

医薬品等の使用上の注意の改訂について

平成31年3月22日
平成30年度第3回
医薬品等安全対策部会
資料1-1

(平成30年12月1日～平成31年3月22日改訂指示分)

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】
平成31年1月10日発出					
18-34	ヌシネルセンナトリウム	119 その他の中枢神経系用薬	<p>[副作用]の項に新たに「重大な副作用」として</p> <p>「水頭症： 水頭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。」</p> <p>を追記する。</p>	国内及び海外症例が集積したことから、専門委員の意見を踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	「水頭症」 1例(うち、因果関係が否定できない症例1例) 【死亡0例】
18-35	アキシチニブ	429 その他の腫瘍用薬	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に</p> <p>「間質性肺疾患： 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。」</p> <p>を追記する。</p>	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	間質性肺疾患関連症例 20例(うち、因果関係が否定できない症例2例) 【死亡1例(うち、因果関係が否定できない症例0例)】
18-36	レナリドミド水和物	429 その他の腫瘍用薬	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に</p> <p>「進行性多巣性白質脳症(PML)： 進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。」</p> <p>を追記する。</p>	海外症例(直近3年度の海外症例を含む)が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	「進行性多巣性白質脳症」 0例

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】
18-37	オフロキサシン(経口剤) メシル酸ガレノキサシン水和物 シプロフロキサシン トスフロキサシントシル酸塩水和物(経口剤) (小児の用法・用量を有する製剤) バズフロキサシンメシル酸塩 モキシフロキサシン塩酸塩(経口剤) レボフロキサシン水和物(経口剤、注射剤) 塩酸ロメフロキサシン(経口剤)	624 合成抗菌剤	[慎重投与]の項に 「 <u>大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子(マルファン症候群等)を有する患者</u> 」 を追記し、[重要な基本的注意]の項に 「 <u>大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること。</u> 」 を追記し、[副作用]の「重大な副作用」の項に 「 <u>大動脈瘤、大動脈解離： 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u> 」 を追記する。	フルオロキノロン系抗菌薬と大動脈瘤及び大動脈解離との関連性を示唆する疫学研究(Lee CC et al. JAMA Intern Med. 2015, Daneman N et al. BMJ Open 2015, Pasternak B et al. BMJ 2018, Lee CC et al. J Am Coll Cardiol. 2018)及び非臨床試験(LeMaire SA et al. JAMA Surg. 2018)の文献が報告されたことから、添付文書改訂の必要性を検討した。専門協議において、専門委員から、これらの知見に基づく改訂について概ね支持された一方で、現時点で本邦でのデータがないことから、本邦でのデータが収集されてから検討してはどうかとの意見もあった。専門委員の意見も踏まえた専門協議の結果、上記の複数の疫学研究において一貫した結果が得られていることを重視し、現時点で改訂することが適切と判断した。	大動脈瘤及び解離関連症例 0例
18-38	シタフロキサシン水和物 シプロフロキサシン塩酸塩水和物 トスフロキサシントシル酸塩水和物(経口剤) (小児の用法・用量を有しない製剤) ノルフロキサシン(経口剤) プルリフロキサシン	624 合成抗菌剤	[慎重投与]の項に 「 <u>大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子(マルファン症候群等)を有する患者</u> 」 を追記し、[重要な基本的注意]の項を新たに設け、 「 <u>大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること。</u> 」 を追記し、[副作用]の「重大な副作用」の項に 「 <u>大動脈瘤、大動脈解離： 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u> 」 を追記する。		
18-39	アスナプレビル ダクラタスビル塩酸塩 ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩	625 抗ウイルス剤	[重要な基本的注意]の項に 「 <u>急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。</u> 」 を追記し、[副作用]の「重大な副作用」の項に 「 <u>腎機能障害： 急性腎障害等の腎機能障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u> 」 を追記する。	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	腎機能障害関連症例 ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル併用療法 18例(うち因果関係が否定できない症例5例*) 【死亡0例】 ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 0例 *：ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビル併用療法との因果関係を評価した。

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】
平成30年2月12日発出					
18-40	エリグルスタット酒石酸塩	399 他に分類されない代謝性医薬品	<p>[禁忌]の項の次に掲げる患者の記載を</p> <p>「本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある以下の患者 1)チトクロームP450(CYP)2D6の活性が通常の患者(Extensive Metabolizer、EM)で、以下に該当する患者 ・中等度以上の肝機能障害(Child-pugh分類B又はC)がある患者 ・軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)があり、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤を使用中の患者 ・軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)があり、弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者 ・肝機能が正常であり、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者 2)CYP2D6の活性が低い患者(Intermediate Metabolizer、IM)で、以下に該当する患者 ・肝機能障害(Child-pugh分類A、B又はC)がある患者 ・肝機能が正常であり、中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者 3)CYP2D6の活性が欠損している患者(Poor Metabolizer、PM)で、以下に該当する患者 ・肝機能障害(Child-pugh分類A、B又はC)がある患者 ・肝機能が正常であり、中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者」</p> <p>と改め、[用法・用量に関連する使用上の注意]の項のCYP2D6遺伝子型の確認に関する記載を</p> <p>「本剤投与開始前にCYP2D6遺伝子型、肝機能、及び併用薬剤を確認すること。また、本剤投与中も肝機能及び併用薬剤の状況に注意すること。」</p> <p>と改め、用法・用量の調整に関する記載を</p> <p>「CYP2D6の活性が通常の患者(EM)では、下表を参考に、1回の投与量を100mgとして用法・用量の調整を行うこと。なお、中等度以上の肝機能障害(Child-pugh分類B又はC)がある患者には投与しないこと。」</p>	<p>肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験の結果から、肝機能障害の程度に応じた本剤の血中濃度の上昇が示された。また、肝機能障害患者についての生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーション解析の結果から、CYP2D6表現型、並びにCYP2D6阻害剤及びCYP3A阻害剤の併用状況によっては、肝機能障害患者における本剤の血中濃度が大幅に上昇することが推察されたことから、添付文書改訂の必要性を検討した。専門委員の意見も踏まえた調査の結果、本剤投与の適否、本剤の用量調節には、CYP2D6表現型、並びにCYP2D6阻害剤及びCYP3A阻害剤の併用状況に加え、肝機能も考慮することが必要であることから、添付文書を改訂することが適切と判断した。</p>	—

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】																																																																					
			<p>肝機能が正常な患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用^{注)}</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>併用なし</th> <th>弱い阻害作用を有する薬剤を併用</th> <th>中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用^{注)}</td> <td>併用なし</td> <td>1日2回</td> <td>1日2回</td> <td>1日1回</td> </tr> <tr> <td>弱い阻害作用を有する薬剤を併用</td> <td>1日2回</td> <td>1日2回</td> <td>1日1回</td> </tr> <tr> <td>中程度以上の阻害作用を有する薬剤</td> <td>1日1回</td> <td>1日1回</td> <td>禁忌</td> </tr> </tbody> </table> <p>軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)がある患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用^{注)}</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>併用なし</th> <th>弱い阻害作用を有する薬剤を併用</th> <th>中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用^{注)}</td> <td>併用なし</td> <td>1日2回</td> <td>1日1回</td> <td>1日1回</td> </tr> <tr> <td>弱い阻害作用を有する薬剤を併用</td> <td>1日1回</td> <td>1日1回</td> <td>禁忌</td> </tr> <tr> <td>中程度以上の阻害作用を有する薬剤</td> <td>禁忌</td> <td>禁忌</td> <td>禁忌</td> </tr> </tbody> </table> <p>CYP2D6の活性が低い患者(IM)では、下表を参考に、1回の投与量を100mgとして用法・用量の調整を行うこと。なお、肝機能障害(Child-pugh分類A、B、又はC)がある患者には投与しないこと。</p> <p>肝機能が正常な患者</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="3">CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用^{注)}</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>併用なし</th> <th>弱い阻害作用を有する薬剤を併用</th> <th>中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用^{注)}</td> <td>併用なし</td> <td>1日2回</td> <td>1日2回</td> <td>禁忌</td> </tr> <tr> <td>弱い阻害作用を有する薬剤を併用</td> <td>1日2回</td> <td>1日2回</td> <td>禁忌</td> </tr> <tr> <td>中程度以上の阻害作用を有する薬剤</td> <td>1日1回</td> <td>1日1回</td> <td>禁忌</td> </tr> </tbody> </table>			CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}					併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日2回	1日1回	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日2回	1日2回	1日1回	中程度以上の阻害作用を有する薬剤	1日1回	1日1回	禁忌			CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}					併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日1回	1日1回	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日1回	1日1回	禁忌	中程度以上の阻害作用を有する薬剤	禁忌	禁忌	禁忌			CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}					併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日2回	禁忌	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日2回	1日2回	禁忌	中程度以上の阻害作用を有する薬剤	1日1回	1日1回	禁忌		
		CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}																																																																								
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用																																																																						
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日2回	1日1回																																																																						
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日2回	1日2回	1日1回																																																																						
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤	1日1回	1日1回	禁忌																																																																						
		CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}																																																																								
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用																																																																						
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日1回	1日1回																																																																						
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日1回	1日1回	禁忌																																																																						
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤	禁忌	禁忌	禁忌																																																																						
		CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}																																																																								
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用																																																																						
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日2回	禁忌																																																																						
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日2回	1日2回	禁忌																																																																						
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤	1日1回	1日1回	禁忌																																																																						

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】
			<p>CYP2D6の活性が欠損している患者(PM)には、本剤の血中濃度が上昇するため投与を避けることが望ましいが、投与する場合は、1回100mg 1日1回投与を目安とし、慎重に投与すること。ただし、肝機能障害(Child-pugh分類A、B、又はC)がある場合、又は中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合は投与しないこと。</p> <p>注)CYP2D6阻害作用を有する薬剤とCYP3A阻害作用を有する薬剤については「相互作用」の項を参照し、禁忌又は用法・用量の調整が必要な薬剤に該当するかを確認すること。」</p> <p>と改め、[相互作用]の「併用禁忌」の項に</p> <p>「<u>CYP2D6の活性が通常の患者(EM)で軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)がある患者</u> <u>中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤</u> <u>弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を併用</u> <u>クラスⅠa抗不整脈薬(キニジン、プロカインアミド等)、クラスⅢ抗不整脈薬(アミオダロン、ソタロール等)、ベプリジル塩酸塩</u>」</p> <p>を追記する。</p>		
18-41	トラスツズマブ(遺伝子組換え) トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続1] トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続2] トラスツズマブ(遺伝子組換え)[トラスツズマブ後続3]	429 その他の腫瘍用薬	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に</p> <p>「<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。」</p> <p>を追記する。</p>	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	「腫瘍崩壊症候群」 3例(うち、因果関係が否定できない症例2例) 【死亡1例(うち、因果関係が否定できない症例0例)】
18-42	ニボルマブ(遺伝子組換え)	429 その他の腫瘍用薬	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項の免疫性血小板減少性紫斑病に関する記載を</p> <p>「<u>重篤な血液障害</u>： 免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、無顆粒球症等の重篤な血液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投与を中止し、適切な処置を行うこと。」</p> <p>と改め、</p> <p>「<u>血球貪食症候群</u>： 血球貪食症候群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。」</p> <p>を追記する。</p>	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	<p>1. 血球貪食症候群関連例 10例(うち、因果関係が否定できない症例3例) 【死亡0例】</p> <p>2. 溶血性貧血関連症例 15例(うち、因果関係が否定できない症例3例) 【死亡1例(うち、因果関係が否定できない症例0例)】 好中球減少関連症例(無顆粒球症を含む) 33例(うち、因果関係が否定できない症例12例) 【死亡0例】</p>

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】
18-43	パルボシクリブ	429 その他の腫瘍用薬	<p>[重要な基本的注意]の項に</p> <p>「<u>間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。</u>」</p> <p>を追記し、[副作用]の「重大な副作用」の項に</p> <p>「<u>間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。</u>」</p> <p>を追記する。</p>	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	「間質性肺疾患」 12例(うち、因果関係が否定できない症例6例) 【死亡2例(うち、因果関係が否定できない症例0例)】
18-44	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	429 その他の腫瘍用薬	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項の免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆に関する記載を</p> <p>「<u>重篤な血液障害：免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等の重篤な血液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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u>」</p> <p>と改め、</p> <p>「<u>血球貪食症候群：血球貪食症候群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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u>」</p> <p>を追記する。</p>	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	1. 血球貪食症候群関連症例 9例(うち、因果関係が否定できない症例7例) 【死亡1例(うち、因果関係が否定できない症例0例)】 2. 好中球減少関連症例(無顆粒球症を含む) 7例(うち、因果関係が否定できない症例4例) 【死亡0例】
18-45	グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル	625 抗ウイルス剤	<p>[重要な基本的注意]の項に</p> <p>「<u>肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。</u>」</p> <p>を追記し、[副作用]の項に新たに「重大な副作用」として</p> <p>「<u>肝機能障害、黄疸：AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</u>」</p> <p>を追記する。</p>	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	肝機能障害関連症例 11例(うち因果関係が否定できない症例5例) 【死亡1例】(うち因果関係が否定できない症例0例)

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】
平成31年3月1日発出					
18-46	オセルタミビルリン酸塩	625 抗ウイルス剤	<p>[重要な基本的注意]の項に</p> <p>「<u>出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に対して、血便、吐血、不正子宮出血等の出血症状があらわれた場合には医師に連絡するよう説明すること。</u>」</p> <p>を追記し、[相互作用]の項を新たに設け、「併用注意」として</p> <p>「ワルファリン」</p> <p>を追記する。</p>	<p>抗インフルエンザ薬全体における出血関連事象の発現傾向及び国内症例集積等を踏まえ、添付文書改訂の必要性を検討した。専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。</p>	<p>出血関連症例 30例(うち因果関係が否定できない症例3例) 【死亡0例】</p>
18-47	パロキサビルマルボキシシル	625 抗ウイルス剤	<p>[重要な基本的注意]の項に</p> <p>「<u>出血があらわれることがあるので、患者及びその家族に以下を説明すること。</u> 1)血便、鼻出血、血尿等があらわれた場合には医師に連絡すること。 2)投与数日後にもあらわれることがあること。」</p> <p>を追記し、[相互作用]の項を新たに設け、「併用注意」として</p> <p>「ワルファリン」</p> <p>を追記し、[副作用]の「重大な副作用」の項に</p> <p>「<u>出血： 血便、鼻出血、血尿等の出血があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</u>」</p> <p>を追記する。</p>	<p>国内症例が集積したことから、添付文書改訂の必要性を検討した。専門協議において、多くの専門委員から現時点で改訂する必要性を支持された一方で、出血関連事象に関する疫学的分析や他の抗インフルエンザウイルス薬における詳細な発言傾向に基づいて検討すべきとの意見も示された。これら専門委員の意見も踏まえた調査の結果、現時点で改訂することが適切と判断した。</p>	<p>出血関連症例 25例(うち因果関係が否定できない症例13例) 【死亡3例(うち、因果関係が否定できない症例0例)】</p>
平成31年3月19日発出					
18-48	クエチアピンフマル酸塩	117 精神神経用剤	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に</p> <p>「<u>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は投与中止し、適切な処置を行うこと。</u>」</p> <p>を追記する。</p>	<p>国内及び海外症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。</p>	<p>「中毒性表皮壊死融解症」 1例(うち、因果関係が否定できない症例1例) 【死亡0例】</p> <p>「皮膚粘膜眼症候群」 1例(うち、因果関係が否定できない症例0例) 【死亡0例】</p> <p>「多形紅斑」 1例(うち、因果関係が否定できない症例0例) 【死亡0例】</p>
18-49	クロザピン	118 精神神経用剤	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項の腸閉塞、麻痺性イレウスに関する記載を</p> <p>「<u>腸閉塞、麻痺性イレウス、腸潰瘍、腸管穿孔： 本剤の抗コリン作用により腸閉塞、麻痺性イレウス、腸潰瘍、腸管穿孔があらわれ、死亡に至った例も報告されている。便秘等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u>」</p> <p>と改める。</p>	<p>「腸潰瘍」については海外症例が集積したこと、「腸管穿孔」については、国内及び海外症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。</p>	<p>腸潰瘍関連症例 0例</p> <p>腸管穿孔関連症例 4例(うち、因果関係が否定できない症例0例) 【死亡0例】</p>

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】
18-50	ボノブラザンフマル酸塩	232 消化性潰瘍用剤	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に</p> <p>「<u>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。</u>」</p> <p>を追記する。</p>	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	<p>「中毒性表皮壊死融解症」 6例(うち、因果関係が否定できない症例1例) 【死亡1例(うち、因果関係が否定できない症例0例)】</p> <p>「皮膚粘膜眼症候群」 ボノブラザンフマル酸塩 8例(うち、因果関係が否定できない症例2例) 【死亡0例】</p> <p>「多形紅斑」 ボノブラザンフマル酸塩 22例(うち、因果関係が否定できない症例1例) 【死亡0例】</p>
18-51	デノスマブ(遺伝子組換え) (120mg 製剤)	399 他に分類されない代謝性医薬品	<p>[副作用]の「重大な副作用」の項に</p> <p>「<u>治療中止後の高カルシウム血症: 骨巨細胞腫患者において、本剤治療中止後、高カルシウム血症があらわれることがある。</u> <u>治療中止後の多発性椎体骨折: 本剤治療中止後、多発性椎体骨折があらわれることがある。</u>」</p> <p>を追記する。</p>	<p>治療中止後の高カルシウム血症については、海外症例(直近3年度の海外症例を含む)が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた結果、改訂することが適切と判断した。</p> <p>治療中止後の多発性椎体骨折については、臨床試験(D-CARE試験)の結果において、プラセボ群では発現が認められなかった一方、本剤群では複数例で治療中止後に多発性椎体骨折が認められたことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。</p>	<p>治療中止後の高カルシウム血症関連症例 1例(うち、因果関係が否定できない症例0例) 【死亡0例】</p> <p>治療中止後の多発性椎体骨折関連症例 0例</p>
18-52	ボノブラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン ボノブラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・メロニダゾール	619 その他の抗生物質製剤	<p>(ボノブラザンフマル酸塩)の[副作用]の項に新たに「重大な副作用」として</p> <p>「<u>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。</u>」</p> <p>を追記する。</p>	国内症例が集積したことから、専門委員の意見も踏まえた調査の結果、改訂することが適切と判断した。	<p>「中毒性表皮壊死融解症」 ボノブラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン 1例* 【死亡0例】 ボノブラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・メロニダゾール 0例*</p> <p>「皮膚粘膜眼症候群」 ボノブラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン 14例* 【死亡0例】 ボノブラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・メロニダゾール 0例*</p> <p>「多形紅斑」 ボノブラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン 50例* 【死亡0例】 ボノブラザンフマル酸塩・アモキシシリン水和物・メロニダゾール 3例* 【死亡0例】</p> <p>* 因果関係を評価していない。</p>

No.	一般名	薬効分類	改訂内容	改訂理由	直近3年度の国内副作用症例の集積状況【転帰死亡症例】
18-53	添加剤として果糖を含有する製剤(静注用)	-	[慎重投与]の項に 「 <u>遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加剤果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。〕</u> 」 を追記する。	欧州EMAにて、添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤の遺伝性果糖不耐症患者への使用を禁忌とする外国措置報告を受け、遺伝性果糖不耐症の病態、複数の公表論文等の情報に基づき、本邦における改訂の必要性を検討した。専門委員の意見も踏まえた調査の結果、添加剤としてソルビトール又は果糖を含有する静注製剤において、遺伝性果糖不耐症に関連し重篤な転帰に至った事例は確認できないこと等から、本邦においては、「慎重投与」の項に「 <u>遺伝性果糖不耐症の患者</u> 」を追記することが適切と判断した。	-
18-54	添加剤としてソルビトールを含有する製剤(静注用)		[慎重投与]の項に 「 <u>遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加剤D-ソルビトール※が体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。〕</u> 」 を追記する。 ※「D-ソルビトール」について、現行の添付文書に「ソルビトール」の記載がある品目は、「ソルビトール」とする。		