

D R U G

I N F O R M A T I O N

2 0 0 5 N o . 2 2

岐阜大学医学部附属病院薬剤部
医薬品情報管理室
(内線 7 0 8 3)

平成 1 7 年 1 1 月 2 8 日発行

目 次

1 . 厚生労働省 医薬品・医療機器等安全性情報 No.219	1
[1] 重要な副作用等に関する情報	3
硫酸バリウム (CT 用製剤を除く)	
リン酸フルダラビン	
[2] 使用上の注意の改訂について (その 170)	10
塩酸ペプリジル他 (11 件)	
[3] 市販直後調査の対象品目一覧	15
(参考資料) ファーマコゲノミクスの展望	17
2 . 医薬品等安全性情報報告の依頼について	20

Drug Information は医学部・附属病院 HP の下記アドレスにて提供しています。
<http://www1.med.gifu-u.ac.jp/web/drug-info/>

電子メールによる連絡を希望される方は下記までご連絡下さい。
di8931@cc.gifu-u.ac.jp

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 219

目次

1. 重要な副作用等に関する情報	3
■ 硫酸バリウム（CT用製剤を除く）	3
■ リン酸フルダラビン	7
2. 使用上の注意の改訂について（その170） 塩酸ペプリジル他（11件）	10
3. 市販直後調査の対象品目一覧	15
（参考資料） ファーマコゲノミクスの展望	17

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。

また、NTTのファクシミリ通信網サービス「Fネット」を通じ、最近1年間の「医薬品・医療機器等安全性情報」がお手元のファクシミリから随時入手できます（利用者負担）。

「Fネット」への加入等についての問い合わせ先：☎ 0120・161・011

平成17年（2005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）2755，2753，2751

（Fax）03・3508・4364

1

重要な副作用等に関する情報

前々号（医薬品・医療機器等安全性情報 No.217）以降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。

■ 硫酸バリウム（CT用製剤を除く）

販売名（会社名）	イージーHD（東邦化学研究所） ウムブラゾル-A，エネマスター注腸散（伏見製薬所） ネオダルムゾル（共成製薬） ネオバルギンHD，同S，同UHD，同共成（共成製薬） バムスター-G75，同S100，同S130，同S200（共成製薬） バリエネマ，同300，同LC，同HD75%（テイコクメディックス） バリケートR（大塚製薬工場） バリコンクF（堺化学工業） バリコンミール（堀井薬品工業） バリテスター-A240散（伏見製薬所） バリトゲン，同-デラックス，同HD，同SHD，同ゾル，同ゾル120，同ゾル145（伏見製薬所） バリトップ100，同120，同HD，同P，同ゾル150（堺化学工業） バリブライツP，同R，同ゾル180（堺化学工業） バルギンS2号，同Sゾル3号（共成製薬） バロジェクトゾル100（堀井薬品工業） バロスパスW（堀井薬品工業） バロスパスエニマセット（堀井薬品工業）
薬効分類等	X線造影剤
効能効果	（イージーHD，ネオバルギンUHD，バリコンミール，バリテスター-A240散，バリトゲンSHD，バリトップHD） 食道・胃・十二指腸二重造影撮影 （エネマスター注腸散，ネオダルムゾル，バリエネマ，同300，同LC，同HD75%，バロジェクトゾル100，バロスパスエニマセット） 消化管（大腸）撮影 （その他） 消化管撮影

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔禁忌〕

消化管の閉塞又はその疑いのある患者
 硫酸バリウム製剤に対し，過敏症の既往歴のある患者

[慎重投与]	腸管憩室のある患者
[重要な基本的注意]	他の医薬品に対し過敏症の既往歴のある患者、喘息、アトピー性皮膚炎等過敏症反応を起こしやすい体質を有する患者では、<u>ショック</u>、<u>アナフィラキシー様症状</u>があらわれるおそれがあるので、投与に際しては問診を行い、観察を十分に行うこと。 消化管内に硫酸バリウムが停留することにより、まれに消化管穿孔、腸閉塞、バリウム虫垂炎等を引き起こすことが報告されており、<u>特に高齢者においては、より重篤な転帰をたどることがあるので、次の点に留意すること。</u> 1) 患者の日常の排便状況に応じた下剤投与を行うこと。 2) 迅速に硫酸バリウムを排出する必要があるため、十分な水分の摂取を患者に指導すること。 3) 患者に排便状況を確認させ、持続する排便困難、腹痛等の消化器症状があらわれた場合には、直ちに医療機関を受診するよう指導すること。 4) 腹痛等の消化器症状があらわれた場合には、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を実施し、適切な処置を行うこと。
[副作用 (重大な副作用)]	<u>ショック、アナフィラキシー様症状</u>：<u>ショック</u>、<u>アナフィラキシー様症状</u>があらわれることがあるので、観察を十分に行い、顔面蒼白、四肢冷感、血圧低下、チアノーゼ、意識消失、潮紅、蕁麻疹、顔面浮腫、喉頭浮腫、呼吸困難等があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 <u>消化管穿孔、腸閉塞、腹膜炎</u>：消化管穿孔、腸閉塞、腹膜炎を起こすことがあるので、観察を十分に行い、検査後、腹痛等の異常が認められた場合には、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を実施し、適切な処置を行うこと。
[高齢者への投与]	高齢者では消化管運動機能が低下していることが多いため、硫酸バリウムの停留により、消化管穿孔が起こりやすく、また、起こした場合には、より重篤な転帰をたどることがあるので、検査後の硫酸バリウムの排泄については十分に留意すること。
参 考	企業報告 販売開始以来（約51年間）の関連副作用報告数 （「因果関係が否定できるもの」以外のもので、「因果関係が不明なもの」も含む。） ・ショック：18例（うち死亡0例） ・消化管穿孔等：27例（うち死亡4例） 関係企業が推計したおよその年間使用者数：約1750万人（平成16年度）

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 60代	上部消化管X線造影 (なし)	289g 1日間	アナフィラキシーショック 既往歴：胆石症の術後 投与日 検診胃透視のため、本剤及び併用薬を服用。 投与30分後 全身発赤、発汗、悪心が発現。 投与1時間後 来院。収縮期血圧64mmHg、ショック状態と診断。 点滴（補液500mL、リン酸ベタメタゾンナトリウム4mg、 <i>dl</i> -マレイン酸クロルフェニラミン10mg）にて、症状改善傾向。ベタメタゾン1.5mg、塩酸オロパタジン5mgを経口投与。徐々に症状改善。	企業報告

			投与3時間後 独歩で帰宅。 投与1日後 経過観察来院。発赤，発汗異常は認めず。 投与13日後 経過観察来院。自覚症状消失。	
臨床検査値				
		投与日	投与1日後	投与3日後
収縮期血圧 (mmHg)		64	136	144
拡張期血圧 (mmHg)		—	72	84
白血球数 (/mm ³)		—	13000	—
併用薬：炭酸水素ナトリウム・酒石酸，センノシド				

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	上部消化管X線造影 (なし)	400g 1日間	アナフィラキシーショック エビ・カニにアレルギーあり 投与日 職場検診にて，本剤，炭酸水素ナトリウム・酒石酸，ジメチコンを服用し，胃X線検査施行（胃透視は今回が初めて）。検査後，本剤排泄促進のためセンノシド24mg服用。 投与1時間後 頸部発赤疹に気づく。下痢数回あり。そのまま職場に戻ったが，体幹，四肢に，周囲が発赤した膨隆疹を認めた。 投与3時間後 呼吸苦，低血圧発作を認め，当院を受診。 投与3時間10分後 虚脱状態で，急性アレルギー症の診断で入院。入院時，血圧，脈拍触知不能。全身性膨隆疹を認めた。意識は明瞭であるが，呼吸苦を訴える。D.I.V.確保し，コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム500mg＋グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤20mLを点滴静注。 投与3時間15分後 血圧70mmHg以上に上昇。脈拍触知可能となった。 投与6時間後 膨隆疹は消退傾向。意識明瞭。呼吸苦消失。 投与1日後 朝食を食し，ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン配合剤の内服も開始され，病状安定し軽快退院となった。その後回復。	企業報告
併用薬：炭酸水素ナトリウム・酒石酸，ジメチコン，センノシド					

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	
3	男 70代	上部消化管X線造影 (食欲減退)	394.4g 1日間	腹膜炎 投与前 食思不振あり。 投与日 医療機関Aにて上部消化管透視を受けた。その際，本剤400gに水を加えて180～200w/v%に調製した本剤懸濁液を服用した。 帰宅後，腹痛，本剤の嘔吐のため，医療機関Aに入院。 投与1日後 乏尿，血圧低下がみられたため，医療機関Bに	企業報告

				搬送され、直ちに緊急開腹、広範囲胃切除（B-2再建）、Braun吻合、空腸部分切除術が施行された。術後、エンドトキシン吸着療法の施行により、血圧は徐々に改善し利尿を得た。 投与33日後 退院。
臨床検査値				
				投与 1 日後
			白血球数（/mm ³ ）	4700
			BUN（mg/dL）	40.3
			Cr（mg/dL）	2.14
			CRP（mg/dL）	20.54
			PT（%）	48.4
			APTT（秒）	33.8
			フィブリノゲン（mg/dL）	483
併用薬：炭酸水素ナトリウム・酒石酸、ジメチコン				

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				
4	女 70代	上部消化管X 線造影 （なし）	280g 1 日間	腸管穿孔，腹膜炎 生来健康 投 与 日 健康診断にて本剤服用。検査後，緩下剤（センナエキス）内服するも排便なし。 投与 1 日後 夕食後，左下腹部痛出現。また嘔吐も認めたため救急車にて当院受診。受診時，腹膜刺激症状なし。腹部X線撮影にてバリウム便の残存あり。バリウム便による腸閉塞と診断され，グリセリン浣腸 2 回施行したが反応便なし。その後，微温湯にて洗腸するも反応なし。経過観察のため入院。 投与 2 日後 早朝，腹痛増強したため腹部X線撮影施行したところ，骨盤内にバリウムの貯留あり。直腸穿孔と診断。緊急手術施行。中部（Ra）直腸前壁に2.5cm大の穿孔部あり。直腸穿孔部閉鎖及び横行結腸にて人工肛門造設術施行。 投与2日後以降 術後，敗血症性ショックとなるも，保存的治療にて軽快。退院。 投与66日後 回復。	企業報告			
臨床検査値								
			投与日	投与 2 日後 （手術前）	投与 2 日後 （手術後）	投与 3 日後	投与 6 日後	
			赤血球数（ × 10 ⁴ /mm ³ ）	427	398	414	360	357
			ヘモグロビン（ g/dL ）	13.0	12.1	12.7	11.2	10.9
			ヘマトクリット（ % ）	41.5	37.2	39.2	33.8	32.7
			白血球数（ /mm ³ ）	4200	7000	1600	11100	6700
			CRP（ mg/dL ）	0.05	0.0	—	30.6	9.4
併用薬：炭酸水素ナトリウム・酒石酸，ジメチコン，センナエキス								

リン酸フルダラビン

販売名（会社名）	フルダラ静注用50mg（日本シエーリング）
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能効果	貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
（重大な副作用）] 自己免疫性血小板減少症：自己免疫性血小板減少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、適切な処置を行うこと。

赤芽球癆：赤芽球癆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 企業報告

販売開始後（約5年間）の関連副作用報告数

（「因果関係が否定できるもの」以外のもので、「因果関係が不明なもの」も含む。）

・自己免疫性血小板減少症：4例（うち死亡0例）

・赤芽球癆：5例（うち死亡0例）

関連企業が推計したおよその年間使用者数：約1000人（平成16年度）

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	男 60代	慢性リンパ性 白血病 （なし）	20mg/m ² 5日間×6 クール	特発性血小板減少性紫斑病 投与3ヵ月前 頸、縦隔、腋窩、腹部、そけいリンパ節の腫脹が認められる。骨髓穿刺で異型リンパ球86.8%を認め、慢性リンパ性白血病（B-CLL：Binet B期）と診断。 投与開始日 白血球数51900/mm³、異型リンパ球91.5%となり、1クールを5日間静注＋23日間休薬として本剤投与開始。 投与156日目（投与終了日） 6クール目投与終了。 終了27日後 白血球数5000/mm³、異型リンパ球24.0%と効果が認められたが、血小板数3.2×10⁴/mm³と低下。骨髓穿刺では異型リンパ球67.5%が認められ、有核細胞数27.7×10⁴/mm³、巨核球数38/mm³、PA-IgG（血小板結合性免疫グロブリン）が212ng/10⁷cellsと高値であることから、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）合併と診断。 終了4ヵ月後 複視あり、頭部MRI異常なし。抗アセチルコリンレセプター抗体79nmol/L（正常0.2nmol/L以下）より重症筋無力症（MG）と診断。 終了5ヵ月後 ITP及びMGに対してプレドニゾロン20mgを開始。 終了7ヵ月後 複視消失。血小板数5.4×10⁴/mm³。 終了8ヵ月後 MGの全身型再燃。メチルプレドニゾロン、血漿交換で症状軽減。	企業報告

			終了12ヵ月後 軽快。	
臨床検査値				
		投与73日前	終了27日後	終了125日後
赤血球数 (× 10 ⁴ /mm ³)		442	367	417
血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)		25.3	3.2	1.7
白血球数 (/mm ³)		30200	5000	9400
併用薬：なし				

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	男 70代	慢性リンパ性 白血病 (糖尿病)	12.6mg/m ² 5 日間 × 4 クール	赤芽球癆 投与 5 年前 慢性リンパ性白血病 (Rai 期 , Binet C 期) と 診断。以後未治療。 投与開始日 1 クールを 5 日間静注 + 約23日間休薬として 本剤投与開始。 投与108日目 4 クール目投与終了。 (投与終了日) その後貧血が進行。輸血を繰り返したが回復 は見られず。 終了27日後 骨髄検査を施行。赤芽球は0.1%と著減してい たため、赤芽球癆と診断。 終了49日後 シクロスポリン200mg/日を開始したところ、 輸血間隔は徐々に延長。 終了80日後 輸血を実施。この後輸血不要。 終了87日後 回復。 終了122日後 骨髄検査を施行。赤芽球は12.2%と増加を示し 以降ヘモグロビン値は10～12g/dL台で移行し ている。	企業報告
臨床検査値					
			投与 6 日前	4クール投与1日目	終了10日後
赤血球数 (× 10 ⁴ /mm ³)			300	250	187
血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)			13.1	14.8	11.1
ヘモグロビン (g/dL)			9.4	8.5	6.6
白血球数 (/mm ³)			90300	34400	25900
リンパ球数 (× 10 ³ /mm ³)			89.4	29.8	22.4
併用薬：グリメピリド，ニザチジン					

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	
3	女 70代	慢性リンパ性 白血病 (2 型糖尿病)	25mg/m ² 3 日間 × 3 クール	赤芽球癆 投与34ヵ月前 慢性リンパ性白血病 (B-CLL : Rai 期) と診 断。以後無治療で経過観察。 投与開始日 リンパ球増加，血小板減少が進行性となり， リンパ節腫脹多発のため，病勢の悪化と判断。 1 クールを (本剤25mg/m ² + シクロホスファ ミド250mg/m ²) × 3 日間 + 25日間休薬として 本剤投与開始。3 クール実施。	企業報告

			投与60日目 (投与終了日) 終了20日後 終了27日後 終了41日後 終了48日後 終了153日後	3クール目投与終了。 貧血の進行が明らかとなる。 ヘモグロビン7.7g/dL，網状赤血球数2%と低下。骨髓穿刺検査で赤芽球癆と診断。 貧血が進行性のため入院。人赤血球濃厚液輸血。 シクロスポリン(250mg)投与開始。 回復。	
臨床検査値					
			投与6日前	終了6日後	終了40日後
赤血球数(×10 ⁴ /mm ³)			457	409	224
ヘモグロビン(g/dL)			14.1	12.8	6.5
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)			11.4	9.6	28.2
白血球数(/mm ³)			129400	3500	9800
併用薬：シクロホスファミド，炭酸水素ナトリウム，アロプリノール，酸化マグネシウム，グリクラジド，テブレノン					

2

使用上の注意の改訂について (その170)

前々号（医薬品・医療機器等安全性情報 No.217）以降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 不整脈用剤 塩酸ベプリジル

- [販売名] ベプリコール錠50，同錠100（日本オルガノン）
- [副作用
(重大な副作用)] QT延長，心室頻拍（Torsades de pointesを含む），心室細動：QT延長，心室頻拍（Torsades de pointesを含む），心室細動，アダムス・ストークス症候群があらわれることがあるので，定期的かつ必要に応じて心電図検査を行い，異常な変動や症状が認められた場合には投与を中止し，リドカイン，硫酸マグネシウムの静注，除細動やペースング等の適切な処置を行うこと。
- 参 考 企業報告

2 代謝拮抗剤 シタラビン（大量療法用製剤）

- [販売名] キロサイドN注（日本新薬）
- [警告]

警告

シタラビン大量療法（以下，本療法）は高度の危険性を伴うので，投与中及び投与後の一定期間は患者を入院環境下で医師の管理下に置くこと。

また，緊急医療体制の整備された医療機関においてがん化学療法に十分な知識と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。

他の抗腫瘍剤と併用する場合，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。

- [用法・用量に関連する使用上の注意] 急性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては，併用薬剤の添付文書も参照すること。
- 参 考 企業報告

副腎ホルモン剤
3 **デキサメタゾン**（経口剤）（抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状の効能を有しない製剤）
酢酸デキサメタゾン

リン酸デキサメタゾンナトリウム（注射剤）（悪性リンパ腫の効能を有しない製剤）

〔販売名〕 デカドロンエリキシル（萬有製薬）、デキサ・ママレット（昭和薬品化工）、デキサメサゾン錠（旭化成）（旭化成ファーマ）、デキサメサゾンE（東和薬品）、デキサメサゾンエリキシル「ニッシン」（日新製薬）、ミタゾン（東洋ファルマー）
酢酸デキサメタゾン懸濁注（富士製薬工業）
ソルコート注（富士製薬工業）、デロンS注（東和薬品）

〔原則禁忌〕

コントロール不良の糖尿病の患者

〔副作用（重大な副作用）〕 消化性潰瘍、消化管穿孔、膵炎
骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー、脊椎圧迫骨折、長骨の病的骨折
血栓塞栓症

参 考 企業報告

副腎ホルモン剤
4 **パルミチン酸デキサメタゾン**

〔販売名〕 リメタゾン（三菱ウェルファーマ）

〔原則禁忌〕

コントロール不良の糖尿病の患者

参 考 企業報告

副腎ホルモン剤
5 **プラステロン硫酸ナトリウム**（注射剤）

〔販売名〕 マイリス注（日本オルガノン）他

〔警告〕

警告 本剤の使用により、胎児徐脈又は胎児仮死が起こることがあり、胎児死亡に至った症例が報告されている。 本剤の投与に際しては妊婦及び胎児の状態を分娩監視装置等により十分に観察するとともに、投与後も同様に十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。
--

〔禁忌〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔重要な基本的注意〕 本剤では、代謝物のエストロゲンにより、弱いながら子宮筋のオキシトシン感受性を亢進するとの報告があるので、本剤投与に際しては妊婦及び胎児の状態を分娩監視装置等により十分に観察するとともに、投与後も同様に十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

[副作用 (重大な副作用)]	胎児徐脈，胎児仮死： 胎児徐脈又は胎児仮死から胎児死亡を来すおそれがあるので，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し，適切な処置を行うこと。
参 考	企業報告

副腎ホルモン剤 6 プラステロン硫酸ナトリウム（腔坐剤）

[販 売 名] マイリス腔坐剤（日本オルガノン）

[警 告]	警告 本剤の使用により，胎児徐脈又は胎児仮死が起こることがあり，胎児死亡に至った症例が報告されている。 本剤の投与に際しては妊婦及び胎児の状態を分娩監視装置等により十分に観察するとともに，投与後も同様に十分観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 本剤の使用にあたっては，添付文書を熟読すること。
---------	--

[禁 忌] 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[重要な基本的注意] 本剤では，代謝物のエストロゲンにより，弱いながら子宮筋のオキシトシン感受性を亢進するとの報告があるので，本剤投与に際しては妊婦及び胎児の状態を分娩監視装置等により十分に観察するとともに，投与後も同様に十分観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

[副作用
(重大な副作用)] **胎児徐脈，胎児仮死：**胎児徐脈又は胎児仮死から胎児死亡を来すおそれがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，腔洗浄を含め適切な処置を行うこと。

参 考 企業報告

副腎ホルモン剤 7 メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム（注射剤）

[販 売 名] セルフチゾン注（昭和薬品化工），メサドロン注 2 mg，同注 3 mg（小林化工）

[警 告]	警告 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。
---------	---

[原則禁忌] コントロール不良の糖尿病の患者

[用法・用量に関連する使用上の注意] 悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては，併用薬剤の添付文書も参照すること。

[副作用
(重大な副作用)] 消化性潰瘍，消化管穿孔，膵炎
骨粗鬆症，大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死，ミオパシー，脊椎圧迫骨折，長骨の病的骨折

副腎ホルモン剤

8 リン酸デキサメタゾンナトリウム（注射剤）（悪性リンパ腫の効能を有する製剤）

[販 売 名]	オルガドロン注射液（日本オルガノン）、デカドロン注射液（萬有製薬）、デキサート注射液（富士製薬工業）
[用法・用量に関連する使用上の注意]	悪性リンパ腫に対する他の抗腫瘍剤との併用療法においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。
参 考	企業報告

その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬

9 塩酸リトドリン（経口剤）

[販 売 名]	ウテメリン錠 5 mg（キッセイ薬品工業）他
[慎重投与]	糖尿病の患者，糖尿病の家族歴，高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者
[重要な基本的注意]	本剤投与中，血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から，糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。 <u>糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。投与前から口渇，多飲，多尿，頻尿等の糖尿病症状の有無や血糖値，尿糖，尿ケトン体等の観察を十分に行うこと。投与開始後に異常が認められた場合には，直ちに本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。</u>
[副作用（重大な副作用）]	高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス： <u>血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から，糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。観察を十分に行い，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。</u>
[重大な副作用（類薬）]	本剤の注射剤において，肺水腫，心不全，無顆粒球症，白血球減少， <u>血小板減少</u> ，ショック，不整脈，肝機能障害，黄疸，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）， <u>中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）</u> ，胸水，母体の腸閉塞，新生児心室中隔壁の肥大，新生児低血糖があらわれたとの報告があるので，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	企業報告

その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬

10 塩酸リトドリン（注射剤）

[販 売 名]	ウテメリン注50mg（キッセイ薬品工業）他
[慎重投与]	糖尿病の患者，糖尿病の家族歴，高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者
[重要な基本的注意]	本剤投与中，血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から，糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。 <u>糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。投与前から口渇，多飲，多尿，頻尿等の糖尿病症状の有無や血糖値，尿糖，尿ケトン体等の観察を十分に行うこと。投与開始後に異常が認められた場合には，直ちに本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。</u>
[副作用（重大な副作用）]	汎血球減少，無顆粒球症，白血球減少，血小板減少： <u>汎血球減少，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</u>

には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）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、口内炎等の症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス：血糖値の急激な上昇や糖尿病の悪化から、糖尿病性ケトアシドーシスがあらわれることがある。糖尿病性ケトアシドーシスに至ると母体と胎児の生命を脅かすことがある。観察を十分に行い、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。

新生児低血糖：新生児に低血糖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

たん白アミノ酸製剤 11 エレンタール、エレンタールP、エンテルード、ツインライン

[販 売 名] エレンタール（味の素）
 エレンタールP（味の素）
 エンテルード（テルモ）
 ツインライン（イーエヌ大塚製薬）

[重要な基本的注意] 経管投与患者においては、投与濃度が濃すぎる又は投与速度が速すぎると、投与終了後にダンピング症候群様の低血糖があらわれることがあるので、投与濃度、投与速度に注意すること。

[副作用（重大な副作用）] **低血糖**：投与終了後にダンピング症候群様の低血糖（倦怠感、発汗、冷汗、顔面蒼白、痙攣、意識低下等）があらわれることがあるので、このような症状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

ワクチン類 12 肺炎球菌ワクチン

[販 売 名] ニューモバックス（萬有製薬）

[副反応（重大な副反応）] **蜂巣炎・蜂巣炎様反応**：本剤接種後、一過性の主として注射部位を中心とした蜂巣炎・蜂巣炎様反応（発赤、腫脹、疼痛、発熱等）があらわれることがあるので、このような症状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

3

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成17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
ボセンタン水和物 トラクリア錠62.5mg	アクテリオン ファーマシュー ーティカルズ ジャパン(株)	平成17年 6 月10日
タミバロテン アムノレイク錠 2 mg	東光薬品工業(株)	平成17年 6 月13日
トシリズマブ(遺伝子組換え) アクテムラ点滴静注用200	中外製薬(株)	平成17年 6 月13日
アデノシン アデノスキャン注60mg	第一サントリーファーマ (株)	平成17年 6 月21日
ポリコナゾール ブイフェンド錠50mg, 同錠200mg, 同200mg静注用	ファイザー(株)	平成17年 6 月27日
ルリコナゾール ルリコンクリーム 1 %, 同液 1 %	ポーラ化成工業(株)	平成17年 7 月20日
フルデオキシグルコース FDGスキャン注	日本メジフィジックス(株)	平成17年 8 月 1 日
フルデオキシグルコース FDGスキャン-MP注	(財)先端医学薬学研究 センター	平成17年 8 月 1 日
モンテブラーゼ(遺伝子組換え) クリアクター注40万, 同注80万, 同注160万* ¹	エーザイ(株)	平成17年 8 月 5 日
フォリトロピンベータ(遺伝子組換え) フォリスチム注75, 同注150	日本オルガノン(株)	平成17年 8 月11日
ドリベネム水和物 フィニバックス点滴用0.25g	塩野義製薬(株)	平成17年 9 月16日
無水エタノール 無水エタノール注「フソー」	扶桑薬品工業(株)	平成17年 9 月16日

無水エタノール ----- 無水エタノール注「メルク」	メルク・ホエイ（株）	平成17年 9 月20日
塩酸ピロカルピン ----- サラジェン錠 5 mg	キッセイ薬品工業（株）	平成17年 9 月22日
ゲムツズマブオゾガマイシン（遺伝子組換え） ----- マイロターゲット注射用 5 mg	ワイス（株）	平成17年 9 月22日
アルテプラゼ（遺伝子組換え） ----- アクチバシン注600万，同注1200万，同注2400万 ^{* 2}	協和発酵工業（株）	平成17年10月11日
アルテプラゼ（遺伝子組換え） ----- グルトパ注600万，同注1200万，同注2400万 ^{* 2}	三菱ウェルファーマ（株）	平成17年10月11日
カンデサルタン シレキセチル ----- プロプレス錠 2，同錠 4，同錠 8 ^{* 3}	武田薬品工業（株）	平成17年10月11日

注）効能追加等における対象

* 1：効能追加された「不安定な血行動態を伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解」

* 2：効能追加された「虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善（発症後 3 時間以内）」

* 3：効能追加された「慢性心不全（軽症～中等症）の状態で，アンジオテンシン変換酵素阻害剤の投与が適切でない場合」

ファーマコゲノミクスの展望

「ファーマコゲノミクス（ゲノム薬理学）」とは、平成17年3月18日付薬食審査発第0318001号医薬食品局審査管理課長通知では、「臨床薬理試験及びその他の臨床試験において、医薬品の作用に関連するゲノム検査を利用して被験者を層別する等の手段を用い、被験薬の有効性、安全性等を探索的、検証的に解析・評価すること」¹⁾と定義されており、また、米国FDAが2005年3月に公表したガイダンス²⁾では、「薬物応答性の個人差の潜在的な原因を特定し、個々の治療の効果を最大限に、リスクを最小限にすることに資するもの」と位置づけられている。

ファーマコゲノミクスは、各研究分野において、患者個人の持つ潜在的な副作用のリスクや薬効の差異に関する遺伝的要因を理解する上で重要なものとして、活発な研究が行われている。

薬剤応答性の個人差には、体格、年齢、性別等の他に遺伝的な要因も係っており、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、受容体等の遺伝子の多型が関与している場合があると考えられている³⁾。

ファーマコゲノミクスの利用例の一つとして、薬物動態に影響を及ぼす遺伝子多型を調べることで、母集団の中で副作用のリスクが高い集団や薬効が現れにくい集団を特定しようとする取り組みがなされている。

遺伝子多型が薬物治療に影響を与える例として、次の2種類の遺伝的メカニズムがこれまでに報告されている。

1. 薬物代謝酵素の遺伝子多型（チトクロームP450：CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, N-アセチル転移酵素：NAT2, UDP-グルクロン酸転移酵素：UGT1A1等）により、薬物の代謝速度が増加あるいは減少し、体内薬物濃度等が変化する場合。
2. 薬物トランスポーター等の遺伝子多型により、薬剤応答性や副作用発現に影響を及ぼす場合（例：多剤耐性遺伝子（MDR1）、 β_2 受容体（ β_2AR ））。

特に上記1のうち、抗がん剤塩酸イリノテカンについては、塩酸イリノテカンの活性代謝物であるSN-38は、グルクロン酸転移酵素（UGT）により解毒化されること、UGTの一分子種であるUGT1A1には遺伝子多型が認められ、*UGT1A1*28*（プロモーターのTA繰り返し配列が7回（野生型は6回））では、グルクロン酸抱合活性が低下し、重篤な副作用（特に好中球減少等）のリスクが増加すること、人種間でUGT1A1の遺伝子多型の分布が異なること、日本人では、*UGT1A1*28*と*UGT1A1*27*又は*UGT1A1*6*のいずれかを併せ持つ場合も重篤な副作用が発現する可能性の高いことなどが報告されている^{4), 5)}。

米国FDAでは、2005年6月に塩酸イリノテカンの添付文書について、*UGT1A1*28*をホモ接合体で有する患者では好中球減少のリスクが高いため、初回投与量の減量を考慮すべき旨を追記するなど改訂が行われたところである。わが国ではUGT1A1の遺伝子多型を調べる検査薬は研究用として販売されている段階であり、厚生労働省では、その開発、実用化への取組みを促進するよう関係企業に要請したところである。

現在、遺伝子多型と薬剤応答性に関する知見が蓄積されており、今後、より有効性・安全性の高い薬

物治療の実現に向けた方策の一つとして、ファーマコゲノミクス利用のより一層の取組みが期待される。特に、副作用のリスク因子を持つ患者を事前に同定することができれば、予測・予防型の安全対策に資するものと考えられる。

(参考)

表 1 薬物代謝酵素の遺伝子多型と薬剤応答の例³⁾

遺伝子	遺伝子多型の頻度	薬物	遺伝子多型が関与する薬剤応答
CYP2C9	0.2～1%：ホモ接合体 14～28%：ヘテロ接合体	ワーファリン ⁶⁾ (血液凝固阻止薬)	出血
CYP2D6	5～10% (代謝の遅い人)	β遮断薬 (メトプロロール、チモロール等) ⁷⁾	β遮断作用の増大
CYP2C19	3～6% (白人) 8～23% (アジア人)	オメプラゾール ⁸⁾ (プロトンポンプ阻害薬)	クラリスロマイシン及びアモキシシリンとの3剤併用によるヘリコバクター・ピロリ除菌における除菌率の上昇
NAT2	T ³⁴¹ Cアレル 35% (アフリカ人) 45% (白人)	イソニアジド ³⁾ (抗結核薬)	末梢神経障害・視神経炎
UGT1A1	12%：ホモ接合体，48%：ヘテロ接合体 (白人) ⁹⁾ 3～6%：ホモ接合体，15～21%：ヘテロ接合体 (日本人) ^{10), 11)}	塩酸イリノテカン ¹²⁾ (DNAトポイソメラーゼⅠ阻害薬)	白血球減少 (好中球減少)，下痢

表 2 薬物トランスポーター及び薬物受容体の遺伝子多型と薬剤応答の例³⁾

遺伝子	ハイリスク患者の頻度	薬物	遺伝子多型が関与する薬剤応答
多剤耐性遺伝子 (MDR1)	24%	ジゴキシン ¹³⁾	血漿中濃度の上昇
β ₂ 受容体 (β ₂ AR)	37%	アルブテロール ¹⁴⁾	β ₂ 作動薬に対する応答性の低下

<参考文献>

- 1) 「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクス利用指針の作成に係る行政機関への情報の提供等について」
(平成17年3月18日付薬食審査発第0318001号医薬食品局審査管理課長通知)
- 2) U. S. FDA : Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions (2005)
- 3) Werner Kalow, et al. : ファーマコゲノミクス - 21世紀の創薬と個の医療 - (石川智久監訳), テクノミック (2002)
- 4) 安藤雄一 : グルクロン酸転移酵素UGT1A1の遺伝子多型に基づく塩酸イリノテカンの個別化治療. 最新医学, 9 : 74-82 (2005)
- 5) Pharmacogenomics : 抗がん剤特集 (Nature Asia-Pacific, 2005)
- 6) Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK : Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet, 353 : 717-719 (1999)
- 7) Meyer UA . Drugs in special patient groups : clinical importance of genomics in drug effects In : GS Carruthers, BB Hoffman, KL Melmon, DF Nierenberg, eds. Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology. New York : McGraw-Hill, pp.1179-1205 (2000)
- 8) Furuta T, Ohashi K, Kobayashi K, Iida I, Yoshida H, Shirai N, Takashima M, Kosuge K, Hanai H, Chiba K, Ishizaki T, Kaneko E : Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotype status in humans. Clin Pharmacol Ther, 66 : 265-274 (1999)

- 9) Monaghan G , Ryan M , Seddon R , Hume R , Burchell B : Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. Lancet , 347 : 578-581 (1996)
- 10) Ando Y , Chida M , Nakayama K , Saka H , Kamataki T : The UGT1A1*28 allele is relatively rare in a Japanese population. Pharmacogenetics , 8 : 357-360 (1998)
- 11) Ando Y , Saka H , Ando M , Sawa T , Muro K , Ueoka H , Yokoyama A , Saitoh S , Shimokata K , Hasegawa Y : Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity : A pharmacogenetic analysis . Cancer Res , 60 : 6921-6926 (2000)
- 12) Iyer L , Ratain MJ : Pharmacogenetics and cancer chemotherapy . Eur J Cancer , 34 : 1493-1499 (1998)
- 13) Drews J , Ryser S : The role of innovation in drug development . Nat Biotechnol , 15 : 1318-1319 (1997)
- 14) Navis G , FG van der Kleij , D de Zeeuw , PE de Jong : Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and renal disease . J Mol Med , 77 : 781-791 (1999)

医薬品等安全性情報報告の依頼について

平成 15 年 7 月 30 日から医薬品や医療用具による健康被害から国民を守るための
国への安全性情報の報告が制度化されています。

医薬品等の使用に伴い副作用等が発生した場合は、必ず報告をお願いします。

制度の趣旨

本制度は、日常、医療の現場においてみられる医薬品又は医療用具の使用によって発生する健康被害等の情報（副作用情報、感染症情報及び不具合情報）を薬事法に基づき医薬関係者等が直接厚生労働大臣に報告する制度であり、報告された情報は専門的観点から分析、評価され、必要な安全対策を講じるとともに、広く医薬関係者に情報を提供し、医薬品及び医療用具の市販後安全対策の確保を図ることを目的とします。

報告対象施設・報告者

すべての医療機関及び薬局を対象とし、薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師その他病院等において医療に携わる者のうち業務上医薬品又は医療用具を取り扱う方が報告者になります。

報告対象となる情報

医薬品又は医療用具の使用による副作用、感染症又は不具合の発生（医療用具の場合は、健康被害が発生するおそれのある不具合も含む。）について、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報（症例）が報告の対象となります。

なお、医薬品又は医療用具との因果関係が必ずしも明確でない場合であっても報告の対象となりえます。

情報の取扱いと秘密保持

報告された情報については、原則として、厚生労働省から独立行政法人医薬品医療機器総合機構を通じて当該医薬品又は医療用具を供給する製造業者等へ情報提供いたします。なお、当該製造業者等は、報告を行った医療機関等に対し詳細調査を実施する場合があります。

また、報告された情報については、安全対策の一環として広く情報を公表することがありますが、その場合には、施設名及び患者のプライバシー等に関する部分は公表いたしません。

報告用紙及び報告方法

医薬品と医療用具の報告用紙があります。報告用紙は薬剤部・医薬品情報管理室（内線：7083）で用意しております。また、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）にも掲載されております。**報告項目を記入し、薬剤部長へ提出して下さい。薬剤部長が必要事項を記入の上、厚生労働省医薬食品局安全対策課へ報告します。**

報告期限

特に報告期限はありませんが、保健衛生上の危害の発生又は拡大防止の観点から、報告の必要性を認めた場合においては、適宜速やかに報告してください。

その他

- (1) 当該実施要領は、原則として、医薬品又は医療用具を対象としたものですが、医薬部外品及び化粧品についても、報告対象となる情報を知った場合には、報告をお願いします。
- (2) 健康食品・無承認無許可医薬品によると疑われる健康被害については、平成 14 年 10 月 4 日付医薬発第 1004001 号厚生労働省医薬局長通知「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について」に従い、最寄りの保健所に連絡いただくをお願いします。
- (3) 報告者に対しては、安全性情報受領確認書の交付を行います。
- (4) 医薬品の副作用による健康被害については医薬品副作用被害救済制度が、生物由来製品を介した感染等による健康被害については生物由来製品感染等被害救済制度があることをご了知ください。また、報告される副作用等がこれらの制度の対象となると思われるときには、その患者にこれらの制度を紹介いただくをお願いします。