DRUG INFORMATION

２０１５　Ｎｏ．１０　　平成２７年３月３１日

１．医薬品・医療機器等安全性情報　No.321 …… 1

２．医薬品・医療機器等安全性情報報告制度について……35

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/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. 321

目次

1. ラモトリギンによる重篤な皮膚障害について …… 3
2. アビラテロン酢酸エステルによる低カリウム血症について …… 11
3. MIHARI Projectについて …… 17
4. 重要な副作用等に関する情報 …… 22
   - 1 アビラテロン酢酸エステル …… 22
   - 2 ラモトリギン …… 24
   - 3 アピキサバン …… 25
   - 4 メマンチン塩酸塩 …… 27
5. 使用上の注意の改訂について（その263）
   モンテルカストナトリウム　他（1件） …… 30
6. 市販直後調査の対象品目一覧 …… 31

（参考）医薬品・医療機器等安全性情報報告制度 ～ e-Govによる報告の受付を終了します～ …… 34

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基に，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，独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ（http://www.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27年（2015年）３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

医薬品・医療機器等安全性情報
Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information
No.321
厚生労働省医薬食品局

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	ラモトリギンによる重篤な皮膚障害について	安 使 症	直近４ヶ月間にラミクタール錠との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し，死亡に至った症例が４例報告され，いずれも用法・用量が不遵守であったため，平成27年２月４日付けで製造販売業者に対して使用上の注意の改訂及び安全性速報による注意喚起を行うよう指示したので，その内容等について紹介します。	3
2	アビラテロン酢酸エステルによる低カリウム血症について	使 症	ザイティガ錠による重篤な低カリウム血症の症例が複数報告されたため，平成27年2月2日付けで製造販売業者に対して使用上の注意を改訂し注意喚起を行うよう指示したので，その内容等について紹介します。	11
3	MIHARI Projectについて		医薬品医療機器総合機構ではMIHARI Projectを実施し，電子診療情報等を安全対策へ活用するための体制構築を進めてきました。その概要等を紹介します。	17
4	アビラテロン酢酸エステル他（３件）	使 症	平成27年２月２日，２月４日及び２月17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します。	22
5	モンテルカストナトリウム他（１件）		使用上の注意の改訂について（その263）	30
6	市販直後調査の対象品目一覧		平成27年３月１日現在，市販直後調査の対象品目を紹介します。	31
参考	医薬品・医療機器等安全性情報報告制度～e-Govによる報告の受付を終了します～		e-Govによる安全性情報の受付を終了します。今後とも郵便，FAXまたは電子メールによりご報告くださいますようお願いします。	34

緊：緊急安全性情報の配布　安：安全性速報の配布　使：使用上の注意の改訂　症：症例の紹介

PMDA メディナビ（医薬品医療機器情報配信サービス）をご活用ください。

緊急安全性情報，使用上の注意の改訂指示等，医薬品や医療機器等の安全性等に関する重要な情報を，電子メールで受け取れるサービスである「PMDAメディナビ」が，（独）医薬品医療機器総合機構より提供されています。安全性情報等をより早く，効率的に入手できます。利用料は無料です。迅速な情報収集に，ぜひお役立てください。

本サービスの詳細はこちらをご覧ください。→ http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html

厚生労働大臣への副作用等報告は，医薬関係者の業務です。

医師，歯科医師，薬剤師等の医薬関係者は，医薬品，医療機器や再生医療等製品による副作用，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

ラモトリギンによる重篤な皮膚障害について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	ラモトリギン	ラミクタール錠小児用２mg，同錠小児用５mg，同錠25mg及び同錠100mg（グラクソ・スミスクライン）
薬効分類等	抗てんかん剤，精神神経用剤	
効能・効果	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	

１．はじめに

ラモトリギン（以下「本剤」という。）は，平成20年10月に他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む），強直間代発作及びLennox-Gastaut 症候群における全般発作に対する抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認され，その後，平成23年７月に双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能・効果で，平成26年８月にてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果で承認されています。製造販売業者の推定では，販売開始（平成20年12月12日）から平成26年12月31日までの間に約37万6000人の患者に使用されています。

今般，国内において，平成26年９月から12月の約４ヶ月の間に，本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し，死亡に至った症例が４例報告されました。これら４例は，いずれも用法・用量が守られていない症例であり，皮膚障害の発現後，重篤化するまで本剤の投与が中止されていない症例であったことから，厚生労働省は，製造販売業者に対して，平成27年２月４日付けで使用上の注意の改訂および安全性速報（ブルーレター）[1)]の配布を行うよう指示しましたので，その内容等について紹介します。

２．経緯

本剤による重篤な皮膚障害については，平成20年12月の販売開始時より「警告」をはじめ，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項にて注意喚起がなされてきました。また，本剤による発疹等の皮膚障害の発現率は，定められた用法・用量を超えて投与した場合に高くなることが示されている旨が，販売開始時より注意喚起されており，投与開始時の用法・用量，並びに維持用量までの漸増時の用法・用量及び増量間隔が，併用薬ごとに細かく規定されています。

本剤の製造販売後において報告された重篤な皮膚障害の症例の中には，用法・用量が遵守されていない症例も多く，定期的に，製造販売業者及び関連学会により適正使用の情報提供が行われていました。平成24年１月には，医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）のホームページに「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」として「ラミクタール錠（ラモトリギン）の重篤皮膚障害と用法・用量遵守，早期発見について」[2)]を掲載し，本剤の適正使用に関する情報提供を行ってきました。

しかしながら，平成20年12月の販売開始から平成27年１月までの約６年１ヶ月の間に，重篤な皮膚障害が発現し死亡に至った症例は累積で16例*報告されており，特に平成26年９月から12月の約４ヶ月間に集中して報告されました。この約４ヶ月間に報告された死亡症例のうち４例は，本剤と重篤な皮膚障害との因果関係が否定できない症例であり，いずれも投与開始時の用量が過量である，バルプロ酸ナトリウム併用時に連日投与で開始された，増量時期が早い，といった用法・用量不遵守の症例でした。さらにこれら４例の死亡症例は，副作用発現後，重篤化するまで本剤の投与中止が指示されなかった，あるいは投与中止の指示が守られなかった症例であることから，副作用を早期に発見し，適切な治療を開始することを徹底することが重要と判断しました。また，死亡症例に発現した重篤な皮膚障害としては，警告欄に記載されている中毒性表皮壊死融解症（TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）だけでなく，薬剤性過敏症症候群（DIHS）との因果関係が否定できない症例もあり，薬剤性過敏症症候群が発現することも併せて周知する必要があると考えられました。以上より，厚生労働省は，その緊急性を考慮し，本剤の製造販売業者に対して平成27年２月４日付で使用上の注意を改訂し，警告欄に必要な注意事項を追記するとともに，医療関係者等に迅速に注意喚起の内容を伝達するため安全性速報（ブルーレター）[1)]の配布を行うよう指示しました。

＊うち一例（２月４日時点では情報不足で因果関係が評価できなかった症例）は，その後の調査の結果ラモトリギンが投与されていないことが判明。

３．本剤による重篤な皮膚障害に関連した死亡症例について

以下に，重篤な皮膚障害に関連した死亡症例３例の経過を紹介します。

症例１　中毒性表皮壊死融解症・薬剤性過敏症症候群

No.	患者 性・年齢	患者 原疾患（合併症）	投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
1	男 50代	てんかん （外傷性頭蓋内出血， 不全麻痺， 失語症， 失見当識， 骨粗鬆症， アルコール性肝炎， 偽関節， 胸水， 肝萎縮）	25mg/日 ８日間 連日投与 ↓ 50mg/日 38日間	症候性てんかんに対し，バルプロ酸ナトリウム1,200mg/日が投与されていた。 本剤投与開始日　てんかん発作のため救急外来受診。てんかん治療のため，本剤25mg/日投与開始（バルプロ酸ナトリウム併用下）。 投与開始８日後　本剤を50mg/日に増量。 投与開始20日後　ふらつきのため転倒し，救急外来を受診。この際，発熱及び全身に平滑性丘疹を認めたが，耳介前リンパ節が腫大しているようにみえたため，風疹罹患が疑われた。 投与開始36日後　神経内科外来受診時，患者本人からの皮疹の訴えはなかった。 投与開始43日後　整形外科外来受診時，皮疹ありとして整形外科医が皮膚科に相談し，受診を促した。皮膚科を受診した結果，本剤による副作用と疑われたが，口腔粘膜疹なく，臨床検査値に異常がないため，抗アレルギー薬と外用ステロイド治療にて経過をみることとした。皮膚科医は患者に再来院を指示した。 投与開始46日後　皮膚科医と主治医の協議により本剤を中止することを決定し，患者に中止を指示。 投与開始49日後　その後の皮膚科再来における経過観察にて皮疹終息傾向。 投与開始53日後　皮疹消失。皮疹の転帰は回復。 投与開始64日後　主治医受診時，皮疹の悪化・発熱あり。患者問診により本剤の中止指示が守られていなかったことが判明した。本剤を中止，入院。 投与中止３日後　皮膚科にて薬剤性過敏症症候群（DIHS（TEN型））に対し，免疫グロブリン療法（2,500mg/日），ステロイドミニパルス（プレドニゾロン500mg/日），３日間投与。 投与中止７日後　敗血症合併。メロペネム1.5g/日，トロンボモデュリン アルファ 25,600U/日開始。喀痰培養よりグラム陽性球菌（GPC）４+，血液培養よりGPC+。 投与中止10日後　プレドニゾロン100mg/日へ変更。 投与中止12日後　セファゾリン６g/日へ変更。皮疹を契機としたMSSA菌血症と確定。 投与中止13日後　血漿交換（投与中止16日後まで）。 投与中止16日後　皮疹改善傾向。 投与中止21日後　セファゾリン投与下にて敗血症性ショックにて血圧低下，バンコマイシン１g/日，メロペネム３g/日，トロンボモデュリン アルファ 25,600U/日。ICU入室。呼びかけに対する応答不良，皮膚真っ黒。 投与中止22日後　人アンチトロンビンIII iv開始（投与中止24日後まで）。 投与中止24日後　血液培養より緑膿菌検出。 投与中止26日後　プレドニゾロン80mg/日に減量。皮疹改善傾向として一般床転出。 投与中止33日後　プレドニゾロン70mg/日に減量。循環安定せず，全身状態としては悪化。 投与中止35日後　加療を継続するも，肝不全を発症し，死亡。

検査項目名	投与 90日前	投与 開始日	投与 20日後	投与 64日後	中止 3日後	中止 7日後	中止 25日後	中止 26日後	中止 29日後	中止 33日後
ALT（IU/L）	—	11	—	14	17	16	28	27	24	12
AST（IU/L）	—	36	—	52	29	38	71	63	57	51
T-Bil（mg/dL）	1.78	1.93	1.87	1.85	2.67	2.51	7.67	8.96	22.64	29.78
D-Bil（mg/dL）	—	—	—	—	—	—	—	5.46	18.82	24.48
ALP（IU/L）	326	473	—	243	166	191	653	532	596	510
LDH（IU/L）	243	253	—	483	433	514	254	224	339	359
γ-GTP（IU/L）	16	26	—	27	24	36	—	—	58	43
WBC（$\times 10^3$/μL）	6.9	6.9	4.5	10.5	—	8.4	—	—	—	3.2
CRP（mg/dL）	—	0.20	0.59	2.90	—	14.18	—	—	—	8.85
PLT（$\times 10^4$μL）	6.1	7.4	4.5	4.9	—	6.4	—	—	—	4.7
Cr（mg/dL）	0.66	0.82	0.83	0.67	—	0.69	—	—	—	2.71

併用被疑薬：ミノドロン酸水和物，バルプロ酸ナトリウム

症例２　薬剤性過敏症症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	原疾患 （合併症）		経過及び処置
2	女 60代	双極性障害 （うつ病， 自殺念慮， 抑うつ症状 増悪）	50mg/日 25日間	投与開始61日前　他院入院，フルボキサミンマレイン酸塩75mg，フルニトラゼパム２mg，レボメプロマジンマレイン酸塩で安定。 投与開始23日前　退院。 本剤投与開始日　希死念慮が強く，本剤50mg/日投与開始。 投与開始翌日　オランザピン５mg追加，フルボキサミンマレイン酸塩150mgに増量。 投与開始８日後　クロミプラミン塩酸塩75mg追加。 投与開始19日後　精神的に安定。 日付不明　スティーブンス・ジョンソン症候群疑い，肝機能検査値上昇を発現。 投与開始24日後　40℃の発熱，全身の紅斑が出現。多臓器不全（肝不全，腎不全）及び，DIHSが発現。 投与開始25日後　意識障害（JCS（ジャパンコーマスケール）II-30）がみられたため，悪性症候群を疑われて当院へ搬送された。AST：20,323，ALT：7,382，Cr：3.22，BUN：37.4，CK：3,299と肝不全，腎不全，敗血症，甲状腺機能障害，全身紅斑，意識障害を認めたため緊急入院。本剤投与中止。 投与中止翌日　ステロイドパルス（投与中止３日後まで），持続血液透析濾過療法（CHDF）/血液透析（HD）を開始，血漿交換（PE）８回施行（投与中止48日後まで）。 投与中止４日後　水溶性プレドニゾロン60mg点滴に変更，減量した（投与中止48日後まで）。 投与中止36日後　β-Dグルカン上昇，再び38℃の発熱と意識障害の悪化が認められた。 投与中止42日後　CV（中心静脈）カテーテル先端からカンジダ菌陽性。敗血症で全身状態が悪化。 投与中止48日後　死亡。 死因：多臓器不全，劇症肝不全，薬剤誘発性過敏症症候群及び腎不全 皮膚生検結果：表皮ケラチノサイトの壊死，表皮内へのリンパ球浸潤あり（投与中止翌日）。 死亡後の肝生検，腎生検：強い薬剤性肝障害の像

検査項目名	投与開始 59日前	投与開始 34日前	投与 開始日	投与開始 23日後	投与 中止日	投与中止 21日後
ALT（IU/L）	25	17	43	467	7,382	56
AST（IU/L）	20	13	32	408	20,323	61
T-Bil（mg/dL）	0.5	0.6	0.7	0.3	2.3	—
ALP（IU/L）	243	240	255	651	—	—
γ-GTP（IU/L）	15	15	15	120	—	—
LDH（IU/L）	147	139	154	501	18,742	—
CK（IU/L）	—	—	—	—	3,299	—
WBC（/μL）	5,400	6,000	3,800	—	15,120	15,240

併用薬：クロミプラミン塩酸塩，フルボキサミンマレイン酸塩，フルニトラゼパム，レボメプロマジンマレイン酸，パロキセチン塩酸塩水和物，ミルタザピン，アルプラゾラム，ゾルピデム酒石酸塩，デュロキセチン塩酸塩，オランザピン

症例３　中毒性表皮壊死症候群・スティーブンス・ジョンソン症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	原疾患 （合併症）		経過及び処置
３	男 80代	てんかん （転移性脳腫瘍， 肺癌， 意識変容状態， 心房細動， 脳出血， 高血圧， せん妄， 不眠症）	25mg/日 ９日間 ↓ 50mg/日 22日間	本剤投与開始前　肺癌及び転移性脳腫瘍で治療中。ADL（日常生活動作）はほぼ自立されていた。 本剤投与開始日　痙攣発作に伴う意識障害JCSII−10で救急来院。症候性てんかんと診断され入院。本剤25mg/日投与開始。MRIで新しい転移性脳腫瘍が認められた。 投与開始９日後　本剤50mg/日投与へ変更。 日付不明　転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療後浮腫が認められステロイド投与。 投与開始28日後　皮疹（背中）を発現。 投与開始29日後　口内炎を発現。 投与開始30日後　多型性紅斑（体幹），びらん（臀部，陰のう，四肢，口唇及び口腔内）を発現。プレドニゾロン10mg投与開始。アミノ安息香酸エチル，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用剤塗布開始。血液培養から大腸菌が検出され敗血症も合併。本剤投与中止。 投与中止翌日　びらん（体幹，前額面）を発現。スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死症候群と診断され，プレドニゾロン15mgに増量。敗血症に対しゲンタマイシン硫酸塩，セフトリアキソンナトリウム注投与開始。 投与中止６日後　剥離びらん（全身）発現。 投与中止７日後　大量ガンマグロブリン療法，ステロイドパルス（３日間）を施行したが改善なし。 投与中止11日後　発熱が再発し，血液培養からは腸球菌が検出された。敗血症の治療も同時に行われた。 投与中止19日後　死亡。 死因：末期癌，発疹，中毒性表皮壊死融解症，皮疹，多形紅斑，皮膚びらん，陰嚢びらん，口内炎，口唇びらん，口腔内潰瘍，皮膚剥脱及びスティーブンス・ジョンソン症候群

検査項目名	投与 開始日	投与 14日後	投与 29日後	投与中止 １日後	投与中止 ４日後	投与中止 ５日後	投与中止 ６日後	投与中止 11日後	投与中止 12日後
ALT（IU/L）	39	26	26	40	92	—	76	52	—
AST（IU/L）	29	24	26	35	63	—	64	53	—
LDH（IU/L）	271	278	279	263	416	—	299	335	—
γ-GTP（IU/L）	—	19	—	24	—	—	67	62	—
CPK（IU/L）	207	239	—	142	—	—	125	52	—
Cr（mg/dL）	0.93	1.07	1.20	0.85	0.82	—	0.84	0.70	—
BUN（mg/dL）	14.9	21.9	29.0	18.1	17.6	—	24.6	35.4	—
WBC（/μL）	5,500	6,900	13,400	2,200	1,900	1,900	2,400	2,400	2,300
CRP（mg/dL）	—	2.32	5.29	—	17.43	—	19.40	28.35	—

併用薬：クレマスチンフマル酸塩，ニトラゼパム，ランソプラゾール，リスペリドン

４．重篤な皮膚障害に対する注意事項について

本剤との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現し，死亡に至った症例が報告されています。次の事項に十分注意してください。

⑴　発疹に加え，発熱（38℃以上），眼充血，口唇・口腔粘膜のびらん，咽頭痛，全身倦怠感，リンパ節腫脹等の症状があらわれた場合には，重篤な皮膚障害に至ることがあるので，直ちに本剤の投与を中止してください。

⑵　処置が遅れると重篤な転帰をたどることがあるので，発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し，適切な処置を行ってください。

⑶　患者又は家族に対して，発疹や上記⑴の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導してください。

５．本剤の用法・用量の遵守について

用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなります。本剤の用法・用量をご確認いただき，特に次の事項に十分注意してください。

- ✓　投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと
- ✓　バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始２ 週間までは隔日投与にすること（成人のみ）
- ✓　維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと
- ✓　増量時期を早めないこと

【本剤の用法・用量】

てんかん患者に用いる場合（成人）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]			単剤療法の場合
		本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	⑴　本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	⑵（⑴以外の抗てんかん薬[注3)]を併用する場合	
1・2 週目	25mg を隔日投与		50mg/ 日 （１日１回投与）	25mg/ 日 （１日１回投与）	
3・4 週目	25mg/ 日 （１日１回投与）		100mg/ 日 （１日２回に分割して投与）	50mg/ 日 （１日１回投与）	
5 週目以降	１～２週間毎に 25 ～ 50mg/ 日ずつ漸増する。		１～２週間毎に最大 100mg/ 日ずつ漸増する。	５週目は 100mg/ 日 （1日1回又は2回に分割して投与） その後１～２週間毎に最大 100mg/ 日ずつ漸増する。	
維持用量	100 ～ 200mg/ 日 （１日２回に分割して投与）		200 ～ 400mg/ 日 （１日２回に分割して投与）	100 ～ 200mg/ 日 （最大 400mg/ 日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は１週間以上の間隔をあけて最大 100mg/ 日ずつ）	

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（小児）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用しない場合	本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	(2)（1）以外の抗てんかん薬[注3)]を併用する場合	(1）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合
1・2週目	0.15mg/kg/日 （1日1回投与）				0.6mg/kg/日 （1日2回に分割して投与）
3・4週目	0.3mg/kg/日 （1日1回投与）				1.2mg/kg/日 （1日2回に分割して投与）
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。				1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5mg/kg/日 （最大200mg/日） （1日2回に分割して投与）	1～3mg/kg/日 （最大200mg/日） （1日2回に分割して投与）			5～15mg/kg/日 （最大400mg/日） （1日2回に分割して投与）

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]			単剤療法の場合
		本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者	(1）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	(2)（1）以外の抗てんかん薬[注4)]を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与		50mg/日 （1日1回投与）	25mg/日 （1日1回投与）	
3・4週目	25mg/日 （1日1回投与）		100mg/日 （1日2回に分割して投与）	50mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	
5週目以降	50mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）		200mg/日 （1日2回に分割して投与）	100mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	
6週目以降	100mg/日 （最大200mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ）		6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 （最大400mg/日） （1日2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	200mg/日 （最大400mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤を投与されている患者は，バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，プリミドン，その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

注3）ゾニサミド，ガバペンチン，トピラマート，レベチラセタム，その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

注4）リチウム，オランザピン，アリピプラゾール，その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

病院薬剤部，薬局等の薬剤師の皆様におかれては，本剤調剤時には，投与量，投与間隔，併用薬に注意するとともに，必要に応じて，処方医に対し疑義照会を行う等，本剤の用法・用量遵守の徹底にご協力いただけますようお願いいたします。

なお，平成27年２月４日付けで一般社団法人日本病院薬剤師会から，２月６日付けで公益社団法人日本薬剤師会から，それぞれの会員に対し，本件への具体的な対応例等を周知する文書が出されておりますので，そちらも併せてご参照ください。[3）4）]

６．おわりに

今回の添付文書の改訂内容は本誌p. 24の「４．重要な副作用等に関する情報」に掲載していますので，ご参照ください。

本剤の使用にあたっては，用法・用量を遵守した上で，皮膚障害の早期発見，早期治療に努めていただき，引き続き，適正使用へのご協力をお願いします。

〈参考文献〉

１）安全性速報（ブルーレター）：ラミクタールによる重篤な皮膚障害について
http://www.pmda.go.jp/files/000198309.pdf
PMDA調査報告書
http://www.pmda.go.jp/files/000198314.pdf
２）「ラミクタール錠（ラモトリギン）の重篤皮膚障害と用法・用量遵守，早期発見について」
http://www.pmda.go.jp/files/000145676.pdf
３）ラミクタール錠による重篤な皮膚障害に関する安全性速報（ブルーレター）への対応について
（平成27年２月４日付け 日病薬発第26-250号 日本病院薬剤師会会員向け文書）
http://www.jshp.or.jp/cont/15/0205-1.html
４）ラモトリギン（販売名：ラミクタール錠）の適正使用に関する参考資料の送付について
（平成27年２月６日付け日薬情発第94号都道府県薬剤会会長，同医療安全対策担当役員宛文書）
http://nichiyaku.info/member/minfo15/pdf/20150206.pdf
※日本薬剤師会の文書は会員向けホームページのみで公開。

2

アビラテロン酢酸エステルによる低カリウム血症について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	アビラテロン酢酸エステル	ザイティガ錠250mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌	

1．はじめに

アビラテロン酢酸エステル（ザイティガ錠250mg（以下「本剤」という。））は，アンドロゲン合成酵素である17α-hydroxylase/C17, 20-lyase（CYP17）の活性を阻害することにより，腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量を低下させ，腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤です。国内においては，平成26年７月に「去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果で承認されました。また，本剤投与による低カリウム血症に対しては，承認時より添付文書等において，一定の注意喚起が行われてきました。

平成26年９月の販売開始以降，本剤との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症の症例が複数報告されたこと等を踏まえ，厚生労働省は平成27年２月２日付で製造販売業者に対し本剤の使用上の注意の改訂を指示し，同日より製造販売業者による資材を用いた情報提供が開始されましたので，以下にその内容等について紹介します。

2．経緯

本剤投与による低カリウム血症の発現は，CYP17阻害作用に伴う鉱質コルチコイド過剰状態に起因すると考えられています。承認審査時に提出された国内外の臨床試験において，低用量の糖質コルチコイド（国内臨床試験においてはプレドニゾロン）を併用することにより，低カリウム血症の発現は軽減され，低カリウム血症による投与中止例も認められなかったことを踏まえ，承認用法・用量としてプレドニゾロンとの併用が規定されました。また，低カリウム血症に対しては，プレドニゾロン併用下の臨床試験における発現状況等を踏まえ，添付文書【重要な基本的注意】の項等において注意喚起が行われてきました。

本剤の販売開始（平成26年９月２日）以降，平成26年12月31日までに約4000人に投与され，平成27年１月９日までに死亡例１例を含む６例（うち因果関係が否定できない症例４例（うち死亡１例））の重

篤な低カリウム血症の症例が報告されました。これらの状況を踏まえ，厚生労働省は平成27年２月２日付で製造販売業者に対し本剤の使用上の注意の改訂を指示し，製造販売業者は，独立行政法人医薬品医療機器総合機構の指導の下で，医療関係者向けの資材（適正使用のお知らせ）[1)]を作成し，同日より医療機関に情報提供を開始しました。

３．本剤による低カリウム血症の発現状況について

本剤の販売開始後，平成27年１月９日までに，低カリウム血症に起因する不整脈により死亡に至ったと考えられる症例１例を含む６例の重篤な低カリウム血症の症例が報告され（**表１**），本剤との因果関係が否定できない症例も４例認められました。

表１　国内市販後に重篤な低カリウム血症が報告された症例６例

番号	副作用名	転帰	血清カリウム値（mEq/L）		低カリウム血症発現により認められた症状	本剤投与開始から発現までの期間
			本剤投与前	最悪値		
1	低カリウム血症	軽快	4.5	2.1	痙攣，筋力低下	２週
2	電解質失調	回復	4.7	3.0	なし	２週
3	低カリウム血症	回復	3.2	1.7	しびれ，筋力低下	４週
4	低カリウム血症	回復	3.4	2.5	心室性頻脈，心室細動，意識障害，失神	18日
5	低カリウム血症	回復	4.2	2.2	なし	４週
6	低カリウム血症	死亡	2.9	1.5	心室性頻脈	11週

※番号１，３，５，６の症例は本剤との因果関係が否定できないと評価された。

以下に，本剤との因果関係が否定できない重篤症例のうち２例について紹介します。

【症例概要】

症例番号１

患者		一日投与量（投与期間）	副作用
性・年齢	原疾患（合併症）		症例経過及び処置
男 70代	去勢抵抗性前立腺癌 （高血圧，末梢性浮腫）	1,000mg （16日間）	低カリウム血症，痙攣，低血圧 日付不明　トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始。 投与約８年前　TNM分類：T3aN0M0にて，恥骨後式前立腺全摘除術（RRP）及び外照射（EBRT）施行し，MAB（LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤）療法開始。 投与約５年７ヶ月前　PSA不全にて，前立腺癌治療治験薬及びデキサメタゾン（１mg/日）投与開始。 投与約３年７ヶ月前　ドセタキセル水和物投与開始。 投与約２年３ヶ月前　ドセタキセル水和物から，他の前立腺癌治療治験薬に投与変更。ステロイドの種類は，プレドニゾロン（10mg/日）に投与変更。 投与約２年１ヶ月前　他の前立腺癌治療治験薬投与中止し，カバジタキセル アセトン付加物に投与変更。 投与約２ヶ月前　カバジタキセル アセトン付加物から，エンザルタミドに投与変更。プレドニゾロン投与終了。 投与３週前　食思不振及び倦怠感著明にて，エンザルタミド投与中止。 投与開始日　本剤（1,000mg/日）及びプレドニゾロン（10mg/日）投与開始。K：4.5mEq/L

			投与16日目（発現日/投与中止日） 痙攣，筋力低下及び低カリウム血症にて，緊急入院。本剤投与中止。 入院時血液所見： Na：135mEq/L，K：2.1mEq/L，Cl：95mEq/L， コルチゾール：4.0μg/dL 入院後，昇圧剤，カリウム補正，プレドニゾロン継続投与等行うも，血圧安定せず，プレドニゾロン増量にて循環動態安定。 中止1日後 カリウム補正にて，K：4.5mEq/Lまで回復。 ドパミン塩酸塩投与にて，血圧上昇傾向。 痙攣：回復。低血圧及び低カリウム血症：軽快。 中止7日後 K：5.0mEq/L 中止13日後 退院。 K：4.8mEq/L ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム100mg投与。

臨床検査値

	投与 3週前	投与 開始日	投与 12日目	投与16日目 (発現日/中止日)	中止 1日後	中止 7日後	中止 13日後	中止 25日後
K（mEq/L）	4.7	4.5	4.6	2.1	4.5	5.0	4.8	5.1
Na（mEq/L）	—	—	—	135	—	—	—	—
Cl（mEq/L）	—	—	—	95	—	—	—	—

併用被疑薬：トリクロルメチアジド，フロセミド，プレドニゾロン
併用薬：センノシド，沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム，ウルソデオキシコール酸，タムスロシン塩酸塩，デノスマブ（遺伝子組換え），ヒドロコルチゾン，ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム

症例番号３

患者		一日投与量 （投与期間）	副作用
性・ 年齢	原疾患 （合併症）		症例経過及び処置
男 60代	去勢抵抗性前立腺癌 （糖尿病， 無力症， 肝機能異常， 末梢性浮腫）	1,000mg （29日間）	低カリウム血症，肝障害 日付不明 トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始。 投与約2年6ヶ月前 ABCD（ジュエット）分類：D２にて，MAB（LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤）療法及びデノスマブ投与開始。 投与約1年2ヶ月前 ドセタキセル水和物（60mg/m^2）及びデキサメタゾン（1mg/日）投与開始。 投与約２ヶ月前 ドセタキセル水和物（計14回施行）から，エンザルタミドに投与変更。デキサメタゾン投与継続。 投与約1ヶ月半前 肝機能障害，無力症及び下肢浮腫発現。 投与14日前 K：3.2mEq/L 投与開始日 エンザルタミドから本剤（1,000mg/日）に投与変更。 ステロイドの種類をデキサメタゾン（1mg/日）からプレドニゾロン（10mg/日）に投与変更。 投与15日目 K：3.0mEq/L 投与23日目 プレドニゾロン15mg/日に増量。 コルチゾール：4.0μg/dL 投与25日目 プレドニゾロン20mg/日に増量。 コルチゾール：3.0μg/dL 投与29日目（発現日/投与中止日） 低カリウム血症，しびれのような症状，極度の筋力低下，肝障害が発現し，緊急入院。 本剤投与中止。 入院時血液所見： K：1.7mEq/L，コルチゾール：6.6μg/dL， AST（GOT）：114IU/L，ALT（GPT）：117IU/L，LDH：349IU/L，T-Bil：1.5mg/dL 入院後，カリウム補充。 中止9日後 退院。K：3.7mEq/L 中止1ヶ月後 K：4.2mEq/L 中止約２ヶ月後 K：5.0mEq/L 低カリウム血症：回復，肝障害：転帰不明。

臨床検査値

	投与 14日前	投与 開始日	投与 15日目	投与29日目 (発現日/中止日)	中止 2日後	中止 4日後	中止 9日後	中止 1ヶ月後	中止 2ヶ月後
K（mEq/L）	3.2	—	3.0	1.7	2.0	2.6	3.7	4.2	5.0
Na（mEq/L）	—	—	—	130	—	—	—	—	—
Cl（mEq/L）	—	—	—	73	—	—	—	—	—

併用被疑薬：トリクロルメチアジド，フロセミド，プレドニゾロン
併用薬：ウルソデオキシコール酸，リュープロレリン酢酸塩，インスリン リスプロ（遺伝子組換え），アルプラゾラム

4．低カリウム血症に対する注意事項について

（1）本剤投与中の低カリウム血症の発現について

本剤投与による低カリウム血症については，承認時より添付文書の【その他の副作用】の項に低カリウム血症を記載し，【重要な基本的注意】の項において，本剤投与中は定期的に血液検査等を行うよう注意喚起がされてきました。

製造販売後，本剤の投与により臨床症状を伴う重篤な低カリウム血症を発現した症例が認められたことから，添付文書の【重大な副作用】の項に低カリウム血症を追記し，痙攣や筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがある旨，不整脈に至った例がある旨，及び本剤投与中は定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行う旨を追記し，医療関係者向けの資材[1)]も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与中は，血清カリウム値等の血清電解質濃度の定期的なモニタリングを行ってください。また，痙攣，筋力低下など，低カリウム血症に関連する症状の観察を十分に行ってください。

（2）本剤投与開始前の血清カリウム値の補正について

承認審査時に提出された臨床試験では，血清カリウム値が3.5mEq/L以上であることが選択基準の一つとされていました。

製造販売後の重篤な低カリウム血症の発現症例において，本剤投与開始前より血清カリウム値が低値であり，本剤投与後に臨床症状を伴う重篤な低カリウム血症を発現した症例が複数認められたことから，添付文書の【重要な基本的注意】の項に「本剤投与開始前に血清カリウム値を測定し，低カリウム血症が認められた場合は，血清カリウム値を補正した後に，本剤の投与を開始する」旨を追記し，医療関係者向けの資材[1)]も用いて，注意喚起を図ることとしました。

本剤の使用にあたっては，投与開始前に必ず血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定してください。また，投与開始前に低カリウム血症が認められた場合は，血清カリウム値を補正した後に，本剤の投与を開始してください。

（3）低カリウム血症の発現に特に注意が必要な患者について

本剤投与時に特に注意が必要な患者については，CYP17阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇によると考えられる副作用（高血圧，体液貯留，低カリウム血症）に共通する対象として，承認時より，【慎重投与】の項において，「心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者」を記載し，注意喚起がされてきました。

一方，製造販売後の重篤な低カリウム血症の発現症例において，本剤投与開始時に低カリウム血症が認められていた患者，糖尿病等の合併症のある患者，及び利尿剤等の他の低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤を併用している患者がそれぞれ複数認められました。

以上より，特に低カリウム血症の発現に注意が必要な患者として，添付文書の【慎重投与】の項に「低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者」を追記し，医療関係者向けの資材[1)]も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与時には，心血管疾患，低カリウム血症，低カリウム血症を起こすおそれのある疾患の合併や既往の有無，併用薬の有無を確認し，特に注意が必要な患者に投与をする際には，頻回な血清カリウム値の測定を行い，低カリウム血症に関連する症状を特に注意して観察する等，慎重に投与してください。

（4）本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合の対応について

低カリウム血症への対応については，承認時より，【重要な基本的注意】の項に，カリウム補給を行うことなど適切な処置を行うよう注意喚起がされてきました。

製造販売後，本剤の投与により重篤な低カリウム血症を認めた症例において，低カリウム血症発現時にカリウムの補給がされていない症例等が認められたことを踏まえ，【重大な副作用】の項においてもカリウム補給や本剤の休薬等の適切な処置を行うよう追記し，医療関係者向けの資材[1)]も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合には，カリウムの補給（経口，点滴），本剤の休薬等の対応を検討し，適切な処置を行ってください。

5．低カリウム血症に対する使用上の注意の記載について

今回の使用上の注意の改訂を含めた最新の添付文書における低カリウム血症に関する注意喚起は,【慎重投与】,【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項において以下の表に示すとおり記載されています（平成27年２月２日付の使用上の注意の改訂箇所は本誌p. 22の「４．重大な副作用等に関する情報」を参照）。

表.

［慎重投与］	心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者［本剤の17 α-hydroxylase/C17,20-lyase（CYP17）阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により，高血圧，低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある。］ 低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者［低カリウム血症が発現，又は増悪するおそれがある。］
［重要な基本的注意］	血圧の上昇，低カリウム血症，体液貯留があらわれることがあるので，下記の点に留意すること。 (1) 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し，低カリウム血症が認められた場合には，血清カリウム値を補正した後に，本剤の投与を開始すること。 (2) 本剤投与中は定期的に血圧測定,血液検査,体重の測定等を行い，患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与，カリウムの補給を行うなど，適切な処置を行うこと。
［重大な副作用］	低カリウム血症（8.4％）：痙攣，筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり，不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定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カリウムの補給や本剤の休薬等，適切な処置を行うこと。

本剤による低カリウム血症に対しては，本剤の添付文書，今般新たに作成・配布された資材（「適正使用のお知らせ」）[1] を熟読し，適切な対応をお願いします。

本剤の使用中は，低カリウム血症に限らず，様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては，安全性プロファイルを十分に理解した上で，引き続き，適正使用へのご協力をお願いします。

＜参考文献＞

１）製薬企業からの適正使用のお知らせ：ザイティガ錠250mg（アビラテロン酢酸エステル）による低カリウム血症について
http://www.pmda.go.jp/files/000198350.pdf

3

MIHARI Projectについて

1．はじめに

医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という）では，安全対策業務の強化･充実策の一環として，MIHARI Projectを実施し，電子診療情報等を安全対策へ活用するための体制構築を進めてきました。

近年，日本における医薬品の市販後安全対策において，レセプトデータや電子カルテデータ等の電子診療情報の利用可能性が大きく注目されていることから，電子診療情報の安全対策への活用について理解を深めていただくため，MIHARI Projectの概要についてご紹介致します。

2．MIHARI Projectについて

PMDAでは，これまで副作用自発報告，製造販売後調査結果等を主な情報源として，医薬品の安全性評価を行ってきました。しかしながら，これらの情報源だけでは副作用の発生頻度が不明であったり，類薬等との比較が困難，報告されにくい有害事象がある等の限界がありました。そこで，安全対策業務の更なる強化・充実に向けて，PMDAでは第二期中期計画（平成21年度～ 25年度）においてMIHARI Projectを立ち上げ，電子診療情報による薬剤疫学的手法を用いた定量的な評価を行う体制の構築を目指してきました（**図１**）。この５年間で様々な試行調査を通じて，各種電子診療情報データベースへのアクセス確保，データ特性評価，及び，薬剤疫学手法の検討を行い，医薬品が処方された後の有害事象発現リスクの定量的評価，安全対策措置の影響評価，処方実態調査等が行える体制を構築してきました。

第三期中期計画（平成26年度～平成30年度）では，この体制に基づき，評価及び調査等の結果を実際の安全対策措置に活用することを目標としています。また，新規データソースや新規手法の活用についても，引き続き各種試行調査を通じて，検討を進めていく予定です。

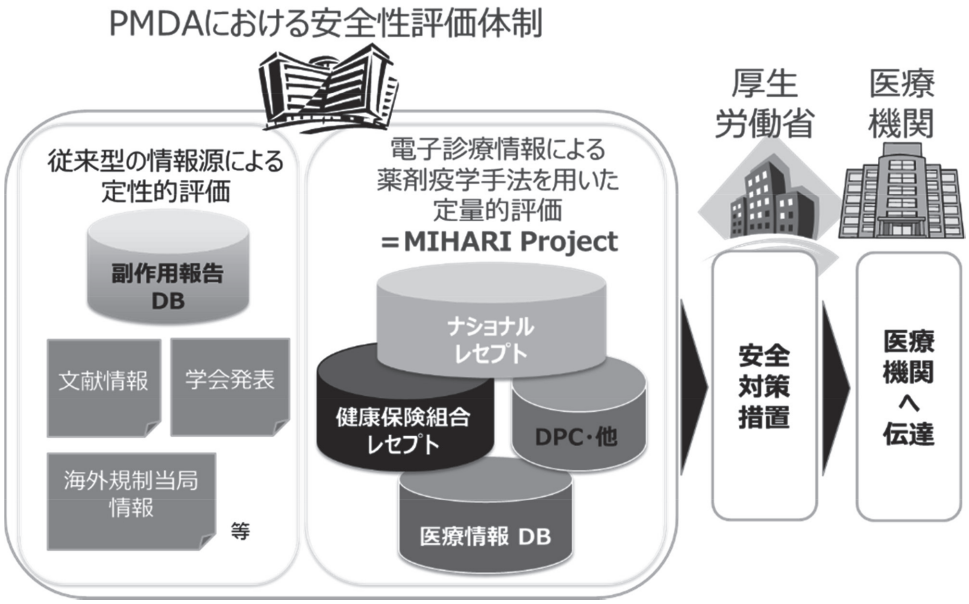


図１．MIHARI Projectが目指す成果

３．MIHARI Communicationについて

MIHARI Projectで実施した調査結果については，調査ごとに報告書を作成し，順次PMDAホームページにおいて公開しております。平成26年度からは，薬剤疫学を専門としていない医療従事者の方にも容易にご理解いただけるように，新たなコミュニケーションツールとして，「MIHARI Communication」の発信を開始しました。MIHARI Communicationとは，調査の目的，検討内容，検討から分かったこと等を，図や表を用いてできるだけ専門的な用語を用いずに要約したものです。

平成27年３月16日現在，公表中のMIHARI Communicationは**表１**の通りです。また，公表されているMIHARI Communicationの一例を**図２**に示しました。

表１．公表中のMIHARI Communication一覧（平成27年３月16日現在）

No	タイトル
1	ビグアナイド系糖尿病治療薬の処方実態について
2	インターフェロン製剤とうつ症状発現について
3	オランザピンと脂質異常症発現について
4	NSAIDs 処方後の急性喘息発作発現リスクの評価について
5	小児周術期における抗菌薬処方実態について
6	ドキソルビシンの処方実態について
7	新規発生の糖尿病，脂質異常症，甲状腺機能亢進症を電子診療情報から特定する定義の妥当性について
8	新規発生の急性腎不全を電子診療情報から特定する定義の妥当性について
9	抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について
10	抗精神病薬とパーキンソニズム発現について

図2．MIHARI Communication（例．抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について）

MIHARI COMMUNICATION #9

抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生について

平成27年2月5日
医薬品医療機器総合機構　安全第一部

■この調査の目的は何か？

MIHARI Project の試行調査として、傾向スコアを用いた交絡調整法について、医薬品処方後の有害事象発生リスク評価への活用可能性を検討することを目的として本調査を実施しました。

■傾向スコアとは？

傾向スコアとは、個人が特定の治療（本調査では対象とする医薬品の処方）を受ける確率を複数の背景因子の情報を元に推定したものです。したがって、実際に医薬品を処方された人と、処方されていない人で、傾向スコアの値が同じである場合、医薬品を処方するかどうかをランダムに決めたと見なすことができます。

薬剤疫学研究において曝露集団と非曝露集団を比較する場合、両集団における様々な背景因子の違いが結果に影響を与えるため、研究デザインを計画する際や解析する際には複数の因子について考慮する必要がありますが、傾向スコアは複数の因子の情報が一元的に要約されているため、傾向スコアのみを用いて複数の因子の影響を調整することができるという利点があります。

■どのような検討が行われたのか？

本調査では、既知の副作用である抗精神病薬処方後の糖代謝異常発生を事例として取り上げ、健康保険組合のレセプトデータ（2005-2010年）を用いてコホート研究を実施し、定型抗精神病薬と比較した場合の非定型抗精神病薬における処方後の糖代謝異常発生の相対リスクを、傾向スコアによる3通りの交絡調整法を適用して評価しました。

コホートは新規の抗精神病薬の処方があった集団（New user design※1）とし、医薬品の曝露は抗精神病薬の処方によって定義し（非定型抗精神病薬の処方があった集団：非定型集団、定型抗精神病薬の処方があった集団：定型集団）、糖代謝異常の発生は糖尿病治療薬の処方によって定義しました。

コホートに含まれる各個人について、傾向スコア（非定型抗精神病薬を処方される確率）を推定しました。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用い、モデルに含めた変数は、コホートにおいて2～98%の頻度で存在した、糖代謝異常のリスク因子と考えられる薬剤（ステロイド等）又は疾患（高血圧等）や抗精神病薬の処方選択に影響を与える可能性のある疾患（統合失調症等）の11個の変数に、年齢、性別、抗精神病薬の初回処方年の3変数を加えた計14個の共変量としました。また、モデルの当て

はまりの良さを示す指標としてC統計量を算出しました。算出された傾向スコアを用いた交絡調整法として①傾向スコアマッチングを用いた解析※2、②傾向スコアによる層化解析※3、③傾向スコアを用いた標準化※4の3通りと、更に、④傾向スコアを用いない交絡調整法としてCox回帰モデルに各共変量をそのまま含めた解析も実施しました。

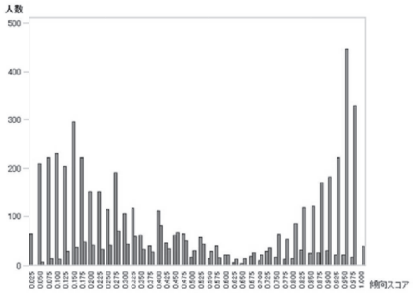
※1New user Design: 薬剤疫学的調査において、対象医薬品を新規に処方された患者（New user）のみを対象者とするデザイン。ある医薬品を継続的に処方されている患者（Prevalent user）は、その医薬品を服用しても有害事象が起こらず、その医薬品による副作用が起こりにくい集団である可能性がある。したがって、Prevalent user と New user が混在している集団において、対象医薬品処方後の有害事象発生頻度を算出することで、その頻度を誤って評価してしまうことがある。このことが原因で起こるバイアスを Prevalent user bias と言い、これを防ぐために用いられるデザイン。

※2 傾向スコアマッチング：曝露集団に含まれる各対象者と同等の傾向スコアを持つ対照者を選定し、曝露集団と同等の傾向スコアの分布を有する対照集団を作成することで交絡を制御する方法。

※3 傾向スコアによる層化：曝露群と対照群の傾向スコアの分布が全く重ならない範囲の傾向スコアを持つ対象者を解析対象から除外する傾向スコアトリミングを行った上で、傾向スコアの値に基づいて対象者を分類し、同等の傾向スコアを有する曝露集団と対照集団の層を作成することで交絡を制御する方法。各層で算出された相対リスクが同等だった場合は、層を統合した層共通の相対リスク（Mantel-Haenszel 推定量）を算出することが可能。

※4 傾向スコアを用いた標準化：傾向スコアトリミングを行った上で、傾向スコアの値から計算された重み（Standardized Mortality/Morbidity Ratio Weight：SMRW）を用いた重み付け解析を行い、対照集団の患者背景の分布を曝露集団の分布と同一になるような疑似対照集団を作成することで交絡を調整する方法。

その結果、非定型集団は2,814人、定型集団は3,106人がコホートとして特定され、両集団の傾向スコアの分布は部分的に重なっていました（図参照）。C統計量は0.87でした。①、②、③の方法で調整した後の非定型集団と定型集団における傾向スコアの分布、及び、各共変量の分布を比較した結果、①と③ではほぼ一致、②では両集団での分布のバランスがとれていない変数も一部ありました。①～④の方法を用いた場合の非定型集団と定型集団の人数、イベント数、総観察人年、人年法による発生率、及び調整ハザード比について表に示します。交絡調整の方法間で調整ハザード比の値に若干の違いはあるものの、いずれの手法においても両集団におけるリスクに統計学的に有意な違いは見られませんでした。



図．コホートにおける曝露群と非定型集団（赤）と定型集団（青）における傾向スコアの分布

表. 各種交絡調整法を用いた解析結果

	対象者数	イベント数	総観察人年	人年法・発生率（件/1000人年）［95%信頼区間］	調整ハザード比［95%信頼区間］
① 傾向スコアマッチング					
定型集団	1,178	5	344.4	14.52 [0.67-56.24]	1
非定型集団	1,178	7	572.9	12.22 [1.29-39.90]	0.96 [0.30ー3.14]
② 傾向スコアによる層化*					
層1					
定型集団	1,689	6	279.6	21.46 [1.65-75.63]	1
非定型集団	236	1	100.5	9.95 [3.12-112.35]	0.58 [0.07ー5.03]
層2					
定型集団	1,121	4	324.9	12.31 [0.22-53.96]	1
非定型集団	825	3	428.9	6.99 [0.002-36.37]	0.67 [0.15ー3.07]
層3					
定型集団	198	1	79.4	12.59 [3.95-142.10]	1
非定型集団	1,730	10	859.8	11.63 [2.12-24.45]	0.97 [0.12ー7.56]
層共通					
定型集団	3,008	11	683.9	16.09 [3.28-42.93]	1
非定型集団	2,791	14	1,389.2	10.08 [2.62-24.45]	0.72 [0.26ー1.97]
③ 傾向スコアを用いた標準化					
定型集団	3,008	11	683.9	-	1
非定型集団	2,791	14	1,389.2	-	0.88 [0.28ー2.80]
④ 傾向スコアを用いない解析					
定型集団	2,814	13	698.7	18.61 [4.52 ー 46.44]	1
非定型集団	3,106	14	1397.5	10.02 [2.60 ー 24.30]	0.68 [0.24ー1.90]

*解析対象集団における傾向スコアの値の3分位点をカットオフ値として3層に分け、スコアの値が小さいほうから順に層1、層2、層3とした。

本結果において、傾向スコアモデルのあてはまりの指標であるC統計量は比較的高い値を示し、傾向スコアを用いた交絡調整を行うことで、比較する2集団における多くの潜在的交絡因子の分布を類似させることができ、適切な調整が可能であったと考えられました。また、両集団における共変量の分布のバランスがとれていた手法ほど相対リスクが1に近づく傾向が見られたことから、バランスがとれていない手法において残差交絡が生じていた可能性が考えられました。両集団の患者背景が最も一致したのは①でしたが、対象者が元のコホートの約40%となり、また、非定型集団と定型集団について傾向スコアの分布が重なる範囲の患者のみを対象としていることから、対象者全体を解析対象とした場合の結果と比較して偏った結果が得られた可能性が考えられました。一方、③については分布も両集団で均一であり、人数も減少しないことから、①の手法が適切ではない場合に有用であると考えられました。②については細かな層化を実施すれば、より比較可能な集団を作成することが可能であると推察されましたが、本調査においては対象者数が十分に大きくなかったことから実施できませんでした。④については、観察されたイベント数に対して説明変数が多くなってしまい、精度の高い推定を行うことができなかった

可能性があります。また、今回の4通りの手法の中で最も低い相対リスクを示したことからも、最も残差交絡が多かった可能性が考えられました。

なお、本調査では、非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬と比較して糖代謝異常発生リスクに違いはないという結果でしたが、これは、非定型抗精神病薬において糖代謝異常が既知の副作用であるという既存の知見とは異なります。この点については、本調査ではケースの人数が非常に少なかったこと、レセプトデータから得られる因子のみを用いて傾向スコアを推定しているためにレセプトデータに含まれないような潜在的な交絡因子（BMI、生活習慣など）の影響については調整できていないこと、糖代謝異常発生の定義を糖尿病治療薬の処方のみで定義していることから治療薬を必要としない一時的な高血糖や軽度な臨床症状はケースとして捉えられていない可能性があること等の原因が考えられました。したがって、この結果に基づく新たな注意喚起や、添付文書改訂などを行う必要はないと判断しました。

■この検討から分かったことは何か？

レセプトデータを用いた薬剤疫学研究において多くの潜在的交絡因子を調整する必要がある場合に、傾向スコアを用いた手法は有用であると考えられました。傾向スコアマッチングについては、元のコホートから人数が大幅に減少する場合などは、対象とする医薬品が処方された方全てに同様の結果が当てはまらない点に留意する必要があり、傾向スコアを用いた標準化等、別の手法による解析を検討する必要があると考えられます。また、今回の検討ではレセプトデータベースから測定不可能な潜在的交絡因子の影響については考慮できていないため、傾向スコアを用いた交絡調整法における留意点等については引き続き検討する必要があります。

■詳細な結果はどこで見られるのか？

本調査結果の詳細につきましては、PMDAホームページに報告書として掲載しております[1]。

■参考文献

1. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. レセプトデータを用いた有害事象発現リスクの評価手法に関する試行調査（2）報告書. 2014.

４．MIHARI関連資料の閲覧方法について

医薬品医療機器情報提供ホームページ内のMIHARIホームページにおいて，これまでMIHARI Projectで実施した各種調査に関する報告書，MIHARI Communication，学会発表，論文等の関連する情報を集約して提供しております。詳しくは，下記サイトをご覧ください。

○MIHARIホームページ
http://www.pmda.go.jp/safety/surveillance-analysis/0011.html

５．最後に

MIHARI Projectに関する情報は，今後も順次掲載される予定ですので，医薬品の安全対策への電子診療情報の活用に関する情報収集にお役立て下さい。

4
重要な副作用等に関する情報

平成27年２月２日（１），２月４日（２）及び２月17日（３，４）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します。

1 アビラテロン酢酸エステル

販売名（会社名）	ザイティガ錠250mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	去勢抵抗性前立腺癌

《**使用上の注意**（下線部追加改訂部分）》

［慎重投与］　低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者

［重要な基本的注意］　血圧の上昇，低カリウム血症，体液貯留があらわれることがあるので，下記の点に留意すること。

⑴　本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し，低カリウム血症が認められた場合には，血清カリウム値を補正した後に，本剤の投与を開始すること。

⑵　本剤投与中は定期的に血圧測定，血液検査，体重の測定等を行い，患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与，カリウムの補給を行うなど，適切な処置を行うこと。

［副作用（重大な副作用）］　**低カリウム血症**：痙攣，筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり，不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定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カリウムの補給や本剤の休薬等，適切な処置を行うこと。

血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので，筋力低下，筋肉痛，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し，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４ヶ月間（販売開始～平成27年１月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

低カリウム血症関連症例　４例（うち死亡１例）

血小板減少関連症例　４例（うち死亡０例）

横紋筋融解症関連症例　０例

企業が推計したおおよその推定使用患者数：４千人（販売開始～平成26年12月）

販売開始：平成26年９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 80代	去勢抵抗性 前立腺癌 （糖尿病，高血圧，狭心症，骨転移）	1,000mg （19日間） ↓ 中止 ↓ 500mg （５日間） ↓ 中止 ↓ 500mg （１週間投与後１週間休薬，33日間） ↓ 1,000 mg （１週間投与後１週間休薬，16日間）	血小板減少症 右腸骨，恥骨への転移あり。 化学療法治療歴：無 投与約４年前　当院初診。初診時より原因不明の血小板数が低値であった。 投与約６ヶ月前　去勢抵抗性前立腺癌に対し，エストラムスチンリン酸エステルナトリウム投与（８日間）。かゆみ，膨瘤疹の副作用発現。 投　与　前　原疾患進行状況：PS 1 投与８日前　血小板数（PLT）：12万/mm^3 投与開始日　入院にて本剤（1,000 mg/日），プレドニゾロン（10 mg/日）投与開始。 投与10日目　PLT：12.5万/mm^3 投与11日目　臨床検査値を含め異常なし。 投与19日目（投与中止日）　本剤投与中止。 中止１日後（発現日）　PLTが2.8万/mm^{3}と大幅に減少したため，緊急入院。 溶血クリーゼの発現：無 血小板減少発現時の症状：点状出血，紫斑 血小板減少症に対する治療及び輸血：無 ステロイド治療：無 DICの有無：無 中止４日後　原疾患進行状況：PS 2 中止９日後　PLT：5.2万/mm^3。 中止10日後（再開１日目）　PLT：14.9万/mm^3。血小板減少症は軽快。本剤500mg/日で投与再開。 再投与２日目（発現日）　PLT：10.8万/mm^3。血小板減少症発現。退院。 再投与４日目　PLT：7.4万/mm^3 再投与５日目（再投与中止日）　本剤投与中止。 再投与中止４日後　PLT：10万/mm^3。血小板減少症は回復。 再投与中止７日後（再々開１日目）　本剤500 mg/日で投与再開（１週間投与後１週間休薬）。 再々投与34日目　PSAが58 ng/mLと上昇したため，本剤1,000 mg/日に増量（１週間投与後１週間休薬）。 再々投与49日目　本剤投与終了。 再々投与による血小板減少症の発現：無

臨床検査値

	投与 ８日前	投与 10日目	中止 １日後	中止 ４日後	中止 ９日後	再投与 ２日目	再投与 ４日目	再投与中止 ４日後
PLT（×10^4/mm^3）	12.0	12.5	2.8	5.2	14.9	10.8	7.4	10.0
Hb（g/dL）	14.7	14.3	12.5	—	12.2	13.8	—	—
RBC（×10^4/mm^3）	433	406	407	—	400	449	—	—
WBC（×10^3 /mm^3）	5.4	3.9	3.2	—	5.1	5.3	—	—

	併用薬：プレドニゾロン，アスピリン，ビソプロロールフマル酸塩，ニコランジル，L-アスパラギン酸カルシウム水和物，アルファカルシドール，ゴセレリン酢酸塩，インスリン　アスパルト（遺伝子組換え）

2 ラモトリギン

販売名（会社名）	ラミクタール錠小児用２mg，同錠小児用５mg，同錠25mg及び同錠100mg，（グラクソ・スミスクライン）
薬効分類等	抗てんかん剤
効能又は効果	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

《**使用上の注意**（下線部追加改訂部分）》

［警　　告］　本剤の投与により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），薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり，死亡に至った例も報告されているので，以下の事項に注意すること。

１．用法･用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから，本剤の「用法・用量」を遵守すること。

⑴　投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始２週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。

⑵　維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また，増量時期を早めないこと。

２．発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し，適切な処置を行うこと。また，発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので，直ちに本剤の投与を中止すること。

発熱（38℃以上），眼充血，口唇・口腔粘膜のびらん，咽頭痛，全身倦怠感，リンパ節腫脹 等

３．重篤な皮膚障害の発現率は，小児において高いことが示されているので，特に注意すること。

４．患者又は家族に対して，発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

〈参　　考〉　直近約４ヶ月間（平成26年９月～平成26年12月）の副作用報告であって，因果関係が否定できない死亡症例。

重篤な皮膚障害　死亡４例

企業が推計したおおよその推定使用患者数（販売開始～平成26年12月）：約376,000人

販売開始：平成20年12月

症例の概要　本誌p. 5の「１．ラモトリギンによる重篤な皮膚障害について」の症例の概要を参照

3 アピキサバン

販売名（会社名）	エリキュース錠2.5mg，同錠５mg（ブリストル・マイヤーズ）
薬効分類等	血液凝固阻止剤
効能又は効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

《**使用上の注意**（下線部追加改訂部分）》

［副作用（重大な副作用）］　**間質性肺疾患**：間質性肺疾患があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，血痰，息切れ，呼吸困難，発熱，肺音の異常等が認められた場合には，速やかに胸部Ｘ線，胸部CT，血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

〈参　　考〉　直近約１年11ヶ月間（販売開始～平成27年１月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

間質性肺疾患関連症例　７例（うち死亡０例）

企業が推計したおおよその推定使用患者数（販売開始～平成27年１月）：約22.2万人

販売開始：平成25年２月

症例の概要

No.	患者		１日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由（合併症）		経過及び処置
1	女 70代	血栓塞栓症予防 （心房細動）	５mg 240日間	間質性肺疾患，急性呼吸窮迫症候群 過去の治療，既往歴 心臓アブレーション，心タンポナーデ，心房粗動 投与66日前　ワルファリンカリウム投与開始。 投与17日前　CT実施。右肺中葉に慢性炎症後変化あり。 投与16日前　アブレーション実施。心タンポナーデを認めヘパリン使用。 投与開始日　血栓塞栓症予防のため，退院時に本剤（５mg/日）に変更。 投与81日目　血痰出現あり受診。CT実施。右肺中葉に斑状影あり。投与17日前のCTでも指摘されており，やや増大傾向。 投与97日目　A院から紹介され当院呼吸器内科受診。 投与99日目　気管支鏡検査実施。抗酸菌：陰性。 投与７ヶ月目頃　咳，痰がみられた。 投与222日目　当院外来受診。CT実施するも異常なし。 投与237日目　発熱，息苦しさがあり，肺炎を疑いA院入院。メロペネム水和物，メシル酸ガレノキサシン水和物で加療。 投与240日目（投与中止日）　右肺のみであった陰影が，左肺にも出現し，A院から当院呼吸器内科を紹介されて救急受診。胸部X線像及び胸部CTにてスリガラス陰影を認めた。急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断。救急部でメロペネム水和物0.5ｇ点滴後，呼吸器内科入院。

＜入院時身体所見＞
SpO_2：90％（Room air）：O_2 5Lにて94％
両側下背野にラ音聴取。
＜入院時検査所見＞
WBC 11,400，CRP 14.605，LDH 414
尿中レジオネラ抗原（-），尿中肺炎球菌抗原（-）
・胸部X線像：両側中下肺野に網状影
・胸部CT：両側上葉にすりガラス影，小葉間隔壁肥厚像あり，Crazy Paving Apperance，両下葉は濃厚影が主体，牽引性気管支拡張像+，縦隔気腫あり，胸水はなし。
入院後，本剤投与中止。メロペネム水和物1.5g/日+アジスロマイシン水和物500mg/日で治療開始。急性間質性肺炎の可能性も考慮し，シベレスタットナトリウム水和物+メチルプレドニゾロン１g/日×３日のステロイドパルスを開始。

中止３日後　パルス終了後，シベレスタットナトリウム水和物+メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム40mg/日開始。血液所見に著変は認めないが，酸素化不良を認めたためネーザルハイフロー（30L/min，O_2：60％）開始。以後酸素化にあわせ，酸素漸減。
呼吸状態，陰影は改善傾向にあり，ステロイド反応は比較的良好と判断。パルスは2回施行し，１mg/kgのステロイド維持を開始。１錠/２週の割合で漸減。
抗生剤は全10日間の投与で終了。

日付不明　D-dimer高値であり下肢静脈エコーで深部静脈血栓症指摘。ワルファリンカリウム投与にて調整。

日付不明　縦隔気腫は自然回復。

日付不明　酸素FreeでSpO_2 98％。日常生活動作改善傾向のため退院。外来フォロー開始。退院時処方は，ワルファリンカリウム錠１mg/日。

臨床検査値

	投与 13日前	投与240日目 (投与中止日)	中止 １日後	中止 ２日後	中止 ３日後	中止 ９日後	中止 10日後	中止 38日後
WBC（/mm^3）	—	11,400	—	—	—	—	—	—
LDH（IU/L）	—	414	—	—	—	—	—	—
CRP（mg/dL）	—	14.605	—	—	—	—	—	—
tHb（g/dL）	9.2	10.8	12.7	—	11.5	—	11.0	—
sO_2（%）	98.6	95.5	94.9	—	98.0	—	98.4	—
ctO_2（mL/dL）	12.7	14.1	16.7	—	15.7	—	14.9	—
$cHCO_3$（mmol/L）	29.0	23.6	20.5	—	27.1	—	27.4	—
pH	7.448	7.481	7.399	—	7.502	—	7.422	—
pCO_2（mmHg）	44.6	32.1	34.0	—	34.8	—	42.8	—
pO_2（mmHg）	120.8	68.5	72.9	—	125.0	—	77.5	—
BEact（mmol/L）	6.2	1.0	-3.1	—	4.3	—	3.1	—
BE（mmol/L）	5.6	0.5	-3.5	—	3.9	—	3.2	—
SpO_2（%）	—	92	94	—	—	—	—	—
レジオネラ抗原	—	陰性	—	—	—	—	—	—
β-D グルカン（pg/mL）	—	＜6	—	—	—	—	—	—
KL-6（U/mL）	—	—	—	1,771	—	2,224	—	1,053

併用薬：チペピジンヒベンズ酸塩，アメジニウムメチル硫酸塩，ゾルピデム酒石酸塩

4 メマンチン塩酸塩

販売名（会社名）	メマリー錠５mg，同錠10mg，同錠20mg，同OD錠５mg，同OD錠10mg，同OD錠20mg（第一三共）
薬効分類等	その他の中枢神経系用薬
効能又は効果	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

《**接種上の注意**（下線部追加改訂部分）》

［副作用（重大な副作用）］ **肝機能障害，黄疸**：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P，ビリルビン等の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。

〈参　　考〉 直近約３年６ヶ月間（販売開始～平成26年11月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

肝機能障害，黄疸関連症例　３例（うち死亡１例）

企業が推計したおおよその推定年間使用患者数（平成26年）：約30万人

販売開始：平成23年６月

症例の概要

No.	患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	１日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
1	女 80代	アルツハイマー型認知症（糖尿病，便秘）	５mg ７日間 ↓ 10mg ７日間 ↓ 15mg ４日間	肝機能異常 投与開始日　認知症による不穏あり。いろいろなものを噛みちぎってしまう。本剤５mg/日を胃瘻より投与開始。 投与８日目　本剤10mg/日に増量。 投与15日目　本剤15mg/日に増量。 投与18日目（発現日）　BT 37.7℃　活気あるがやや傾眠あり。 （投与中止日）　定期的に実施している院内採血の結果，AST 1,053，ALT 1,000，ALP 1,684，LDH 900，アンモニア 82，肝機能障害が急に発現。腹部CT異常なし。意識障害，黄疸は認められなかった。内服薬は全て中止，食止め，補液１日1,500ml，インスリン　スライディングスケール実施。 中止４日後　肝機能障害改善傾向，点滴終了，経管栄養を再開。 中止11日後　シタグリプチンリン酸塩水和物，ボグリボース投与を再開。 中止21日後　AST 16，ALT 13，ALP 345，LDH 157と改善。 その後，事象の再発なし。

臨床検査値

	投与 112日前	投与 97日前	投与 82日前	投与 59日前	投与 31日前	投与 ６日前
ALT（IU/L）	13	11	10	—	13	14
AST（IU/L）	16	15	14	—	17	16
ALP（IU/L）	312	299	311	—	318	341
T-Bil（mg/dL）	0.2	0.3	0.4	—	0.3	0.3
CPK（IU/L）	—	18	23	—	—	—
CRE（mg/dL）	0.27	0.34	0.38	0.31	0.32	0.36
LDH（IU/L）	137	143	137	—	146	163
BUN（mg/dL）	22.8	23.1	24.1	—	18.4	19.9

	投与18日目（発現日）（中止日）	中止 1日後	中止 4日後	中止 7日後	中止 16日後	中止 21日後
ALT（IU/L）	1,000	620	156	67	—	13
AST（IU/L）	1,053	349	25	19	—	16
ALP（IU/L）	1,684	1,400	820	614	—	345
T-Bil（mg/dL）	1.0	1.4	0.8	0.5	—	0.4
CPK（IU/L）	55	46	44	43	—	—
CRE（mg/dL）	0.30	0.30	0.20	0.20	0.37	—
LDH（IU/L）	900	206	131	138	—	157
BUN（mg/dL）	20.4	19.6	8.3	10.5	—	—

併用薬：シタグリプチンリン酸塩水和物，ボグリボース，酸化マグネシウム

症例の概要

No.	患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
2	男 70代	認知症	5mg 7日間 ↓ 10mg 70日間 ↓ 15mg 7日間 ↓ 20mg 108日間 ↓ 10mg 63日間	肝機能障害，黄疸，全身のだるさ 使用開始時期は不明だが，多数のサプリメント（詳細不明）を服用している患者であった。 タバコ使用者。アルコール摂取歴：あり 投与958日前　アルツハイマー型認知症に対し，ドネペジル塩酸塩5mgの投与を開始。 投与278日前　近医にてフルスルチアミン塩酸塩75mgの投与を開始。 投与144日前　近医にてサルポグレラート塩酸塩300mgの投与を開始。 投与開始日　本剤5mgの併用を開始。 投与8日目　本剤10mgに増量。 投与15日目　本剤15mgに増量。 投与22日目　本剤20mgに増量。 投与130日目　全身のだるさが認められたため，本剤10mgに減量。 投与178日目　他院へ転院のため，ドネペジル塩酸塩の投与を終了。 投与185日目（発現日）　食欲不振のため，近医受診。採血にて，T-BiI 11.4，AST 1,608，ALT 652，ALP 558，γ-GTP 284と黄疸，肝機能障害を認めた。 投与187日目　報告医療施設受診。緊急性はないと判断し，投与190日目の入院予約を行い，帰宅となる。 投与190日目　入院。採血，エコー，CT，MRCPの結果，薬剤性肝機能障害を疑い，フルスルチアミン，サルポグレラート塩酸塩の投与を中止。ウルソデオキシコール酸内服開始。グリチルリチン・グリシン・L－システイン配合剤静注を開始。 投与192日目（投与中止日）　本剤の投与を中止。 中止4日後　肝機能の改善乏しく，プレドニゾロン（30mg/日）の内服を開始。 中止5日後　直近に投薬内容に変更があった本剤に対してDLSTを施行したところ，陽性であった。 中止11日後　プレドニゾロン内服中止。プレドニゾロン酢酸エステル（50mg/日）の点滴静注を開始。 中止15日後　プレドニゾロン酢酸エステル点滴静注を40mg/日へ減量。 中止16日後　ウルソデオキシコール酸600mg/日へ増量。 中止20日後　プレドニゾロン酢酸エステル点滴静注を30mg/日へ減量。 中止21日後　ウルソデオキシコール酸900mg/日へ増量。 中止22日，23日後　肝機能改善乏しく，ビリルビン吸着施行するも改善乏しい。 中止25日後　死亡（剖検無し）。

臨床検査値

	投与 38日目	投与 152日目	投与185日目 （発現日）	投与 190日目	投与 191日目	中止 1日後
ALT（IU/L）	14	24	652	318	211	184
AST（IU/L）	26	40	1,608	212	131	124
ALP（IU/L）	276	—	558	547	432	483
T-Bil（mg/dL）	2.3	—	11.4	20.8	17.0	20.8
CRE（mg/dL）	0.72	0.81	—	—	0.77	0.79
LDH（IU/L）	227	308	—	453	327	333
BUN（mg/dL）	7.5	5.1	—	8.8	9.8	11.4
γ-GTP（IU/L）	47	143	284	193	139	129

	中止 3日後	中止 5日後	中止 7日後	中止 10日後	中止 12日後	中止 14日後
ALT（IU/L）	154	130	139	130	145	152
AST（IU/L）	122	129	123	110	120	116
ALP（IU/L）	—	447	460	434	450	477
T-Bil（mg/dL）	21.3	20.5	21.9	18.3	18.7	19.0
CRE（mg/dL）	0.88	0.90	0.85	0.86	0.90	0.96
LDH（IU/L）	—	332	327	283	294	295
BUN（mg/dL）	9.1	14.2	13.6	15.3	16.9	21.7
γ-GTP（IU/L）	—	100	114	94	94	90

	中止 17日後	中止 21日後	中止23日後 （1回目）	中止23日後 （2回目）	中止 24日後
ALT（IU/L）	157	159	162	133	179
AST（IU/L）	109	106	106	88	135
ALP（IU/L）	512	527	471	—	—
T-Bil（mg/dL）	20.1	21.2	20.4	11.4	19.6
CRE（mg/dL）	0.81	0.99	1.73	—	1.55
LDH（IU/L）	342	370	356	—	—
BUN（mg/dL）	22.2	22.9	38.9	—	38.2
γ-GTP（IU/L）	90	85	62	—	—

併用薬：サルポグレラート塩酸塩，ドネペジル塩酸塩，フルスルチアミン塩酸塩

5

使用上の注意の改訂について（その263）

平成27年２月17日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について，改訂内容，主な該当販売名等をお知らせします。

1 その他のアレルギー用薬 モンテルカストナトリウム

［販　売　名］　シングレア錠５mg，同錠10mg，同チュアブル錠５mg，同細粒４mg（MSD），キプレス錠５mg，同錠10mg，同チュアブル錠５mg，同細粒４mg（杏林製薬）

［副作用（重大な副作用）］　**血小板減少**：血小板減少（初期症状：紫斑，鼻出血，歯肉出血等の出血傾向）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。

2 抗ウイルス剤 テラプレビル

［販　売　名］　テラビック錠250mg（田辺三菱製薬）

［用法･用量に関連する使用上の注意］　高齢者，腎機能障害，高血圧，糖尿病の患者では，重篤な腎機能障害の発現リスクが高くなるおそれがあるため，本剤の開始用量の減量を考慮すること。なお，減量によりHCV RNA陰性化率が低くなる可能性があることから，リスクとベネフィットを十分に勘案すること。

〈医薬品・医療機器等安全性情報No.320の正誤表〉

ページ	26
誤	［販売名］⑤ランサップ400，同700（武田薬品工業）
正	［販売名］⑤ランサップ400，同800（武田薬品工業）

6

市販直後調査の対象品目一覧

（平成27年３月１日現在）
◎：平成27年１月２日以降に市販直後調査が開始された品目

	一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
◎	セクキヌマブ（遺伝子組換え） コセンティクス皮下注150mgシリンジ，同皮下注用150mg	ノバルティス　ファーマ（株）	平成27年２月27日
◎	ボノプラザンフマル酸塩 タケキャブ錠10mg，同錠20mg	武田薬品工業（株）	平成27年２月26日
◎	ベムラフェニブ ゼルボラフ錠240mg	中外製薬（株）	平成27年２月26日
◎	ラベプラゾールナトリウム パリエット錠５mg，同錠10mg*1	エーザイ（株）	平成27年２月26日
◎	エンパグリフロジン ジャディアンス錠10mg，同錠25mg	日本ベーリンガーインゲルハイム（株）	平成27年２月24日
◎	ストレプトゾシン ザノサー点滴静注用１g	ノーベルファーマ（株）	平成27年２月23日
◎	フェキソフェナジン塩酸塩 アレグラドライシロップ５％	サノフィ（株）	平成27年１月19日
◎	アレムツズマブ（遺伝子組換え） マブキャンパス点滴静注30mg	サノフィ（株）	平成27年１月15日
	シロリムス ラパリムス錠1mg	ノーベルファーマ（株）	平成26年12月22日
	カスポファンギン酢酸塩 カンサイダス点滴静注用50mg, 同点滴静注用70mg*2	MSD（株）	平成26年12月18日
	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） ネスプ注射液５μgプラシリンジ，同注射液10μgプラシリンジ，同注射液15μgプラシリンジ，同注射液20μgプラシリンジ，同注射液30μgプラシリンジ，同注射液40μgプラシリン，同注射液60μgプラシリンジ，同注射液120μgプラシリンジ，同注射液180μgプラシリンジ*3	協和発酵キリン（株）	平成26年12月18日
	ミダゾラム ミダフレッサ静注0.1%	アルフレッサファーマ（株）	平成26年12月17日
	リルピビリン塩酸塩/テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩/エムトリシタビン コムプレラ配合錠	ヤンセンファーマ（株）	平成26年12月12日

	ボスチニブ水和物 ボシュリフ錠100mg	ファイザー（株）	平成26年12月５日
	プロゲステロン ルティナス腟錠100mg	フェリング・ファーマ（株）	平成26年12月５日
	リパスジル塩酸塩水和物 グラナテック点眼液0.4%	興和（株）	平成26年12月２日
	無水カフェイン レスピア静注・経口液60mg	ノーベル ファーマ（株）	平成26年12月１日
	ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え） ジーラスタ皮下注3.6mg	協和発酵キリン（株）	平成26年11月28日
	スボレキサント ベルソムラ錠15mg，同錠20mg	MSD（株）	平成26年11月26日
	バニプレビル バニヘップカプセル150mg	MSD（株）	平成26年11月25日
	アナグレリド塩酸塩水和物 アグリリンカプセル0.5mg	シャイアー・ジャパン（株）	平成26年11月25日
	チオトロピウム臭化物水和物 スピリーバ2.5μgレスピマット60吸入*4	日本ベーリンガーインゲルハイム（株）	平成26年11月18日
	アフリベルセプト（遺伝子組換え） アイリーア硝子体内注射液40mg/mL，同硝子体内注射用キット40mg/mL*5	バイエル薬品（株）	平成26年11月18日
	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子 バイクロット配合静注用	一般財団法人化学及血清療法研究所	平成26年11月11日
	標準化スギ花粉エキス原液 シダトレン舌下液200 JAU/mLボトル，シダトレン舌下液2000 JAU/mLボトル，シダトレン舌下液2000 JAU/mLパック	鳥居薬品（株）	平成26年10月８日
	ビマトプロスト グラッシュビスタ外用液剤0.03%５mL	アラガン・ジャパン（株）	平成26年９月29日
	エドキサバントシル酸塩水和物 リクシアナ錠15mg，同錠30mg，同錠60mg*6	第一三共（株）	平成26年９月26日
	ボリコナゾール ブイフェンド錠50mg，同錠200mg，同200mg静注用，同ドライシロップ2800mg*7	ファイザー（株）	平成26年９月26日
	メトロニダゾール アネメトロ点滴静注液500mg	ファイザー（株）	平成26年９月26日
	デラマニド デルティバ錠50mg	大塚製薬（株）	平成26年９月26日
	トレプロスチニル トレプロスト注射液20mg，同注射液50mg，同注射液100mg，同注射液200mg	持田製薬（株）	平成26年９月26日
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン サイモグロブリン点滴静注用25mg*8	サノフィ（株）	平成26年９月19日
	ドネペジル塩酸塩 アリセプト錠3mg，同錠5mg，同錠10mg，同D錠3mg，同D錠5mg，同D錠10mg，同細粒0.5%，同内服ゼリー3mg，同内服ゼリー5mg，同内服ゼリー 10mg，同ドライシロップ1%*9	エーザイ（株）	平成26年９月19日

	アフリベルセプト（遺伝子組換え） アイリーア硝子体内注射液40mg/mL，同硝子体内注射用キット40mg/mL*10	バイエル薬品（株）	平成26年９月19日
	カルシポトリオール水和物/ベタメタゾンジプロピオン酸エステル ドボベット軟膏	レオ　ファーマ（株）	平成26年９月12日
	エフトレノナコグ　アルファ（遺伝子組換え） オルプロリクス静注用500，同静注用1000，同静注用2000，同静注用3000	バイオジェン・アイデック・ジャパン（株）	平成26年９月８日
	アレクチニブ塩酸塩 アレセンサカプセル20mg，同カプセル40mg	中外製薬（株）	平成26年９月５日
	カバジタキセル　アセトン付加物 ジェブタナ点滴静注60mg	サノフィ（株）	平成26年９月４日
	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩 アノーロエリプタ７吸入用	グラクソ・スミスクライン（株）	平成26年９月４日
	①ダクラタスビル塩酸塩 ②アスナプレビル ①ダクルインザ錠60mg ②スンベプラカプセル100mg	ブリストル・マイヤーズ（株）	平成26年９月３日
	システアミン酒石酸塩 ニシスタゴンカプセル50mg，同カプセル150mg	マイラン製薬（株）	平成26年９月３日
	カナグリフロジン水和物 カナグル錠100 mg	田辺三菱製薬（株）	平成26年９月３日
	ニボルマブ（遺伝子組換え） オプジーボ点滴静注20mg，同点滴静注100mg	小野薬品工業（株）	平成26年９月２日
	ルキソリチニブリン酸塩 ジャカビ錠５mg	ノバルティス ファーマ（株）	平成26年９月２日
	ベラグルセラーゼ アルファ（遺伝子組換え） ビプリブ点滴静注用400単位	シャイアー・ジャパン（株）	平成26年９月２日
	アビラテロン酢酸エステル ザイティガ錠250mg	ヤンセンファーマ（株）	平成26年９月２日
	エフィナコナゾール クレナフィン爪外用液10%	科研製薬（株）	平成26年９月２日

＊１：効能追加された「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」
＊２：用法追加された「小児」
＊３：効能追加された「骨髄異形成症候群に伴う貧血」
＊４：効能追加された「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解；気管支喘息（重症持続型の患者に限る）」
＊５：効能追加された「糖尿病黄斑浮腫」
＊６：効能追加された「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制，静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制」；60mg錠は平成26年12月８日市販直後調査開始。
＊７：用法追加された「小児」；ドライシロップ2800mgは平成26年12月５日市販直後調査開始。
＊８：効能追加された「心移植，肺移植，肝移植，膵移植，小腸移植後の急性拒絶反応の治療」
＊９：効能追加された「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」
＊10：効能追加された「病的近視における脈絡膜新生血管」

（参　考）

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度
～ e-Govによる報告の受付を終了します～

医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第68条の10第２項の規定に基づく，医薬品，医療機器又は再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）についての副作用，感染症及び不具合報告（以下「副作用等報告」という。）につきましては，平素より御理解と御協力を頂いているところであり，御礼申し上げます。

副作用等報告の手続きについては，これまで郵送，FAX，e-Govによる電子申請，電子メールにより受付をしておりましたが，最近の利用状況（e-Govの利用は平成21年度以降無し）を鑑み，平成27年３月31日（火）をもってe-Govによる報告受付を終了いたします。

これに伴い，報告様式中の「報告に際してのご注意」等を一部変更いたしました。（４月号以降の巻末に綴じ込みます）

医薬関係者の皆様におかれましては，引き続き，日常，医療の現場で重篤な副作用・感染症・不具合の発生を知った時，郵送，FAXまたは電子メールにより御報告くださいますようお願いします。

● 個人情報の取扱いについて

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度による副作用等報告や，製造販売業者等が副作用等報告を行うにあたっての情報収集に医薬関係者等が協力（法第68条の２第２項）する際の個人情報の取扱いについては，法に基づく場合として，個人情報保護法（平成15年法律第57号）の利用目的による制限及び第三者提供の制限が適用されません。今後とも積極的に御協力を賜りますようお願いします。

【参考】（医薬品医療機器総合機構のホームページ）

● 医療従事者からの報告（副作用・副反応・感染症・不具合報告）
http://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0001.html

● 報告方法及び報告用紙
http://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0002.html

医薬品・医療機器等安全性情報の受付

宛先	医薬品医療機器総合機構　安全第一部安全性情報課
郵便	〒100-0013　東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル
FAX	0120-395-390
メール	anzensei-hokoku@pmda.go.jp

お知らせ

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は，ホームページを全面リニューアルしました。
なお，全面リニューアル後のトップページのURLは，下記のとおりです。

http://www.pmda.go.jp/

ひと、くらし、みらいのために
厚生労働省
Ministry of Health Labour and Welfare

報告も大切な予防医療

～STOP ！副作用・不具合・感染症～

医薬品、医療機器、再生医療等製品による 副作用、不具合、感染症に気づいたら、ためらわずにすぐご報告ください。

これは医薬関係者の方々の義務です。
疑いの段階でも結構です。皆さんの報告が多くの人の健康を守ります。

（医薬部外品および化粧品についてもご報告をお願いします。）

平成26年11月25日より 報告先が変わります

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構（PMDA）
安全第一部　安全性情報課

医薬品 医療機器 等

安全性情報報告制度

http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html

○本ポスターは、グリーン購入法（国等による環境物品等の調達の推進等に関する法律）に基づく基本方針の判断の基準を満たす紙を使用しています。○リサイクル適正の表示：紙へリサイクル可：本ポスターは、グリーン購入法に基づく基本方針における「印刷」に係る判断の基準にしたがい、印刷用の紙へのリサイクルに適した材料［Aランク］のみを用いて作成しています。

医薬品による副作用や感染症、医療機器および再生医療等製品の不具合などの発生や疑いがあれば、速やかに報告をお願いします。（医薬部外品および化粧品についても報告をお願いします。）

ファクス、郵送、電子メール等で受け付けています。

制度の趣旨

この制度は、日常の医療の現場で医薬品、医療機器または再生医療等製品を使用したことによって発生した健康被害などの情報（副作用情報、感染症情報または不具合情報）を、法※に基づき、医薬関係者が直接厚生労働大臣に報告する制度です。報告された情報を専門的観点から分析、評価して、必要な安全対策をとるとともに、広く医薬関係者に提供し、市販後安全対策の確保に生かします。

※医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（旧薬事法）

報告対象施設・報告者

報告対象施設： すべての医療機関、薬局および店舗販売業者など

報告者（医薬関係者）： 薬局・病院・診療所の開設者、医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、その他病院などで医療に携わる人のうち業務上医薬品、医療機器または再生医療等製品を取り扱う人

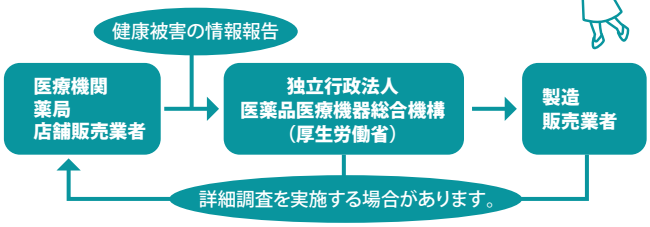
報告対象となる情報

医薬品、医療機器または再生医療等製品の使用による副作用、感染症または不具合の発生（医療機器の場合は、健康被害が発生する恐れのある不具合も含む）であり、保健衛生上の危害の発生また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）

※医薬品、医療機器または再生医療等製品との因果関係が必ずしも明確でない場合でも、報告をお願いします。
※この報告制度は、原則として、医薬品、医療機器または再生医療等製品を対象としていますが、医薬部外品および化粧品についても、同様の健康被害があった場合は、報告をお願いします。

情報の取り扱いと秘密保持

報告された情報の流れは、下図の通りです。



また、報告された情報は、報告者の氏名、施設名および患者のプライバシーなどに関する部分を除き、公表することがあります。

報告用紙

インターネットで入手いただけます。

http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html

また、医療関係団体が発行する定期刊行物への綴じ込みを行っています。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、ホームページで医薬品、医療機器等の安全性に関する情報を提供しています。

http://www.info.pmda.go.jp/index.html

医薬品医療機器情報配信サービス（PMDAメディナビ）

PMDAメディナビは、医薬品等の安全性に関する特に重要な情報が発出された時に、タイムリーにその情報をメールによって配信するサービスです。ご登録の上、ぜひご利用ください。

http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html

報告方法

独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課宛にお送りください。

ファクスによる報告 FAX：0120-395-390

電子メールによる報告

メールアドレス：anzensei-hokoku@pmda.go.jp

郵送による報告

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル

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または拡大防止の観点から、報告の必要性を認めた場合は速やかに報告してください。

その他

① 報告者には、郵送により受領書を交付します。
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、最寄りの保健所にご連絡ください。

ワクチンの副反応報告について

ワクチン接種後の副反応報告は、報告用紙・報告方法が医薬品医療機器等安全性情報報告とは異なりますのでご注意ください。

報告用紙 予防接種後副反応報告書をご使用ください。

http://www.info.pmda.go.jp/info/fukuhannou.html

報告方法 独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課宛にお送りください。

ファクスによる報告 FAX：0120-176-146

医薬品医療機器等安全性情報報告の番号とお間違いのないようご注意ください。

郵送による報告

〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル

メールによる副反応報告の受付はしておりません。

その他 副反応報告については受領書の発行はしておりません。

医薬品副作用被害救済制度
生物由来製品感染等被害救済制度

医薬品、生物由来製品を適正に使用したにもかかわらず副作用や感染症が発生し、入院を必要とする程度の健康被害を受けた人またはその遺族に、医療費、障害年金、遺族年金等を給付する制度です。医薬品による健康被害を受けたと思われる患者さんがいらっしゃいましたら、この制度をご紹介ください。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構「相談窓口」

TEL：0120-149-931

http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html

□	医療用医薬品
□	要指導医薬品
□	一般用医薬品

医薬品安全性情報報告書

（医薬品医療機器等法に基づいた報告制度です。）

☆記入前に裏面の「報告に際してのご注意」をお読みください。

化粧品等の副作用等は、様式②をご使用ください。
健康食品等の使用によると疑われる健康被害については、最寄りの保健所へご連絡ください。

患者情報

患者イニシャル	性別	副作用等発現年齢	身長	体重	妊娠
	□男 □女	歳	cm	kg	□無 □有（妊娠　　週）□不明

原疾患・合併症	既往歴	過去の副作用歴	特記事項
1. 2.	1. 2.	□無・□有 医薬品名： 副作用名： □不明	飲酒　□有（　　）□無　□不明 喫煙　□有（　　）□無　□不明 ｱﾚﾙｷﾞｰ□有（　　）□無　□不明 その他（　　）

副作用等に関する情報

副作用等の名称又は症状、異常所見	副作用等の重篤性 「重篤」の場合、（ ）に該当する重篤の判定基準の番号を記入	発現期間 （発現日　～　転帰日）	副作用等の転帰 後遺症ありの場合、（ ）に症状を記入
1.	□重篤 →（　　） □非重篤	年　月　日 ～　年　月　日	□回復　□軽快　□未回復 □死亡　□不明 □後遺症あり（　　）
2.	□重篤 →（　　） □非重篤	年　月　日 ～　年　月　日	□回復　□軽快　□未回復 □死亡　□不明 □後遺症あり（　　）

＜重篤の判定基準＞　①：死亡　②：障害　③：死亡につながるおそれ
④：障害につながるおそれ　⑤：治療のために入院または入院期間の延長
⑥：①～⑤に準じて重篤である　⑦：後世代における先天性の疾病または異常

＜死亡の場合＞被疑薬と死亡の因果関係：□有　□無　□不明

＜胎児への影響＞□影響あり　□影響なし　□不明

被疑薬及び使用状況に関する情報

被疑薬（可能な限り販売名） 最も関係が疑われる被疑薬に○		製造販売業者の名称 （業者への情報提供の有無）	投与経路	１日投与量 （1回量×回数）	投与期間 （開始日～終了日）	使用理由
		（□有□無）			～	
		（□有□無）			～	
		（□有□無）			～	
		（□有□無）			～	

その他使用医薬品（可能な限り販売名、投与期間もご記載ください）

副作用等の発生および処置等の経過（記入欄が不足する場合は裏面の報告者意見の欄等もご利用ください）

年　月　日	※被疑薬投与前から副作用等の発現後の全経過において、関連する状態・症状、検査値等の推移、診断根拠、副作用に対する治療・処置、被疑薬の投与状況等を経時的に記載してください。検査値は下記表もご利用下さい。

副作用等の発現に影響を及ぼすと考えられる上記以外の処置・診断　：□有　□無
有りの場合 →（□放射線療法　□輸血　□手術　□麻酔　□その他（　　））

再投与：□有　□無　　有りの場合　→　再発：□有　□無

一般用医薬品の場合：　□薬局等の店頭での対面販売　□インターネットによる通信販売
購入経路→　□その他（電話等）の通信販売　□配置薬　□不明　□その他（　　）

報告日：平成　　年　　月　　日（既に医薬品医療機器総合機構へ報告した症例の続報の場合はチェックください →□）

報告者　氏名：　　施設名：
（職種：□医師、□歯科医師、□薬剤師、□看護師、□その他（　　））
住所：〒

電話：　　FAX：

医薬品副作用被害救済制度及び生物由来製品感染等被害救済制度について：□患者が請求予定　□患者に紹介済み　□患者の請求予定はない
□制度対象外（抗がん剤等、非入院相当ほか）　□不明、その他

※一般用医薬品を含めた医薬品（抗がん剤等の一部の除外医薬品を除く。）の副作用等による重篤な健康被害については、医薬品副作用被害救済制度又は生物由来製品感染等被害救済制度があります（詳細は裏面）。

➢　ファクス又は電子メールでのご報告は、下記までお願いします。両面ともお送りください。

（FAX：0120-395-390　メール：anzensei-hokoku@pmda.go.jp　**医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課宛**）

（裏面に続く）

報告者意見（副作用歴、薬剤投与状況、検査結果、原疾患・合併症等を踏まえ、被疑薬と副作用等との関連性についてご意見をご記載ください）

検査値（副作用等と関係のある検査値等）

検査日 ＼ 検査項目(単位)	／（投与前値）	／	／	／	／	／

「報告に際してのご注意」

- この報告制度は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。）第 68 条の 10 第２項に基づき、医薬品による副作用および感染症によると疑われる症例について、医薬関係者が保健衛生上の危害発生の防止等のために必要があると認めた場合にご報告いただくものです。医薬品との因果関係が必ずしも明確でない場合や一般用医薬品等の誤用による健康被害の場合もご報告ください。
- なお、医薬部外品、化粧品によると疑われる副作用等の健康被害については、任意の報告となるので、様式②をご使用ください。
- 各項目については、可能な限り埋めていただくことで構いません。
- 報告された情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構（PMDA）」という。）は、情報の整理又は調査の結果を厚生労働大臣に通知します。また、原則として、機構（PMDA）からその医薬品を供給する製造販売業者等へ情報提供します。機構（PMDA）または製造販売業者等は、報告を行った医療機関等に対し詳細調査を行う場合があります。
- 報告された情報について、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、施設名および患者のプライバシー等に関する部分は除きます。
- 健康食品・無承認無許可医薬品による疑いのある健康被害については最寄りの保健所へご連絡ください。
- 記入欄が不足する場合は、別紙に記載し、報告書に添付いただくか、各欄を適宜拡張して記載願います。
- ファクス、郵送又は電子メールにより報告いただく場合には、所定の報告用紙のコピーを使用されるか、インターネットで用紙を入手してください。（http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html）
  「e-Gov 電子申請システム」http://shinsei.e-gov.go.jp/menu/を利用して、インターネットで報告していただくこともできます。なお、ご利用に際しては、事前に電子証明書が必要です。
- 医薬品の副作用等による健康被害については、医薬品副作用救済制度または生物由来製品感染等被害救済制度があります［お問い合わせ先 0120-149-931（フリーダイヤル）］。詳しくは機構（PMDA）のホームページ（http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html）をご覧ください。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願います。ただし、使用された医薬品が抗がん剤等の対象除外医薬品である場合や、副作用等による健康被害が入院相当の治療を要さない場合には、制度の対象とはなりません。また、法定予防接種による健康被害は、予防接種後健康被害救済制度の対象となり、これらの救済制度の対象外となるため、具体的には市町村に問い合わせて頂くよう紹介下さい。
- 施設の住所は安全性情報受領確認書の送付に使用しますので、住所もご記入ください
- ご報告は**医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課宛**にお願いします。両面ともお送りください。

郵送：〒100-0013　東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル
FAX：0120-395-390　　**メール**：anzensei-hokoku@pmda.go.jp