

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. **353**

目次

1. データベースを利用した小児用医薬品の情報収集と提供の取り組み	3
2. 重要な副作用等に関する情報	6
❶ ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	6
3. 使用上の注意の改訂について（その294）	
①オマリグリプチン，②サキサグリプチン水和物， ③トレラグリプチンコハク酸塩 他（3件）	8
4. 市販直後調査の対象品目一覧	10

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メディア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30年（2018年）5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・生活衛生局医薬安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2754, 2756
（Fax）03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	データベースを利用した小児用医薬品の情報収集と提供の取り組み		小児に対しての医薬品の使用にあたっては、適切な用法・用量等に関する情報が少なく、適正使用のため、その使用実績等の情報が医療現場からも求められている現状です。こうした状況を背景に、国立成育医療研究センターにおいて、小児に用いられる医薬品の安全性情報収集・評価システムの確立を目的としたデータベースを整備する事業を行っているため、その概要について紹介します。	3
2	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	Ⓔ Ⓕ	平成30年4月19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。	6
3	①オマリグリプチン ②サキサグリプチン水和物 ③トレラグリプチンコハク酸塩 他（3件）	Ⓔ	使用上の注意の改訂について（その294）	8
4	市販直後調査の対象品目一覧		平成30年4月末日現在、市販直後調査の対象品目を紹介します。	10

Ⓔ：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

データベースを利用した小児用医薬品の 情報収集と提供の取り組み

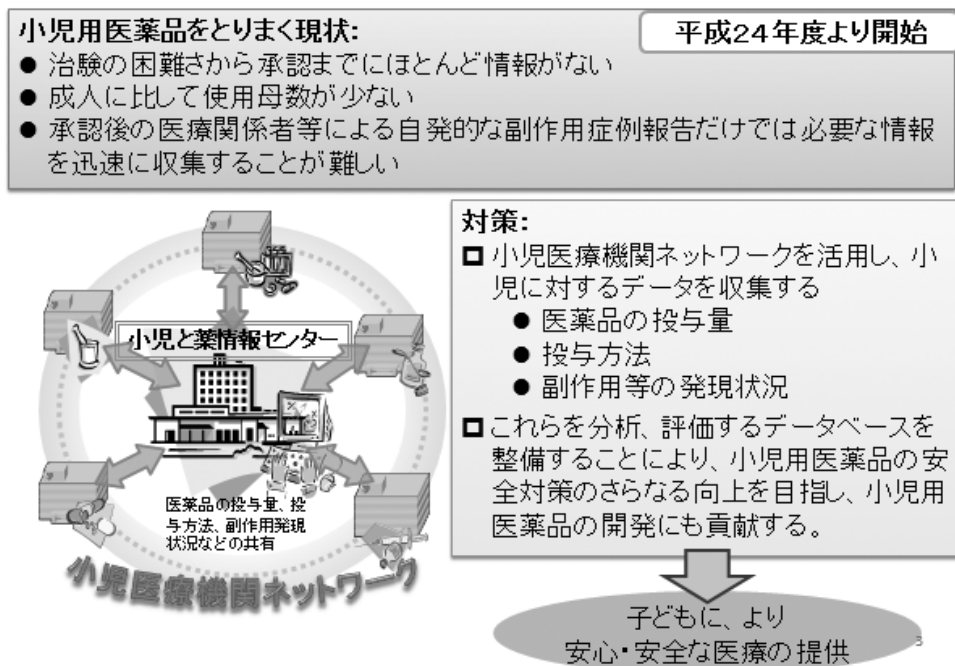
1. 小児用医薬品の課題

小児用医薬品は、成人に比して使用母数（対象患者，投与量）が少ないため，医薬品の承認前の治験の実施や，承認後の安全性や有効性のデータ収集や評価が難しい状況にあります。特に，治験の実施にあたり，製薬企業としては，採算性が低く，小児が対象という特殊性から積極的になりにくく，また医療機関も，治験数・症例数が少ない等という背景から実施体制の整備が難しい状況にあると言われています。このような状況下で，日本の小児科領域で汎用されている医療用医薬品のうち，添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていないものが全体の60-70%を占めていると言われています。

2. 「小児と薬」情報収集ネットワーク整備事業

こうした状況を背景に，小児に用いられる医薬品の安全性情報収集・評価システムを確立することを目的として，平成24年度から独立行政法人国立成育医療研究センター（現：国立研究開発法人国立成育医療研究センター）に，小児患者に医薬品が投与された際の投与量情報，検体検査情報，患者の状態・症状等の情報を収集するとともに，これら情報を一元管理できるデータベースとその情報を分析できる

「小児と薬」情報収集ネットワーク



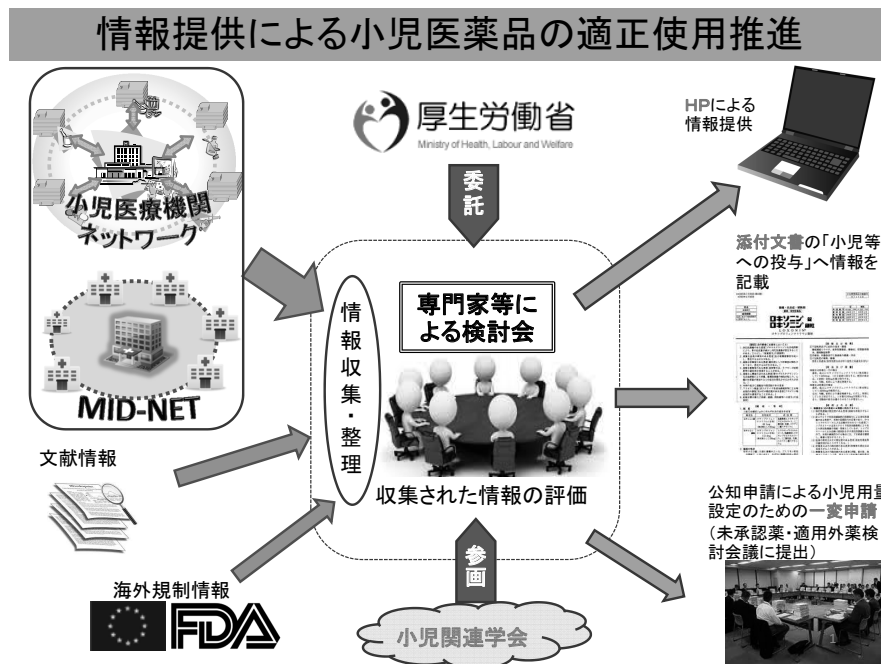
情報処理環境（小児医療情報収集システム）を整備しています。このシステムでは、日本小児総合医療施設協議会加盟施設等からなるネットワークを活用しています。

平成30年3月末日時点において、小児医療施設等11施設、クリニック37施設により、約25万人分の電子カルテデータ（病名データのみを保持する患者を除く）、約3万人分の間診データが蓄積され、これら収集された情報を検索・抽出することが可能となっており、データを解析する情報処理環境の機能も備えています。この検索・解析精度については、さらに向上させていく予定としています。

本システムについては、平成30年度中に、試行的利活用を開始すべく準備を行っているところで、今後、小児医療情報収集システムのウェブサイト*において利活用申出の詳細等について掲載される予定です。

3. 情報の収集整理と情報提供の取り組み

平成29年度からは、小児に対する医薬品の適正使用の推進を目指すため、小児医療情報収集システムで収集されたデータや、その他これまでに得られている情報を収集・整理し、医薬品の適正使用のための情報提供を行う事業を開始しました。



本事業において、専門家（小児科医や薬剤師）が構成員として参加する検討会において、小児医療情報収集システムで収集された情報等を元に検討を行いました。

このシステムで収集した情報から、処方データを抽出し、処方件数・患者数を医薬品ごとに調査し、添付文書の記載で小児における各年齢区分への投与について「安全性が確立されていない」と記載されている医薬品のうち、安全性が確立されていない年齢区分でのデータ数が十分見込める等により、3種類の医薬品を検討対象医薬品として選定しました。さらに、対象医薬品と同時に処方されることの多い医薬品を追加し、スピロラクトン、フロセミド、レベチラセタム及びアスピリンの4種類を検討対象医薬品としました。

・スピロノラクトン，フロセミド

利尿剤として小児に一般的に使用されており，2剤同時処方も多いため処方実態の調査を実施しました。

スピロノラクトン，フロセミドの添付文書では「通常，成人には…」として成人用量のみが明示されていますが，小児においても処方されている実態がデータベースからも裏付けられました。スピロノラクトン単剤で処方されている患者は少なく，①フロセミドを併用¹又は②フロセミド単剤で用いられるケースが多いことがわかりました。

・レベチラセタム

てんかんに対する薬物療法の中でも，比較的新しい薬であるレベチラセタムは，添付文書において，てんかんに対する小児用法・用量が4歳以上の小児に対して設定されています。

調査の結果，4歳未満の患者にも処方されている実態がわかりました。なお，レベチラセタムは，現在1ヶ月～4歳未満を対象とした治験が実施されています。

・アスピリン

アスピリンは川崎病に対して小児用法・用量が設定されており，また，血小板凝集抑制作用を示すことも知られています。

調査の結果，川崎病の病名を持つ患者はおよそ2割でした。他方，川崎病の病名を持たない患者の3割超が血栓に関する病名を保有していました。

幼児かつ川崎病の保険病名有りの患者群では処方期間初期において，1日平均処方量が高い傾向が認められました²。

3歳以下においては，末・散剤が処方されているが，4歳以降から錠剤の処方割合が増え，10歳付近になると散剤に比べ，錠剤の割合が上回る傾向が認められました。

4 今後の予定

平成30年度は，①調査対象期間の拡大②体重情報の活用③更なる処方量情報の収集④有害事象の抽出による情報精度の向上を行うとともに，ホームページを通して必要な情報提供を行うことで，引き続き小児に対する医薬品の適正使用の推進を目指すこととしています。

※小児医療情報収集システムウェブサイト <http://pharma-net.ncchd.go.jp>

<参考文献>

小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業 平成29年度情報公開内容

(国立成育医療研究センター，小児医療情報収集システムウェブサイト)

http://pharma-net.ncchd.go.jp/wp-content/uploads/2018/04/使用環境改善事業_平成29年度情報公開内容_20180421.pdf

¹ 同一患者が両医薬品の処方歴を有している場合を「併用」と定義し，両医薬品の処方期間の重複は考慮していません。

² 川崎病の用法用量：急性期有熱期間は，アスピリンとして1日体重1kgあたり30～50mgを3回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は，アスピリンとして1日体重1kgあたり3～5mgを1回経口投与する。なお，症状に応じて適宜増減する。

2

重要な副作用等に関する情報

平成30年4月19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 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	キイトルーダ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg（MSD株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, AI-P, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

[副作用（重大な副作用）] 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎：AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, AI-P, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈参考〉 直近約3年11ヶ月（平成26年4月～平成30年3月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

硬化性胆管炎関連症例 3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7,700人

販売開始：平成29年2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 80代	肺扁平上皮癌 (慢性腎障害)	200mg 3週おきに 3コース	<p>硬化性胆管炎</p> <p>投与開始日 前化学療法歴なし。本剤投与開始。 投与終了日 本剤3コース目投与 (最終投与)。 終了14日後 (発現日) 定期受診時に背部痛の訴えあり。血液検査でALP, γ GTP高値あり, 消化器科にコンサルトとした。腹部エコーで肝内胆管拡張を認められ, レボフロキサシン水和物が処方され帰宅した。</p> <p>終了17日後 炎症反応上昇, AST, ALT, ALP, γ GTP増悪あり, 消化器科に入院。禁食, 補液, セフォゾプラン塩酸塩を投与開始した。</p> <p>終了19日後 上部消化管内視鏡, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography) を施行した。胆・膵管拡張あるもsmooth, 腫瘍なし。</p> <p>終了20日後 炎症反応改善傾向あり, 経口摂取を開始した。 終了24日後 肝胆道系酵素の上昇あり。ウルソデオキシコール酸の内服を開始した。 終了26日後 ALP, γ GTP上昇あり, ERCP施行し, びまん性の狭窄・硬化像を認め, 硬化性胆管炎に矛盾しない所見であった。胆汁の細胞診ではClass II, 肝転移なし。胆石なし。胆管壁の生検は未実施。右肝管に内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (ENBD: endoscopic nasobiliary drainage) 留置とした。その後は緩やかに肝胆道系酵素の改善を認めた。 終了31日後 抗核抗体, IgE, IgG4陰性。炎症反応改善傾向。 終了35日後 メチルプレドニゾロン500mg/日を開始した。 終了36日後 朝から呼吸状態増悪あり, 動脈血ガス分析で呼吸性アシドーシス, CO₂ナルコーシスによる意識障害あり。非侵襲的換気療法 (NPPV: noninvasive positive pressure ventilation) で対処困難, バッグバルブマスクで対処行ったが改善得られず, 死亡した。COPD急性増悪による呼吸不全の診断。死亡時, 胆管炎は未回復 (Grade4)。</p>																																																																																		
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>終了 14日後</th> <th>終了 17日後</th> <th>終了 20日後</th> <th>終了 24日後</th> <th>終了 26日後</th> <th>終了 31日後</th> <th>終了 35日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALP (U/L)</td> <td>-</td> <td>1,693</td> <td>2,545</td> <td>1,640</td> <td>3,712</td> <td>3,880</td> <td>4,716</td> <td>3,619</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (U/L)</td> <td>-</td> <td>603</td> <td>934</td> <td>672</td> <td>-</td> <td>1,370</td> <td>1,378</td> <td>1,099</td> </tr> <tr> <td>AST (U/L)</td> <td>17</td> <td>201</td> <td>405</td> <td>53</td> <td>-</td> <td>313</td> <td>112</td> <td>149</td> </tr> <tr> <td>ALT (U/L)</td> <td>6</td> <td>230</td> <td>374</td> <td>121</td> <td>-</td> <td>241</td> <td>130</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>T-Bil (mg/dL)</td> <td>-</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> <td>0.4</td> <td>1.4</td> <td>1.2</td> <td>2.2</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>D-Bil (mg/dL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.6</td> <td>-</td> <td>0.9</td> <td>0.7</td> <td>1.4</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>WBC (万個/μL)</td> <td>-</td> <td>1.12</td> <td>1.12</td> <td>0.65</td> <td>-</td> <td>1.10</td> <td>0.76</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>-</td> <td>11.43</td> <td>19.74</td> <td>7.92</td> <td>8.77</td> <td>7.97</td> <td>7.90</td> <td>3.32</td> </tr> </tbody> </table> <p>自己免疫関連検査 (終了31日後)</p> <table border="1"> <tr> <td>IgG4(TIA) : 36.8 mg/dl, IgE (RIST) : 22 IU/mL, 抗核抗体 (ANA) : 40倍未満 PR3-ANCA : 1.0 U/ml未満, MPO-ANCA : 1.0 U/ml未満, 抗ミトコンドリアM2抗体 : 1.5未満</td> </tr> </table> <p>併用薬 : なし</p>						投与前	終了 14日後	終了 17日後	終了 20日後	終了 24日後	終了 26日後	終了 31日後	終了 35日後	ALP (U/L)	-	1,693	2,545	1,640	3,712	3,880	4,716	3,619	γ -GTP (U/L)	-	603	934	672	-	1,370	1,378	1,099	AST (U/L)	17	201	405	53	-	313	112	149	ALT (U/L)	6	230	374	121	-	241	130	89	T-Bil (mg/dL)	-	0.6	1.2	0.4	1.4	1.2	2.2	0.9	D-Bil (mg/dL)	-	-	0.6	-	0.9	0.7	1.4	0.5	WBC (万個/ μ L)	-	1.12	1.12	0.65	-	1.10	0.76	0.69	CRP (mg/dL)	-	11.43	19.74	7.92	8.77	7.97	7.90	3.32	IgG4(TIA) : 36.8 mg/dl, IgE (RIST) : 22 IU/mL, 抗核抗体 (ANA) : 40倍未満 PR3-ANCA : 1.0 U/ml未満, MPO-ANCA : 1.0 U/ml未満, 抗ミトコンドリアM2抗体 : 1.5未満
	投与前	終了 14日後	終了 17日後	終了 20日後	終了 24日後	終了 26日後	終了 31日後	終了 35日後																																																																														
ALP (U/L)	-	1,693	2,545	1,640	3,712	3,880	4,716	3,619																																																																														
γ -GTP (U/L)	-	603	934	672	-	1,370	1,378	1,099																																																																														
AST (U/L)	17	201	405	53	-	313	112	149																																																																														
ALT (U/L)	6	230	374	121	-	241	130	89																																																																														
T-Bil (mg/dL)	-	0.6	1.2	0.4	1.4	1.2	2.2	0.9																																																																														
D-Bil (mg/dL)	-	-	0.6	-	0.9	0.7	1.4	0.5																																																																														
WBC (万個/ μ L)	-	1.12	1.12	0.65	-	1.10	0.76	0.69																																																																														
CRP (mg/dL)	-	11.43	19.74	7.92	8.77	7.97	7.90	3.32																																																																														
IgG4(TIA) : 36.8 mg/dl, IgE (RIST) : 22 IU/mL, 抗核抗体 (ANA) : 40倍未満 PR3-ANCA : 1.0 U/ml未満, MPO-ANCA : 1.0 U/ml未満, 抗ミトコンドリアM2抗体 : 1.5未満																																																																																						

3

使用上の注意の改訂について (その294)

平成30年4月19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 糖尿病用剤 ①オマリグリプチン ②サキサグリプチン水和物 ③トレラグリプチンコハク酸塩

[販売名] ①マリゼブ錠12.5mg, 同錠25mg (MSD株式会社)
②オングリザ錠2.5mg, 同錠5mg (協和発酵キリン株式会社)
③ザファテック錠50mg, 同錠100mg (武田薬品工業株式会社)

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

2 その他の腫瘍用薬 クラドリビン

[販売名] ロイスタチン注8mg (ヤンセンファーマ株式会社)

[副作用
(重大な副作用)] 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、本剤の治療期間中及び治療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、視覚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。

3 その他の腫瘍用薬 ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)

[販売名] キイトルーダ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg (MSD株式会社)

[重要な基本的注意] AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, A1-P, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

[副作用
(重大な副作用)] 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎：AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, A1-P, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

4 合成抗菌剤 トスフロキサシントシル酸塩水和物（経口剤）

[販売名] オゼックス錠75，同錠150，同細粒小児用15%（富山化学工業株式会社），トスキサシン錠75mg，同錠150mg（マイランEPD合同会社）他

[副作用
(重大な副作用)] 急性腎障害，間質性腎炎，腎性尿崩症：急性腎障害，間質性腎炎，腎性尿崩症等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，定期的に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。

4

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成30年4月末日現在)

◎：平成30年3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
◎	エゼチミブ/アトルバスタチンカルシウム水和物 アトーゼット配合錠LD, 同配合錠HD	MSD (株)	平成30年4月23日
◎	デュピルマブ (遺伝子組換え) デュピクセント皮下注300mgシリンジ	サノフィ (株)	平成30年4月23日
◎	エロピキシバット水和物 ゲーフィス錠5mg	EAファーマ (株)	平成30年4月19日
◎	オラバリブ リムバーザ錠100mg, 同錠150mg	アストラゼネカ (株)	平成30年4月18日
◎	イノツズマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) ベスポンサ点滴静注用1mg	ファイザー (株)	平成30年4月18日
◎	ベンラリズマブ (遺伝子組換え) ファセンラ皮下注30mgシリンジ	アストラゼネカ (株)	平成30年4月18日
◎	ブレクスピプラゾール レキサルティ錠1mg, 同錠2mg	大塚製薬 (株)	平成30年4月18日
◎	アテゾリズマブ (遺伝子組換え) テセントリク点滴静注1,200mg	中外製薬 (株)	平成30年4月18日
◎	ロミデプシン イストダックス点滴静注用10mg	セルジーン (株)	平成30年4月18日
◎	バロキサビル マルボキシル ゾフルーザ錠10mg, 同錠20mg	塩野義製薬 (株)	平成30年3月14日
	アバタセプト (遺伝子組換え) オレンシア点滴静注用250mg ^{*1}	ブリistol・マイヤーズ スクイブ (株)	平成30年2月23日
	サリルマブ (遺伝子組換え) ケブザラ皮下注150mgシリンジ, 同皮下注200mgシリンジ	サノフィ (株)	平成30年2月5日
	エソメプラゾールマグネシウム水和物 ネキシウムカプセル10mg, 同カプセル20mg, ネキシウム懸濁用顆粒分包10mg, 同懸濁用顆粒分包20mg	アストラゼネカ (株)	平成30年1月19日
	エクリズマブ (遺伝子組換え) ^{*2} ソリリス点滴静注300mg	アレクシオンファーマ (同)	平成29年12月25日

アミノレプリン酸塩酸塩*3 アラグリオ顆粒剤分包1.5g	SBIファーマ（株）	平成29年12月19日
パルボシクリブ イブランスカプセル25mg, 同カプセル125mg	ファイザー（株）	平成29年12月15日
ベリムマブ（遺伝子組換え） ベンリスタ点滴静注用120mg, 同点滴静注用400mg, 同皮下注200mgオートインジェクター, 同皮下注200mgシリンジ	グラクソ・スミスクライン（株）	平成29年12月13日
ベズロトクスマブ（遺伝子組換え） ジーンプラバ点滴静注625mg	MSD（株）	平成29年12月8日
ブデソニド レクタブル2mg注腸フォーム14回	EAファーマ（株）	平成29年12月7日
ロノクトコグ アルファ（遺伝子組換え） エイフスタラ静注用250, 同静注用500, 同静注用1000, 同静注用1500, 同静注用2000, 同静注用2500, 同静注用3000	CSLベアリング（株）	平成29年12月1日
グレカプレビル水和物・ピブレントスビル マヴィレット配合錠	アヅヴィ（同）	平成29年11月27日
ルパタジンフマル酸塩 ルパフィン錠10mg	帝國製薬（株）	平成29年11月27日
アベルマブ（遺伝子組換え） バベンチオ点滴静注200mg	メルクセローノ（株）	平成29年11月22日
ドラツムマブ（遺伝子組換え） ドラザレックス点滴静注100mg, 同点滴静注400mg	ヤンセンファーマ（株）	平成29年11月22日
フルテメタモル（ ¹⁸ F） ピザミル静注	日本メジフィジックス（株）	平成29年11月10日

* 1：既存治療で効果不十分な多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎

* 2：全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）

* 3：経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化