の発症を予測するバイオマーカーとして、Human leukocyte antigen（HLA）の遺伝子多型が注目されている。

これまでに、漢民族を祖先に持つ患者を対象として行われたChungら¹⁾及びHungら²⁾の報告において、本剤服用後にSJS/TENを発症した例のうちほぼ全例がHLA-B*1502保有者であったことが報告され、平成20年4月に、これらの文献に基づいて、漢民族における重症薬疹発症とHLA-B*1502保有との関連性に関する情報を以下のとおり本剤の添付文書へ記載している。

[その他の注意] 漢民族（Han-Chinese）を祖先にもつ患者を対象としたレトロスペクティブな研究において、カルバマゼピンによる皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）発症例のHLA型を解析した結果、ほぼ全例がHLA-B*1502

保有者であったとの報告がある。なお、*HLA-B*1502*の保有率はフィリピン、タイ、香港、マレーシアでは15%以上、台湾では約10%、日本と韓国では1%未満である。また、日本人における皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症と*HLA-B*1502*保有の関連性については不明である。

今般、日本人における重症薬疹発症と*HLA*遺伝子多型との関連性に関する報告があったことから、検討を行い、本剤の添付文書を改訂して情報提供を行うこととしたので、その内容等について紹介する。

2. 検討状況及び情報提供について

平成23年8月末までに製造販売業者から報告された、日本人を対象とした本剤による重症薬疹と遺伝子多型に関する以下の3つの公表論文について、検討を行った。

文献 No.	著者名 参考文献 No.)	主な結果
1	Ozekiら ³⁾	<ul style="list-style-type: none"> 重症薬疹と<i>HLA-A*3101</i>との関連が示唆された <i>HLA-B*1502</i>の保有者は検出されなかった
2	Kashiwagiら ⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> 重症薬疹と<i>HLA-A*3101</i>との関連が示唆された <i>HLA-B*1502</i>の保有者は検出されなかった
3	Kaniwaら ⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> <i>HLA-B*1511</i>はSJS/TENのリスクファクターであることが示唆された <i>HLA-B*1502</i>の保有者は検出されなかった

その結果、Ozekiら³⁾により行われたゲノムワイド関連解析^{注1)}において、本剤による重症薬疹発症と*HLA-A*3101*保有との関連性が示唆され、また、候補遺伝子アプローチ^{注2)}を用いたKashiwagiら⁴⁾の報告においても同様の結果が示唆されており、異なるグループの異なる試験方法によって再現性が認められた。更に、Ozekiら³⁾により報告されている、日本人では*HLA-B*1502*の保有者が認められなかったことについては、Kashiwagiら⁴⁾又はKaniwaら⁵⁾の報告においても同様であった。

注1) 全ゲノム領域の各多型に対し病気の原因遺伝子や多型を見出す手法

注2) ターゲットとした遺伝子のみを研究する手法

これらを踏まえ、専門家による検討を行った結果、日本人における本剤による重症薬疹発症と遺伝子多型との関連性に関する新たな情報提供が必要と考え、平成23年9月20日に、製造販売業者に対し、以下のとおり本剤の添付文書の使用上の注意の改訂を行うよう指示した（下線部改訂部分）。

なお、平成23年11月4日現在、日本人での*HLA-A*3101*アレルの頻度は0.071-0.120、*HLA-B*1502*アレルの頻度は0.001とされている⁶⁾。

[その他の注意] 日本人を対象としたレトロスペクティブなゲノムワイド関連解析において、本剤による皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び過敏症候群等の重症薬疹発症例のうち、*HLA-A*3101*保有者は58%（45/77）であり、重症薬疹を発症しなかった

集団のHLA-A*3101保有者は13% (54/420) であったとの報告がある。³⁾

漢民族 (Han-Chinese) を祖先にもつ患者を対象とした研究では、本剤による皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症発症例のうち、ほぼ全例がHLA-B*1502保有者であったとの報告がある。一方、日本人を対象とした研究において本剤による重症薬疹発症例とHLA-B*1502保有との明らかな関連性は示唆されていない。³⁾

なお、HLA-B*1502アレルの頻度は漢民族では0.019-0.124, 日本人では0.001との報告がある。⁶⁾

3. 重篤副作用の発症関連因子の解析研究について

医薬品による重篤な副作用と遺伝子多型との関連については、国立医薬品食品衛生研究所において、平成18年度より、皮膚障害であるSJS/TENの発症に関連する因子の解析研究⁷⁾が行われており、また、平成21年度からは横紋筋融解症⁸⁾、平成23年度からは間質性肺疾患についても同様に、発症に係するバイオマーカーの探索研究が開始されている。

これらの研究においては、対象とする重篤副作用が「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度⁹⁾」により医療機関から直接、又は、製造販売業者を通じて報告された際に、報告医療機関に対して研究への協力を個別にお願いしている。

これらの副作用の発現頻度は低いが致命的となるおそれがあることからその発生予測が可能となることは重要であり、また、前述のように、民族により異なる発症関連因子が報告されていることから、発生予測に有用な解析結果を得るためには、日本人におけるこれらの副作用の発現例の情報収集が非常に重要である。

医療関係者におかれては、医薬品の使用後に「SJS/TEN」、「横紋筋融解症」又は「間質性肺疾患」を発症した症例が認められた場合には、厚生労働省又は被疑薬の製造販売業者へ情報提供いただくとともに、本研究へのご協力もよろしくお願いしたい。

〈参考文献〉

- 1) Chung, W. H. et al. : Nature 428 (6982) , 486, 2004
- 2) Hung, S. I. et al. : Pharmacogenet. Genomics 16 (4) , 297-306, 2006
- 3) Ozeki, T. et al. : Hum Mol Genet. 20 (5) , 1034-1041, 2011
- 4) Kashiwagi, M. et al. J Dermatol. 35 (10) , 683-685, 2008
- 5) Kaniwa, N. et al. : Epilepsia. 51 (12) , 2461-2465, 2010
- 6) Middleton, D. et al. : Tissue Antigens 61 (5) , 403-407, 2003
The Allele Frequency Net Database
<http://www.allelefrequencies.net/>
- 7) http://www.nihs.go.jp/mss/MSS%20folder/JSCAR/jscar_index.html
- 8) <http://www.nihs.go.jp/mss/myo/index-1.html>
- 9) <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>

3

重要な副作用等に関する情報

平成23年10月25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 アナストロゾール

販売名（会社名）	アリミデックス錠1mg（アストラゼネカ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	閉経後乳癌

《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：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。

血栓塞栓症：深部静脈血栓症、肺塞栓症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するなど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7月24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：2例（うち死亡0例）
- ・血栓塞栓症：1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10万人（平成23年）

販売開始：平成13年2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	乳癌 (高血圧)	1mg 約2年5ヵ	間質性肺炎 乳癌手術。左乳房部分切除。

月間	<p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>投与2年4ヵ月後 間質性肺炎を発症。CTで両側肺野に間質影あり。 (発現日) <間質性肺炎に対する診断> 診断方法：X線，CT 診断した際に鑑別を要した疾患：ウイルス性肺炎，細菌性肺炎，肺水腫，心不全 ステロイド治療：奏効（プレドニゾロン10～20mg/日）</p> <p>投与2年5ヵ月後 外科定期受診の際に上記を指摘され，呼吸器内科受診。本 (投与中止日) 剤投与中止。</p> <p>中止5日後 乾性咳，湿性咳，ラ音あり。</p> <p>中止7日後 入院。</p> <p>中止9日後 X線で改善なし。</p> <p>中止10日後 プレドニゾロン10mg投与開始。</p> <p>中止12日後 DLST：本剤，オルメサルタンメドキシミル（+）のため 内服全て中止。乾性咳，湿性咳，ラ音あり。</p> <p>中止14日後 間質性肺炎は未回復。</p> <p>中止19日後 乾性咳，湿性咳，ラ音あり。</p> <p>中止26日後 ラ音あり。</p>
----	--

臨床検査値

	投与 約2年 3ヵ月後	投与2年 5ヵ月後 (投与中止日)	中止 5日後	中止 9日後	中止 12日後	中止 19日後	中止 26日後
総蛋白 (g/dL)	7.2	6.8	6.9	6.4	6.4	—	—
BUN (mg/dL)	15	12	13	15	16	—	—
血清クレアチニン (mg/dL)	0.48	0.51	0.56	0.58	0.53	—	—
尿酸 (mg/dL)	3.9	—	—	—	—	—	—
総コレステロール (mg/dL)	—	225	215	208	202	—	—
LDL-コレステロール (mg/dL)	110	133	—	—	—	—	—
HDL-コレステロール (mg/dL)	—	85	—	—	—	—	—
トリグリセライド (mg/dL)	95	70	—	—	—	—	—
ZTT (U)	9.4	—	—	—	—	—	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.6	0.8	0.7	1.0	0.8	—	—
AST (GOT) (IU/L)	19	19	18	18	15	—	—
ALT (GPT) (IU/L)	12	13	11	13	10	—	—
Al-P (IU/L)	261	265	264	219	213	—	—
LDH (IU/L)	220	222	231	176	187	—	—
コリンエステラーゼ (ChE) (IU/L)	221	—	—	—	—	—	—
γ-GTP (IU/L)	14	—	—	—	—	—	—
CPK (IU/L)	70	—	—	—	34	—	—
アミラーゼ (IU/L)	118	—	—	—	—	—	—
Na (mEq/L)	144	142	141	142	141	—	—
K (mEq/L)	4.5	4.5	4.1	4.1	4.0	—	—
Cl (mEq/L)	106	104	104	105	104	—	—
Ca (mg/dL)	10.2	—	—	—	—	—	—
血糖 (mg/dL)	—	97	96	96	87	—	—
アルブミン (g/dL)	4.0	4.0	4.0	3.9	3.8	—	—
乳糜	—	(-)	(-)	(-)	(-)	—	—
溶血	—	(-)	(-)	(-)	(-)	—	—
KL-6 (U/mL)	—	823	—	—	—	—	—
リウマチ因子定量 (IU/mL)	—	4	—	—	—	—	—
CRP (mg/dL)	—	0.75	0.22	0.12	0.08	—	—
IgG (mg/dL)	—	1352	—	—	—	—	—
IgE (IU/mL)	—	17	—	—	—	—	—
抗核抗体 (倍)	—	40	—	—	—	—	—
β-D-グルカン (pg/mL)	—	<5.0	—	—	—	—	—
甲状腺刺激ホルモン (TSH) (μIU/mL)	1.209	—	—	—	—	—	—
遊離サイロキシシン (FT ₄) (ng/dL)	1.28	—	—	—	—	—	—
遊離トリヨードサイロニン (FT ₃) (pg/mL)	3.1	—	—	—	—	—	—

サイログロブリン (ng/mL)	160.5	—	—	—	—	—	—
CEA (ng/mL)	2.2	—	—	—	—	—	—
CA15-3 (U/mL)	8.8	—	—	—	—	—	—
白血球数 (/mm ³)	4300	3700	4000	3300	4700	—	—
好酸球 (%)	3.5	4.5	4.7	6.0	3.2	—	—
好塩基球 (%)	1.2	1.1	0.7	1.5	0.8	—	—
リンパ球 (%)	30.4	36.8	37.1	39.9	40.4	—	—
単球 (%)	6.5	6.9	12.4	8.4	6.3	—	—
好中球 (%)	58.4	50.7	45.1	44.2	49.3	—	—
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	385	402	370	399	388	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	11.8	12.3	11.4	12.3	11.8	—	—
ヘマトクリット (%)	37.3	37.7	34.2	37.2	36.2	—	—
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	25.8	26.1	26.6	25.8	24.9	—	—
MCV (fL)	97	93	92	93	93	—	—
MCH (pg)	30.6	30.6	30.8	30.8	30.4	—	—
MCHC (%)	31.6	32.6	33.3	33.1	32.6	—	—
HbA _{1c} (%)	—	5.4	—	—	—	—	—
I CTP (ng/mL)	5.1	—	—	—	—	—	—
SP-A (ng/mL)	—	—	115.6	—	—	—	—
PS	—	—	1	—	—	—	—
体重 (kg)	—	—	53	—	—	—	—
血圧 (mmHg)	—	—	152/78	—	113/64	130/72	126/62
脈拍 (回/分)	—	—	88	—	74	74	80
最高体温 (°C)	—	—	36.4	—	36.8	36.6	36.4

投与開始前 【胸部X線】：(肺野縮小) なし

投与2年4ヵ月後 【胸部CT】：両側肺野に間質影あり。(陰影分布) 両側性/下肺野/胸膜下, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

投与中止日 【DLST】 小青竜湯：疑陽性, 本剤：(+), オルメサルタンメドキシミル：(+), 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影), 【胸部CT】：(陰影分布) 両側性/下肺野/胸膜下, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

中止5日後 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

中止9日後 【胸部X線】：改善なし

中止12日後 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

中止19日後 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

中止26日後 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

併用薬：オルメサルタンメドキシミル, アレンドロン酸ナトリウム水和物, 小青竜湯, メナテトレノン, アルファカルシドール

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 70代	乳癌 (糖尿病, 高血圧, 高脂血症)	1mg 884日間 (=約2年 5ヵ月間)	<p>門脈血栓症, 腸間膜静脈血栓症</p> <p>投与36日前 左乳癌にて手術。 手術所見：T₁N₀M_x, Stage1 病理診断：ER (+), PGR (+), HER2 (-)</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>投与880日後 肝障害, 高カリウム血症, 白血球増加, 高血糖にて入院。 (発現日) その後, 嘔吐, 腹痛あり。 門脈・上腸間膜静脈血栓症, 小腸壊死発現。</p> <p>投与883日後 転院。CTにて上記診断により緊急手術。本剤投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止1日後 ダルテパリンナトリウム投与開始。</p> <p>中止12日後 CT施行し, 血栓縮小を確認。ワルファリンカリウム投与開始。</p> <p>中止16日後 退院。門脈・上腸間膜静脈血栓症, 小腸壊死軽快。</p>

臨床検査値

	投与 42日前	投与 224日後	投与 336日後	投与 497日後	投与 735日後	投与 868日後	投与 877日後	投与883日後 (投与中止日)	
								昼	夕方
総ビリルビン (mg/dL)	0.30	0.39	0.24	0.41	0.36	0.39	0.81	0.60	0.58
直接ビリルビン (mg/dL)	0.02	0.04	0.02	0.04	0.05	0.05	0.10	0.10	0.12
AST (GOT) (IU/L)	20	24	17	33	21	40	52	17	17
ALT (GPT) (IU/L)	23	32	20	50	22	117	108	26	23
血糖 (mg/dL)	261	181	285	168	360	235	300	438	390
血清クレアチニン (mg/dL)	0.9	0.9	1.0	0.9	1.0	1.3	1.2	1.2	1.0
BUN (mg/dL)	20.8	18.7	20.7	22.2	23.2	25.4	24.8	26.4	25.0
総コレステロール (mg/dL)	166	141	171	141	152	155	167	117	94
トリグリセライド (mg/dL)	245	193	253	118	183	192	84	—	62
CRP (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	10.4	15.0
白血球数 (/mm ³)	9100	11400	10900	10700	12200	11300	15200	36500	33800
顆粒球 (%)	—	—	—	—	—	—	69	95	—
リンパ球 (%)	—	—	—	—	—	—	21	2	—
単球 (%)	—	—	—	—	—	—	8	3	—
好酸球 (%)	—	—	—	—	—	—	2	—	—
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	403	389	423	398	467	457	462	505	460
ヘモグロビン (g/dL)	12.3	11.7	12.9	12.2	14.2	13.9	14.1	15.3	14.0
ヘマトクリット (%)	37.6	35.6	38.7	36.3	42.9	42.7	42.7	46.1	41.5
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	34.8	35.4	35.1	37.2	41.9	41.0	29.5	21.9	23.8
出血時間 (min)	2.0	—	—	—	—	—	—	—	—
APTT (sec)	32.2	—	—	—	—	—	—	34.2	—
PT (sec)	10.1	—	—	—	—	—	—	14.3	—
PT INR (INR)	0.85	—	—	—	—	—	—	1.21	—
フィブリノーゲン (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	229	—
D-ダイマー (μg/mL)	—	—	—	—	—	—	—	5.2	—

併用薬：グリメピリド，ヒューマンモノコンポーネントインスリン，カンデサルタンシレキセチル，アトルバスタチンカルシウム水和物

2 テモゾロミド

販売名 (会社名)	テモダールカプセル20mg, 同カプセル100mg, 同点滴静注用100mg (MSD)
薬効分類等	アルキル化剤
効能・効果	悪性神経腫腫

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[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) : 中毒性表皮壊死融解症, 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投与を中止し, 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9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

- ・中毒性表皮壊死融解症 : 1例 (うち死亡0例)
- ・皮膚粘膜眼症候群 : 2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3800人 (平成23年)

販売開始：平成18年9月（カプセル剤）

平成22年5月（注射剤）

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	男 50代	悪性神経膠腫 (なし)	120mg 42日間	<p>全身性中毒性表皮壊死症</p> <p>投与12日前 デキサメタゾン投与開始。</p> <p>投与開始日 本剤＋放射線療法開始（2Gy×30回）。本剤投与開始時の患者のPerformance Status：1。</p> <p>投与42日目（投与終了日） 皮膚症状なく本剤投与終了。</p> <p>終了1日後 当初，胸腹部～背部に3mmほどの暗赤色調の融合傾向のない丘疹が対称性に散在。痒みも出現する。膨疹ではなかった。薬疹を疑いスルファメトキサゾール・トリメトプリム，ランソプラゾール中止。</p> <p>終了4日後 発熱はないが，悪寒を訴える。薬疹は首，体幹，腕，大腿部に広がり，十全大補湯も中止。</p> <p>終了7日後 本剤が最も疑わしいとしてランソプラゾール，十全大補湯再開し，軟膏処置。</p> <p>終了8日後 放射線療法終了。</p> <p>終了9日後 背部で表皮剥離に進展。皮膚科にて全身性中毒性表皮壊死症と診断された。皮膚所見：水疱・びらん，ニコルスキー現象あり。粘膜所見はなし。ステロイドパルス（メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム1回1000mg/day）で3日間治療後，プレドニゾン注射40mgを3日，その後20mgを9日で皮膚科治療終了。</p> <p>終了14日後 DLST検査陽性（最大SI：4.5，最大反応値（CPM）：708）。</p> <p>終了20日後頃 全身網目状の発赤疹があるが，消退傾向みられ，痒み等の自覚症状も軽快。</p> <p>感染の有無：単純ヘルペスウイルスなし，マイコプラズマなし。多臓器障害の発現なし。</p>	
併用薬：グラニセトロン塩酸塩，濃グリセリン・果糖配合剤，維持液，ランソプラゾール，十全大補湯，デキサメタゾン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤，ヘパリンナトリウム					

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	脳新生物 (頭蓋内動脈瘤)	100mg 5日間	<p>Stevens-Johnson症候群</p> <p>投与15日前 開頭腫瘍摘出術施行。</p> <p>投与14日前 フェニトイン投与開始。</p> <p>投与開始日 本剤＋放射線療法開始。</p> <p>投与5日目 左頬部～下顎にかけて赤色皮疹（掻痒感伴う）。口唇部にヘルペス疹を疑う。また，口唇は腫脹し，両側眼脂あり。帯状疱疹も考え，アシクロビル点滴とグリチルリチン製剤を投与。</p> <p>投与6日目（投与中止日） 眼科及び皮膚科を受診。Stevens-Johnson症候群を疑われ，本剤とフェニトイン内服は中止。ステロイドパルス療法を3日間行った（その後は漸減）。この時，眼瞼結膜，口唇，硬口蓋にびらんと，全身に赤色丘疹拡大していた。ステロイド投与前の本剤とフェニトインに対するDLST結果は2</p>	

			中止2日後 全身に水疱が散在。 中止8日後 顔面皮疹軽快。 中止23日後 足趾爪脱落。 中止30日後 Stevens-Johnson症候群は軽快。
併用薬：フェニトイン			

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	男 60代	多形性神経膠 芽細胞腫 (高血圧)	120mg 10日間	Stevens-Johnson症候群 投与14日前 フェニトイン，ランソプラゾール投与開始。 投与開始日 本剤投与開始。 投与6日目 本剤+放射線療法開始。 投与8日目 ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン投与開始。 投与9日目 ジフェニドール塩酸塩，ミルナシプラン塩酸塩投与開始。 夜より咽頭痛が出現。 投与10日目 全身の皮疹出現。眼瞼結膜，眼球結膜の充血。口腔内の疼痛， (投与中止日) 浮腫，発赤，陰部の紅斑，全身に粟粒大の紅斑，紅色丘疹 多発。体温38.9℃。以上からStevens-Johnson症候群と診断 し，1ヵ月以内に始めた本剤を含む薬剤を投与中止し，プレ ドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（60mg/日）を 開始した。放射線療法は継続中。 Stevens-Johnson症候群は未回復。プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウムは漸減し，投与継続中。
併用薬：フェニトイン，ランソプラゾール，ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン配合剤，ジフェニドール塩酸塩，ミルナシプラン塩酸塩				

3 リトドリン塩酸塩（注射剤）

販売名（会社名）	ウテメリン注50mg（キッセイ薬品工業） ウテメナール点滴静注液50mg（エール薬品） ウテロトップ点滴静注液50mg（共立製薬） ウテロン点滴静注液50mg（サンド） ピロスデン静注液50mg（大洋薬品工業） リトドール点滴静注50mg（アイロム製薬） リトドリン点滴静注50mg「PP」（ポーラファルマ） リメトラーク点滴静注液50mg（富士製薬工業） リンドルフ点滴静注50mg（日医工ファーマ） ルテオニン点滴静注用50mg（あすか製薬）
薬効分類等	その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬
効能・効果	緊急に治療を必要とする切迫流・早産

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 胎児に心不全，頻脈，不整脈があらわれることがある。また，新生児に腸閉塞，心不全，可逆的な心室中隔壁の肥大，低血糖症，頻脈，腎機能障害があらわれることがある。

[副作用（重大な副作用）] 胎児及び新生児における心不全：胎児及び新生児に心不全があらわれることがあり，特に2週間以上の投与例で心不全を認めた報告がある。胎児期から心拡大等の心不全徴候に留意し，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7月26日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・胎児及び新生児における心不全：4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15万人（平成23年）

販売開始：昭和61年8月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 日齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 1日	母体切迫早産 (なし)	(経胎盤) 73～180 μ g/ min 40日間	心拡大, 心機能障害 【母体経過】 投与開始日 切迫早産に対し, 本剤120 μ g/min投与開始。 (妊娠30週6日) 投与4～39日目 本剤133～180 μ g/minにて増減。 投与40日目 朝, 本剤73 μ g/minに減量。 (妊娠36週3日) 3時間後, 本剤投与終了。 約6時間半後, 正常分娩にて児を娩出。 分娩時異常所見：なし 【新生児経過】 出生時所見 女児, 体重2980g, 身長49.4cm Apgar score 1分後8点, 5分後9点 生後1日目 出生後2時間の心エコーにて心拡大 (LVIDd: 1.81cm), (投与終了日) 心機能障害 (EF: 52.6%), 僧帽弁逆流症中等度あり。酸素経鼻投与開始。 生後2日目 経皮的極細中心静脈カテーテル留置。低カルシウム血症に 対しグルコン酸カルシウム水和物注射液持続投与開始。 生後4日目 EF: 65.8%。酸素投与終了。 生後7日目 グルコン酸カルシウム水和物注射液投与終了。 生後9日目 低カルシウム血症回復。 生後12日目 僧帽弁逆流症消失。 生後15日目 心拡大, 心機能障害回復。 (終了14日後)

臨床検査値

		生後 1日目 (投与終了日)	生後 2日目	生後 3日目	生後 4日目	生後 5日目	生後 7日目	生後 9日目	生後 12日目	生後 15日目
Ca (mg/dL)	1回目	—	6.6	7.1	8.9	9.6	—	9.7	10.3	—
	2回目	—	—	8.1	—	—	—	—	—	—
Mg (mg/dL)		—	1.9	2.1	2.3	—	—	2.3	2.0	—
P (mg/dL)		—	5.3	5.4	6.2	—	—	6.7	7.0	—
NT-proBNP (pg/mL)		—	52244	—	10259	—	—	2696	1397	—
PTH-INT (pg/mL)		—	—	44	—	—	—	—	—	—
dBP (mmHg)		36	29	37	47	—	41	34	22	32
sBP (mmHg)		64	62	61	65	—	67	63	60	61
HR (/min)		137	125	114	115	—	142	135	139	138

併用薬 (母体): ピフィズス菌製剤, ウリナスタチン, メトロニダゾール, 酸化マグネシウム, 酢酸リンゲル液 (ブドウ糖加), アンピシリンナトリウム

4

使用上の注意の改訂について (その231)

平成23年10月25日及び11月8日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「3 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> アトモキシチン塩酸塩

[販売名] ストラテラカプセル5mg, 同カプセル10mg, 同カプセル25mg (日本イーライリリー)

[禁忌]

重篤な心血管障害のある患者

[重要な基本的注意]

心血管系に対する影響を観察するため、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に、血圧及び心拍数（脈拍数）を測定すること。

本剤は血圧又は心拍数に影響を与えることがあるので、本剤を心血管障害のある患者に投与する際は、循環器を専門とする医師に相談するなど、慎重に投与の可否を検討すること。また、患者の心疾患に関する病歴、突然死や重篤な心疾患に関する家族歴等から、心臓に重篤ではないが異常が認められる、若しくはその可能性が示唆される患者に対して本剤の投与を検討する場合には、投与開始前に心電図検査等により心血管系の状態を評価すること。

2 <その他の腫瘍用薬> ダサチニブ水和物

[販売名] スプリセル錠20mg, 同錠50mg (ブリストル・マイヤーズ)

[副作用
(重大な副作用)]

肺動脈性肺高血圧症：肺動脈性肺高血圧症があらわれることがあり、本剤を長期にわたり投与した際に発現した例も報告されている。観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、適切な処置を行うこと。

3 <他に分類されない治療を主目的としない医薬品> バレニクリン酒石酸塩

[販売名] チャンピックス錠0.5mg, 同錠1mg (ファイザー)

[その他の注意]

海外で実施された心血管疾患を有する患者703例を対象とした本剤の有効性評価のためのランダム化二重盲検比較試験において、心血管イベントの発生割合は本剤投与群では7.1% (25/353)、プラセボ投与群では5.7% (20/350) [リスク差:1.4%, 95%信頼区間 -2.3%～5.0%]であったとの報告がある。また、安全性メタ解析において、心血管イベントの発生割合は本

剤投与群では1.06% (52/4908), プラセボ投与群では0.82% (27/3308) [Petoオッズ比1.72, 95%信頼区間 1.09 ~ 2.71] であったとの報告がある。

〈参 考〉 Rigotti, N. A., et al. : Circulation 2010 ; 121 : 221-229
Singh, S., et al. : CMAJ 2011 ; 183 (12) : 1359-1366

4 〈他に分類されない代謝性医薬品〉 ゾレドロン酸水和物 パミドロン酸二ナトリウム水和物

[販 売 名] ズメタ点滴静注用4mg (ノバルティスファーマ)
アレディア点滴静注用15mg, 同点滴静注用30mg (ノバルティスファーマ) 他

[重要な基本的注意] 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には、できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性の大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起る数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。

[副作用 (重大な副作用)] 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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など、適切な処置を行うこと。

5 〈他に分類されない代謝性医薬品〉 アレンドロン酸ナトリウム水和物 (経口剤) エチドロン酸二ナトリウム リセドロン酸ナトリウム水和物

[販 売 名] フォサマック錠5, 同錠35mg (MSD), ボナロン錠5mg, 同錠35mg (帝人ファーマ) 他
ダイドロネル錠200 (大日本住友製薬)
アクトネル錠2.5mg, 同錠17.5mg (味の素製薬), ベネット錠2.5mg, 同錠17.5mg (武田薬品工業) 他

[重要な基本的注意] 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コ

ルチコステロイド治療，放射線療法，口腔の不衛生，歯科処置の既往等が知られている。
本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し，必要に応じて，患者に対し適切な歯科検査を受け，侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。

また，口腔内を清潔に保つこと，定期的な歯科検査を受けること，歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し，異常が認められた場合には，直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において，非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では，完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから，このような症状が認められた場合には，X線検査等を行い，適切な処置を行うこと。また，両側性の骨折が生じる可能性があることから，片側で非定型骨折が起きた場合には，反対側の大腿骨の症状等を確認し，X線検査を行うなど，慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等，特徴的な画像所見がみられており，そのような場合には適切な処置を行うこと。

[副作用
(重大な副作用)]

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので，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〉 アレンドロン酸ナトリウム水和物（注射剤）

[販売名] テイロック注射液5mg，同注射液10mg（帝人ファーマ）

[重要な基本的注意]

本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において，顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては，悪性腫瘍，化学療法，コルチコステロイド治療，放射線療法，口腔の不衛生，歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し，必要に応じて，患者に対し適切な歯科検査を受け，侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に歯科処置が必要になった場合には，できる限り非侵襲的な歯科処置を受けるよう指導すること。また，口腔内を清潔に保つこと，定期的な歯科検査を受けること，歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し，異常が認められた場合には，直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

7 〈他に分類されない代謝性医薬品〉 ミノドロン酸水和物

[販売名] ボノテオ錠1mg，同錠50mg（アステラス製薬），リカルボン錠1mg，同錠50mg（小野薬品工業）

[重要な基本的注意]

本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において，顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては，悪性腫瘍，化学療法，コルチコステロイド治療，放射線療法，口腔の不衛生，歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与開始前は口腔内の管理状態を確認し，必要に応じて，患者に対し適切な歯科検査を受け，侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくよう指導すること。本剤投与中に侵襲的な歯科処置が必要になった場合には本剤の休薬等を考慮すること。

また、口腔内を清潔に保つこと、定期的な歯科検査を受けること、歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知して侵襲的な歯科処置はできる限り避けることなどを患者に十分説明し、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科を受診するように指導すること。

ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折が発現したとの報告がある。これらの報告では、完全骨折が起こる数週間から数ヵ月前に大腿部や鼠径部等において前駆痛が認められている報告もあることから、このような症状が認められた場合には、X線検査等を行い、適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で非定型骨折が起きた場合には、反対側の大腿骨の症状等を確認し、X線検査を行うなど、慎重に観察すること。X線検査時には骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられており、そのような場合には適切な処置を行うこと。

[副作用
(重大な副作用)]

顎骨壊死・顎骨骨髓炎：顎骨壊死・顎骨骨髓炎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など、適切な処置を行うこと。

大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折：大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折を生じることがあるので、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など、適切な処置を行うこと。

5

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成23年11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
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 フェブリック錠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 ^{*1}	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 ^{*2}	中外製薬(株)	平成23年7月1日
ガバベンチン ガバベン錠200mg, 同錠300mg, 同錠400mg, 同シロップ5% ^{*3}	ファイザー(株)	平成23年7月1日
ペ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90μg, 同皮下注180μg	中外製薬(株)	平成23年7月1日 ^{*4} 平成23年9月26日 ^{*5}
ラモトリギン ラミクターール錠25mg, 同錠100mg ^{*6}	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 ^{*7}	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
エポエチン ベータ ペゴル (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
プラミベ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 ----- スーブレン吸入麻酔液	バクスター(株)	平成23年7月29日
ブプレノルフィン ----- ノルスパンテープ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ュウ酸塩 ----- レキサプロ錠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 ----- リバクレオン顆粒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
ボリノスタット ----- ゾリンザカプセル100mg	MSD(株)	平成23年9月14日
エソメプラゾールマグネシウム水和物 ----- ネキシウムカプセル10mg, 同カプセル20mg	アストラゼネカ(株)	平成23年9月15日
ランジオロール塩酸塩 ----- コアベータ静注用12.5mg	小野薬品工業(株)	平成23年9月15日
リナグリプチン ----- トラゼンタ錠5mg	日本ベーリンガーインゲ ルハイム(株)	平成23年9月15日
ゴリムマブ(遺伝子組換え) ----- シンボニー皮下注50mgシリンジ	ヤンセンファーマ(株)	平成23年9月16日
ミノドロン酸水和物 ----- ボノテオ錠50mg	アステラス製薬(株)	平成23年9月16日
ミノドロン酸水和物 ----- リカルボン錠50mg	小野薬品工業(株)	平成23年9月16日
ミラベグロン ----- ベタニス錠25mg, 同錠50mg	アステラス製薬(株)	平成23年9月16日
アログリプチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩 ----- リオベル配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業(株)	平成23年9月20日
インダカテロールマレイン酸塩 ----- オンブレス吸入用カプセル150 μ g	ノバルティスファーマ (株)	平成23年9月20日
ダプトマイシン ----- キュビシン静注用350mg	MSD(株)	平成23年9月22日

イトラコナゾール ----- イトリゾール内用液1% ^{*8}	ヤンセンファーマ（株）	平成23年9月26日
ベバシズマブ（遺伝子組換え） ----- アバチン点滴静注用100mg/4mL，同点滴静注用 400mg/16mL ^{*9}	中外製薬（株）	平成23年9月26日

- * 1：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」
- * 2：効能追加された「治癒切除不能な膵癌」
- * 3：用法追加された「小児」
- * 4：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」
- * 5：効能追加された「B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善」
- * 6：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」
- * 7：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」
- * 8：効能追加された「アスペルギルス属，クリプトコックス属，プラストミセス属，ヒストプラズマ属による真菌感染症（真菌血症，呼吸器真菌症，消化器真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎，プラストミセス症，ヒストプラズマ症）」，「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」及び「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」
- * 9：効能追加された「手術不能又は再発乳癌」