

DRUG

INFORMATION



2016 No. 48

平成28年11月18日発行

1. 医薬品・医療機器等安全性情報 No.338 1
2. 安全性情報報告制度について 37

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. 338

目次

1. ミコナゾールとワルファリンカリウムの併用による相互作用について	3
2. 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による膀胱癌に係る安全対策について	8
3. 妊娠と薬情報センターについて	16
4. 重要な副作用等に関する情報	22
1 アトルバスタチンカルシウム水和物, シンバスタチン, ビタバスタチンカルシウム水和物, プラバスタチンナトリウム, フルバスタチンナトリウム, ロスバスタチンカルシウム, アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物	22
2 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）	25
3 ニボルマブ（遺伝子組換え）	27
5. 使用上の注意の改訂について（その279） ワルファリンカリウム 他（4件）	32
6. 市販直後調査の対象品目一覧	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。

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）11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	ミコナゾールとワルファリンカリウムの併用による相互作用について	㊦	ミコナゾールとワルファリンとの併用中又は併用中止後の重篤な出血症例の集積状況等を踏まえ、平成28年10月18日付けで、ミコナゾール及び他のアゾール系抗真菌薬とワルファリンの使用上の注意の改訂を指示しましたので、その内容等について紹介いたします。	3
2	糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による膀胱癌に係る安全対策について		糖尿病治療薬のピオグリタゾン塩酸塩含有製剤については、膀胱癌のリスクに関する疫学研究結果や、米国、欧州等の海外規制当局の措置を踏まえ、平成23年6月24日付けで使用上の注意の改訂を指示しました。今般、疫学研究の最終結果が得られたため、当該研究結果を含めた、本薬を使用する患者に対する膀胱癌のリスクについて紹介します。	8
3	妊娠と薬情報センターについて		厚生労働省では、平成17年10月から国立成育医療研究センターに「妊娠と薬情報センター」を設置し、相談業務及び調査業務を実施しているところですが、昨年度に引き続き本年度も新たな病院の協力を得て体制を強化したので紹介します。また、センターに集積した情報を、今後の妊産婦等への医薬品投与に活用する、新たな取り組みについても紹介します。	16
4	①アトルバスタチンカルシウム水和物 ②シンバスタチン ③ピタバスタチンカルシウム水和物 ④プラバスタチンナトリウム ⑤フルバスタチンナトリウム ⑥ロスバスタチンカルシウム ⑦アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物他（2件）	㊦ ㊦	平成28年10月18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	ワルファリンカリウム他（4件）	㊦	使用上の注意の改訂について（その279）	32
6	市販直後調査の対象品目一覧		平成28年9月末日現在、市販直後調査の対象品目を紹介します。	34

㊦：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

ミコナゾールとワルファリンカリウムの併用による相互作用について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ミコナゾール ②ワルファリンカリウム	①フロリードゲル経口用2%, 同F注200mg（持田製薬） ②ワーファリン錠0.5mg, 同錠1mg, 同錠5mg, 同顆粒0.2%（エーザイ）他
薬効分類等	①その他の化学療法剤 ②血液凝固阻止剤	
効能・効果	① フロリードゲル経口用2% カンジダ属による下記感染症 口腔カンジダ症, 食道カンジダ症 フロリードF注200mg クリプトコックス, カンジダ, アスペルギルス, コクシジオイデスのうち本剤感性菌による下記感染症 真菌血症, 肺真菌症, 消化管真菌症, 尿路真菌症, 真菌髄膜炎 ②血栓塞栓症（静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防	

1. はじめに

ミコナゾールは、ゲル剤が口腔カンジダ症及び食道カンジダ症の治療薬として、注射剤が深在性真菌症の治療薬として、それぞれ平成5年及び昭和60年に承認され、製造販売業者の推計では、年間（平成27年4月～平成28年3月）約7万3,000人（ゲル剤）及び約500人（注射剤）の患者に使用されています。

一方、ワルファリンカリウム（以下「ワルファリン」という。）は血栓塞栓症の治療及び予防薬として、昭和37年に承認され、製造販売業者の推計では年間（平成27年4月～平成28年3月）約125万人の患者に使用されています。

今般、ミコナゾール（ゲル剤）とワルファリンとの併用中又は併用中止後の重篤な出血症例の集積状況を踏まえ、厚生労働省は、製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂を指示しましたので、その内容等について紹介いたします。

2. アゾール系抗真菌薬とワルファリンを併用する場合の重篤な出血症例の発生状況について

ミコナゾールとワルファリンとの相互作用については、ミコナゾール販売開始時よりミコナゾールの添付文書に「併用注意」として注意喚起しておりました。

ミコナゾール（ゲル剤）とワルファリンと併用による重篤な出血症例の報告を受け、平成13年にミコナゾール（ゲル剤・注射剤）の添付文書が改訂され、「ワルファリンを投与中の患者」を「慎重投与」にし、「ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与する」旨、「重要な基本的注意」の項に追記されました。

その後も両剤併用による著しいPT-INRの上昇が報告され、併用終了後の遷延例も報告されたことから、その旨を「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項に追記する添付文書改訂が平成26年に行われました。

しかしながら、添付文書を改訂し注意喚起を強化してもなお、両剤併用による重篤な出血症例の報告が継続して報告されています。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）における調査の結果、平成25年度以降においてワルファリンを減量してもなおPT-INRがコントロールできずにワルファリン投与中止に至る症例や、併用終了後にPT-INRがさらに上昇する症例が報告されており、また、医師が併用に注意しPT-INRを頻回に確認することを認識していてもなお、相互作用による重篤な出血を回避できなかった症例も報告されていることから、抗凝固作用のモニタリング等を更に強化することによるリスク回避は困難と考えられました。厚生労働省は、ミコナゾールとワルファリンの製造販売業者に対し、平成28年10月18日付で、使用上の注意を改訂し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）とワルファリンとの併用を禁忌とするよう指示しました。また、日本循環器学会や日本化学療法学会など、関連学会宛に安全対策課長通知（平成28年10月18日付薬生安発1018第4号）を発出し、当該措置の周知を依頼致しました。

なお、ミコナゾール以外の経口及び注射用アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール及びボリコナゾール）については、製造販売業者の推計した、使用患者数（参考参照）に対する副作用報告数は限られているものの、著しいPT-INRの上昇が認められている症例があること等から、厚生労働省は、「ワルファリンを投与中の患者」を「慎重投与」にし、「ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与する」旨、「重要な基本的注意」の項に追記することも指示しています。

3. ミコナゾールとワルファリンの相互作用による出血関連症例について

ミコナゾールとワルファリンの相互作用による出血関連事象は、因果関係が不明な症例も含め、最近3年間（平成25年4月～平成28年7月）に41例（うち死亡例は1例*）PMDAに報告されております。以下に、ミコナゾールとワルファリンとの相互作用による出血関連の症例2例の経過を紹介します。

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 80代	口腔カンジダ 症（心房細動、 喘息、脂質異 常症、慢性心 不全、狭心症）	20g 7 日間	下部消化管出血，国際標準比増加，薬物相互作用 投与約4年前 心房細動治療の為，ワルファリンカリウム 3mg/日で投与開始。 投与開始日 本剤投与前PT-INR（国際標準比）：2.59。口腔カンジダ症に 対して，本剤 5 gを 1 日 4 回で投与開始。 投与 7 日目（投与終了日） 本剤投与終了。 終了 10 日後 2 日前から黒色便を認め，当院外来受診。PT-INRが検出上 限を超えていた（推定PT-INR>20）。CT，ジギタルにて 消化管出血を強く疑い，緊急入院。メナテトレノン20mg静 注。PT-INR：8.68。ワルファリンカリウム中止。赤血球濃厚 液-LR 4 単位投与。本人は意識明瞭で気分不快を訴えるのみ。 終了 13 日後 PT-INR 3.54。メナテトレノン10mg静注。PT-INR 1.62。上 部消化管内視鏡施行。上部出血なし。下部消化管内視鏡施行。 活動性出血なしも，発赤あり，憩室出血と診断。 終了 17 日後 PT-INR 3.06。メナテトレノン10mg静注。PT-INR 1.80。 終了 24 日後 心房細動に対し，アピキサバンを投与開始。 終了 30 日後 PT-INR 1.41。軽快退院。	

臨床検査値

	投与 開始前	終了10日後		終了 11日後	終了 12日後	終了13日後	
		外来 受診時	処置後			診察時	処置後
Hb（g/dL）	13.8	8.7	7.7	8.0	6.9	9.2	－
PT-INR	2.59	推定>20	8.68	1.18	1.79	3.54	1.62

	終了 14日後	終了17日後		終了 18日後	終了 21日後	終了 24日後	終了 30日後
		診察時	処置後				
Hb（g/dL）	9.0	9.1	－	9.9	9.6	9.2	10.3
PT-INR	1.10	3.06	1.80	3.54	1.78	1.56	1.41

併用被疑薬：ワルファリンカリウム
併用薬：ベラパミル塩酸塩，アトルバスタチンカルシウム水和物，モンテルカストナトリウム，フドステイン，
レバミピド，プレドニゾロン，ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物，アンプロキシール塩酸塩，ラ
ベプラゾールナトリウム，酸化マグネシウム，フロセミド

*医薬品副作用被害救済給付が請求された症例

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			
2	女 50代	口腔カンジダ症（抗リン脂質抗体症候群，全身性エリテマトーデス，喘息）	20g 7 日間	国際標準比増加，薬物相互作用，腹痛，背部痛 投与約3年前 抗リン脂質抗体症候群のため，ワルファリンカリウム2.5mg×1回/日を処方。 投与15日前 PT-INR（国際標準比）：2.15。 投与開始日 口腔カンジダ症に対して，本剤20g/日投与開始。 投与7日目（投与終了日） 本剤投与終了。 終了7日後 腹痛，背部痛あり。受診時，PT-INR>10。緊急入院。入院時，口腔内や下肢の出血などの自覚症状なし。入院後，メナテトレノン10mg×2投与。ワルファリンカリウム中止。背部痛については，経過観察にて入院後に軽快。 終了8日後 PT-INR：1.44。ワルファリンカリウム1mgへ減量して再開。 終了10日後 退院。 終了21日後 PT-INR：3.13。ワルファリンカリウム1mgのまま継続。 終了49日後 回復。			
臨床検査値							
		投与 15日前	終了 7 日後	終了 8 日後	終了 10日後	終了 21日後	終了 49日後
PT-INR		2.15	>10	1.44	2.75	3.13	1.23
併用被疑薬：ワルファリンカリウム 併用薬：プレドニゾロン，アルファカルシドール，ファモチジン，フェキソフェナジン塩酸塩，ロスバスタチンカルシウム，エゼチミブ							

4. アゾール系抗真菌薬とワルファリンを併用する場合の注意事項について

医療関係者においては，次の事項に注意してください。

- (1) ミコナゾール及び他のアゾール系抗真菌薬を処方する際は，予めワルファリン服用の有無を確認してください。
- (2) ワルファリンを服用している場合はワルファリンの治療を優先し，ミコナゾールを処方しないでください。
- (3) ワルファリンを服用している患者に，ミコナゾール以外のアゾール系抗真菌薬を投与する場合は，プロトロンビン時間測定，トロンボテストの実施回数を増やすなど，血液凝固能のモニターを強化してください。また，出血関連の副作用に注意して患者を観察するとともに，患者に対しても出血関連の副作用が疑われた場合は直ちに主治医に連絡するよう指導してください。
- (4) ワルファリンを服用している患者に，アゾール系抗真菌薬を投与する場合は，循環器専門医やワルファリン処方医に連絡をとるなど，慎重に投与してください。

5. おわりに

今回の添付文書の改訂内容は本誌p32の「5. 使用上の注意の改訂について」に掲載していますので、ご参照ください。

なお、海外では、ミコナゾールとワルファリンとの併用に関して、仏国ではミコナゾールとワルファリンとの併用は禁忌となっており、英国では、2016年、規制当局MHRAが、出血事象による死亡を含む、ミコナゾールとワルファリンの相互作用が疑われる副作用報告を受けてミコナゾールとワルファリンとの相互作用について再度注意喚起を周知するとともに、追加の措置を検討していることが公表されています¹⁾。

〈参考文献〉

1) Drug Safety Update (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency より)

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/topical-miconazole-including-oral-gel-reminder-of-potential-for-serious-interactions-with-warfarin>

〈参考〉

ミコナゾール以外のアゾール系抗真菌剤の過去1年間の推定使用患者数（製造販売業者の推計による。）

イトラコナゾール	59万人
フルコナゾール	86万人
ホスフルコナゾール	1万人
ボリコナゾール	2.5万人

2

糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤 による膀胱癌に係る安全対策について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①ピオグリタゾン塩酸塩 ②ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩 ③ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド ④ピオグリタゾン塩酸塩・アログリプチン安息香酸塩	①アクトス錠15, 同錠30, 同OD錠15, 同OD錠30（武田薬品工業）他 ②メタクト配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業） ③ソニアス配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業） ④リオベル配合錠LD, 同配合錠HD（武田薬品工業）
薬効分類等	糖尿病用剤	
効能・効果	①2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。 (1) 1) 食事療法, 運動療法のみ 2) 食事療法, 運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 3) 食事療法, 運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 4) 食事療法, 運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 (2) 食事療法, 運動療法に加えてインスリン製剤を使用 ②2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。 ③2型糖尿病 ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。 ④2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	

1. はじめに

ピオグリタゾン塩酸塩（以下「本薬」という。）は、インスリン抵抗性を軽減し、肝臓において糖産生を抑制することで、末梢組織における糖利用を高め、血糖を低下させる特徴を有する糖尿病治療薬であり、国内においては平成11年9月に単剤が承認され、現在3種類の配合剤が承認されています。

本薬については、医薬品・医療機器等安全性情報No.283（参考資料1参照）にて、膀胱癌に係る安全対策を紹介しましたが、本号で直近の医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の調査結果に基づき、最新の情報について紹介します。

2. 膀胱癌発生リスクに関する過去の検討と背景

本薬の膀胱癌発生リスクについて、平成23年7月までに諸外国において講じられた措置、並びに入手した情報に基づき厚生労働省及びPMDAにて実施した調査及び対応は以下のとおりです。

時期	措置施行国	措置内容
平成23年 6月9日	フランス	フランス保健製品衛生安全庁（Afssaps）は、フランスにて実施された本薬使用患者の膀胱癌発生リスクに関する疫学研究（CNAMTS研究）の結果を受け、当該医薬品の新規処方への差し止めを通達
同年 6月10日	ドイツ	ドイツ連邦医薬品医療機器庁はフランスと同様の使用制限を実施
同年 6月15日	米国	米国食品医薬品庁（FDA）は、米国にて実施された糖尿病患者を対象とした10年間の観察コホート研究（KPNC疫学研究）の5年目の中間解析結果等に基づき、「active bladder cancer」には本薬を使用しない旨の勧告を公開
同年 6月23日	日本	平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会にて審議（参考資料2参照）
	欧州	欧州医薬品庁（EMA）は、使用制限は行わず、全欧州として対応を検討する旨を発表
同年 6月24日	日本	「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項の添付文書改訂を指示
同年 7月29日	日本	平成23年6月23日以降の日本における一連の対応について、平成23年度第1回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会にて報告（参考資料3参照）

平成23年6月24日の使用上の注意の改訂では、海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究に基づき、

- 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること
- 膀胱癌の既往を有する患者には、投与の可否を慎重に判断すること
- 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを説明すること
- 投与中は、定期的に尿検査を実施すること

について注意喚起をしました。

今般、KPNC疫学研究の10年目の最終結果が得られたため、当該研究結果を含めた本薬使用患者における膀胱癌発生リスクについてPMDAで改めて調査を行いましたので、その概要を紹介します。

3. 膀胱癌発生リスクに関する調査結果について

(1) 疫学研究等の概要について

平成23年7月以降にPMDAへ報告された膀胱癌発生に関する疫学研究は重複等を除くと51報であり、このうち、主要な研究の概略を以下に示します。

1) KPNC疫学研究（公表論文：JAMA, 314（3）：265, 2015）（参考資料4参照）

製造販売業者による委託研究として、米国ペンシルバニア大学においてKPNC疫学研究が実施されました。KPNCに登録された、1997年1月から2002年12月の期間に40歳以上で、糖尿病の患者193,099例（本薬使用患者34,181例、本薬非使用患者158,918例）を対象に、2012年12月まで追跡したデータをもとに、本薬と膀胱癌発生との関連が調査されました。

本薬使用患者と非使用患者を比較した膀胱癌発生リスクについて、潜在的交絡因子で調整したハザード比（adjusted Hazard Ratio；aHR）は1.06〔95%信頼区間：0.89－1.26〕であり、統計的に有意なリスク増加は認められませんでした。また、本薬投与開始からの期間、累積曝露期間及び累積投与量についてそれぞれ層化した結果、いずれの層でも統計的に有意な膀胱癌発生リスクの増加は認められませんでした（表1）。

同コホートを用いたネステッドケースコントロール研究においても、本薬での膀胱癌発生の調整オッズ比（adjusted Odds Ratio；aOR）はコホート研究と同様の結果であり、統計的に有意なリスク増加は示されませんでした（aOR 1.18〔95%信頼区間：0.78－1.80〕）。

なお、5年目の中間解析結果では累積曝露期間2年以上の層で統計的に有意な膀胱癌発生リスクがみられたことから、10年目の最終解析データを、5年目の中間解析と同カテゴリを用いて層化した事後解析の結果、累積曝露期間2年以上の層では統計的に有意な膀胱癌発生リスクは認められませんでした（aHR1.09〔95%信頼区間：0.88－1.36〕）、2年以上の層を更に分類した4.1年以上6年以下の層において、統計的な有意性はないものの、最も高い膀胱癌発生リスクとなっています（aHR1.29〔95%信頼区間：0.91－1.82〕）。また、累積投与量40,000mg超の層では統計的に有意な膀胱がん発生リスクの増加がみられなかったものの（aHR1.07〔95%信頼区間：0.79－1.44〕）、累積投与量28,001mg以上40,000mg未満の層で統計的に有意な膀胱癌発生リスクの増加がみられました（aHR1.53〔95%信頼区間：1.07－2.18〕）（表2）。

5年目の中間解析結果と10年目の最終解析結果で差異が生じた要因については、腫瘍プロモーターの生物学的特性、検出バイアス、処方パターン又は膀胱癌スクリーニングの変化、偶然等が考えられますが、観察された結果の全てにあてはまる説明が可能な要因はなく、本研究と比較し得る追跡研究がさらに必要であると米国ペンシルバニア大学は考察しています。

表1 KPNC研究の最終解析結果^{注1)}

			膀胱癌 患者数	観察人年	膀胱癌発生率 (10 万人年あたり) (95%信頼区間)	調整 HR ^{注2)} (95%信頼区間)
全 体	本薬使用の 有無	非使用患者	1,075	1,417,196	75.9 (71.3-80.4)	1 [対照]
		使用患者	186	207,112	89.8 (76.9-102.7)	1.06 (0.89-1.26)
層 化 解 析	本薬投与開始 からの期間 (年)	<4.5	88	129,017	68.2 (54.0-82.5)	0.89 (0.71-1.12)
		4.5-8.0	65	58,247	111.6 (84.5-138.7)	1.21 (0.93-1.59)
		>8.0	33	26,234	125.8 (82.9-168.7)	1.20 (0.83-1.75)
	累積曝露期間 (年)	<1.5	60	88,839	67.5 (50.4-84.6)	0.88 (0.68-1.16)
		1.5-4.0	69	78,059	88.4 (67.5-109.3)	1.03 (0.80-1.33)
		>4.0	57	50,145	113.7 (84.2-143.2)	1.16 (0.87-1.54)
	累積投与量 (mg)	1-14,000	66	95,534	69.1 (52.4-85.8)	0.90 (0.69-1.16)
		14,001-40,000	69	71,198	96.9 (74.0-119.8)	1.10 (0.85-1.42)
		>40,000	51	50,310	101.4 (73.5-129.2)	1.07 (0.79-1.44)

注1) Table 2. Crude Incidence Rate and Hazard Ratios for the Association Between Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer Among 193 099 Persons より抜粋

注2) 蛋白尿検査を含む調査したすべての潜在的交絡因子が統計モデルに含まれる。

表2 KPNC最終解析データを5年目の中間解析と同カテゴリで層化解析した事後解析結果

			膀胱癌 患者数	観察人年	調整 HR ^{注4)} (95%信頼区間)
全 体 ^{注5)}	本薬非使用患者 /使用患者	非使用患者	1,075	1,417,196	1 [対照]
		使用患者	186	207,112	1.06 (0.89-1.26)
層 化 解 析 ^{注3)}	本薬投与開始か らの期間 (年)	< 1.5	34	49,135	0.98 (0.69-1.38)
		1.5-3.0	27	43,246	0.81 (0.55-1.20)
		> 3.0	125	121,190	1.12 (0.91-1.38)
		3.1-4.4	27	36,709	0.88 (0.60-1.31)
		4.5-8	65	58,247	1.21 (0.93-1.59)
		> 8	33	26,234	1.20 (0.83-1.75)
	累積曝露期間 (年)	< 1	39	62,577	0.83 (0.60-1.15)
		1.0-2.0	40	47,568	1.06 (0.77-1.46)
		> 2.0	107	107,011	1.09 (0.88-1.36)
		2.1-4	50	56,866	1.01 (0.75-1.35)
		4.1-6	36	29,558	1.29 (0.91-1.82)
		> 6	21	20,587	0.99 (0.63-1.55)
	累積投与量(mg)	1-10,500	55	78,693	0.92 (0.70-1.22)
		10,501-28,000	47	63,919	0.87 (0.64-1.18)
		> 28,000	84	74,431	1.23 (0.96-1.56)
		28,001-40,000	33	24,121	1.53 (1.07-2.18)
		> 40,000	51	50,310	1.07 (0.79-1.44)

注3) eTable 4. Analysis of Bladder Cancer Risk and Duration of Exposure to Pioglitazone with Alternative Categories of Exposure Including the Categories Used in the Prior Report of this Cohort among 193,099 Patients: Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry より抜粋

注4) 蛋白尿検査を含む調査したすべての潜在的交絡因子が統計モデルに含まれる。

注5) Table 2. Crude Incidence Rate and Hazard Ratios for the Association Between Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer Among 193 099 Persons より抜粋

2) Pan EU研究（公表文献：BMJ, 354 : i3903, 2016）（参考資料5 参照）

製造販売業者による委託研究として、EPID Researchにより、4ヶ国（フィンランド、オランダ、スウェーデン及び英国）の6つのデータベースを用いて、2型糖尿病患者を対象に、非介入、register-based linkage コホート研究が実施されました。プロペンシティスコアによる1:1のマッチングにより、本薬使用患者及び非使用患者としてそれぞれ56,337例を特定し、解析対象集団としています。観察期間中に膀胱癌と診断された患者283例のうち、本薬使用患者は130例、非使用患者は153例であり、本薬投与による膀胱癌発生リスクの増加はみられず（aHR 0.99 [95%信頼区間：0.75–1.30]）、累積曝露期間あるいは累積投与量で層化した解析からも、本薬と膀胱癌発生リスク増加との関連は認められていません。

3) PROactive試験（公表論文：Diabetes Obes Metab. 2015 Nov 23）（参考資料6 参照）

製造販売業者により、PROactive試験に参加した患者を対象とした、10年間の欧州多施設観察研究が行われました。PROactive試験（観察期間3年間）において本薬又はプラセボを二重盲検下で投与した後、追跡調査期間へ移行し、日常診療下におけるデータを2年ごとに追跡し、全死亡、大血管症の罹患率及び悪性腫瘍の発生について評価しました。PROactive試験（二重盲検期間）及び観察研究（追跡調査期間）の両期間において膀胱癌を発生した症例の割合は、二重盲検期間の投与群別でみると、本薬使用群1.0%（27/2,605例）、プラセボ群は1.0%（26/2,633例）でした。Risk Ratioは1.05 [95%信頼区間：0.61–1.79]であり、統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加はみられませんでした。

4) 英国General Practice Research Database を用いた疫学研究（公表論文：BMJ, 344 : e3645, 2012）（参考資料7 参照）

Jewish General Hospitalにより、UK-General Practice Research Databaseで1988年1月から2009年12月に新たに糖尿病治療薬が投与された2型糖尿病患者115,727例を対象として、コホート研究が実施された結果、追跡期間中（平均追跡期間4.6年）に470例が膀胱癌と診断されました（89.4/100,000人年）。

同コホートを用いて、追跡開始から1年以上後に新たに膀胱癌と診断された患者376例（ケース）、年齢、コホートエントリ日、性別及び追跡期間をマッチングした非膀胱癌患者6,699例（コントロール）を解析対象集団として、ネスティッドケースコントロール研究が実施されました。相対リスクを算出したところ、本薬の使用者では非使用者に比べて、統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加が認められました（調整済みのRate ratio : 1.83 [95%信頼区間：1.10–3.05]）。本薬の投与開始からの期間24ヶ月以上の層（調整済みのRate ratio : 1.99 [95%信頼区間：1.14–3.45]）及び累積投与量28,000mg超の層（調整済みのRate ratio : 2.54 [95%信頼区間：1.05–6.14]）の層においても、統計的に有意な膀胱癌発生リスク増加がみられました。

5) 台湾National Health Insurance Research Databaseを用いた疫学研究（公表論文：Drug Safety, 36 (8) : 643, 2013）（参考資料8 参照）

National Taiwan Universityにより、台湾National Health Insurance Research Databaseで1997年から2008年に2型糖尿病の診断を受けた外来患者のうち、膀胱癌と診断された3,412例（ケース）、年齢、性別及び組入れ日により1:5マッチングした非膀胱癌患者17,060例（コントロール）を解

析対象集団として、ネステッドケースコントロール研究が実施されました。

本薬のCurrent user（本薬の処方期間が膀胱癌による初回入院日を含む又は本薬の処方期間の最終日が初回入院前90日以内）において、統計的に有意な膀胱癌発生リスクとの関連が認められました（aOR：2.39 [95%信頼区間：1.75–3.25, $p < 0.01$]）。本薬の累積投与期間が長いほど膀胱癌発生リスクとの関連が強い傾向が認められ、1年未満の層ではaOR：1.45 [95%信頼区間：1.12–1.87, $p < 0.01$]、1年以上–2年未満の層ではaOR：1.74 [95%信頼区間：1.05–2.90, $p = 0.03$]、2年以上の層ではaOR：2.93 [95%信頼区間：1.59–5.38, $p < 0.01$]でした。

（２）国内で発生した副作用の報告状況

平成28年5月31日までにPMDAに報告された、本薬を含有する製剤の膀胱癌に関連する国内副作用報告は、「膀胱癌」333件、「膀胱移行上皮癌」89件、「膀胱新生物」22件、「再発膀胱癌」12件、「膀胱癌第0期、上皮内癌を伴う」7件、「移行上皮癌」7件及び「膀胱扁平上皮癌」、「膀胱乳頭腫」、「膀胱の良性新生物」各1件でした。

（３）海外での対応状況

平成27年7月、製造販売業者はKPNC疫学研究の最終結果及びPan EU研究の結果を踏まえてCCSI（Company Core Safety Information）を改訂し、同内容の添付文書改訂案がEMA及びFDAに提出されました。平成28年4月、欧州において本薬を含有する製剤について添付文書改訂が勧告され、平成28年6月、Special warning and precautions for useの項が改訂されました。FDAにおいては、平成28年6月現在、検討中であり、その他、平成28年6月末時点で、KPNC疫学研究の最終結果を受けて新たな措置が執られた国はない状況です。

（４）国際がん研究機構（International Agency for Research on Cancer：IARC）の評価

平成25年6月、評価時点で公表されている研究報告に基づき評価した結果、本薬は「実験動物における発がんについては十分な根拠があり、ヒトにおける発がんについては根拠が不十分です。全体的な評価としては、ヒトに対しておそらく発がん性がある。」と結論付けられ、IARCの発がん性分類のグループ2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類されています。

4. 検討結果と安全対策について

PMDAは、今般得られたKPNC疫学研究の最終結果について、KPNC疫学研究の5年目の中間解析結果と10年目の最終解析結果で差異が生じた要因を、現時点で十分に解釈することは困難と考えています。しかしながら、平成23年7月以降、平成28年5月31日までに入手した関連報告、国内外での対応、その他の情報について精査した結果、本薬が膀胱癌発生リスクを増加させる可能性を否定することはできないと判断しています。

5. 今後の安全対策について

製造販売業者より、本薬を含有する製剤の添付文書改訂案が提出され、本薬と膀胱癌発生リスクについては、「その他の注意」の項にKPNC疫学研究及びPan EU研究を含む最新の結果を記載して情報提供を行った上で、「重要な基本的注意」の項における注意喚起を引き続き継続することが適切と考える旨が説明されました。

厚生労働省は、PMDAの検討結果を踏まえ、以下の方針で添付文書改訂を行うことが適切であると判断しました。

- ・ 本薬が膀胱癌発生リスクを増加させる可能性は完全には否定できないことから、「重要な基本的注意」の項における注意喚起を継続する。
- ・ 「その他の注意」の項について、現行記載のあるKPNC疫学研究の5年目中間解析結果及びCNAMTS研究結果を削除し、10年間の大規模コホート研究（KPNC疫学研究の最終結果及びPan EU研究）において膀胱癌発生リスクに統計的な有意差は認められなかった旨を追記する。一方、いくつかの疫学研究から膀胱癌発生リスクの増加の可能性も示唆されていることから、その旨を記載する。

なお、今後も新たな疫学研究報告や外国規制当局の措置状況に注視し、必要な対応を引き続き検討することとしています。

6. 参考資料

- (1) 糖尿病治療薬ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤による膀胱癌に係る安全対策について（医薬品・医療機器等安全性情報 No.283）
<http://www.pmda.go.jp/files/000143347.pdf>
- (2) ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤に係る安全対策について（平成23年6月23日 平成23年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会資料）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8.html>
- (3) ピオグリタゾン塩酸塩含有製剤に係る安全対策について（平成23年7月29日 平成23年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会資料）
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001le8l.html>
- (4) KPNC疫学研究
Lewis JD et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons with Diabetes. (JAMA, 314 (3) : 265, 2015)
- (5) Pan EU研究
Korhonen P. et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer in Patients with Type 2 Diabetes: Retrospective Cohort Study Using Datasets from Four European Countries (BMJ, 354: i3903, 2016)
- (6) PROactive試験 10年間観察研究
Erdmann E et al. 10-Year Observational Follow-Up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. (Diabetes Obes Metab. 2015 Nov 23.)

(7) 英国General Practice Research Database を用いた研究

Azoulay L et al. The use of pioglitazone and risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. (BMJ, 344: e3645, 2012)

(8) 台湾National Health Insurance Research Databaseを用いた研究

Hsiao FY et al. Risk of Bladder Cancer in Diabetic Patients Treated with Rosiglitazone or Pioglitazone: A Nested Case-Control Study. (Drug Safety, 36 (8) : 643, 2013)

3

妊娠と薬情報センターについて

1. 妊娠と薬情報センター事業について

厚生労働省では、平成17年10月より、国立成育医療研究センター（旧国立成育医療センター）に「妊娠と薬情報センター」（以下「センター」という。）を設置し、妊婦あるいは妊娠を希望している女性に対し、最新のエビデンスに基づく相談業務を実施しています。さらに相談者を対象として妊娠結果の調査を行い、新たなエビデンスを確立する調査業務も併せて行っています。また、本事業については、医薬品医療機器等安全性情報（No.328他）でもご紹介しているところです。

2. 協力医療機関について

妊娠と薬情報センター事業については、更なる利便性の充実を図るため、本年度新たに5病院（山形大学医学部附属病院、福井大学医学部附属病院、島根大学医学部附属病院、佐賀大学医学部附属病院、長崎大学病院）の協力を得て、妊娠と薬に関する相談・情報収集体制の充実・強化を図ることとしました。以下に協力病院を紹介致します（17ページ）。

3. 医薬関係者の皆様へ

医薬関係者におかれましては、妊娠中に使用した医薬品の影響について不安をもつ妊婦等に対して、妊娠と薬情報センターをご紹介ください。センターや協力医療機関で相談を受けた患者様からは、医薬品の服用に対する不安が解消されたとの声も聞かれます。

・相談内容・手順：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/process/index.html>

4. センターの新たな取り組み

センターには年間2,000件を超える相談が寄せられており、順調に情報が集積している一方、医薬品の添付文書において、妊産婦・授乳婦への投与に関する情報は必ずしも十分とはいえない状況です。そこで、今年度から、センターに集積した情報の整理・評価を行い、妊産婦等への医薬品投与に関する情報の添付文書への反映を推進する取り組みが開始されています。

具体的な手順としては、まず、センターで、これまでの相談例を検討し、添付文書改訂の必要性が高いと考えられる薬剤の選定を行い、選定された薬剤について、国内の製薬企業とも連携し、国内での使用状況、国内外の添付文書、ガイドライン、教科書、専門のデータベースの記載内容、動物実験や基礎

的な試験の内容，国内外の公表文献情報等，幅広く情報を収集します。その後，これら情報から検討資料が作成され，センタースタッフ（医師，薬剤師）の他，産科医，小児科医，薬剤師，動物実験の専門家等からなるワーキンググループで評価・検討が行われます。ワーキンググループで検討された内容は行政及び関係企業に情報提供され，添付文書の改訂について検討されます。

現在は，タクロリムス，アザチオプリン，シクロスポリンを対象として，情報の収集が行われているところです。

平成28年度協力医療機関一覧

	医療機関名	連絡先，受付時間等
1	妊娠と薬情報センター	住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター内 TEL：03-5494-7845 受付時間：10～12時，13～16時（祝日を除く月～金曜） HP： http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html
協力医療機関（◎：平成28年度からの協力）		
2	北海道大学病院	住所：〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目 TEL：011-706-3455（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：011-706-7616 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
3	弘前大学医学部附属病院	住所：〒036-8563 青森県弘前市本町53 TEL：0172-33-5111（内線：6748） 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜）
4	岩手医科大学附属病院	住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1 TEL：019-624-5263（「妊娠と薬相談室」直通） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
5 ◎	山形大学医学部附属病院	住所：〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2 TEL：023-633-1122（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜）
6	東北大学病院	住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 TEL：022-717-7000（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜） HP： http://www.hosp.tohoku.ac.jp/
7	福島県立医科大学附属病院	住所：〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地 TEL：024-547-1226 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜） HP： http://www.fmu.ac.jp/
8	筑波大学附属病院	住所：〒305-8576 茨城県つくば市天久保2-1-1 TEL：029-896-7171 FAX：029-896-7170 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）

9	前橋赤十字病院	住所：〒371-0014 群馬県前橋市朝日町3-21-36 TEL：027-224-4585（薬剤部：内線7709） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜） HP： http://www.maebashi.jrc.or.jp/
10	埼玉医科大学病院	住所：〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 TEL：049-276-1297（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：15～17時（祝日を除く月～土曜）
11	千葉大学医学部附属病院	住所：〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1 TEL：043-226-2628（薬剤部 医薬品情報室） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
12	国家公務員共済組合連合会虎の門病院	住所：〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2 TEL：03-3588-1111（内線3410） FAX：03-3505-1764 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜）
13	聖路加国際病院	住所：〒104-8560 東京都中央区明石町9-1 TEL：03-5550-2412 FAX：03-5550-2563 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
14	公立大学法人横浜市立大学附属病院	住所：〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9 TEL：045-787-2800 （「妊娠と薬外来の件」とお伝えください） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜） HP： http://www.fukuhp.yokohama-cu.ac.jp/
15	新潟大学医歯学総合病院	住所：〒951-8520 新潟県新潟市中央区旭町通1-754 TEL：025-227-2793（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：025-227-2791 受付時間：13時30分～16時（祝日を除く月～金曜）
16	信州大学医学部附属病院	住所：〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 TEL：0263-37-3022（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：0263-37-3072 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
17	富山大学附属病院	住所：〒930-0194 富山県富山市杉谷2630 TEL：076-434-7863（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
18	独立行政法人国立病院機構金沢医療センター	住所：〒920-8650 石川県金沢市下石引町1-1 TEL：076-262-4161 受付時間：9時～16時30分（祝日を除く月～金曜） HP： http://www.kanazawa-hosp.jp/pv/preg.htm
19 ◎	福井大学医学部附属病院	住所：〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3 TEL：0776-61-3111（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：13～15時（祝日を除く月～金曜）

20	浜松医科大学医学部附属病院	住所：〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号 TEL：053-435-2637（地域連携室） FAX：053-435-2849 受付時間：平日8：30～18：00（祝日、年末年始を除く月～金） HP：http://www.hama-med.ac.jp/hos_index.html
21	独立行政法人国立病院機構長良医療センター	住所：〒502-8558 岐阜県岐阜市長良1300-7 TEL：058-232-7755（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：058-295-0077 受付時間：10～16時（祝日を除く月～金曜）
22	名古屋第一赤十字病院	住所：〒453-8511 愛知県名古屋市中村区道下町3-35 TEL：052-481-5111（薬剤部：内線38167） FAX：052-482-7733 受付時間：13～16時（祝日を除く月～金曜）
23	三重大学医学部附属病院	住所：〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174 TEL：059-231-5552（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：8時30分～16時（祝日を除く月～金曜）
24	京都府立医科大学附属病院	住所：〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町465 TEL：075-251-5862（薬剤部 医薬品情報室） FAX：075-251-5859（同上） 受付時間：9時～17時（祝日を除く月～金曜）
25	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター	住所：〒594-1101 大阪府和泉市室堂町840 TEL：0725-56-5537（妊娠と薬外来） 受付時間：10時～12時，14時～17時（祝日を除く月～金曜） HP：http://www.mch.pref.osaka.jp/hospital/department/ pharmacy/pharmacy03.html
26	神戸大学医学部附属病院	住所：〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2 TEL：078-382-5111 （「妊娠と薬相談外来」とお伝えください） 受付時間：13時～17時（祝日を除く月～金曜）
27	奈良県立医科大学附属病院	住所：〒634-8522 奈良県橿原市四条町840 TEL：0744-22-3051（薬剤部：内線3567） 受付時間：9時～17時（祝日を除く月～金曜） HP：http://www.naramed-u.ac.jp/hospital/shinryoka-bumon/ senmongairai/ninshintokusuri.html
28	日本赤十字社和歌山医療センター	住所：〒640-8558 和歌山県和歌山市小松原通四丁目20番地 TEL：073-421-8175（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜日） HP：http://www2.kankyo.ne.jp/nisseki-w/

29	鳥取大学医学部附属病院	住所：〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1 TEL：0859-38-6642（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：16：00～17：00（祝日を除く月～金曜） HP： http://www2.hosp.med.tottori-u.ac.jp/departments/medical/women/17381.html
30	独立行政法人国立病院機構岡山医療センター	住所：〒701-1192 岡山市北区田益1711-1 TEL：086-294-9556（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：086-294-9557 受付時間：8時30分～18時（祝日を除く月～金曜） HP： http://okayamamc.jp/04_bumon/04-04_bumon/04-04_03-02yakuzai.html
31 ◎	島根大学医学部附属病院	住所：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1 TEL：0853-20-2061（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：8時30分～17時15分（祝日を除く月～金曜）
32	広島大学病院	住所：〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3 TEL：082-257-5064 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
33	独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター	住所：〒765-8507 香川県善通寺市仙遊町2丁目1番1号 TEL：0877-62-1000（「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：0877-62-6311 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜）
34	徳島大学病院	住所：〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町2丁目50-1 TEL：070-6586-0831 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜）
35	九州大学病院	住所：〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1 TEL：092-642-5900（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：14～17時（祝日を除く月～金曜）
36 ◎	佐賀大学医学部附属病院	住所：〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5-1-1 TEL：0952-34-3482（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜）
37	熊本赤十字病院	住所：〒861-8520 熊本県熊本市東区長嶺南2丁目1番1号 TEL：096-384-2111（産婦人科外来：6240） （「妊娠と薬外来の予約」とお伝えください） 受付時間：14～16時（祝日を除く月～金曜）
38	宮崎大学医学部附属病院	住所：〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200番地 TEL：0985-85-1512（「妊娠と薬外来」とお伝えください） 受付時間：8時30分～17時15分（祝日を除く月～金曜） HP： http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/hospital/outpatient/5008/
39 ◎	長崎大学病院	住所：〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1 TEL：095-819-7249 受付時間：10～16時（祝日を除く月～金曜）

40	鹿児島市立病院	住所：〒890-8760 鹿児島県鹿児島市上荒田町37番1号 TEL：099-230-7000（薬剤部：内線2271） （「妊娠と薬外来」とお伝えください） FAX：099-230-7075 受付時間：8時30分～17時15分（祝日を除く月～金曜）
41	沖縄県立中部病院	住所：〒904-2293 沖縄県うるま市宮里281 TEL：098-973-4111 （「妊娠／授乳とくすり外来」とお伝えください） 受付時間：火・木・金曜日（祝日を除く） 13：00～16：00

〈参考〉

- ・ 妊娠と薬情報センターホームページ：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
- ・ 医薬品医療機器等安全性情報 No.268：
http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/268.pdf
- ・ 同 No.279：http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/279.pdf
- ・ 同 No.290：http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/290.pdf
- ・ 同 No.305：http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/305.pdf
- ・ 同 No.316：http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou/316.pdf
- ・ 同 No.328：<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000105797.pdf>

4

重要な副作用等に関する情報

平成28年10月18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 ①アトルバスタチンカルシウム水和物

②シンバスタチン

③ピタバスタチンカルシウム水和物

④プラバスタチンナトリウム

⑤フルバスタチンナトリウム

⑥ロスバスタチンカルシウム

販売名（会社名）	①リピトール錠5mg, 同錠10mg（アステラス製薬）他 ②リボバス錠5, 同錠10, 同錠20（MSD）他 ③リバロ錠1mg, 同錠2mg, 同錠4mg, 同OD錠1mg, 同OD錠2mg, 同OD錠4mg（興和）他 ④メバロチン錠5, 同錠10, 同細粒0.5%, 同細粒1%（第一三共）他 ⑤ローコール錠10mg, 同錠20mg, 同錠30mg（ノバルティスファーマ）他 ⑥クレストール錠2.5mg, 同錠5mg, 同OD錠2.5mg, 同OD錠5mg（アストラゼネカ）
薬効分類等	高脂血症用剤
効能又は効果	①, ③, ⑤, ⑥ 高コレステロール血症, 家族性高コレステロール血症 ②, ④ 高脂血症, 家族性高コレステロール血症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

近位筋脱力, CK (CPK) 高値, 炎症を伴わない筋線維の壊死, 抗HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ, 投与中止後も持続する例が報告されているので, 患者の状態を十分に観察すること。なお, 免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

[副作用 (重大な副作用)]

免疫性壊死性ミオパチー：免疫性壊死性ミオパチー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3ヶ月（平成25年4月～平成28年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

免疫性壊死性ミオパチー関連症例 ①1例（うち死亡0例）

②～⑤0例

⑥1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：①約360万人

②約41万人

③約195万人

④約165万人

⑤約25万人

⑥約542万人

販売開始：①平成12年5月

②平成3年12月

③リバロ錠1mg, 同錠2mg：平成15年9月

リバロ錠4mg：平成24年6月

リバロOD錠1mg, 同OD錠2mg：平成25年7月

リバロOD錠4mg：平成25年12月

④平成元年10月

⑤平成15年6月

⑥平成17年4月

⑦アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物

販売名（会社名）	⑦カデュエット配合錠1番, 同2番, 同3番, 同4番（ファイザー）他
薬効分類等	その他の循環器官用薬
効能又は効果	⑦本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔重要な基本的注意〕

近位筋脱力, CK (CPK) 高値, 炎症を伴わない筋線維の壊死, 抗HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ, 投与中止後も持続する例が報告されているので, 患者の状態を十分に観察すること。なお, 免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

〔副作用
（重大な副作用）〕

免疫性壊死性ミオパチー：免疫性壊死性ミオパチー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3ヶ月（平成25年4月～平成28年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

免疫性壊死性ミオパチー関連症例 ⑦0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：⑦約38万人

販売開始：⑦平成21年12月

クレストール錠 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	高コレステロール血症, 高脂血症 (骨折)	2.5mg×1回/ 2日 不明 2.5mg×1回/ 日 約1年間	免疫性壊死性ミオパチー 発現約3年以上前 (投与開始日) 本剤2.5mg×1回/2日(隔日投与)開始。 他にシロドシン, マニジピン塩酸塩(10mg×2回/日), トリメブチンマレイン酸塩100mg, ベネキサート塩酸塩 ベータデクス200mg, テブレノン50mg, 非ピリン系感冒剤, 大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン, オキセサゼイン, ラベプラゾールナトリウム(1回/日)を併用。 3ヶ月に1度血液検査を実施。 本剤2.5mg×1回/日に増量。 健診では異常なし。ALT:27 IU/L, AST:26 IU/L。 他院Aでの血液検査で, 肝酵素上昇 (AST:301 IU/L, ALT:251 IU/L)。 歩きにくなった。歩行時ふらつきがあり, 徐々に筋力低下を認め, 杖がないと頻繁に転倒するようになった。歩行障害を自覚。立位をとっていると両殿部のおもだるさが出現した。 発現同月 (投与中止日) 他院A消化器内科紹介受診(腹部エコー, 腹部CTで正常範囲内(WNL))。 本剤による副作用を考慮し内服中止するも徐々に悪化。また病院玄関から診察室までは一度休憩が必要であった。他院Aに物理療法で通院しながら, 当院整形外科にも通院継続し, トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤やプレガバリンを内服していた。 中止約2ヶ月後 当院整形外科受診。C3/4-6/7の脊柱管狭窄とC6/7の椎間板ヘルニア指摘されるも, 筋力低下なく, 経過観察となる。 中枢疾患の除外のため神経内科に紹介, 初診。両下肢近位筋の軽度筋力低下, 両下肢の浮腫が著明であり, 低蛋白, 深部静脈血栓症, 心不全などの検査を実施するも異常なく, RS3PEなどのリウマチ疾患を考慮しリウマチ内科へコンサルト。 中止85日後 リウマチ内科での血液検査でCK高値(7,874IU/L)を指摘され, 多発筋炎(PM)・ミオパチーの疑いで精査入院。入院時は歩行可能であった。肩関節痛はなかった。もともと痔核があり, 入院時も大きな痔核脱出あり。大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン座薬1日2回投与開始。胃カメラで潰瘍指摘なし。 中止89日後 多発筋炎(PM)の疑いで神経内科転科となる。 中止約3ヶ月後 (入院3週目) 高度の筋痛を伴う四肢近位筋優位の筋力低下・筋萎縮が急速に進行し, 座位保持不能で, 嚥下不能構音障害高度で聞きとれない状態となる。疼痛が非常に強いこと, 身体所見や血液検査で炎症背景が見られないこと(体温上昇もなし), スタチン内服後3年経過していることから, 多発筋炎でなくスタチン関連のミオパチーなどを考え, 筋生検を実施。 筋生検の結果, 臨床症状と同様, 筋組織に炎症細胞浸潤を認めず, 活動性壊死再生像があることから, 壊死性ミオパチーの診断。抗ARS抗体, 抗SRP抗体は陰性。痔核が縮小し, 疼痛・脱出はみられなくなる。 中止112日後 ステロイドパルスを2クール実施するも治療に対する反応は乏しかった。免疫グロブリン大量療法(IVIg)実施。 中止114日後 (IVIg開始後3日目) 劇的に疼痛が消失。 中止133日後 (IVIg開始後4週目) CPK正常化。徐々に筋力および筋量も回復。 中止約6ヶ月後 疼痛や筋力低下を認めなかったが, CPKが800台まで悪化した。2回目のIVIgを実施。手掌, 体幹, 上肢にそう痒, 落屑, 軽度の発赤を伴う皮疹が出現。ステロイド軟膏とエビナスチン塩酸塩で経過観察。CPKは200未満まで改善。嚥下障害構音障害も全快。上下肢近位筋の筋力低下が軽度残り, 階段昇降が不完全(リハビリは実施中)であった。

			日 時 不 明	壊死性ミオパチー改善とともに日常生活動作（ADL）が上がり、両上肢がOverUseとなり、両肩関節疼痛が出現。当院整形外科にて関節にリドカインおよびステロイド関節注射。プロトンポンプ阻害薬再開とした。黒色便なし。
			中止252日後	退院前に両肩関節内にリドカインとステロイドの局注。
			中止約8ヶ月後	歩行可能となった。退院。
			中止256日後	リハビリ目的で他院Bに転院。1日2回の大腸菌死菌・ヒドロコルチゾンの継続を依頼。
				退院時のADLは上下肢近位筋：-1程度，歩行は歩行器で安定歩行可能，動揺性歩行なし，遠位筋の筋力低下を認めず。嚥下障害構音障害を認めず。膀胱直腸障害を認めず。他院Cに抗SRP抗体，抗HMGCR抗体測定依頼（筋病理も同時依頼）し，抗HMGCR陽性であったため，抗HMGCR抗体陽性ミオパチーと確定診断した。年齢とパルス無効を考慮し，ステロイドの内服は行わず。
			中止約10ヶ月後	抗HMGCR抗体陽性ミオパチーは回復したが，ミオパチー（筋力低下）の後遺症あり。他院Bから退院。

臨床検査値

検査項目	単位	中止 85日後	中止 116日後	中止 144日後	中止 約6ヶ月後	中止 約6ヶ月後 （2回目）	中止 319日後
CPK	IU/L	7,874	672	155	800台	200未満	93

	方法	結果
抗HMGCR抗体 （中止222日後）	ELISA法	陽性

併用薬：シロドシン， マニジピン塩酸塩， トリメブチンマレイン酸塩， ベネキサート塩酸塩， ベータデクス， テブレノン， 非ピリン系感冒剤， 大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン， オキセサゼイン， ラベプラゾールナトリウム

2 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	ステラーラ皮下注45mgシリンジ（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

【副作用 (重大な副作用)】	<u>間質性肺炎</u> ：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）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。間質性肺炎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3年4ヶ月（平成25年4月～平成28年8月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。 間質性肺炎関連症例 6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3800人 販売開始：平成23年3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 70代	乾癬 (なし)	45mg 32週間 (投与間隔不明)	間質性肺炎 投与開始日 投与開始32週後 最終投与52日後 最終投与53日後 最終投与61日後 最終投与63日後 最終投与67日後 最終投与80日後 最終投与87日後 最終投与94日後 最終投与95日後	本剤投与開始。 本剤投与（最終投与）。 皮膚科の定期受診。1 週間ほど前から全身倦怠感と咳嗽の自覚症状の訴えあり。 呼吸器内科を受診。 胸部CT検査所見：右肺中葉底部，下葉外側，上葉にすりガラス影あり。肺野に淡い粒状影が広範囲に認める。 本剤による薬剤性肺炎が疑われた。 ベンプロペリンリン酸塩を処方。 咳嗽の改善なく，倦怠感も強いため受診し入院。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，コデインリン酸塩水和物（頓用）投与開始。 ステロイドパルス療法，人工呼吸器，酸素投与等の処置はなし。 喀痰塗抹（グラム染色）及び培養（+感受性試験）にて菌は検出されず。サイトメガロウイルス関連検査（PCR又は血液抗原抗体反応）は陰性。 経気管支鏡肺生検実施所見：一部の肺胞内腔には胞体内にコレステリン間隙を有する異物型巨細胞あり。有意な線維化や間質内への炎症細胞浸潤はなし。 気管支肺胞洗浄液検査実施。 細胞数：5.5×10 ⁶ ，リンパ球：49.1%，好中球：0.3%，好酸球：7.0%，好塩基球：1.7%， マクロファージ：41.8% エピソード，画像所見，気管支鏡検査結果より本剤による薬剤性肺炎と判断。 ニューモシスチス関連検査（PCR）検査：陰性。 胸部CT検査にて改善を認める。 自覚症状もやや改善。 帰宅誘発試験施行したが変化なし。 抗Sm抗体（<10.0U/mL）：（-） 抗Scl-70抗体（<10.0U/mL）：（-） 抗DNA抗体（0～6 IU/mL）：4 IU/mL 抗セントロメア抗体（0～10U/mL）：<2.0U/mL ARSAb（-）：（-） 退院。外来にてフォローとなった。 転帰：軽快。

臨床検査値

検 査	投与開始 14週前	最終投与 61日後	最終投与 84日後	最終投与 88日後	最終投与 94日後	最終投与 116日後
WBC（/mm ³ ）	6,500	3,700	－	－	3,600	－
CRP（mg/dL）	0.10	0.08	－	－	8.9	－
KL-6（U/mL）	－	1,223	1,281	－	－	1,018
SP-A（ng/mL）	－	－	37.9	－	－	－
SP-D（ng/mL）	－	－	420	－	－	－
PaO2（Torr）	－	80.5	－	82.7	－	－

併用薬：なし

3 ニボルマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	オプジーボ点滴静注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
効能又は効果	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

本剤のT細胞活性化作用により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また，本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

[副作用（重大な副作用）]

免疫性血小板減少性紫斑病：免疫性血小板減少性紫斑病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。

重症筋無力症，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症：重症筋無力症，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症があらわれることがあり，これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害，CK（CPK）上昇，心電図異常，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること。

〈参 考〉

直近約3年4ヶ月（平成25年4月～平成28年8月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

投与終了後の副作用報告症例関連症例 14例（うち死亡0例）

免疫性血小板減少性紫斑病関連症例 3例（うち死亡0例）

心筋炎関連症例 3例（うち死亡1例）

横紋筋融解症関連症例 4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8200人

販売開始：平成26年9月

症例の概要（免疫性血小板減少性紫斑病関連症例）

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	悪性黒色腫 (高血圧, 高脂血症, 髄膜腫)	2mg/kg 3週ごとに2 回	免疫性血小板減少性紫斑病, 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下, 多発性脳梗塞 投与1年5ヶ月前 投与1年4ヶ月前 投与1年3ヶ月前 投与7ヶ月前 投与2ヶ月前 投与開始日 初診, 悪性黒色腫 (原発部位: 左下肢足底 (踵)) を確認。 左足底腫瘍切除術, 左鼠径リンパ節郭清を施行。 DAV-feron療法 6 クール開始。 IFN-β 維持療法 (feron局所療法) 2 クール開始。 肺転移, 肺門部リンパ節転移あり, 本剤導入を検討。 BRAF変異陰性。根治切除不能な悪性黒色腫に対し本剤 2 mg/kgを投与。 投与24日後 (投与中止日) 本剤 2 回目投与。甲状腺機能亢進を認めたが自覚症状なく, 本剤継続。処置なし。 投与中止19日後 投与中止21日後 下肢紫斑と歯肉出血が出現。患者判断にて自宅で経過観察。 本剤 3 回目投与のため来院。PLT: 2,000/μLと著減を示し, 本剤投与中止, 緊急入院。血小板濃厚液10U投与開始 (以降中止33日後まで10 ~ 20Uを投与)。血液内科にコンサルテーション。歯肉出血がみられる程度で自覚症状なし。甲状腺機能亢進は回復。 投与中止22日後 メチルプレドニゾロン250mg投与, プレドニゾロン40mg/日内服を開始。フロセミド投与開始。 投与中止23日後 投与中止24日後 メチルプレドニゾロン125mgへ減量。 PLT増加はなく, 免疫グロブリン大量療法400mg/kg/日$\times$5日間を開始。 投与中止25日後 投与中止26日後 歯肉出血及び下血。(便性状: 黒色便+鮮血) 下血のため絶食, 輸液管理, 床上安静管理。軽度倦怠感あり。出血及びステロイド使用に対する保護のためランソプラゾール開始。 投与中止28日後 内視鏡検査で消化管出血の痕跡。Hb 6.8g/dLを示し, 赤血球濃厚液 2 Uにより改善。PLT 2,000/μLと回復なく, ロミプロスチム60μg/日を開始。骨髓検査で異常なし。抗血小板抗体陽性。感染や自己免疫疾患の兆候がなく, ITPと確定診断。 投与中止30日後 投与中止31日後 投与中止33日後 投与中止35日後 倦怠感, 下血は消失。 歯肉出血は消失。 食事摂取再開。 便中ヘリコバクター・ピロリ抗原は陰性。ITPの処置としてロミプロスチム120μg/日を投与。 投与中止42日後 ロミプロスチム120μg/日を投与。甲状腺機能低下を認めた。自覚症状なく, レボチロキシン25μgにて処置。 投与中止43日後 紫斑は消失。呂律が回らない, 発語困難, 右上下肢の軽度麻痺が出現。ヘパリン10000単位/日を投与開始。 投与中止44日後 投与中止45日後 投与中止47日後 投与中止51日後 MRI検査にて多発性脳梗塞と診断。 PLT 90,000/μLまで回復。 プレドニゾロン30mg/日へ減量。 発語回復。麻痺は軽快。細かい作業は難しくスプーンによる摂食。ヘパリンの投与を終了。 投与中止52日後 投与中止54日後 PLT 124,000/μLと十分な血小板レベルに至り, ITPは回復。 PLT 120,000/μLまで回復。プレドニゾロンを25mg/日へ減量。消化管出血も落ち着いた。 投与中止59日後 投与中止66日後 投与中止132日後 甲状腺機能低下は軽快。 多発脳梗塞は回復したが後遺症が残った。 プレドニゾロンの投与を終了。

臨床検査値

検査項目名	投与 12日前	投与 中止日	中止 21日後	中止 24日後	中止 26日後	中止 33日後	中止 34日後	中止 35日後	中止 43日後	中止 44日後	中止 45日後	中止 59日後	中止 66日後
TSH (mU/L)	2.18	0.022	0.189	－	－	－	－	－	－	－	－	34.3	－
FT3 (pg/mL)	2.51	9.99	2.23	－	－	－	－	－	－	－	－	1.42	－
FT4 (ng/dL)	1.29	6.12	1.13	－	－	－	－	－	－	－	－	0.496	－
WBC (万個/ μ L)	0.544	0.44	0.532	1.19	0.91	0.864	0.781	0.742	0.58	0.75	0.562	0.454	0.296
RBC (万個/ μ L)	400	383	419	331	272	311	313	314	307	323	339	366	353
Hb (g/dL)	12.8	12.2	13.2	10.7	8.7	10.0	10.1	10.1	10.1	10.6	11.2	11.6	11.3
PLT (万個/ μ L)	22.8	19.6	0.2	0.1	0.2	0.7	1.7	4.2	9.1	8.8	9	18	19.9
CRP (mg/dL)	0.2	0.3	0.4	－	0.1>	－	0.0	－	0.1>	－	－	0.1	0.1
Lym (%)	－	27.5	22.6	24.7	－	－	19.5	－	16.3	19.4	19	－	－
APTT (sec)	－	22	29.2	－	－	－	25.4	－	24.5	46.7	66.8	－	－
PT (%)	－	11.5	11.5	－	－	－	11.1	－	12.1	12.4	11.9	－	－
PT (INR)	－	0.97	0.98	－	－	－	0.95	－	1.04	1.06	1.03	－	－
FDP (μ g/mL)	－	－	－	－	－	－	1.7	－	1.3	0.9	0.7	－	－
Fib (mg/dL)	－	－	－	－	－	－	189	－	110	104	159	－	－
血小板表面 IgG	－	－	－	－	0.75	－	－	－	－	－	－	－	－

<自己抗体関連検査> 中止27日後実施。

抗血小板抗体：陽性，血小板関連免疫グロブリンG (PA-IgG)：4460.7ng/10⁷cells，可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R)：1170U/mL，抗SS-A/Ro抗体：27.3U/mL，抗核抗体 (ELISA法)：22.8倍

併用薬：アムロジピンベシル酸塩，プラバスタチンナトリウム

症例の概要（心筋炎関連症例）

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 60代	再発非小細胞肺癌(胸水)	3mg/kg 2週ごとに2回	心筋炎，重症筋無力症 投与2年前 投与1年8ヶ月前 投与約1年6ヶ月前 投与2ヶ月前 投与開始日 投与14日後 (投与中止日) 投与中止14日後 放射線療法(全脳)，CBDCA+PEM療法4コース施行。 PEM維持療法5コース施行。 放射線療法(腰椎)，DTX+BEV療法18コース施行。 PET-CTで原疾患の進行を確認。 本剤(3mg/kg)を投与。 本剤2回目投与。 2-3日前から背部痛，全身倦怠感，心筋逸脱酵素上昇，胸部ST上昇を認め来院。血圧76/34mmHg，脈拍102回/分，SpO₂：95%，体温36.0℃。構語困難，意識レベルの低下もあり頭部/胸腹部CT実施。骨転移(脊椎，肋骨)あり。脳転移なし。両側胸水，癌性胸膜炎あり。循環機能悪化により入院。緊急心臓カテーテル検査：心尖部を中心にasynrgy，下壁はdyssynchronous。心不全に対しカルペリチド持続静注を開始。右眼瞼下垂，項部硬直，歩行困難。瞳孔径：3.5/3.5mm，対光反射：+/+，両側やや緩慢。外眼筋運動検査：両眼ともわずかに動く程度。構音障害，四肢の筋力低下あり。深部腱反射検査：四肢とも減弱～消失。本剤による重症筋無力症，筋炎の診断。ステロイドパルス療法(3日間→後療法(1mg/kg程度))開始。心電図：CRBBB type QRSとCLBBB type QRS。UCG(心臓超音波検査)：IVC(下大静脈)拡張，ϕ29mm，TR(三尖弁逆流)：1/4，TRPG(三尖弁圧較差)：14mmHg。PVC散発に対しβ-blocker投与，ビソプロロール・テープ4mg貼付。ステロイドパルス1000mgは著効せず。EF(左室駆出率)44%。IVC(下大静脈)拡張+。心嚢水少量+，胸水+。

投与中止15日後	無脈性心室頻拍となり除細動で自己心拍再開。薬剤性心筋炎による心室性不整脈と考えアミオダロン持続静注開始。心室頻拍、循環破綻したためPCPS（経皮の心肺補助法）/ IABP（大動脈内バルーンパンピング）サポート開始。心筋生検実施。気管内挿管、人工呼吸開始。本剤による重症心筋炎、重症筋無力症と診断。血漿交換開始。
投与中止16日後	ステロイドパルス療法及び血漿交換を施行。
投与中止17日後	プレドニゾロン60mg/日内服及び血漿交換を施行。
投与中止19日後	重症筋無力症に対しIVIg（免疫グロブリン大量療法）を施行。心筋炎に対してon-off testを施行し、DOA・DOB（ドパミン・ドブタミン）を補助併用し、自己心収縮の改善が見られ、PCPSを抜去。心拍数・血圧とも安定、経過に問題なし。
投与中止22日後	high rateの持続性VTあり、血圧も著明に低下、除細動にて洞調律化した。
投与中止26日後	プレドニゾロン50mg/日内服。
投与中止27日後	血液培養にてブドウ球菌検出、喀痰培養にてPseudomonas aeruginosa：3+。SBT/ABPC→CAZを投与。
投与中止28日後	バンコマイシンを投与開始。
投与中止30日後	プレドニゾロン40mgを投与。
投与中止33日後	気管切開を施行。
投与中止34日後	プレドニゾロン30mgを投与。呼吸器内科へ転科。
投与中止37日後	プレドニゾロン20mgを投与。
投与中止40日後	プレドニゾロン10mgを投与。
投与中止43日後	血圧低下が続いたためCVから酢酸リンゲル液全開滴下、ノルアドレナリン3A+生食47mLを5mL/hrで開始。TR：-, MR：-, AR：-, 右心系拡大目立ち、IVC拡張。
投与中止46日後	プレドニゾロン1000mg投与開始。脳波検査：低振幅の徐波、全体に同程度の振幅あり、広範な大脳障害と考えられた。
投与中止49日後	パルス継続は不可能と判断しプレドニゾロン60mgに減量。
投与中止55日後	血液培養でカンジダ検出。カンジダ菌血症に対してミカファンギンナトリウム150mg/日を投与開始。
投与中止63日後	自発呼吸が減少し強制換気に変更。VFとなり、胸骨圧迫、AED装着、アドレナリン投与したが、心筋炎に伴う致死的な不整脈により患者死亡。重症筋無力症は後遺症ありと判定された。

臨床検査値

検査項目名	投与開始日	中止14日後	中止27日後	中止43日後	中止63日後
CPK (IU/L)	26	9,892	—	—	—
CK-MB (U/L)	—	325	—	—	54
CRP (mg/dL)	0.2	3.4	0.7	5.4	0.2
WBC (万個/ μ L)	0.41	0.75	1.05	0.75	0.66
Neu (%)	68.0	80.4	90.3	87.0	—
Eos (%)	2.7	0.1	0.0	0.4	—
Lym (%)	24.0	14.4	7.2	7.6	37.0
PLT (万個/ μ L)	7.9	16.2	5.3	9.4	3.4
AST (IU/L)	23	657	25	33	144
ALT (IU/L)	13	297	20	76	658
LDH (IU/L)	267	2,120	402	373	913
IgG (mg/dL)	—	1,390	—	—	—
IgM (mg/dL)	—	72	—	—	—
尿蛋白半定量 (mg/dL)	—	30	—	—	—
トロポニンI (ng/mL)	—	39.82	—	—	—

<心筋生検の組織検査>（投与中止15日後）

病理組織学的所見：高度の急性心筋炎像（部位不詳）

免疫組織化学的所見：CD3、CD45RO陽性T細胞が多数。抗PD-1抗体投与後の自己免疫性心筋炎の可能性あり。

併用薬：アトルバスタチンカルシウム水和物、トラセミド、非ピリン系感冒剤

症例の概要（横紋筋融解症関連症例）

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	
3	女 70代	再発非小細胞肺癌 (なし)	3mg/kg 2週ごとに2回	横紋筋融解症, CPK増加, 好酸球数増加, 筋炎	日時不明 投与4ヶ月前 投与1ヶ月前 投与開始日 投与14日後 (投与中止日) 投与中止14日後 日時不明 投与中止17日後 投与中止20日後 投与中止42日後 投与中止45日後 投与中止52日後
				非小細胞肺癌を認めた。 化学療法 (CBDCA+PEM) 施行。 化学療法 (CBDCA+PEM) 終了。 PDとなり, 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し, 本剤 3 mg/kgを投与。 本剤 2 回目投与。 本剤 3 回目投与前検査で, CPK, 好酸球, LDH, AST, ALTの上昇及び筋肉痛の症状あり。本剤による筋炎, 横紋 筋融解症の疑いで入院。処置として補液投与, 経過観察。本 剤は中止。 筋MRI所見: エコー信号あり。 補液ではCPK, 肝機能値の改善が認められなかった。ステロ イドパルス療法 (3日間) を施行。 経口プレドニゾロン40mg/日を投与開始。 CPKは正常値に近づき, 好酸球上昇は軽快。 CPKは正常値まで低下, 筋肉痛も消失。CPK上昇, 横紋筋 融解症, 筋炎は回復。経口プレドニゾロンを減量。 引き続き外来でステロイド減量するとし, 患者退院。プレド ニゾロンを15mg/日まで減量。	

臨床検査値

検査項目名	投与 7 日前	投与 中止日	中止 14 日後	中止 17 日後	中止 21 日後	中止 24 日後	中止 28 日後	中止 31 日後	中止 38 日後	中止 42 日後	中止 45 日後	中止 52 日後
CPK (IU/L)	46	－	8,382	8,631	1,310	770	488	361	264	211	183	163
LDH (IU/L)	－	180	1,199	1,477	1,310	1,068	－	636	519	428	404	370
Neu (%)	－	－	46.4	－	－	－	－	－	－	87.1	－	－
AST (IU/L)	－	31	450	542	140	70	－	51	45	41	36	35
ALT (IU/L)	－	15	221	286	265	192	－	110	86	78	72	51
WBC (万個/ μ L)	－	－	0.69	－	－	－	－	－	－	0.93	－	－
Eos (%)	－	－	7.2	－	－	－	－	－	－	0.0	－	－
CK-MB (IU/L)	－	－	292.7	305.5	83.3	195.6	188.7	164.6	121.5	－	88.5	77.2
BUN (mg/dL)	15.1	－	18.1	12.0	24	26.9	23.2	22.6	22.5	－	18.1	18.8
Cr (mg/dL)	0.54	－	0.56	0.48	0.46	0.43	0.41	0.44	0.41	－	0.40	0.47
尿潜血	(－)	－	(2+)	(2+)	(+/-)	(－)	(－)	(－)	(－)	－	(－)	(－)

<自己抗体関連検査> (年月日不明)

抗Jo- 1 抗体：陰性, 抗ARS抗体：陰性

併用薬：耐性乳酸菌製剤 (3), プロチゾラム

5

使用上の注意の改訂について (その279)

平成28年10月18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 血液凝固阻止剤 ワルファリンカリウム

[販 売 名]	ワルファリン錠0.5mg, 同錠 1 mg, 同錠 5 mg, 同顆粒0.2% (エーザイ) 他
[禁 忌]	<u>ミコナゾール (ゲル剤・注射剤) を投与中の患者</u>
[相 互 作 用 (併用禁忌)]	<u>ミコナゾール (ゲル剤・注射剤)</u>

2 主としてカビに作用するもの・その他の化学療法剤

- ① イトラコナゾール
- ② フルコナゾール
- ③ ホスフルコナゾール
- ④ ボリコナゾール

[販 売 名]	① イトリゾールカプセル50, 同内用液 1 %, 同注 1 % [200mg] (ヤンセンファーマ) 他 ② ジフルカンカプセル50mg, 同カプセル100mg, 同ドライシロップ350mg, 同ドライシロップ 1400mg, 同静注液50mg, 同静注液100mg, 同静注液200mg (ファイザー) 他 ③ プロジフ静注液100, 同静注液200, 同静注液400 (ファイザー) ④ ブイフェンド錠50mg, 同錠200mg, 同ドライシロップ2800mg, 同200mg静注用 (ファイザー) 他
[慎重投与]	<u>ワルファリンを投与中の患者</u>
[重要な基本的注意]	<u>本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンプテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。</u>

3 その他の化学療法剤 ミコナゾール (ゲル剤・注射剤)

[販 売 名]	フロリードゲル経口用 2 %, 同F注200mg (持田製薬)
[禁 忌]	<u>ワルファリンカリウムを投与中の患者</u>
[相 互 作 用 (併用禁忌)]	<u>ワルファリンカリウム</u>

4 主としてグラム陽性菌に作用するもの ダプトマイシン

[販 売 名] キュビシン静注用350mg（MSD）

[副作用
(重大な副作用)] 急性汎発性発疹性膿疱症：急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5 抗ウイルス剤 ペラミビル水和物

[販 売 名] ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg，同点滴静注液バイアル150mg（塩野義製薬）

[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，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。

6

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成28年9月末日現在)

◎：平成28年9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
◎	プロダルマブ（遺伝子組換え） ルミセフ皮下注210mgシリンジ	協和発酵キリン（株）	平成28年9月30日
◎	アダリムマブ（遺伝子組換え） ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL、同皮下注40mg シリンジ0.4mL、同皮下注80mg シリンジ0.8mL ^{*1}	アッヴィ（同）	平成28年9月28日
◎	アリピプラゾール エビリファイ錠1mg、同錠3mg、同錠6mg、同錠12mg、 同OD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg、同散1%、 同内用液0.1% ^{*2}	大塚製薬（株）	平成28年9月28日
◎	プロプラノロール塩酸塩 ヘマンジオールシロップ小児用0.375% ^{*3}	マルホ（株）	平成28年9月16日
◎	プロゲステロン ワンクリノン腔用ゲル90mg	メルクセローノ（株）	平成28年9月7日
◎	アリロクマブ（遺伝子組換え） プラルエント皮下注75mgペン、同皮下注150mgペン、同 皮下注75mgシリンジ、同皮下注150mgシリンジ	サノフィ（株）	平成28年9月5日
◎	レボドパ/カルビドパ水和物 デュオドーパ配合経腸用液	アッヴィ（同）	平成28年9月1日
	ラコサミド ビムパット錠50mg、同錠100mg	ユーシーピージャパン（株）	平成28年8月31日
	ピコスルファートナトリウム水和物/酸化マグネシウム/ 無水クエン酸 ピコプレップ配合内用剤	フェリング・ファーマ（株）	平成28年8月31日
	カルフィルゾミブ カイプロリス点滴静注用10mg、同点滴静注用40mg	小野薬品工業（株）	平成28年8月31日
	ニボルマブ（遺伝子組換え） オブジーボ点滴静注20mg、同点滴静注100mg ^{*4}	小野薬品工業（株）	平成28年8月26日
	レミフェンタニル塩酸塩 アルチバ静注用2mg、同静注用5mg ^{*5}	ヤンセンファーマ（株）	平成28年8月26日
	ビガバトリン サブリル散分包500mg	サノフィ（株）	平成28年7月27日

エルビテグラビル/コビススタット/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） コバールトリイ 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	バクスアルタ（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 2 mg	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 2 mg, 同錠 4 mg	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 5 mg, 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） カスマ点滴静注液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 イムブルビカカプセル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 ^{*6}	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 ^{*7}	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) (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)	バクスアルタ (株)	平成28年 5 月 9 日
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		
ルリコナゾール	佐藤製薬 (株)	平成28年 4 月25日
ルコナック爪外用液 5 % ^{*8}		
プロゲステロン	あすか製薬 (株)	平成28年 4 月21日
ルテウム腔用坐剤400mg		
エボロクマブ (遺伝子組換え)	アステラス・アムジェン・バイオフーマ (株)	平成28年 4 月21日
レバーサ皮下注140mgシリンジ, 同皮下注140mgペン		
イバンドロン酸ナトリウム水和物	中外製薬 (株)	平成28年 4 月21日
ボンビバ錠100mg		

- * 1 : 非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎
- * 2 : 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
- * 3 : 乳児血管腫
- * 4 : 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- * 5 : 小児の全身麻酔の維持における鎮痛
- * 6 : がん化学療法に伴う高尿酸血症
- * 7 : 65歳未満の成人における目尻の表情皺
- * 8 : 爪白癬

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生物由来製品等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