

DRUG

INFORMATION



2009 No. 21

平成21年9月30日発行

1. 厚生労働省 医薬品・医療機器等安全性情報 No.261	1
[1] 医薬品による重篤な皮膚障害について	3
[2] SSRI / SNRI と他害行為について	8
[3] 重要な副作用等に関する情報	13
❶ バレニクリン酒石酸塩	13
[4] 使用上の注意の改訂について (その 209) シベンゾリンコハク酸塩 (経口剤) 他 (7 件)	16
[5] 市販直後調査の対象品目一覧	19
参考 1. 平成 20 年度のインフルエンザワクチンによる 副作用の報告等について (ワクチン副反応検討会の結果)	22
2. 院外処方新規登録医薬品情報	29
－平成 21 年 9 月 16 日登録薬品 (追加分)－	29
－平成 21 年 10 月 1 日登録薬品－	29

岐阜大学医学部附属病院・薬剤部
医薬品情報管理室
(内線 7083)

※ 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@gifu-u.ac.jp (担当：安田)

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. 261

目次

1. 医薬品による重篤な皮膚障害について	3
2. SSRI/SNRIと他害行為について	8
3. 重要な副作用等に関する情報	13
1 バレニクリン酒石酸塩	13
4. 使用上の注意の改訂について（その209） シベンゾリンコハク酸塩（経口剤）他（7件）	16
5. 市販直後調査の対象品目一覧	19
参考1. 平成20年度のインフルエンザワクチンによる副作用の報告等について （ワクチン副反応検討会の結果）	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/>）からも入手可能です。

平成21年（2009年）9月
厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2
厚生労働省医薬食品局安全対策課



{ 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2753, 2751
（Fax）03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	医薬品による重篤な皮膚障害について		医薬品の副作用として皮膚障害が発現することはよく知られており、重篤なものとして、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：Stevens-Johnson syndrome（SJS））及び中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis（TEN））がある。今般、平成21年7月31日までに報告されたSJS・TENの副作用報告の状況等について紹介する。	3
2	SSRI/SNRIと他害行為について		医薬品医療機器総合機構に集積された企業からの自発報告データのうち、医薬品等安全対策部会において精査されたSSRI/SNRIによる他害行為等の副作用報告について、他害行為発生のリスク因子を探索的に検討することを目的とし、症例集積検討を実施した結果の概要について紹介する。	8
3	バレニクリン酒石酸塩	Ⓔ	平成21年8月7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。	13
4	シベンゾリンコハク酸塩（経口剤）他（7件）		使用上の注意の改訂について（その209）	16
5	市販直後調査対象品目		平成21年9月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	19

Ⓔ：緊急安全性情報の配布 Ⓔ：使用上の注意の改訂 Ⓔ：症例の紹介

医薬品・医療機器安全管理責任者の皆様へ — 情報配信サービスをご利用ください —

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に関する特に重要な情報が発出された際に、電子メールによりお知らせする「医薬品医療機器情報配信サービス」（<http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>）が（独）医薬品医療機器総合機構より提供されていますので、是非、ご登録の上、ご利用ください。

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

医薬品による重篤な皮膚障害について

1. はじめに

医薬品の副作用として皮膚障害が発現することはよく知られており、重篤なものとして、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群：Stevens-Johnson syndrome, 以下「SJS」という。）及び中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis, 以下「TEN」という。）がある。

SJS, TENについては、医薬品・医療機器等安全性情報No.163（平成12年11月号）、No.177（平成14年5月号）、No.203（平成16年7月号）及びNo.218（平成17年10月号）において、その病態等を説明しているとともに、平成9年4月1日から平成17年9月30日までに厚生労働省に報告された副作用報告の状況等を紹介している。

前回の紹介から約4年間の副作用報告が集積されたので、今般、平成21年7月31日までに報告されたSJS・TENの副作用報告の状況等について紹介する。

2. スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死症について

SJSは、発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。その発症原因は主に医薬品に起因すると考えられている。一方TENは、広範囲な紅斑と、全身の10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、発熱（38℃以上）と粘膜疹を伴い、医薬品による重篤な皮膚障害の中で最も重篤とされている¹⁾。これらの発生頻度は、人口100万人当たり各々年間1～6人、0.4～1.2人^{2, 3)}と極めて低いものの、発症すると予後不良となる場合があり、皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残すこともある。

SJS及びTENの推定原因医薬品は、抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、痛風治療剤、サルファ剤、消化性潰瘍用剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、精神神経用剤、緑内障治療剤、筋弛緩剤、高血圧治療剤など広範囲にわたるが、その他の医薬品によっても発生することが報告されている^{2, 4-7)}。

SJS及びTENの初期症状、臨床経過、治療法等に関する情報は、重篤副作用疾患別対応マニュアルの「スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）」⁸⁾及び「中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊

死融解症)」⁹⁾において詳細が記載されていることから、本マニュアルを参照されたい（重篤副作用疾患別対応マニュアルは、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）にて入手可能である）。

3. 平成17年10月1日から平成21年7月31日までの厚生労働省への副作用報告について

医薬品によるSJS, TENについては、医薬品・医療機器等安全性情報No.218において、平成17年9月30日までの副作用報告を集計・公表したところである。このため、今回は平成17年10月1日から平成21年7月31日までの副作用報告についてまとめた。

この期間に製造販売業者が報告した副作用報告（専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む）のうち、SJS又はTENの副作用報告件数は2,370件（この期間に報告された全副作用報告件数110,023件の2.2%）であり、このうち一般用医薬品が被疑薬として報告されたのは146件（この期間に報告されたSJS又はTENの副作用報告件数の6.2%）であった。

SJS又はTENの副作用報告2,370件の転帰について、回復又は軽快が1,373件（57.9%）、未回復が85件（3.6%）、後遺症ありが84件（3.5%）、死亡が239件（10.1%）、転帰不明等が589件（24.9%）であった。約4年間の報告を集計した今回の件数を、前回の医薬品・医療機器等安全性情報No.218で紹介した平成15年10月27日から平成17年9月30日までの約2年間の報告件数と比較してみると、年間当たりの報告件数は150件程度増加したものの、転帰については大きな差は見られなかった（表1）。なお、これらの報告件数については重複して報告されている場合があること、専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含まれていることなどから、最近報告件数が増加傾向にあることのみにて、医薬品によるSJS・TEN発症症例が増加していると結論することは困難であることに御留意いただきたい。

SJS・TENの被疑薬として報告があった医薬品は400成分であり、報告件数の多い推定原因医薬品を医薬品別及び薬効分類別に表2及び表3に示す。なお、報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また、使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較することはできないことに御留意いただきたい。

4. スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死症の発症原因と機序

SJS, TENの発症原因は、種々の説が唱えられており未だ統一された見解はないが、単純疱疹ウイルス、肺炎マイコプラズマ、細菌、真菌等の種々のウイルスや細菌による感染症、医薬品、食物、内分泌異常、悪性腫瘍、物理的刺激等に起因するアレルギー性の皮膚反応（Ⅲ型アレルギー）と考えられている。医薬品が原因となる場合が多いとされており、SJSの59%は医薬品が原因と推定されたとの報告⁴⁾や、TENの90%以上は医薬品が原因と推定されたとの報告もある^{4, 5)}。

これら皮膚疾患の発症機序についても未だ明確ではないことから、医薬品の投与に先立ってこれらの発症を予知することは困難である。一方で表4に示すとおり、カルバマゼピン、アロプリノールといった一部の医薬品を服用後、これら重篤な皮膚疾患を発症した例の大半が、特定のHuman leukocyte

表1 SJS・TENとして報告された副作用報告の件数と転帰（専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む）

期間	区分	SJS・TENとして報告された副作用報告の件数 (副作用報告全体に占める比率) [年当たりの平均件数]	SJS・TENとして報告された副作用報告の転帰 件数 (SJS・TENの副作用報告に占める比率) [年当たりの平均件数]				
			回復・軽快	未回復	後遺症	死亡	転帰不明等
H17.10.1～ H21.7.31 (約3年10ヵ月)	医薬品全体	2370件 (2.2%) [618.3件/年]	1373件 (57.9%) [358.2件/年]	85件 (3.6%) [22.2件/年]	84件 (3.5%) [22.0件/年]	239件 (10.1%) [62.3件/年]	589件 (24.9%) [153.7件/年]
	うち一般用医薬品	146件	90件 (61.6%)	5件 (3.4%)	11件 (7.5%)	3件 (2.1%)	37件 (25.3%)
H15.10.27～ H17.9.30* (約1年11ヵ月)	医薬品全体	905件 (1.7%) [472.2件/年]	535件 (59.1%) [279.1件/年]	56件 (6.2%) [29.2件/年]	36件 (4.0%) [18.8件/年]	95件 (10.5%) [49.6件/年]	183件 (20.2%) [95.5件/年]
	うち一般用医薬品	61件	40件 (65.6%)	2件 (3.3%)	3件 (4.9%)	4件 (6.6%)	12件 (19.7%)

※ 医薬品・医療機器等安全性情報No.218を参照

表2 報告件数の多い推定原因医薬品（医薬品別）

医薬品名	報告件数
アロプリノール	161
カルバマゼピン	131
ロキソプロフェンナトリウム水和物	93
アセトアミノフェン	68
ジクロフェナクナトリウム	54
ゾニサミド	49
サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	45
クラリスロマイシン	42
フェノバルビタール	39
レボフロキサシン水和物	39

表3 報告件数の多い推定原因医薬品(薬効分類別)

	薬効分類名	報告件数
医薬品全体	抗生物質製剤	397
	解熱鎮痛消炎剤	364
	抗てんかん剤	267
	痛風治療剤	166
	総合感冒剤	139
	消化性潰瘍用剤	132
	合成抗菌剤	96
うち一般用医薬品	総合感冒剤	84
	解熱鎮痛消炎剤	47
	その他の滋養強壮薬	4
	耳鼻科用剤	2
	漢方製剤	2

表4 医薬品服用後にSJS・TENを発症した例におけるHLAの対立遺伝子頻度

医薬品名	HLA対立遺伝子	人種（地域）	SJS・TEN発症例におけるHLA陽性率	一般集団におけるHLA陽性率	オッズ (95%信頼区間)	文献
カルバマゼピン	HLA-B*1502	漢民族（台湾）	59/60	6/144*	1357 (193-8838)	10
		アジア系欧州在住者	4/4	—	—	11
		白人	0/8	—	—	11
		日本人	0/7	0/486	—	12
アロプリノール	HLA-B*5801	漢民族（台湾）	51/51	19/93	394 (23-6665)	13
		白人	15/27	28/1822	80 (34-187)	11
		日本人	4/20	6/986	41 (11-159)	12

※ SJS・TEN未発症のカルバマゼピン服用者群

antigen (HLA) を一般集団と比較して高頻度に保有していたことが報告されている¹⁰⁻¹³⁾。これらの報告は、特定のHLAが一部の医薬品における重篤な皮膚疾患の発症を予測する、いわゆるゲノムバイオマーカーとなる可能性を示唆するものである。しかし、HLAの対立遺伝子頻度には人種差（地域差）が存在することや、ゲノムバイオマーカーとしての予測性能（副作用発症者中のゲノムバイオマーカー陽性者の割合、あるいは、副作用非発症者中のゲノムバイオマーカー陰性者の割合）に関する報告が限られることから、今後の更なる研究の進展が期待されることである。

5. まとめ

SJS, TENは、その発生はまれではあるものの、いったん発症すると多臓器障害の合併症等により致命的な転帰をたどることがあり、更に皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残したりするなど、重篤な皮膚症状を呈する。これらの皮膚障害は、まれとはいえ、医薬品を問わず起こり得る可能性がある。

医薬品投与後に高熱を伴う発疹等が生じてSJS, TENの発症を疑った場合には、被疑薬の投与を中止するとともに、速やかに皮膚科の専門医へ紹介することが重要である。このため、医薬関係者が患者に報告件数の多い抗生物質製剤、解熱鎮痛消炎剤、抗てんかん剤、痛風治療剤、総合感冒剤、消化性潰瘍用剤、合成抗菌剤等の医薬品を投与又は販売する際には、患者へその初期症状について説明を行い、初期症状を認めたときには速やかに受診するよう適切に注意喚起することが望まれる。

＜参考文献＞

- 1) Assier H et al. : Erythema Multiforme With Mucous Membrane Involvement and Stevens-Johnson Syndrome Are Clinically Different Disorders With Distinct Causes. Arch. Dermatol. 131 : 539-543 (1995)
- 2) Roujeau J-C et al. : Medication Use and The Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. N. Engl. J. Med. 333 : 1600-1607 (1995)
- 3) Rzany B et al. : Epidemiology of Erythema Exsudativum Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Germany (1990-1992) : Structure and Results of a Population Based Registry. J. Clin. Epidemiol. 49 : 769-773 (1996)
- 4) 相原道子, 池澤善郎 : 本邦におけるToxic Epidermal Necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討－TEN生存例及びStevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討－, 日皮会誌, 109 (11) : 1581-1590 (1999)
- 5) 南光弘子 : 本邦におけるToxic Epidermal Necrolysis 126例の臨床的解析－輸血後GVHDとの鑑別は可能か否か－, 45 : 571-578 (1991)
- 6) 高橋隆一監修 : 臨床医が書いた薬の重大な副作用がわかる本－患者が気づく副作用症状－, エルゼビア・ジャパン (1998)
- 7) 伊崎誠一 : 「TEN (中毒性表皮壊死融解症)」, 川越クリニカル・カンファレンス, KCCシリーズ, No.39 (1998)
- 8) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)」(2006)
- 9) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル「中毒性表皮壊死症 (中毒性表皮壊死融解症)」(2006)
- 10) Hung SI et al. : Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. Pharmacogenet. Genomics. 16 : 297-306 (2006)
- 11) Lonjou C et al. : A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet. Genomics. 18 : 99-107 (2008)
- 12) Kaniwa et al. : HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pharmacogenomics. J. 9 : 1617-1622 (2008)

- 13) Hung SI et al. : HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102 : 4134-4139 (2005)

2

SSRI/SNRIと他害行為について

1. 背景

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, 以下「SSRI」という。）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor, 以下「SNRI」という。）を服用後の敵意、攻撃性等、及びそれらに伴う他害行為に関する副作用については、平成21年5月8日に開催された厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会において、国内におけるSSRI/SNRIに関連する副作用報告を精査した結果、関連医薬品の添付文書の「使用上の注意」に、興奮、攻撃性、易刺激性等に対する注意喚起及び他害行為の発生と関連する可能性のある患者背景に関する注意喚起を追記することが決定され、同日、関係企業に対し使用上の注意の改訂指示を行った^{1, 2)}。（「医薬品・医療機器等安全性情報No.258（平成21年6月）」参照）

今般、医薬品医療機器総合機構に集積された企業からの自発報告データのうち、上記のとおり、医薬品等安全対策部会において精査されたSSRI/SNRIによる他害行為等の副作用報告について、他害行為発生のリスク因子を探索的に検討することを目的とし、症例集積検討を実施した結果の概要を以下に報告する。

なお、本調査対象であるSSRI/SNRI服用者における他害行為については、研究論文等の情報が不十分であった。これに対し、自殺関連行為については、大規模データベースを用いたケースコントロール研究等の疫学研究論文が数多く公表され、様々な背景因子に関するリスクの定量化が行われている。また、平成16年3月に米国規制当局において、SSRI/SNRIを服用した若年層における自殺念慮・自殺企図発生リスクに関する措置が取られた際、他害行為等の症状が見られた場合には治療レジメンの変更の必要があるという見解を示していた^{3, 4)}。以上のことから、他害行為発生のリスク因子の抽出にあたっては、既に知られている自殺関連行為発生のリスク因子を中心に本検討を行った。

2. 方法

■対象薬剤

パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリン、ミルナシブラン塩酸塩

■対象副作用

MedDRA標準検索式（SMQ）「敵意／攻撃性」カテゴリーに該当するもの、FDA Talk Paperで記載された他害行為関連の症状名に該当するもの、又は上記以外で企業にて他害行為に関する副作用であると判断されたもの。

■対象報告

薬事法第77条の4の2に基づき、製造販売業者より報告された国内副作用報告。なお、妊婦がSSRI又はSNRIを服用し、その児において認められた副作用に関する報告（易刺激性の2報告、いずれもパロキセチン塩酸塩水和物）については、対象から除外した。また、上記の対象副作用に該当するものの、報告された副作用が重篤でない場合についても、対象から除外した。

■集計

患者背景因子別の全体集計と、他害行為レベル別の集計を実施した。

＊ 各症例の経過情報に基づき、他害行為のレベルを以下のとおり定義し、集計に用いた。

レベル2：他害行為あり

殺人等の傷害の症例であり、例えば、刃物で切る、家族・他患者に対する暴力行為といった経過情報が記載された症例

レベル1：他害行為あり

殺意等の傷害につながる可能性のある症例であり、例えば、暴言を吐く、カッとしやすくなるといった経過情報が記載された症例

レベル0：他害行為なし

他害行為に関する具体的な情報は記載されていないものの、報告された副作用名が上記の対象副作用に合致した症例

3. 結果概要

・解析対象症例：222症例

・性別：女性111症例、男性110症例（不明1症例）。他害行為レベル別に見ると、女性ではレベル0の割合が男性より高く、男性ではレベル2の割合が女性より高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	28%	30	14%	221
性別							
女性	79	71%	25	23%	7	6%	111
男性	51	46%	36	33%	23	21%	110

(行%)

※ 性別不明：1症例

- ・年齢：中央値41歳（第一分位点28，第三分位点59），最小値12歳，最大値91歳。他害行為レベル別では，レベルが高いほど年齢の中央値が低かった。

	他害行為レベル			全体
	0	1	2	
	126	58	27	
年齢要約				211
最小値	12	14	13	12
25%点	28	30	28	28
中央値	45	40	31	41
75%点	59	57	53	59
最大値	91	85	70	91

※ 年齢不明：11症例

- ・主病名：「大うつ病又はうつ病」の診断が最も多く74症例，次いで「うつ状態」が36症例であった。他害行為レベル別に見ると，「大うつ病又はうつ病」の診断がある症例では，それ以外の主病名に比べてレベル0の割合が比較的高く，レベル2の割合が比較的低かったのに対し，「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」「双極性障害」ではレベル0の割合が比較的低く，特に「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」でレベル2の割合が比較的高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
主病名*							
大うつ病	27	73%	7	19%	3	8%	37
大うつ病以外のうつ病	6	67%	2	22%	1	11%	9
大うつ病かどうか不明のうつ病	21	75%	7	25%	0	0%	28
うつ状態	19	53%	9	25%	8	22%	36
不安障害	6	43%	5	36%	3	21%	14
パニック障害	9	69%	2	15%	2	15%	13
PTSD	1	25%	3	75%	0	0%	4
強迫性障害	4	36%	5	45%	2	18%	11
発達障害	1	50%	0	0%	1	50%	2
アルコール症（乱用）	1	100%	0	0%	0	0%	1
双極性障害	14	54%	9	35%	3	12%	26
その他	15	54%	6	21%	7	25%	28
不明	23	51%	16	36%	6	13%	45

(行%)

* 複数回答有（のべ数）

- ・併存障害：「有」が110症例，「無」が47症例，「不明」が65症例であった。「有」の症例の中では，パーソナリティ障害が13例と最も多かった（データ非掲載）。他害行為レベル別に見ると，「有」の症例では「無」よりもレベル2の割合が高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
併存障害の有無							
有	63	57%	29	26%	18	16%	110
無	32	68%	11	23%	4	9%	47
不明	35	54%	21	32%	9	14%	65

(行%)

- ・過去の衝動的行為：「有」が34症例，「無」が101症例，「不明」が87症例であった。「有」の症例では「無」に比べてレベル2の割合が高かった。

	他害行為レベル						計
	0		1		2		
	度数	%	度数	%	度数	%	
計	130	59%	61	27%	31	14%	222
過去の衝動的行為の有無							
有	12	35%	10	29%	12	35%	34
無	65	64%	26	26%	10	10%	101
不明	53	61%	25	29%	9	10%	87

(行%)

4. 考察

- ・薬剤の種類：本調査では，自発報告をもとにしたデータであるため，レポーティングバイアスによる影響を大きく受けることから，薬剤の種類の違いによる検討は行っていない。
- ・性別：SSRIによる自殺の副作用については，女性は，男性に比べて自殺念慮・自殺企図の発生リスクが高く，男性は，女性に比べて自殺行為に至るリスクが高いと言われている⁵⁾。本調査においても，女性の症例でレベル0の割合が高いことから，他害行為企図・念慮にとどまっている傾向が見られたのに対して，男性の症例ではレベル1，2の割合が高く，他害行為に至るものが多い傾向が見られた。
- ・年齢：SSRIによる自殺関連行為の副作用については既に，添付文書上で24歳以下での自殺念慮・自殺企図のリスク増大が注意喚起されているなどして，若年層がリスク因子であることは知られている⁶⁾。本調査においても，他害行為レベルが高いほど年齢が下がる傾向が見られた。
- ・主病名，併存障害：「大うつ病又はうつ病」の診断がある症例に比べて「うつ状態」「不安障害」「強迫性障害」の症例では他害行為レベルが高い傾向が見られた。また，併存障害「有」の症例で

は他害行為レベルが高かった。

- ・過去の衝動的行為：SSRIによる自殺の副作用については、過去歴はリスクファクターであると言われている^{7, 8)}。本調査においても、「有」の症例では他害行為レベルが高い傾向が見られた。
- ・処方状況（投与期間・併用状況等）については、情報不足により、今回の検討から評価に必要な情報を得ることが難しかった。

本調査は自発報告による比較対照群のない症例集積検討であり、データの欠測や、過少報告といった限界はあるが、探索的な解析をすることで、いくつかのリスク候補因子を挙げることができた。また、今回検討した項目の範囲では、自殺関連行為発生と似たリスク因子プロファイルを持つ可能性も確認された。今後、更に情報を強化するためには、これらの因子に注目してデザインされた比較対照群をおいた観察研究を実施するなど、より妥当性の高い手法を用いてリスクを定量化する必要がある。

なお、今回の検討によって明らかとなった主なリスク候補因子については、既に添付文書にて注意喚起しているところであり、今後もSSRI/SNRIの使用にあたっては、治療の経過における患者の状態の変化等に注意する必要がある。

＜参考文献＞

- 1) 平成21年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 配布資料（No.2-4 抗うつ薬の副作用と他害行動について）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/dl/s0508-4j.pdf>
- 2) 使用上の注意改訂情報（平成21年5月8日指示分）
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20090508.html>
- 3) FDA Public Health Advisory ; March 22, 2004. Subject : WORSENING DEPRESSION AND SUICIDALITY IN PATIENTS BEING TREATED WITH ANTIDEPRESSANT MEDICATIONS
<http://www.antidepressantsfacts.com/2004-03-22-FDA-SSRI-warning.htm>
- 4) FDA Talk Paper T04-08 March 22, 2004
<http://wrongfullyinjured.com/links/FDA3-23-04.pdf>
- 5) Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the Risk of Suicidal Behaviors ; JAMA. 2004 Jul 21 ; 292 (3) : 338-43
- 6) 使用上の注意改訂情報（平成16年5月12日指示分）
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/kaitei20040512.html>
- 7) Jick H, Ulcickas M, Dean A. Comparison of frequencies of suicidal tendencies among patients receiving fluoxetine, lofepramine, mianserin, or trazodone. Pharmacotherapy. 1992 ; 12 : 451-454
- 8) Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. BMJ. 1995 ; 310 : 215-218

3

重要な副作用等に関する情報

平成21年8月7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 バレニクリン酒石酸塩

販売名（会社名）	チャンピックス錠0.5mg，同錠1mg（ファイザー）
薬効分類等	他に分類されない治療を主目的としない医薬品
効能・効果	ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

【警告】

警告

禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。本剤との因果関係は明らかではないが、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されているため、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。

【慎重投与】

統合失調症、双極性障害、うつ病等の精神疾患のある患者

【重要な基本的注意】

禁煙は治療の有無を問わず様々な症状（不快、抑うつ気分、不眠、いらだたしさ、欲求不満、怒り、不安、集中困難、落ち着きのなさ、心拍数の減少、食欲増加、体重増加等）を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を伴うことがある。

抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動又は思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、これらの症状があらわれることがあるので、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること。なお、本剤中止後もこれらの症状があらわれることがある。また、これらの症状・行動があらわれた場合には本剤の服用を中止し、速やかに医師等に連絡するよう患者に指導すること。

【副作用（重大な副作用）】

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の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。

血管浮腫：顔面，舌，口唇，咽頭，喉頭等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので，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。

〈参 考〉 直近約1年間（平成20年5月8日～平成21年7月10日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・精神神経関連症状：22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18万9000人（平成20年7月～平成21年6月）

販売開始：平成20年5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	男 50代	禁煙療法 (糖尿病，高 脂血症，高尿 酸血症)	0.5mg 3日間 ↓ 1mg 4日間 ↓ 2mg 16日間 ↓ 1mg 15日間	夢遊症，意識混濁，判断力低下 投与開始日 喫煙習慣として，喫煙本数20本/日，喫煙期間35年。 本剤0.5mg投与開始。 投与4日目 本剤1mgに増量。 投与8日目 本剤2mgに増量。 投与9日目 悪心，腹満を認めた。 投与14日目 多夢症，気分変調，ぼーとした感じが認められた。モサプリドクエン酸塩水和物の投与開始。飛び降りてもどうもない気分（はっきりとした自殺願望とは異なり，マニションやビルから飛び降りてもいいような感じ，夢遊感，もうろう感，無警戒な気分）を自覚していたが，受診時にはその訴えはなし。 投与24日目 悪心が強いとの訴えがあり。ぼーとして反応が遅かった。本剤を1mgに減量するよう指示。 投与29日目 診察の際に，これまでの経過の報告を受け，この時点で初めて飛び降りに関する気分（夢遊感，もうろう感，無警戒な気分）が発現していたことが判明した。 投与39日目 (投与中止日) 悪心，動悸が残っていたため，本剤投与中止。 中止2日後 夢遊感，もうろう感，無警戒な気分は回復していることを確認した。 ぼーとした感じ，悪心，腹満は本剤中止後2～3日で改善。
併用薬：ボグリボース，プラバスタチンナトリウム，アロプリノール，モサプリドクエン酸塩水和物				

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 50代	ニコチン依存 (心筋虚血, 不眠症, 慢性 肺炎, 心筋梗 塞)	0.5mg 3日間 ↓ 1mg 4日間 ↓ 2mg 56日間	うつ病, 異常行動 投与7日前 喫煙習慣として, 喫煙本数20本/日, 喫煙期間38年。 ニコチン依存症の治療を開始。 投与開始日 本剤0.5mg投与開始。CO濃度は31ppmであった。 投与4日目 本剤1mgに増量。 投与8日目 本剤2mgに増量。この日より禁煙を開始。(投与開始日からの喫煙は10本/日以内。) 投与9日目 手の甲からタバコ臭を感じた。 投与16日目 夢の異常や食欲不振はなし。 投与21日目 喫煙(2本)したが, おいしくなかった。 投与30日目 CO濃度は1ppmであった。 投与31日目 喫煙(2本)したが, おいしくなかったとの訴えあり。 投与44日目 間食が増えたとの訴えあり。CO濃度は1ppmであった。 投与57日目 間食が増えたとの訴えあり。夢の異常は認められなかった。CO濃度は1ppmであった。 投与61日目 自己臭(タバコ臭)を強く感じ, 部屋中に臭いが立ち込めると感じて, 不安になった。孤独感が強くなり, 知人に電話し意味不明なことを発言。 投与64日目 (投与中止日) 体調不良にて昼食後に帰宅。自己判断により, 本剤の服用中止。 中止2日後 本剤の服用中止後, 不眠が続きほとんど眠れなかった。 中止3日後 朝トイレの便器に小動物(カマキリかキリギリス)がいるのが見えた。看護師に相談し, 午前中に精神科を受診。ペルフェナジンマレイン酸塩の投与を受け, 1回分内服した。その後, 机で2時間ほど睡眠をとった。目覚めてからじっとしてられなくなり, 自転車で80分走った。(普段から20分程度走ることがあった。)途中でタバコを買い5本喫煙した。 夕方ごろ知人と話している間に意識消失し, 暴れ出した。緊急に病院へ搬送されたが, 記憶になかった。 中止4日後 深夜に目覚め, 入院していることを知った。その後, 朝まで睡眠をとった。午前中に診察を受け, 搬送先の病院を退院。その後, 精神科を受診し, ペルフェナジンマレイン酸塩の投与が中止となり, ニトラゼパム5mg, ミアンセリン塩酸塩10mgへ変更。 中止7日後 本剤の処方医療機関を受診し, 本剤による禁煙補助を中止。 行動異常, 幻視, タバコ臭は回復(時期は不明)。
併用薬: アスピリン, ギゾルピデム酒石酸塩, オキサトミド				

4

使用上の注意の改訂について (その209)

平成21年8月7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。

〈不整脈用剤〉

1 シベンゾリンコハク酸塩（経口剤）

〔販売名〕	シベノール錠50mg，同錠100mg（アステラス製薬）他
〔重要な基本的注意〕	本剤の投与に際しては，頻回に患者の状態を観察し，心電図，脈拍，血圧，心胸比を定期的に調べる。PQの延長，QRS幅の増大，QTの延長，徐脈，血圧低下等の異常所見が認められた場合には，直ちに減量又は投与を中止すること。 特に，次の患者又は場合には， <u>心停止に至ることがあるので</u> ，少量から開始するなど投与量に十分注意するとともに，頻回に心電図検査を実施すること。 1）基礎心疾患（心筋梗塞，弁膜症，心筋症等）があり，心不全を来すおそれのある患者 2）高齢者 3）他の抗不整脈薬との併用 4）腎機能障害のある患者
〔副作用 （重大な副作用）〕	<u>催不整脈作用</u> ：心室細動，心室頻拍（torsades de pointesを含む），上室性不整脈があらわれ， <u>心停止に至る場合もあるので</u> ，定期的に心電図検査を行い，異常な変動が観察された場合には，投与を中止し，抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

〈不整脈用剤〉

2 シベンゾリンコハク酸塩（注射剤）

〔販売名〕	シベノール注射液（アステラス製薬）
〔重要な基本的注意〕	本剤の投与に際しては必ず血圧及び心電図の連続監視を行うこと。特に下記の患者又は場合には， <u>心停止に至ることがあるので</u> ，少量を投与するなど投与量に注意し，慎重に観察しながら投与すること。また，QRS・QTの延長，徐脈，過度の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すること。 1）基礎心疾患（心筋梗塞，弁膜症，心筋症等）があり，心不全を来すおそれのある患者 2）高齢者及び腎機能障害のある患者 3）他の抗不整脈薬との併用
〔副作用 （重大な副作用）〕	<u>催不整脈作用</u> ：心室細動，心室頻拍（torsades de pointesを含む），上室性不整脈があらわれ， <u>心停止に至る場合もあるので</u> ，心電図に異常な変動が観察された場合には，投与を中止

し、抗不整脈薬を投与するなど適切な処置を行うこと。

〈生殖器官用剤〉

3 エストリオール（腔用剤）

〔販売名〕 エストリール錠0.5mg（持田製薬）、ホーリンV腔用錠1mg（あすか製薬）他

〔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）〕 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，発疹，潮紅，呼吸困難，血圧低下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。

〈その他の血液・体液用薬〉

4 シロスタゾール

〔販売名〕 プレタール散20%，同錠50mg，同錠100mg（大塚製薬）他

〔慎重投与〕 腎障害のある患者

〔副作用
（重大な副作用）〕 急性腎不全：急性腎不全があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〈他に分類されない代謝性医薬品〉

5 ミコフェノール酸モフェチル

〔販売名〕 セルセプトカプセル250（中外製薬）

〔副作用
（重大な副作用）〕 汎血球減少，好中球減少（ $500/\mu\text{L}$ 未満），無顆粒球症，白血球減少，血小板減少，貧血，赤芽球癆：このような症状があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行うなど，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減量，休薬等の適切な処置を行うこと。

〈その他の腫瘍用薬〉

6 イマチニブメシル酸塩

〔販売名〕 グリベック錠100mg（ノバルティスファーマ）

〔副作用
（重大な副作用）〕 横紋筋融解症：筋肉痛，脱力感，CK(CPK)上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので，このような場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〈合成抗菌剤〉

7 メシル酸ガレノキサシン水和物

〔販売名〕 ジェニナック錠200mg（富山化学工業）

〔副作用
（重大な副作用）〕 幻覚，せん妄等の精神症状：幻覚，せん妄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。
痙攣：痙攣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 テストステロンを含有する外用製剤 メチルテストステロンを含有する外用製剤

- [販 売 名] 〈テストステロンを含有する外用製剤〉
グローミン，トノス，ヘヤーグロン（大東製薬工業），オノック（キクリウ製薬），ダンテル
モンMパスター（原沢製薬工業）
 〈メチルテストステロンを含有する外用製剤〉
オットピン-S，外用ホルモン塗布剤オットピン（ヴィタリス製薬），ミクロゲン・パスタ
（啓芳堂製薬）
- [してはいけないこと] 使用者以外へ付着させないこと
 （１）ご使用後は石鹸とぬるま湯で手を十分に洗って下さい。
 （２）本剤を使用者以外の人に付着させないように注意して下さい。付着した場合は直ちに洗い流して下さい。
 （３）塗布部が他の人と接触する可能性があるときは，塗布部を石鹸とぬるま湯で十分に洗い流して下さい。
-

5

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成21年 9 月 1 日現在)

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
ダサチニブ水和物 スプリセル錠20mg, 同錠50mg	ブリストル・マイヤーズ (株)	平成21年 2 月 2 日
ニロチニブ塩酸塩水和物 タシグナカプセル200mg	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 2 月16日
炭酸ランタン水和物 ホスレノールチュアブル錠250mg, 同チュアブル錠500mg	バイエル薬品 (株)	平成21年 3 月11日
オマリズマブ (遺伝子組換え) ゾレア皮下注用	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3 月13日
カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド エカード配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業 (株)	平成21年 3 月13日
ゾニサミド トレリーフ錠25mg	大日本住友製薬 (株)	平成21年 3 月13日
バルサルタン・ヒドロクロロチアジド コディオ配合錠MD, 同配合錠EX	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3 月13日
ラニビズマブ (遺伝子組換え) ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3 月13日
ナルフラフィン塩酸塩 レミッチカプセル2.5 μ g	東レ (株)	平成21年 3 月24日
アジスロマイシン水和物 ジスロマックSR成人用ドライシロップ 2g	ファイザー (株)	平成21年 4 月 6 日
サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル アドエア50エアー120吸入用	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年 4 月 6 日
ミノドロン酸水和物 ボノテオ錠 1 mg	アステラス製薬 (株)	平成21年 4 月 7 日
ミノドロン酸水和物 リカルボン錠 1 mg	小野薬品工業 (株)	平成21年 4 月 7 日

セチリジン塩酸塩 ジルテックドライシロップ1.25%, 同錠 ^{*1}	ユーシービージャパン (株)	平成21年4月22日
ソマトロピン (遺伝子組換え) ノルデイトロピンS注5mg, 同S注10mg, ノルデイトロピン ノルディフレックス注5mg, 同注10mg, 同注15mg ^{*2}	ノボノルディスクファーマ (株)	平成21年4月22日
ドキシソルピシン塩酸塩 ドキシル注20mg ^{*3}	ヤンセンファーマ (株)	平成21年4月22日
塩化ナトリウム・塩化カリウム・炭酸水素ナトリウム・無水 硫酸ナトリウム ニフレック内用 ^{*4}	味の素 (株)	平成21年4月22日
モサブリドクエン酸塩 ガスモチン錠2.5mg, 同錠5mg, 同散 ^{*5}	大日本住友製薬 (株)	平成21年4月22日
ソラフェニブトシル酸塩 ネクサバール錠200mg ^{*6}	バイエル薬品 (株)	平成21年5月20日
バルガンシクロビル塩酸塩 バリキサ錠450mg ^{*7}	田辺三菱製薬 (株)	平成21年5月20日
ベメトレキセドナトリウム水和物 アリムタ注射用500mg ^{*8}	日本イーライリリー (株)	平成21年5月20日
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン ジェービックV	(財) 阪大微生物病研究会	平成21年6月2日
アトモキセチン塩酸塩 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 (株)	平成21年6月19日
フルチカゾンフランカルボン酸エステル アラミスト点鼻液27.5 μ g/56噴霧用	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年6月19日
ラパチニブトシル酸塩水和物 タイケルブ錠250mg	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年6月19日
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, 同配合錠BP	日本ベーリンガーインゲル ハイム (株)	平成21年6月23日
リスペリドン リスパダール コンスタ筋注用25mg, 同筋注用37.5mg, 同筋 注用50mg	ヤンセンファーマ (株)	平成21年6月23日
インスリン グルリジン (遺伝子組換え) アビドラ注カート, 同注ソロスター, 同注100単位/mL	サノフィ・アベンティス (株)	平成21年6月24日
インフリキシマブ (遺伝子組換え) レミケード点滴静注用100 ^{*9}	田辺三菱製薬 (株)	平成21年7月7日
エタネルセプト (遺伝子組換え) エンブレル皮下注用25mg ^{*10}	ワイス (株)	平成21年7月7日
ソマトロピン (遺伝子組換え) グロウジェクト注1.33mg, 同注8mg, 同BC8mg ^{*2}	日本ケミカルリサーチ (株)	平成21年7月7日
ホリトロピン アルファ (遺伝子組換え) ゴナールエフ皮下注用75, 同皮下注ペン450, 同皮下注ペン 900 ^{*11}	メルクセローノ (株)	平成21年7月7日
レボフロキサシン水和物 クラビット錠250mg, 同錠500mg, 同細粒10%	第一三共 (株)	平成21年7月7日

クロザピン	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 7 月29日
クロザリル錠25mg, 同錠100mg		
テビペネム ピボキシル	明治製菓 (株)	平成21年 8 月26日
オラペネム小児用細粒10%		

- * 1：用法追加された「小児」
- * 2：効能追加された「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」
- * 3：効能追加された「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」
- * 4：効能追加された「バリウム注腸X線造影検査の前処置における腸管内容物の排除」
- * 5：効能追加された「経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸X線造影検査前処置の補助」
- * 6：効能追加された「切除不能な肝細胞癌」
- * 7：効能追加された「次におけるサイトメガロウイルス感染症 後天性免疫不全症候群，臓器移植（造血幹細胞移植も含む），悪性腫瘍」
- * 8：効能追加された「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」
- * 9：効能追加された「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」
- * 10：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（既存治療で効果不十分な場合に限る）」
- * 11：効能追加された「視床下部－下垂体機能障害又は多嚢胞性卵巣症候群に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発」

参考 1. 平成20年度のインフルエンザワクチンによる 副作用の報告等について (ワクチン副反応検討会の結果)

インフルエンザワクチンによる副作用の報告等については、平成15年度分より医薬品・医療機器等安全性情報で紹介してきたところである。今般、平成20年度のインフルエンザワクチンによる副作用の報告状況等をまとめたので、過去5年間の推定使用量、副作用報告数及び副作用報告件数を表1に、平成20年度に報告されたインフルエンザワクチン接種による副作用について、年代別・性別・転帰毎の報告数を表2に、死亡症例及び後遺症症例について、その概要及び感染症、ウイルスの専門家からなるワクチン副反応検討会における因果関係の検討結果を、それぞれ表3及び表4に示す。

また、参考として、予防接種後副反応報告制度による平成20年度のインフルエンザワクチン接種による副反応報告件数（因果関係の有無にかかわらない報告）を表5に示す。

表1 過去5年間のインフルエンザワクチンの推定使用量、副作用報告数及び副作用報告件数

	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度
推定使用量	約1,598万本	約1,932万本	約1,877万本	約2,257万本	約2,451万本
副作用報告数	113症例	102症例	107症例	122症例	121症例
副作用報告件数	205件	139件	149件	190件	166件

表2 インフルエンザワクチン接種による副作用報告症例の年代別・性別・転帰内訳

	計			回復・軽快		未回復		不明			後遺症あり		死亡	
	男	女	性別不明	男	女	男	女	男	女	性別不明	男	女	男	女
報告症例数	121			82		5		27			5 (4)		2 (0)	
	62	57	2	42	40	1	4	15	10	2	3 (2)	2 (2)	1 (0)	1 (0)
10歳未満	29			22		1		4			1 (1)		1 (0)	
	17	12		13	9		1	3	1		1 (1)			1 (0)
10歳代	17			14				3						
	9	8		6	8			3						
20歳代	6			6										
	1	5		1	5									
30歳代	9			6		1		2						
	6	3		6			1		2					
40歳代	8			5				2			1 (1)			
	5	3		4	1			1	1			1 (1)		
50歳代	10			7				2			1 (1)			
	4	6		2	5			1	1		1 (1)			
60歳代	13			6		1		4			2 (1)			
	3	10		1	5		1	1	3		1 (0)	1 (1)		
70歳代	13			7		1		4					1 (0)	
	7	6		3	4		1	3	1				1 (0)	
80歳代	10			7		1		2						
	8	2		5	2	1		2						
90歳代	2			1				1						
	2			1				1						
不明	4			1				3						
		2	2		1				1	2				

(注) 1. 「後遺症あり」「死亡」については、() 内に報告された副作用とインフルエンザワクチン接種との因果関係が否定できないとされた件数を記載した。
2. 複数の企業からそれぞれ報告された場合は、重複してカウントしている。

表3 死亡症例の概要等

No.	症例の概要	検討会の検討結果
	10歳未満女性 副作用名：脳症 既往歴・合併症：なし インフルエンザHAワクチン接種。 接種4日後午前、37℃台の微熱。 接種5日後、夕より意識レベル低下、痙攣あり、受診。消化管出血、低血圧あり、生食ボンピング、胃洗浄開始。粘液・黄色の軟便、多量に排泄あり。あえぎ呼吸認め、挿管・人工呼吸管理。炭酸水素ナトリウム、人血清アルブミン投与開始後、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩開始するも心停止し、心臓マッサージ、アドレナリン静注にて、心拍再開。	ワクチン接種5日後に症状を認め、接種7日後に死亡に至っている症例である。脳症となった原因は特定されておらず、情報不足のため、インフルエンザワクチン接種との因果関係は評価できない。

1	接種5日後深夜、血圧低下し、新鮮凍結人血漿、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ、ナファモスタットメシル酸塩、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物開始するも血圧低下認め、人血小板濃厚液、人赤血球濃厚液投与開始。 接種6日後朝、頭部CTで両側橋・中脳・視床が低吸収。マンニトール・ステロイドパルス開始。 接種6日後深夜、経皮的酸素飽和度低下し、シベレスタットナトリウム水和物、ミルリノン開始。 接種7日後朝、気管内出血あり、徐脈に対して心臓マッサージ数分。 接種7日後午後、アシドーシス、気管内出血続き、心停止、呼吸停止。急性脳症、播種性血管内凝固、多臓器不全により永眠。	
2	70歳代男性 副作用名：肺炎、間質性肺疾患、癌性リンパ管症 既往歴・合併症：直腸癌、転移性肝癌、転移性肺癌、脳梗塞 接種約半月前、抗癌剤投与。 インフルエンザHAワクチン接種。 接種1日後、倦怠感発現。 接種2日後、呼吸不全のため入院。 接種21日後、死亡。死因は癌性リンパ管炎による呼吸不全。	ワクチン接種2日後に呼吸不全を認め、接種21日後に癌性リンパ管炎により死亡に至っている症例である。肺炎、間質性肺疾患に関しては詳細情報が不足しているため、インフルエンザワクチン接種との因果関係は評価できない。また、癌性リンパ管炎に関しては、原疾患の影響が考えられ、インフルエンザワクチン接種との因果関係は認められない。

表4 後遺症症例の概要等

No.	症例の概要	検討会の検討結果
1	50歳代男性 副作用名：ギラン・バレー症候群 既往歴・合併症：食物アレルギー インフルエンザHAワクチン接種。これまで、ワクチン接種後の副反応経験はなし。 接種約1ヵ月後、乾いた激しい咳が出るようになる。 接種2ヵ月後、手先がビリビリする。 症状発現3日後、腰痛、手のしびれ感も少しあり、整形外科受診。検査後、腰部脊柱管狭窄症との診断で、牽引、電気治療、内服薬を処方。 午後、入浴30分後、自宅にて倒れ、意識なし、呼吸停止。気道確保により自発呼吸、意識回復。 症状発現4日後、全身の麻痺と疼痛により整形外科を受診。腰部CT検査後、腰の状態より脳梗塞の疑いで入院（約1ヵ月）。 症状発現6日後、症状が悪化。午前、髄液検査施行。 症状発現7日後、髄液検査の結果、ギラン・バレー症候群と診断。夕方、1回目ガンマグロブリン大量療法開始。 症状発現11日後、1回目ガンマグロブリン大量療法終了。軽快傾向。 症状発現38日後、午前、食後1時間ほどして急に呼吸苦訴え、酸素吸入開始。夕方、胸部レントゲンも、心電図も異常なし。2回目ガンマグロブリン大量療法開始。 症状発現39日後、早朝、呼吸状態が少し落ち着いてきた。	ワクチン接種2ヵ月後から症状が認められ、ギラン・バレー症候群と診断されており、他に神経症状を来す原因がないため、インフルエンザワクチン接種との因果関係は否定できない。

	症状発現42日後， 2 回目ガンマグロブリン大量療法終了。 症状発現137日後，リハビリ開始（2 ヲ月と 3 週間）。 症状発現213日後， 顔の麻痺は一割程度残っていて，口元辺りが気持ち悪く， 頰に関しては左より右の方が強く麻痺が残っている。 症状発現221日後， 退院。ギラン・バレー症候群の転帰は後遺症あり（両足裏のしびれ， 顔面右側の麻痺）。 症状発現747日後， 右顔面にわずかに残る麻痺， 筋肉が疲れたら声がかすれる， 足底に空気の入った梱包材を踏んでいるような異常感覚がある。現在は多少の後遺症（両足裏のしびれ， 顔面右側の麻痺）があるものの現場復帰。	
2	40歳代女性 副作用名：ギラン・バレー症候群 既往歴・合併症：なし インフルエンザHAワクチン接種。 接種 1 日後， 発熱。 接種 2 日後， 両側上肢に強い関節痛が発現。 接種 3 日後， 全身倦怠感， 関節痛が強く来院。来院後， 後頸部や下腹部痛も発現。 接種 5 日後， 排尿困難発現。 接種 6 日後， 顔面知覚低下， 球麻痺発現。 接種 8 日後， 小脳性運動失調， 深部腱反射消失， 歩行不能となる。ギラン・バレー症候群の診断。人免疫グロブリン開始。 接種23日後， 血漿交換 3 日間施行。その後も神経症状の改善を認めず。 接種約 1 ヲ月後から 2 ヲ月後， 腹痛， 下痢， 嘔吐のため中心静脈栄養管理。 接種140日後， 呼吸困難， 痰喀出困難あり 3 日間人工呼吸管理。持続的な四肢の疼痛， 断続的な下腹痛のコントロールのために， 発症初期よりアセトアミノフェン， 非ステロイド性消炎鎮痛剤， ペンタゾシン使用するが無効。経口モルヒネ導入後もコントロール不良。 接種546日後， 硬膜外ブロック施行するも効果薄く， 多剤併用にて管理しているが， コントロールは不良。	ワクチン接種 2 日後から症状が認められ， 8 日後にギラン・バレー症候群と診断されている症例である。検査所見に疑問が残るものの， 臨床経過からギラン・バレー症候群の可能性を否定できず， インフルエンザワクチン接種との因果関係は否定できない。
3	60歳代女性 副作用名：ギラン・バレー症候群 既往歴・合併症：なし インフルエンザHAワクチン接種。 接種 9 日後， 歩行時のふらつきと複視が発現。 接種10日後， 症状増悪のため入院。 接種11日後， 全外眼筋麻痺， 顔面神経麻痺が発現。大量ガンマグロブリン療法開始。 接種12日後， 球麻痺， 呼吸筋麻痺， 四肢麻痺が発現。症状は増悪し， 人工呼吸器管理開始。 接種39日後， 気管切開施行し， 人工呼吸器離脱。球麻痺は残存。 接種82日後， 胃ろうを造設。 接種128日後， 歩行は可能であるが失調のため不安定。上肢麻痺のため挙手できない。しゃべりは聞きとれるが障害あり。 接種132日後， リハビリのため転院。	ワクチン接種 9 日後から症状が認められており， 他に神経症状を来す原因がないため， インフルエンザワクチン接種との因果関係は否定できない。

	接種219日後、療養のため再入院。 接種269日後、症状（顔面神経麻痺，四肢失調）はいずれも残存しているが，日常生活動作確保できたため退院。	
4	10歳未満男性 急性散在性脳脊髄炎 既往歴・合併症：なし インフルエンザHAワクチン接種。 接種19日後，発熱。 接種21日後午後，痙攣が発現。フラフラしてドアにぶつかり転倒，後頭部をぶつける。以降元気なし。徐々に意識状態悪化し，傾眠。 接種26日後，受診し，経過観察。 接種27日後，受診後，意識レベルの低下発現。MRI検査の結果，橋に高信号，全体白質信号を認める。瞳孔は対光反射なし。意識レベルは刺激をしても覚醒しない状態。急性脳炎として入院。同日，ステロイドパルス療法1クール目を実施。 接種35日後，ステロイドパルス療法2クール目を実施。 接種45日後，ステロイドパルス療法3クール目を実施。3クール後に状態は回復。 日付不明，ヒトヘルペスウイルス6型と単純ヘルペスウイルスはPCR法にて陰性。経過及び治療効果より急性散在性脳脊髄炎と最終診断。 接種77日後，退院。以降，外来で経過観察。運動障害，精神障害，言語障害残存のためリハビリ中。	ワクチン接種19日後から症状が認められており，他に神経症状を来す原因がないため，インフルエンザワクチン接種との因果関係は否定できない。
5	60歳代男性 副作用名：筋力低下，悪心 既往歴・合併症：2型糖尿病，高血圧，ラクナ梗塞，温熱蕁麻疹，湿疹 脂質異常に対してロスバスタチンカルシウム処方。ロスバスタチンカルシウム投与開始約1ヵ月後，褐色尿，だるさを認める。 ロスバスタチンカルシウム投与開始80日後，定期受診にて，ロスバスタチンカルシウムを中止しエゼチミブに変更。その他内服薬も処方し，インフルエンザHAワクチン接種。その後すぐには副反応なく帰宅。 接種1日後，全身倦怠感，両下肢の脱力，嘔気が発現。 接種4日後，受診。歩行は可能，意識清明であったが両下肢の脱力を認める。嘔気に対して補液とニザチジン，ドンペリドンを処方。 接種8日後，下肢の脱力が続くため受診。診察結果及び症状経過よりインフルエンザHAワクチン接種後のギラン・バレー様症状と診断。基礎疾患のためメコバラミンを内服中であり，経過観察となる。 接種20日後，下肢の脱力あり。かかと歩き不可。症状の悪化はなく，メコバラミン内服継続にて経過観察。 接種55日後，症状は改善傾向にあるが，下肢の脱力は完全には回復せず。	ワクチン接種1日後から症状が認められており，発症時期が早く，併用薬や原疾患の影響も考えられるが，詳細が不明であり，情報不足のため，インフルエンザワクチン接種との因果関係は評価できない。

表 5 平成20年度インフルエンザワクチンにおける副反応報告（因果関係の有無にかかわらず報告）

	総数	治癒	死亡	重篤	入院	後遺症	その他	記入無
総数	55	33	2		3		11	6
1 即時性全身反応	9	8						1
1A アナフィラキシー								
1B 全身蕁麻疹	9	8						1
2 脳炎，脳症								
3 けいれん								
4 運動障害								
5 その他の神経障害	2	1			1			
6 局所の異常腫脹（肘を越える）	1						1	
7 全身の発疹								
8 39℃以上の発熱	8	5					2	1
9 その他の異常反応	9	9						
10 基準外報告	26	10	2		2		8	4
10A 局所反応（発赤腫脹等）	18	8					8	2
10B 全身反応（発熱等）	1	1						
10C その他	7	1	2		2			2

- (注) 1. 表記の数値は暫定のものであり，今後一部変更となる可能性がある。
2. 予防接種後副反応報告制度は，予防接種法に基づく予防接種を受けた被接種者の健康状況の変化について，予防接種実施要領に基づき情報を収集し広く国民に提供すること等を目的としたものであり，報告対象は，定期接種対象者のみとされている。

平成 21 年 9 月 16 日登録薬品（追加分）

医薬品名(成分名)	規格・単位	薬品分類	会社名
ストラテラカプセル(アトモキシセチン塩酸塩)	5mg、10mg、25mg/Cp	注意欠陥／多動性障害治療剤	イーライリリー

＊アトモキシセチン塩酸塩

Atomoxetine Hydrochloride

【商】ストラテラ Strattera イーライリリー
内用：カプセル剤(丸)

1 カプセル中 5mg [264.9 円/Cp]

10mg [315.7 円/Cp]

25mg [398.1 円/Cp]

【効】小児期における注意欠陥／多動性障害(AD/HD)

【用】小児には 1 日 0.5mg/kg より開始し、その後 1 日 0.8mg/kg とし、更に 1 日 1.2mg/kg まで増量した後、1 日 1.2～1.8mg/kg で維持する。増量

は 1 週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても 1 日 2 回に分けて投与する。1 日量は 1.8mg/kg 又は 120mg のいずれか少ない量を超えないこと。

【禁】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者、閉塞隅角緑内障の患者

【副】肝機能障害、黄疸、アナフィラキシー様症状

【妊】有益のみ

【授】授乳回避

【低・新・乳・幼】6 歳未満：未確立

平成 21 年 10 月 1 日登録薬品

医薬品名(成分名)	規格・単位	薬品分類	会社名
アボルブカプセル(デュタステリド)	0.5mg/Cp	5α還元酵素阻害薬/前立腺肥大症治療薬	GSK
ジュリナ錠(エストラジオール)	0.5mg/錠	経口エストラジオール製剤	バイエル
ラジレス錠(アリスキレンフマル酸塩)	150mg/錠	直接的レニン阻害剤	ノバルティス
リフレックス錠(ミルタザピン)	15mg/錠	ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤	明治

＊デュタステリド Dutasteride

【商】アボルブ Avolve GSK
内用：錠剤(丸) 1 錠中 0.5mg [206.5 円/Cp]

【効】前立腺肥大症

【用】1 回 0.5mg を 1 日 1 回投与する。

【禁】本剤の成分及び他の 5α還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者、女性、小児等、重度の肝機能障害のある患者

【妊・授】禁忌

【小】禁忌

＊エストラジオール Estradiol

【商】ジュリナ Julina バイエル
内用：錠剤 1 錠中 0.5mg [63.7 円/錠]

【効】①更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う下記症状：血管運動神経症状(Hot flush 及び発汗)、陰萎縮症状 ②閉経後骨粗鬆症

【用】①1 日 1 回 0.5mg を投与する。増量する場合は、1 日 1 回 1mg を投与することができる。

②1 日 1 回 1mg を投与する。

【禁】エストロゲン依存性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者、乳癌の既往歴のある患者、血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者、動脈性の血栓

塞栓疾患(例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中)又はその既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦、重篤な肝障害のある患者、診断の確定していない異常性器出血のある患者、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【副】 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎、アナフィラキシー様症状★

【妊】 未確立、禁忌

【授】 禁忌

*アリスキレンフマル酸塩 Aliskiren Fumarate

【商】 ラジレス Rasilez ノバルティス

内用：錠剤 1錠中 150mg [168 円/錠]

【効】 高血圧症

【用】 150mg を 1 日 1 回投与する。効果不十分な場合は、300mg まで増量することができる。

【禁】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、シクロスポリンを投与中の患者

【副】 血管浮腫、高カリウム血症

【妊】 禁忌

【授】 回避、投与する場合は授乳中止

【低・新・乳・幼・小】 未確立

*ミルタザピン Mirtazapine

【商】 リフレックス Reflex 明治

内用：錠剤[㊞] 1錠中 15mg [169.3 円/錠]

【効】 うつ病・うつ状態

【用】 1 日 15mg を初期用量とし、15～30mg を 1 日 1 回就寝前に投与する。1 日 45mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 15mg ずつ行うこと。

【禁】 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者、MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内の患者

【副】 セロトニン症候群、無顆粒球症、好中球減少症、痙攣、肝機能障害、黄疸、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

【妊】 未確立、有益のみ

【授】 原則回避、投与する場合は授乳回避

【低・新・乳・幼・小】 未確立