

各科診療科長
各科診療科副科長
各医局長 殿
各看護師長

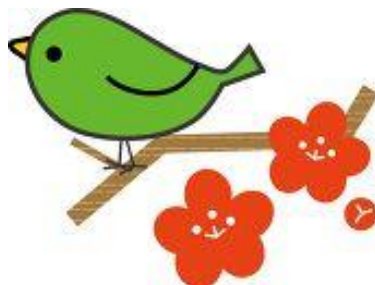
Drug Information News

平成23年3月22日

NO.213

目次

【1】 医薬品・医療機器等安全性情報NO.277	
*ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え) の安全対策について	P1
*重要な副作用等に関する情報	P8
*使用上の注意の改訂について	P11
【2】 添付文書の改訂(メーカー通知より)	P15
【3】 市販直後調査対象品目(院内採用薬)	P30
【4】 Q&A(点眼剤について)	P32
【5】 医療安全情報(インシデント事例からの注意喚起)	P35
【6】 医薬品に関わる医療安全情報	P37



薬剤部HP (<http://www.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D I 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.277

*詳細は厚生労働省 HP http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI277.pdf

1 ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え）の安全対策について

成分名 販売名(会社名)	成分名	販売名(会社名)
	ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)	マイロターゲット点滴静注用 5mg【患限】(ファイザー)
薬効分類等	抗腫瘍性抗生物質製剤	
効能・効果	再発又は難治性の CD33 陽性の急性骨髄性白血病	

1.はじめに

ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)は、ヒト化抗 CD33 抗体(ゲムツズマブ)に、カリケアマイシン誘導体を結合した抗悪性腫瘍剤である。本邦では、平成 17 年 7 月に、他の再寛解導入療法の適応がない再発又は難治性の CD33 抗原陽性の急性骨髄性白血病(AML)患者に対し、本剤単独で用いる治療薬として承認され、平成 17 年 9 月の販売開始から平成 22 年 6 月までに約 3000 名の患者に使用されてきた¹⁾。

米国においても、「細胞傷害性化学療法に適応とならない 60 歳以上の初回再発 CD33 抗原陽性の AML 患者」に対し、本剤単独で用いる治療薬として、平成 12 年 5 月に迅速承認され、米国食品医薬品局(FDA)は本剤の承認に際し、製造販売後に本剤の臨床的有用性を確認するための臨床試験を実施することを企業に要求していた。

その後米国においては、本剤の臨床的有用性に関し、Southwest Oncology Group(SWOG)が、未治療の CD33 抗原陽性の AML 患者を対象として、標準的な寛解導入療法に本剤を併用した群及び地固め療法後に本剤を追加投与した群について試験(S0106 試験)を実施してきたが、平成 21 年 12 月に本剤の臨床的有用性が示されないとする試験結果が公表された²⁾。

米ファイザー社は、FDA から要求されていた臨床的有用性を確認するための製造販売後臨床試験として、この S0106 試験を活用することとしていたが、臨床的有用性が示されないとする結果が得られたことから、平成 22 年 6 月 21 日、本剤の承認を自主的に取り下げることを公表し³⁾、同年 10 月 15 日に販売を中止した。米国においては、現在、治験薬として取り扱う場合のみ提供が可能とされている。

このような状況を踏まえて、平成 22 年 11 月 2 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専門家による検討を行い、更なる安全対策を講じたので、以下にその内容等について紹介する¹⁾。

2.本邦における承認までの経緯

本剤については、承認に際し、本剤単剤での臨床試験として、CD33 抗原陽性の再発 AML 患者を対象とした国内第 I/II 相試験の第 I 相試験相当部分の成績、海外第 I 相試験成績及び 3 つの海外第 II 相試験成績が評価資料として評価された。その結果、

- ①本邦では、急性前骨髄球性白血病以外の AML 患者の再寛解導入療法として、60 歳未満の初回再発症例においてはシタラビン大量療法が標準的に行われていることから、本剤の 60 歳未満の初回再発例に対する臨床的位置づけはランダム化比較対照試験がなければ評価できない。
- ②一方、シタラビン大量療法等の再寛解導入療法の適応とならない患者に対しては、臨床試験において完全寛解となった例が確認されたことから臨床的位置づけが認められる。

とされ、他の再寛解導入療法の適応がない、再発又は難治性の CD33 抗原陽性の AML 患者のみを対象として、本剤を単独で使用する事が承認された。承認に際し、「効能・効果に関連する使用上の注意」として以下の注意喚起が図られた。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の使用にあたっては本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。また、本剤の使用は他の再寛解導入療法の適応がない以下のいずれかの患者を対象とすること。

- (1)再寛解導入療法(シタラビン大量療法等)に不応あるいは抵抗性があると予測される難治性の患者
- (2)高齢者(60 歳以上の初回再発患者)
- (3)再発を 2 回以上繰り返す患者
- (4)同種造血幹細胞移植後の再発患者(「警告」の項参照)
- (5)急性前骨髄球性白血病患者で、再寛解導入療法(トレチノイン療法等)に不応あるいは抵抗性があると予測される患者

3.本邦における製造販売後調査の状況

本邦においては、国内の治験症例数が限られており、国内外の臨床試験において肝機能障害等の重篤な副作用の発生が認められたことから、販売開始後、全症例を登録した使用成績調査(登録症例は 852 例)が平成 21 年 12 月まで実施された。

本調査では、有効性評価対象症例 528 例における完全寛解率は 9.8%、奏効率は 18.0%であった(表 1)。承認時までの試験(国内第 I/II 相試験)の成績と比較すると、直接的な有効性の比較には限界があるものの、完全寛解率及び奏効率は低値を示したが、その要因としては、承認時までの試験と本調査との患者背景の構成割合の相違による可能性が考えられた。患者背景要因別の完全寛解率及び奏効率を表 2 に示すが、再発回数が 2 回以上といった化学療法の有効性が期待されにくい患者群においても、完全寛解となった症例が認められていることから、本剤の有効性は認められると考えられた。

表 1 承認時までの試験と使用成績調査における完全寛解率及び奏効率

時期	対象症例数	CR 症例数	CRp 症例数	NR 症例数	完全寛解率*	奏効率**
承認時までの試験	20	5	1	14	25.0%	30.0%
使用成績調査	528	52	43	433	9.8%	18.0%

*完全寛解率(%)=完全寛解症例数(CR)+有効性評価対象症例数(CR+CRp+NR)×100

**奏効率(%)=奏効症例数(CR+CRp)+有効性評価対象症例数(CR+CRp+NR)×100

表 2 患者背景別の完全寛解率及び奏効率

患者背景要因		対象症例数	CR*症例数	CRp*症例数	NR*症例数	完全寛解率**	奏効率**	
性別	男	312	28	23	261	9.0%	16.3%	
	女	216	24	20	172	11.1%	20.4%	
年齢	60歳未満	186	21	14	151	11.3%	18.8%	
	60～75歳未満	255	23	20	212	9.0%	16.9%	
	75歳以上	87	8	9	70	9.2%	19.5%	
投与前 PS	0	127	22	19	86	17.3%	32.3%	
	1	160	14	12	134	8.8%	16.3%	
	2	83	4	4	75	4.8%	9.6%	
	3	64	6	0	58	9.4%	9.4%	
	4	11	0	0	11	0.0%	0.0%	
	不明・未記載	83	6	8	69	7.2%	16.9%	
FAB 分類	M0	41	3	4	34	7.3%	17.1%	
	M1	74	4	7	63	5.4%	14.99%	
	M2	220	23	15	182	10.5%	17.3%	
	M3	16	8	1	7	50.0%	56.3%	
	M4	71	5	12	54	7.0%	23.9%	
	M5	42	6	3	33	14.3%	21.4%	
	M6	20	1	1	18	5.0%	10.0%	
	M7	11	2	0	9	18.2%	18.2%	
	未確定	31	0	0	31	0.0%	0.0%	
	不明・未記載	2	0	0	2	0.0%	0.0%	
染色体異常による予後分類 (n=528)	予後良好群	100	18	9	73	18.0%	27.0%	
	中間群	251	23	24	204	9.2%	18.7%	
	予後不良群	135	9	9	117	6.7%	13.3%	
	不明・未記載	42	2	1	39	4.8%	7.1%	
再発回数 (n=357)	1回	222	23	18	181	10.4%	18.5%	
	2回	92	10	9	73	10.9%	20.7%	
	3回	27	3	2	22	11.1%	18.5%	
	4回	15	1	2	12	6.7%	20.0%	
	不明・未記載	1	0	0	1	0.0%	0.0%	
初回寛解持続期間 (n=357)	1年未満	248	17	18	213	6.9%	14.1%	
	1年以上	93	17	13	63	18.3%	32.3%	
	不明・未記載	16	3	0	13	18.8%	18.8%	
対象疾患に対する治療歴	移植	有	437	46	36	355	10.5%	18.8%
		無	91	6	7	78	6.6%	14.3%

* CR:以下1～5の全項目を満たした場合

1. 芽球が末梢血液中に存在しない
2. 形態学的評価により骨髓内の芽球が5%以下
3. 末梢血液像が次の基準に達している:血色素量 $\geq 9\text{g/dL}$ 、血小板数 $\geq 100000/\text{mm}^3$ 、好中球数 $\geq 1500/\text{mm}^3$

4. 赤血球及び血小板輸血を要しない(定義:赤血球輸血については判定前2週間、血小板輸血については判定前1週間は行わない)
5. 髄外白血病を認めない

CRp:CR の条件のうち、血小板の数値だけが満たされていない場合

NR:CR 又は CRp のいずれでもない

**完全寛解率(%)=完全寛解症例数(CR)+有効性評価対象症例数(CR+CRp+NR)×100

奏効率(%)=奏効症例数(CR+CRp)+有効性評価対象症例数(CR+CRp+NR)×100

一方、安全性評価対象症例 753 例の結果を承認時までの試験成績とともに表 3 から表 5 に示す。安全性評価対象症例 753 例のうち、88.1%で副作用が発現し、Grade3 以上の副作用発現率は 78.9%(表 3)、治療関連死亡率は 9.8%であった(表 4)。主な副作用としては、骨髄抑制、骨髄抑制に伴う感染、貧血や出血、投与中又は投与後 24 時間以内に発現するさむけ、発熱、息苦しさやアレルギー症状などの Infusion reaction、肝静脈の閉塞によって、肝機能が低下する肝障害(VOD:Veno-OcclusiveDisease)等が確認された(表 5)。

安全性については、本剤との関連性が否定できない副作用による死亡率は、承認時までの試験と比較して、本調査において高値を示した(表 4)が、承認時までの試験の登録例数は限られており、死亡率の値のみをもって、本剤による死亡リスクが増加する可能性を考察することは困難である。本調査における死亡例は、高齢者、再発回数が多い、PS 不良例等の全身状態が悪いと考えられる要因を有していることから、このような患者の状態が死亡に至る一因となった可能性は否定できず、直接的な比較には限界があると考えられる。これらを踏まえると、承認以降、新たな安全性の問題点は見出されていないと考えられたり。

表 3 承認時までの試験と使用成績調査の副作用発現率

副作用の種類	時期	対象症例数	副作用		
			発現症例数	発現件数	発現症例率
全副作用	承認時までの試験	40	40	1072	100%
	使用成績調査	753	663	3291	88.1%
Grade3 以上の副作用	承認時までの試験	40	39	210	97.5%
	使用成績調査	753	594	1804	78.9%

表 4 承認時までの試験と使用成績調査における関連性が否定できない死亡症例

時期	対象症例数	死亡症例数	死亡率
承認時までの試験	40	2	50%
使用成績調査	652 ^{注)}	64	9.8%

注)安全性評価対象症例 753 例から、転院のため生存確認不明の 101 例を除いた。

表 5 承認時までの試験と使用成績調査における重点調査項目*の副作用発現率

種類	時期	対象症例数	発現症例数	発現件数	発現症例率
全 VOD	承認時までの試験	40	1	1	2.5%
	使用成績調査	753	42	42	5.6%
Grade3 以上の VOD	承認時までの試験	40	0	0	0.0%
	使用成績調査	753	33	33	4.4%
全感染症	承認時までの試験	40	26	33	65.0%
	使用成績調査	753	257	331	34.1%
Grade3 以上の感染症	承認時までの試験	40	5	5	12.5%
	使用成績調査	753	206	255	27.4%
全出血	承認時までの試験	40	29	61	72.5%
	使用成績調査	753	106	143	14.1%
Grade3 以上の出血	承認時までの試験	40	3	3	7.5%
	使用成績調査	753	65	81	8.6%
全 Infusion reaction**	承認時までの試験	40	40	316	100.0%
	使用成績調査	753	340	716	45.2%
Grade3 以上の Infusion reaction	承認時までの試験	40	23	49	57.5%
	使用成績調査	753	166	285	22.1%
全肺障害	承認時までの試験	40	1	2	2.5%
	使用成績調査	753	27	30	3.6%
Grade3 以上の肺障害	承認時までの試験	40	1	1	2.5%
	使用成績調査	753	23	24	3.1%
全腫瘍崩壊症候群	承認時までの試験	40	0	0	0.0%
	使用成績調査	753	17	17	2.3%

*国内外の臨床試験において本剤に特徴的に認められた VOD、感染症、出血、Infusion reaction、肺障害、腫瘍崩壊症候群

**承認時までの試験と同様、本剤投与当日及び翌日に発現した副作用と定義して、集計した。

4.海外における臨床試験

海外における主な臨床試験として、SWOG S0106 試験²⁾及び AML15 試験⁴⁾が挙げられる。いずれの臨床試験も本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用時における本剤の有用性を検討した試験であり、本邦で承認されている本剤単独投与での試験ではない。概要は以下の通りである。

(1)S0106 試験

米国 SWOG が、18 歳から 60 歳までの未治療の急性骨髄性白血病患者を対象として、標準的な初回寛解導入療法であるダウノルビシン塩酸塩とシタラビンの併用療法(DA)への本剤の併用効果並びに大量シタラビン療法による地固め療法後の本剤の追加投与の効果を検討した²⁾。この試験の中間解析において、本剤の寛解導入療法への併用による完全寛解率(DA+本剤群で 75%、DA 群で 73%)、並びに地固め療法後の追加による無病生存期間(本剤追加群 2 年無病生存率:39%、観察群 2 年無病生存率:50%)について改善はみられなかった。また、寛解導入期に生じた、治療との関連性を否定できない致死性有害事象の発現率は、本剤併用群で有意に高かった(DA+本剤群:16/283=5.7%、DA 群:4/281=1.4%、 $p=0.01$)。

(2)AML15 試験

英国 Medical Research Council が、60 歳未満の急性骨髄性白血病患者を対象として、標準的な寛解導入療法(ダウノルビシン/シタラビン、シタラビン/ダウノルビシン/エトポシド又はフルダラビン/シタラビン/イダルビシン/G-CSF)及び地固め療法(Amsacrine/エトポシド又は大量シタラビン療法)において、本剤を併用する群としない群に患者は無作為割付し、本剤の併用効果を検討した。本試験に登録された 1,115 名の予備解析において、寛解導入療法に本剤を併用した場合、明らかな毒性の増加がなく、再発リスクを低下させると報告されたが⁴⁾、以降に実施された解析結果においては、本剤の併用による無再発生存期間及び全生存期間の改善は示されなかった⁵⁾。

5.安全対策の内容と対応について

前述の国内外における試験等の結果を踏まえて、本邦の適用である、他に再寛解導入療法の適応がない場合の再発又は難治性の CD33 抗原陽性の急性骨髄性白血病に対する本剤単独投与時のリスク・ベネフィットバランスを検討した結果、以下の点から、本剤のリスク・ベネフィットバランスは承認時と変わるものでないと判断された。

- ①本剤の承認された効能・効果、用法・用量は他に再寛解導入療法の適応がない再発・難治例への本剤単独投与であるが、米国における本剤の自主的承認取下げのきっかけとなった S0106 試験は、これと異なる患者群(60 歳未満の初発例)及び使用方法(他の標準治療との併用投与及び地固め療法後の追加投与)にて実施されたものであり、この試験成績のみから国内における本剤の有用性に及ぼす影響を評価することは適切ではない。
- ②使用成績調査において得られた情報からは、本剤の有効性に関する判断は承認時と変わるものではなく、新たな安全性に関する問題点は見出されていない。

以上より、本剤の承認時より特定されていた VOD 等の副作用の発現に引き続き注意し、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備の整った医療施設において、急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師によって、添付文書に記載された適切な投与対象患者を選定して、本剤単独で適切に使用される限りにおいて、本剤を引き続き販売継続することは妥当であるとされた。

これを受けて、厚生労働省は、製造販売業者に対し、従前の安全対策に加えて、以下①から⑤に示す安全対策を適切に実施するとともに、今後とも安全性及び有効性に関する情報収集に努め、必要に応じて、更なる適正使用のための措置を講じるよう指導した。加えて、現在、日本臨床腫瘍学会、日本血液学会等の関係組織の協力を得て、より一層、適正使用を推進するための方策の具体化を検討しているところである。

医療従事者におかれては、本剤の効能・効果とともに、添付文書の警告、禁忌、慎重投与、効能・効果に関連する使用上の注意の項を踏まえて投与患者を適切に選定いただき、他の抗悪性腫瘍剤との併用は行わないこと、また、投与にあたっては、患者に国内外のこのような状況を十分説明するとともに、適切に同意を得ることなど、適正使用の推進のための取り組みへのご協力をお願いする。

- ①使用成績調査結果、S0106 試験成績、AML15 試験成績、及び欧米における本剤の取扱い等を添付文書又は資料にて、医療関係者に情報提供すること
- ②新規採用施設について、白血病患者のモニタリングと治療に対応できる十分な設備があり、かつ急性白血病の治療に十分な経験をもつ医師により本剤が処方される等の本剤の適正使用が可能であることを確認した上で納入すること
- ③本剤の投与対象患者を適切に選定するため投与前に使用する「患者チェックリスト」、患者へのインフォームドコンセントの取得に際して活用できる「同意取得時の説明補助資料」及び「同意書」を作成・配布し、

これらの資料を活用して適切な投与対象・投与方法による使用を推進すること

④③の方策については、実施状況等を1年に1回程度調査し、必要に応じて、本方策を改善すること

⑤少なくとも年1回の頻度で、添付文書にて注意喚起された内容の遵守の推進を図るために、医療関係者に資料にてリマインドを実施すること

〈参考文献〉

- 1)平成 22 年度第 7 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料(ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)の安全対策について)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000vrz2.html>
- 2)Petersdorf S, Kopecky K, Stuart R et al., Preliminary Results of Southwest Oncology Group Study S0106:An International Intergroup Phase 3 Randomized Trial Comparing the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Standard Induction Therapy Versus Standard Induction Therapy Followed by a Second Randomization to Post-Consolidation Gemtuzumab Ozogamicin Versus No Additional Therapy for Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. Blood. 2009 ; 114:Abstract790.
- 3)FDA News Release(June 21, 2010 FDA)
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm216448.htm>
- 4)Burnett AK, Kell WJ, Goldstone AH et al., The Addition of Gemtuzumab Ozogamicin to Induction Chemotherapy for AML Improves Disease Free Survival without Extra Toxicity:Preliminary Analysis of 1115 Patients in the MRC AML15 Trial. Blood. 2006 ; 108:Abstract13.
- 5)Burnett AK, Hills RK, Milligan D et al., Identification of Patients With Acute Myeloblastic Leukemia Who Benefit From the Addition of Gemtuzumab Ozogamicin:Results of the MRC AML15 Trial. J Clin Oncol.2011 ; 29:369-377.

2

重要な副作用等に関する情報

平成 23 年 1 月 11 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 イマチニブメシル酸塩，ニロチニブ塩酸塩水和物

販売名(会社名)	イマチニブメシル酸塩 グリベック錠100mg【患限】(ノバルティスファーマ) ニロチニブ塩酸塩水和物 タシグナカプセル200mg【患限】(ノバルティスファーマ)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	イマチニブメシル酸塩 1.慢性骨髄性白血病 2.KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍 3.フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ニロチニブ塩酸塩水和物 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用(重大な副作用)]

腫瘍崩壊症候群:腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

〈参考〉

イマチニブメシル酸塩について

直近約 3 年間(平成 19 年 4 月 1 日～平成 22 年 11 月 19 日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数
・腫瘍崩壊症候群:3 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:約 1 万 2000 人(平成 22 年 1 月～ 12 月)

ニロチニブ塩酸塩水和物について

直近約 2 年間(販売開始～平成 22 年 11 月 30 日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数
・腫瘍崩壊症候群: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 930 人(平成 22 年 1 月～ 12 月)

2 スニチニブリンゴ酸塩

販売名(会社名)	スーテントカプセル12.5mg【科限】(ファイザー)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用(重大な副作用)]

出血:鼻出血、皮下出血、口腔内出血、性器出血、喀血、結膜出血、腫瘍出血、消化管出血、脳出血があらわれることがあるので、定期的に血液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減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一過性脳虚血発作、脳梗塞:一過性脳虚血発作、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減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〈参考〉

直近約2年間(販売開始～平成22年11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

・脳梗塞: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1800人(平成21年度)

3 ピルシカイニド塩酸塩水和物

① ピルシカイニド塩酸塩水和物 (経口剤)

販売名(会社名)	サンリズムカプセル50mg(第一三共)
薬効分類等	不整脈用剤
効能・効果	下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか、又は無効の場合 頻脈性不整脈

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用(重大な副作用)]

心室細動、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、洞停止、完全房室ブロック、失神、心不全:このような副作用があらわれ、ショック、心停止に至る場合もあるので、頻回な心電図検査、胸部X線検査等を実施し、異常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。

急性腎不全:ショック等による急性腎不全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。

[過量投与]

徴候・症状:本剤の過量投与、高度の腎機能障害により、本剤の血中濃度が上昇した場合、刺激伝導障害(著明なQRS幅の増大等)、心停止、心不全、心室細動、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、洞停止、徐脈、ショック、失神、血圧低下等の循環器障害、構語障害等の精神・神経障害を引き起こすことがある。

②ピルシカイニド塩酸塩水和物（注射剤）

販売名(会社名)	サンリズム注射液50(第一三共)
薬効分類等	不整脈用剤
効能・効果	緊急治療を要する頻脈性不整脈(上室性及び心室性)

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用(重大な副作用)]

心室細動、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、洞停止、完全房室ブロック、失神、心不全:このような副作用があらわれ、ショック、心停止に至る場合もあるので、心電図の連続監視等を行い、異常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。

急性腎不全:ショック等による急性腎不全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。

[過量投与]

徴候・症状:本剤の過量投与、高度の腎機能障害により、本剤の血中濃度が上昇した場合、刺激伝導障害(著明なQRS幅の増大等)、心停止、心不全、心室細動、心室頻拍(Torsades de pointesを含む)、洞停止、徐脈、ショック、失神、血圧低下等の循環器障害、構語障害等の精神・神経障害を引き起こすことがある。

〈参考〉

直近約3年間(平成19年4月1日～平成22年11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

- ・心停止:8例(うち死亡1例)
- ・心不全:1例(うち死亡0例)
- ・ショック:4例(うち死亡0例)
- ・Torsades de pointes:1例(うち死亡0例)
- ・急性腎不全:1例(うち死亡0例)

関係企業が推計したおよその年間使用者数(平成21年度):

①について、約11万人(販売開始:平成3年5月)

②について、約6万人(販売開始:平成12年4月)

3

使用上の注意の改訂について (その223)

平成 23 年 1 月 11 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 〈他に分類されない代謝性医薬品〉

シクロスポリン(経口剤、注射剤)

[販売名]

サンディミュン点滴静注用 250mg、同カプセル 25mg【院外】、ネオーラル 10mg カプセル、同 25mg カプセル、同内用液 10%(ノバルティスファーマ)

[副作用(重大な副作用)]

肝障害、肝不全:肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2 〈精神神経用剤〉

ミアンセリン塩酸塩

[販売名]

テトラミド錠 10mg、同錠 30mg(MSD)、【製】テトラミド 10 倍散

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[副作用(重大な副作用)]

肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、総ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸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。

痙攣:痙攣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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3 〈利尿剤、血圧降下剤〉

トリクロルメチアジド

インダパミド

[販売名]

フルイトラン錠 2mg(塩野義製薬)

ナトリックス錠 1(大日本住友製薬)

[副作用(重大な副作用)]

低ナトリウム血症:倦怠感、食欲不振、嘔気、嘔吐、痙攣、意識障害等を伴う低ナトリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

低カリウム血症:倦怠感、脱力感、不整脈等を伴う低カリウム血症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、直ちに適切な処置を行うこと。

4 〈血圧降下剤〉

ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド

[販売名]

プレミネント配合錠(MSD)

[副作用(重大な副作用)]

低カリウム血症、高カリウム血症:重篤な低カリウム血症、高カリウム血症があらわれることがあり、血清カリウム値の異常変動に伴い、倦怠感、脱力感、不整脈等が発現するおそれがあるので、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、直ちに適切な処置を行うこと。

5 〈酵素製剤〉

アガルシダーゼアルファ(遺伝子組換え)

[販売名]

リプレガル点滴静注用 3.5mg【患限】(大日本住友製薬)

[重要な基本的注意]

外国で、心臓にファブリー病の病変が認められる患者において、本剤の投与中又は投与終了後 24 時間以内に、infusion related reaction に関連して、心房細動、心室性期外収縮、頻脈性不整脈、心筋虚血、心不全等があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には、投与を中断し、適切な処置を行うこと。

6 〈糖尿病用剤〉

シタグリプチンリン酸塩水和物

[販売名]

ジャヌビア錠 25mg【院外】、同錠 50mg(MSD)

[重要な基本的注意]

急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

[副作用(重大な副作用)]

急性膵炎:急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の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。海外の自発報告においては、出血性膵炎又は壊死性膵炎も報告されている。

7 〈アルキル化剤〉

テモゾロミド

[販売名]

テモダールカプセル 20mg、同カプセル 100mg、同点滴静注用 100mg 【試用】 (MSD)

[副作用(重大な副作用)]

肝機能障害、黄疸:AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

8 〈その他の腫瘍用薬〉

ミリプラチン水和物

[販売名]

ミリプラ動注用 70mg 【科限】 (大日本住友製薬)

[副作用(重大な副作用)]

肝機能障害、黄疸、肝不全:本剤投与直後より AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、Al-P、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、肝不全に至ることがあるので、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。

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、呼吸困難、血圧低下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 〈抗ウイルス剤〉

エンテカビル水和物

[販売名]

バラクルード錠 0.5mg 【科限】 (ブリistol・マイヤーズ)

[副作用(重大な副作用)]

乳酸アシドーシス:乳酸アシドーシスがあらわれることがあり、死亡例も報告されている。乳酸アシドーシスが疑われる臨床症状及び検査値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。

10 〈ワクチン類〉

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

[販売名]

ジェービック V 【患限】 (阪大微生物病研究会)

[副反応(重大な副反応)]

血小板減少性紫斑病:血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

11 〈その他の診断用薬〉

ペルフルブタン

[販売名]

ソナゾイド注射用 16 μ L(第一三共)

[副作用(重大な副作用)]

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、観察を十分にを行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

12 〈他に分類されない治療を主目的としない医薬品〉

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(ミリプラ用懸濁用液)

[販売名]

ミリプラ用懸濁用液 4mL【科限】(大日本住友製薬)

[副作用(重大な副作用)]

肝機能障害、黄疸、肝不全:ミリプラチンを懸濁した液の投与直後より AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、Al-P、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、肝不全に至ることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

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、観察を十分にを行い、呼吸困難、血圧低下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。

13 〈合成麻薬〉

レミフェンタニル塩酸塩

[販売名]

アルチバ静注用 2mg(ヤンセンファーマ)

[副作用(重大な副作用)]

筋硬直:筋硬直があらわれることがある。筋硬直の発現は本剤の投与量及び投与速度に関連するため、本剤の単回静脈内投与は 30 秒以上かけて行うこと。また、麻酔導入時に発現する過剰な筋硬直に対しては、臭化ベクロニウム等の筋弛緩剤の追加投与による治療を行うこと。なお、必要に応じて本剤の投与速度の減速又は投与中止を含め、適切な処置を行うこと。

換気困難:筋硬直、喉頭痙攣により換気困難な状況に陥る可能性がある。異常が認められた場合には、筋弛緩剤の使用等適切な処置を行うこと。なお、喉頭痙攣がラリンジアルマスク使用中に出現し、換気困難となった症例が報告されているため、注意すること。

呼吸停止、呼吸抑制:呼吸停止、呼吸抑制があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては補助呼吸を行い、必要に応じて筋弛緩剤あるいは麻薬拮抗剤(ナロキソン塩酸塩、レバロルフアン酒石酸塩等)を使用するなど適切な呼吸管理を行うこと。

【2】添付文書の改訂（自主改訂）

【2】-1 今回改訂の医薬品

薬効分類番号	商品名	警告	禁忌	効能効果	効能効果（注意）	用法・用量	用法用量（注意）	原則禁忌	慎重投与	重要な基本的注意	相互作用（禁忌）	相互作用（注意）	副作用	重大な副作用	高齢者投与	妊産婦授乳婦投与	小児投与	過量投与	適用上注意	薬物動態	その他	改訂年月日
114	コカールドライシロップ40%																					H23.1月
116	ドプスカプセル100mg																					H23.2月
217	ヘルベッサー注射用50																					H23.1月
245	プレドニゾロン錠1mg(旭化成)																					H23.1月
249	ゾラデックス3.6mgデポ																					H23.2月
	ゾラデックスLA10.8mgデポ【患限】																					H23.2月
311	アルファロール内用液0.5μg/mL																					H23.3月
	ロカルトロールカプセル0.25																					H23.3月
333	ワーファリン錠0.5mg、1mg																					H23.2月
396	ネシーナ錠12.5mg【試用】、25mg【試用】																					H23.2月
399	リウマトレックスカプセル2mg																					H23.2月
421	エンドキサン錠50mg																					H23.2月
	注射用エンドキサン100mg、500mg																					H23.2月
422	ジェムザール注射用200mg、1g																					H23.2月
	ゼローダ錠300【患限】																					H23.2月
429	アリミデックス錠1mg																					H23.2月

薬効分類番号	商品名	警告	禁忌	効能効果	効能効果(注意)	用法・用量	用法用量(注意)	原則禁忌	慎重投与	重要な基本的注意	相互作用(禁忌)	相互作用(注意)	副作用	重大な副作用	高齢者投与	妊産婦授乳婦投与	小児投与	過量投与	適用上注意	薬物動態	その他	改訂年月日	
429	タスオミン錠10mg																					H23.2月	
	プラトシン注10、50																						H23.2月
615	ミノマイシン錠50mg																						H23.2月
	ミノマイシン顆粒2%																						H23.2月
631	サーバリックス【科限】																						H23.2月
	ジェービックV【患限】																						H23.1月
634	献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL【科限】																						H23.2月
639	フェロン注射用300万																						H23.2月
721	イオパミロン注300、370																						H23.3月
	イオパミロン注300シリンジ、370シリンジ																						H23.3月
729	マグネビスト静注シリンジ																						H23.2月

【2】 2 添付文書改訂の内容

:指導による改訂 :自主改訂

114 解熱鎮痛消炎剤

コカールドライシロップ40%

【警告】

(追)

1.本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを超過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。(「重要な基本的注意 8」の項参照)

2.本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。(「過量投与」の項参照)

【重要な基本的注意】

(改)

3.過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者及び小児等又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。

(追)

8.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。1日総量1500mgを超過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。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。

9.慢性疾患(変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。

【重大な副作用】

(改)

2.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、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。

116 抗パーキンソン剤

ドブスカプセル100mg

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等
鉄剤

臨床症状・措置方法

本剤の作用が減弱される可能性がある。

機序・危険因子

動物実験でキレートを形成し、本剤の吸収が減少するとの報告がある。

217 血管拡張剤

ヘルベッサー注射用50

【その他の副作用】

(追)

9.その他
頻度不明
静脈炎

245 副腎ホルモン剤

プレドニゾロン錠1mg(旭化成)

【その他の副作用】

(追)

3.消化器
頻度不明
下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管のう胞様気腫症

4.呼吸器
頻度不明
縦隔気腫

【その他の注意】

(削)

(2)本剤投与中に、腸管囊法様気腫症、縦隔気腫が発現したとの報告がある。

249 その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)

ゾラデックス3.6mgデボ

【その他の副作用】

(追)

[前立腺癌の場合]

3.皮膚

0.1%未満

脱毛

[閉経前乳癌の場合]

2.皮膚

0.1～5%未満

蕁麻疹、そう痒感、脱毛

ゾラデックスLA10.8mgデボ【患限】

【その他の副作用】

(追)

2.皮膚

0.1%未満

発疹、そう痒感、脱毛

311 ビタミンA及びD剤

アルファロール内用液0.5µg/mL

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等

PTH製剤

テリパラチド

臨床症状・措置方法

高カルシウム血症があらわれるおそれがある。

機序・危険因子

相加作用

ロカルトロールカプセル0.25

【相互作用(併注)】

(追)

薬剤名等

PTH製剤

テリパラチド

臨床症状・措置方法

高カルシウム血症があらわれるおそれがある。

機序・危険因子

相加作用

333 血管凝固阻止剤

ワーファリン錠0.5mg、1mg

【用法・用量】

(追)

小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。

12ヵ月未満:0.16mg/kg/日

1歳以上15歳未満:0.04～0.10mg/kg/日

【慎重投与】

(追)

6.新生児

〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕

【重要な基本的注意】

(追)

6.小児に本剤を使用する場合、小児の抗凝固薬療法に精通した医師が監督すること。

7.新生児への投与に関する安全性は確立していないので、新生児には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

【相互作用(併注)】

(追)

薬効分類:鎮吐剤

アプレピタント

臨床症状・措置方法

本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。

機序・危険因子

相手薬剤が本剤の肝薬物代謝酵素CYP2C9を誘導する。

薬効分類:抗腫瘍剤

エルロチニブ塩酸塩

臨床症状・措置方法

INR増加、胃腸出血等の報告があるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。

機序・危険因子

機序不明

薬効分類:その他の医薬品
納豆菌含有製剤

臨床症状・措置方法

本剤の作用を減弱することがあるので、併用する場合には血液凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。

機序・危険因子

納豆が本剤の抗凝固作用を減弱するとの報告がある。

【その他の副作用】

(追)

1.過敏症^{注)}

頻度不明

発疹、そう痒症、紅斑、蕁麻疹、皮膚炎、発熱

注)このような場合には投与を中止すること。

【小児】

(改)

新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

396 糖尿病用剤

ネシーナ錠12.5mg【試用】、25mg【試用】

【効能・効果】

(追)

(4)食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用

(5)食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

【慎重投与】

(追)

(3)スルホニルウレア剤を投与中の患者

[他のDPP-4阻害剤で、併用により重篤な低血糖症が報告されている。(「重要な基本的注意」、「相互作用」、「副作用」の項参照)]

【重要な基本的注意】

(追)

1.本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。特にスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

(「慎重投与」、「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)]

【相互作用(併注)】

(追)

1.薬剤名等

糖尿病用薬

スルホニルウレア剤

グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジド、トルブタミド 等

速効型インスリン分泌促進薬^{注2)}

ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物
-グルコシダーゼ阻害剤

ボグリボース、アカルボース、ミグリトール

ビグアナイド系薬剤

メトホルミン塩酸塩、プロホルミン塩酸塩

チアゾリジン系薬剤

ピオグリタゾン塩酸塩

GLP-1アナログ製剤^{注2)}

リラグルチド、エキセナチド

インスリン製剤^{注2)}

臨床症状・措置方法・機序等

・上記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、慎重に投与すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

・-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。

・チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。

注2)「重要な基本的注意(6)」の項参照

【重大な副作用】

(改)

低血糖症状(0.1~5%未満)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

その他

0.1~5%未満

倦怠感、鼻咽頭炎、浮腫、動悸、関節痛、筋肉痛、貧血

【副作用】

(改)
承認時までの国内の臨床試験では、1,427例中の293例(20.5%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、低血糖症状、便秘、浮腫等であった。外国の臨床試験では、396例中の78例(19.7%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主なものは、浮動性めまい、頭痛、発疹等であった。

399 他に分類されない代謝性医薬品

リウマトレックスカプセル2mg

【警告】

(追)

2. 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、原則として、呼吸器に精通した医師と連携して使用すること。

6. 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。

【効能・効果】

(削)

(過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。)

【用法・用量】

(改)

通常、1週間単位の投与量をメトトレキサートとして6mgとし、1週間単位の投与量を1回又は2～3回に分割して経口投与する。分割して投与する場合、初日から2日目にかけて12時間間隔で投与する。1回又は2回分割投与の場合は残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬する。これを1週間ごとに繰り返す。
なお、患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。

【用法・用量(使用上の注意)】

(改)

関節リウマチの場合

(1) 4～8週間投与しても十分な効果が得られない場合にはメトトレキサートとして1回2～4mgずつ増量する。増量する前には、患者の状態を十分に確認し、増量の可否を慎重に判断すること。[「重要な基本的注意」の1、3、4の項参照]

(2) 投与量を増量すると骨髄抑制、感染症、肝機能障害等の副作用の発現の可能性が増加するので、定期的に

臨床検査値を確認する等を含め患者の状態を十分に観察すること。消化器症状、肝機能障害等の副作用の予防には、葉酸の投与が有効であるとの報告がある。

【慎重投与】

(追)

6. 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

【重要な基本的注意】

(改)

2. 骨髄抑制、肝機能障害、粘膜・消化管障害等の細胞毒性に起因する副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム(ロイコボリンカルシウム)を以下の方法により投与すること。注射剤を投与する場合は通常、ホリナート(ロイコボリン)として成人1回6～12mgを6時間間隔で4回筋肉内注射する。錠剤を投与する場合は通常、ホリナートとして成人1回10mgを6時間間隔で4回経口投与する。また、尿量、排尿回数をチェックし、排尿が少ないと判断したときは、点滴又は経口により水分を補給し排尿を促すこと。

4. 本剤投与開始前に胸部X線等の検査で肺疾患の有無を確認し、さらに必要に応じて胸部CT検査等を行い、投与の可否を慎重に判断すること。[「慎重投与」の項参照]

間質性肺炎、肺線維症等があらわれ、呼吸不全にいたることがあるので、投与開始後は発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状発現に十分注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査、血液ガス検査、血中KL-6測定等を行い、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスティス肺炎との鑑別診断(-Dグルカンの測定等)を考慮に入れ副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。

16. 副作用の予防対策については、最新の学会ガイドラインも参考にすること。

【重大な副作用】

(改)

3. 感染症(0.1～5%未満)

呼吸不全にいたるような肺炎(ニューモシスティス肺炎等を含む)、敗血症、サイトメガロウイルス感染症、帯状疱疹等の重篤な感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、抗生剤、抗菌剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7. 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)(いずれも頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等があ

らわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【高齢者】

(改)

高齢者では腎機能等生理機能が低下していることが多く、メトトレキサートの排泄遅延により副作用があらわれやすいこと、また、免疫機能低下の影響を受けやすいため、重篤な感染症があらわれやすいことから、腎機能検査値に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

【その他の注意】

(削)

(2)副作用が発現した場合には、適切な処置を行いながら、本剤の拮抗剤であるロイコボリン注3mgを通常、成人には1回2～4アンプル(ロイコボリンとして6～12mg)を6時間ごとに筋肉内注射、又はロイコボリン錠5mgを通常、成人には1回2錠(ロイコボリンとして10mg)を6時間ごとに経口投与すること。

また、尿量、排尿回数をチェックし、排尿が少ないと判断したときは、点滴または経口により水分を補給し排尿を促すこと。

421 アルキル化剤

エンドキサン錠50mg

【警告】

(追)

2. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

3. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【禁忌】

(追)

3. 重症感染症を合併している患者

【効能・効果】

(追)

2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性エリテマトーデス、全身性血管炎(顕微鏡的多発

血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

【用法・用量】

(追)

2. 治療抵抗性のリウマチ性疾患 通常、成人にはシクロホスファミド(無水物換算)として1日50～100mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【相互作用(併注)】

(追)

7. 薬剤名等

アントラサイクリン系薬剤

ドキシソルピシン塩酸塩、エピルピシン塩酸塩等

臨床症状・措置方法

心筋障害が増強されるおそれがある。また、これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため、治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。

機序・危険因子

明らかな機序は不明であるが、共に心筋障害を有する。

【重大な副作用】

(追)

7. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明):低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

【その他の副作用】

(追)

その他:

5%以上又は頻度不明

低ナトリウム血症

注射用エンドキサン100mg、500mg

【警告】

(追)

4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。

【効能・効果】

(追)

4. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性エリテマトーデス、全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患

【用法・用量】

(追)

4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患

(1)成人

通常、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回500～1000mg/m²(体表面積)を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2)小児

通常、シクロホスファミド(無水物換算)として1日1回500mg/m²(体表面積)を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【その他の副作用】

(改)

再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

その他:

頻度不明

創傷の治癒遅延、高血糖、低ナトリウム血症

【小児】

(追)

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解、乳癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法、造血幹細胞移植の前治療の場合:低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[「重要な基本的注意」の項参照]

2. 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合:低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児、新生児に対しては使用経験がない]

【その他の注意】

(削)

適応外疾患(ウェゲナー肉芽腫症等)に対する投与例で、重要な副作用(抗利尿ホルモン不適合分泌症候群等)が報告されている。

422 代謝拮抗剤

ジェムザール注射用200mg、1g

【効能・効果】

(追)

非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌

【効能・効果(使用上の注意)】

(追)

がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

本剤の投与を行う場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。

【用法・用量】

(追)

1. 非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した卵巣癌の場合

通常、成人にはゲムシタピンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

【重要な基本的注意】

(追)

7. 卵巣癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:ゲムシタピン塩酸塩(卵巣癌)」等)を熟読すること。

ゼローダ錠300【患限】

【効能・効果】

(追)

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

【効能・効果(使用上の注意)】

(追)

3. 治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

(追)

手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用する。結腸癌における術後補助化学療法にはB法を使用し、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

C法

体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。(表3)

(表3)

体表面積	1回用量
1.36m ² 未満	1,200mg
1.36m ² 以上1.66m ² 未満	1,500mg
1.66m ² 以上1.96m ² 未満	1,800mg
1.96m ² 以上	2,100mg

【重要な基本的注意】

(追)

5. 胃癌に本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:カペシタビン(進行性胃癌)」等)を熟読すること。

【重大な副作用】

(追)

11. 血栓塞栓症

頻度不明^{注4)}

深部静脈血栓症、脳梗塞、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。

注4) 国外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

【その他の副作用】

(追)

2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

16. 眼

頻度不明^{注4)}

流涙増加

19. その他

頻度不明^{注4)}

四肢痛、無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、浮腫、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、関節痛、筋肉痛、口腔カンジダ症、疼痛

注4) 国外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

429 その他の腫瘍用薬

アリミデックス錠1mg

【その他の副作用】

(追)

8. 皮膚

0.1%未満

皮膚血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病

タスオミン錠10mg

【その他の副作用】

(追)

肝臓

頻度不明

肝機能異常、脂肪肝(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)

プラトシン注10、50

【その他の副作用】

(改)

8. その他(頻度不明)

全身倦怠感、発熱、眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、脱水、注射部位反応(発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等)

615 主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジア

ミノマイシン錠50mg

【適用上の注意】

(改)

3. 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)、剥脱性皮膚炎(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の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。

ミノマイシン顆粒2%

【適用上の注意】

(改)

3. 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)、剥脱性皮膚炎(頻度不明)

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の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。

631 ワクチン類

サーバリックス【科限】

【重要な基本的注意】

(改)

4. ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

【その他の副作用】

(追)

13. その他
頻度不明^{注1)}
リンパ節症

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。

【取扱い上の注意】

(追)

(1) 室温に戻してから注射針を取り付けること。
(2) 注射針を装着する際には過度に締め込まないこと。

【臨床成績】

(改)

1) 15～25歳の女性18,665例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008試験)において、有効性を対照(HAV:不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。最終解析の主要評価項目解析でHPV-16又はHPV-18に起因するCIN2+(CINグレード2以上)は、本剤群で4例に対して対照群は56例(VE=92.9%(96.1%CI:79.9%,98.3%, $p<0.0001$ 、両側Fisher直接確率検定))、追加補足解析でCIN3+(CINグレード3以上)は本剤群で2例に対して対照群で10例(VE=80.0%(96.1%CI:0.3%,98.1%, $p=0.0221$ 、両側Fisher直接確率検定))であり、統計的に有意な有効性が得られた。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性HPVが病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するためHPV型判定アルゴリズムを適用した。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出されたHPVの型及びPCR検査で検出されたHPVの型を検討し、HPV-16/18以外が病変形成に深く関与していると考えられるCIN2+の6例(本剤群3例、対照群3例)、CIN3+の4例(本剤群2例、対照群2例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3に示した。

表-2 組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート^{注1)}/HPV型判定アルゴリズム)

表-4 癌原性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)^{注1)}

HPV-16/18に起因するエンドポイント	CIN2+	CIN3+
本剤被検者数	7344	7344
本剤発生例数	1	0
対照被検者数	7312	7312
対照発生例数	53	8
有効性(%) (96.1%CI)	98.1(88.4,100)	100(36.4,100)

注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

表-3 持続感染^{注1)}に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)

HPV-16/18に起因するエンドポイント	持続感染(6ヵ月定義)	持続感染(12ヵ月定義)
本剤被検者数	7177	7035
本剤発生例数	29	20
対照被検者数	7122	6984
対照発生例数	488	227
有効性(%) (96.1%CI)	94.3(91.5,96.3)	91.4(86.1,95.0)

注1) 持続感染の6ヵ月定義は最低5ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性、12ヵ月定義は最低10ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性と定義

その他の癌原性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性を表-4に示した。HPV-31、HPV-33及びHPV-45に起因する持続感染(6ヵ月定義)に対して統計学的な有意差が認められた(HPV-31、HPV-45: $p<0.0001$ 、HPV-33: $p=0.0003$ 、両側Fisher直接確率検定)。さらにHPV-31、HPV-51及びHPV-58に起因するCIN2+に対して統計学的な有意差が認められた(HPV-31: $p<0.0001$ 、HPV-51: $p=0.0050$ 、HPV-58: $p=0.0225$ 、両側Fisher直接確率検定)。

<海外臨床成績>

2) HPV-001、HPV-007及びHPV-023試験において、HPV-16及びHPV-18に対するGMTは1回目の接種から7ヵ月目にピークに達し、以後18ヵ月目からはプラトーに達し8.4年(101ヵ月)まで維持された。また、HPV-16及びHPV-18のいずれも、GMTは自然感染による抗体価の10倍以上であった。

3) 15～55歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1回目の接種から18ヵ月目のHPV-16及びHPV-18に対するGMTはHPV-001及びHPV-007試験のプラトー期のGMTと同じ範囲にあった。26～55歳の年齢層では15～25歳の年齢層に比べGMTがやや低値ではあったが、48ヵ月目の抗体価は、自然感染による抗体価に比べ高く維持された。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。

HPV型	持続感染 (6ヵ月定義) 本剤発生例数	持続感染 (6ヵ月定義) 対照発生例数	持続感染 (6ヵ月定義) 有効性(%) (96.1%CI)	CIN2+ 本剤発生 例数	CIN2+ 対照発生 例数	CIN2+ 有効性(%) (96.1%CI)
HPV-16に 近縁の型						
HPV-31	45	199	77.5 (68.3,84.4)	2	25	92.0 (66.0,99.2)
HPV-33	55	100	45.1 (21.7,61.9)	12	25	51.9 (-2.9,78.9)
HPV-35	55	43	-28.4 (-100.3,17.2)	1	6	83.3 (-49.1,99.7)
HPV-52	293	315	7.4 (-9.9,22.0)	12	14	14.3 (-108.1,65.4)
HPV-58	111	101	-10.3 (-48.0,17.7)	6	17	64.5 (1.5,89.2)
HPV-18に 近縁の型						
HPV-39	147	149	1.0 (-26.7,22.7)	3	10	69.8 (-24.2,95.2)
HPV-45	19	79	76.1 (59.1,86.7)	0	4	100 ^{注2)} (-67.8,100)
HPV-59	56	59	4.8 (-42.4,36.4)	1	4	74.9 (-178.6,99.6)
HPV-68	138	134	-3.1 (-33.4,20.3)	5	11	54.4 (-49.8,88.4)
その他の HPV型						
HPV-51	304	354	14.5 (-0.8,27.4)	10	27	62.9 (18.0,84.7)
HPV-56	182	174	-5.0 (-31.5,16.1)	4	10	59.9 (-47.1,91.5)
HPV-66	168	178	5.7 (-18.4,24.9)	4	10	60.0 (-46.7,91.6)

注1) ワクチンを3回接種し、0ヵ月目及び6ヵ月目に該当するHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

注2) 限定された発生例数に対する有効性の検証を実施した。

ジェービックV【患限】

【効能・効果】

(削)

効能又は効果に関連する接種上の注意

本剤の接種に当たっては、本人又は保護者に対して、予防接種の必要性、副反応、有効性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

【重大な副反応(類薬)】

(削)

2)急性血小板減少性紫斑病:急性血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本剤が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

【その他の副反応】

(追)

皮膚
頻度不明
紅斑、そう痒症

634 血液製剤類

献血ヴェノグロブリンIH5%静注2.5g/50mL

【科限】

【効能・効果】

(追)

6.慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善

【用法・用量】

(追)

・慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の筋力低下の改善:
通常、1日に人免疫グロブリンGとして400mg(8mL)/kg体重を5日間連日点滴静注又は直接静注する。なお、年齢及び症状に応じて適宜減量する。

【用法・用量(使用上の注意)】

(追)

5.慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)における筋力低下の改善は、本剤投与終了1カ月後に認められることがあるので、投与後の経過を十分に観察し、本剤投与終了後1カ月間においては本剤の追加投与は行わない。

【重要な基本的注意】

(追)

9.本剤による慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(多巣性運動ニューロパチーを含む)の治療は原因療法ではなく対症療法であること及び反復投与による有効性、安全性は確立していないことに留意すること。

【相互作用(併注)】

(追)

非経口用生ワクチン(麻疹ワクチン、おたふくかぜワクチン、風疹ワクチン、これら混合ワクチン、水痘ワクチン等)

臨床症状・措置方法

本剤の投与を受けた者は、生ワクチンの効果が得られないおそれがあるので、生ワクチンの接種は本剤投与後3ヵ月以上延期すること。また、生ワクチン接種後14日以内に本剤を投与した場合は、投与後3ヵ月以上経過した後に生ワクチンを再接種することが望ましい。なお、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、川崎病、多発性筋炎・皮膚筋炎、多巣性運動ニューロパチー(MMN)を含む慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)に対する大量療法(200mg/kg以上)後に生ワクチンを接種する場合は、原則として生ワクチンの接種を6ヵ月以上(麻疹感染の危険性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)延期すること。

機序・危険因子

本剤の主成分は免疫抗体であるため、中和反応により生ワクチンの効果が減弱されるおそれがある。

639 その他の生物学的製剤

フェロン注射用300万

【重大な副作用】

(改)

本剤単独の場合

(9)自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪又は発症等〕

0.1%未満

自己免疫現象によると思われる症状・徴候〔インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪又は発症等〕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し、適切な処置を行うこと。

(14)溶血性尿毒症症候群(HUS)

頻度不明^{注2)}

溶血性尿毒症症候群(HUS)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。

溶血性尿毒症症候群(血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする)があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査及び血液学的検査(血小板、赤血球、末梢血液像等)を行うこと。

(18)脳梗塞

0.1%未満

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。

リバビリンとの併用の場合

(1)貧血^{注6)}〔赤血球減少(250万/mm³未満)〕

5%未満

貧血〔赤血球減少(250万/mm³未満)〕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。

定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)貧血^{注6)}〔ヘモグロビン減少(8g/dL未満)〕

5%未満

貧血〔ヘモグロビン減少(8g/dL未満)〕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。

定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3)貧血^{注6)}〔ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)〕

5%以上

貧血〔ヘモグロビン減少(8以上9.5g/dL未満)〕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。

定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4)貧血^{注6)}〔ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)〕

5%以上

貧血〔ヘモグロビン減少(9.5以上11g/dL未満)〕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。

定期的に血液学的検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注2)自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。

注6)貧血は主に溶血性貧血

【その他の副作用】

(改)

本剤単独の場合

(10)腎臓

0.1～5%未満

BUN上昇、クレアチニン上昇、血尿、膀胱炎

(27)眼

0.1～5%未満

眼底出血等の網膜の微小循環障害^{注5)}、眼痛、視力異常、眼球充血、結膜下出血、眼の異和感

(30)注射部位

頻度不明^{注2)}

潰瘍^{注4)}

(32)その他

0.1～5%未満

耳鳴、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、腰痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、疲労、脱力感、単純疱疹、血清総蛋白減少、トリグリセライド上昇、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血糖上昇

(33)その他

0.1%未満

難聴、易感染性、帯状疱疹、腹水、体重減少、嗅覚錯誤、蜂窩織炎、筋痙直、関節炎、月経異

常、膿瘍、リンパ節症、血清カリウム上昇、血清アミラーゼ上昇

リバビリンとの併用の場合

(2)全身症状

5%未満

インフルエンザ様症状

(5)血液

5%以上

白血球減少、血小板減少、顆粒球減少、白血球分画異常、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、網状赤血球減少、網状赤血球増加、好酸球増多、好中球増多、血小板増多

(6)血液

5%未満

出血傾向、白血球増多

(9)腎臓

5%未満

クレアチニン上昇、膀胱炎、頻尿、排尿障害

(10)精神神経系

5%以上

頭痛・頭重、不眠、めまい、抑うつ、焦燥、手足のしびれ、不安

(11)精神神経系

5%未満

意識障害、傾眠、知覚異常、振戦、無気力、歩行困難、健忘、異常感、感情不安定、耳閉、注意力障害

(12)循環器

5%以上

血圧上昇、動悸、潮紅、四肢冷感

(14)呼吸器

5%以上

咳嗽、上気道炎、呼吸困難、鼻出血

(15)呼吸器

5%未満

肺炎、鼻漏、血痰、嘔声、鼻炎、気管支炎、鼻閉

(16)消化器

5%以上

食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、消化不良、便秘、口内・口唇炎、味覚異常

(17)消化器

5%未満

腹部膨満感、口渇、歯周・歯髄・歯肉炎、歯痛、胃炎、歯の異常、排便障害、腸炎、舌炎、痔核、おくび、鼓腸放屁、腸管機能異常

(18)消化器

頻度不明^{注7)}

膵炎

(20)皮膚

5%未満

ざ瘡、発汗、皮膚乾燥、白癬、紅斑、紫斑、脂漏、爪の異常、過角化、皮膚潰瘍、毛質異常、落屑

(21)皮膚

頻度不明^{注7)}

丘疹

(22)眼

5%以上

眼底出血等の網膜の微小循環障害^{注9)}

(23)眼

5%未満

眼痛、視力異常、結膜下出血、眼球充血、結膜炎、眼の異和感、眼そう痒症、眼精疲労、硝子体浮遊物、羞明、視覚異常、視野欠損、麦粒腫

(25)注射部位

5%未満

疼痛、熱感、腫脹、色素沈着、そう痒、出血

(26)その他

5%以上

関節痛、筋肉痛、肩こり等の緊張亢進、背部・腰部痛、浮腫、胸部圧迫感、疼痛、咽頭炎、体重減少、尿糖、血清アルブミン低下、血清総蛋白減少、血清コレステロール上昇、血中コレステロール低下、血中尿酸上昇、血清カルシウム低下、血清無機リン低下、CRP上昇

(27)その他

5%未満

疲労、脱力感、難聴、単純疱疹、帯状疱疹、蜂窩織炎、筋痙直、手指関節拘縮、耳鳴、冷汗、不正出血、神経痛、頸部痛、易感染性、花粉症、外耳炎、耳痛、中耳炎、前立腺炎、嗅覚異常、四肢不快感、サルコイドーシス、トリグリセライド上昇、血清アミラーゼ上昇、血糖上昇

(28)その他

頻度不明^{注7)}
CK(CPK)上昇

本剤単独の場合の副作用発現頻度は承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の結果に基づく。

リバビリンとの併用の場合の副作用発現頻度は承認時及び製造販売後臨床試験終了時までの調査結果に基づく。

注2)自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。

注4)皮膚悪性黒色腫への局所投与時に認められた副作用。

注5)飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

注7)自発報告においてのみ認められている副作用のため頻度不明。

注9)飛蚊視、視力低下感等を伴うことがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

【副作用】

(改)

本剤単独の場合

(4)「C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善(HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く)」では、433例(点滴静注、静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは359例(82.9%)であり、主な副作用は発熱332例(76.7%)、悪寒163例(37.6%)、全身倦怠感174例(40.2%)、頭痛・頭重140例(32.3%)、関節痛115例(26.6%)、食欲不振114例(26.3%)、血小板減少229例(52.9%)、好中球減少184例(42.5%)、白血球減少145例(33.5%)、血清アルブミン低下135例(31.2%)、蛋白尿99例(22.9%)であった。(承認時及び再審査申請時)

リバビリンとの併用の場合

(1)「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」では、174例(点滴静注、静脈内投与を含む)中臨床検査値の異常を含む副作用として報告されたのは174例(100%)であり、主な副作用は、発熱171例(98.3%)、全身倦怠感154例(88.5%)、悪寒143例(82.2%)、頭痛・頭重140例(80.5%)、好中球減少138例(79.3%)、白血球減少131例(75.3%)、ヘモグロビン減少133例(76.4%)、赤血球減少123例(70.7%)、ヘマトクリット減少124例(71.3%)、血小板減少108例(62.1%)、血清アルブミン低下94例(54.0%)であった。(承認時及び製造販売後臨床試験終了時)

721 X線造影剤

イオパミロン注300、370

【適用上の注意】

(追)

4. 投与時

(1)投与開始前に目視による確認を行い、内容液に結晶が認められた場合や容器に破損等の異常が認められた場合には使用しないこと。

イオパミロン注300シリンジ、370シリンジ

【適用上の注意】

(追)

3. 投与時

(1)投与開始前に目視による確認を行い、内容液に結晶が認められた場合や容器に破損等の異常が認められた場合には使用しないこと。

729 その他の診断用薬(体外診断用医薬品を除く。)

マグネピスト静注シリンジ

【その他の副作用】

(追)

過敏症

頻度不明

紅斑

循環器

頻度不明

頻脈、顔面蒼白、チアノーゼ

消化器

頻度不明

腹痛、下痢、口内異常感、唾液増加

肝臓

頻度不明

AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇

感覚器

頻度不明

結膜充血、流涙、眼痛、聴覚障害、嗅覚錯誤、
味覚異常

投与部位

頻度不明

注射部位反応(疼痛、発赤、浮腫等)

【臨床検査結果に及ぼす影響】

(追)

本剤投与後24時間以内に血清鉄を比色分析法
(キレート滴定法)で測定した場合、測定値が低
くなることもある。[添加物としてキレート剤
であるジエチレントリアミン五酢酸を含有し
ている。]

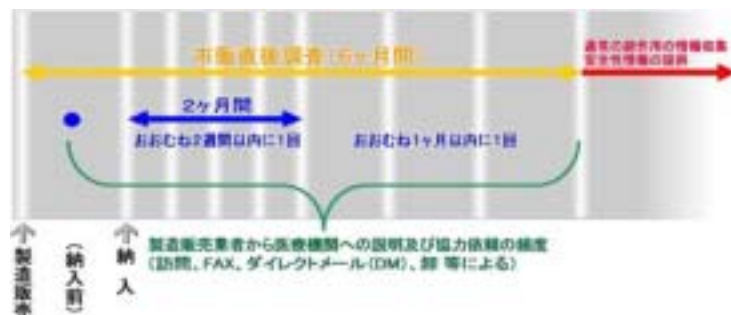
【3】市販直後調査対象品目（院内採用薬）

市販直後調査とは・・・

新医薬品がいったん販売開始されると、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DI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
アブラキサン点滴静注用100mg 大鵬薬品工業	パクリタキセル	平成22年9月24日	
フォルテオ皮下注キット600µg 日本イーライリリー	テリパラチド(遺伝子組換え)	平成22年10月1日	
イナビル吸入粉末剤20mg 第一三共	ラニナビルオクタン酸 エステル水和物	平成22年10月19日	
ボトックス注用50単位、100単位 グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	平成22年10月27日	効能 「上肢痙縮、下肢痙縮」
ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.8mL アボットジャパン	アダリムマブ(遺伝子組換え)	平成22年10月27日	効能 「中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」
ジプレキサ錠2.5mg、5mg、ザイ デイス錠5mg 日本イーライリリー	オランザピン	平成22年10月27日	効能 「双極性障害における躁症状の改善」
ラピアクタ点滴用バッグ300mg 塩野義製薬	ペラミビル水和物	平成22年10月27日	用法 「小児」
リリカカプセル 25mg、75mg、150mg ファイザー	プレガバリン	平成22年10月27日	効能 「末梢性神経障害性疼痛」
献血ヴェノグロブリンIH5%静注 2.5g/50mL ベネシス	ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリン	平成22年10月27日	効能 「多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善(ステロイド剤が効果不十分な場合に限る)」

トレアキシン点滴静注用100mg シンバイオ製薬	ベンダムスチン塩酸塩	平成22年12月10日	
-----------------------------	------------	-------------	--

【4】 Q&A 点眼剤について

今回は、点眼に際しての諸問題、点眼方法、点眼剤の保管法についてまとめてみましたので、ご参考ください。

点眼に際しての諸問題

1)点眼時の一般的注意事項

懸濁型の点眼剤はよく振ってから使用する。

[エイゾプト懸濁性点眼液]

【「よく混ぜて使用する」：タリムス点眼液、フルメトロン点眼液、カリーユニ点眼液】

用時溶解型の点眼剤は溶解時に振って溶かして使用する。

[タチオン点眼液、ベストロン点眼液、ピバレフリン点眼液]

薬が2種類以上ある場合は、後の薬は5分程度あけて点眼する。

用法・用量を守る。

容器に記載されている使用期限は開封前の期限である。治癒後は、使用期限内であっても残った薬剤は捨てる。

誤用を防ぎ、品質を保持するため他の容器に入れ替えない。

他の人には貸さない。

水虫薬や白髪染め液などを他の点眼剤と間違えて点眼しない。

点眼剤が目になじまない場合は、点眼後に目がひどくかゆくなったり、痛んだり、はれたり、赤くなったりすることがある。

点眼剤によっては、コンタクトレンズに吸着するものがあるので、外してから点眼する。点眼後は、水溶性、懸濁性点眼剤では5分以上の間隔をあけて装着します。眼軟膏は、薬剤によるが、数時間は眼に膜をはっている状態なので、その間は装着しないようにする。

[タプロス点眼液、タリムス点眼液、パタノール点眼液、ヒアレイン点眼液、ルミガン点眼液、デタントール点眼液、エイゾプト点眼液、キサラタン点眼液、リボスチン点眼液]

2)1 回点眼量

正常な人の覚醒時の涙液の分泌量は約1 μ L/分で、結膜囊には約7 μ Lの涙液が存在している。

点眼液1滴は30~50 μ Lであるのに対し、結膜囊の最大容量は約30 μ Lであるため、点眼された点眼液は瞬きをすることにより涙液と混じりあい、その後大部分は涙点を通して眼外へ排出される。しかし、大部分が排泄されるからといって薬効が落ちるというわけではない。

点眼液1滴の何分の1ほどの量で十分な薬理効果が得られるため、むやみに点眼滴数を増やしてもかえって眼外へ溢れ出たり、鼻涙管を介して消化管へ向かう量を増やすだけとなり、逆に薬理作用の強い点眼剤では血中への移行により全身的な副作用を引き起こすことになる。したがって、1回の点眼量は1滴で十分である。

3)点眼間隔

一般に、最初に点眼した薬物は後に点眼した液によって洗い流される。

このため個々の点眼剤は他の点眼剤の影響を受けないようにできるだけ間隔をあけて投与することが望まれる。

この時、5分以上の点眼間隔を開けることで相互の影響はほとんどなくなることが考えられている。

4)点眼順序

2種類以上の点眼剤を使用する場合、順序に特に決まりはない。点眼間隔をあけることで相互の影響は少なくなると考えられる。

あえて点眼順序をつけるとすると、

原則として**良く効かせたい方を後に点眼する。**

懸濁性点眼液は水に溶けにくく吸収されにくいものもあり、**後から点眼する。**

点眼液と眼軟膏の併用では、眼軟膏は水溶性点眼液をはじくので、**眼軟膏を後から点入する。**

5)就寝前の点眼について

夜寝ている時は涙液が分泌されず、また、まぶたを閉じてまばたきをしないために涙液の流れは停滞する。このため投与された点眼剤の結膜嚢内および角膜表面における滞留時間は延長すると考えられる。このような理由から硫酸亜鉛のように刺激性の強い点眼剤は就寝直前には点眼しないこととされてきた。

しかし点眼投与された点眼剤は10分もたてばほとんど消失するので、刺激性の強い点眼剤の就寝前の点眼について特に気にすることはないと考えられる。



点眼方法

1)一般的な点眼方法（自己点眼の場合）

手には多くの雑菌が存在するため、これらの菌によって眼が汚染されないよう点眼前には石鹸などで十分に**手を洗う。**

次に指で下眼瞼を軽く引き、**容器の先端が眼瞼、睫毛に触れないように点眼する。**容器の先端が眼に触れると涙液が容器内に逆流し、点眼容器内の薬液が眼脂等で汚染される恐れがある。



点眼方法には両手点眼法と片手点眼法などがあるが、両手点眼法の方が一般的で容易に点眼できる。目の真ん中に点眼する必要はなく、下眼瞼にさせば安全に、確実に点眼することができる。



点眼後は瞬目により涙液とともに薬液が涙嚢へ排出されるため、**閉瞼するか涙嚢部を軽く押える。**また、溢れ出た点眼液は接触性皮膚炎の原因となることもあるため、**きれいなガーゼやティッシュで拭き取る。**



2)点眼剤の安全性に対する工夫（点眼時の涙嚢部圧迫、閉瞼）

点眼液は瞬目により速やかに涙嚢へ排出されるため、点眼後にしばらくは涙嚢部を圧迫するか、閉瞼することが大切である。緑内障治療点眼剤など循環器系、呼吸器系への影響が見られる薬剤では涙嚢部の圧迫や閉瞼により全身への吸収を抑制し、副作用を減少させることができる。また、涙点からの薬物の消失を抑制することにより結膜嚢内での薬物の滞留時間が増し、眼内への移行が高まって治療効果の増強が見込める。



点眼剤の保管方法

点眼剤は保存状態によって安定性が異なる。強い光が長時間当たったり、高い温度のもとで保管すると薬剤が分解することがあり、効果が減弱する。このため、点眼剤の保管には注意を払う必要がある。

1)一般的な点眼剤の保管方法

「冷暗所保存（冷凍室には入れない）」などの指示がある場合はそれに従い、特に注意がなくても**直射日光を避け、なるべく涼しい所に保管する。**

点眼後は**しっかりふたをして**、袋（投薬袋など）に入れて不潔にならないように注意する。

救急箱に保管する場合は**開封した湿布薬と一緒に保管しない。**湿布薬の成分が吸着することがある。

幼児が誤って飲むと危険なことも多いので、**幼児の手の届かない所に保管する。**

2)点眼剤の保管上の注意事項

光安定性が悪い薬剤は**遮光袋**で保存する。

夏場、駐車されている**自動車内は70℃**にも達することがある。「冷所保存」などの記載がない場合でも、自動車内に放置することがないように注意する必要がある。

3)点眼剤の使用期限

ほとんどの点眼剤は開封後の使用期限を設定していませんが、**開封後は汚染の危険性**があり、5mL 容器の医療用点眼剤では**約1ヶ月**、15mL 容器の一般用点眼剤では**約3ヶ月**が開封後の使用期限の目安と考えられている。しかし、点眼剤は用法・用量通りに使用すれば、十分に使い切れる容量になっている。

[参考資料:参天製薬株式会社「点眼剤 製剤設計と服薬指導」]

【5】インシデント事例からの注意喚起

2011年2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。

術前中止薬剤の内服

心臓病や脳血管障害・慢性の動脈閉塞症などで治療中の方には、血栓ができるのを防止する為に血液を固まりにくくする薬剤が処方されます。このような薬剤を服用している方が手術や抜歯・出血を伴う検査を受ける場合には、患者さんの病態や処置内容に応じてこれらの薬剤の休薬を検討する必要があります。

術前に服用を中止する期間はそれぞれの薬剤によって異なります。

【術前に中止すべき抗凝血薬・抗血小板薬】

分類	一般名	商品名	主な作用機序	抗血小板作用	休薬の日数
抗凝血薬	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠0.5mg1mg ワーファリン末	ビタミンK依存性凝固因子の 蛋白合成阻害	なし	手術3～7日前
抗血小板薬	アスピリン	アスピリン バイアスピリン錠100mg	シクロオキシゲナーゼ阻害	不可逆的	手術10～14日前 ※作用は血小板の 寿命(約10日)と 共に消失
	塩酸チクロピジン	パナルジン錠100mg	アデニレートシクラーゼ活性促進 β-トロンボグロブリン放出抑制		
	硫酸クロピドグレル	プラビックス錠75mg	アデニレートシクラーゼ活性促進		
	イコサペント酸エチル	エパデル5800	アラキドン酸代謝阻害 トロンボキササン ₂ 合成阻害		
	ジピリダモール	ベルサンチン錠25mg100mg アンギナール錠12.5%	ホスホジエステラーゼ阻害	可逆的	手術2～3日前
	シロスタノール	フレタール100錠100mg錠	ホスホジエステラーゼ阻害		手術2～3日前
	塩酸サルボグレラート	アンブラーグ錠100mg	血小板セロトニン5-HT ₂ 受容体阻害		手術1～2日前
	リマプロスト アルファデクス	プロレナール錠5μg	プロスタグランジンE ₂ 誘導体 アデニレートシクラーゼ活性促進		手術1～2日前
	ベラプロストナトリウム	プロサイリン錠20μg	プロスタグランジンE ₂ 誘導体 アデニレートシクラーゼ活性促進		手術1～2日前
	トラピジル	ロコルナール錠100mg	トロンボキササン ₂ 合成阻害		手術1～2日前
塩酸ジラゼブ	コムリアンコーワ錠50mg	ホスホジエステラーゼ阻害	手術1～2日前		

これらの薬剤の中にはジェネリック(後発)医薬品が販売されているものもあるため、同じ成分であっても名前や剤形の異なる場合があります。したがって持参薬についても注意しなければなりません。持参薬鑑別の際には当院採用の同一成分薬についての情報も記載していますので参考にしてください。

その他抗凝血作用・抗血小板作用はありませんが術前に休薬が必要な薬剤について紹介します。

【術前に中止すべき主な薬剤】

分類	一般名	商品名	休薬の目安
β遮断薬	塩酸プロプラノロール	インデラル錠10mg	手術前24時間
	酒石酸メトプロロール	セロケン錠20mg	手術前24時間
	アテノロール	テノーミン錠25mg	手術前48時間
	フマル酸ビソプロロール	メインテート錠2.5mg	手術前48時間
	塩酸アロチノロール	アセメール錠10mg	手術前48時間
	カルベジロール	アーチスト錠 1.25mg, 2.5mg, 10mg	手術前48時間
利尿剤	トリクロルメチアジド	フルイトラン錠2mg	手術前(半日程度)
	インダパミド	ナトリックス錠1mg	
	フロセミド	ラシックス錠20mg, 40mg	
	アゾセミド	ダイアート錠60mg	
ACE阻害薬	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠5mg	手術前24時間
	塩酸イミダプリル	タナトリル錠5mg	
アンジオテンシンII受容体阻害薬	カンヂサルタンシレキセチル	プロプレス錠8mg, 12mg	手術前24時間
	ロサルタンカリウム	ニューロタン錠50mg	
	バルサルタン	ディオバン錠80mg	
	テルミサルタン	ミカルディス錠40mg	
	オルメサルタンメドキシミル	オルメテック錠20mg	
	イルベサルタン	イルベタン錠100mg	
配合剤	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	手術前24時間
	カンヂサルタンシレキセチル ヒドロクロロチアジド	エカード配合錠HD	
	オルメサルタンメドキシミル アゼルニジピン	レザルタス配合錠HD	
	テルミサルタン ヒドロクロロチアジド	ミコンビ配合錠AP	
経口糖尿病薬	スルホニルウレア剤 αグルコシダーゼ阻害薬など	グリミクロン錠40mg アマリール錠0.5, 1, 3mg グルファスト10mg ベイスンOD錠0.2, 0.3mg グルコバイ錠100mg など	患者の状態にあわせて調整

【 6 】 医薬品に関わる医療安全情報

詳細は日本医療機能評価機構 HP をご参照ください。

医療安全情報 No.51 http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_51.pdf

医療事故情報収集等事業

医療
安全情報

No.51 2011年2月

ワルファリンカリウムの内服状況や 凝固機能の把握不足

ワルファリンカリウムを使用していた患者の内服状況や凝固機能に関する情報の把握がなされていないため、観血的処置により出血が誘発された事例が5件報告されています(集計期間:2007年1月1日~2010年12月31日、第20回報告書「個別のテーマの検討状況」(P140)一部を掲載)。

ワルファリンカリウムを使用していた患者の内服状況や凝固機能を把握しないまま観血的処置を行い、予期せぬ出血を来した事例が報告されています。

	ワルファリンカリウムを内服していること	ワルファリンカリウムの内服量	凝固機能データ	件数
情報の把握	○	○	×	3
○：あり ×：なし	○	×	×	1
	×	×	×	1

ワルファリンカリウムの製品 (2010年12月31日時点)

- アレファリン錠1mg
 - ワルファリンK細粒0.2%[NS]
 - ワルファリンK錠0.5/1mg[トーフ]
 - ワーファリン錠0.5mg/1mg/5mg
 - ワルファリンK細粒0.2%[YD]
 - ワルファリンカリウム錠0.5/1/2mg[HD]
 - ワーリン錠0.5mg/1mg
 - ワルファリンK錠1mg
- ◆ワルファリンカリウム以外にも凝固機能に影響を与える薬剤があります。

事例

舌腫瘍疑いの患者は、下肢静脈瘤に対しワーファリン3mg／日を内服していた。医師は組織生検をするため、血液検査を実施した。生検の際に電子カルテ上で血液検査の結果を確認したところ、凝固機能検査の値は「検査中」と表示されていた。しかし、医師は生検を実施し、止血を確認後、患者を帰宅させた。3時間後、患者は口腔内出血を認め、救急外来に再来院した。舌及び顎下部から頸部にいたる血腫を認め、気管挿管及び舌動脈の塞栓術などの処置を施行した。

事例が発生した医療機関の取り組み

・親血的な処置を施行する前は、凝固に関する薬剤の内服状況や、凝固機能に関する検査結果の確認を徹底する。