

DRUG

INFORMATION



2016 No. 35

平成28年9月7日発行

1. 医薬品・医療機器等安全性情報 No.336 1
2. 安全性情報報告制度について 21

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

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. 336

目次

1. 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の
間質性肺疾患に関する留意点について 3
2. 医薬品による重篤な皮膚障害に関するゲノム研究について 9
3. 重要な副作用等に関する情報 13
 - 1 オランザピン 13
 - 2 アゾセミド 16
4. 使用上の注意の改訂について（その277）
 - ①イマチニブメシル酸塩 ②ダサチニブ水和物 他（3件） 17
5. 市販直後調査の対象品目一覧 19

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。

配信一覧はコチラ



PMDAメディアナビでどこよりも早く安全性情報を入手
できます。

厚生労働省、PMDAからの安全性に関する必須情報をメールで配信
しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



登録は
コチラ



平成28年（2016年）9月
厚生労働省医薬・生活衛生局

●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・生活衛生局安全対策課

☎

03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755, 2754, 2756

（Fax）03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に関する留意点について	㊟	ニボルマブの前治療歴がある非小細胞肺癌患者に対して、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）を投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されました。今般、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、これらの症例について確認し、EGFR-TKIを投与する際の留意点を関係学会等に改めて周知しましたので、その内容について紹介します。	3
2	医薬品による重篤な皮膚障害に関するゲノム研究について		医薬品の副作用の中でも薬理作用に基づかないものは、その発症予測が一般的に難しく、かつ重症で発症後に積極的な治療を必要とする場合が多くみられます。厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所は、ゲノム情報を活用し、このような副作用を予測・予防しうる安全対策を実現するため、皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症）、横紋筋融解症、間質性肺疾患の副作用に関する発症患者のゲノム試料及び臨床情報を収集し、その解析研究を行っています。本項では、特に研究が進んでいる皮膚障害研究の成果をまとめ、その内容について紹介します。	9
3	オランザピン 他（1件）	㊞ ㊟	平成28年8月4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。	13
4	①イマチニブメシル酸塩 ②ダサチニブ水和物 他（3件）	㊞	使用上の注意の改訂について（その277）	17
5	市販直後調査の対象品目一覧		平成28年7月末日現在、市販直後調査の対象品目を紹介します。	19

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

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

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ 阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に 関する留意点について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ゲフィチニブ ②エルロチニブ塩酸塩 ③アファチニブマレイン酸塩 ④オシメルチニブメシル酸塩 ⑤ニボルマブ（遺伝子組換え）	①イレッサ錠250（アストラゼネカ） ②タルセバ錠25mg, 同錠100mg, 同錠150mg（中外製薬） ③ジオトリフ錠20mg, 同錠30mg, 同錠40mg, 同錠50mg（日本ベーリンガーインゲルハイム） ④タグリッソ錠40mg, 同錠80mg（アストラゼネカ） ⑤オブジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg（小野薬品工業）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
効能・効果	①ゲフィチニブ EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ②エルロチニブ塩酸塩 ○ 切除不能な再発・進行性で、がん化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌 ○ EGFR遺伝子変異陽性の切除不能な再発・進行性で、がん化学療法未治療の非小細胞肺癌 ○ 治癒切除不能な腭癌（タルセバ錠25mg, 同錠100mgのみ） ③アファチニブマレイン酸塩 EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ④オシメルチニブメシル酸塩 EGFRチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 ⑤ニボルマブ（遺伝子組換え） 1. 根治切除不能な悪性黒色腫 2. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	

1. はじめに

非小細胞肺癌を効能とする上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（以下、「EGFR-TKI」という。）として、ゲフィチニブ、エルロチニブ塩酸塩、アファチニブマレイン酸塩及びオシメルチニブメシル酸塩が承認されており、いずれの添付文書においても警告等の項において死亡に至る可能性がある間質性肺疾患に関連する注意喚起がなされています。

また、ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤（以下、「ニボルマブ」という。）については、平成26年7月に悪性黒色腫を効能として承認され、警告等の項で間質性肺疾患に関連する注意喚起を行ってきました。しかしながら、ニボルマブが非小細胞肺癌に対する効能を取得した平成27年12月以降、ニボルマブの前治療歴がある非小細胞肺癌患者に対して、EGFR-TKIを投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されました。今般、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）では、これらの症例について確認し、平成28年7月22日にEGFR-TKIを投与する際の留意点を関係学会等に改めて周知（参考1）参照）しましたので、その内容について紹介します。

2. 間質性肺疾患の発生状況について

平成28年7月1日時点で、ニボルマブ前治療歴がある非小細胞肺癌患者に対してEGFR-TKIを投与した際に、重篤な間質性肺疾患を発現した症例が8例報告されており、うち3例の転帰は死亡でした（表1参照）。これらの症例の中には、原疾患が進行し全身状態の悪かった症例、EGFR-TKI投与前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられた症例、ニボルマブのメカニズム等からニボルマブの投与終了後に当該疾患が発現した可能性も考えられる症例もありました。

厚生労働省及びPMDAでは、これらの症例について調査を行いました。現時点では、ニボルマブ投与後にEGFR-TKIを連続的に使用することにより、間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありません。

3. EGFR-TKI投与時の注意点について

今回集積した間質性肺疾患に係る副作用報告を確認したところ、EGFR-TKI投与前に間質性肺疾患の既往や当該疾患を疑わせる所見がみられていた症例があり、これらの症例では重篤な転帰に至った場合もありました。EGFR-TKIの添付文書には、間質性肺疾患に関する注意点が記載されており（表2参照）、間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者に対するEGFR-TKIの投与は、間質性肺疾患が増悪し、死亡に至る可能性があることから、慎重投与とされています。EGFR-TKIを投与する場合には、これらの注意点に十分に留意し、投与前に間質性肺疾患又はその既往歴を確認するとともに、投与中は十分な観察を行い、適正使用にご協力いただきますようお願いいたします。

なお、ニボルマブ及びオシメルチニブメシル酸塩については、適正使用のため、製造販売業者が医療関係者向けの資料を作成しており、公益社団法人日本臨床腫瘍学会からも同会会員宛に情報提供がなされていますので、それらもご参照ください（参考2）～4）参照）。

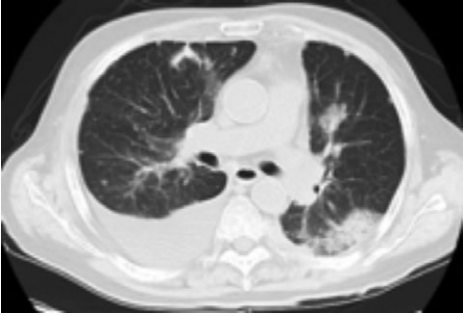
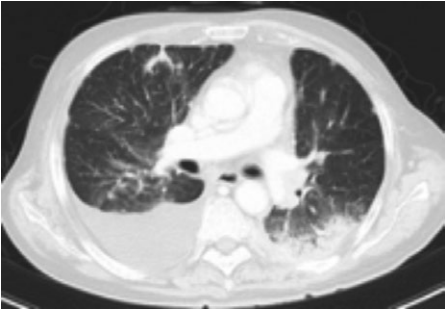
表 1. ニボルマブ投与後にEGFR-TKIを投与して間質性肺疾患を発現した症例のラインリスト（平成28年7月1日時点）

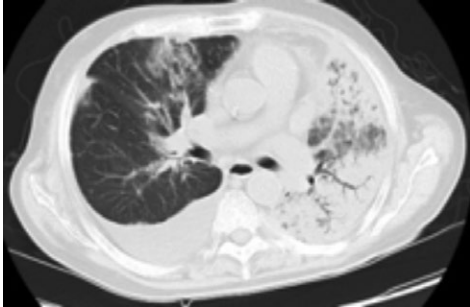
	投与された EGFR-TKI	転帰	判明している前治療歴の概略	間質性肺疾患既往歴
1	ゲフィチニブ	死亡	放射線療法 シスプラチン・ビノレルビン併用 ドセタキセル カルボプラチン・ゲムシタビン併用 ニボルマブ	疑い
2	エルロチニブ塩酸塩	軽快	放射線療法 ニボルマブ	あり
3	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ カルボプラチン・ゲムシタビン併用 カルボプラチン・パクリタキセル併用 ドセタキセル テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 アファチニブ ペメトレキシド ゲフィチニブ ニボルマブ	あり
4	オシメルチニブメシル酸塩	回復	ニボルマブ	不明
5	オシメルチニブメシル酸塩	死亡	ゲフィチニブ ペメトレキシド ニボルマブ	疑い
6	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	エルロチニブ・ベバシズマブ併用 カルボプラチン・ペメトレキシド併用 アファチニブ ニボルマブ	なし
7	オシメルチニブメシル酸塩	軽快	ニボルマブ	なし
8	オシメルチニブメシル酸塩	未回復	ニボルマブ	なし

表 2. EGFR-TKIの添付文書における間質性肺疾患関連の注意点

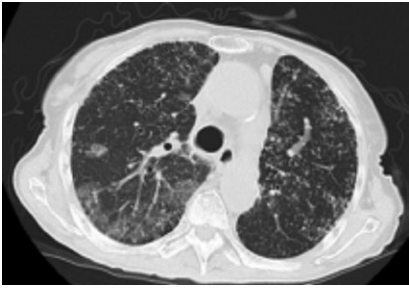
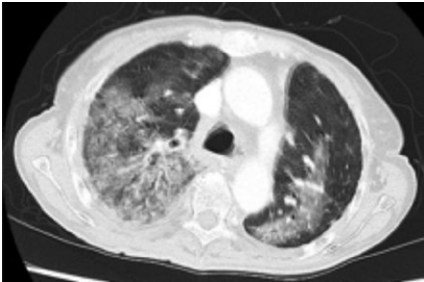
○ EGFR-TKI の投与開始前には、胸部 CT 検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。 ○ EGFR-TKI の投与期間中は、間質性肺疾患の初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。必要に応じて、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DLco) 等の検査を行うこと。 ○ 異常が認められた場合には投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 ○ 治療開始前に、患者又はその家族に EGFR-TKI の危険性、特に、間質性肺疾患の初期症状、死亡に至った症例があること等に関する情報を十分説明し、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。

4. 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 60代	EGFRT790M 変異陽性の非 小細胞肺癌 [肺癌, stage IV] (肝機能障害)	オシメルチ ニブメシル 酸塩 80mg 7日間	間質性肺疾患 既往歴：アファチニブ投与時における薬剤性肺障害，間質性肺疾患の疑い，喫煙歴：無 肺葉切除術による治療歴：有，酸素療法：有（1-2L/分），投与前PS=1，投与前Alb：2.3g/dL 投与約17年前 左下葉の肺葉切除術施行。 投与約13年前- ゲフィチニブ（1次治療）投与後，化学療法（2-5次治療） 約2年前 施行。 投与約1年前 アファチニブ（6次治療）投与中，薬剤性肺障害を認め，投与中止。ステロイド治療にて軽快。 化学療法，ゲフィチニブ，その後ニボルマブ（9次治療）による治療実施。 [画像所見] 胸部CT：アファチニブ投与時，両肺野に斑状の陰影が出現。 投与31日前 疾患進行を認め，ニボルマブ投与中止。 [画像所見] 胸部X線：肺癌の陰影は悪化傾向。 投与17日前 発熱と倦怠感で受診，呼吸不全を伴い肺炎の診断で入院。抗菌薬治療にて解熱し，呼吸症状や炎症所見はいずれも軽快。 [画像所見]  胸部CT：肺癌による両肺多発結節影，癌性リンパ管症と思われるすりガラス影，浸潤影，胸水などを認めており，肺炎のみならず原疾患たる肺癌による陰影を認めた。治療後，胸部（単純）X線でも一定の改善が認められた。 [画像所見]  胸部CT：左下肺主体に気管支透亮像を伴う濃厚な浸潤影，両肺の無数の多発結節影，右優位の両側胸水。 投与5日前 再度発熱出現。肺炎として抗菌薬治療の再開。その後解熱し，炎症所見も低下したが，一方で，肝転移による腹痛の悪化，癌性胸水や腹膜播種による腹水も増加し，総じて肺癌は急速に悪化。肝生検にてEx19delおよびT790M変異陽性判明。 [画像所見] 胸部X線：左肺主体の陰影残存。多発肺病変。 投与3日前 [画像所見] 胸部X線：両肺多発結節影，左中下肺野浸潤影，右胸水。 投与開始日 10次治療としてオシメルチニブ（80mg/日）投与開始。 投与開始後 胸腹水で体重が3kg以上増加していたが，投与開始後，体重は減少。

			投 与 5 日 目 [画像所見] 胸部X線：多発する結節影はやや縮小，左中下肺野の浸潤影拡大，右胸水。 投 与 8 日 目 CTを含めた再評価実施。薬剤を含めた非感染性疾患も考慮してオシメルチニブ中止（最終投与は投与7日目迄）。呼吸状態は1-2L前後の酸素療法でかわらず，発熱もなく，病状としては安定していたため，オシメルチニブ中止と抗菌薬の変更，および肺水腫に対する利尿剤投与の追加。 (投与中止日) [画像所見]  胸部CT：左肺全体に浸潤影拡大，右上葉の一部にすりガラス影拡大。心嚢水有，胸水変わらず。両肺の多発結節影著しい縮小。 胸部X線：左肺全体の浸潤影に拡大，右上葉の一部浸潤影。両肺の結節影は著しい縮小。胸水変わらず，心嚢水出現。 中 止 2 日 後 日中特に症状はなく，呼吸状態変化なし。 中 止 3 日 後 未明より呼吸困難の訴えあり，呼吸状態悪化。高流量酸素療法，ステロイドパルス（メチルプレドニゾロン1g/日）開始。夕方より心室性不整脈頻発，呼吸状態さらに悪化。 〔画像所見〕胸部X線：全肺野の浸潤影，両側に胸水疑い。両肺びまん性の浸潤影と炎症反応の上昇が認められた。 中 止 4 日 後 早朝死亡。剖検実施：無
併用薬：トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤，エトドラク			

No.	患者		1 日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 80代	EGFRT790M 変異陽性の非 小細胞肺癌 (甲状腺腫，高 血圧，2 型糖 尿病，狭心症)	オシメルチ ニブメシル 酸塩 80mg 11日間	間質性肺疾患 既往歴：胃手術，胃癌，喫煙歴：無 肺手術（左下葉切除＋舌区部分切除）と全脳照射の治療歴：有，投与前PS=1，投与前Alb：3.0g/dL 投与1年8ヶ月前 非小細胞肺癌（左下葉肺腺癌StageⅢA（T2N2M0））と診断。 投与1年7ヶ月前 左下葉切除＋舌区部分切除。高齢のため，追加治療なし。 投与1年2ヶ月前 [画像所見] PET CT：再発確認（肺門部縦隔リンパ節転移）。 投与1年2ヶ月前- ゲフィチニブ投与（効果：PR傾向）。 5ヶ月前 投与4ヶ月前- ペメトレキセド投与（効果：SD）。 56日前 投与58日前- ニボルマブ投与（3mg/kg）。 29日前 投与50日前頃 患者訴え（顔がひきつる）により，頭部MRI施行，多発脳転移を認める。 投与44日前- 全脳照射施行。 21日前 投与10日前 肺内転移に対し気管支鏡検査を施行。T790M変異：有 画像にて間質性肺炎の指摘，気管支鏡検査の生検結果より肺癌Ⅱ型上皮腫大・増大があったが明らかなILD所見は確認できず，ILDとは判断していない。

				[画像所見]  胸部CT：Interstitial pneumonia 投与開始日 4次治療としてオシメルチニブ80mg/日投与開始。 投与4日目 息切れあり，酸素1L/分投与開始。 投与9日目 D-ダイマー上昇，播種性血管内凝固症候群の前段階を疑いへパリン投与。血管造影検査：塞栓なし。 投与10日目 酸素3L/分に増量。 投与12日目 間質性肺炎と診断，オシメルチニブ中止（最終投与は投与11日目迄）。 [画像所見]  胸部X線：陰影あり。 胸部CT：肺癌縮小傾向，すりガラス影認める。 中止1-3日後 ステロイドパルス施行（メチルプレドニゾン1000mg×3日間）。 中止4日後 プレドニゾン投与（40mg），呼吸苦出現。 酸素15L/分投与。 中止5日後 死亡。剖検実施：無
併用薬：ロサルタンカリウム，ボグリボース，ニコランジル，ベタメタゾン，ボノプラザンフマル酸塩，ツロブテロール，エトドラク，補中益気湯，ロキソプロフェンナトリウム水和物				

5. 副作用報告への協力をお願い

現時点では，ニボルマブ投与後にEGFR-TKIを連続的に使用することにより，間質性肺疾患のリスクが増大するかは明らかではありませんが，厚生労働省及びPMDAは，このような使用に関する安全性を今後も注視していきたいと考えています。EGFR-TKI投与後に間質性肺疾患が現れた場合には，当該患者のニボルマブ等の前治療歴も含めた副作用情報の収集にご協力いただきますようお願いいたします。

<参考>

- 1) 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤を投与する際の間質性肺疾患に関する留意点について（依頼）（平成28年7月22日付け薬生安発0722第3号，第4号）
- 2) アストラゼネカ株式会社関連サイト：アストラゼネカ医療関係者向け情報サイト-MediChannel-
<http://med.astrazeneca.co.jp/safety/TAG.html>
- 3) 小野薬品工業株式会社 ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社関連サイト：オプジーボ.jp
<https://www.opdivo.jp>
- 4) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会：ニボルマブ（オプジーボ®）投与後にEGFR-TKIを使用した患者に発生した間質性肺疾患について
<http://www.jsmo.or.jp/news/jsmo/20160713.html>

2

医薬品による重篤な皮膚障害に関するゲノム研究について

1. はじめに

医薬品の副作用の中でも薬理作用に基づかないものは、その発症予測が一般的に難しく、かつ重症で発症後に積極的な治療を必要とする場合が多い。しかしその発症に関連するゲノム情報の探索により、発症を予測しうる可能性が平成16年頃から報告されていた。厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所は、これらゲノム情報を活用した予測・予防型の安全対策を実現するため、皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群、SJS）及び中毒性表皮壊死症（TEN））、横紋筋融解症、間質性肺疾患の副作用に関する発症患者のゲノム試料及び臨床情報を収集し、その解析研究を行っている。平成28年3月末までに、皮膚障害では299例、横紋筋融解症（筋障害）では180例、間質性肺疾患では156例を収集した。本項では、特に研究が進んでいる皮膚障害研究の成果をまとめた。

2. スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群、SJS）、中毒性表皮壊死症（TEN）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⁾。SJS及びTENの発生頻度は、人口100万人当たりそれぞれ年間1～6人及び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。

3. SJS/TENに関するゲノム研究の成果について

3.1 アロプリノール誘因性SJS/TEN

高尿酸血症薬アロプリノールに関しては、ヒト白血球抗原（HLA）の型の一つである*HLA-B*58:01*との有意な関連が、オッズ比62.8で認められ⁴⁾、本関連は添付文書にも記載されている。本関連は、最初に漢民族で報告され、その後、日本人の他、タイ人、白人、韓国人でも認められている。さらにゲノム網羅的遺伝子多型解析を行い、*HLA*型以外に関連する遺伝子多型を探索したが、*HLA-B*58:01*

以外のマーカーは見いだされなかった。一方で、本HLA型と絶対的に連鎖する遺伝子多型が見出され(rs9263726)、そのPCR-制限酵素断片長多型(RFLP)法によるタイピング系も開発した⁵⁾。なお、日本人一般集団におけるHLA-B*58:01の保有率は、約1%である⁶⁾。

3.2 カルバマゼピン誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬カルバマゼピンに関しては、既に過去の医薬品・医療機器等安全性情報で紹介しているとおり⁷⁾、漢民族でオッズ比1,357にてHLA-B*15:02との非常に強い関連が報告され、その後、タイ人、インド人、マレー人でも関連が認められている。しかし、日本人発症症例では、HLA-B*15:02保有者は認められなかった一方、HLA-B*15:11との関連が認められていた⁸⁾。またHLA-A*31:01との関連が、白人や日本人を対象にした解析で報告されており、添付文書にも記載されている^{9, 10)}。これらの関連は、発症症例数を21例まで増やした最新の結果でも認められており、HLA-B*15:11との有意な関連がオッズ比12.2で、HLA-A*31:01との関連がオッズ比3.72で認められている¹¹⁾。HLA-B*15:02とHLA-B*15:11は同一の血清型HLA-B75に属し、いずれの型との関連が認められるかは、各民族における当該HLA型の頻度に依存すると考えられている。なお、台湾におけるIn vitro実験で、B75分子はカルバマゼピンと非共有結合的に直接結合し、同薬によるSJS/TEN患者由来の細胞障害性T細胞を活性化させ、HLA-B75陽性細胞を破壊することが報告されており、HLA-B75分子の発症への関与の分子論的根拠として提示されている¹²⁾。

3.3 フェノバルビタール誘因性SJS/TEN

症例数が少ない解析ではあるが、8名の抗てんかん薬フェノバルビタール誘因性SJS/TEN患者を対象にした解析で、HLA-B*51:01との有意な関連(オッズ比:16.71)が認められた¹³⁾。

3.4 ゾニサミド誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬ゾニサミド誘因性SJS/TEN患者12名を対象にした解析で、HLA-A*02:07との有意な関連(オッズ比:9.77)が認められた¹³⁾。

3.5 フェニトイン誘因性SJS/TEN

抗てんかん薬フェニトインに関しては、台湾及びマレーシアと共同で解析を行い、まず漢民族における重症薬疹(SJS/TEN、薬剤性過敏症症候群(DRESS/DIHS))発症とフェニトインの解毒代謝酵素CYP2C9の機能低下多型であるCYP2C9*3(1075A>C, Ile359Leu)との有意な関連が示され、さらに日本人SJS/TEN患者でも、オッズ比8.88にて有意な関連が示された¹⁴⁾。またマレーシア人のSJS/TENやDRESS患者でも検証された。実際に重症薬疹患者で、血中フェニトイン濃度が対照のフェニトイン耐性患者に比して、有意に高いことも示されている。なお、日本人におけるCYP2C9*3の保有率は、約5-6%である⁶⁾。

3.6 解熱鎮痛薬誘因性SJS/TEN

風邪症状に解熱鎮痛薬を用いて重症眼障害を伴うSJS/TENを発症した患者の解析で、HLA-A*02:06及びHLA-B*44:03との有意な関連(それぞれオッズ比5.18及び4.22)が見出された¹⁵⁾。なお、日本人におけるHLA-A*02:06及びHLA-B*44:03の保有率は、共に約14%である¹⁵⁾。本解析は、京都府立医科大学の木下教授、上田准教授らによる感冒薬により眼障害を伴うSJS/TENを発症したと診断された患者

の解析結果と一致しており、本結果が検証されたといえる。

なお、収集した試料の症例報告書に記載の眼粘膜障害事例に関する解析で、偽膜形成、あるいは角膜上皮のびらん又は欠損以上の重症眼障害例を有意に発症しやすい被疑薬として、アセトアミノフェンが示され（オッズ比3.27）、さらにアセトアミノフェンを風邪症状以外に投薬した場合に比して、風邪症状に用いた場合、重症眼粘膜障害の割合が有意に高い（オッズ比13.0）という結果を得た¹⁶⁾。

4. おわりに

以上、国立医薬品食品衛生研究所で遂行されているSJS/TENに関するゲノム解析等の結果を概観した。論文として結果が刊行されたものの症例数が少ない医薬品もあり、またリスク型を有していても発症しないとされる場合も多く、これらの結果を直ちに臨床における薬物治療での重症薬疹回避に用いることは、現状では難しい場合が多い。しかし、今後の検証解析等においてその有用性が確認できれば、臨床応用に向けた基盤情報となり得る。

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

本研究は、日本製薬団体連合会及び各製造販売業者のほか、医療関係者及び患者の協力も得て行っている。医療関係者におかれては、より一層の知見集積による予測・予防型安全対策の進展のため、医薬品の使用後に、皮膚障害（SJS/TEN）、横紋筋融解症又は間質性肺疾患を発症した症例が認められた場合には、医薬品医療機器総合機構又は被疑薬の製造販売業者へ情報提供いただくとともに、引き続き、本研究への御協力もよろしくお願いしたい。

国立医薬品食品衛生研究所における重症薬疹のゲノム研究の成果

HLA 型 (遺伝子型)	日本人健常人	SJS/TEN 患者		オッズ比 (95% 信頼区間)	P-値
	アレル頻度	保有頻度(感度)	アレル頻度		
アロプリノール（抗尿酸血症薬）					
B*58:01 4)	0.6%	10 /18 (55.6%)	10/36 (27.8%)	62.8 (21.2-185.8)	5.4x10 ⁻¹²
カルバマゼピン（抗てんかん薬）					
B*15:11	1.0%	5/21 (23.8%)	5/42 (11.9%)	12.2 (4.6-32.1)	0.0001
A*31:01 11)	8.7%	9/21 (42.9%)	10/42 (23.8%)	3.72 (1.56-8.88)	0.004
フェノバルビタール（抗てんかん薬）					
B*51:01 13)	7.87%	6/8 (75.0%)	7/16 (43.8%)	16.71 (3.66-83.06)	0.0003
ゾニサミド（抗てんかん薬）					
A*02:07 13)	3.49%	5/12 (41.7%)	5/24 (20.8%)	9.77 (3.07-31.1)	0.0008
フェニトイン（抗てんかん薬）					
CYP2C9*3 14)	5.33%(保有頻度)	3/9 (33.3%)		8.88 (2.20-35.83)	0.003
解熱鎮痛薬					
A*02:06 15)	13.6% (保有頻度)	9/20 (45.0%)		5.18 (1.98 – 13.56)	0.0014
B*44:03 15)	13.6% (保有頻度)	8/20 (40.0%)		4.22 (1.59 – 11.19)	0.0058

〈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) Tohkin M et al. : A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Pharmacogenomics J. 13 : 60-69 (2013).
- 5) Maekawa K et al. : Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B*58 : 01 : a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese. Drug Metab Pharmacokinet. 27 : 447-450 (2012).
- 6) Kurose et al. : Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans : implications in the clinical trials for novel drug development. Drug Metab Pharmacokinet. 27 : 9-54 (2012).
- 7) 厚生労働省医薬食品局 : 医薬品・医療機器等安全性情報. No. 285 (2011年11月).
- 8) Kaniwa N et al. : HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Epilepsia. 51 : 2461-2465 (2010).
- 9) Ozeki T et al. : Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet. 20 : 1034-1041 (2011).
- 10) Kaniwa N, Saito Y. : Pharmacogenomics of severe cutaneous adverse reactions and drug-induced liver injury. J Hum Genet. 58 : 317-326 (2013).
- 11) Maekawa K et al. : Development of a simple genotyping method for the HLA-A*31 : 01-tagging SNP in Japanese. Pharmacogenomics. 16 : 1689-1699 (2015).
- 12) Wei CY et al : Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. J Allergy Clin Immunol. 129 : 1562-1569 (2012).
- 13) Kaniwa N et al. : Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects. Pharmacogenomics. 14 : 1821-1831 (2013).
- 14) Chung WH et al. : Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. JAMA. 312 : 525-534 (2014).
- 15) Ueta M et al. : Independent strong association of HLA-A*02 : 06 and HLA-B*44 : 03 with cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome with severe mucosal involvement. Sci Rep. 4:4862 (2014).
- 16) Kaniwa N et al. : Drugs causing severe ocular surface involvements in Japanese patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Allergol Int. 64 : 379-381 (2015).

3

重要な副作用等に関する情報

平成28年8月4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。

1 オランザピン

販売名（会社名）	①ジプレキサ錠2.5mg, 同錠5mg, 同錠10mg, 同ザイデイス錠2.5mg, 同ザイデイス錠5mg, 同ザイデイス錠10mg, 同細粒1%（日本イーライリリー）他 ②ジプレキサ筋注用10mg（日本イーライリリー）
薬効分類等	精神神経用剤
効能又は効果	①統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善 ②統合失調症における精神運動興奮

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用
（重大な副作用）〕 薬剤性過敏症症候群:初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

〈参 考〉 直近約3年2ヶ月（平成25年4月～平成28年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

薬剤性過敏症症候群関連症例 1例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約73万人

販売開始：平成13年6月

オランザピン 症例の概要

No.	患者		1 日投与量	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 10代	行為及び 情緒の混合性 障害 (喘息, イラ イラ感)	2.5mg 37日間	薬剤性過敏症症候群 投与開始14日前 イライラ感に対し、リスペリドン 1 mg/日投与開始。 投 与 開 始 日 行為及び情緒の混合性障害に対し本剤2.5mg, カルバマゼピン400mg, 及びプロチゾラム0.25mg投与開始。 投 与 30 日 後 38℃台の発熱と下痢が発現。発熱, 感冒症状の治療として、非ピリン系感冒剤, アセトアミノフェン, ロキソプロフェンナトリウム水和物を投与し経過観察。 投 与 34 日 後 40℃台の発熱と体幹部を中心とする紅斑が急激に出現。肝機能異常, 好酸球上昇(数値不明)を認める。カルバマゼピン, プロチゾラム, 非ピリン系感冒剤, アセトアミノフェン及びロキソプロフェンナトリウム水和物の投与中止。 投 与 36 日 後 当院皮膚科を紹介。 投 与 38 日 後 上肢の皮疹は前腕に拡大, 体幹, 下肢に播種状に紅斑を認める。口腔内, 硬口蓋, 咽頭, 頬粘膜の発赤あり。硬口蓋は点状出血あり。眼球結膜充血なし。プレドニゾン内服開始。40℃台の発熱が持続しており熱源精査のためコンピュータ断层撮影法(CT)施行。胆嚢壁の肥厚を認め, 消化器内科へコンサルタント。入院。肝酵素の上昇は著明でないため経過観察。本剤投与中止。 中 止 5 日 後 プレドニゾン1.0mg/kg/日に増量。 中 止 6 日 後 皮疹は改善傾向。HHV-6IgGの再活性化に当てはまらず, 非典型的薬剤性過敏症症候群と判断。リスペリドン投与中止。 中 止 8 日 後 皮膚生検実施。臨床診断: 中毒疹, 所見: 表皮に明らかな異型はみられず, 表皮基底層に液状変性を認める。真皮上層の小血管及び付属器周囲にはリンパ球主体の炎症細胞浸潤, 赤血球の漏出を伴っている。好酸球浸潤がやや目立つ。臨床診断に矛盾しない所見。悪性所見はなし。HHV-6IGG (FA) 160倍。 中 止 11 日 後 特異的IgE測定を実施。ネコヒセツ, オオアワガエリ, カモガヤ, スギ, ヒノキにアレルギーあり。 中 止 31 日 後 DLST検査(全て陰性) 判定基準 S.I.180%以下: 陰性, 181%以上: 陽性 カルバマゼピン(測定値: 2,038cpm, S.I.: 171%) オランザピン(測定値: 1,950cpm, S.I.: 164%) 非ピリン系感冒剤(測定値: 989cpm, S.I.: 83%) ロキソプロフェンナトリウム水和物(測定値: 2,076cpm, S.I.: 174%) アセトアミノフェン(測定値: 1,112cpm, S.I.: 93%) プロチゾラム(測定値: 1,490cpm, S.I.: 125%) リスペリドン(測定値: 1,145cpm, S.I.: 96%) コントロール(測定値: 1,187cpm) 中 止 32 日 後 下肢の紅色結節は残存, 枯れている部分もあり改善傾向。退院。 中 止 46 日 後 外来受診。皮疹再燃なし。

臨床検査値

検査項目名／測定日	投与 34日後 発現日	中止日	中止 3日後	中止 4日後	中止 6日後	中止 8日後	中止 31日後	中止 46日後
白血球数（/μL）		10,950	15,810	20,010	32,850	23,090	10,210	6,560
好中球（％）							65.4	
リンパ球（％）		18.0	22.0	30.0	18.0	16.0	25.1	
異型リンパ球（％）		10.0	11.0	2.0	5.5	5.0		
単球（％）		7.0	7.0	4.0	3.5	4.5	6.1	
好酸球（％）	上昇	17.0	27.0	27.0	21.5	11.5	2.9	
好塩基球（％）		1.0	1.0	0.0	0.5	0.5	0.5	
総ビリルビン（mg/dL）		0.62	0.46	0.47	0.53	0.44	1.89	2.19
直接ビリルビン（mg/dL）			0.10	0.10	0.09	0.07	0.20	0.27
AST/GOT（IU/L）	39	52	55	39	23	21	14	17
ALT/GPT（IU/L）	58	62	102	97	80	64	33	20
LDH（IU/L）		478	477	523	742	647	226	191
ALP（IU/L）		437	405	382	353	338	204	195
γ-GTP（IU/L）		217	188	163	124	105	47	24
CRP（mg/dL）	6.01	6.1	1.4	1.4	1.1	0.3	0.0	0.0
EBV EBNA（FA） 正常範囲（10未満）		10未満						
EBV VCA IgM（FA） 正常範囲（10未満）		10未満						
CMV IgG（EIA） 正常範囲（2.0未満）		0.3（－）						
CMV IgM（EIA） 正常範囲（0.8未満）		0.33（－）						
HHV-6 IgG（FA） 正常範囲（10未満）						160	160	
HHV6 DNA定量						2.0×10*1 以下		
ANA定量 基準値（40未満）		－/40未満						
抗ミトコンドリア 基準値（20未満）		－/20未満						
4型コラーゲン 正常範囲（150ng/mL以下）		123						

併用薬：カルバマゼピン，プロチゾラム，リスペリドン，非ピリン系感冒剤，アセトアミノフェン，ロキソプロフェンナトリウム水和物

2 アゾセミド

販売名（会社名）	ダイアート錠30mg, 同錠60mg（三和化学研究所）他
薬効分類等	利尿剤
効能又は効果	心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用
（重大な副作用）〕 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症、白血球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し、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年2ヶ月（平成25年4月～平成28年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

無顆粒球症、白血球減少症関連症例 2例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約47万人

販売開始：昭和62年7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 90代	慢性腎不全 （慢性腎不全による体液貯留、気管支喘息、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、低Ca血症、低K血症）	60mg 6日間	無顆粒球症 投与20日前 呼吸困難を主訴に入院。肺炎の治療のため、パニペネム・ベタミプロン注の投与開始。末期慢性腎不全であるが、透析せずに補液、ESA（赤血球造血刺激因子製剤）、鉄剤で治療。 投与2日前 細菌性肺炎の疑い。胸部CT検査で、肺炎軽快を確認。 投与開始日 慢性腎不全に伴う体液貯留の改善目的に本剤の投与開始。WBC 5,200/mm³（好中球3,556/mm³）。 投与4日目 WBC 1,700/mm³（好中球736/mm³）に低下。 投与6日目 無顆粒球症が発現。WBC 700/mm³（好中球81/mm³）。本剤の投与を中止。レノグラスチム（遺伝子組換え）100mgを3日間投与。また、感染症予防のため、パニペネム・ベタミプロン0.5g/日、ポビドンヨード、アムホテリシンBシロップを投与。 中止2日後 無顆粒球症は回復。WBC 2,200/mm³（好中球1,397/mm³）。 中止3日後 WBC 5,800/mm³（好中球4,506/mm³）まで回復。

臨床検査値

検査項目名	投与 20日前	投与 7日前	投与 4日前	投与 開始日	投与 4日目	投与6日目 （投与中止日）	中止 2日後	中止 3日後	中止 5日後	中止 11日後
白血球（/mm ³ ）	12,200	8,100	7,000	5,200	1,700	700	2,200	5,800	5,500	8,000
ヘモグロビン（g/dL）	8.9	—	9.7	9.2	8.7	8.8	9.2	8.6	9.5	8.2
血小板数（/mm ³ ）	—	—	168,000	142,000	192,000	242,000	230,000	243,000	242,000	259,000
好中球（/mm ³ ）	—	—	5,817	3,556	736	81	1,397	4,506	4,136	6,528
好中球（%）	—	—	83.1	68.4	43.3	11.7	63.5	77.7	75.2	81.6
リンパ球（%）	—	—	8.6	20.0	38.6	53.6	21.4	11.1	13.2	13.6
単球（%）	—	—	2.3	6.0	15.7	33.3	14.3	10.8	11.0	4.5
好酸球（%）	—	—	5.7	5.2	1.8	0.0	0.4	0.2	0.4	0.1
好塩基球（%）	—	—	0.3	0.4	0.6	1.4	0.4	0.2	0.2	0.2
CRP（mg/dL）	17.89	6.71	—	4.23	2.29	—	3.89	—	1.49	0.14

併用薬：ツロブテロール、パニペネム・ベタミプロン、アルファカルシドール、フマル酸第一鉄、エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）

4

使用上の注意の改訂について (その277)

平成28年8月4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 その他の腫瘍用薬 ①イマチニブメシル酸塩 ②ダサチニブ水和物

[販売名]	①グリベック錠100mg（ノバルティスファーマ）他 ②スプリセル錠20mg, 同錠50mg（ブリストル・マイヤーズ スクイブ）
[重要な基本的注意]	<u>B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</u>
[副作用 (重大な副作用)]	<u>感染症：肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u>

2 その他の腫瘍用薬 ニロチニブ塩酸塩水和物

[販売名]	タシグナカプセル150mg, 同カプセル200mg（ノバルティスファーマ）
[重要な基本的注意]	<u>B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</u>
[副作用 (重大な副作用)]	<u>感染症：肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</u>

3 その他の腫瘍用薬 ボスチニブ水和物

[販 売 名]	ボシュリフ錠100mg（ファイザー）
[重要な基本的注意]	<u>B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性，かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において，Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので，本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し，本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。</u>

4 合成抗菌剤 シタフロキサシン水和物

[販 売 名]	グレースビット錠50mg，同細粒10%（第一三共）
[副作用 (重大な副作用)]	<u>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し，適切な処置を行うこと。</u> <u>錯乱，せん妄，幻覚等の精神症状：錯乱，せん妄，幻覚等の精神症状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。</u>

5

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成28年7月末日現在)

◎：平成28年7月1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
◎	ビガバトリン ----- サブリン散分包500mg	サノフィ（株）	平成28年7月27日
◎	エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタビン/テ ノホビル アラフェナミドフマル酸塩 ----- ゲンボイヤ配合錠	日本たばこ産業（株）	平成28年7月8日
	オクトコグ ベータ（遺伝子組換え） ----- コパールトリイ 静注用250, 同静注用500, 同静注用1000, 同静注用2000, 同静注用3000	バイエル薬品（株）	平成28年6月29日
	ベキサロテン ----- タルグレチンカプセル75mg	（株）ミノファージェン製薬	平成28年6月23日
	マキサカルシトール /ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン 酸エステル ----- マーデュオックス軟膏	中外製薬（株）	平成28年6月21日
	プリマキンリン酸塩 ----- プリマキン錠15mg「サノフィ」	サノフィ（株）	平成28年6月17日
	デュタステリド ----- (1) ザガーロカプセル0.1mg (2) 同 カプセル0.5mg	グラクソ・スミスクライ ン（株）	平成28年6月13日
	メポリズマブ（遺伝子組換え） ----- ヌーカラ皮下注用100mg	グラクソ・スミスクライ ン（株）	平成28年6月7日
	塩化ラジウム（223Ra） ----- ゾーフィゴ静注	バイエル薬品（株）	平成28年6月1日
	ルリオクトコグ アルファ ベゴル（遺伝子組換え） ----- アディノベイト 静注用250, 同静注用500, 同静注用1000, 同静注用2000	バクسالタ（株）	平成28年6月1日
	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 ----- メキニスト錠0.5mg, 同錠2mg	ノバルティスファーマ （株）	平成28年6月1日
	ダブラフェニブメシル酸塩 ----- タフィンラーカプセル50mg, 同カプセル75mg	ノバルティスファーマ （株）	平成28年6月1日
	ペランパネル水和物 ----- フィコンバ錠2mg, 同錠4mg	エーザイ（株）	平成28年5月26日

アセナピンマレイン酸塩 シクレスト舌下錠5mg, 同舌下錠10mg	Meiji Seika ファルマ (株)	平成28年5月26日
セベリパーゼ アルファ (遺伝子組換え) カヌマ点滴静注液20mg	アレクシオン (合)	平成28年5月25日
オシメルチニブメシル酸塩 タグリッソ錠40mg, 同錠80mg	アストラゼネカ (株)	平成28年5月25日
セリチニブ ジカディアカプセル150mg	ノバルティスファーマ (株)	平成28年5月25日
イブルチニブ イムブルピカカプセル140mg	ヤンセンファーマ (株)	平成28年5月25日
フェブキシソスタット フェブリク錠10mg, 同錠20mg, 同錠40mg ^{*1}	帝人ファーマ (株)	平成28年5月23日
A型ボツリヌス毒素 ボトックスビスタ注用50単位 ^{*2}	アラガン・ジャパン (株)	平成28年5月23日
イロブロスト ベンテイビス吸入液10μg	バイエル薬品 (株)	平成28年5月16日
メタコリン塩化物 (1) プロボコリン吸入粉末溶解用100mg (2) ケンブラン吸入粉末溶解用100mg	(1) (株) 三和化学研究所 (2) 参天製薬 (株)	平成28年5月10日
ノナコグ ガンマ (遺伝子組換え) リクスビス静注用250, 同静注用500, 同静注用1000, 同静注用2000, 同静注用3000	バクスアルタ (株)	平成28年5月9日
ルリコナゾール ルコナック爪外用液5% ^{*3}	佐藤製薬 (株)	平成28年4月25日
プロゲステロン ルテウム腔用坐剤400mg	あすか製薬 (株)	平成28年4月21日
エボロクマブ (遺伝子組換え) レパーサ皮下注140mgシリンジ, 同皮下注140mgペン	アステラス・アムジェン ・バイオファーマ (株)	平成28年4月21日
イバンドロン酸ナトリウム水和物 ボンビバ錠100mg	中外製薬 (株)	平成28年4月21日
デュロキセチン塩酸塩 サインバルタカプセル20mg, 同カプセル30mg ^{*4}	塩野義製薬 (株)	平成28年3月18日
エリブリンメシル酸塩 ハラヴェン静注1mg ^{*5}	エーザイ (株)	平成28年2月29日
リスベリドン リスパダール錠1mg, 同錠2mg, 同細粒1%, 同OD錠0.5mg, 同OD錠1mg, 同OD錠2mg, 同内用液1mg/mL ^{*6}	ヤンセンファーマ (株)	平成28年2月29日
リツキシマブ (遺伝子組換え) リツキサン注10mg/mL ^{*7}	全薬工業 (株)	平成28年2月29日
プロゲステロン ウトロゲスタン腔用カプセル200mg	富士製薬工業 (株)	平成28年2月18日

*1：がん化学療法に伴う高尿酸血症

*2：65歳未満の成人における目尻の表情皺

*3：爪白癬

*4：慢性腰痛症に伴う疼痛

*5：悪性軟部腫瘍

*6：小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

*7：腎移植, 肝移植のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制

医薬品・医療機器等

安全性情報報告制度

STOP! 副作用・不具合・感染症

あなたの報告は安心への第一歩

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々の健康を守ります。

(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した

独立行政法人

医薬品医療機器総合機構(PMDA)

安全第一部 情報管理課



ファクス 、郵送 、電子メール  等で受け付けています。

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

報告用紙はインターネットで入手いただけます。

<http://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0002.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、医薬品または医療機器、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	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。 報告された情報を専門的観点から分析、評価する過程で、医薬品医療機器総合機構又は製造販売業者による詳細調査が実施されることがございますのでご協力ください。なお、この副作用等報告のために製造販売業者等が行う情報収集へ医薬関係者等が協力することは、法第68条の2第2項に基づくこととなり、医療機関からの副作用報告の提供については個人情報保護法等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。
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。
<https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/prev-vacc-act/0002.html>

報告方法

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
安全第一部情報管理課にお送りください。

ファクスによる報告

FAX番号：**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ないようご注意ください。

その他

副反応報告については受領書の発行はしていません。

医薬品医療機器総合機構ホームページ

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.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）

また、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.pmda.go.jp/safety/info-services/medi-navi/0007.html>

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、この制度をご紹介します。

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	医薬品安全性情報報告書 ☆医薬品医療機器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。		
☐	要指導医薬品				健康食品等の使用によると疑われる健康被害につ		
☐	一般用医薬品				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(乳児: ヶ月 週)	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.	1.	☐ 無・ ☐ 有 医薬品名: 副作用名: ☐ 不明		飲酒 ☐ 有 () ☐ 無 ☐ 不明 喫煙 ☐ 有 () ☐ 無 ☐ 不明 アレルギー ☐ 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、＜重篤の判定基準＞の該当する番号を()に記入		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：治療のために入院又は入院期間の延長 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又は異常				＜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(副作用との関連が疑われる医薬品の販売名)		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 (疾患名、症状名)
			(☐ 有 ☐ 無)			～	
			(☐ 有 ☐ 無)			～	
			(☐ 有 ☐ 無)			～	
	↑ 最も関係が疑われる被疑薬に○をつけてください。						
	併用薬(副作用発現時に使用していたその他の医薬品の販売名 可能な限り投与期間もご記載ください。)						
	副作用等の発現及び処置等の経過(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。検査値は下表もご利用ください。						
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		ワクチンの場合、ロット番号()			
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： 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してください。→ ☐)							
報告者氏名： 施設名(所属部署まで)：							
(職種： ☐ 医師、 ☐ 歯科医師、 ☐ 薬剤師、 ☐ 看護師、 ☐ その他())							
住所：〒							
電話： FAX：							
医薬品等副作用被害救済制度及び： ☐ 患者が請求予定 ☐ 患者に紹介済み ☐ 患者の請求予定はない 生物由来製品等感染等被害救済制度について ☐ 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、医薬品等副作用被害救済制度又は生物由来製品等感染等被害救済制度があります(詳細は裏面)。							

➤ FAX 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 電子メール：anzensei-hokoku@pmda.go.jp 医薬品医療機器総合機構安全第一部情報管理課宛)

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（投与前、発現日、転帰日の副作用等と関係のある検査値等をご記入ください。）

検査日 検査項目(単位)	/	/	/	/	/	/

「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及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）又は当該製造販売業者は、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、施設名及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。
- FAX、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.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0002.html>）
- 医薬品の副作用等による健康被害については、医薬品等副作用救済制度又は生物由来製品等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/relief-services/index.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お問い合わせいただくよう紹介ください。
- 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情報管理課宛**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
電子メール：anzensei-hokoku@pmda.go.jp