

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. **305**

目次

| | |
|-----------------------------------------|----|
| 1. ヒドロキシエチルデンプン含有製剤による腎機能障害等 について | 3 |
| 2. 妊娠と薬情報センター事業について | 7 |
| 3. 重要な副作用等に関する情報 | 12 |
| 1 アログリプチン安息香酸塩含有製剤 | 12 |
| 2 バルサルタン含有製剤 | 14 |
| 3 ビルダグリプチン | 17 |
| 4 黄連解毒湯，加味逍遙散，辛夷清肺湯 | 18 |
| 4. 使用上の注意の改訂について（その249） イソフルラン他（13件） | 21 |
| 5. 市販直後調査の対象品目一覧 | 26 |

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、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/>) から入手可能です。

平成25年（2013年）9月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎

03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755, 2753, 2751

(Fax) 03-3508-4364

【情報の概要】

| No. | 医薬品等 | 対策 | 情報の概要 | 頁 |
|-----|-------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | ヒドロキシエチルデンプン含有製剤による腎機能障害等について | ㊦ | 血液代用剤ヒドロキシエチルデンプン含有製剤について、国内外の副作用の発現状況、海外における対応状況及び関連文献等を評価し、平成25年9月17日に、製造販売業者に対して、重症敗血症患者等の重症患者管理における本剤投与に関する注意喚起や、腎機能障害についての注意喚起等を追記するよう使用上の注意の改訂を指示したので、その内容等について紹介する。 | 3 |
| 2 | 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、本年度新たな病院の協力を得て体制を強化したので、本事業の概要、現状について併せて紹介します。 | 7 |
| 3 | アログリップチン安息香酸塩含有製剤他（3件） | ㊦ ㊧ | 平成25年8月6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。 | 12 |
| 4 | イソフルラン他（13件） | | 使用上の注意の改訂について（その249） | 21 |
| 5 | 市販直後調査対象品目 | | 平成25年9月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。 | 26 |

㊦：緊急安全性情報の配布 ㊧：使用上の注意の改訂 ㊨：症例の紹介

**PMDA メディナビ（医薬品医療機器情報配信サービス） を
ご活用ください。**

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

本サービスの詳細はこちらをご覧ください。→ <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者は、医薬品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

ヒドロキシエチルデンプン含有製剤 による腎機能障害等について

| | 成分名 | 販売名（会社名） |
|-----------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 成分名 販売名（会社名） | ①ヒドロキシエチルデンプン70000 ②ヒドロキシエチルデンプン130000 | ①ヘスパンダー輸液，サリンヘス輸液6%（フレゼニウス カービ ジャパン） ②ボルベン輸液6%（フレゼニウス カービ ジャパン） |
| 薬効分類等 | 血液代用剤 | |
| 効能・効果 | ①各科領域における出血多量の場合，体外循環における血液希釈液 ②循環血液量の維持 | |

1. はじめに

ヒドロキシエチルデンプン含有製剤（以下「HES製剤」という。）は，膠質浸透圧作用に基づく血漿増量作用をもつ血液代用剤です。本邦においてはヒドロキシエチルデンプン70000（平均分子量70000Da，以下「HES 70/0.5」という。）が昭和49年（1974年）より発売されており，平成25年3月には新たにヒドロキシエチルデンプン130000（平均分子量130000Da，以下「HES 130/0.4」という。）が承認されました（平成25年9月現在，未発売）。

平成25年6月に，欧州医薬品庁（EMA）の医薬品安全監視リスク評価委員会（PRAC）より，HES製剤の安全性に関する問題が示された海外臨床試験¹⁻³⁾の結果を根拠としてHES製剤の販売承認停止勧告が発表されました⁴⁾。この勧告を契機として，各国でHES製剤の安全対策措置の見直しが行われています。本邦においても，HES製剤に関する国内外の副作用の発現状況，海外における対応状況や関連文献等を評価し，厚生労働省は平成25年9月に，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ご紹介します。

2. 海外における状況

PRACによる販売停止勧告の根拠となった臨床試験¹⁻³⁾では，重症敗血症患者及びICU入室患者に対しHES 130/0.4を含むHES製剤を投与した場合，リンゲル液や生理食塩液を投与した場合に比べて腎代替療法や死亡に至るリスクが有意に高かったとの結果が示されました。また，この臨床試験結果を裏付けるメタ解析の論文が，本邦におけるHES 130/0.4の承認後に複数報告されています⁵⁻⁶⁾。米国食品医

薬品局（FDA）は、これら臨床試験結果の状況を踏まえ、平成25年6月に添付文書のBoxed Warning（警告）の項に敗血症及び腎機能障害のある患者ではHES製剤を使用しない旨を追記しました⁷⁾。なお、HES 70/0.5は日本国内のみの発売であることから、PRACによる販売停止勧告の根拠となった臨床試験において使用されていません。

また、海外では、HES 130/0.4において因果関係の否定できない重篤な腎機能障害の症例が複数報告されています。

3. 国内における状況

(1) HES 70/0.5

本年9月現在、国内において販売されているのはHES 70/0.5のみであり、承認された効能・効果は「各科領域における出血多量の場合」及び「体外循環における血液希釈液」とされていることから、重症敗血症等の重症患者管理における出血を伴わない相対的な循環血液量低下への投与は想定されません。また、国内において、重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下に投与され、腎機能障害又は死亡に至った症例は報告されていません。しかしながら、海外臨床試験の結果等を踏まえ、平成25年7月に製造販売業者より添付文書の効能・効果等を十分に確認し、重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下への使用はしないよう、適正使用のお願いが発出されました⁸⁾。

(2) HES 130/0.4

HES 130/0.4については、HES 70/0.5とは異なり、国内では発売前であるものの、承認された効能・効果は、「循環血液量の維持」であることから、重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下への投与が想定されます。本剤の承認審査は、欧州での販売停止勧告が出される前に行われておりますが、国内での待機的手術患者を対象とした臨床試験において腎機能に関連した安全性に関する問題点は示唆されておらず、欧州の販売停止勧告の根拠となった海外臨床試験も含めて検討され、承認されています。なお、承認時の添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に当該海外臨床試験の結果が記載されています。

4. 検討結果と安全対策について

PRACによるHES製剤の販売停止勧告を受けて、海外臨床試験、承認後に報告されたメタ解析を含む関連文献、国内外での腎機能障害の症例報告の状況、及び代用血漿としての臨床的意義等を踏まえて国内での安全対策の必要性について医薬品医療機器総合機構は検討を行いました。

その結果、HES130/0.4においては、やむを得ない状況における重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下への使用の可能性を残すことが適切と考えられることから、「警告」欄を新設し、重症敗血症等の重症患者管理における本剤投与に関して、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与するよう注意を追記し、「重大な副作用」の項に、腎機能障害を追記するなどの改訂を行うことが適切と判断しました。

一方、HES70/0.5においては、承認された効能・効果からは重症敗血症等の重症患者管理における出血を伴わない相対的な循環血液量低下への投与は想定されないことから、「効能・効果に関連する使用上の注意」欄を新設するなど、更なる注意喚起を行うことが適切と判断しました。

以上の検討に基づき、厚生労働省は平成25年9月17日に、製造販売業者に対し使用上の注意の改訂を指示しました。現在の添付文書には下表のとおり重症敗血症等関連の注意が記載されています。医療関係者においても、適正使用の推進を通じた安全確保にご協力をお願いします。

■ヒドロキシエチルデンプン70000の添付文書における重症敗血症等関連の注意（平成25年9月）

| | |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [効能・効果に関連する使用上の注意] | 重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下には使用しないこと（「その他の注意」の項参照）。 |
| [重大な副作用（類薬）] | 腎機能障害 ：類薬（分子量及び置換度等の異なるHES製剤）において、急性腎不全等の腎機能障害があらわれるとの報告があるので、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。 |
| [その他の注意] | <p>海外臨床試験において、重症敗血症患者にHES製剤^{注)}を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後90日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。また、敗血症患者を含むICUの入院患者にHES製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後90日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。</p> <p>海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理にHES製剤^{注)}を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある。</p> <p>注) 本剤とは分子量及び置換度等の異なるもの。</p> |

■ヒドロキシエチルデンプン130000の添付文書における重症敗血症等関連の注意（平成25年9月）

| | |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>[警告]</p> | <p style="text-align: center;">警告</p> <p>重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること（「その他の注意」の項参照）。</p> |
| <p>[重要な基本的注意]</p> | <p>急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるので、腎機能を定期的に観察すること。</p> |
| <p>[重大な副作用]</p> | <p>腎機能障害：急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるので、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。</p> |
| <p>[その他の注意]</p> | <p>海外臨床試験において、重症敗血症患者にHES製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後90日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。また、敗血症患者を含むICUの入院患者にHES製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後90日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある（「警告」の項参照）。</p> <p>海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理にHES製剤を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある。</p> |

〈参考文献〉

- 1) Perner, A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in sever sepsis. N Engl J Med 2012 ; 367(2): 124-134.
- 2) Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in sever sepsis. N Engl J Med, 2008 ; 358(2): 125-139.
- 3) Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012 ; 367(20): 1901-1911.
- 4) European Medical Agency:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 5) Zarychanski, R. et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation. JAMA 2013 ; 309(7): 678-724.
- 6) Perel, P. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; Issue 2.
- 7) U.S. Food and Drug Administration:
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>
- 8) http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201307_2.pdf

2

妊娠と薬情報センター事業について

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」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合わせて行っており、医薬品医療機器等安全性情報No.268及びNo.279でご紹介しているところです。

- ・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

2. 現在の状況

(1) 相談状況

これまで、服薬による胎児への影響を心配する妊婦又は妊娠を希望する女性に対し、主治医を通じた相談、センター又は協力医療機関での対面による相談及びセンターでの電話相談を実施しており、平成24年度は2,386件の相談に応じました。

また、センターでは授乳期間中の医薬品の使用について情報を提供しています。母乳の重要性や医薬品使用のリスクについての考え方を説明するとともに、「安全に使用できると思われる薬」「授乳中の治療に適さないと判断される薬」の表を作成し、ホームページ上に掲載しています。これらは、国内外の様々な最新の医学的研究報告に基づいて作られています。

- ・授乳とお薬：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/index.html>

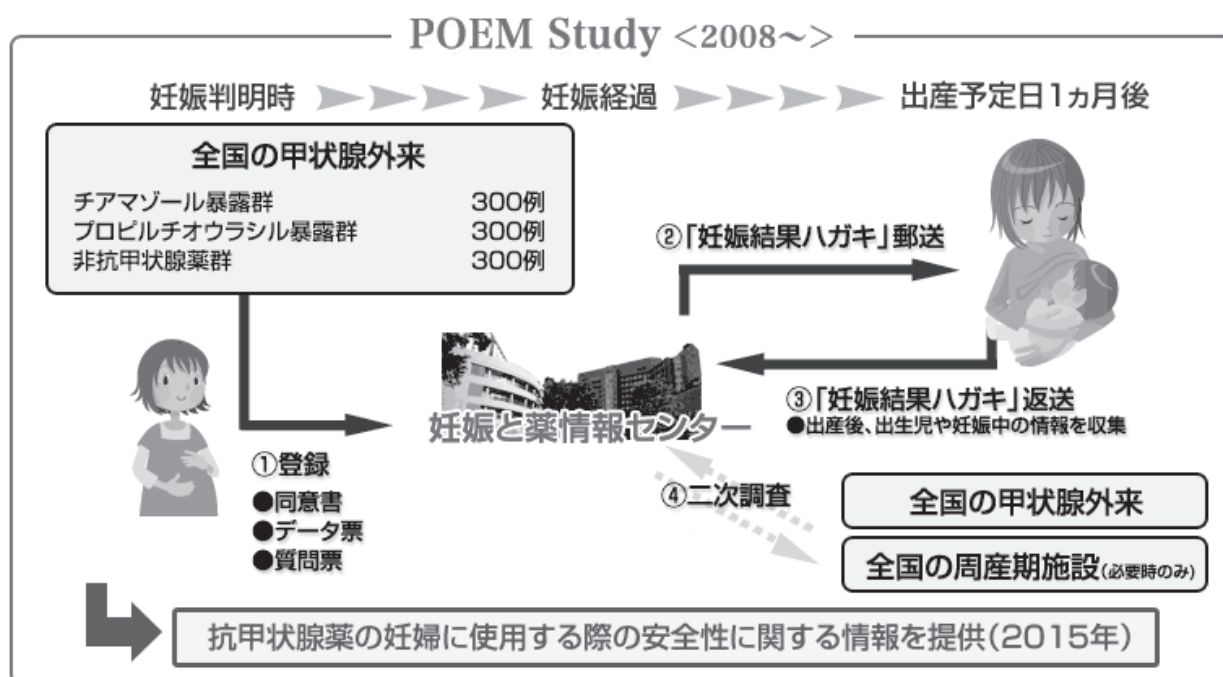
(2) リウマチ治療薬と妊娠に関する調査

調査業務の一環として相談者から出産後の情報を提供していただく出生児に関する調査（妊娠結果調査）を行っておりますが、平成24年6月からは、新たにリウマチ治療薬を使用した妊婦の症例の登録調査（妊娠結果調査）を実施しています。これは、リウマチ治療薬を使用している妊婦に、服薬状況や出産後の出生児に関する情報を提供していただき、妊娠中に妊婦が使用したリウマチ治療薬が出生児に及ぼす影響に関する情報を効率的に集積し、評価し、今後妊娠中にリウマチ治療薬を適切に使用するための調査です。また、ご協力いただいた患者さんの妊娠・授乳中の薬のご相談も承っています。

(3) 抗甲状腺薬と妊娠に関する調査

平成20年1月から、センターと全国の甲状腺専門医などが中心となり、妊婦の協力を得て、「妊娠初期に投与された抗甲状腺薬の妊娠結果に与える影響に関する前向き研究（Pregnancy Outcomes of Exposure to Methimazole Study: POEM Study）」を実施しています。本研究は、バセドウ病の治療に使用される抗甲状腺薬チアマゾール（MMI）について、MMI奇形症候群（MMI曝露と関連の疑われている先天異常）の頻度が妊娠初期のMMI曝露により増加するかどうか明らかにすることを目的としています。平成23年には中間結果として、妊娠初期のMMI継続服用はMMI奇形症候群の発生と密接な関連性があることが強く示唆されたことを報告しました。妊娠中の抗甲状腺薬使用に関する母体・胎児双方の安全性についての情報は現在もおお不十分であり、早急に確実なエビデンスを確立することが必要と考え、本調査業務を進めています。

・ POEM Study 中間報告：http://www.ncchd.go.jp/kusuri/news/images/report_2011111.pdf



(妊娠と薬センターホームページより転載)

3. 医療関係者へのお願い

医療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本相談業務の紹介をお願いするとともに、リウマチ治療薬を使用されている妊婦に対してリウマチ治療薬の登録調査の紹介をお願いします。また、甲状腺診療を専門とされている医師におかれましては、POEM Studyへのご協力をお願いします。

- ・ 相談内容・手順：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/process/index.html>
- ・ リウマチ治療薬の登録調査：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/news/ra.html>
- ・ POEM Study：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/news/poemstudy1.html>

4. 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4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、27の協力病院を紹介します。

| | 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 FAX：03-3415-0914 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25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：011-716-1161（内線7723又はPHS82943） FAX：011-706-7616 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜） |
| 3 | 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（「妊娠とお薬相談室」直通） 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜） |
| 4 ◎ | 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（病院代表番号） 受付時間：9～17時（祝日を除く月～金曜） HP：http://www.hosp.tohoku.ac.jp/ |
| 5 | 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） |
| 6 | 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.maebashijrc.or.jp/ |
| 7 | 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） |
| 8 | 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） |

| | | |
|----|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 | 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） |
| 10 | 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） |
| 11 | 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/ |
| 12 | 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：025-227-2895（「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） |
| 13 | 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） |
| 14 | 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 |
| 15 | 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） |
| 16 | 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） |
| 17 | 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の梶井町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） |
| 18 | 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 |

| | | |
|----|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19 | 神戸大学医学部付属病院 | 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） |
| 20 | 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3565） FAX：0744-29-8027 受付時間：8時30分～16時（祝日を除く月～金曜） HP： http://www.naramed-u.ac.jp/~gyne/kusuri.html |
| 21 | 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 |
| 22 | 広島大学病院 | 住所：〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3 TEL：082-257-5079 受付時間：9～16時（祝日を除く月～金曜） |
| 23 | 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 FAX：0877-62-6311 受付時間：8時30分～17時（祝日を除く月～金曜） |
| 24 | 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） |
| 25 | 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 受付時間：14～17時（祝日を除く月～金曜） |
| 26 | 鹿児島市立病院 | 住所：〒892-8580 鹿児島県鹿児島市加治屋町20-17 TEL：099-224-2101（薬剤科：内線2603） 〔妊娠と薬外来〕とお伝えください FAX：099-224-9916 受付時間：8時30分～17時15分（祝日を除く月～金曜） |
| 27 | 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 |

3

重要な副作用等に関する情報

平成25年8月6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 アログリプチン安息香酸塩含有製剤

① アログリプチン安息香酸塩

| | |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名（会社名） | ネシーナ錠6.25mg, 同錠12.5mg, 同錠25mg（武田薬品工業） |
| 薬効分類等 | 糖尿病用剤 |
| 効能又は効果 | 2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ない場合に限る。 1. 食事療法, 運動療法のみ 2. 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 3. 食事療法, 運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 4. 食事療法, 運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 5. 食事療法, 運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与] 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎: 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。

腸閉塞: 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐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。

〈参 考〉 直近約3年間（販売開始～平成25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。

・ 間質性肺炎関連症例：4例（うち死亡0例）

・ 腸閉塞関連症例：4例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：約54万人（平成24年4月～平成25年3月）

販売開始：平成22年6月

②アログリプチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩

| | |
|----------|--------------------------------------------------------------|
| 販売名（会社名） | リオベル配合錠LD, 同錠HD（武田薬品工業） |
| 薬効分類等 | 糖尿病用剤 |
| 効能又は効果 | 2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。 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

| | |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 〔慎重投与〕 | 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 |
| 〔副作用（重大な副作用）〕 | <u>腸閉塞</u> ：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐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。 |
| 〔参 考〕 | 直近約1年9ヵ月間（販売開始～平成25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。 ・腸閉塞関連症例：0例 企業が推計したおよその年間使用者数：約6万8千人（平成24年4月～平成25年3月） 販売開始：平成23年9月 |

<アログリプチン安息香酸塩> 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 | 2型糖尿病 (糖尿病網膜症, 糖尿病性腎症(2期), 高血圧, 脂質異常症) | 25mg 490日間 | <p>間質性肺炎 喫煙歴：40年</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。 投与1年3ヵ月後 咳嗽が発現し、市販薬にて経過をみていたが改善せず。 (発現日) 発現40日後 胸部X線にて両側下肺野に浸潤影、白血球数 ($8.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$), CRP (5.84mg/dL) の上昇を認め、肺炎の診断にてレボフロキサシン (500mg/日) を開始。</p> <p>発現43日後 呼吸困難感、全身倦怠感が強く、SpO₂ 94% (room air) のため酸素投与開始し、レボフロキサシン投与中止して精査目的にて入院。KL-6 2,275 U/mL, 胸部CTで両側中下肺野に斑状影や帯状影を認め、間質性肺炎 (COP：特発性器質性肺炎) が疑われた。 (投与中止日) 本剤投与中止し、セフトリアキソン (2g/日) 点滴開始。</p> <p>中止3日後 本剤投与再開。 投与再開2日目 胸部CT, 自覚症状やSpO₂の改善より軽快と判断。 (投与再中止日) 本剤の関与が否定できないため、前日の投与をもって本剤投与中止。</p> <p>再中止6日後 気管支肺胞洗浄液の細胞診ではClass II, 経気管支肺生検で間質性肺炎と診断。</p> <p>再中止8日後 プレドニゾロン (30mg/日) 投与開始。</p> <p>その1週間後から徐々にプレドニゾロン減量し、プレドニゾロン投与開始19日後に回復し退院。</p> |

臨床検査値

| 臨床検査項目 (単位) | 投与開始 約1年後 | 発現 40日後 | 発現43日後 (投与中止) | 中止 3日後 | 再中止 11日後 | 再中止 53日後 | 再中止 88日後 |
|-----------------------------|--------------|------------|------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| 白血球数 ($10^3/\mu\text{L}$) | 4.5 | 8.9 | 6.6 | 6.8 | — | — | — |
| CRP (mg/dL) | 0.04 | 5.84 | 4.18 | 3.26 | — | — | — |
| KL-6 (U/mL) | — | — | 2,275 | — | 2,344 | 2,661 | 2,867 |
| SP-D (ng/mL) | — | — | 532.4 | — | 370.4 | 400.4 | 477.4 |
| SP-A (ng/mL) | — | — | 138.1 | — | 75.1 | 87.7 | 96.6 |

併用薬：ボグリボース，バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠，ロスバスタチンカルシウム，ジゴキシン，チペピジンヒベンズ酸塩，プロナーゼ，トラネキサム酸

2 バルサルタン含有製剤

① バルサルタン

| | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名（会社名） | ディオバン錠20mg，同錠40mg，同錠80mg，同錠160mg，同OD錠20mg，同OD錠40mg，同OD錠80mg，同OD錠160mg（ノバルティスファーマ） |
| 薬効分類等 | 血圧降下剤 |
| 効能又は効果 | 高血圧症 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)]

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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。

天疱瘡，類天疱瘡：天疱瘡，類天疱瘡があらわれることがあるので，水疱，びらん等があらわれた場合には，皮膚科医と相談し，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近約3年2ヵ月間（平成22年4月～平成25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。

- ・中毒性表皮壊死融解症：0例
- ・皮膚粘膜眼症候群：1例（うち死亡0例）
- ・多形紅斑：1例（うち死亡0例）
- ・天疱瘡：0例
- ・類天疱瘡：1例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：約360万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成12年11月

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

②バルサルタン・ヒドロクロロチアジド

| | |
|----------|-------------------------------|
| 販売名（会社名） | コディオ配合錠MD, 同配合錠EX（ノバルティスファーマ） |
| 薬効分類等 | 血圧降下剤 |
| 効能又は効果 | 高血圧症 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

天疱瘡、類天疱瘡：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間（平成22年4月～平成25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。

- ・皮膚粘膜眼症候群：0例
- ・多形紅斑：0例
- ・天疱瘡：0例
- ・類天疱瘡：0例

企業が推計したおおよその年間使用者数：約31万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成21年3月

③バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩

| | |
|----------|-------------------------|
| 販売名（会社名） | エックスフォージ配合錠（ノバルティスファーマ） |
| 薬効分類等 | 血圧降下剤 |
| 効能又は効果 | 高血圧症 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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。

天疱瘡、類天疱瘡：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間（販売開始～平成25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。

- ・中毒性表皮壊死融解症：0例
- ・皮膚粘膜眼症候群：0例
- ・多形紅斑：1例（うち死亡0例）
- ・天疱瘡：0例

・類天疱瘡：0例

企業が推計したおおよその年間使用者数：約62万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成22年4月

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

<バルサルタン> 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 | 高血圧 (なし) | 80mg 2,568日間 ↓ (中止) ↓ 80mg 25日間 | 類天疱瘡 投与開始日 投与約2,500日目 投与2,530日目 ↓ 投与2,550日目 ↓ 投与2,568日目 (投与中止日) ↓ 中止6日後 ↓ 中止10日後 ↓ 中止48日後 (再投与開始日) 再投与2日目 再投与9日目 再投与25日目 (再投与中止日) 再投与中止7日後 再投与中止84日後 | 本剤80mg/日の投与を開始。 手足に紅斑と水疱が出現（緊満性水疱）。 A病院を受診し、バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩を投与するも改善なし。 B病院を受診し、ヒドロキシジン塩酸塩、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏を処方。使用するも改善なく顔にも水疱が出現。 顔、四肢に大小の水疱出現（緊満性水疱）。皮疹が増悪したためC病院受診。本剤を中止し、アムロジピンベシル酸塩に変更、ミノサイクリン塩酸塩、ステロイド外用を処方、採血、皮膚生検、抗BP180抗体（+）。 病理組織：表皮下水疱（+）、蛍光抗体直接法で表皮真皮境界部にC3沈着。 新生水疱なく、びらんのみとなった。フルオシノニドクリーム、ヒドロコルチゾン・混合死菌浮遊液軟膏、塩化メチルロザニリン・亜鉛華軟膏、ヘパリン類似物質軟膏、ミノサイクリン塩酸塩、ニコチン酸アミド散を追加。 投与中止日に実施したDLSTで陽性（本剤）を確認。ミノサイクリン塩酸塩、ニコチン酸アミドを中止。ステロイド外用、混合死菌製剤の外用療法は継続。皮疹は再燃、悪化なく消退。組織学的に類天疱瘡と矛盾せず。 転帰：回復。 本剤80mg/日の内服試験開始。 皮疹なし。 2,3日前から口周～下顎にかけて紅斑。 右前腕屈側に緊満性水疱再燃、本剤中止。 再燃なく回復。 再燃なし。 |

臨床検査値

| 検査項目名 | 投与 中止日 | 再投与 中止日 | 再投与 中止33日後 | 検査項目名 | 投与 中止日 | 再投与 中止日 | 再投与 中止33日後 |
|-------------------------------------------|-----------|------------|---------------|-----------------|-----------|------------|---------------|
| CRP (mg/dL) | 1.22 | 0.03 | 0.02 | AST (IU/L) | 33 | 19 | 20 |
| 赤血球数 (x10 ⁴ /mm ³) | 435 | 455 | 470 | ALT (IU/L) | 79 | 15 | 19 |
| ヘモグロビン (g/dL) | 12.9 | 13.6 | 13.7 | Al-P (IU/L) | 360 | 248 | 222 |
| ヘマトクリット値 (%) | 38.3 | 40.3 | 41.6 | LDH (IU/L) | 237 | 212 | 203 |
| 白血球数 (/mm ³) | 6,900 | 3,800 | 3,900 | 総ビリルビン (mg/dL) | 7.0 | 7.2 | 6.9 |
| 好中球 (%) | 68.3 | 51.7 | 46.0 | BUN (mg/dL) | 20 | 16 | 17 |
| 好酸球 (%) | 8.7 | 5.0 | 5.1 | クレアチニン (mg/dL) | 0.66 | 0.76 | 0.66 |
| 好塩基球 (%) | 0.1 | 0.8 | 1.0 | 血糖値 (mg/dL) | 114 | — | — |
| 単球 (%) | 4.3 | 4.5 | 4.1 | 血清カリウム (mEq/L) | 3.8 | 4.0 | 4.1 |
| リンパ球 (%) | 18.6 | 38.0 | 43.8 | 血清ナトリウム (mEq/L) | 146 | 143 | 145 |
| 血小板数 (x10 ⁴ /mm ³) | 21.4 | 18.5 | 16.9 | 抗BP180抗体 | 103 | 46 | 37 |
| | | | | デスマグレイン1 (Dsg1) | 陰性 | 陰性 | 陰性 |
| | | | | デスマグレイン3 (Dsg3) | 陰性 | 陰性 | 陰性 |

併用薬：イブジラスト

3 ビルダグリプチン

| | |
|----------|----------------------|
| 販売名（会社名） | エクア錠50mg（ノバルティスファーマ） |
| 薬効分類等 | 糖尿病用剤 |
| 効能又は効果 | 2型糖尿病 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎: 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2ヵ月間（販売開始～平成25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。

・ 間質性肺炎関連症例：5例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：約36万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成22年4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 | 糖尿病 (狭心症, 高 血圧, 高脂血 症) | 100mg 113日間 | 間質性肺炎 投与開始日 投与113日目 (投与中止日) 中止2日後 中止3日後 中止19日後 | 本剤100mg/日の投与開始。 呼吸困難にて当院救急部受診。採血、レントゲン、CTにて 間質性肺炎と診断。低酸素血症にて同日緊急入院。 ステロイドパルス療法開始。 ステロイドパルス療法終了。 プレドニゾン30mg投与開始。 ステロイドに対する反応良く、肺の間質影は徐々に改善。ス テロイド減量し、退院。 入院中に施行したDLST検査にて、本剤陽性、エゼチミブ陰 性と判明。 |

臨床検査値

| 検査項目 | 投与64日目 | 投与113日目 (投与中止日) | 中止9日後 | 中止17日後 | 中止30日後 |
|-------------------------------------------|--------|--------------------|-------|--------|--------|
| 赤血球数 (x10 ⁴ /mm ³) | 449 | 446 | 439 | 453 | 426 |
| ヘモグロビン (g/dL) | 13.8 | 13.4 | 13.1 | 13.6 | 12.9 |
| ヘマトクリット値 (%) | 41.3 | 39.2 | 34.2 | 40.3 | 38.9 |
| 白血球数 (/mm ³) | 6,400 | 8,900 | 9,400 | 11,700 | 8,500 |
| 好中球 (%) | 62.9 | 84.9 | 77.8 | 81.6 | 79.2 |
| 好酸球 (%) | 10.0 | 2.2 | 1.3 | 0.5 | 1.4 |
| 好塩基球 (%) | 0.6 | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 6.2 |
| 単球 (%) | 6.8 | 5.7 | 5.9 | 4.7 | 4.1 |
| リンパ球 (%) | 19.7 | 7.1 | 14.8 | 13.0 | 15.1 |
| 血小板数 (x10 ⁴ /mm ³) | 22.1 | 32.6 | 34.4 | 26.9 | 21.6 |
| AST (GOT) (IU/L) | 21 | 30 | 16 | 17 | 19 |
| ALT (GPT) (IU/L) | 22 | 13 | 23 | 23 | 30 |
| γ-GTP (IU/L) | 29 | 22 | 32 | 41 | 40 |
| LDH (IU/L) | 154 | 526 | 232 | 231 | 237 |

| | | | | | |
|----------------|------|-------|-------|-------|-------|
| BUN (mg/dL) | 17 | 11 | 23 | 20 | 26 |
| クレアチニン (mg/dL) | 1.34 | 1.14 | 1.24 | 1.22 | 1.03 |
| KL-6 (U/mL) | — | 1,626 | 1,834 | 1,805 | 1,352 |
| SP-D (ng/mL) | — | — | 86.3 | 41.0 | 17.2 |

併用薬:アスピリン, エゼチミブ, ビソプロロールフマル酸塩, テルミサルタン, 一硝酸イソソルビド, ニフェジピン, シロスタゾール, グリメピリド, フェノフィブラート

4 黄連解毒湯, 加味逍遙散, 辛夷清肺湯

①黄連解毒湯 (医療用)

| | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名 (会社名) | ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒 (医療用) (ツムラ) 他 |
| 薬効分類等 | 漢方製剤 |
| 効能又は効果 | 比較的体力があり, のぼせ気味で, いらいらする傾向のあるものの次の諸症:咯血, 吐血, 下血, 脳溢血, 高血圧, 心悸亢進, ノイローゼ, 皮膚そう痒症, 胃炎 |

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 腸間膜静脈硬化症:長期投与により, 腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。腹痛, 下痢, 便秘, 腹部膨満等が繰り返しあらわれた場合, 又は便潜血陽性になった場合には投与を中止し, CT, 大腸内視鏡等の検査を実施するとともに, 適切な処置を行うこと。なお, 腸管切除術に至った症例も報告されている。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間 (平成22年4月~平成25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。

・腸間膜静脈硬化症関連症例:4例 (うち死亡0例)

企業が推計したおおよその年間使用者数:約3万9千人 (平成24年4月~平成25年3月)

販売開始:昭和61年10月

②加味逍遙散 (医療用)

| | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名 (会社名) | ツムラ加味逍遙散エキス顆粒 (医療用) (ツムラ) 他 |
| 薬効分類等 | 漢方製剤 |
| 効能又は効果 | 体質虚弱な婦人で肩がこり, 疲れやすく, 精神不安などの精神神経症状, ときに便秘の傾向のある次の諸症:冷え症, 虚弱体質, 月経不順, 月経困難, 更年期障害, 血の道症 |

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 腸間膜静脈硬化症:長期投与により, 腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。腹痛, 下痢, 便秘, 腹部膨満等が繰り返しあらわれた場合, 又は便潜血陽性になった場合には投与を中止し, CT, 大腸内視鏡等の検査を実施するとともに, 適切な処置を行うこと。なお, 腸管切除術に至った症例も報告されている。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間（平成22年4月～平成25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。

・腸間膜静脈硬化症関連症例：6例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：約19万人（平成24年4月～平成25年3月）

販売開始：昭和61年10月

〈加味逍遙散（医療用）〉 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 60代 | うつ病 (高血圧, 過 敏性腸症候 群, 気管支喘 息) | 7.5g 約10年 | 特発性腸間膜静脈硬化症 発現9年以前 発 現 日 発現154日後 発現164日後 発現177日後 (投与中止日) 中止16日後 (手術日) 手術12日後 手術36日後 | うつ病に対し本剤服用開始。 腹痛・嘔吐出現にて近医受診。 腹部X線検査にて腸閉塞の診断。 当院受診・入院（9日間）。 以後腸閉塞症状にて入退院繰り返す。 腹痛・嘔吐, 入院（8日間）。 腹痛・嘔吐, 入院（10日間）。 腹痛・嘔吐, 精査・加療目的入院。 腹部X線にて右側腹部に網目状石灰化。 腹部造影CTにて盲腸～上行結腸に 腸管壁及び付随腸間膜内に線状石灰化。 注腸X線にて上行結腸び慢性狭小化, 盲腸～横行結腸右側拇指圧痕像。 (確定診断：特発性腸間膜静脈硬化症) 本剤投与中止。 腹腔鏡補助下右半結腸切除術施行。 手術時：盲腸～肝彎曲部漿膜面暗紫色, 腸管及び結腸間膜硬 化。 組織検査にて粘膜固有層～粘膜下層間質に硝子様物質（コン ゴレッド染色陰性）沈着。 軽快退院。 回復。 |
| 併用薬：フルボキサミンマレイン酸塩, クロチアゼパム, プロマゼパム, ラクトミン, タンニン酸アルブミン, メベンゾラート臭化物, エチゾラム, プランルカスト水和物, プナゾシン塩酸塩, マプロチリン塩酸塩, タカヂアスターゼ・生薬配合剤 | | | | | |

③ 辛夷清肺湯（医療用）

| | |
|----------|--------------------------|
| 販売名（会社名） | ツムラ辛夷清肺湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）他 |
| 薬効分類等 | 漢方製剤 |
| 効能又は効果 | 鼻づまり, 慢性鼻炎, 蓄膿症 |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用
(重大な副作用)] 腸間膜静脈硬化症: 長期投与により, 腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。腹痛, 下痢, 便秘, 腹部膨満等が繰り返しあらわれた場合, 又は便潜血陽性になった場合には投与を中止し, CT, 大腸内視鏡等の検査を実施するとともに, 適切な処置を行うこと。なお, 腸管切除術に至った症例も報告されている。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間（平成22年4月～平成25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。

・腸間膜静脈硬化症関連症例：4例（うち死亡0例）

企業が推計したおよその年間使用者数：約2万1千人（平成24年4月～平成25年3月）

販売開始：昭和61年10月

<辛夷清肺湯（医療用）> 症例の概要

| No. | 患者 | | 1日投与量 投与期間 | 副作用 | |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| | 性・ 年齢 | 使用理由 (合併症) | | 経過及び処置 | |
| 1 | 男 50代 | 気管支拡張症，アレルギー性鼻炎（なし） | 7.5g 約24年 | <p>腸間膜静脈硬化症</p> <p>発現23年前 発現日 発現3日後 発現4日後 (投与中止日) 中止1日後 中止8日後 中止10日後 中止12日後</p> <p>気管支拡張症，アレルギー性鼻炎に対し本剤投与開始。 右側腹部痛，軟便出現し，改善せず。 当院受診。37℃，血圧 97/73mmHg， 脈拍 92/分。右下腹部に軽度圧痛あり。 抗生剤，整腸剤処方。 右下腹部圧痛増強，腹部造影CTにて 盲腸～上行結腸の拡張，周囲炎症像，腸間膜静脈の石灰化を 認め，入院。 絶食，補液，セフメタゾールナトリウム 2g/日にて治療開始。 本剤投与中止。 37.9℃，腹痛増強し，鎮痛剤で対処。 (診断：腸間膜静脈硬化症) その後次第に症状軽減。 重湯，流動菜開始。便培養陰性。 3分粥，3分菜。 軽快，退院。</p> | |
| 臨床検査値 | | | | | |
| | | | 発現240日目 | 中止2日後 | 中止12日後 |
| | RBC (10 ⁴ cells/mm ³) | | 434 | 417 | 431 |
| | Hb (g/dL) | | 13.2 | 12.6 | 12.9 |
| | Ht (%) | | 40.5 | 37.8 | 39.1 |
| | PLT (10 ⁴ cells/mm ³) | | 18.0 | 23.2 | 29.9 |
| | WBC (cells/mm ³) | | 4,410 | 9,820 | 4,300 |
| | CRP (mg/dL) | | 0.05以下 | 18.94 | 1.40 |
| 併用薬：エリスロマイシステアリン酸塩，メキタジン，アンプロキシール塩酸塩，プロナーゼ | | | | | |

4

使用上の注意の改訂について (その249)

平成25年8月6日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「3重要な副作用等に関する情報」で紹介したものを除く。）について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

1 全身麻酔剤 イソフルラン

[販売名] フォーレン吸入麻酔液（アッヴィ）他
[慎重投与] 心疾患及び心電図異常のある患者
[副作用
(重大な副作用)] QT延長，心室頻拍（torsades de pointesを含む），心室細動，完全房室ブロック，心停止：QT延長，心室頻拍（torsades de pointesを含む），心室細動，完全房室ブロック等が出現し，心停止に至ることがあるため，異常が認められた場合には，本剤を減量又は中止し，適切な処置を行うこと。

2 全身麻酔剤 デスフルラン

[販売名] スープレン吸入麻酔液（バクスター）
[副作用
(重大な副作用)] 喉頭痙攣：喉頭痙攣により換気困難な状況に陥る可能性がある。異常が認められた場合には，持続的気道陽圧，筋弛緩剤の使用等適切な処置を行うこと。特に，ラリンジアルマスク等の声門上器具使用中に喉頭痙攣が出現し，換気困難となった症例が報告されているため，注意すること。

3 抗パーキンソン剤 レボドパ レボドパ・カルビドパ水和物 レボドパ・ベンセラジド塩酸塩

| | |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販売名] | ドパゾール錠200mg（第一三共），ドバストンカプセル250mg，同散98.5%，同静注25mg，同静注50mg（大原薬品工業） ネオドパストン配合錠L100，同配合錠L250（第一三共），メネシット配合錠100，同配合錠250（MSD）他 ネオドパゾール配合錠（第一三共），イーシー・ドパール配合錠（協和発酵キリン），マドパー配合錠（中外製薬） |
| [副作用 （重大な副作用）] | <u>溶血性貧血，血小板減少</u> ：溶血性貧血，血小板減少があらわれることがあるので， <u>定期的</u> <u>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し，</u> <u>適切な処置を行うこと。</u> |

4 その他のホルモン剤 ガニレリクス酢酸塩

| | |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販売名] | ガニレスト皮下注0.25mgシリンジ（MSD） |
| [重要な基本 的注意] | <u>本剤の注射針のシールドは天然ゴムラテックスを含み，アレルギー反応を起こすことがあ</u> <u>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</u> <u>こと。</u> |

5 その他のホルモン剤 デガレリクス酢酸塩

| | |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販売名] | ゴナックス皮下注用80mg，同皮下注用120mg（アステラス製薬） |
| [副作用 （重大な副作用）] | <u>ショック，アナフィラキシー</u> ：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので， <u>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。</u> |

6 習慣性中毒用剤 シアナミド

| | |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販売名] | シアナマイド内用液1%「タナベ」（田辺三菱製薬） |
| [副作用 （重大な副作用）] | <u>薬剤性過敏症症候群</u> ：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， <u>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</u> <u>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，</u> <u>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</u> <u>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</u> <u>化することがあるので注意すること。</u> |
| [参 考] | 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル薬剤性過敏症症候群 |

7 糖尿病用剤 リナグリプチン

| | |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販売名] | トラゼンタ錠5mg（日本ベーリンガーインゲルハイム） |
| [慎重投与] | 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 |
| [副作用 (重大な副作用)] | <u>腸閉塞</u> ：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐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。 |

8 他に分類されない代謝性医薬品 ジアゾキシド

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販売名] | ジアゾキシドカプセル25mg「MSD」(MSD) |
| [副作用 (重大な副作用)] | <u>肺高血圧症</u> ：肺高血圧症があらわれることがあり、新生児から小児で発症した例が報告されている。観察を十分に行い、呼吸困難、チアノーゼ、易疲労感、失神、末梢性浮腫、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 |
| [小児等への投与] | 肺高血圧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し、適切な処置を行うこと。 |

9 その他の腫瘍用薬 サリドマイド

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販売名] | サレドカプセル50，同カプセル100（藤本製薬） |
| [副作用 (重大な副作用)] | <u>腫瘍崩壊症候群</u> ：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 <u>肝機能障害</u> ：AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 |

10 漢方製剤 黄連解毒湯（一般用）

| | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販売名] | JPS黄連解毒湯エキス錠N（ジェーピーエス製薬）他 |
| [相談すること] | 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。 まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。 <u>腸間膜静脈硬化症</u> ：長期服用により、腹痛、下痢、便秘、腹部膨満等が繰り返しあらわれる。 |

11 漢方製剤 加味逍遙散（一般用）

- [販売名] 加味逍遙散料エキス錠クラシエ（クラシエ製薬）他
- [相談すること] 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
- まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
- 腸間膜静脈硬化症:長期服用により、腹痛、下痢、便秘、腹部膨満等が繰り返しあらわれる。

12 漢方製剤 辛夷清肺湯（一般用）

- [販売名] チクナイン錠（小林製薬）他
- [相談すること] 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
- まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
- 腸間膜静脈硬化症:長期服用により、腹痛、下痢、便秘、腹部膨満等が繰り返しあらわれる。

13 一般用医薬品（かぜ薬） 塩酸プソイドエフェドリン又は硫酸プソイドエフェドリンを含有する製剤

- [相談すること] 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
- 授乳中の人。
- かぜ薬、鎮咳去痰薬、鼻炎用内服薬等により、不眠、めまい、脱力感、震え、動悸を起こしたことがある人。
- 次の診断を受けた人。
- 甲状腺機能障害*、糖尿病*、心臓病*、高血圧*、肝臓病*、腎臓病、胃・十二指腸潰瘍*、緑内障*
- [*は、配合される成分により、一般用医薬品の添付文書記載要領に基づいて記載する。]
- 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。
- 精神神経系:めまい、けいれん

14 一般用医薬品（鼻炎内服薬） 塩酸 pseudoephedrine 又は硫酸 pseudoephedrine を含有する製剤

[相談すること] 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。

授乳中の人。

かぜ薬、鎮咳去痰薬、鼻炎用内服薬等により、不眠、めまい、脱力感、震え、動悸を起
こしたことがある人。

次の診断を受けた人。

緑内障、糖尿病*、甲状腺機能障害*、心臓病*、高血圧*、腎臓病、肝臓病*

〔*は、配合される成分により、一般用医薬品の添付文書記載要領に基づいて記載する。〕

服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、薬剤師又は登録販売者に相談すること。

精神神経系：めまい、不眠、神経過敏、頭痛*、けいれん

〔*は、配合される成分により、一般用医薬品の添付文書記載要領に基づいて記載する。〕

5

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成25年9月1日現在)

◎：新規掲載品目，前号から変更があった品目

| | 一般名 ----- 販売名 | 製造販売業者名 | 市販直後調査開始年月日 |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|
| ◎ | イバンドロン酸ナトリウム水和物 ----- ボンビバ静注1mgシリンジ | 中外製薬（株） | 平成25年8月29日 |
| ◎ | レベチラセタム ----- イーケプラドライシロップ50% | ユーシービージャパン （株） | 平成25年8月29日 |
| ◎ | アバタセプト（遺伝子組換え） ----- オレンシア皮下注125mgシリンジ1mL | ブリistol・マイヤーズ （株） | 平成25年8月27日 |
| ◎ | ヘミン ----- ノーモサング点滴静注250mg | （株）オーファンパシフィ ック | 平成25年8月23日 |
| ◎ | パリビズマブ（遺伝子組換え） ----- シナジス筋注用50mg，同筋注用100mg ^{*1} シナジス筋注液50mg，同筋注液100mg ^{*1} | アッヴィ合同会社 | 平成25年8月20日 |
| ◎ | ラニビズマブ（遺伝子組換え） ----- ルセンチス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL ^{*2} | ノバルティスファーマ （株） | 平成25年8月20日 |
| | トファシチニブクエン酸塩 ----- ゼルヤンツ錠5mg | ファイザー（株） | 平成25年7月30日 |
| | メトレプレチン（遺伝子組換え） ----- メトレプレチン皮下注用11.25mg「シオノギ」 | 塩野義製薬（株） | 平成25年7月25日 |
| | サキサグリブチン水和物 ----- オングリザ錠2.5mg，同錠5mg | 協和発酵キリン（株） | 平成25年7月9日 |
| | オキシブチニン塩酸塩 ----- ネオキシテープ73.5mg | 久光製薬（株） | 平成25年6月27日 |
| | クロファラビン ----- エボルトラ点滴静注20mg | サノフィ（株） | 平成25年6月21日 |
| | リドカイン ----- ペンレステープ18mg ^{*3} | 日東電工（株） | 平成25年6月14日 |
| | タクロリムス水和物 ----- プログラフカプセル0.5mg，同カプセル1mg ^{*4} | アステラス製薬（株） | 平成25年6月14日 |
| | ベバシズマブ（遺伝子組換え） ----- アバスチン点滴静注用100mg / 4mL，同点滴静注用400mg / 16mL ^{*5} | 中外製薬（株） | 平成25年6月14日 |

| | | | |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------|
| | トラマドール塩酸塩 ----- トラマールカプセル25mg, 同カプセル50mg ^{*6} | 日本新薬 (株) | 平成25年6月14日 |
| | アリピプラゾール ----- エビリファイ錠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% ^{*7} | 大塚製薬 (株) | 平成25年6月14日 |
| | デクスメドトミジン塩酸塩 ----- ①プレセデックス静注液200 μ g「ホスピーラ」 ^{*8} ②プレセデックス静注液200 μ g「マルイシ」 ^{*8} | ①ホスピーラ・ジャパン (株) ②丸石製薬 (株) | 平成25年6月14日 |
| | デノスマブ (遺伝子組換え) ----- ブラリア皮下注60mgシリンジ | 第一三共 (株) | 平成25年6月11日 |
| | アコチアミド塩酸塩水和物 ----- アコファイド錠100mg | ゼリア新薬工業 (株) | 平成25年6月6日 |
| | レベチラセタム ----- イーケプラ錠250mg, 同錠500mg ^{*9} | ユーシービー・ジャパン (株) | 平成25年5月31日 |
| | イストラデフィリン ----- ノウリアスト錠20mg | 協和発酵キリン (株) | 平成25年5月30日 |
| | ルフィナミド ----- イノベロン錠100mg, 同錠200mg | エーザイ (株) | 平成25年5月29日 |
| | アカンプロサートカルシウム ----- レグテクト錠333mg | 日本新薬 (株) | 平成25年5月27日 |
| | オフアツムマブ (遺伝子組換え) ----- アーゼラ点滴静注液100mg, 同点滴静注液1000mg | グラクソ・スミスクライ ン (株) | 平成25年5月24日 |
| | トシリズマブ (遺伝子組換え) ----- アクテムラ皮下注162mgシリンジ, 同皮下注162mgオートインジェクター | 中外製薬 (株) | 平成25年5月24日 |
| | エキセナチド ----- ビデュリオン皮下注用2mg | アストラゼネカ (株) | 平成25年5月16日 |
| | エルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタピン・ テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 ----- スタリビルド配合錠 | 日本たばこ産業 (株) | 平成25年5月14日 |
| | パロモマイシン硫酸塩 ----- アメパロモカプセル250mg | ファイザー (株) | 平成25年4月12日 |
| | B型ボツリヌス毒素 ----- ナーブロック筋注2500単位 | エーザイ (株) | 平成25年3月27日 |
| | デスモプレシン酢酸塩水和物 ----- ミニリンメルトOD錠60 μ g ^{*10} | フェリング・ファーマ (株) | 平成25年3月25日 |
| ◎ | レゴラフェニブ水和物 ----- スチバーガ錠40mg ^{*11} | バイエル薬品 (株) | 平成25年3月25日 |
| | メサドン塩酸塩 ----- メサベイン錠5mg, 同錠10mg | 帝國製薬 (株) | 平成25年3月25日 |
| | フェソテロジンフマル酸塩 ----- トビエース錠4mg, 同錠8mg | ファイザー (株) | 平成25年3月15日 |
| | セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) ----- シムジア皮下注200mgシリンジ | ユーシービー・ジャパン (株) | 平成25年3月8日 |
| | インスリン デグルデク (遺伝子組換え) ----- トレシーバ注フレックスタッチ, 同注ペンフィル | ノボ ノルディスクファ ーマ (株) | 平成25年3月7日 |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|
| 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 ----- ホスリボン配合顆粒*12 | ゼリア新薬工業（株） | 平成25年3月4日 |
| デスマプレシン酢酸塩水和物 ----- ミニリンメルトOD錠120 μ g, 同OD錠240 μ g*13 | フェリング・ファーマ（株） | 平成24年12月21日 |

- * 1：効能追加された「24カ月齢以下の免疫不全を伴う新生児，乳児および幼児，24カ月齢以下のダウン症候群の新生児，乳児および幼児における，RSウイルス感染による重篤な下気道疾患の発症抑制（RSウイルス感染流行初期において）」
- * 2：効能追加された「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫，病的近視に伴う脈絡膜新生血管」
- * 3：効能追加された「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」
- * 4：効能追加された「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」
- * 5：効能追加された「悪性神経膠腫」
- * 6：効能追加された「非オピオイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛」
- * 7：効能追加された「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」
- * 8：効能追加された「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」
- * 9：用法追加された「小児」
- * 10：効能追加された「中枢性尿崩症」
- * 11：平成25年8月20日，効能追加された「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」についても市販直後調査開始
- * 12：効能追加された「低リン血症」
- * 13：効能追加された「中枢性尿崩症」