

# 医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals  
and  
Medical Devices  
Safety Information

No. 270

## 目次

1. TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について	3
2. 重要な副作用等に関する情報	8
❶ デフェラシロクス	8
❷ フロセミド	11
3. 使用上の注意の改訂について（その217） オキシトシン他（21件）	14
4. 市販直後調査の対象品目一覧	22
（参考資料） 適正使用情報提供状況確認等事業について	24

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。

医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成22年（2010年）6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, 2750, 2751

(Fax) 03-3508-4364

# 医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals  
and  
Medical Devices  
Safety Information  
No.270

厚生労働省医薬食品局

## 【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について		抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体(以下、「TNF拮抗薬」という。)と悪性腫瘍との関連性については、承認審査時に提出された資料からは不明であると判断したことから、製造販売業者に対して、これらの関連性を検討するための製造販売後調査の実施を指示するとともに、国内添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項にて、TNF拮抗薬使用時の悪性腫瘍に関する注意喚起を行ってきたところである。しかしながら、平成21年8月にFDAは、小児や若年成人へのTNF拮抗薬使用時に悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果を踏まえて、製造販売業者に米国添付文書の改訂を要求する旨を公表し、平成21年12月に米国添付文書が改訂された。このような状況を踏まえて、今般、医薬品医療機器総合機構は、TNF拮抗薬における悪性腫瘍に関する調査を行い、安全対策の要否について検討を行った結果、国内においても、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を行うことが適切と判断したので、その内容等について紹介する。	3
2	デフェラシロクス他(1件)	Ⓔ	平成22年6月1日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介する。	8
3	オキシトシン他(21件)		使用上の注意の改訂について(その217)	14
4	市販直後調査対象品目		平成22年6月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	22

Ⓔ：緊急安全性情報の配布 Ⓕ：使用上の注意の改訂 Ⓖ：症例の紹介

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

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

## 厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

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

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

# 1

## TNF拮抗薬と悪性腫瘍との 関連性について

### 1. はじめに

本邦において、抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体（以下、「TNF拮抗薬」という。）は、関節リウマチ（以下、「RA」という。）等の効能・効果で承認されている（表1）。

TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性については、承認審査時に、海外臨床試験でTNF拮抗薬投与群における悪性リンパ腫の発生率が一般集団における発生率より高かったが、RA患者における悪性リンパ腫の発生は一般集団より高いことが知られていることから、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明であると判断した。そのため、製造販売業者に対して、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性を検討するための製造販売後調査の実施を指示するとともに、国内添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項にて、TNF拮抗薬使用時の悪性腫瘍に関する注意喚起を行ってきたところである。

しかしながら、平成21年8月にFDAはEarly Communicationにて、小児や若年成人へのTNF拮抗薬使用時にリンパ腫及びその他の悪性腫瘍のリスクが上昇するとの解析結果を踏まえて、米国添付文書の改訂を製造販売業者に要求する旨の見解を公表し、平成21年12月に米国添付文書が改訂された。

このような状況を踏まえて、今般、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、TNF拮抗薬と悪性腫瘍に関する調査を行い、安全対策の要否について検討を行ったので、その内容等について紹介する。

### 2. 悪性腫瘍に関する調査結果について

#### (1) 国内副作用報告の状況

機構は、TNF拮抗薬の各成分について、本邦承認から平成21年9月30日までに機構に報告された悪性腫瘍の副作用報告状況を調査したところ、調査結果は以下のとおりであった。

##### 1) アダリムマブ

アダリムマブについては、5例5件の副作用報告がなされた。報告内容を精査したところ、報告事象としては、胃癌、舌癌、唾液腺新生物、肺癌、乳癌各1件であり、悪性リンパ腫、白血病関連の報告はなかった。使用理由は、いずれもRAであり、年齢は50歳代1例、60歳代2例、70歳代1例、80歳代1例であり、小児、若年成人における報告はなかった。前治療薬として他のTNF拮抗薬が使用された症例は2例、併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は2例、ステロイドは2例（重

複を含む)であった。発現までの投与期間は3ヵ月未満3例, 3ヵ月~6ヵ月1例, 6ヵ月~1年1例であった。

## 2) インフリキシマブ

インフリキシマブについては, 110例117件の副作用報告がなされた。報告内容を精査したところ, 報告事象としては, 悪性リンパ腫関連51件, 白血病関連3件, 乳癌10件, 大腸癌7件, 肺癌7件等であった。使用理由は, RA92例, クロウン病17例, その他1例であった。年齢は, 10歳代2例, 20歳代2例, 30歳代3例, 40歳代15例, 50歳代25例, 60歳代36例, 70歳代23例, 80歳代4例であり, 50歳代以上が全体の80.0%を占めていた。なお, 40歳代未満の報告において, 悪性リンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬として, TNF拮抗薬が使用された症例はなく, 併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は86例, ステロイド68例(重複を含む)であり, メトトレキサート併用例の使用理由はいずれもRAであった。発現までの投与期間は3ヵ月未満9例, 3ヵ月~6ヵ月10例, 6ヵ月~1年11例, 1年~3年29例, 3年~5年10例, 不明41例であった。

## 3) エタネルセプト

エタネルセプトについては, 94例100件の副作用報告がなされた。報告内容を精査したところ, 報告事象としては, 悪性リンパ腫関連31件, 白血病1件, 乳癌10件, 肺癌9件, 胃癌9件等であった。使用理由は, いずれの症例もRAであった。年齢は30歳代2例, 40歳代5例, 50歳代17例, 60歳代34例, 70歳代30例, 80歳代1例, 不明5例であり, 50歳代以上が全体の87.2%を占めていた。なお, 50歳代未満の報告において悪性リンパ腫関連の事象はなかった。前治療薬として他のTNF拮抗薬が使用された症例は9例, 併用薬としてメトトレキサートが使用された症例は49例, ステロイドは57例(重複含む)であった。発現までの投与期間は3ヵ月未満16例, 3ヵ月~6ヵ月19例, 6ヵ月~1年20例, 1年~3年17例, 3~5年3例, 不明19例であった。

## (2) 国内における製造販売後調査の状況

機構は, TNF拮抗薬の各成分における製造販売後調査での悪性腫瘍の発生率やRA患者における悪性腫瘍の発生率について確認したところ, 以下のとおりであった。

### 1) アダリムマブ

RAを対象とした全例調査(患者登録;平成20年6月~, 観察期間6ヵ月, 調査継続中)における悪性腫瘍の発生率は0.40/100人年(9例/2238人年)であった。一方, 承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.12/100人年, 非黒色腫皮膚癌の発生率は0.80/100人年であった<sup>1)</sup>。

### 2) インフリキシマブ

クロウン病(治療)を対象とした全例調査(患者登録;平成14年1月~平成17年8月, 観察期間3年, 調査継続中)において, 悪性腫瘍の発生率は0.15/100人年(11例/7149人年)であった。一方, 承認時の海外臨床試験における悪性腫瘍の発生率は0.79/100人年であった。

RAを対象とした全例調査(患者登録;平成15年7月~平成16年12月, 観察期間6ヵ月, 調査終了)においては, 悪性リンパ腫の発生率は0.16/100人年(5例/3095.8人年)であった。また, 全例調査とは別途実施した長期使用に関する調査(患者登録;平成17年11月, 解析予定症例1000例, 悪性腫瘍に関する評価期間3年, 調査継続中)において, 悪性リンパ腫の発生率は0.075/100人年(2例/2654.4人年), 悪性リンパ腫を含めた全ての悪性腫瘍の発生率は0.49/100人年(13例/2654.4人年)であった。一方, 承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.23/100人年, 悪性リンパ腫を含めた全ての悪性腫瘍の発生率は1.2/100人年であった<sup>2)</sup>。

### 3) エタネルセプト

RAを対象とした全例調査（患者登録：平成17年3月～平成19年4月，観察期間6ヵ月，調査終了）において，悪性腫瘍の発生率は0.70/100人年（42例/6422.6人年）であった。一方，承認時の海外臨床試験における悪性リンパ腫の発生率は0.18/100人年，非黒色腫皮膚癌の発生率は0.57/100人年であった<sup>3)</sup>。

多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎を対象とした全例調査（患者登録；平成21年7月～，観察期間6ヵ月，調査継続中）において，悪性腫瘍の報告はない。

### 4) その他

RA患者における悪性腫瘍の発生率については，文献において，0.40～5.88/100人年と報告がされている<sup>4～11)</sup>。

## (3) 海外における状況

機構は，欧米におけるTNF拮抗薬と悪性腫瘍に関する注意喚起の状況を調査したところ，調査結果は以下のとおりであった。

### 1) 米国の状況

平成21年12月以前，米国添付文書では，「Warnings and Precautions」の項に，臨床試験においてTNF拮抗薬投与群は，コントロール群と比較して，悪性リンパ腫及び悪性腫瘍の発生率が高いが，特に悪性リンパ腫はRA患者集団における発生率が高いことから，TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明であるとの記載がなされていた。また，「Adverse reactions」の項にて，臨床試験で発生した悪性腫瘍の種類等に関する記載もなされていた。

しかしながら，平成21年12月に，以下の理由<sup>12)</sup>より，米国添付文書が改訂され，「Boxed Warnings」，「Warnings」の項にTNF拮抗薬を使用した小児や若年成人における悪性リンパ腫や他の悪性腫瘍に関する注意喚起がされているところである。

- ・ 小児や若年成人において，同年齢の一般集団の悪性腫瘍の発生予測例数とTNF拮抗薬のうち，インフリキシマブ，エタネルセプト使用時の報告例数を比較したところ，リンパ腫については，TNF拮抗薬使用時の報告例数が統計学的に有意に多かった。また，悪性腫瘍全般については，統計的な有意差は見られない成分があったものの，TNF拮抗薬使用時で多い傾向が見られた。
- ・ 小児や若年成人において発生がまれな悪性腫瘍（平滑筋肉腫，肝悪性腫瘍及び腎細胞癌）の報告があった。
- ・ 小児や若年成人の悪性腫瘍に関する報告例のうち，約半数が悪性リンパ腫であった。

### 2) 欧州の状況

欧州添付文書では，「Special warnings and precautions for use」，「Undesirable Effects」の項にて，米国添付文書同様の注意喚起がなされている。

なお，平成21年8月にFDAより公表されたEarly Communicationに関連した措置が欧州において実施された等の報告は現時点ではない。

## 3. 安全対策の要否に関する検討結果について

機構は，調査にて得られた情報に基づき，TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性について，専門家による検討を踏まえて検討したところ，検討結果は以下のとおりであった。

直接的な比較は困難であるが、製造販売後に得られたTNF拮抗薬使用時の悪性腫瘍の発生率と①承認時の海外臨床試験の発生率、②TNF拮抗薬非使用例における発生率は同程度であることから、現時点では、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性が明らかではないとした状況に変化がないと判断した。

また、現時点で得られた国内における副作用報告において、報告事象に特段の傾向は見られておらず、小児や若年成人における悪性腫瘍に関する情報は限られていると考える。

しかしながら、海外においては、小児や若年成人における悪性腫瘍報告例数が、同年齢における一般集団の発生予測例数と比較して多い傾向が見られていること、小児や若年成人では発生がまれな悪性腫瘍の報告も見られていることから、国内添付文書において、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を追記することが適切と判断した。

## 4. 今後の安全対策について

機構は、現時点においても、TNF拮抗薬と悪性腫瘍との関連性は不明と考える。

しかしながら、海外における情報を踏まえて、国内添付文書においても、表2のとおり、小児や若年成人における悪性腫瘍の発生に関する注意喚起を追記することが適切と判断した。

また、今後も引き続き、海外規制当局や関連学会等とも連携を図りつつ、新たな情報を収集し、慎重に検討することが必要と判断した。

(参考)

- 1) アダリムマブ国内添付文書
- 2) インフリキシマブ国内添付文書
- 3) エタネルセプト国内添付文書
- 4) Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64 : 1421-1426.
- 5) Risk of Malignancy among Patients with Rheumatic Conditions. *Int J Cancer.* 2000 ; 88 : 497-502.
- 6) Elevated Incidence of Hematologic Malignancies in Patients with Sjogren's Syndrome Compared with Patients with Rheumatoid Arthritis (Finland). *Cancer Causes Control.* 1997 ; 8 : 201-204.
- 7) Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. *Arthritis Rheum.* 1997 ; 40 (9) : 1580-1586.
- 8) The Risk of Cancer in Rheumatoid Patients in Japan. *Scand J Rheumatol.* 1995 ; 24 : 157-159.
- 9) Risk of Malignant Lymphomas in patients with Rheumatoid Arthritis and in Their First-Degree Relatives. *Arthritis Rheum.* 2003 ; 48 (4) : 963-970.
- 10) Study of Eight Cases of Cancer in 426 Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 1997 ; 56 : 97-102.
- 11) Tumour Necrosis Factor Blockers Do Not Increase Overall Tumour Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis, But May Be Associated with an Increased Risk of Lymphomas. *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64 : 699-703.
- 12) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm>

表1

一般名	販売名	製造販売業者
アダリムマブ（遺伝子組換え）	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL	アボットジャパン（株）
インフリキシマブ（遺伝子組換え）	レミケード点滴静注用100	田辺三菱製薬（株）
エタネルセプト（遺伝子組換え）	エンブレル皮下注用10mg, 同皮下注用25mg, 同皮下注25mgシリンジ0.5mL, 同皮下注50mgシリンジ1.0mL	ファイザー（株）

表2

改訂前	改訂後（一部追記）
<p>重要な基本的注意</p> <p>本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されており、本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p>本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p>

# 2

## 重要な副作用等に関する情報

平成22年6月1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 デフェラシロクス

販売名（会社名）	エクジェイド懸濁用錠125mg, 同懸濁用錠500mg（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	解毒剤
効能・効果	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

##### [警告]

##### 警告

本剤の投与により、重篤な肝障害、腎障害、胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから、投与開始前、投与中は定期的に血清トランスアミナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は、特に高齢者、高リスク骨髄異形成症候群の患者、肝障害又は腎障害のある患者、血小板数50,000/mm<sup>3</sup>未満の患者で認められる。

##### [禁忌]

高度の腎機能障害のある患者  
全身状態の悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者  
全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者

##### [用法及び用量に関連する使用上の注意]

本剤投与によって肝機能検査値異常があらわれることがあるので、投与開始前、投与開始後1ヵ月間は2週毎、投与開始1ヵ月以降は4週毎に血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、ALPの測定を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼ等の持続的な上昇が認められた場合には休薬し、適切な処置を行うこと。肝機能検査値異常の原因が本剤によらないと判明し、肝機能検査値が正常化した場合に本剤による治療を再開する際には、本剤を減量して治療を再開すること。

##### [慎重投与]

血小板数50,000/mm<sup>3</sup>未満の患者  
高齢者  
高リスク骨髄異形成症候群の患者

進行した悪性腫瘍の患者

[重要な基本的注意]

本剤は難治性貧血の治療について十分な知識・経験を持つ医師が使用すること。また、本剤の投与にあたっては、最新の情報を参考にし、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

[副作用(重大な副作用)]

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑：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。

(参考)

直近約2年間(販売開始～平成22年4月22日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

- ・重篤肝障害：6例(うち死亡0例)
- ・重篤腎障害：17例(うち死亡2例)
- ・胃腸出血：3例(うち死亡0例)
- ・皮膚障害：3例(うち死亡0例)

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約2300人(平成21年)

販売開始：平成20年6月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 70代	鉄過剰 (骨髓異形成症候群、慢性腎不全、肝障害、大動脈弁閉鎖不全症、肺高血圧症、大動脈瘤)	500mg 8日間	<p><b>腎不全</b> 大動脈弁閉鎖不全症(III°)、慢性腎不全の状態にあり、鉄過剰症が更に心機能、腎機能の低下を進行させていた。 投与2日前 クレアチニン値3.2mg/dL。 投与開始日 本剤を半量(500mg/日)から投与開始。 投与2日目 腎機能障害が増悪・進行した。 投与8日目 本剤投与中止。 (投与中止日) 中止3日後 クレアチニン値4.4mg/dL。 中止7日後 腎不全により死亡。</p>
<b>臨床検査値</b>				
			投与2日前	中止3日後
クレアチニン(mg/dL)			3.2	4.4
BUN(mg/dL)			85	112
尿蛋白(定性)			(+)	(+)
併用薬：レボチロキシナトリウム、カルベジロール、シルニジピン、アロプリノール、アルファカルシドール、炭酸水素ナトリウム、ファモチジン、バルサルタン、球形吸着炭				

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 20代	鉄過剰 (急性骨髄性 白血病, 移植 片対宿主病, ヘモクロマ トーシス, 2 型糖尿病)	875mg 8日間	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群 医薬品副作用歴, 過敏性素因なし。 投与開始日 本剤875mg/日投与開始。 投与8日目 本剤投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止1日後 発熱(38℃), 皮疹が発現。 中止2日後 発熱(39℃), 咽頭痛, 皮疹拡大にて救急外来を受診。全身浮腫性紅斑, 眼瞼結膜充血, 口腔粘膜紅斑あり。びらんもしくは水疱は体表面積の0%であった。皮膚科受診にてスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)の確定診断となり入院。SJSに関連する症状として, 発熱, 眼の充血, 眼瞼の発赤腫脹, 咽頭痛, 紅斑, CRP上昇あり。尿検査を実施(結果: 蛋白30mg/dL, 糖0.1g/dL, ケトン体1+, 潜血1+)。胸部X線に異常なし。皮膚の病理組織検査, 便検査, 単純胸部CT, 内視鏡検査は実施なし。 プレドニゾロン, オロパタジン塩酸塩, ファモチジンの内服開始。外用剤(軟膏, 点眼)を使用。</p> <p>中止4日後 解熱し皮疹が改善したため, プレドニゾロン減量。 中止7日後 眼科にて角膜炎, 角膜浸潤を指摘され, ヒアルロン酸ナトリウム, ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを点眼。 中止8日後 皮疹は色素沈着となった。 中止12日後 SJSは軽快。 中止55日後 プレドニゾロン中止。</p>			
<b>臨床検査値</b>							
			投与1日前	中止2日後	中止5日後	中止6日後	中止11日後
			15.2	14.9	13.3	13.6	13.9
			11500	12400	16800	17900	26700
			—	81.8	—	—	—
			1.0	—	3.0	2.0	4.0
			62.0	—	82.0	75.0	77.0
			24.0	10.4	10.0	12.5	8.0
			3.0	1.1	—	0.5	—
			1.0	0.1	—	—	—
			8.0	6.6	4.0	8.5	6.0
			0.5	0.6	0.6	0.6	0.5
			15.6	13.0	17.9	15.7	18.6
			119	49	37	27	30
			244	108	96	91	134
			472	314	254	252	335
			432	290	268	260	326
			225	228	218	215	243
			0.9	1.2	0.5	0.5	0.7
			<0.30	2.94	0.98	0.38	<0.30
併用薬: タクロリムス水和物							

## 2 フロセミド

販売名（会社名）	ラシックス細粒4%，同錠20mg，同錠40mg，同注20mg，同注100mg，オイテンシンカプセル40mg（サノフィ・アベンティス） タビロン錠40mg（三和化学研究所） フォリロント（鶴原製薬） フロセミド細粒4%「EMEC」（エルメッドエーザイ） フロセミド錠20mg「JG」（日本ジェネリック） フロセミド錠10mg「NP」，同錠20mg「NP」，同錠40mg「NP」（ニプロファーマ） フロセミド錠40mg「イセイ」（イセイ） フロセミド錠20「タイヨー」，同錠40「タイヨー」，同注20mg「タイヨー」，同注20mgシリンジ「タイヨー」（大洋薬品工業） フロセミド錠40mg「トーワ」，同注20mg「トーワ」（東和薬品） フロセミド錠40mg「フソー」，同注20mg「フソー」（扶桑薬品工業） フロセミド錠40mg「ミタ」，同注「ミタ」20mg（キョーリンリメディオ） マオリード錠40mg（ニプロジェネファ） ロープストン注20mg（日医工ファーマ）
薬効分類等	利尿剤
効能・効果	（細粒，錠剤） 高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧，心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，月経前緊張症，末梢血管障害による浮腫，尿路結石排出促進 （カプセル剤） 本態性高血圧症 （注射剤） 急性又は慢性腎不全による乏尿 （ラシックス注100mg，ロープストン注20mgのみ） 高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧，心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，脳浮腫，尿路結石排出促進 （ラシックス注100mgを除く）

### 《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，このような症状があらわ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。

〈参 考〉      直近約3年間（平成19年4月1日～平成22年3月30日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数  
                  ・中毒性表皮壊死融解症：2例（うち死亡0例）  
                  関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約266万人（平成21年）  
                  販売開始：昭和40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 30代	心不全 (心室性頻脈、 不整脈、敗血症)	40mg 14日間	<p><b>中毒性表皮壊死融解症</b></p> <p>投与2日前 心室頻拍、心不全の精査加療目的で当院へ入院。 スピロラク톤の内服開始。</p> <p>投与開始日 心不全に対して本剤40mg/日投与開始。</p> <p>投与4日目 カテーテル検査後に発熱し、CTで肺の細菌性塞栓像。血液培養で敗血症と診断。抗生剤開始。</p> <p>投与7日目 バンコマイシン塩酸塩点滴開始。投与後より全身の発疹出現。</p> <p>投与11日目 スピロラク톤内服中止。</p> <p>投与14日目 皮膚病変増悪し、バンコマイシン塩酸塩をテイコプラニンへ変更。</p> <p>中止4日後 すべての内服・点滴を中止。その後も皮膚病変悪化。全身に水疱、びらんを形成。</p> <p>中止5日後 プレドニゾロン40mg/日投与開始するも無効。</p> <p>中止11日後 メチルプレドニゾロン2500mg/日と人免疫グロブリン17.5g/日投与。</p> <p>中止13日後 紅斑は消退し、色素沈着化。水疱、びらんも日を追って改善。</p> <p>中止47日後 ステロイド内服中止。</p> <p>中止54日後 引き続き心室頻拍及び、発症したうつ病加療のため入院継続。</p> <p>中止153日後 退院。その後も色素沈着と皮膚の乾燥症状のため通院。</p> <p>[皮膚障害に関する項目] 初期症状：顔面、体幹の四肢に霧粒大～米粒大の水疱が多発 随伴症状：感染 皮膚生検：あり→(結果：表皮から真皮上層に著明なリンパ球浸潤と表皮下水疱。表皮壊死)</p>
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム、バンコマイシン塩酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、アスピリン、クラリスロマイシン、スピロラク톤、レバミピド、テモカプリル塩酸塩、テイコプラニン				

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	腎障害 (尿蛋白、高 血圧、慢性糸 球体腎炎、腎 硬化症)	20mg 7日間	<p><b>中毒性表皮壊死融解症</b></p> <p>投与5日前 入院時よりアムロジピンベシル酸塩5mg×朝内服しており、ロサルタンカリウム25mg併用開始。</p> <p>投与開始日 血圧110～150mmHgであり、ロサルタンカリウム50mgに増量し、入院前より内服していたトリクロルメチアジド1mgを本剤20mg/日に変更。</p> <p>投与4日目 中毒疹発現。ロサルタンカリウム投与9日目、本剤投与4日目より両下肢皮疹出現したため内服中止するも改善なく、口腔粘膜を含む全身に皮疹増悪した。体幹、下肢に皮疹出現し、ロサルタンカリウム中止後、フェキソフェナジン塩酸塩開始。</p> <p>投与7日目 皮疹改善認めないため本剤中止。皮膚科に相談。皮膚科にて中毒疹と診断。</p> <p>中止3日後 改善なくプレドニゾロン30mg内服開始。ステロイド外用、内服加療を行うも改善なし。DLST施行。本剤及びロサル</p>

			<p>タンカリウム陽性。</p> <p>中止5日後 更に悪化, 38.8℃発熱。充血, 眼脂。顔面, 口腔内にも皮疹認め皮膚生検施行。皮膚生検を行い中毒性表皮壊死剥離症と診断。ステロイドパルス1000mg (2日間) 施行。</p> <p>中止7日後 プレドニゾロン30mg内服。びらん拡大 (Nikolsky現象) ++。</p> <p>中止11日後 食道上皮剥離を認め, 消化管出血を来したためステロイド投与を中止し血漿交換開始 (total 6回施行。~中止28日後まで)。</p> <p>中止28日後 徐々に皮疹は改善傾向。全身状態も改善を認めた。軽快。</p> <p>[皮膚障害に関する項目]  初期症状: 体幹, 下肢に散在性及び多発性皮疹出現  随伴症状: 発熱, 結膜炎  皮膚生検: あり→ (結果: 中毒性表皮壊死症)</p>
併用薬: ロサルタンカリウム, アトルバスタチンカルシウム水和物, アロプリノール, アムロジピンベシル酸塩, 球形吸着炭			

# 3

## 使用上の注意の改訂について (その217)

平成22年6月1日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「2 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。

〈脳下垂体ホルモン剤〉

### 1 オキシトシン

[販売名] アトニン-O注 1単位，同-O注 5単位（あすか製薬）他

[警告]

#### 警告

母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。

本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

患者に本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

[重要な基本的注意]

薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

〈その他のホルモン剤〉

### 2 ジノプロスト

[販売名] プロスタルモン・F注射液1000，同・F注射液2000（小野薬品工業）他

[警告]

#### 警告

母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。

本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

[重要な基本的注意]

薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 3 〈その他のホルモン剤〉 ジノプロストン

[販売名]

プロスタグランジンE<sub>2</sub>錠0.5mg「科研」（科研製薬）

[警告]

#### 警告

母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。

患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

[重要な基本的注意]

薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 4 〈痛風治療剤〉 コルヒチン

[販売名]

コルヒチン錠0.5mg「タカタ」、コルヒチン錠0.5mg「シオノギ」（高田製薬）

[禁忌]

肝臓又は腎臓に障害のある患者で、肝代謝酵素CYP3A4を強く阻害する薬剤又はP糖蛋白を阻害する薬剤を服用中の患者

[用法・用量に関連する使用上の注意]

投与量の増加に伴い、下痢等の胃腸障害の発現が増加するため、痛風発作の緩解には通常、成人にはコルヒチンとして1日1.8mgまでの投与にとどめることが望ましい。

[慎重投与]

肝障害のある患者

[重要な基本的注意]

痛風発作の治療には1回0.5mgを投与し、疼痛発作が緩解するまで3～4時間ごとに投与し、1日量は1.8mgまでの投与にとどめることが望ましい。

[相互作用]

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、P糖蛋白の基質でもある。

[相互作用 (併用注意)]	肝代謝酵素CYP3A4を阻害する薬剤 [強く阻害する薬剤 (アタザナビル, クラリスロマイシン, インジナビル, イトラコナゾール, ネルフィナビル, リトナビル, サキナビル, テリスロマイシン), 中等度阻害する薬剤 (アンブレナビル, アプレピタント, ジルチアゼム, エリスロマイシン, フルコナゾール, ホスアンブレナビル, ベラパミル)]
	P糖蛋白を阻害する薬剤 (シクロスポリン)
[その他の注意]	海外の臨床試験において, コルヒチン低用量 (1.8mg/日) 群と高用量 (4.8mg/日) 群の疼痛発作に関する有効性を比較したところ, 両群に差がなかった。また高用量群の方が下痢等の胃腸系有害事象の発現は高かった。

## 5 <精神神経用剤> ミルタザピン

[販売名]	リフレックス錠15mg (明治製菓), レメロン錠15mg (シェリング・プラウ)
[副作用 (重大な副作用)]	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群), 多形紅斑: 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するなど, 適切な処置を行うこと。

## 6 <血圧降下剤> エホニジピン塩酸塩エタノール付加物

[販売名]	ランデル錠10, 同錠20, 同錠40 (日産化学工業)
[重要な基本 的注意]	本剤の投与により, 過度の血圧低下を起こすことがあるので, そのような場合には減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
[副作用 (重大な副作用)]	ショック: 過度の血圧低下によりショックを起こすことがあるので, 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。

## 7 <消化性潰瘍用剤> ファモチジン

[販売名]	ガスター散2%, 同散10%, 同錠10mg, 同錠20mg, 同D錠10mg, 同D錠20mg, 同注射液10mg, 同注射液20mg (アステラス製薬) 他
[副作用 (重大な副作用)]	再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 溶血性貧血, 血小板減少: 再生不良性貧血, 汎血球減少, 無顆粒球症, 溶血性貧血, 血小板減少 (初期症状として全身倦怠感, 脱力, 皮下・粘膜下出血, 発熱等) があらわれることがあるので, 定期的に血液検査を実施し, 異常が認めら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。

## 8 <脳下垂体ホルモン剤> 精製下垂体性性腺刺激ホルモン ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

[販売名]	フォリルモンP注75, 同P注150 (富士製薬工業) 他 HMG注テイゾー 75, 同150 (あすか製薬) 他
[禁忌]	エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば, 乳癌, 子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者
[慎重投与]	子宮筋腫のある患者 子宮内膜症のある患者 乳癌の既往歴のある患者

乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

## 9 〈脳下垂体ホルモン剤〉 ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン

[販売名] ギナトロピン筋注用1000単位、同筋注用3000単位、同注用5000単位（あすか製薬）他

[慎重投与] エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者  
子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

## 10 〈脳下垂体ホルモン剤〉 フォリトロピンベータ（遺伝子組換え）

[販売名] フォリスチム注50、同注75、同注150、同注300IUカートリッジ、同注600IUカートリッジ（シェリング・プラウ）

[慎重投与] 子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

## 11 〈脳下垂体ホルモン剤〉 ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）（75IU、450IU、900IU）

[販売名] ギナールエフ皮下注用75、同皮下注ペン450、同皮下注ペン900（メルクセローノ）

[禁忌] エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者  
アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、前立腺癌）及びその疑いのある患者

[慎重投与] 子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者  
前立腺肥大のある患者

## 12 〈脳下垂体ホルモン剤〉 ホリトロピンアルファ（遺伝子組換え）（150IU）

[販売名] ギナールエフ皮下注用150（メルクセローノ）

[禁忌] エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌）及びその疑いのある患者  
アンドロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、前立腺癌）及びその疑いのある患者

[慎重投与] 乳癌の既往歴のある患者

乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者  
前立腺肥大のある患者

13 〈卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤、混合ホルモン剤〉  
**エストリオール（注射剤）**  
クロルマジノン酢酸エステル・メストラノール  
ノルエチステロン・メストラノール  
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール  
ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル・エストラジオール安息香酸エステル  
ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル・エストラジオールプロピオン酸エステル

[販売名] ホーリン筋注用10mg（あすか製薬）  
ルテジオン配合錠（あすか製薬）  
ソフィアA配合錠、同C配合錠（あすか製薬）他  
プラノバル配合錠（ファイザー）  
ルテスデポー注（持田製薬）  
E・P・ホルモンデポー筋注（あすか製薬）

[慎重投与] 乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

14 〈混合ホルモン剤〉  
**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）**

[販売名] ルナベル配合錠（ノーベルファーマ）

[慎重投与] 乳癌の既往歴のある患者

15 〈その他のホルモン剤〉  
**クロミフェンクエン酸塩  
シクロフェニル**

[販売名] クロミッド錠50mg（塩野義製薬）他  
セキノビット錠100mg（あすか製薬）

[禁忌] エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者

[慎重投与] 子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

---

16 〈その他のホルモン剤〉  
ゴナドレリン酢酸塩 (1.2mg, 2.4mg)

[販売名] ヒポクライン注射液1.2, 同注射液2.4 (田辺三菱製薬)

[禁忌]

エストロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば, 乳癌, 子宮内膜癌) 及びその疑いのある患者  
アンドロゲン依存性悪性腫瘍 (例えば, 前立腺癌) 及びその疑いのある患者

[慎重投与]

子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者, 乳房結節のある患者, 乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者  
前立腺肥大のある患者

---

17 〈生殖器官用剤〉  
エストリオール (腔錠)

[販売名] エストリール腔錠0.5mg (持田製薬) 他

[慎重投与]

子宮筋腫のある患者  
子宮内膜症のある患者  
乳癌の既往歴のある患者  
乳癌家族素因が強い患者, 乳房結節のある患者, 乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者

---

18 〈他に分類されない代謝性医薬品〉  
アレンドロン酸ナトリウム水和物 (経口剤)  
エチドロン酸二ナトリウム  
リセドロン酸ナトリウム水和物

[販売名] フォサマック錠5, 同錠35mg (萬有製薬), ボナロン錠5mg, 同錠35mg (帝人ファーマ) 他  
ダイドロネル錠200 (大日本住友製薬)  
アクトネル錠2.5mg, 同錠17.5mg (味の素製薬), ベネット錠2.5mg, 同錠17.5mg (武田薬品工業)

[重要な基本的注意]

本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨髄炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。  
本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。  
ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分

に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

〈参 考〉 Sedghizadeh, P. P., et al. : JADA 2009 ; 140 (1) : 61-66

19 〈他に分類されない代謝性医薬品〉  
アレンドロン酸ナトリウム水和物（注射剤）  
インカドロン酸二ナトリウム水和物  
ゾレドロン酸水和物  
パミドロン酸二ナトリウム水和物

〔販売名〕 テイロック注射液5mg, 同注射液10mg（帝人ファーマ）  
ビスフォナール注射液10mg（アステラス製薬）  
ゾメタ点滴静注用4mg（ノバルティスファーマ）  
アレディア点滴静注用15mg, 同点滴静注用30mg（ノバルティスファーマ）他

〔重要な基本的注意〕 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

〈参 考〉 Sedghizadeh, P. P., et al. : JADA 2009 ; 140 (1) : 61-66

20 〈他に分類されない代謝性医薬品〉  
ミノドロン酸水和物

〔販売名〕 ボノテオ錠1mg（アステラス製薬）、リカルボン錠1mg（小野薬品工業）

〔重要な基本的注意〕 ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。

ビスホスホネート系薬剤を長期使用している患者において、非外傷性的大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部のストレス骨折が発現したとの報告があるので、X線検査等を実施し、十分に観察しながら慎重に投与すること。この骨折では、X線検査時に骨皮質の肥厚等、特徴的

な画像所見がみられ、完全骨折が起こる数週間から数ヶ月前に、罹患部位の前駆痛があるため、そのような場合には適切な処置を行うこと。また、両側性の骨折が生じる可能性があることから、片側で骨折が起きた場合は、他方の大腿骨の画像検査も行うこと。

〈参 考〉 Sedghizadeh, P. P., et al. : JADA 2009 ; 140 (1) : 61-66

---

## 21 〈その他の腫瘍用薬〉 タモキシフェンクエン酸塩

[販 売 名] ノルバデックス錠10mg, 同錠20mg (アストラゼネカ) 他  
[副作用 (重大な副作用)] 無顆粒球症, 白血球減少, 好中球減少, 貧血, 血小板減少 : 無顆粒球症, 白血球減少, 好中球減少, また, 貧血, 血小板減少があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

---

## 22 一般用医薬品 コデインリン酸塩水和物を含有する製剤 ジヒドロコデインリン酸塩を含有する製剤 リン酸ヒドロコデインセキサノールを含有する製剤

[販 売 名] アネトンせき止めZ液 (ジョンソン・エンド・ジョンソン), エスタックEVE錠 (エスエス製薬), コルゲンコーワ咳止め液 (興和), ネオせきどめ専門薬 (天真堂製薬), 熱神丸 (端壮薬品工業) 他  
[してはいけないこと] 過量服用・長期連用しないこと

---

# 4

## 市販直後調査の 対象品目一覧

(平成22年6月1日現在)

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物 カデュエット配合錠1番, 同配合錠2番, 同配合錠3番, 同配合錠4番	ファイザー(株)	平成21年12月2日
アプレピタント イメンドカプセル80mg, 同カプセル125mg, 同カプセルセット	小野薬品工業(株)	平成21年12月11日
シタグリプチンリン酸塩水和物 グラクティブ錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg	小野薬品工業(株)	平成21年12月11日
シタグリプチンリン酸塩水和物 ジャヌビア錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg	萬有製薬(株)	平成21年12月11日
タダラフィル アドシルカ錠20mg	日本イーライリリー(株)	平成21年12月11日
デキサメタゾンシベシル酸エステル エリザスカプセル外用400 $\mu$ g	日本新薬(株)	平成21年12月11日
メサラジン アサコール錠400mg	ゼリア新薬工業(株)	平成21年12月16日
組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来) サーバリックス	グラクソ・スミスクライン(株)	平成21年12月22日
バンコマイシン塩酸塩 バンコマイシン眼軟膏1%	東亜薬品(株)	平成21年12月28日
一酸化窒素 アイノフロー吸入用800ppm	エア・ウォーター(株)	平成22年1月1日
トスフロキサシントシル酸塩水和物 オゼックス細粒小児用15%	富山化学工業(株)	平成22年1月12日
ブデソニド・ホルモテロールフルマル酸塩水和物 シムビコートタービューハイラー30吸入, 同60吸入	アストラゼネカ(株)	平成22年1月13日
アグリマブ(遺伝子組換え) ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL <sup>*1</sup>	アボットジャパン(株)	平成22年1月20日

インフリキシマブ（遺伝子組換え） レミケード点滴静注用100* <sup>2</sup>	田辺三菱製薬（株）	平成22年1月20日
ノナコグアルファ（遺伝子組換え） ベネフィクス静注用500, 同静注用1000, 同静注用2000	ファイザー（株）	平成22年1月20日
フェンタニル デュロテップMTパッチ2.1mg, 同パッチ4.2mg, 同パッチ8.4mg, 同パッチ12.6mg, 同パッチ16.8mg* <sup>3</sup>	ヤンセンファーマ（株）	平成22年1月20日
プラミペキソール塩酸塩水和物 ピ・シフロール錠0.125mg, 同錠0.5mg* <sup>4</sup>	日本ベーリンガーインゲルハイム（株）	平成22年1月20日
ミリプラチン水和物 ミリプラ動注用70mg	大日本住友製薬（株）	平成22年1月20日
メロベネム水和物 メロペン点滴用バイアル0.25g, 同点滴用バイアル0.5g, 同点滴用キット0.5g* <sup>5</sup>	大日本住友製薬（株）	平成22年1月20日
ペラミビル水和物 ラビアクタ点滴用バイアル150mg, 同点滴用バッグ300mg	塩野義製薬（株）	平成22年1月27日
肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM <sub>197</sub> 結合体 プレベナー水性懸濁皮下注	ファイザー（株）	平成22年2月24日
エベロリムス アフィニトール錠5mg	ノバルティスファーマ（株）	平成22年3月8日
ラスブリカーゼ（遺伝子組換え） ラスリテック点滴静注用1.5mg, 同点滴静注用7.5mg	サノフィ・アベンティス（株）	平成22年4月5日
オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン レザルタス配合錠LD, 同配合錠HD	第一三共（株）	平成22年4月16日
バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩 エックスフォージ配合錠	ノバルティスファーマ（株）	平成22年4月16日
ビルダグリプチン エクア錠50mg	ノバルティスファーマ（株）	平成22年4月16日
スガマデクスナトリウム プリディオ静注200mg, 同静注500mg	シェリング・プラウ（株）	平成22年4月19日
デュロキセチン塩酸塩 サインバルタカプセル20mg, 同カプセル30mg	塩野義製薬（株）	平成22年4月19日
ラタノプロスト・チモロールマレイン酸塩 ザラカム配合点眼液	ファイザー（株）	平成22年4月20日
パロノセトロン塩酸塩 アロキシ静注0.75mg	大鵬薬品工業（株）	平成22年4月22日
エポエチン カッパ（遺伝子組換え）[エポエチンアルファ後続1]製剤 エポエチンアルファ BS注750シリンジ「JCR」, 同注1500シリンジ「JCR」, 同注3000シリンジ「JCR」, 同注750「JCR」, 同注1500「JCR」, 同注3000「JCR」	日本ケミカルリサーチ（株）	平成22年5月27日

- \* 1：効能追加された「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，関節症性乾癬」
- \* 2：効能追加された「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症」
- \* 3：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中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛（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。）」
- \* 4：効能追加された「中等度から高度の特発性レストレスレッグス症候群（下肢静止不能症候群）」
- \* 5：効能追加された「発熱性好中球減少症」