

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 259

目次

1. 重要な副作用等に関する情報	3
■ リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム	3
2. 使用上の注意の改訂について（その207） ブロナンセリン他（4件）	8
3. 市販直後調査の対象品目一覧	10
参考1. リン酸オセルタミビル（タミフル）について 〈安全対策調査会（平成21年6月16日開催）における検討結果等の概要〉	13

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）又は厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）からも入手可能です。

平成21年（2009年）7月
厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎

03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755, 2753, 2751

(Fax) 03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム	Ⓢ Ⓢ	平成21年5月29日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介する。	3
2	ブロナンセリン他(4件)		使用上の注意の改訂について(その207)	8
3	市販直後調査対象品目		平成21年7月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	10

Ⓢ：緊急安全性情報の配布 Ⓢ：使用上の注意の改訂 Ⓢ：症例の紹介

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

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

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品や医療機器による副作用、感染症、不具合を知ったときは、直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお、薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として、副作用等を報告することが求められています。

1

重要な副作用等に関する情報

平成21年5月29日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介いたします。

1 リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム

販売名（会社名）	ビジクリア錠（ゼリア新薬工業）
薬効分類等	他に分類されない治療を主目的としない医薬品
効能・効果	大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

【警告】

警告

重篤な事象として、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれることがある。このような事象が発現した場合には、永続的な腎機能障害に至ることが多く、また、長期にわたり透析が必要となることもあるため、予め十分な問診・観察を行い、以下の高リスクに該当する患者への投与は、慎重に行うこと。

- ・ 高齢者
- ・ 循環血液量の減少、腎疾患、活動期の大腸炎のある患者
- ・ 腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬、NSAIDs等）を使用している患者

本剤の投与により重篤な不整脈やけいれん等の有害事象が発生するおそれがあるので本剤の適用に際しては、以下の点について予め十分確認してから投与すること（「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。

- ・ 心疾患、腎疾患、電解質異常（脱水、又は利尿剤使用に伴う二次性電解質異常など）を疑わせる所見のないこと
- ・ 電解質濃度に影響を及ぼし得る薬剤を服用中でないこと
- ・ QT延長をきたすおそれのある薬剤を服用中でないこと
- ・ 血清電解質濃度が正常値であること

[禁忌]

腹水を伴う疾患を合併する患者〔リン酸ナトリウムの過度の吸収を促すおそれがある。〕
胃腸管閉塞症又は胃腸管閉塞症の疑いのある患者〔腸管穿孔を起こすおそれがある。また、リン酸ナトリウムの過度の吸収を促すおそれがある。〕
重篤な腎機能障害、急性リン酸腎症の患者〔腎機能障害、急性リン酸腎症を悪化させることがある。〕

[慎重投与]

腎機能障害のある患者〔リン酸又はナトリウムの排泄が遅延し、副作用が発現するおそれがある。〕

高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

[重要な基本的注意]

飲水について注意すること。

・本剤を服用する際の飲水について

本剤の用法を超えた大量の水を摂取することにより、低ナトリウム血症を発現し、低ナトリウム血症に関連したけいれん、意識喪失が引き起こされるおそれがある。

また、飲水量が不十分な場合、他の有効な下剤と同様、過度の体液喪失から循環血液量減少をきたすことがある。飲水量が不十分、嘔吐又は利尿剤の使用により脱水が増悪する場合がある。

・検査前日から本剤服用前及び本剤服用後の飲水について

大腸内視鏡検査の前処置により、脱水状態があらわれることがあるので、検査前日から本剤服用前及び本剤服用後は適度に水分摂取させること。

急性腎不全、急性リン酸腎症

本剤服用後に、重篤な急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれたとの報告がある。大腸内視鏡検査実施後においても、腎機能低下を疑わせる所見（浮腫、尿量減少、持続する全身倦怠感等）があらわれた場合には、速やかに受診するよう指導すること。

[副作用
(重大な副作用)]

急性腎不全、急性リン酸腎症：重篤な事象として、急性腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）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、適切な処置を行うこと。

[高齢者への投与]

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、十分観察しながら慎重に投与すること。臨床試験では、「心電図異常及び心臓障害」の発現頻度が高齢者では21.1%（15/71例）と、非高齢者の11.2%（53/474例）と比較して高い傾向が認められている。特に、リン酸ナトリウムは大部分が腎により排泄されるため、腎機能低下患者に投与した場合には、副作用が発現する可能性が高くなる。高齢者では腎機能等が低下していることが多く、電解質異常が起りやすいことから、本剤投与前に腎機能及び血清電解質の検査を実施することが望ましい。また、めまい、ふらつき、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。高齢者において、まれではあるが急性腎不全等の重篤な腎疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

<参考>

直近約2年間（平成19年6月～平成21年4月14日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・急性腎不全等の重篤な腎機能障害：13例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約5万4000人（平成20年4月～平成21年3月）

販売開始：平成19年 6 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 50代	大腸内視鏡検査の前処置 (クローン病、骨粗鬆症、慢性胃炎、逆流性食道炎、癒着性イレウス、アレルギー性鼻炎)	50錠 1日間	<p>急性尿細管壊死</p> <p>既往歴：虫垂炎、大腸炎、喘息、クローン病、スウィート症候群、イレウス</p> <p>投与4日前 クローン病の消化管・全身精査目的で入院。血液検査にて、特に異常は認められず。</p> <p>投与1日前 大腸内視鏡検査の前処置として、ピコスルファートナトリウム水和物5mg服用。</p> <p>投与日 大腸内視鏡検査の前処置のために本剤の服用を開始。</p> <p>投与2時間30分後 本剤の服用を完了。</p> <p>投与4時間後 大腸内視鏡検査を実施。 クローン病の活動性病変は認められなかった。また、皮膚、関節、眼などの腸管外合併症も認められなかった。 夕方より気分不快感、冷感、チアノーゼが出現。その後、安静にて改善傾向であったが、全身倦怠感は持続。</p> <p>投与3日後 気分不快感、冷感、チアノーゼ、全身倦怠感は軽快したが、体温38.2℃と発熱を認め、血液検査にて白血球数9270/mm³、CRP0.61mg/dL、クレアチニン2.87mg/dL、BUN45mg/dLと上昇を認めた。感冒様症状に対して、総合感冒薬、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物300mg、発熱に対してロキソプロフェンナトリウム水和物60mgの投与開始。</p> <p>投与4日後 尿中β₂-MG1060μg/L、尿中NAG15.2U/Lと上昇を認め、薬剤性尿細管壊死による急性腎不全が疑われた。</p> <p>投与6日後 腎臓・リウマチ内科を紹介受診。薬剤性尿細管壊死による急性腎不全と診断された。総合感冒薬、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物の投与を中止し、治療としてプレドニゾン20mgの内服を開始。</p> <p>投与14日後 改善傾向を認め、プレドニゾン10mgに減量。</p> <p>投与15日後 4週間後に外来にてフォローすることとし、退院とした。</p> <p>投与41日後 血液検査及びDLSTを施行。結果は陰性であった。 更に改善傾向と考え、プレドニゾン7.5mgに減量。</p> <p>投与69日後 BUN25mg/dL、クレアチニン1.12mg/dL。プレドニゾン5mgに減量。</p> <p>投与97日後 BUN32mg/dL、クレアチニン1.11mg/dL。プレドニゾン4mgに減量。</p> <p>投与125日後 BUN23mg/dL、クレアチニン1.18mg/dL。プレドニゾンの投与を終了。</p> <p>投与181日後 特に処置なく、BUN24mg/dL、クレアチニン1.14mg/dL。プレドニゾン終了後の経過良好のため、回復と判断。</p>

臨床検査値

	投与 4日前	投与 3日後	投与 4日後	投与 6日後	投与 10日後	投与 13日後	投与 41日後	投与 69日後	投与 97日後	投与 125日後	投与 181日後
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	488	485	—	488	507	487	455	434	425	428	440
ヘモグロビン (g/dL)	13.4	13.2	—	13.1	14.1	13.5	12.4	11.8	12.0	12.0	12.1
ヘマトクリット (%)	42.4	41.3	—	41.3	42.8	41.0	38.7	37.2	37.4	37.9	39.2
白血球数 (/mm ³)	6450	9270	—	10220	10220	7930	7960	6670	7910	6200	6460
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	31.4	31.7	—	35.2	41.9	—	—	—	—	—	—
UA (mg/dL)	5.5	8.7	—	7.7	5.9	6.5	6.4	6.8	6.2	6.2	6.2
BUN (mg/dL)	16	45	—	39	36	31	30	25	32	23	24
クレアチニン (mg/dL)	0.73	2.87	—	2.54	1.85	1.49	1.25	1.12	1.11	1.18	1.14
尿蛋白	(±)	(±)	(+)	(±)	(±)	(-)	(+)	(-)	(±)	(-)	(-)
尿糖	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
尿ウロビリノーゲン	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
尿中β ₂ -MG (μg/L)	—	—	1060	—	862	812	4400	516	68	308	240
尿中NAG (U/L)	—	—	15.2	—	—	—	—	—	—	—	—
Na (mEq/L)	141	140	—	139	142	140	139	140	140	140	143
K (mEq/L)	3.5	3.4	—	3.6	3.9	3.9	4.0	3.7	3.9	4.3	4.5
Cl (mEq/L)	106	106	—	106	109	108	106	109	104	105	106
P (mg/dL)	4.1	4.0	—	2.8	3.4	3.0	3.8	3.6	4.0	4.6	4.2
Ca (mg/dL)	9.2	8.8	—	8.9	8.7	8.2	8.9	8.5	9.0	9.4	9.2
CRP (mg/dL)	0.04	0.61	—	3.18	0.30	0.08	0.03	0.04	0.05	0.03	0.04
体温 (°C)	37.0	38.2	38.2	37.2	36.8	36.8	—	—	—	—	—

併用薬：コルヒチン，サラゾスルファピリジン，シクロスポリン，ラニチジン塩酸塩，イルソグラジンマレイン酸塩，大建中湯，耐性乳酸菌製剤，アレンドロン酸ナトリウム水和物，フェキソフェナジン塩酸塩，ジメチコン，ピコスルファートナトリウム水和物

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 80代	大腸内視鏡検査の前処置 (大腸憩室， 高血圧，胃潰瘍)	50錠 1日間	<p>急性腎不全</p> <p>既往歴：急性肝炎，白内障，大腸憩室，高血圧，胃潰瘍 投与約6年前 胃潰瘍と高血圧に対して，シメチジン，アムロジピンベシル酸塩にて治療を開始。</p> <p>投 与 前 大腸ポリープのフォローとして大腸内視鏡検査を予定。 本剤投与前，特に異常なし。体重68.1kg。</p> <p>投 与 日 大腸内視鏡検査の前処置として本剤の服用を開始。 投与5時間後 大腸内視鏡検査を施行。 翌日以降の排便回数・量は少なかった。</p> <p>投与5日後 顔面，下腿肢浮腫を自覚。 投与9日後 浮腫を主訴に来院。精査にてクレアチニン6.3mg/dLと高値。尿沈渣異常なし。体重73kgまで増加。 同日，腎臓内科入院。腹部エコー上，両腎やや腫大。左腎に2箇所，5mm石灰化（又は結石）あり。急性腎不全と診断。入院時，全身浮腫，代謝性アシドーシスを合併。代謝性アシドーシスに対し，炭酸水素ナトリウム3g（6日間）の内服を開始。 高血圧薬をアムロジピンベシル酸塩の錠剤からOD錠へ変更。</p> <p>投与10日後 全身浮腫に対し，利尿剤としてフロセミド40mgの投与を開始。</p> <p>投与11日後 多尿となり，フロセミドの投与を終了。 投与13日後 体重が68kgに戻り，補液として開始液500mLを投与。 投与14日後 補液として開始液1000mLを投与。炭酸水素ナトリウムの</p>

投与を終了。
 投与15日後 補液として開始液1000mLを投与。
 以後、補液等の処置はなし。
 投与22日後 血液検査にて、クレアチニン2.6mg/dL。
 投与23日後 クレアチニン値が改善傾向となったことから退院。その後、外来による経過観察とした。
 投与91日後 血液検査にて、クレアチニン2.5mg/dL。

臨床検査値

	投与 762日前	投与 9日後	投与 11日後	投与 13日後	投与 15日後	投与 19日後	投与 22日後	投与 28日後	投与 56日後	投与 91日後
BUN (mg/dL)	17	66	69	72	60	50	44	43	40	38
クレアチニン (mg/dL)	0.7	6.3	6.2	5.2	3.9	3.0	2.6	2.3	2.2	2.5
UA (mg/dL)	7.6	9.0	9.5	10.2	9.2	9.1	9.0	9.5	9.4	10.0
Na (mEq/L)	143	140	138	138	135	130	130	137	139	142
K (mEq/L)	4.4	4.0	4.1	4.1	4.0	3.8	4.1	4.7	4.3	4.1
Cl (mEq/L)	107	109	103	100	97	93	93	101	104	105
Ca (mg/dL)	—	9.0	9.5	9.7	9.6	9.6	9.6	10.1	9.5	9.7
P (mg/dL)	—	6.2	5.9	5.3	4.6	3.8	4.0	3.9	3.7	3.2
Mg (mg/dL)	—	—	2.1	2.1	1.9	—	—	—	—	—
尿中 β_2 -MG (μ g/L)	—	4343.9	—	—	2283.6	—	123.5	1024.5	2870.2	4914.6
尿中 β_2 -MG/Cre (mg/g·Cr)	—	12.9	—	—	5.0	—	0.4	3.8	10.0	28.7
尿中NAG (U/L)	—	5.5	—	—	6.6	—	4.4	3.1	3.2	3.2
尿中NAG/Cre (U/g·Cr)	—	16.1	—	—	14.6	—	14.3	11.4	11.1	18.7
Ccr (mL/min)	—	—	12	—	—	—	—	—	—	—
尿量 (mL/日)	—	—	1900	2500	3500	2600	3600	—	—	—

併用薬：シメチジン，アムロジピンベシル酸塩

2

使用上の注意の改訂について (その207)

平成21年5月29日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「1 重要な副作用等に関する情報」で紹介したものを除く。）について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

〈精神神経用剤〉

1 プロナンセリン

[販売名] ロナセン散2%，同錠2mg，同錠4mg（大日本住友製薬）

[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するなど適切な処置を行うこと。

〈他に分類されない代謝性医薬品〉

2 エタネルセプト（遺伝子組換え）

[販売名] エンブレル皮下注用25mg，同皮下注25mgシリンジ0.5mL（ワイス）

[副作用
(重大な副作用)] 心不全：心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，投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

〈抗腫瘍性抗生物質製剤〉

3 アムルビシン塩酸塩

[販売名] カルセド注射用20mg，同注射用50mg（大日本住友製薬）

[警告]

警告

本剤の使用にあたっては，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与を開始すること。

間質性肺炎があらわれ，死亡に至った例が報告されているので，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。

本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髓機能抑制に起因する重篤な感染症（敗血症，肺炎等）の発現による死亡例が報告されているので，投与中に感染徴候に十分留意し，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。

本剤は，緊急時に十分に措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで，本剤が適切と判断される患者にのみ投与すること。

[慎重投与] 間質性肺炎又は肺線維症の患者

[重要な基本的注意]

感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

本剤投与開始前に、胸部X線及び胸部CTの検査で間質性肺炎等の有無を確認し、投与の可否を慎重に判断すること。また投与後は臨床症状（呼吸状態、咳及び発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査等を行い、間質性肺炎の発現に十分注意すること。

[高齢者への投与]

本剤の動物における主要消失経路は胆汁排泄及び代謝であり、またヒトにおいても尿中排泄率が低いことから、本剤の消失には肝臓の寄与が大きいと考えられる。高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多いため消失が遅れ高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。骨髄機能抑制等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意すること。

4 <その他の腫瘍用薬> エルロチニブ塩酸塩

[販売名]

タルセバ錠25mg, 同錠100mg, 同錠150mg (中外製薬)

[慎重投与]

消化管潰瘍、腸管憩室のある患者又はその既往歴のある患者

[重要な基本的注意]

本剤の投与により、間質性肺疾患、発疹、下痢、角膜穿孔、角膜潰瘍等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

[副作用
(重大な副作用)]

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)、多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚障害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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

消化管穿孔：消化管穿孔があらわれることがあるので、消化管穿孔の初期症状として腹痛等の異常が認められた場合には、腹部X線、CT等の検査を実施し、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

角膜穿孔、角膜潰瘍：角膜穿孔、角膜潰瘍があらわれることがあるので、眼痛等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5 <その他の生物学的製剤> ペグインターフェロンアルファ-2a (遺伝子組換え)

[販売名]

ペガシス皮下注90 μ g, 同皮下注180 μ g (中外製薬)

[副作用
(重大な副作用)]

<本剤単独の場合>

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少 (2,000/ μ L未満)、血小板減少 (50,000/ μ L未満)、貧血：定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。本剤の減量、中止については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。

3

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成21年7月1日現在)

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
ヒトチロトロピン アルファ (遺伝子組換え) タイロゲン筋注用0.9mg	佐藤製薬 (株)	平成21年1月13日
エトラビリン インテレンス錠100mg	ヤンセンファーマ (株)	平成21年1月19日
サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル アドエア100ディスカス* ¹	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年1月21日
サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル アドエア250ディスカス* ²	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年1月21日
ガニレリクス酢酸塩 ガニレスト皮下注0.25mgシリンジ	シュERING・プラウ (株)	平成21年1月22日
マラビロク シーエルセントリ錠150mg	ファイザー (株)	平成21年1月22日
ダサチニブ水和物 スプリセル錠20mg, 同錠50mg	ブリistol・マイヤーズ (株)	平成21年2月2日
エストラジオール・酢酸ノルエチステロン メノエイドコンビパッチ	あすか製薬 (株)	平成21年2月5日
サリドマイド サレドカプセル100	藤本製薬 (株)	平成21年2月6日
ニロチニブ塩酸塩水和物 タシグナカプセル200mg	ノバルティスファーマ (株)	平成21年2月16日
エストラジオール・レボノルゲストレル ウェールナラ配合錠	バイエル薬品 (株)	平成21年2月17日
A型ボツリヌス毒素 ボトックスビスタ注用50単位	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年2月23日
エノキサパリンナトリウム クレキサン皮下注キット2000IU* ³	サノフィ・アベンティス (株)	平成21年2月23日

炭酸ランタン水和物 ホスレノールチュアブル錠250mg, 同チュアブル錠500mg	バイエル薬品 (株)	平成21年 3月11日
オマリズマブ (遺伝子組換え) ゾレア皮下注用	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3月13日
カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド エカード配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業 (株)	平成21年 3月13日
ゾニサミド トレリーフ錠25mg	大日本住友製薬 (株)	平成21年 3月13日
バルサルタン・ヒドロクロロチアジド コディオ配合錠MD, 同配合錠EX	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3月13日
ラニズマブ (遺伝子組換え) ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3月13日
ナルフラフィン塩酸塩 レミッチカプセル2.5μg	東レ (株)	平成21年 3月24日
アジスロマイシン水和物 ジスロマックSR成人用ドライシロップ 2g	ファイザー (株)	平成21年 4月 6日
サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル アドエア50エア-120吸入用	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年 4月 6日
ミノドロン酸水和物 ボノテオ錠 1mg	アステラス製薬 (株)	平成21年 4月 7日
ミノドロン酸水和物 リカルボン錠 1mg	小野薬品工業 (株)	平成21年 4月 7日
セチリジン塩酸塩 ジルテックドライシロップ1.25%, 同錠 5* ¹	ユーシービージャパン (株)	平成21年 4月22日
ソマトロピン (遺伝子組換え) ノルディトロピンS注 5mg, 同S注10mg, ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg, 同注10mg, 同注15mg* ⁴	ノボノルディスクファーマ (株)	平成21年 4月22日
ドキシソルピシン塩酸塩 ドキシル注20mg* ⁵	ヤンセンファーマ (株)	平成21年 4月22日
塩化ナトリウム・塩化カリウム・炭酸水素ナトリウム・無水 硫酸ナトリウム ニフレック内用* ⁶	味の素 (株)	平成21年 4月22日
モサプリドクエン酸塩 ガスモチン錠2.5mg, 同錠 5mg, 同散* ⁷	大日本住友製薬 (株)	平成21年 4月22日
ソラフェニブトシル酸塩 ネクサバル錠200mg* ⁸	バイエル薬品 (株)	平成21年 5月20日
バルガンシクロピル塩酸塩 バリキサ錠450mg* ⁹	田辺三菱製薬 (株)	平成21年 5月20日
ペメトレキセドナトリウム水和物 アリムタ注射用500mg* ¹⁰	日本イーライリリー (株)	平成21年 5月20日
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン ジェービックV	(財) 阪大微生物病研究会	平成21年 6月 2日

アトモキセチン塩酸塩		
ストラテラカプセル 5 mg, 同カプセル10mg, 同カプセル25mg	日本イーライリリー (株)	平成21年 6 月19日
フルチカゾンフランカルボン酸エステル アラミスト点鼻液27.5 μ g56噴霧用	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年 6 月19日
ラパチニブトシル酸塩水和物 タイケルブ錠250mg	グラクソ・スミスクライン (株)	平成21年 6 月19日
テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド ミコンビ配合錠AP, 同配合錠BP	日本ベーリンガーインゲルハイム (株)	平成21年 6 月23日
リスベリドン		
リスバダール コンスタ筋注用25mg, 同筋注用37.5mg, 同筋注用50mg	ヤンセンファーマ (株)	平成21年 6 月23日
インスリン グルリジン (遺伝子組換え) アピドラ注カート, 同注ソロスター, 同注100単位/mL	サノフィ・アベンティス (株)	平成21年 6 月24日

- * 1 : 用法追加された「小児」
- * 2 : 効能追加された「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」
- * 3 : 効能追加された「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」
- * 4 : 効能追加された「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」
- * 5 : 効能追加された「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」
- * 6 : 効能追加された「バリウム注腸X線造影検査の前処置における腸管内容物の排除」
- * 7 : 効能追加された「経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸X線造影検査前処置の補助」
- * 8 : 効能追加された「切除不能な肝細胞癌」
- * 9 : 効能追加された「次におけるサイトメガロウイルス感染症 後天性免疫不全症候群, 臓器移植（造血幹細胞移植も含む）, 悪性腫瘍」
- * 10 : 効能追加された「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」

参考1. リン酸オセルタミビル（タミフル）について

〈安全対策調査会（平成21年6月16日開催）における検討結果等の概要〉

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（平成21年6月16日開催）における「リン酸オセルタミビル（タミフル）について」の検討結果等の概要を紹介します。なお、検討結果等の「全文」及び当該調査会の資料は、厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）に掲載していますので、そちらも併せて御参照ください。

平成21年6月16日
〔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〕

リン酸オセルタミビル（タミフル）について

当調査会は、リン酸オセルタミビル（タミフル）の服用と異常な行動及び突然死との関係について検討を行うため、平成19年4月4日、6月16日、11月11日及び12月25日に会議を行った。

平成19年6月16日にはタミフルの安全性について希望団体等からの意見陳述の聴取を行った。また、平成19年6月16日、11月11日及び12月25日にはリン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（基礎WG）及びリン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床WG）から調査検討の状況について報告を受け、検討を進めてきた（注1）。

（注1）タミフルの安全対策の経緯等については、別添「参考資料」参照

本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGにおける調査検討の結果について、それぞれ別添1及び別添2のとおり報告を受け、検討を行った。タミフルの服用と異常な行動及び突然死との関係についての当調査会の検討結果等は、下記のとおりである。

〈編注：下線の各別添資料については、

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-5a.pdf>（別添「参考資料」）

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-5b.pdf>（別添1）

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0616-5c.pdf>（別添2）

に掲載していますので、そちらを御参照ください。〉

記

- 本日、当調査会は、基礎WG及び臨床WGから非臨床試験（動物実験等）、臨床試験、疫学調査等の調査検討の結果について報告を受けた。
- タミフルがインフルエンザに伴う異常行動のリスクを高めるかどうかについては、廣田班疫学調査の解析においては、重篤な異常行動（事故につながったりする可能性がある異常行動等）を起こした10代の患者に限定して解析すると、タミフル服用者と非服用者の間に統計的な有意差はなかった。なお、解析方法の妥当性に関して疫学及び統計学それぞれの専門家から異なる意見があり、データの収集、分析に関わるさまざまな調査の限界を踏まえると廣田班疫学調査の解析結果のみで、タミフルと異常な行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難であると判断された。
- 報告を受けた2つの疫学調査（岡部班疫学調査及び廣田班疫学調査）の解析により、タミフル服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが、より明確となった。
当調査会は、このようなことや、平成19年3月以降の予防的な安全対策（注2）により、それ以後、タミフルの副作用報告において10代の転落・飛び降りによる死亡等の重篤な事例が報告されていないことから、安全対策については一定の効果が認

められる一方、これまでに得られた調査結果において10代の予防的な安全対策を変更する積極的な根拠が得られているという認識ではないため、現在の安全対策を継続することが適当と判断した。

- 以上を踏まえ、タミフルについて現在講じられている措置（注2）は、現在も妥当であり、引き続き医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当であると同時に、他の抗インフルエンザウイルス薬についても、同様に異常行動等に関する注意喚起を継続することが適当であると考えます。

なお、現在のタミフルの使用上の注意においても、10代のインフルエンザ患者のうち、合併症、既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することを妨げるものではない趣旨であることが理解されるよう、国は平易に説明するよう努めるべきである。また、新型インフルエンザ対策において、リスク・ベネフィットを考慮して、どのような状況でタミフル等が使用されるべきかについては、関係学会及び専門委員会等において専門的な立場から助言等をお願いしたい。

（注2）平成19年3月20日の緊急安全性情報：

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

- タミフルの服用と突然死との因果関係については、非臨床試験（動物実験等）、臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）等の結果からみて、それを肯定する根拠は示されていないと考えられた。

【非臨床試験（動物実験等）の概要】

バインディング・アッセイの結果については、臨床用量投与時に推定されるタミフルの未変化体（OP）及び活性代謝物（OC）の脳中濃度では、トランスポーターの欠損や代謝阻害があったとしても、多くの中枢性の受容体やイオンチャネル系への影響を及ぼす可能性は低いとされた。

マウスのジャンピング行動の誘発に関する報告については、本剤による直接作用ではないこと、これら現象とOPの作用機序との関連性が不明確であること、また、投与量が高いことから、ヒトでの精神神経症状・異常行動との関連性について一定の判断をしうる知見とするには不十分であり、引き続き関連研究を注視すべきと考えられるとされた。

マウスへの腹腔内投与による体温低下の報告については、他の作用との関連は不明であるが、体温に関わる脳幹等への薬理作用が示唆され、引き続き関連研究を注視すべきと考えられるとされた。ただし、ウサギプルキンエ線維活動電位試験結果の再解析等からは、オセルタミビルが突然死に結びつくような循環器系への影響を有することを示唆する結果は得られなかった。

【臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）の概要】

いわゆる夜間心電図試験において、タミフルの投与により心電図上問題となる影響は認められなかった。

- 厚生労働省等は、引き続き、タミフルの服用と異常な行動等との因果関係についての情報収集に努め、必要な対応を行うべきである。