

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 310

目次

1. 月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について	3
2. リバーロキサバンによる間質性肺疾患について	7
3. PMDAの患者副作用報告システムの活用について	11
4. 重要な副作用等に関する情報	15
1 アタザナビル硫酸塩	15
2 クリゾチニブ	18
3 クロピドグレル硫酸塩含有製剤	21
4 バルプロ酸ナトリウム	24
5 ドロスプレノン・エチニルエストラジオールベータデクス	26
6 リバーロキサバン	27
5. 使用上の注意の改訂について（その253） ルフィナミド 他（8件）	28
6. 市販直後調査の対象品目一覧	32

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26年（2014年）2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	月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について	Ⓢ Ⓢ	因果関係が否定できないヤーズ配合錠投与後に血栓症を発現し、死亡に至った症例が報告されたことから、平成26年1月17日付で製造販売業者に対して、使用上の注意の改訂を指示するとともに、安全性速報（ブルーレター）の配布を行うよう指示したので、その内容等について紹介する。	3
2	リバーロキサバンによる間質性肺疾患について	Ⓢ Ⓢ	血液凝固阻止剤リバーロキサバンの投与後に間質性肺疾患を発現した症例が複数(因果関係が否定できない死亡症例1例も含む)報告されたことから、平成26年2月6日付で使用上の注意の改訂を指示したので、その内容等を紹介する。	7
3	PMDAの患者副作用報告システムの活用について		医薬品医療機器総合機構が試験的に運用している患者副作用報告システムを介して入手した報告の公開を開始したので、システムの概要等も併せて紹介する。	11
4	アタザナビル硫酸塩他（5件）	Ⓢ Ⓢ	平成26年1月7日、同年1月17日及び同年2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。	15
5	ルフィナミド他（8件）		使用上の注意の改訂について（その253）	28
6	市販直後調査対象品目		平成26年2月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	32

Ⓢ：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

月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による 血栓症について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	ドロスピレノン・エチニルエストラジオール ベータデクス	ヤーズ配合錠（バイエル薬品）
薬効分類等	混合ホルモン剤	
効能・効果	月経困難症	

1. はじめに

ヤーズ配合錠（以下「本剤」という。）は、合成黄体ホルモンであるドロスピレノン3mgと合成卵胞ホルモンであるエチニルエストラジオール0.02mgが配合された製剤であり、国内においては平成22年7月に「月経困難症」の効能・効果で承認され、製造販売業者の推計では約187,000婦人年^{注)}の患者に使用されています。

今般、本剤投与後に血栓症を発現し、死亡に至った症例が国内で報告され、血栓症が疑われる症状が認められていたにもかかわらず適切な診断・治療が行われていなかった可能性があったことなどから、厚生労働省は、使用上の注意の改訂を指示するとともに、安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しましたので、その内容等について紹介いたします。

注) 婦人年：1人の女性が1年間に本剤13シート（1シート28錠）を使用したと仮定して算出した推定使用患者数

2. 経緯

本剤の血栓症に関する注意喚起は、製造販売開始時より、他の経口女性ホルモン配合剤（避妊薬や月経困難症治療薬等の卵胞ホルモン及び黄体ホルモンの配合剤）と同様に行われてきましたが、平成25年6月に、本剤との因果関係が否定できない血栓症による1例目の国内死亡例（20代）が報告されたことを受け、製造販売業者は、症例紹介及び血栓症に関する注意喚起を目的とした医療関係者向けの資料を同年8月より配布しました。

その後、同年9月に、同年6月以前の、本剤との因果関係が否定できない血栓症による国内死亡例（10代）が1例報告されたため、製造販売業者は、1例目と同様に医療関係者向けの資料を同年10月より配布しました。また、この2例を受け、本剤を服用している患者が産婦人科以外の医療機関を受診した場

合でも、本剤に関連した血栓症を念頭においた診察・治療がなされるよう、患者携帯カードを配布しました。

こうした中、平成26年1月に本剤との因果関係が否定できない血栓症の患者（40代）が死亡したと報告されました。1）本剤による血栓症のリスクは添付文書で既に注意喚起されていますが、この症例を含め死亡例が3例集積し、いずれも本剤との因果関係が否定できない症例であったこと、2）3例中2例の症例は、死亡に至る前に血栓症が疑われる症状について処方医や他の医療機関を受診しており、適切な診断・治療が行われていれば救命できた可能性があったこと、3）3例中2例は20代以下で、血栓症のリスク因子（喫煙、肥満、既往歴、家族歴等）は認められていなかったことから、厚生労働省は、その緊急性を鑑み本剤の製造販売業者に対し、平成26年1月17日付で、使用上の注意の改訂をし血栓症に関する警告欄を設けるとともに、迅速に注意喚起の内容を伝達するため安全性速報（ブルーレター）¹⁾の配布を行うよう指示しました。

3. 本剤の血栓症の発現状況について

本剤の販売が開始された平成22年11月から、平成26年1月17日までに、死亡例3例を含む140例の重篤な血栓症関連の副作用症例が報告されています。以下に、血栓症による死亡例3例のうち2例の経過を紹介します。

症例の概要

No.	患者		1 シートの構成 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		症状・経過及び処置
1	女 20代	月経困難症 ざ瘡 不規則月経 (貧血)	実薬24錠： ドロスピレノ ン3mgエチ ニルエスト ラジオール 0.02mg 偽薬4錠 7日	<p>頭蓋内静脈洞血栓症</p> <p>BMI：17.3、喫煙：なし、家族歴：祖父（脳梗塞）。前治療薬なし。未経妊。</p> <p>処方10日前 A病院に初回来院。ホルモンレベル検査：正常。</p> <p>処方日 本剤をA病院にて処方される。</p> <p>投与開始日 本剤の投与開始（1錠/日）。</p> <p>投与3日目 頭痛が発現。</p> <p>処方7日目* 体調不良のため、B病院内科受診。主訴として朝から頭痛、吐き気、動悸あり。血圧105/68、心電図、血液検査問題なし。貧血がひどい状態であった。点滴実施。ドンペリドン、レバミピド、ジオキサスターゼ投与。足に痙攣なし。麻痺なし。</p> <p>処方10日目 B病院内科再診。頭痛あり、血圧103/70。異常所見なし。クロチアゼパムを頓服で処方。貧血状態悪く婦人科へ相談することを患者は勧められた。</p> <p>A病院（処方医）再診。患者主訴：「具合が悪い」。嘔気、食欲低下を認める。バイタルサイン正常。ケトン体尿検査（-）。補液施行後、頭痛を訴えたため、処方医は脳外科への受診を勧める。（本剤の総投与量は7錠、即時内服を中止した）。患者はC病院脳外科を受診。診察時点では、明らかな麻痺症状など認められず、検査予約をして帰宅。嘔吐、歩行困難あり。</p> <p>処方11日目 体動困難となる。</p> <p>処方12日目 朝、母親にベッド上で失禁した状態で発見され、D病院へ搬送。CT、MRI撮影。E病院へ紹介搬送。E病院搬送時、意識レベル（JCS III-300）、痙攣あり。CT所見より脳静脈洞血栓と診断した。同日緊急入院となり、ヘパリンで治療開始した。</p> <p>処方13日目 水頭症が悪化し呼吸不全となったために、気管挿管を行った。抗リン脂質抗体（-）、ANCA（-）。</p> <p>処方14日目 死亡。同日解剖。目立った外傷はなく、心筋梗塞並びに先天異常を示唆する所見も認めなかった。</p>

併用薬：クロチアゼパム

*投与開始日が不明のため、処方日を用い表した。

症例の概要

No.	患者		1 シートの 構成 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		症状・経過及び処置
2	女 40代	月経困難症 (子宮筋腫)	実薬24錠： ドロスピレ ン 3mgエチ ニルエスト ラジオール 0.02mg 偽薬 4 錠 約 1 年	肺塞栓症，下肢深部静脈血栓症 BMI：23.6，家族歴：なし，喫煙：なし，経妊：2回。 血栓性素因や血栓症の既往歴：問診上なし（線溶凝固系マーカーの測定なし）。前治療薬なし。 子宮頸部細胞診：NILM，直径4.5cmの筋腫核存在。 月経困難症の治療のため，子宮筋腫による貧血が無い場合，ヤーズの内服を提案。ジクロフェナクナトリウム処方。 処方開始日* 貧血がないことを確認し，月経困難症の治療のため本剤 1 シート処方。ジクロフェナクナトリウム，テプレノン処方。 処方 47 日目 本剤を服用して，特に副作用の訴えがないことから，本剤を 3 シート処方。 処方 127 日目 本剤 3 シート，ジクロフェナクナトリウム，テプレノン処方。 処方 208 日目 右足がつるとの訴えがあるが，把握痛なし。 経膈超音波にて子宮筋腫のフォローアップを施行。子宮全体で 7 cm 程度と少し増大していた。症状の改善を図るために手術療法が望ましいと話したが，積極的でなかった。 本剤 3 シート，ジクロフェナクナトリウム，テプレノン処方。 頻尿の訴えもあるため，コハク酸ソリフェナシン処方。 処方 223 日目 コハク酸ソリフェナシン処方。 処方 255 日目 コハク酸ソリフェナシン処方。 処方 295 日目 経膈超音波施行。超音波上は子宮筋腫の増大などなし。本剤 3 シート処方。 投与中止日から 2～3 週間前 右足の腫れ・痛みを訴え，整形外科を受診。 処方 370 日目 呼吸苦を訴え，救急搬送。 (投与中止日) 意識レベルJCS: I-3，頻呼吸，呼吸苦，血圧94/74，HR126，SpO ₂ 100%（酸素投与下）。救急車内収容時，上肢屈曲，下肢伸展，強直。車内にて心肺停止。病院到着後，心拍再開。以降 2 回心停止。その都度蘇生させたが，意識回復せず。脳保護のため，低体温療法で 34℃ に達したが，出血傾向が著明にて，同療法を断念。RCC 7 単位，FFP 8 単位輸血。 中止 1 日後 RCC 3 単位輸血。 造影CTにて肺塞栓症，下肢深部静脈血栓症，胸水を確認。ヘパリンおよびワルファリンによる抗凝固療法を開始。 中止 6 日後 腎不全が穏やかに進行。尿量低下。フロセミド使用。 中止 7 日後 持続血液透析濾過法を開始。両側胸水をドレナージ。 中止 9 日後 瞳孔散大，血圧急上昇。脳虚血に由来する脳圧亢進と考え，濃グリセリン，果糖配合製剤投与。 中止 16 日後 脳死と判断して矛盾の無い臨床の状態となる。 中止 19 日後 心停止，呼吸停止，瞳孔散大，対光反射なし。死亡確認。
併用薬：ジクロフェナクナトリウム，テプレノン，コハク酸ソリフェナシン				

* 投与開始日が不明のため，処方日を用い表した。

4. 血栓症に対する注意事項について

医療関係者におかれては，以下の点について十分注意ください。

- 1) 本剤の服用により，血栓症があらわれ，致命的な経過をたどることがあるので，次のような症状があらわれた場合は，直ちに投与を中止し，適切な処置を行ってください。患者に対しても，このような症状があらわれた場合は，直ちに服用を中止し，救急医療機関を受診するよう説明してください。

【緊急対応を要する血栓症の主な症状】

下肢の急激な疼痛・腫脹，突然の息切れ，胸痛，激しい頭痛，四肢の脱力・麻痺，構語障害，急性視力障害等

- 2) 本剤の服用により，年齢，喫煙，肥満，家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので，次のような症状・状態が認められる場合は，投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

【血栓症が疑われる症状】

下肢の腫脹・疼痛・しびれ・発赤・熱感，頭痛，嘔気・嘔吐等

【血栓症のリスクが高まる状態】

体を動かさない状態，顕著な血圧上昇，脱水等

- 3) 本剤を服用する患者には，患者携帯カード²⁾を必ずお渡しいただき，投与開始時及び継続時に以下について十分説明してください。

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や，血栓症のリスクが高まる状態になった場合は，症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際には，患者携帯カード²⁾を必ず提示すること。

5. おわりに

製造販売業者への安全性速報（ブルーレター）の配布指示と同時に行った添付文書の使用上の注意の改訂内容は本誌p26（「4. 重要な副作用等に関する情報」）に掲載していますので，ご参照ください。

また，血栓症に関するリスクは本剤に限らず，他の避妊又は月経困難症の効能・効果を有する経口女性ホルモン配合剤においても知られており，添付文書で既に注意喚起されています。厚生労働省は，本剤の注意喚起を契機として，これらの経口女性ホルモン配合剤の血栓症に関するリスクを見直し，本剤と同様に血栓症が発現する可能性があることと判断したことから，血栓症に関して更なる注意喚起を追記するよう平成26年2月に使用上の注意の改訂を指示しました。（本誌p30をご参照ください）

本剤を含め避妊又は月経困難症の効能・効果を有する経口女性ホルモン配合剤の使用にあたっては，血栓症のリスクを患者に十分説明した上で，血栓症が疑われる症状が認められた場合は，速やかに対処していただくよう，引き続き，適正使用へのご協力をお願いします。

〈参考文献〉

- 1) 安全性速報（ブルーレター）：月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について
http://www.info.pmda.go.jp/kinkyu_anzen/file/kinkyu20140117_1.pdf
- 2) ヤーズ配合錠患者携帯カード
http://gynecology.bayer.jp/static/pdf/YAZ_patients_Card.pdf

2

リバーロキサバンによる 間質性肺疾患について

成分名 販売名（会社名）	成分名	販売名（会社名）
	リバーロキサバン	イグザレルト錠10mg, 同錠15mg (バイエル薬品)
薬効分類等	血液凝固阻止剤	
効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	

1. はじめに

リバーロキサバン（イグザレルト錠（以下、「本剤」という。））は、活性型血液凝固第X因子を選択的に阻害することにより、血液凝固系を阻害し、血栓形成を抑制します。国内においては平成24年1月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」の効能・効果で承認されました。平成25年12月の出荷錠数に基づく製造販売業者の推計では、約20万人の患者に使用されています。

今般、国内において、本剤の投与後に間質性肺疾患を発現した症例が複数報告されたことから、製造販売業者に対して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「PMDA」という。）は本剤による間質性肺疾患に関する医療従事者向けの資材の作成・配布を行うよう指示するとともに、厚生労働省は平成26年2月6日に本剤の使用上の注意の改訂を指示しました。

その経緯及び内容について紹介します。

2. 経緯

非弁膜症性心房細動患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相臨床試験において、間質性肺疾患の有害事象が本剤群（639例）で2例（0.31%）、対照群のワルファリン群（639例）で4例（0.63%）認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった症例は本剤群の1例でした。

平成24年4月の発売以降、国内において本剤の服用開始後に間質性肺炎を発現した症例が集積し、転帰死亡症例も報告されたことから、PMDAは、本剤による間質性肺炎に関する注意喚起の必要性について検討を開始しました。

検討の過程で、間質性肺炎が発現し転帰死亡に至った症例では、間質性肺炎の徴候が認められていたにもかかわらず、本剤の投与が継続されており、一方、間質性肺炎が回復した症例では、早期に本剤

の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の処置が行われていた症例もあることが分かりました。PMDAと厚生労働省は、本剤の使用患者数の増加に伴い報告数も増加していることを踏まえ、間質性肺炎の早期発見及び発現時の早急な対応が重要であると判断し、平成26年1月、製造販売業者に対し、間質性肺炎に関して早急に注意喚起を行うための医療従事者向け資材の作成・配布を指示するとともに、添付文書の改訂内容について検討しました。

PMDAにおける調査の結果、本剤の販売開始（平成24年4月）から、平成26年1月17日までに報告された間質性肺炎13例のうち、本剤と因果関係が否定できないと考えられる症例が4例（うち転帰死亡1例）認められました。これらの症例の中には血痰や肺胞出血を伴う場合もあったこと、間質性肺炎というよりは肺胞出血による肺障害の可能性が高いと考えられる症例もあったこと等から、間質性肺疾患として注意喚起することが適切と判断し、平成26年2月に、厚生労働省は製造販売業者に対し、間質性肺疾患の注意喚起として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導する旨の記載、及び「重大な副作用」の項に、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常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し、間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行う旨の記載を追記するよう指示しました。

3. 本剤による間質性肺疾患の発現状況について

本剤の投与開始後に間質性肺疾患を発現した症例で、本剤と因果関係が否定できないと考えられる4例のうち2例について、以下に紹介します。

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	男 80代	心房粗動 (心筋虚血) (脂質異常症)	10mg 28日間	<p>間質性肺疾患</p> <p>投与1日前 頻脈になり、他院Aでベラパミルの投与開始。 投与開始日 本剤（10mg/日）投与開始。 投与7日目 心房粗動に対し、他院Bでアブレーション。アブレーション後からベラパミル中止で、本剤は継続投与。 投与10日目頃 発熱と咳あり。37.5℃台の発熱で、その後も多少認められた。 投与16日目 他院Cでミノサイクリン、アルジオキサ、トラネキサム酸とカルボシステイン、アセトアミノフェンを投与。 投与17日目 下腿などにそう痒感を伴う直径1cm程度の皮疹が多く発現。 投与20日目 呼吸器症状よくなり、他院D受診し、胸部X線で浸潤陰影を指摘され、追加処方はなく当院紹介となる。 投与21日目 当院受診。感染性肺炎を考えてセフトリアキソンの開始。 投与22日目 入院時所見 36.2℃、HR：74、酸素飽和度：96%、血圧：125/73mmHg、呼吸音：断続性ラ音聴取。 採血 CRP：15.9、WBC：12,360、Eosino：4.4%、LDH：251、プロカルシトニン：0.12、RAHA：640、可溶性IL2-R：1,830、IgErist：5,000 胸部X線は左肺の萎縮と左右肺の外側中心のすりガラスから浸潤陰影が上肺野から下肺野まであり、CTではさらに下肺野に蜂巣肺認めた。左に胸水が少しあるが目立ったリンパ節腫大はなさそうであった。肺機能は拘束性及び混合性障害で拡散能は比較的保たれていた。 投与24日目 6分間歩行では370m歩行可能で、酸素飽和度92%と心肺機能は保たれていた。</p>

投与25日目	セフトリアキソン中止し、症状緩和目的でツロブテロール貼付剤1mgのみ貼付。
投与27日目	コデイン製剤4.5mLで開始。37℃台の発熱、乾性咳嗽が続き、好酸球の実数も1,185に増加。皮膚症状は落ち着く。この日までの数日においても肺の浸潤陰影がひろがり、左肺はさらに小さくなっているように見えた。
投与28日目 (投与中止日)	プレドニゾン50mgで開始。本剤の投与中止。
中止6日後	好酸球数は減らず、呼吸不全増悪し、ステロイド大量療法（メチルプレドニゾン500mg～1,000mg/日、点滴）開始。胸部CT：両側肺には間質影の増強を不規則に認める。左胸腔には少量の胸水貯留が見られる。病的腫大リンパ節は見られない。
中止7日後	好酸球数ゼロになったが呼吸不全進行し、NPPV（非侵襲的陽圧換気法）つけてもよくなりず。
中止10日後	間質性肺炎により死亡に至る。

臨床検査値

	投与 21日目	投与 24日目	投与 27日目	中止 3日後	中止 6日後
WBC (/mm ³)	12,360	—	12,100	19,810	23,720
CRP (mg/dL)	15.94	—	11.28	10.15	10.35
LDH (IU/L)	251	—	185	266	328
KL-6 (U/mL)	—	—	—	—	437
SP-D (ng/mL)	—	184	—	—	—

併用薬：クロピドグレル硫酸塩、ラベプラゾールナトリウム、ピタバスタチンカルシウム、カルベジロール、ベラパミル塩酸塩

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
2	男 80代	心房細動 (高脂血症)	15mg 59日間	<p>間質性肺疾患</p> <p>投与開始日 ワルファリンから本剤（15mg/日）へ変更。</p> <p>投与52日目 夜間、咳嗽が出現。</p> <p>投与55日目 咳嗽が増悪、血痰が出現。</p> <p>投与59日目 血痰の増悪を認め、当院の救急外来を受診。胸部X線で両側上肺野のすりガラス影、CTで両側上葉優位にすりガラス影・浸潤影、著明な容積減少あり、緊急入院。薬剤性肺障害、肺胞出血が出現。以後の本剤の投与中止。</p> <p>中止1日後 プレドニゾン（PSL）50mg/日の投与を開始。酸素5Lマスク投与。</p> <p>中止4日後 酸素15Lリザーバーマスクへ増悪。ステロイドパルス（メチルプレドニゾン、1g×3日間）開始。</p> <p>中止6日後 ステロイドパルス終了。PSL 50mg/日の投与を継続。</p> <p>中止7日後 酸素7Lマスクへ。</p> <p>中止9日後 酸素6Lマスクへ。</p> <p>中止12日後 酸素4L経鼻へ。</p> <p>中止16日後 酸素1L経鼻へ。</p> <p>中止18日後 リハビリ開始。</p> <p>中止26日後 PSL 50mg→40mg/日へ減量。</p> <p>中止28日後 CTですりガラス影の改善あり。薬剤性肺障害は、回復。</p> <p>中止30日後 酸素、労作時のみ3L経鼻へ。</p> <p>中止32日後 酸素投与終了。</p> <p>中止40日後 退院。外来での経過観察へ移行。</p>

臨床検査値			
	投与開始日	投与59日目	中止29日後
WBC (/mm ³)	4,500	9,000	7,100
CRP (mg/dL)	0.1	13.9	0.0
LDH (IU/L)	200	346	240
KL-6 (U/mL)	—	495	1,610
SP-D (ng/mL)	—	—	83.4

併用薬：ビソプロロールフマル酸塩、プラバスタチンナトリウム

4. 間質性肺疾患に対する注意事項について

下表の通り、平成26年2月の添付文書改訂により、【重要な基本的注意】、【重大な副作用】の項において、間質性肺疾患に関する注意が追記されましたので、間質性肺疾患の発現並びに患者指導について留意の上、対応をお願いします。

表 リバーロキサバンの添付文書における間質性肺疾患に関する注意（平成26年2月）

【重要な基本的注意】	間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。
【重大な副作用】	間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常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。間質性肺疾患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。

間質性肺疾患が疑われた場合には、速やかに呼吸器の専門医と連携し迅速に診断を得る等して適切な対応をお願いします。

また、本剤においては、「重要な基本的注意」の項や「相互作用」の項にて、抗血小板剤との併用による出血リスクの増加について注意喚起がなされていますが、肺胞出血のリスクの増加についても、改めて留意してください。

なお、平成26年1月末日より医療従事者向けに配布している、本剤による間質性肺疾患に関する注意喚起は、医薬品医療機器総合機構情報提供ホームページの「製薬企業からの医薬品の適正使用に関するお知らせ」に掲載して、情報提供を行っています (http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyoo_shirase_201401_1.pdf)。

引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

3

PMDA の患者副作用報告システムの活用について

1. はじめに

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、平成24年3月に、医薬品によって生じた副作用を患者又はその家族がインターネットを介して報告できる、患者副作用報告システムの運用を試行的に開始しました。

患者副作用報告システムによる報告受付の開始については医薬品・医療機器等安全性情報No.292 (http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI292.pdf#page=3) でご紹介しましたが、この度、受付開始（平成24年3月26日）から平成25年3月末までにご報告いただきました状況や症例について紹介させていただきます。

2. 患者副作用報告システムについて

患者副作用報告システムは、医薬品によって生じた副作用ではないかと疑われた場合、副作用が現れた本人、またはその家族から、その情報を収集するための仕組みです。収集された情報は医薬品による副作用の発生傾向を把握する等、医薬品の安全対策を進める目的で利用されます。

報告は、PMDAの医薬品医療機器情報提供ホームページに開設した患者副作用報告システム (http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou_houkoku/fukusayou_houkoku_attention.html) にて受け付けています。インターネットの主な検索サイトで「患者副作用報告」で検索するか、医薬品医療機器情報提供ホームページの「一般の皆様向け」の「患者副作用報告」をたどっていただくと報告ページにアクセスできます。

3. 患者副作用報告の状況

患者副作用報告の受付開始以降、平成25年3月末までに、184例の報告がありました。このうち、患者本人による報告が140例、患者の家族による報告が44例でした。

これらの報告で、副作用を引き起こしたとされる医薬品は、のべ235品目（医療用医薬品222品目、一般用医薬品13品目）でした。

薬効分類ごとの報告件数については、薬事法に基づく製造販売業者からの副作用では、報告件数（平成24年度）の多い上位三位の薬効分類は、抗がん剤などの「その他の腫瘍用薬」、骨粗鬆症治療剤や免

疫抑制剤などの「他に分類されない代謝性医薬品」、抗インフルエンザ薬などの「抗ウイルス剤」ですが、それに対して患者副作用報告のうち医療用医薬品では精神神経用剤（39件）、解熱鎮痛消炎剤（23件）、催眠鎮静剤・抗不安薬（16件）の順で、精神、神経に作用する医薬品が多く報告されています。この傾向は、本患者報告の試行に先立ち実施した厚生労働科学研究事業「患者から副作用情報を受ける方策に関する調査研究」（研究代表者 慶応義塾大学薬学部 望月真弓 教授）による患者報告のパイロット調査と同様でした。

副作用名ごとに報告件数を比較すると、頭痛、悪心、浮動性めまいの順で多く報告されていました。症状の発生時期は、平成23年以降に発生した例が74%であり、副作用が発生してから比較的短期間で報告が行われている例が多く見られています。

厚生労働省及びPMDAでは、主に製造販売業者や医薬関係者から報告された副作用等の情報に基づき医薬品の安全対策を行っているところですが、報告された患者副作用情報についても、PMDAの担当者が確認し、さらなる安全対策が必要かどうか検討を行っております。安全対策を行う上で特に重要な報告であり、より詳細な情報が必要と判断した場合には、PMDAが診療した医療機関への詳細調査を行います。その場合には報告者に対して、医療機関への調査を実施予定である旨を伝え、調査実施の同意を確認した上で実施します。医療機関におかれましては、詳細調査にもご理解とご協力をお願いします。

4. 患者副作用報告のラインリスト公開について

患者副作用報告システムを介して報告いただいた症例について2種類のラインリスト（一つの患者副作用報告情報を1列ごとに表した形式）での公開を開始しました。患者副作用報告のラインリスト公開により、患者さんからどのような医薬品でどのような副作用が報告されているのかを広く知っていただけます。なお、公開の際には、報告者、副作用が現れた方本人及び関係の医療従事者等のプライバシーに配慮し、患者氏名、医療機関名、副作用発現日等は掲載いたしません。

患者副作用報告のラインリストは、上記報告ページの「報告いただいた副作用報告に関する情報」よりご覧いただくことができます（ホームページ内の場所は13ページの図を参照）。公開しているラインリストは、副作用報告を症例ごとにまとめた「患者副作用報告（症例ごと）」、医薬品ごとにまとめた「患者副作用報告（医薬品ごと）」の2種類です。

「患者副作用報告（症例ごと）」では、報告時期（四半期ごと）、副作用発生時期（年単位）、報告者（本人又は家族）、性別、年齢（10歳代ごとに表示）、医薬品名、副作用名、転帰（報告いただいた副作用の中で最も重篤とされた副作用の転帰）について公開しています。

「患者副作用報告（医薬品ごと）」では、報告いただいた医薬品の成分名ごと（一般用医薬品は販売名ごと）に副作用名別の報告件数を示しています。現在公開しているのは平成24年3月26日から平成25年3月31日までに報告された症例です。今後は年1回のペースで更新していく予定です。

掲載イメージ



「患者副作用報告（症例ごと）」（例）

（平成24年3月～平成25年3月に報告されたもの）

報告時期 （四半期）	副作用 発生時期	報告者	性別	年齢	医薬品名	副作用名	転帰
2011・第四	2012	本人	男	60歳代	【販売名】	頭痛	回復

「患者副作用報告（医薬品ごと）」（例）

（平成24年3月～平成25年3月に報告されたもの）

薬効分類	成分名	副作用名（PT）	集計
催眠鎮静剤，抗不安薬	【一般名】	皮疹	1
		感覚鈍麻	2

5. おわりに

現在、患者副作用報告システムで試行的に報告の収集を行っていますが、試行期間中に収集した報告や報告者へのアンケート調査の結果等を基に報告システムの見直し、運用方法の検討等を行った上で、正式に報告の受付を開始する予定です。

患者副作用報告は、製造販売業者及び医療従事者からの報告とは異なった目線からの情報が、患者さんの生の声として直接PMDA及び厚生労働省に伝わることになり、副作用の発生傾向の変化の把握等、医薬品の安全性の問題を捉える端緒となる可能性があります、有用なものです。

また、患者副作用報告システムを介していただいた報告について公開することで、その声を多くの方に伝えることができると考えています。医薬品のさらなる安全対策を進めるためにも多くの方にこのシステムを活用していただければと思います。

なお、医療関係者が、職務上、副作用を疑った場合には、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度 (<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>) により、ご報告いただきますよう、重ねてお願いいたします。

〈参考文献〉

- 1) 「薬害再発防止のための医薬品行政等の見直しについて（最終提言）」薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会，平成22年4月28日
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0428-8.html>
- 2) 「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会，平成24年1月24日
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020uxm.html>

4

重要な副作用等に関する情報

平成26年1月7日、同年1月17日及び同年2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 アタザナビル硫酸塩

販売名（会社名）	レイアタツツカプセル150mg, 同カプセル200mg（ブリストル・マイヤーズ）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能又は効果	HIV-1感染症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 尿細管間質性腎炎:尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
なお、腎間質に結晶の沈着が認められた症例が報告されている。

〈参 考〉 直近約3年7ヶ月間（平成22年4月～平成25年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。
・尿細管間質性腎炎：2例（うち死亡0例）
企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約2,470人（平成24年）
販売開始：平成16年1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 50代	HIV感染	不明 5年2ヶ月間	<p>尿細管間質性腎炎</p> <p>投与4ヶ月前 脳トキソプラズマ症が発現し、HIV感染症と判明。 尿検査所見：蛋白及び潜血陰性。脳トキソプラズマ症に対する治療実施後の血清クレアチニンは0.9mg/dL前後で安定。</p> <p>投与2ヶ月前 ジドブジン、ラミブジン及びエファビレンツによるHAART療法を開始。</p> <p>投与1ヶ月前 尿検査により赤血球数及び白血球数の増加が認められ、一過性の尿路感染と考えられた。</p> <p>投与開始 上記HAART療法による副作用として幻覚が発現したためHAART療法は本剤/リトナビル、ラミブジン、テノホビルに変更。この時点、血清クレアチニン0.9mg/dL、尿検査で蛋白と潜血は陰性。その後、腎機能が徐々に悪化、クレアチニンクリアランス60台～30台mL/min/1.73m²低下、尿蛋白-～2+、尿潜血2+～3+。</p> <p>投与3年4ヶ月後 血清クレアチニン1.6mg/dL、テノホビルによる腎毒性と考えられたためテノホビルをアバカビルに変更したが、腎機能障害の悪化は進行。</p> <p>投与5年後 投与5年2ヶ月後 血清クレアチニン2.0mg/dL。 精査入院、入院時のHAART療法は本剤/リトナビル(300mg/100mg/日)、ラミブジン(150mg/日)、アバカビル(300mg/2回/日)。HIVウイルス量は検出不能(<50 HIV RNAコピー/mL)、CD4 T細胞数は371/μL。 血清クレアチニン2.18mg/dL、蛋白尿±、尿潜血±、尿沈渣で棒状様結晶検出、尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG) 8.1U/L、β2マイクログロブリン25,295 μg/L、24時間クレアチニンクリアランス48mL/min/1.73 m²、24時間尿蛋白384mg。 ガリウムシンチグラフィ：腎臓の集積無し。 腎超音波検査：腎実質においてエコー輝度上昇、両側腎盂で高エコー結石を認め、腎盂の拡張無し。 腎生検：検体全体には43個糸球体が含まれ、15個に(35%)球状硬化が認められ、HIV関連腎症で見られる虚脱硬化や足細胞過形成は認められなかった。 皮質と髄質の約70%に重度の間質性線維化が認められ、単核細胞と形質細胞を主としたびまん性の炎症性細胞浸潤を伴っていた。尿細管は、広範囲に萎縮していた。 尿細管間質に多核巨細胞に囲まれた針状結晶を認めた。検体全体にこのような結晶関連肉芽腫様病変が多数認められた。結晶は染色でカルシウムを含んでいないことが確認された。 HIVに関連した免疫複合体疾患(HIVIC)の所見はなし。 病理診断：結晶形成による肉芽腫を伴うびまん性尿細管間質性腎炎。</p>

HARRT療法

	投与 4ヶ月前	投与 2ヶ月前	投与 開始	投与 3年4ヶ月後	投与 5年後	投与 5年2ヶ月後
AZT：ジドブジン		AZT				
3TC：ラミブジン		3TC				
EFV：エファビレンツ		EFV				
ATV/r：アタザナビル/リトナビル		ATV/r				
TDF：テノホビル			TDF			
ABC：アバカビル				ABC		

臨床検査値

	投与 4ヶ月前	投与 2ヶ月前	投与 開始	投与 3年4ヶ月後	投与 5年後	投与 5年2ヶ月後
HIV検査						
HIVウイルス量				検出不能		検出不能
CD4 T細胞数 (μL)				200-300		371
尿検査						
尿蛋白	-		-	2+		±
尿潜血	-		-			±
pH						5.5
亜硝酸塩						-
尿糖						-
赤血球 (HPF)						0-1
白血球 (HPF)						5-9
硝子円柱 (HPF)						0-1
棒状結晶						+
NAG (U/L) (基準値7.0 U/L以下)						8.1
β2MG (μg/L) (基準値230 μg/L以下)						25,295
CCr (mL/min/1.73m ²)						48
s-Cr (mg/dL)	0.9		0.9	1.6	2	2.18
ヘモグロビン (g/dL)						13.5
白血球数 (/μL)						5,300
リンパ球数 (/μL)						2,100
好酸球数 (/μL)						0
血小板数 (/μL)						230,000
血清総蛋白 (g/dL)						7.8
血清アルブミン (g/dL)						4.1
血清ナトリウム (mEq/L)						140
血清カリウム (mEq/L)						4.5
血清クロール (mEq/L)						107
血清カルシウム (mg/dL)						9.1
BUN (mg/dL)						25
HbA1c (%)						4.9
CRP (mg/dL)						0.06
血清免疫グロブリン						
IgG (mg/dL)						1,571
IgA (mg/dL)						299
IgM (mg/dL)						54
血清補体因子						
C3 (mg/dL)						117
C4 (mg/dL)						22
CH50 (U/mL)						48.7
ACE (U/L)						5.6
リウマチ因子						-
抗核抗体						-
抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体						-
抗好中球細胞質プロテナーゼ3抗体						-
HBs抗原						-
HCV抗体						-
細菌検査						
尿						-
血液						-

併用薬：テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩， ラミブジン， リトナビル， アバカビル硫酸塩

2 クリゾチニブ

販売名（会社名）	ザーコリカプセル200mg, 同カプセル250mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告] 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、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、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

[重要な基本的注意] 劇症肝炎、肝不全、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、ALP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

[副作用（重大な副作用）] 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害：劇症肝炎、肝不全、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、ALP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

QT間隔延長、徐脈：QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）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、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参考〉 直近約1年5ヶ月間（平成24年5月～平成25年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・劇症肝炎：2例（うち死亡1例）

・重篤な徐脈関連症例†：1例（うち死亡0例）

†：心拍数40/分未満に該当する症例又は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 のGrade 3 以上に該当する症例

企業が推計したおよその年間推定使用者数：約900人（平成24年5月～平成25年5月）

販売開始：平成24年5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	非小細胞肺癌 (皮膚筋炎, 骨 転移, 脳転移)	400mg 15日間 500mg 15日間	<p>劇症肝炎 脳転移巣に対する手術歴あり (本剤投与1ヶ月前) 肝転移なし 既往のC型肝炎は治癒していた。</p> <p>投与開始日 ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対し,1次治療として本剤200mg 1日2回の投与が入院下で開始された。 投与開始時の全身状態 (ECOG PS) は2であった。</p> <p>投与16日目 全身状態, 臨床検査値に問題がなかったため, 本剤の投与量が250mg 1日2回に増量された。</p> <p>投与27日目 食欲低下が発現した。</p> <p>投与29日目 朝から本剤を内服できず, 嘔吐2回あり。救急外来を受診した。採血にて肝酵素・凝固能の著明な悪化を認め, 重篤な肝障害と診断され, 患者は緊急入院した。</p> <p>投与30日目 (投与中止日) 劇症肝炎と診断され, 血漿交換と血液透析が導入された (連日)。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (100mg/日) 静注が施行された。その後も悪化し, 本剤の投与が中止された。 造影 (ダイナミック) CT所見: 閉塞性肝炎・胆石なし。 periportal collar signや胆嚢周囲浮腫が見られた。</p> <p>中止1日後 血液透析濾過が導入された。</p> <p>中止2日後 持続的血液濾過透析 (CHDF) が導入された。夕方から間代性痙攣が出現し, ホスフェニトインナトリウム水和物が導入された。</p> <p>中止4日後 肺水腫を合併した。CHDFによる徐水により酸素化改善するも血圧低値で推移。 採血で肝酵素・アンモニアの改善認めず。意識は昏睡状態。CHDFを離脱した。</p> <p>中止5日後 数分間続く痙攣が出現した。同日, 救命不可能と考え上記治療は中止された。ミダゾラム持続投与が開始された。</p> <p>中止6日後 死亡が確認された。</p>

臨床検査値

	本剤投与 開始前	投与29日目	投与30日目 (投与中止日)	中止1日後	中止3日後	中止5日後
AST (IU/L)	17	3,236	—	783	175	140
ALT (IU/L)	11	5,201	—	1,164	261	179
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	2.7	2.5	2.5	4.0	4.3
直接ビリルビン (mg/dL)	—	—	1.7	1.2	1.6	2.0
アルブミン (g/dL)	4.3	4.0	3.2	3.5	3.4	2.7
アンモニア (μg/dL)	—	153	—	314	287	203
コリンエステラーゼ (IU/L)	—	205	177	263	296	—
PT (%)	—	<10.0	11.4	31.7	30.7	22.0
APTT (%)	—	34.4	33.8	62.0	59.1	32.9
HBs-Ag	—	—	陰性	—	—	—
HBs-Ab	—	—	陰性	—	—	—
HBc-Ab	—	—	陰性	—	—	—
HBe-Ag	—	—	陰性	—	—	—
HBe-Ab	—	—	陰性	—	—	—
HBV-DNA (TaqMan PCR法)	—	—	<2.1	—	—	—
HCV-RNA (TaqMan PCR法)	—	—	<1.2	—	—	—

併用薬: ドンペリドン, ラベプラゾールナトリウム, シタグリプチンリン酸塩水和物, プレドニゾロン

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		
2	男 90代	非小細胞肺癌 (糖尿病性腎 症, 肝転移, 骨転移)	500mg 12日間	徐脈 投与開始日 投与12日目 (投与中止日) 中止1日後 中止2日後 中止4日後 中止5日後	ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対し、1次治療として本剤250mg 1日2回の投与が入院下で開始された。投与開始時の全身状態 (ECOG PS) は1であった。 徐脈, 譫妄が発現し, 本剤の投与が中止された。 意識レベル低下のため心電図検査が施行され, 心拍数は28/分であった。L-イソプレナリン塩酸塩0.2mgおよび生理食塩水100mLの投与が開始された。アトロピン2Aの静脈内投与が行われたが改善しなかった。ペースングについて患者の家族に説明されたが, 保存的に経過を見ることとなった。L-イソプレナリン塩酸塩の投与が0.025mg/hrより開始された。 沈降炭酸カルシウム(4日間投与), アルファカルシドール(3日間投与)の投与が開始された。 徐脈が回復した。 L-イソプレナリン塩酸塩の投与量は徐々に減量され, 同日には完全に中止となった。フロセミド(5日間投与)の投与が開始された。 ゾピクロン, トラゾドン塩酸塩が投与された。 譫妄が回復した。	
臨床検査値						
		本剤投与 開始前	投与7日目	投与12日目 (投与中止日)		中止2日後
心拍数 (bpm)		62	48	28		69
QTc間隔 (ms)		—	450	410		—
BUN (mg/dL)		30.2	—	46.1	—	30.6
Cr (mg/dL)		1.64	—	2.75	—	1.64
eGFR		31	—	18	—	31
Na (mEq/L)		134	—	121	123	124
K (mEq/L)		5.5	—	6.5	5.5	5.9
Cl (mEq/L)		103	—	94	96	96
Ca (mg/dL)		8.5	—	6.6	6.7	6.7
併用薬: ナフトピジル, アムロジピンベシル酸塩, シタグリプチンリン酸塩水和物, オキシコドン塩酸塩水和物, プロクロルペラジンマレイン酸塩, 酸化マグネシウム						

3 クロピドグレル硫酸塩含有製剤

① クロピドグレル硫酸塩

販売名（会社名）	プラビックス錠25mg, 同錠75mg（サノフィ）
薬効分類等	その他の血液・体液用薬
効能又は効果	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症，非ST上昇心筋梗塞，ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症，陳旧性心筋梗塞 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長，第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTTの延長等が認められた場合には，出血の有無にかかわらず，後天性血友病の可能性を考慮し，専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。

[副作用（重大な副作用）] 間質性肺炎，好酸球性肺炎：間質性肺炎，好酸球性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常等が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施すること。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。

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

後天性血友病：後天性血友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。

〈参 考〉 直近約3年7ヶ月間（平成22年4月～平成25年11月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

- ・後天性血友病関連症例：2例（うち死亡0例）
- ・好酸球性肺炎関連症例：2例（うち死亡0例）
- ・薬剤性過敏症症候群：0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150万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成18年5月

②クロピドグレル硫酸塩・アスピリン

販売名（会社名）	コンプラビン配合錠（サノフィ）
薬効分類等	その他の血液・体液用薬
効能又は効果	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症，非ST上昇心筋梗塞，ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症，陳旧性心筋梗塞

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]	後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長，第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTTの延長等が認められた場合には，出血の有無にかかわらず，後天性血友病の可能性を考慮し，専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。
[副作用（重大な副作用）]	<p><u>間質性肺炎，好酸球性肺炎</u>：間質性肺炎，好酸球性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，<u>咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常等</u>が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施すること。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。</p> <p><u>薬剤性過敏症候群</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，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p><u>後天性血友病</u>：後天性血友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。</p>

〈参 考〉 販売開始：平成25年12月

<クロピドグレル硫酸塩> 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 70代	狭心症 (リウマチ性多 発筋痛，高血 圧，脂質異常 症，高脂血症)	75mg 7日間	<p>後天性血友病</p> <p>投与12日前 労作時胸痛を主訴に当院受診。MDCTにてLADの高度狭窄を認めた。</p> <p>投与1日前 再診。</p> <p>投与開始日 本剤75mg/日，アスピリン，ランソプラゾールの内服開始。</p> <p>投与4日目 左眼瞼周囲と右上腕に皮下出血を認めた。</p> <p>投与7日目 冠動脈造影のため，当院入院。入院時，左眼瞼周囲及び右上腕に皮下出血を認めた。予定通り冠動脈造影検査を施行した（右RAアプローチ）。LAD # 7に90%狭窄ありIVUSにて病変観察後にDESを1つ（Nobori 3.5-14mm）留置。良好なステント拡張を得て手技を終了。PCI後右前腕，右大腿，左前腕などに新たな皮下出血を認めるも穿刺部の止血は確認。</p> <p>中止1日後 穿刺部の止血は確認できたが，全身の皮下出血は改善せず。本剤のハイレスポンドを否定できないことから本剤をシロスタゾールに変更するも改善なし。退院。</p> <p>静脈性の出血止まらず。</p> <p>夜：さらに皮下出血増大を認めたため再来院。経過観察目的にて再入院。シロスタゾールを中止。</p>

中止3日後
中止5日後

日付不明

FFP投与するも改善なし。
第Ⅷ因子凝固活性低下及び第Ⅷ因子インヒビターの上昇を認め、後天性血友病と診断。(クロスミキシング試験は行わず)。転院し血漿交換、ステロイドパルスを施行。
免疫抑制剤とステロイド、第Ⅷ→Ⅶ因子製剤を投与。
治療目的にて他院血液内科に転院。
内科的治療により皮下出血は消失し退院。
抗血小板剤はアスピリン単剤のみであるが現在まで心血管イベントは認めていない。

臨床検査値

	投与1日前	中止2日後	中止3日後	中止5日後
APTT (sec)	—	72.4	—	—
PT・INR	—	0.92	—	—
PLT (×10 ⁴ /mm ³)	24.9	26.0	24.0	23.4

併用薬：アスピリン(併用被疑薬)、ランソプラゾール(併用被疑薬)、チアミンジスルフィド・B₆・B₁₂、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、ロラゼパム、リマプロスト アルファデクス、メチルプレドニゾロン

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
2	男 70代	ラクナ梗塞 (心不全, 不整脈, 心房細動)	75mg (371日間) ↓ 中止 ↓ 75mg (12日間)	好酸球性肺炎 投与開始日 MRIでラクナ梗塞指摘あり, 本剤75mg/日投与開始。 投与251日目 ふらつきに対して, 脳血管障害疑われ, 近医でシロスタゾールOD 200mg/日投与開始。 投与316日目 心房細動に対してジソピラミド300mg/日投与開始。 投与357日目 CXPで左下肺野にわずかに網状影出現。 投与371日目 血痰を認めたため, 本剤, シロスタゾールOD中止。夜間の発熱と発汗も認めた。 中止13日後 呼吸器内科初診時には症状改善。 再投与開始日 近医の指示で両薬剤(本剤75mg/日, シロスタゾールOD)再開。その後夜間の発熱, 発汗再燃。 再投与12日目 肺炎疑いで緊急入院。セフトリアキソン及びアジスロマイシンによる治療と共に内服薬中止(本剤, ジソピラミド投与中止)。 中止2日後 DLST検査で本剤:陽性(シロスタゾールOD:陰性)。 中止5日後 BF施行し, 右上葉でBAL施行。好酸球優位のBAL所見, TBLBでもリンパ球, 好酸球の浸潤を認めた(好中球:36%, 好酸球:24%, 好塩基球:1.9%, リンパ球:28.4%, 単球:1.4%)。 中止30日後 肺炎像, 症状は両薬剤中止及び抗生剤投与(セフトリアキソン, アジスロマイシン)で速やかに改善。転帰:軽快。 日付不明 ステロイドによる治療は行わずに陰影改善したため退院。

臨床検査値

	投与 36日目	投与 166日目	投与 357日目	中止 5日後	再投与 2日目	再投与中止 30日後
白血球数 (/mm ³)	6,320	6,380	9,450	17,760	6,270	7,150
リンパ球 (%)	41.1	47.5	—	16.0	35.6	42.4
好酸球 (%)	10.1	10.3	—	0.8	4.3	12.2
好中球 (%)	38.5	30.9	—	77.0	48.3	33.0
好塩基球 (%)	0.6	1.1	—	0.2	1.1	0.8
CRP (mg/dL)	<0.25	<0.25	—	—	<0.25	—
IgE (IU/mL)	—	—	—	932	—	—

併用薬：ジソピラミド(併用被疑薬)、シロスタゾール(併用被疑薬)、アテノロール(併用被疑薬)、ベラパミル塩酸塩(併用被疑薬)、セフカベン ピボキシル塩酸塩水和物、セチリジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩

4 バルプロ酸ナトリウム

販売名（会社名）	デパケン細粒20%, 同細粒40%, 同錠100mg, 同錠200mg, 同R錠100mg*, 同R錠200mg*, 同シロップ5%（協和発酵キリン） *同R錠100, 同R錠200から販売名変更 セレニカR顆粒40%, 同R錠200mg, 同R錠400mg（興和） 他
薬効分類等	抗てんかん剤
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 片頭痛発作の発症抑制

《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，好酸球性肺炎:間質性肺炎，好酸球性肺炎があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱等が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎，好酸球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7ヶ月間（平成22年4月～平成25年10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，好酸球性肺炎関連症例：2例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約67万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：デパケン錠200mg，同シロップ5%：昭和50年3月

同錠100mg：昭和56年9月

同細粒40%：昭和59年6月

同細粒20%：昭和62年10月

同R錠100mg，同R錠200mg*：平成3年1月

*同R錠100，同R錠200から販売名変更

セレニカR顆粒40%：平成3年12月

同R錠200mg：平成16年7月

同R錠400mg：平成18年7月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女 40代	適応障害 (原田病)	200mg 72日間 100mg 2日間	間質性肺炎 投与開始日 投与51日目 投与57日目	原田病に対し，眼科でステロイド治療中に，不眠，家庭内のトラブルなどから精神科紹介となる。 精神科にて適応障害と診断され，本剤200mg/日およびその他向精神薬の投与開始。 乾性咳嗽が出現。 頭痛で当院受診時，胸部CTにて両側びまん性に小葉間隔壁肥厚，スリガラス影及び網状影を認め，間質性肺炎疑いで入院となる。KL-6：840U/mL。

		<p>投与58日目 経気管支肺生検 (TBLB) にて肺組織に著変は認めず。気管支肺胞洗浄液 (BALF) ではマクロファージ:54.5%, リンパ球:32.0%, 好中球:12.0%, 好酸球:1.5% (細胞収量490×10^3/mL), 細菌・ウイルス検査ともに陰性であった。検査終了時, 酸素化不良あり人工呼吸管理となる。</p> <p>投与59日目 血液培養:陰性, 尿培養:陰性。自己抜管。</p> <p>投与61日目 胸部CT上, 両側肺のスリガラス影は前回と同様ないし一部縮小, 小葉間隔壁肥厚は前回と同様であった。</p> <p>投与65日目 呼吸不全進行 (PaCO₂:52mmHg, PaO₂:63mmHg), O₂4L/min投与。ステロイドハーフパルス開始 (メチルプレドニゾン500mg/日×3日間)。</p> <p>投与68日目 プレドニゾン40mg/日投与開始。</p> <p>投与69日目 頭痛に対し, ロキソプロフェンナトリウム水和物の投与開始。</p> <p>投与71日目 感染予防の為, スルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与開始。</p> <p>投与72日目 本剤100mg/日に減量。</p> <p>投与74日目 本剤投与中止。ステロイド投与中のためDLSTは実施せず。</p> <p>(本剤中止日) KL-6:1582U/mL。</p> <p>中止1日後 胸部CT上, 両側スリガラス影, 小葉間隔壁肥厚は顕著に改善。両上葉, 右下葉の一部に線維化を思わせる索状影や収縮性変化, 軽度のスリガラス影が残存。</p> <p>中止27日後 KL-6:850U/mL。</p> <p>中止29日後 間質性肺炎は軽快。</p> <p>退院時, プレドニゾン20mg/日に漸減, 5mg/月ペースで減量。</p> <p>中止76日後 KL-6:330U/mL。</p> <p>中止165日後 プレドニゾン投与中止。</p>
併用薬: ランソプラゾール, アレンドロン酸ナトリウム水和物, ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩 (外用), ゾルピデム酒石酸塩, ハロペリドール, ロラゼパム, ロルメタゼパム, フルニトラゼパム, プレドニゾン		

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
2	男 70代	てんかん (なし)	1200mg 50日間	<p>好酸球性肺炎</p> <p>投与開始日 てんかんの診断で本剤投与開始。</p> <p>投与8日目頃 息苦しさを自覚し, 前病院を数回受診。胸部聴診上, 喘鳴を聴取し, 喘息として点滴加療 (ステロイド剤) を受けた。</p> <p>投与36日目 喘鳴の原因として肺気腫や喘息を考え, 定期吸入 (ステロイド) 開始。</p> <p>投与50日目 症状の改善見られず, 胸部X線で肺炎像を認め, 本剤投与中止。</p> <p>(本剤中止日)</p> <p>中止3日後 当院へ紹介来院。白血球:15060/μL, CRP:4.41mg/dL, 好酸球:65.5%, 胸部CTで末梢側優位の非区域性の浸潤影あり。本剤による薬剤性好酸球性肺炎と考え, プレドニゾン40mg内服開始。DLSTは陰性。</p> <p>中止10日後 喘鳴消失し, 肺炎像は改善。白血球:10230/μL, CRP:0.46mg/dL, 好酸球:0.4%に低下し, プレドニゾン30mgへ減量。</p> <p>中止17日後 症状なし。白血球:10690/μL, CRP:1.58mg/dL, 好酸球:0.2%。プレドニゾン20mgへ減量。</p> <p>中止25日後 症状なし。白血球:8380/μL, CRP:0.98 mg/dL, 好酸球:2.4%。プレドニゾン15mgへ減量。</p> <p>中止221日後 好酸球性肺炎は回復。 プレドニゾン投与中止。</p>
併用薬: なし				

5 ドロスピレノン・エチニルエストラジオールベータデクス

販売名（会社名）	ヤーズ配合錠（バイエル薬品）
薬効分類等	混合ホルモン剤
効能又は効果	月経困難症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告] 本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる症状

下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。〔「禁忌」,「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項参照〕

[重要な基本的注意]

本剤の服用により、年齢（40歳以上）、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる初期症状

嘔吐・吐き気、頭痛、下肢の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感等〕

「血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。〔「禁忌」の項参照〕

[副作用（重大な副作用）]

血栓症：血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

<参考>

直近約3年2ヶ月（販売開始～平成26年1月）の副作用報告であって、因果関係が否定できない死亡症例。

・血栓症関連：3例

企業が推計したおおよその推定使用者数：約187,000婦人年*（販売開始～平成26年1月）

*婦人年：1人の女性が1年間に本剤（1シート28錠）13シートを使用したと仮定して算出した推定使用者数

販売開始：平成22年11月

6 リバーロキサバン

販売名（会社名）	イグザレルト錠10mg, 同錠15mg（バイエル薬品）
薬効分類等	血液凝固阻止剤
効能又は効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。

[副作用（重大な副作用）] 間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺泡出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常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。間質性肺疾患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1年10ヶ月間（販売開始～平成26年1月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・間質性肺疾患：4例（うち死亡1例）

企業が推計したおおよその推定使用者数：約20万人（平成25年12月のデータに基づく推計）

販売開始：平成24年4月

5

使用上の注意の改訂について (その253)

平成26年1月7日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「4. 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。また、平成26年2月18日に改訂を指導した医薬品のうち、避妊又は月経困難症の効能・効果を有する経口女性ホルモン配合剤について、改訂内容、該当販売名等をお知らせいたします。

1 抗てんかん剤 ルフィナミド

[販売名] イノベロン錠100mg, 同錠200mg (エーザイ)
[副作用 (重大な副作用)] 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) : 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、紅斑、水疱・びらん、咽頭痛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。

2 その他のホルモン剤, 糖尿病用剤 ①リキシセナチド ②リラグルチド (遺伝子組換え) ③アカルボース ④アナグリプチン ⑤アログリプチン安息香酸塩 ⑥シタグリプチンリン酸塩水和物 ⑦ピオグリタゾン塩酸塩 ⑧ミグリトール ⑨リナグリプチン

[販売名] ①リクスマア皮下注300 μ g (サノフィ)
②ビクトーザ皮下注18mg (ノボ ノルディスク ファーマ)
③グルコバイ錠50mg, 同錠100mg (バイエル薬品) 他
④スイニー錠100mg (三和化学研究所)
⑤ネシーナ錠6.25mg, 同錠12.5mg, 同錠25mg (武田薬品工業)
⑥ジャスピア錠12.5mg, 同錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg (MSD), グラクティブ錠12.5mg, 同錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg (小野薬品工業)
⑦アクトス錠15, 同錠30, 同OD錠15, 同OD錠30 (武田薬品工業) 他
⑧セイブル錠25mg, 同錠50mg, 同錠75mg (三和化学研究所)
⑨トラゼンタ錠5mg (日本ベーリンガーインゲルハイム)

[重要な基本的注意]

低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。

3 糖尿病用剤 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]

リオベル配合錠LD, 同配合錠HD (武田薬品工業)

[重要な基本的注意]

本剤は低血糖症状を起こすことがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。また、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。

4 糖尿病用剤 サキサグリプチン水和物

[販売名]

オングリザ錠2.5mg, 同錠5mg (協和発酵キリン)

[重要な基本的注意]

低血糖症状、めまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

5 糖尿病用剤 ボグリボース (耐糖能異常の効能を有する製剤)

[販売名]

ベイスン錠0.2, 同OD錠0.2 (武田薬品工業)

[重要な基本的注意]

本剤は低血糖症状を起こすことがあるので、糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。また、高所作業、自動車の運転等に従事している糖尿病患者又は耐糖能異常を有する者に投与するときには注意すること。

6 糖尿病用剤 ボグリボース (耐糖能異常の効能を有しない製剤)

[重要な基本的注意]

本剤は低血糖症状を起こすことがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。また、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。

7 主としてカビに作用するもの アムホテリシンB (リポソーム製剤)

[販売名]

アムビゾーム点滴静注用50mg (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、血小板減少：無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う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、適切な処置を行うこと。

8

混合ホルモン剤

- ① クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール
- ② ノルエチステロン・エチニルエストラジオール
(月経困難症の効能を有する製剤)
- ③ ノルエチステロン・メストラノール
- ④ ノルゲストレル・エチニルエストラジオール

[販売名]

- ① ルテジオン配合錠 (あすか製薬)
- ② ルナベル配合錠, 同配合錠LD, 同配合錠ULD (ノーベルファーマ)
- ③ ソフィアA配合錠, 同C配合錠 (あすか製薬)
- ④ プラノバル配合錠 (あすか製薬)

[重要な基本的注意]

本剤の服用により、年齢, 喫煙, 肥満, 家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。

本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感, 頭痛, 嘔気・嘔吐等

血栓症のリスクが高まる状態 (体を動かさない状態, 顕著な血圧上昇, 脱水等) が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。

[副作用
(重大な副作用)]

血栓症: 血栓症 (四肢, 肺, 心, 脳, 網膜等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・腫脹, 突然の息切れ, 胸痛, 激しい頭痛, 四肢の脱力・麻痺, 構語障害, 急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9

避妊剤

- ① デソゲストレル・エチニルエストラジオール
- ② ノルエチステロン・エチニルエストラジオール
(避妊の効能を有する製剤)
- ③ レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール

[販売名]

- ① マーベロン21, 同28 (MSD), ファボワール錠21, 同錠28 (富士製薬工業)
- ② シンフェーズT28錠 (科研製薬), オーツ777-21錠, 同M-21錠 (ヤンセンファーマ)
- ③ アンジュ 21錠, 同28錠 (あすか製薬), トリキュラー錠21, 同錠28 (バイエル薬品), ラベルフィーユ21錠, 同28錠 (富士製薬工業)

[重要な基本的注意]

本剤の服用により、年齢、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

緊急対応を要する血栓症の主な症状

下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

本剤服用者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。

本剤の服用中に、血栓症が疑われる症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる症状

下肢の疼痛・腫脹・しびれ・発赤・熱感、頭痛、嘔気・嘔吐等

血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

本剤服用者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。

[副作用
(重大な副作用)]

血栓症:血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・腫脹、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、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26年2月1日現在)

◎：平成26年1月2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
◎	pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射) ----- ハイゼントラ20%皮下注 1 g/ 5 mL, 同 2 g/10mL, 同 4 g/20mL	CSLベーリング (株)	平成26年1月30日
◎	イオフルパン (123I) ----- ダットスキャン静注	日本メジフィジックス (株)	平成26年1月27日
◎	タラボルフィンナトリウム ----- 注射用レザフィリン100mg*1	Meiji Seikaファルマ (株)	平成26年1月20日
	メロペネム水和物 ----- ①メロベン点滴用バイアル0.25g, 同点滴用バイアル0.5g ②メロベン点滴用キット0.5g*2	大日本住友製薬 (株)	平成25年12月20日
	メチルフェニデート塩酸塩 ----- コンサータ錠18mg, 同錠27mg*3	ヤンセンファーマ (株)	平成25年12月20日
	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 ----- イナビル吸入粉末剤20mg*4	第一三共 (株)	平成25年12月20日
	フェンタニル ----- ワンデュロパッチ0.84mg, 同パッチ1.7mg, 同パッチ3.4mg, 同パッチ 5 mg, 同パッチ6.7mg*5	ヤンセンファーマ (株)	平成25年12月20日
	ピランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフラン カルボン酸エステル ----- レルベア100エリプタ14吸入用, レルベア200エリプタ14吸 入用	グラクソ・スミスクライ ン (株)	平成25年12月9日
	タルク ----- ユニタルク胸膜腔内注入用懸濁剤 4 g	ノーベルファーマ (株)	平成25年12月9日
	シメプレビルナトリウム ----- ソブリアードカプセル100mg	ヤンセンファーマ (株)	平成25年12月6日
	エピナスチン塩酸塩 ----- アレジオン点眼液0.05%	参天製薬 (株)	平成25年11月25日
	アセトアミノフェン ----- アセリオ静注液1000mg	テルモ (株)	平成25年11月25日

ランジオロール塩酸塩 注射用オノアクト50*6	小野薬品工業（株）	平成25年11月22日
アフリベルセプト（遺伝子組換え） アイリーア硝子体内注射液40mg/mL*7 アイリーア硝子体内注射用キット40mg/mL*7	バイエル薬品（株）	平成25年11月22日
トピラマート トピナ錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg*8	協和発酵キリン（株）	平成25年11月22日
インダカテロールマレイン酸塩／グリコピロニウム臭化物 ウルティプロ吸入用カプセル	ノバルティス ファーマ （株）	平成25年11月20日
タファミジスメグルミン ビンダケルカプセル20mg	ファイザー（株）	平成25年11月20日
フルチカゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩水和物 フルティフォーム50エアゾール56吸入用, 同125エアゾール56吸入用	杏林製薬（株）	平成25年11月19日
プリンゾラミド／チモロールマレイン酸塩 アゾルガ配合懸濁性点眼液	日本アルコン（株）	平成25年11月19日
バリベリドンパルミチン酸エステル ゼプリオン水懸筋注25mgシリンジ, 同水懸筋注50mgシリンジ, 同水懸筋注75mgシリンジ, 同水懸筋注100mgシリンジ, 同水懸筋注150mgシリンジ	ヤンセンファーマ（株）	平成25年11月19日
沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体） プレベナー 13水性懸濁注	ファイザー（株）	平成25年10月28日
ヒドロキシエチルデンプン130000 ボルベン輸液 6%	フレゼニウスカービジャパン（株）	平成25年10月25日
フェンタニルクエン酸塩 イーフェンバツカル錠50 μ g, 同バツカル錠100 μ g, 同バツカル錠200 μ g, 同バツカル錠400 μ g, 同バツカル錠600 μ g, 同バツカル錠800 μ g	帝國製薬（株）	平成25年 9月26日
ノルエチステロン/エチニルエストラジオール ルナベル配合錠ULD	ノーベルファーマ（株）	平成25年 9月26日
アミノレプリン酸塩酸塩 アラグリオ内用剤1.5g	SBIファーマ（株）	平成25年 9月26日
アミノレプリン酸塩酸塩 アラベル内用剤1.5g	ノーベルファーマ（株）	平成25年 9月18日
リキシセナチド リキスマア皮下注300 μ g	サノフィ（株）	平成25年 9月17日
◎ ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え） ネスブ注射液 5 μ gプラシリンジ, 同注射液10 μ gプラシリンジ, 同注射液15 μ gプラシリンジ, 同注射液20 μ gプラシリンジ, 同注射液30 μ gプラシリンジ, 同注射液40 μ gプラシリンジ, 同注射液60 μ gプラシリンジ, 同注射液120 μ gプラシリンジ, 同注射液180 μ gプラシリンジ*9	協和発酵キリン（株）	平成25年 9月13日
トルバプタン サムスカ錠7.5mg*10	大塚製薬（株）	平成25年 9月13日
エクリズマブ（遺伝子組換え） ソリリス点滴静注300mg*11	アレクシオン ファーマ 合同会社	平成25年 9月13日

ペルツマブ（遺伝子組換え） ----- パージェタ点滴静注420mg/14mL	中外製薬（株）	平成25年9月12日
ビソプロロール ----- ビソノテープ4mg, 同テープ8mg	トーアエイヨー（株）	平成25年9月10日
イルベサルタン／トリクロルメチアジド ----- イルトラ配合錠LD, 同配合錠HD	塩野義製薬（株）	平成25年9月4日
トピロキソスタット ----- ①トピロリック錠20mg, 同錠40mg, 同錠60mg ②ウリアデック錠20mg, 同錠40mg, 同錠60mg	①（株）富士薬品 ②（株）三和化学研究所	平成25年9月4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
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	ブリストル・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 ^{*12} シナジス筋注液50mg, 同筋注液100mg ^{*12}	アッヴィ合同会社	平成25年8月20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 ^{*13}	ノバルティスファーマ （株）	平成25年8月20日
オマリズマブ（遺伝子組換え） ----- ゾレア皮下注用150mg, 同皮下注用75mg ^{*14}	ノバルティスファーマ （株）	平成25年8月20日

- * 1：効能追加された「原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）」
- * 2：用法追加された「化膿性髄膜炎」
- * 3：用法追加された「18歳以上の患者」
- * 4：効能追加された「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の予防」
- * 5：効能追加された「非オピオイド鎮痛剤及び弱オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記における鎮痛（ただし、他のオピオイド鎮痛剤から切り替えて使用する場合に限る。）：中等度から高度の慢性疼痛」
- * 6：効能追加された「心機能低下例における下記の頻脈性不整脈：心房細動，心房粗動」
- * 7：効能追加された「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」
- * 8：用法追加された「小児」
- * 9：用法追加された「小児」；5μgプラシリンジは平成26年1月24日市販直後調査開始
- * 10：効能追加された「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」
- * 11：効能追加された「非典型型溶血性尿毒症症候群における血栓性微小血管障害の抑制」
- * 12：効能追加された「24ヶ月齢以下の免疫不全を伴う新生児，乳児および幼児，24ヶ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）」
- * 13：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」
- * 14：用法追加された「小児」