医薬品・医療機器等安全性情報

Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information

No. 344

目次

1．医療用医薬品の添付文書記載要領の改定について …… 3

2．医療事故の再発・類似事例に係る注意喚起について …… 8

3．重要な副作用等に関する情報 …… 14

1 トレプロスチニル …… 14

2 ボスチニブ …… 17

4．使用上の注意の改訂について（その285）

トレプロスチニル　他（3件） …… 21

5．市販直後調査の対象品目一覧 …… 23

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，独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ（http://www.pmda.go.jp/）又は厚生労働省ホームページ（http://www.mhlw.go.jp/）からも入手可能 です。

配信一覧はコチラ

PMDAメディナビでどこよりも早く安全性情報を入手できます。

厚生労働省、PMDAからの安全性に関する必須情報をメールで配信しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。

登録はコチラ

平成29年（2017年）6月

厚生労働省医薬・生活衛生局

◉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・生活衛生局安全対策課

☎ 03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755，2754，2756

（Fax）03-3508-4364

医薬品・医療機器等安全性情報
Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information
No.344
厚生労働省医薬・生活衛生局

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	**医療用医薬品の添付文書記載要領の改定について**		厚生労働省では，医療用医薬品の添付文書の作成に当たり，その記載要領に関する通知を平成９年に発出しました。今般，平成29年６月８日付けで医療用医薬品の添付文書の記載要領を改定する通知を発出したのでお知らせします。	3
2	**医療事故の再発・類似事例に係る注意喚起について**		平成28年１月１日～平成28年６月30日の期間に公益財団法人日本医療機能評価機構が収集した医療事故等の情報を分析した結果，再発が確認された事例について紹介します。	8
3	**トレプロスチニル他（１件）**	㊧㊨	平成29年５月30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します。	14
4	**トレプロスチニル他（３件）**	㊧	使用上の注意の改訂について（その285）	21
5	**市販直後調査の対象品目一覧**		平成29年５月末日現在，市販直後調査の対象品目を紹介します。	23

㊥：緊急安全性情報の配布　㊨：安全性速報の配布　㊧：使用上の注意の改訂　㊨：症例の紹介

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，医療機器や再生医療等製品による副作用，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

医療用医薬品の添付文書記載要領の改定について

1．はじめに

医療用医薬品の添付文書は，医薬品医療機器法の規定に基づき，医薬品の適用を受ける患者の安全を確保し適正使用を図るために，医師，歯科医師，薬剤師等の医薬関係者に対して必要な情報を提供する目的で，当該医薬品の製造販売業者が作成するものです。

添付文書の作成にあたっては，以下のとおり記載要領が平成９年に厚生労働省から通知（以下「旧記載要領」という）されています。

- 「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成９年４月25日付け薬発第606号厚生省薬務局長通知）
- 「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について」（平成９年４月25日付け薬発第607号厚生省薬務局長通知）
- 「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成９年４月25日付け薬安発59号厚生省薬務局安全課長通知）

この旧記載要領を発出してから20年経過しますが，その間，医療の進歩や高齢化，IT技術の進歩など，医療を取り巻く状況は大きく変化しています。また，平成22年の「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）」においては添付文書への最新知見の反映や事前確認の義務化と並んで，添付文書記載要領の見直しや迅速な添付文書改訂内容周知のための情報提供手段の活用が提言されると共に，平成20年～25年に実施された厚生労働科学研究で具体的な記載要領改正案が提言されました。

このような背景の下，厚生労働科学研究での提言及びその後の検討に基づき記載要領改正案を作成し，当該改正案に関するパブリックコメント（期間：昨年５月31日から７月15日）で寄せられた合計約1000件の意見を踏まえ，今般，記載要領を「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年６月８日付け薬生発第１号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知），「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年６月８日付け薬生安発第１号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）（以下「改正記載要領」）により改定しました。

2．主な改正内容

主な改正内容を以下にご紹介します。旧記載要領と改正記載要領との「使用上の注意」の項目比較について図１に示します。また改正後の添付文書の様式イメージ及び改正記載要領は，参考をご参照下さい。

（1）「原則禁忌」の廃止

平成20～22年に実施した厚生労働科学研究での全国の医師及び薬剤師に対する添付文書に関する大規模調査で「原則禁忌」の理解度を調査したところ，医師，薬剤師とも約半数が「原則禁忌は禁忌と同等」と回答する一方，約半数が「原則禁忌は慎重投与・併用注意と同等」と答えるなど，同項の位置づけの理解が人によりばらつきがある現状が明らかとなりました。このため，「原則禁忌」は廃止し，今後は「禁忌」又は新設する「特定の背景を有する患者に関する注意」の「合併症・既往歴等のある患者」の項等（（4）を参照）へ記載することとしました。

（2）「慎重投与」の廃止

禁忌を除く特定の背景を有する患者への注意は新設する「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に集約することとしたので，「慎重投与」は廃止します。今後は，「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の下の「合併症・既往歴等のある患者」等の項に記載することとなります。ただし，内容によっては「効能及び効果に関連する注意」，「用法及び用量に関連する注意」，「相互作用」等へ記載する場合もあります。

（3）「高齢者への投与」，「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」，「小児等への投与」の廃止

禁忌を除く特定の背景を有する患者への注意は新設する「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に集約することとしたので，「高齢者への投与」，「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」，「小児等への投与」は廃止します。今後は，新設する「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の下の適切な項（「生殖能を有する者」，「妊婦」，「授乳婦」，「小児等」，「高齢者」の項）へ記載します。

（4）「特定の患者集団への投与」の新設

禁忌を除く特定の背景を有する患者への注意を集約するため，「特定の患者集団への投与」を新設します。同項の下には「合併症・既往歴等のある患者」，「腎機能障害患者」，「肝機能障害患者」，「生殖能を有する者」，「妊婦」，「授乳婦」，「小児等」，「高齢者」の項を新設します 。

（5）項目の通し番号の設定

「警告」以降の全ての項目に固定番号を「1.1」等の形で付与します。関連する項目がある場合は，相互に参照先として項目番号を記載します。また，改正記載要領で記載が定められている事項に該当がない場合はその項目を欠番（項目番号及び項目名を省略）といたします。

3．施行スケジュール

平成31年４月１日に施行を予定し，平成36年３月31日までは経過措置期間を設定しています（図２）。施行する平成31年４月１日までの約２年間で，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の添付文書の届出・公表システムについて，使用プログラム言語をSGMLからXMLに変更すること等，改正記載要領に対応するための改修を実施し，PMDAのHPで提供している添付文書の検索システムの利便性向上を図ります。また，平成31年４月１日から平成36年３月31日までの５年間の経過措置の間は，旧記載要領に基づく添付文書と改正記載要領に基づく添付文書の両方が医療現場に存在することとなり

ご不便をおかけいたしますが，改正記載要領に基づく添付文書への速やかな実施を製造販売業者に指導いたします。

なお，医療用医薬品のうちワクチンの添付文書の記載要領は「ワクチン類等の添付文書の記載要領について」（平成11年１月13日薬発第20号厚生省薬務局長通知）及び「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について」（平成11年１月13日薬発第21号厚生省薬務局長通知）で定めているため，今後，別途，改正する予定です。ワクチン記載要領については，改正案がまとまり次第，パブリックコメントを実施の上，発出する予定です。

４．おわりに

今回の医療用医薬品の添付文書記載要領の改正は，旧記載要領の発出から20年ぶりの改正となり，読み慣れた添付文書の様式が変更されることになります。今回の記載要領改正はこれまで厚生労働省に寄せられた現場からのご意見や過去の薬害からの教訓に基づき策定され，より使用者の利便性に資するものです。特に，御意見が多く寄せられている添付文書内での重複記載の解消，様々な場所に分かれて記載されている関連項目の集約化等を図っており，中でも投与に際し注意を要する患者への注意等は「特定の背景を有する患者に関する注意」を参照すると容易に確認することが出来ます。また，各項目に通し番号を付与することにより，見たい情報をより早く確認できるようにしました。

改正記載要領に基づく添付文書が医療現場で使用されるのは平成31年４月１日以降ですが，その間，厚生労働省としては今回の改正記載要領の周知を様々な場面で丁寧に行っていきます。医薬関係者の皆様においては，改正記載要領についてご理解をいただき，円滑な施行にご協力をよろしくお願いいたします。

５．参考

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　HP
（ホーム ＞ 安全対策業務 ＞ 安全対策の検討・実施に関する相談（企業向け）＞ 関連通知等）

- 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年６月８日付け薬生発0608第１号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）
  http://www.pmda.go.jp/files/000218446.pdf

- 「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成29年６月８日付け薬生安発0608第１号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知）
  http://www.pmda.go.jp/files/000218448.pdf

図１　旧記載要領と改正記載要領での添付文書の項目比較

注　矢印は旧記載要領に基づく添付文書から改正記載要領に基づく添付文書への移行先を示しているが、これ以外の項への移行や、削除する例もあり得る。

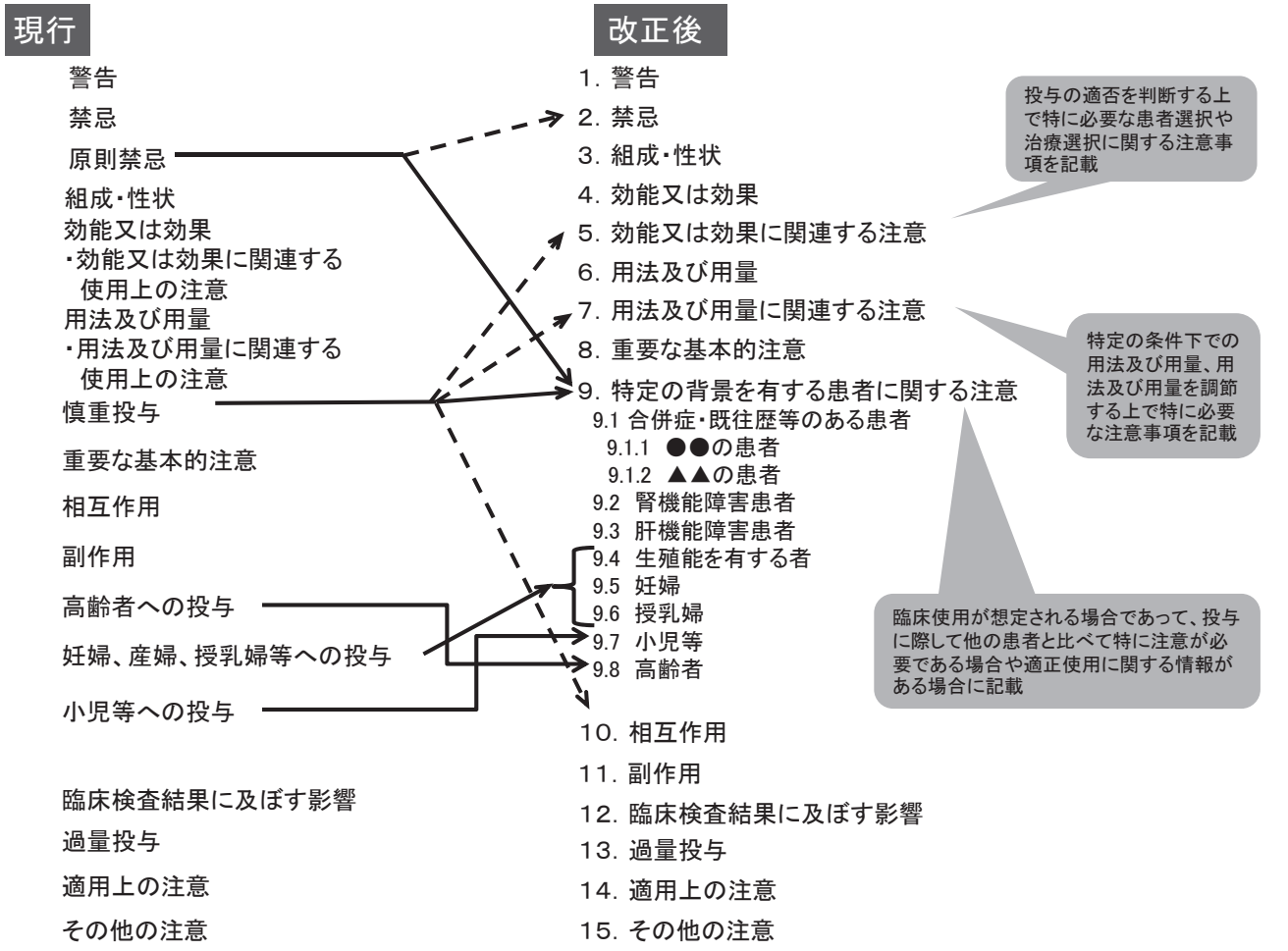
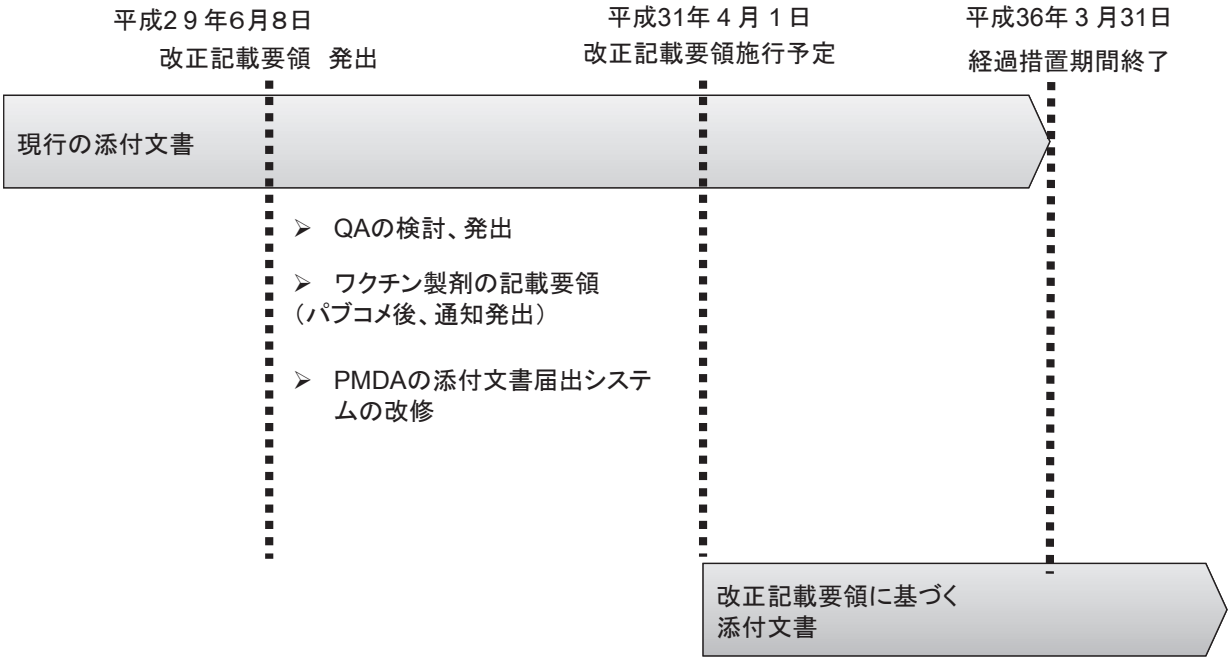


図２　添付文書記載要領の施行スケジュール



参考　改正記載要領に基づく添付文書の様式イメージ

日本標準商品分類番号

**20XX年XX月改訂（第XX版、○○）

貯　　法：
有効期間：

薬効分類名

一般的名称、基準名又は日本薬局方で定められた名称

	●mg	▲mg
承認番号		
販売開始	20XX年XX月	20XX年XX月

規制区分

処方箋医薬品(注)

販売名
Name of Product

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

3. 組成・性状
3.1 組成
<表形式>

3.2 製剤の性状
<表形式>

4. 効能又は効果

5. 効能又は効果に関連する注意

6. 用法及び用量

7. 用法及び用量に関連する注意

8. 重要な基本的注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.2 腎機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.4 生殖能を有する者

9.5 妊婦

9.6 授乳婦

9.7 小児等

9.8 高齢者

10. 相互作用
10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子

11. 副作用
11.1 重大な副作用
11.1.1○○

11.2 その他の副作用

	○%以上	0.1～○%未満	0.1%未満	頻度不明

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

13. 過量投与

14. 適用上の注意

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

16. 薬物動態
16.1 血中濃度

16.2 吸収

16.3 分布

16.4 代謝

16.5 排泄

16.6 特定の背景を有する患者

16.7 薬物相互作用

16.8 その他

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.2 製造販売後調査等

17.3 その他

18. 薬効薬理
18.1 作用機序

18.2○○作用

19. 有効成分に関する理化学的知見

20. 取扱い上の注意

21. 承認条件

22. 包装

23. 主要文献

24. 文献請求先及び問い合わせ先

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

2

医療事故の再発・類似事例に係る注意喚起について

１．はじめに

厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「ＰＭＤＡ」という。）は，公益財団法人日本医療機能評価機構（以下「評価機構」という。）が実施している医療事故情報収集等事業及び薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業により収集された医療事故情報，ヒヤリ・ハット事例を分析しており，医薬品・医療機器に関連する医療事故防止対策に係る通知の発出や「ＰＭＤＡ医療安全情報」を作成し，注意喚起等に努めているところです。

しかしながら，平成28年１月１日～平成28年６月30日に評価機構に報告された事例を分析した結果，既に通知，「ＰＭＤＡ医療安全情報」等により注意喚起等されている事例の発生が確認されました。

そのため，再発が確認された事例を紹介するとともに，特に「一般名の類似性に起因する薬剤の取り違え事例」の詳細を紹介します。

２．主な再発・類似事例について

●一般名の類似性に起因する薬剤の取り違え事例

平成24年４月１日以降，後発医薬品が存在する医薬品について，薬価基準に収載されている品名に代えて，一般的名称に剤形及び含量を付加した記載による処方せんを交付した場合に，医療機関において一般名処方加算を算定できることとなりました。医療機関による一般名処方の開始に伴って，毎年，一般名処方に関する薬局ヒヤリ・ハット事例が多く報告されています。

○発生した事例

一般名処方された「一硝酸イソソルビド20mg」に対して「硝酸イソソルビド徐放錠20mg」を調剤し，患者へ交付してしまった。

処方された一般名：一硝酸イソソルビド20mg

調剤すべき医薬品：一硝酸イソソルビド20mg「サワイ」

間違えた医薬品：硝酸イソソルビド徐放錠20mg「サワイ」

※それぞれの先発医薬品（アイトロール錠20mg，フランドル錠20mg）への変更時の取り違え事例も報告されています。

○発生した施設における再発防止策

薬品棚に注意喚起を促す表示や，取り違えが起きやすい薬剤の一覧を作成し，監査時に再確認する等の工夫を行った。

○取り違えが多く発生している薬剤の組み合わせ

平成24年１月１日から平成28年６月30日までに評価機構に報告されたヒヤリハット事例のうち，一般名処方における名称の類似に起因する取り違えが発生した一般的名称の組み合わせを以下のとおり紹介します。

1	Ｌ－アスパラギン酸カリウム Ｌ－アスパラギン酸カルシウム水和物
2	アモキサピン アモキシシリン水和物
3 ※	アロチノロール塩酸塩 アロプリノール
4	エスタゾラム エチゾラム
5	エバスチン エピナスチン塩酸塩
6	クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物 クエン酸第一鉄ナトリウム
7	クロベタゾールプロピオン酸エステル クロベタゾン酪酸エステル
8	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩
9	スルトプリド塩酸塩 スルピリド
10 ※	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 セフジトレン ピボキシル セフジニル セフポドキシム プロキセチル

11	ニソルジピン ニルバジピン
12	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
13	ベニジピン塩酸塩 マニジピン塩酸塩
14 ※	ラニチジン塩酸塩 ラフチジン
15	ラベタロール塩酸塩 ラベプラゾールナトリウム
16 ※	ラベプラゾールナトリウム ランソプラゾール
17	レボカバスチン塩酸塩 レボフロキサシン水和物
18 ※	ロフラゼプ酸エチル ロラゼパム
19	亜鉛華 亜鉛華単
20 ※	一硝酸イソソルビド 硝酸イソソルビド

※は３件以上報告されている事例。

○関係する通知や注意喚起

１）平成29年５月26日付事務連絡

平成27年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「内服薬処方せんの記載方法標準化の普及状況に関する研究」結果の概要について（情報提供）

：http://www.pmda.go.jp/files/000218340.pdf

別添１　平成27年度厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進研究事業「内服薬処方せんの記載方法標準化の普及状況に関する研究」（研究代表者 国際医療福祉大学薬学部 土屋文人特任教授）結果の概要

：http://www.pmda.go.jp/files/000218341.pdf

別添２「内服薬処方せんの記載方法の在り方に関する検討会報告書の公表について（周知依頼）」（平成22年１月29日付け医政発0129 第３号・薬食発0129第５号厚生労働省医政局長・医薬食品局長連名通知）

：http://www.pmda.go.jp/files/000218342.pdf

２）平成29年５月26日付事務連絡「疑義解釈資料の送付について（その11）」：

：http://www.pmda.go.jp/files/000218343.pdf

【処方箋の記載方法における再発防止策】

一般名処方の内服薬処方せんにおいて，類似性等による取り違えリスクが特に懸念される名称のものについては，**先発品の使用が誘引されることがない範囲で，先発品や代表的な後発品の製品名等を参考的に付記したり，備考欄に記載したりする等の工夫が有効**と考えられます。

なお，診療報酬における取扱いについては，平成29年５月26日付事務連絡「疑義解釈資料の送付について（その11）」をご参照ください。

３）公益財団法人日本医療機能評価機構　薬局ヒヤリ・ハット分析表

平成２７年年報　一般名処方に関する事例　一般名で処方された医薬品と異なる成分の医薬品を調剤した事例

：http://www.yakkyoku-hiyari.jcqhc.or.jp/pdf/analysis_table_2015_02.pdf

平成２５年年報　一般名処方に関するヒヤリ・ハット

：http://www.yakkyoku-hiyari.jcqhc.or.jp/pdf/analysis_table_2013_03.pdf

平成２４年年報　一般名処方に関するヒヤリ・ハット

：http://www.yakkyoku-hiyari.jcqhc.or.jp/pdf/analysis_table_2012_07.pdf

（３）その他の再発・類似事例

（平成28年１月１日～平成28年６月30日に評価機構に報告された事例の分析結果）

次表のような医療事故情報，ヒヤリ・ハット事例の再発等が報告されています。

【医薬品】

No.	内　容	再発防止のための対策及び参考となる通知等
1	ワクチン製剤の取り違え （B型肝炎ワクチン接種予定者への日本脳炎ワクチンの誤接種）	接種前に必ずラベルを確認する。 ＰＭＤＡ医療安全情報No.40「ワクチンの取扱い時の注意について」 https://www.pmda.go.jp/files/000144303.pdf
2	メトトレキサート製剤（抗リウマチ剤）の服用方法間違い	休薬期間（薬を飲まない期間）が必要な，特殊な服用方法の内服薬に対する理解を周知する。 薬剤交付時には，包装シート上の服薬日時等の記入欄に記入すること。また，包装シートは切らずに交付し，また患者さん自身にも切らないように指導する。 平成20年10月20日付医政総発第1020001号・薬食総発第1020001号・薬食安発第1020001号「抗リウマチ剤メトトレキサート製剤の誤投与（過剰投与）防止に関する取扱いについて（注意喚起）」 http://www.pmda.go.jp/files/000145447.pdf ＰＭＤＡ医療安全情報No. 6「抗リウマチ剤メトトレキサート製剤の誤投与（過剰投与）について」 https://www.pmda.go.jp/files/000144728.pdf ＰＭＤＡ医療安全情報No.49「抗リウマチ剤メトトレキサート製剤の誤投与（過剰投与）について（その2）」 https://www.pmda.go.jp/files/000214827.pdf
3	ＰＴＰ包装シートの誤飲	誤飲防止の留意事項として，①調剤・与薬時等に１つずつに切り離さない，②患者・家族等に保管・服用方法（困難と思われる患者には内服時の見守り等）を指導，③必要に応じて処方医に照会の上，一包化調剤を実施。 平成22年９月15日付医政総発0915第２号・薬食総発0915第５号・薬食安発0915第１号「ＰＴＰ包装シート誤飲防止対策について（医療機関及び薬局への注意喚起及び周知徹底依頼）」 http://www.pmda.go.jp/files/000145758.pdf

【医療機器】

No.	内　容	再発防止のための対策及び参考となる通知等
1	チューブ・ラインの抜去	患者の体位変換や，移動させる際は，ライン等が引っかからないかよく観察し，あらかじめ点滴台やドレーンバッグなどを移動しておく必要がないか確認する。 ＰＭＤＡ医療安全情報No.36「チューブやラインの抜去事例について」 https://www.pmda.go.jp/files/000146013.pdf
2	経鼻栄養チューブの気管への誤挿入	チューブを挿入したら，複数の方法で留置位置を確認することが望ましい。（気泡音だけでは，チューブの位置を正確に確認することが困難な場合がある） ＰＭＤＡ医療安全情報No.42「経鼻栄養チューブ取扱い時の注意について」 https://www.pmda.go.jp/files/000144631.pdf
3	輸液ポンプの流量設定間違い	点滴指示内容が，輸液ポンプの設定の順番通りではないこともあるので，入力後は，「流量」，「予定量」の表示と指示された内容を再確認する。 ＰＭＤＡ医療安全情報No.21「輸液ポンプの流量設定時の注意について」 https://www.pmda.go.jp/files/000208765.pdf
4	薬液投与ルートの誤接続	複数のルートが接続されている場合には，薬液投与ルートの再接続の際にルート全体を指でたどって確認する。 ＰＭＤＡ医療安全情報No.47「薬液投与ルートの取扱いについて」 https://www.pmda.go.jp/files/000207228.pdf

３．医療関係者にお願いしたいこと

今回，それぞれの再発事案に対し，これまでに発出した再発防止のための対策及び参考となる通知等をお示ししました。今一度施設内での管理体制等を再確認いただくとともに患者家族等への指導を行う上での参考にしてください。

また，これ以外にも注意すべき事例について「ＰＭＤＡ医療安全情報」にて紹介している他，評価機構が作成している「医療安全情報」でも図解による注意喚起が行われていますので，併せて参考にしてください。

（参考）

１　厚生労働省：医薬品・医療機器等の安全使用に関する調査
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000057965.html

２　ＰＭＤＡ：医薬品・医療機器・再生医療等製品の安全使用に関する調査結果
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medical-safety-info/0004.html

３　ＰＭＤＡ医療安全情報（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/medical-safety-info/0001.html

４　医療安全情報（公益財団法人日本医療機能評価機構）
http://www.med-safe.jp/contents/info/

3
重要な副作用等に関する情報

平成29年５月30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します。

1 トレプロスチニル

販売名（会社名）	トレプロスト注射液20mg, 同注射液50mg、同注射液100mg, 同注射液200mg（持田製薬株式会社）
薬効分類等	その他の循環器官用薬
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）

《**使用上の注意**（下線部追加改訂部分）》

［副作用（重大な副作用）］　**甲状腺機能亢進症**：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので，必要に応じて甲状腺機能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適切な処置を行うこと。

〈参　　考〉　直近約２年７ヶ月（平成26年９月～平成29年４月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

甲状腺機能亢進症関連症例　２例（うち死亡０例）

企業が推計した過去１年間の推定使用患者数：約140人

販売開始：平成26年９月

症例の概要

No.	患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
1	女 40代	肺動脈性 肺高血圧症 （慢性心不全）	89ng/kg/min 不明 ↓ 61.4ng/kg/min 不明 ↓ 中止	**甲状腺機能亢進症** アレルギー歴：アモキシシリン水和物（症状　全身発疹） 既往歴：子宮体がん，喘息，橋本病，カテーテル感染，右心不全 投与10年7ヶ月前　肺動脈性肺高血圧症のためエポプロステノールナトリウム投与開始。 投与開始日　本剤の持続皮下投与に切替えて投与開始。 投与16日目　日中より心拍数（HR）120～130台と上昇し，少し動くと140を越える。血圧は130mmHg台で変化なし。自覚的動悸はない。 当院受診し，アデノシン三リン酸（ATP）感受性心房頻拍（AT）疑いあり。喘息既往考慮して直流除細動（DC）施行。50J×1回，100JでAT停止するも再発。その後も自然停止→再発をくり返すためDCは無効と考え薬物療法施行のため入院。 血圧132/88mmHg　HR109　体温36.3℃。 甲状腺腫大あり，弾性硬，可動性あり，疼痛なし，遊離サイロキシン（FT_4）高値。 橋本病急性増悪，亜急性甲状腺炎は否定的。 無痛性甲状腺炎又は薬剤性が疑われる。 ルゴール液（ヨード換算50mg）内服開始。 投与18日目　ルゴール液内服にて，甲状腺ホルモン低下傾向。 ATは甲状腺機能亢進による。HR94。 投与21日目　甲状腺血流量低下を認めないため甲状腺炎は合致しない。 治療は，チアマゾール10mg開始とする。 投与24日目　退院。 投与39日目　エポプロステノールから本剤へ切り替えた後に発現した下肢痛の軽減を期待し，本剤を減量したが，効果が認められなかった。 エポプロステノールに戻すためにヒックマンカテーテル挿入目的で入院。 投与40日目（投与中止日）　ヒックマンカテーテルを挿入後，エポプロステノールナトリウムを開始した。 投与中止2日後　AT再発なく，甲状腺ホルモンも低下したため退院。

臨床検査値

検査日	投与20日前	投与16日目	投与17日目	投与18日目	投与24日目	投与36日目	投与40日目
FT_4（ng/dL）	1.51	5.99	−	5.27	3.85	2.4	2.2
FT_3（pg/mL）	1.6	8.48	−	7.35	5.26	3.33	2.29
TSH（μIU/mL）	0.887	0.018	−	0.016	< 0.01	< 0.01	< 0.01
TSHレセプター抗体（IU/L）	−	< 0.3	−	−	−	−	−
抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（抗TPO抗体）（IU/mL）	−	−	380	−	−	−	−
抗サイログロブリン抗体（IU/mL）	−	−	32	−	−	−	−

検査日	投与中止5日後	投与中止71日後	投与中止99日後	投与中止134日後
FT_4（ng/dL）	1.77	1.27	1.08	1.07
FT_3（pg/mL）	2.31	2.3	1.84	1.73
TSH（μIU/mL）	0.019	1.654	2.679	4.091

併用薬：シルデナフィルクエン酸塩，ボセンタン水和物

症例の概要

No.	患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
2	女 10代	肺動脈性 肺高血圧症 （なし）	61.6ng/kg/min 15日間 ↓ 71.3ng/kg/min 8日間 ↓ 73.8ng/kg/min 8日間 ↓ 76.2ng/kg/min 32日間 ↓ 86.1ng/kg/min 20日間 ↓ 90.96ng/kg/min 不明 ↓ 99ng/kg/min 不明 ↓ 中止	**甲状腺機能亢進症** 投与1年5ヶ月前　肺動脈性肺高血圧症のためエポプロステノールナトリウムの投与開始。 投与開始日　本剤の持続静脈内投与に切替えて投与開始 投与169日目　本剤の増量過程で甲状腺機能亢進症が出現。 息切れ著変なし，手指振戦なし，発汗なし。 血圧（BP）102/70mmHg，心拍数（HR）93，甲状腺刺激ホルモン（TSH）0.03μIU/mL，遊離サイロキシン（FT_4）2.08 ng/dL。 投与196日目　息切れ増悪，HR100，胸Xp上うっ血あり。 投与201日目　心不全症状さらに増悪し入院。 甲状腺レセプター抗体は陰性であり，バセドウ病は否定的。 甲状腺刺激抗体も陰性であったが，RI検査において，巣状の取入亢進を認め，結節性甲状腺腫による甲状腺機能亢進症と診断した。 ヨウ化カリウム50mg，チアマゾール15mgにより治療開始。 投与203日目（投与中止日）　本剤を増量したが効果不十分であったため，エポプロステノールナトリウムへ切替えた。 投与中止72日後　甲状腺機能亢進症軽快。 BP104/50mmHg，HR76，TSH0.47μIU/mL，$FT_4$0.96ng/dL。

臨床検査値

検査日	投与開始日	投与134日目	投与169日目	投与201日目	中止2日後	中止72日後
FT_4（ng/dL）	1.26	1.52	2.08	2.99	3.56	0.96
FT_3（pg/mL）	3.97	−	−	8.16	6.78	−
TSH（μIU/mL）	0.41	0.66	0.03	< 0.01	< 0.01	0.47

併用薬：フロセミド，スピロノラクトン，リオシグアト，マシテンタン

2 ボスチニブ

販売名（会社名）	ボシュリフ錠100mg（ファイザー株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

《**使用上の注意**（下線部追加改訂部分）》

［副作用（重大な副作用）］ **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。

〈参　　考〉 直近約２年４ヶ月（平成26年12月～平成29年４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関連症例　１例（うち死亡０例）

皮膚粘膜眼症候群関連症例　４例（うち死亡０例）

多形紅斑関連症例　４例（うち死亡０例）

企業が推計した過去１年間の推定使用患者数：約600人

販売開始：平成26年12月

症例の概要

No.	患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置
1	男 50代	慢性骨髄性白血病 （高血圧，2型糖尿病）	500mg 14日間	**中毒性表皮壊死融解症** ニロチニブ塩酸塩水和物に対するアレルギー歴（肝機能障害）あり。 慢性骨髄性白血病に対する前治療：ダサチニブ水和物，イマチニブメシル酸塩，ニロチニブ塩酸塩水和物 投与開始日　本剤500mg/日の投与を開始した。 投与8日目　下痢（非重篤）が発現したが，本剤の投与を継続した。 投与11日目　高熱（約40℃），全身の皮疹（紅斑），結膜充血，広範な口内炎などの症状を認め，救急搬送された。 診断時の皮膚症状：結膜充血，口唇びらん，咽頭痛，陰部びらん，全身に紅斑，一部に水疱形成，粘膜疹を認めた。初めに水疱が発現し，それがびらんとなった。症状は全身に発現し，水疱，びらん，表皮剥離，多形紅斑の占める割合は体表面積のほぼ100％に達した。 自覚症状：当初，発熱，痛みを感じ，その後，かゆみを認めた。結膜充血，口内全体の口内炎を認めた。 ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）は除外された。皮膚生検は実施しなかった。臨床経過と理学所見から本剤による中毒性表皮壊死融解症（グレード4）と診断し，プレドニゾロン60mg/日の投与を開始した。中毒性表皮壊死融解症の診断基準の主要所見である3項目「①体表面積の10%を超える水疱，表皮剥離，びらん，②SSSSの除外，③発熱（38℃以上）」を満たしていたため，中毒性表皮壊死融解症（グレード4）と確定診断した。 投与13日目　心不全を認めたため，利尿剤の投与を開始した。 その後，臨床経過は良好であった。 投与14日目（投与中止日）　本剤の投与を中止した。 中止11日後　中毒性表皮壊死融解症の症状は回復し，退院した。 年月日不明　心不全，下痢は軽快した。

臨床検査値

	投与12日前	投与11日目	投与12日目	投与14日目（投与中止日）	中止3日後	中止10日後
体温（℃）	36.0	約40	39.6	−	37.0	36.5
WBC（cells/mm^3）	7800	−	13300	−	17100	9400
Eos（%）	4.0	−	3.0	−	2.5	5.0
Neu（%）	62.0	−	94.0	−	82.0	67.0
Baso（%）	0.0	−	0.0	−	0.0	1.0
Lym（%）	22.0	−	2.0	−	10.0	16.0
Mono（%）	12.0	−	1.0	−	5.5	11.0
Cr（mg/dL）	0.82	−	2.94	−	0.73	0.85
BUN（mg/dL）	14.5	−	39.4	−	10.4	23.4
ALT（IU/L）	74	−	75	−	110	204
AST（IU/L）	28	−	23	−	21	43
ALP（IU/L）	238	−	163	−	163	190
γ-GTP（IU/L）	84	−	52	−	77	82
総ビリルビン（mg/dL）	1.25	−	0.90	−	0.66	1.65
CRP（mg/dL）	0.28	−	14.51	−	2.16	0.15

併用薬：ロペラミド塩酸塩，ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩，芍薬甘草湯エキス

備考　企業報告

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	慢性骨髄性 白血病 （高血圧， 喘息）	500mg 11日間	スティーブンス・ジョンソン症候群 ダサチニブ水和物，ニロチニブ塩酸塩水和物による副作用歴（皮疹）あり。慢性骨髄性白血病に対する前治療：ダサチニブ水和物，ニロチニブ塩酸塩水和物 投与開始日　本剤500mg/日の投与を開始した。 投与10日目　皮疹，発熱（39℃）が発現した。 投与11日目　皮膚科を受診し，プレドニゾロン15mgの投与を開始した。 （投与中止日）粘膜疹を認め，皮膚生検でも薬疹に矛盾しない組織像であり，スティーブンス・ジョンソン症候群と診断した。本剤の投与を中止した。 中止2日後　皮疹の拡大，融合傾向を認めたため入院し，プレドニゾロンを30mgに増量した。 入院時の皮疹の性状：数mm程度の紅色の丘疹が多発し，それらが融合し全身に拡大した。胴体，四肢，頭部および顔面を含む全身に発疹を認めた。発疹は口腔内にも認めたが，眼瞼に異常は認めなかった。 入院時の自覚症状：かゆみ，熱感，咽頭痛，発熱。 水疱形成：なし。 中止7日後　発赤が軽減したため，プレドニゾロンを20mgに減量した。 中止10日後　プレドニゾロンを10mgに減量した。 中止13日後　紅斑は軽快したが，色素沈着は持続していたため，回復したが後遺症ありと判断した。
	併用薬：アムロジピンベシル酸塩，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			
	備考	企業報告		

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	女 60代	慢性骨髄性 白血病 （糖尿病， 便秘）	200mg 4日間 300mg 6日間	スティーブンス・ジョンソン症候群 投与開始日　本剤200mg/日の投与を開始した。 投与5日目　本剤を300mg/日に増量した。 投与9日目　夕方の回診時，両膝上部に小皮疹の発現を確認し，経過観察とした。 投与10日目（投与中止日）　両膝上部に加え，前胸部にも皮疹が出現した。オロパタジン塩酸塩の経口投与，ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用薬の投与を行った。本剤の投与を中止した。 中止1日後　皮疹が顔面，頸部，腕部，前胸部，背部，下肢に広がった。夕方に口唇腫脹および口腔内粘膜疹を認めた。皮疹の性状は癒合傾向のある播種状紅斑で，水疱形成はなかった。そう痒感を伴う自覚症状があった。39.6℃の発熱を認めた。スティーブンス・ジョンソン症候群（グレード3）と診断し，プレドニゾロン点滴静注50mgを開始した。 診断時の皮膚症状：結膜充血（左），口唇びらん（上下），多形紅斑（体表面積の5～10%） 中止4日後　皮疹は改善傾向であった。 中止6日後　プレドニゾロン点滴静注を40mgに減量した。 中止9日後　プレドニゾロン点滴静注40mgをプレドニゾロン内服30mg/日に変更した。 中止11日後　皮疹は消失し，スティーブンス・ジョンソン症候群は回復した。 中止12日後　プレドニゾロン内服を20mg/日に減量した。 中止14日後　プレドニゾロン内服を10mg/日に減量した。 中止16日後　プレドニゾロン内服を5mg/日に減量した。 中止18日後　プレドニゾロン内服を終了した。 年月日不明　皮膚生検を実施した（所見：superficial perivascular dermatitis with scleroderma）。
	併用薬：インスリン　アスパルト（遺伝子組換え），酸化マグネシウム			
	備考	企業報告		

4

使用上の注意の改訂について（その285）

平成29年５月30日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について，改訂内容，主な該当販売名等をお知らせします。

1 その他の循環器官用薬 トレプロスチニル

［販　売　名］　トレプロスト注射液20mg，同注射液50mg，同注射液100mg，同注射液200mg（持田製薬株式会社）

［副作用（重大な副作用）］　**甲状腺機能亢進症**：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので，必要に応じて甲状腺機能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適切な処置を行うこと。

2 その他のホルモン剤 デュラグルチド（遺伝子組換え）

［販　売　名］　トルリシティ皮下注0.75mgアテオス（日本イーライリリー株式会社）

［副作用（重大な副作用）］　**アナフィラキシー，血管浮腫**：アナフィラキシー，血管浮腫があらわれることがある。観察を十分に行い，蕁麻疹，口唇腫脹，咽・喉頭浮腫，呼吸困難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。

3 その他の腫瘍用薬 ボスチニブ水和物

［販　売　名］　ボシュリフ錠100mg（ファイザー株式会社）

［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。

4 ワクチン類
肺炎球菌ワクチン

［販　売　名］　ニューモバックスNP（MSD株式会社）

［副反応（重大な副反応）］　**蜂巣炎・蜂巣炎様反応，注射部位壊死，注射部位潰瘍**：本剤接種後，主として注射部位を中心とした蜂巣炎・蜂巣炎様反応（発赤，腫脹，疼痛，発熱等）があらわれ，壊死や潰瘍に至ることがあるので，このような症状が認められた場合には，適切な処置を行うこと。

5

市販直後調査の対象品目一覧

（平成29年５月末日現在）
◎：平成29年４月１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
◎	アフリベルセプト　ベータ（遺伝子組換え） ザルトラップ点滴静注100mg，同点滴静注200mg	サノフィ（株）	平成29年５月29日
◎	グアンファシン塩酸塩 インチュニブ錠１mg，同錠３mg	塩野義製薬（株）	平成29年５月26日
◎	フォロデシン塩酸塩 ムンデシンカプセル100mg	ムンディファーマ（株）	平成29年５月24日
◎	イキサゾミブクエン酸エステル ニンラーロカプセル2.3mg，同カプセル３mg， 同カプセル４mg	武田薬品工業（株）	平成29年５月24日
◎	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）*1 (1) ステラーラ点滴静注130mg， (2) 同皮下注45mgシリンジ	ヤンセンファーマ（株）	平成29年５月24日
◎	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*2 ヤーズフレックス配合錠	バイエル薬品（株）	平成29年４月21日
	ゴリムマブ（遺伝子組換え）*3 シンポニー皮下注50mgシリンジ，同皮下注100mgシリンジ	ヤンセンファーマ（株）	平成29年３月30日
	酢酸亜鉛水和物*4 ノベルジンカプセル25mg，同カプセル50mg，同錠25mg， 同錠50mg	ノーベルファーマ（株）	平成29年３月24日
	オマリズマブ（遺伝子組換え）*5 ゾレア皮下注用75mg，同皮下注用150mg	ノバルティスファーマ（株）	平成29年３月24日
	リナクロチド リンゼス錠0.25mg	アステラス製薬（株）	平成29年３月22日
	アルテメテル/ルメファントリン リアメット配合錠	ノバルティスファーマ（株）	平成29年３月７日
	トリアムシノロンアセトニド マキュエイド硝子体内注用40mg	わかもと製薬（株）	平成29年３月２日
	コリオゴナドトロピン　アルファ（遺伝子組換え） オビドレル皮下注シリンジ250μg	メルクセローノ（株）	平成29年３月１日
	アプレミラスト オテズラ錠10mg，同錠20mg，同錠30mg	セルジーン（株）	平成29年３月１日

	フマル酸ジメチル テクフィデラカプセル120mg，同カプセル240mg	バイオジェン・ジャパン（株）	平成29年２月22日
	プレリキサホル モゾビル皮下注24mg	サノフィ（株）	平成29年２月22日
	テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩 ベムリディ錠25mg	ギリアド・サイエンシズ（株）	平成29年２月15日
	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 ジメンシー配合錠	ブリストル・マイヤーズスクイブ（株）	平成29年２月15日
	エテルカルセチド塩酸塩 パーサビブ静注透析用2.5mg，同静注透析用５mg，同静注透析用10mg	小野薬品工業（株）	平成29年２月15日
	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） キイトルーダ点滴静注20mg，同点滴静注100mg*6	MSD（株）	平成29年２月15日
	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え） キイトルーダ点滴静注20mg，同点滴静注100mg*7	MSD（株）	平成29年２月15日
	チカグレロル ブリリンタ錠60mg，同錠90mg	アストラゼネカ（株）	平成29年２月８日
	エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 デシコビ配合錠LT，同配合錠HT	日本たばこ産業（株）	平成29年１月27日
	ダルナビル エタノール付加物/コビシスタット プレジコビックス配合錠	ヤンセンファーマ（株）	平成29年１月４日
	カルグルミン酸 カーバグル分散錠200mg	（株）ポーラファルマ	平成28年12月22日
	カナキヌマブ（遺伝子組換え） イラリス皮下注用150mg*8	ノバルティスファーマ（株）	平成28年12月19日
	エプレレノン セララ錠25mg，同錠50mg*9	ファイザー（株）	平成28年12月19日
	ロミタピドメシル酸塩 ジャクスタピッドカプセル５mg，同カプセル10mg，同カプセル20mg	AEGERION PHARMACEUTICALS（株）	平成28年12月15日
	ジエノゲスト ディナゲスト錠１mg，同OD錠１mg*10	持田製薬（株）	平成28年12月２日
	パシレオチドパモ酸塩 シグニフォーLAR筋注用キット20mg，同LAR筋注用キット40mg，同LAR筋注用キット60mg	ノバルティスファーマ（株）	平成28年12月２日
	トラフェルミン（遺伝子組換え） リグロス歯科用液キット600μg，同歯科用液キット1200μg	科研製薬（株）	平成28年12月１日

＊１：(1) 中等症から重症の活動期クローン病の導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る），
　　(2) 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
＊２：子宮内膜症に伴う疼痛の改善、月経困難症
＊３：中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善および維持（既存治療で効果不十分な場合に限る）
＊４：低亜鉛血症
＊５：特発性の慢性蕁麻疹（既存治療で効果不十分な患者に限る）
＊６：PD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
＊７：根治切除不能な悪性黒色腫
＊８：家族性地中海熱，TNF受容体関連周期性症候群，高IgD症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
＊９：慢性心不全
＊10：子宮腺筋症に伴う疼痛の改善