

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. 260

目次

1. 三環系，四環系抗うつ薬等と攻撃性等について	3
2. 重要な副作用等に関する情報	9
■ テルミサルタン	9
■ フェニトイン，フェニトイン・フェノバルビタール，フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン，フェニトインナトリウム	12
3. 使用上の注意の改訂について（その208） ラモトリギン他（9件）	15
4. 市販直後調査の対象品目一覧	19

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21年（2009年）8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	三環系，四環系抗うつ薬等と攻撃性等について	Ⓔ Ⓕ	今般，三環系抗うつ薬，四環系抗うつ薬，トラゾドン塩酸塩及びスルピリドについて，SSRI及びSNRIと同様の注意喚起の必要性を検討するため，傷害等の他害行為があったもの等を含めた攻撃性等に関する副作用報告を整理・調査した結果，スルピリドを除くものについて，その必要があると判断されたことから，関係企業に対し，平成21年7月3日に使用上の注意の改訂指示を行ったので，その安全対策の内容等について紹介する。	3
2	テルミサルタン他（1件）	Ⓔ Ⓕ	平成21年7月3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。	9
3	ラモトリギン他（9件）		使用上の注意の改訂について（その208）	15
4	市販直後調査対象品目		平成21年8月1日現在，市販直後調査の対象品目を紹介する。	19

Ⓔ：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

三環系，四環系抗うつ薬等と 攻撃性等について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠10，同錠25（萬有製薬），アミプリン錠（10mg）（小林化工），ノーマルン錠10mg，同錠25mg（沢井製薬）
	アモキサピン	アモキサン細粒10%，同カプセル10mg，同カプセル25mg，同カプセル50mg（ワイス）
	イミプラミン塩酸塩	イミドール糖衣錠（10），同糖衣錠（25）（田辺三菱製薬），トフラニール錠10mg，同錠25mg（ノバルティスファーマ）
	クロミプラミン塩酸塩（経口剤）	アナフラニール錠10mg，同錠25mg（アルフレッサファーマ）
	クロミプラミン塩酸塩（注射剤）	アナフラニール点滴静注液25mg（アルフレッサファーマ）
	セチプチリンマレイン酸塩	テシプール錠1mg（持田製薬），ビソプール錠1mg（メデイサ新薬）
	ドスレピン塩酸塩	プロチアデン錠25（科研製薬）
	トラゾドン塩酸塩	デジレル錠25，同錠50（ファイザー），レスリン錠25，同錠50（シェリング・プラウ），アンデプレ錠25mg，同錠50mg（共和薬品工業）
	トリミプラミンマレイン酸塩	スルモンチール散10%，同錠10mg，同錠25mg（塩野義製薬）
	ノルトリプチリン塩酸塩	ノリトレン錠10mg，同錠25mg（大日本住友製薬）
	マプロチリン塩酸塩	ルジオミール錠10mg，同錠25mg，同錠50mg（ノバルティスファーマ），クロンモリン錠10mg，同錠25mg，同錠50mg（高田製薬），ノイオミール錠10mg，同錠25mg，同錠50mg（共和薬品工業），マプロミール錠10mg（小林化工）
	ミアンセリン塩酸塩	テトラミド錠10mg，同錠30mg（シェリング・プラウ）
	ロフェプラミン塩酸塩	アンプリット錠10mg，同錠25mg（第一三共）
薬効分類等	精神神経用剤	
	アミトリプチリン塩酸塩 精神科領域におけるうつ病・うつ状態，夜尿症 アモキサピン，セチプチリンマレイン酸塩，トラゾドン塩酸塩，マプロチリン塩酸塩，ミアンセリン塩酸塩，ロフェプラミン塩酸塩 うつ病・うつ状態 イミプラミン塩酸塩 精神科領域におけるうつ病・うつ状態 遺尿症（昼・夜）	

効 能・効 果	クロミプラミン塩酸塩（経口剤）
	精神科領域におけるうつ病・うつ状態
	遺尿症
	クロミプラミン塩酸塩（注射剤）、トリミプラミンマレイン酸塩
	精神科領域におけるうつ病・うつ状態
	ドスレピン塩酸塩
	うつ病及びうつ状態
	ノルトリプチリン塩酸塩
	精神科領域におけるうつ病およびうつ状態（内因性うつ病，反応性うつ病，退行期うつ病，神経症性うつ状態，脳器質性精神障害のうつ状態）

1. はじめに

抗うつ薬のうち、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor，以下「SSRI」という。）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitor，以下「SNRI」という。）による攻撃性等に関しては、傷害等の他害行為があったもの等を含む副作用報告を整理・調査した結果を踏まえ、患者及びその家族等に対して治療の経過における変化等に十分注意を払っていただくべきことなどについて、注意喚起を図る必要があると判断されたことから、平成21年5月8日、関係企業に対し、使用上の注意の改訂指示を行ったところである。（「医薬品・医療機器等安全性情報No.258（平成21年6月）」参照）

わが国で承認されているSSRI及びSNRI以外の抗うつ薬としては、三環系抗うつ薬（アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩（経口剤及び注射剤）、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、ロフェプラミン塩酸塩）、四環系抗うつ薬（セチプラチリンマレイン酸塩、マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩）、トラゾドン塩酸塩及びスルピリドの13成分がある。今般、これら13成分の抗うつ薬について、SSRI及びSNRIと同様の注意喚起の必要性を検討するため、傷害等の他害行為があったもの等を含めた攻撃性等に関する副作用報告を整理・調査した結果、スルピリドを除く12成分について、その必要があると判断されたことから、関係企業に対し、平成21年7月3日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

2. 敵意／攻撃性等の副作用報告の状況等及び安全対策の内容等について

三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬、トラゾドン塩酸塩及びスルピリドについて、各医薬品の販売開始から平成21年5月15日までの副作用報告のうち、「敵意／攻撃性」（ICH国際医薬用語集（MedDRA）日本語版）等に該当するもの、そのうち、症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの等の各件数は、下表のとおりであった。

	敵意／攻撃性等 〈件〉	うち、症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの又は傷害等の他害行為につながる可能性があったもの（うち、因果関係が否定できないと評価されたもの）〈件〉
アミトリプチリン塩酸塩	5	0 (0)
アモキサピン	3	0 (0)
イミプラミン塩酸塩	15	0 (0)
クロミプラミン塩酸塩（経口剤及び注射剤）	29	7* (1)
ドスレピン塩酸塩	6	1 (0)

トリミプラミンマレイン酸塩	0	0 (0)
ノルトリプチリン塩酸塩	0	0 (0)
ロフェプラミン塩酸塩	0	0 (0)
セチプチリンマレイン酸塩	5	2 (1)
マプロチリン塩酸塩	10	1 (0)
ミアンセリン塩酸塩	14	0 (0)
トラゾドン塩酸塩	18	1 (1)
スルピリド	9	1** (0)

*うち2件が症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの

**症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの

症例の経過から傷害等の他害行為のあったもの又は傷害等の他害行為につながる可能性があったもの合計13件について因果関係を精査した結果、クロミプラミン塩酸塩、セチプチリンマレイン酸塩及びトラゾドン塩酸塩の副作用報告のうち、各1件について医薬品と他害行為との因果関係が否定できないと評価された。これら3件以外の副作用報告10件については、医薬品と他害行為との因果関係は不明又は併用されたSSRIによる影響が大きいと評価された。

また、因果関係が否定できないと評価されたものを含め、因果関係を精査した副作用報告の多くが、躁うつ病患者や統合失調症患者のうつ症状等の併存障害を有する状況において、抗うつ薬を処方されたことにより、興奮、攻撃性、易刺激性等の症状を呈し、他害行為に至ったか、あるいはその併存障害の進展により他害行為が発生したことが疑われ、SSRI及びSNRIと同様の傾向が認められた。

このようなことから、専門家による検討を踏まえ、これまでに「敵意／攻撃性」等の副作用報告が認められない成分も含めて三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬及びトラゾドン塩酸塩については、類似の薬理作用により抗うつ作用が得られていると考えられることから、SSRI及びSNRIと同様に使用上の注意を改訂し、注意喚起を行う必要があると評価された。一方、スルピリドについては、傷害等の他害行為のあったもの等を含め「敵意／攻撃性」等の副作用報告の集積が認められるものの、いずれも併用されたSSRIによる影響が大きいと考えられることから、現時点では新たな注意喚起を行わず、今後の副作用報告を注視することが妥当であると判断された。

今般の抗うつ薬による攻撃性等の副作用報告の整理・調査の結果を踏まえると、使用上の注意における攻撃性等に関する注意喚起に加え、抗うつ薬の処方に際しての診療、患者・家族等に対する適切な情報提供等が重要と考えられた。日本うつ病学会に設置された「抗うつ薬の適正使用に関する委員会」（委員長 樋口輝彦国立精神・神経センター総長）が、平成21年6月16日に「抗うつ薬の適切な使い方について—うつ病患者様およびご家族へのメッセージ—」（<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/img/tsukaikata.pdf>）を公表したところであり、引き続き、同委員会の協力を得て、抗うつ薬の適正使用のための適切かつ効果的な情報提供の内容等を検討することとしている。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

アミトリプチリン塩酸塩

アモキサピン

イミプラミン塩酸塩

クロミプラミン塩酸塩（経口剤）

セチプチリンマレイン酸塩

ドスレピン塩酸塩

トラゾドン塩酸塩

トリミプラミンマレイン酸塩

ノルトリプチリン塩酸塩

マプロチリン塩酸塩

ミアンセリン塩酸塩

ロフェプラミン塩酸塩

[慎重投与] 衝動性が高い併存障害を有する患者

自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者

[重要な基本的注意]

うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがあるので，このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア／精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，服薬量を増量せず，徐々に減量し，中止するなど適切な処置を行うこと。

家族等に自殺念慮や自殺企図，興奮，攻撃性，易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

クロミプラミン塩酸塩（注射剤）

[慎重投与] 衝動性が高い併存障害を有する患者

自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者

[重要な基本的注意]

うつ症状を呈する患者は希死念慮があり，自殺企図のおそれがあるので，このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

不安，焦燥，興奮，パニック発作，不眠，易刺激性，敵意，攻撃性，衝動性，アカシジア／精神運動不穏，軽躁，躁病等があらわれることが報告されている。また，因果関係は明らかではないが，これらの症状・行動を来した症例において，基礎疾患の悪化又は自殺念慮，自殺企図，他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに，これらの症状の増悪が観察された場合には，投与量を増量せず，

徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。

家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

症例の概要

〈クロミプラミン塩酸塩（経口剤）〉〔三環系抗うつ薬〕

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 20代	強迫性障害 (感情障害)	20mg 13日間 ↓ 40mg 12日間	敵意，いらいら，衝動性，不眠 投与8年前 この頃から徐々に強迫症状が出現し，電気を消す順番を守る，服のタグが出ていないかを3回，7回と数字を決めて確認するなどの行為がみられるようになり，不潔恐怖も出現した。 投与開始日 強迫性障害に対して，本剤20mg投与開始。 投与14日目 本剤40mgに増量し，ロフラゼパ酸エチル2mgの投与開始。 投与16日目 苛々感が出現し，壁，机，ベッドを壊すなど衝動性がみられ，他人に対して敵意を抱くようになった。 睡眠は短縮し，1時間程度となった。 投与25日目 本剤の投与中止。 (投与中止日) 中止3日後 入院。情動の不安定さに対して，バルプロ酸ナトリウム400mgの投与開始。 中止4日後 回復。	
併用薬：ロフラゼパ酸エチル					

〈セチプチリンマレイン酸塩〉〔四環系抗うつ薬〕

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 40代	意欲低下 (統合失調症，慢性肝炎)	3mg 14日間 ↓ 6mg 42日間 ↓ 3mg 投与継続	興奮，衝動行為，焦燥感 投与14年前 統合失調症発病。 投与開始日 意欲低下のため，本剤3mg投与開始。 投与15日目 本剤6mgに増量。 投与53日目 興奮，衝動行為（ガラス窓を割り，叫び声を上げる），焦燥感が発現。 投与57日目 本剤3mgに減量し，経過観察とした。 投与84日目 易怒性，焦燥感，興奮等消失。	
併用薬：ネモナプリド，スルトプリド塩酸塩，小柴胡湯					

〈トラゾドン塩酸塩〉

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
3	男 40代	双極性うつ病 (不眠)	75mg 13日間	躁転 投与開始日 本剤75mg投与開始。 投与13日目 気分高揚を認め、他患・看護スタッフ・家族に対し、興 (投与中止日) 奮・攻撃的となり、観念奔逸も認めたため躁転と判断。 本剤及び併用薬剤の投与を中止。ゾテピン、炭酸リチウ ムによる治療を開始。 中止150日後 回復。
併用薬：スルピリド，ロフラゼプ酸エチル，ゾピクロン，フルニトラゼパム				

2

重要な副作用等に関する情報

平成21年7月3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 テルミサルタン

販売名（会社名）	ミカルデイス錠20mg, 同錠40mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）
薬効分類等	血圧降下剤
効能・効果	高血圧症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような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年間（平成18年4月1日～平成21年6月16日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・間質性肺炎：7例（うち死亡1例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約168万人（平成20年5月～平成21年4月）

販売開始：平成17年1月（ミカルデイス錠）

※平成14年12月～平成18年3月（同カプセル）

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 60代	高血圧 (糖尿病, 虚 血性心疾患, 尿閉, 糖尿病 性腎症, 糖尿 病性末梢神経 障害, 食欲不 振)	40mg 8日間	間質性肺炎 投与4日前 投与2日前 投与開始日 投与5日目 投与8日目 (投与中止日) 中止1日後 中止2日後 中止3日後 中止5日後 中止66日後	糖尿病で初診, 著明な糖尿病を認めた。 尿閉となり再入院。ジスチグミン臭化物, タムスロシン 塩酸塩の投与開始。糖尿病のコントロールを兼ねて治療 のため入院。糖尿病性腎症及び末梢神経障害を認めた。 高血圧症を伴っており, 本剤40mg投与開始。 食欲不振に対して, モサプリドクエン酸塩水和物, メコ バラミンの投与開始。 体温37.4℃と発熱を認めた。その後, 発熱は継続。 上気道炎に対して, セフジニル, アセトアミノフェンの 投与を行うが, 改善なし。 体温38.4℃。 胸写にて両肺にすりガラス様陰影, 胸部CTにて間質性肺 炎像を認めた。 ピペラシリンナトリウム2gの投与開始。 本剤, ジスチグミン臭化物, タムスロシン塩酸塩, モサ プリドクエン酸塩水和物, メコバラミンの投与中止。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500mgによるステロイドパルス療法を実施(3日間)。 酸素飽和度(SaO ₂)が92%となり, 酸素の投与開始。そ の後, 酸素吸入流量の増量を行う。 パズフロキサシンメシル酸塩の点滴開始。 ピペラシリンナトリウムの投与中止。 SaO ₂ の低下(72%)が認められたため, 気管内挿管し, 呼吸器装着を行う。 シベレスタットナトリウム水和物の投与開始。 人工呼吸中の吸気酸素濃度(FiO ₂) 0.6, SaO ₂ 95%。プレ ドニゾロン20mgの投与開始。 突然の血圧低下。 急性心筋梗塞を発症し, 救急車にて他院へ転院。 転院後, CHDF, CABGの施行により, 急性心筋梗塞の回 復を認めた。その後, リハビリ目的のため当院へ再入院。 間質性肺疾患の回復を認めた。
併用薬: ジスチグミン臭化物, タムスロシン塩酸塩, モサプリドクエン酸塩水和物, メコバラミン					

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	高血圧 (なし)	40mg 20日間	間質性肺炎 投与約5年前 投与4日前 投与1日前 投与開始日 投与3日目	メフルシド, アムロジピンベシル酸塩, エナラプリルマ レイン酸塩の投与開始。 微熱を認めた。 咳嗽, 咽頭痛, 鼻汁があり。エナラプリルマレイン酸塩 による咳嗽の可能性が疑われ, エナラプリルマレイン酸 塩を中止。 本剤40mg投与開始。 感冒様症状は軽快した。

投与 6 日目 投与20日目 (投与中止日)	乾性咳嗽が発現した。 発熱，呼吸苦があり，胸部CTで間質性肺炎（両側にスリガラス陰影）を認めたため，入院。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 125mgを投与。 ニューモシスティス肺炎疑いにて，スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤の投与開始。 本剤あるいはアムロジピンベシル酸塩による薬剤性肺炎の可能性も疑い，両薬剤の投与中止。 スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム配合剤の投与開始。
中止 1 日後	間質性肺炎の悪化を認め，1 回目のステロイドパルス療法を実施。（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1gを 3 日間投与） シベレスタットナトリウム水和物の投与開始。 スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム配合剤からメロペネム水和物，ミノサイクリン塩酸塩へ変更。 β-Dグルカン 9.6pg/mL，サイトメガロウイルス抗原（C7-HRP）陰性。 喀痰中のニューモシスティス・ジロヴェシDNA-PCR 陰性。 抗核抗体 陰性，リウマチ因子 陰性，MPO-ANCA 陰性，PR3-ANCA 19 DLSTの結果，本剤の刺激係数（SI）306%で陽性。アムロジピンベシル酸塩のSI 107%で陰性。
中止 2 日後	乾燥スルホ化人免疫グロブリンの投与開始（4日間）。呼吸状態悪化のためNPPV装着。
中止 4 日後	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 80mgの投与開始。
中止 5 日後	Pre-DICに対して，ガベキサートメシル酸塩の投与開始。
中止 7 日後	シクロホスファミド 800mgのパルス投与。
中止 8 日後	胸部CTにて，両側スリガラス陰影の悪化を認めた。 2 回目のステロイドパルス療法を実施。（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1gを 3 日間投与）
中止 9 日後	メロペネム水和物からタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤へ変更。ミノサイクリン塩酸塩の投与終了。 呼吸状態不良にて気管内挿管し，人工呼吸器管理を開始。 FiO₂ 100%下でPaO₂ 68.3mmHg，SaO₂ 93.8%。 血圧低下を認め，ドパミン塩酸塩の投与開始。
中止11日後	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 80mgへ投与量を変更。
中止21日後	喀痰中からメチシリン耐性表皮ブドウ球菌が検出され，テイコプラニンの投与開始。
中止24日後	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤からパニペネム・ベタミプロン配合剤へ変更。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 40mgへ投与量を変更。
中止29日後	真菌感染予防目的にて，ミカファンギンナトリウム 100mgの投与開始。
中止34日後	テイコプラニンからバンコマイシン塩酸塩へ変更。
中止36日後	FiO₂ 100%下でSpO₂ 70%台から上がらなくなる。
中止37日後	呼吸不全が進行し，死亡。

臨床検査値

	投与20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	中止 21日後	中止 26日後
LDH (IU/L)	386	416	484	622	697	503	480
KL-6 (U/mL)	—	1810	—	—	—	—	4160
SP-D (ng/mL)	—	342	—	—	—	—	372
CRP (mg/dL)	12.16	—	8.64	—	—	—	—

併用薬：メフルシド，アムロジピンベシル酸塩，エナラプリルマレイン酸塩，チベピジンヒベンズ酸塩

2 フェニトイン，フェニトイン・フェノバルビタール，フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン，フェニトインナトリウム

販売名（会社名）	フェニトイン アレビアチン散10%，同錠25mg，同錠100mg（大日本住友製薬） ヒダントール散10%，同錠25mg，同錠100mg（藤永製薬） フェニトイン散10%「協和医療」（協和医療開発） フェニトイン・フェノバルビタール 複合アレビアチン錠（大日本住友製薬） フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン ヒダントールD，同E，同F（藤永製薬） フェニトインナトリウム アレビアチン注250mg（大日本住友製薬）
薬効分類等	抗てんかん剤
効能・効果	フェニトイン，フェニトイン・フェノバルビタール，フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン てんかんのけいれん発作 強直間代発作（全般けいれん発作，大発作） 焦点発作（ジャクソン型発作を含む） 自律神経発作 精神運動発作 フェニトインナトリウム 1．てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） 2．経口投与が不可能で，かつ，けいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害，術中，術後） 3．急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用 (重大な副作用)〕	<u>横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</u> <u>急性腎不全，間質性腎炎：急性腎不全，間質性腎炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。</u>
-------------------	---

〈参 考〉 直近約3年間（平成18年4月1日～平成21年5月25日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・横紋筋融解症：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22万人（平成20年4月～平成21年3月）

販売開始：昭和15年10月（フェニトイン）

昭和28年12月（フェニトイン・フェノバルビタール）

昭和34年8月（フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン）

昭和38年7月（フェニトインナトリウム）

症例の概要

〈フェニトイン（経口剤）、フェニトインナトリウム（注射剤）〉

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 40代	外傷性けいれん (なし)	注射剤 500mg 2 日間 経口剤 250mg 3 日間	横紋筋融解症 投与開始日 けいれん発作のため初診，入院して本剤500mg点滴投与。 大きな既往歴はなく，初発のけいれん発作。 投与 2 日目 本剤500mg点滴投与，本剤250mg内服投与開始。退院。 投与 4 日目 本剤250mg内服投与継続，筋肉痛あり。 投与 5 日目 外来での検査にてCK値が上昇。横紋筋融解症と診断（横紋筋融解症の発現）。筋肉の軽度圧痛あり。 (投与中止日) 本剤の投与中止，輸液の投与を実施（2日間）。 中止 4 日後 CK値の低下を認めたため，退院（横紋筋融解症の軽快）。	

臨床検査値

	投与開始日	投与 2 日目	投与 5 日目 (投与中止日)	中止 1 日後	中止 2 日後	中止 4 日後
白血球数 (/mm ³)	10900	5700	3430	3920	3260	4260
CRP (mg/dL)	0.2	1.7	1.8	1.2	0.7	0.4
AST(GOT) (IU/L)	31	42	273	229	147	77
ALT(GPT) (IU/L)	41	30	105	171	171	151
LDH (IU/L)	248	247	1354	425	231	178
CK(CPK) (IU/L)	419	2523	52900	20630	9780	3195
BUN (mg/dL)	12	10	6	6	6	10
血清クレアチニン (mg/dL)	1.44	1.30	1.16	1.14	1.14	1.21
尿中ミオグロビン (ng/mL)	—	—	560	—	—	180

併用薬：なし

<フェニトイン（経口剤），フェニトインナトリウム（注射剤）>

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	症候性てんかん (副腎白質ジストロフィー)	注射剤 500mg 10日間 経口剤 600mg 9日間	横紋筋融解症 投 与 前 副腎白質ジストロフィーで通院加療中，誤嚥性肺炎を契機に入院し，抗生剤投与により症状改善。 入院後にけいれん小発作を認め，抗てんかん薬を一部追加。 投与1日前 けいれん重積状態を認めた。 投与開始日 本剤500mg点滴投与開始。 投与2日目 本剤600mg経口投与開始，バルプロ酸ナトリウムを増量。 投与4日目 採血でCK319 IU/Lと軽度上昇あり（横紋筋融解症の発現）。 投与6日目 発熱あり。 投与7日目 誤嚥性肺炎の再発を認め，スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム配合剤6gの投与開始（12日間）。 投与8日目 CK値が更に上昇したため，補液を増量し，排泄を促進。 投与9日目 悪性症候群の可能性も考え，ダントロレンナトリウム水和物の点滴投与開始。 投与10日目 CK値が1万IU/Lを超えたため，本剤（注射剤，経口剤）の投与中止。 (投与中止日) 中止1日後 CK値はピークアウトし，9千IU/L台となり，補液を継続。 クロバザム10mgの投与開始。 中止13日後 CK値は徐々に低下し，328IU/Lまで低下したため，高CK値に対する補液投与を終了。 中止26日後 フォローの採血でCK値は正常化を認めた（横紋筋融解症の回復）。 抗てんかん薬を変更し，バルプロ酸ナトリウム，クロバザム，カルバマゼピンにてコントロールが可能となった。 中止41日後 自宅へ退院。	

臨床検査値												
	投与 開始日	投与 4日目	投与 7日目	投与 8日目	投与 9日目	投与 10日目 (投与 中止日)	中止 1日後	中止 2日後	中止 5日後	中止 9日後	中止 13日後	中止 26日後
白血球数 (/mm ³)	7000	6400	11800	8900	—	9100	—	9500	10900	8200	9200	6900
AST(GOT) (IU/L)	17	—	48	—	212	224	—	111	35	35	29	19
ALT(GPT) (IU/L)	13	—	22	—	74	87	—	72	37	28	25	13
LDH (IU/L)	190	—	416	—	470	533	—	380	268	246	269	195
γ-GTP (IU/L)	—	—	82	—	51	58	—	59	114	141	116	66
CK(CPK) (IU/L)	186	319	1244	6105	9175	11180	9271	4418	846	655	328	200
血清クレアチニン (mg/dL)	0.32	—	1.04	—	0.31	0.35	—	0.36	0.32	0.31	0.34	0.35
BUN (mg/dL)	4.5	—	29.1	—	4.5	2.4	—	1.8	1.5	8.5	6.6	5.8
Na (mEq/L)	139	136	147	140	137	139	—	139	145	142	139	139
K (mEq/L)	3.9	4.3	4.0	3.4	3.4	3.7	—	4.0	3.8	4.1	4.4	4.6
Cl (mEq/L)	100	95	104	101	104	103	—	103	103	107	101	98
CRP (mg/dL)	0.29	1.00	10.07	19.17	—	9.43	—	12.93	6.26	1.42	0.46	0.81

併用薬：カルバマゼピン，バルプロ酸ナトリウム

3

使用上の注意の改訂について (その208)

平成21年7月3日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「1 三環系，四環系抗うつ薬等と攻撃性等について」「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。

1 〈抗てんかん剤〉 ラモトリギン

- [販 売 名] ラミクタール錠小児用2mg，同錠小児用5mg，同錠25mg，同錠100mg（グラクソ・スミスクライン）
- [その他の注意] 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

2 〈抗てんかん剤〉 トピラマート，バルプロ酸ナトリウム

- [販 売 名] トピナ錠50mg，同錠100mg（協和発酵キリン）
セレニカR顆粒40%，同R錠200mg，同R錠400mg（興和），デパケン細粒20%，同細粒40%，同錠100，同錠200，同R錠100，同R錠200，同シロップ5%（協和発酵キリン）他
- [その他の注意] 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

3 〈抗てんかん剤〉 ガバペンチン，カルバマゼピン，ゾニサミド（てんかんの効能を有する製剤）

- [販 売 名] ガバペン錠200mg，同錠300mg，同錠400mg（ファイザー）
テグレトール細粒50%，同錠100mg，同錠200mg（ノバルティスファーマ）他

エクセグラン散20%，同錠100mg（大日本住友製薬）他

[その他の注意]

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

〈催眠鎮静剤，抗不安剤，抗てんかん剤，漢方製剤〉

4 臭化カリウム，臭化カルシウム，臭化ナトリウム，アセチルフェネトライド，エトスクシミド，エトイン，スルチアム，トリメタジオン，柴胡加竜骨牡蛎湯（てんかんの効能を有する製剤）

[販 売 名]

臭化カリウム「ヤマゼン」（山善製薬）
ブロカル静注2%（大塚製薬工場）
臭化ナトリウム「ヤマゼン」（山善製薬）
クランポール末，同錠200mg（大日本住友製薬）
エピレオブチマル散50%（エーザイ），ザロンチンシロップ5%（第一三共）
アクセノン末（大日本住友製薬）
オスポロット錠50mg，同錠200mg（共和薬品工業）
ミノアレ散66.7%（大日本住友製薬）
ツムラ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）他

[その他の注意]

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

〈催眠鎮静剤，抗不安剤，抗てんかん剤，利尿剤〉

5 ニトラゼパム，フェノバルビタール，フェノバルビタールナトリウム（皮下・筋肉内用注射剤），クロナゼパム，クロバザム，フェニトイン，フェニトイン・フェノバルビタール，フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン，フェニトインナトリウム，プリミドン，アセタゾラミド，アセタゾラミドナトリウム

[販 売 名]

ネルボン散1%，同錠5mg，同錠10mg（第一三共），ベンザリン細粒1%，同錠2，同錠5，同錠10（塩野義製薬）他
フェノバル末，同散10%，同錠30mg，同エリキシル0.4%，同注射液100mg（藤永製薬）他
10%フェノバルビタール注「ノーベル」（ノーベルファーマ）
ランドセン細粒0.1%，同細粒0.5%，同錠0.5mg，同錠1mg，同錠2mg（大日本住友製薬），
リボトリール細粒0.1%，同細粒0.5%，同錠0.5mg，同錠1mg，同2mg（中外製薬）
マイスタン細粒1%，同錠5mg，同錠10mg（大日本住友製薬）

アレビアチン散10%，同錠25mg，同錠100mg（大日本住友製薬），ヒダントール散10%，同錠25mg，同錠100mg（藤永製薬），フェニトイン散10%「協和医療」（協和医療開発）

複合アレビアチン錠（大日本住友製薬）

ヒダントールD，同E，同F（藤永製薬）

アレビアチン注250mg（大日本住友製薬）

ブリミドン細粒99.5%大日本，同錠250mg大日本（大日本住友製薬）

ダイアモックス末，同錠250mg（三和化学研究所）

ダイアモックス注射用500mg（三和化学研究所）

[その他の注意]

海外で実施された複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

〈眼科用剤〉

6 トスフロキサシントシル酸塩水和物（点眼剤）

[販売名] オゼックス点眼液0.3%（富山化学工業），トスフロ点眼液0.3%（ニデック）

[副作用
（重大な副作用）] ショック，アナフィラキシー様症状：ショック，アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので，観察を十分に行い，紅斑，発疹，呼吸困難，血圧低下，眼瞼浮腫等の症状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。

〈血圧降下剤〉

7 アゼルニジピン

[販売名] カルブロック錠8mg，同錠16mg（第一三共）

[副作用
（重大な副作用）] 房室ブロック，洞停止，徐脈：房室ブロック，洞停止，徐脈があらわれることがあるので，めまい，ふらつき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。

〈避妊剤〉

8 レボノルゲストレル

[販売名] ミレーナ52mg（バイエル薬品）

[重要な基本的注意] 除去に関する注意：

除去後の本剤の外形確認

円筒部がずれて水平アーム部を包み込んだ例や円筒部が子宮内に残された例が報告されているので，除去後に本剤の外形の異常又は欠損がないかを確認すること。

〈血液凝固阻止剤〉

9 ダルテパリンナトリウム

[販売名] フラグミン静注5000（ファイザー）他

[原則禁忌]

本剤の成分又はヘパリン，他の低分子量ヘパリンに対し過敏症の既往歴のある患者

〈合成抗菌剤〉
10 モキシフロキサシン塩酸塩（経口剤）

[販 売 名]	アベロックス錠400mg（バイエル薬品）
[慎重投与]	<u>重症筋無力症の患者〔症状を悪化させることがある。〕</u>
[副作用 (重大な副作用)]	<u>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）：皮膚 粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれる ことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置 を行うこと。</u> <u>重症筋無力症の悪化：重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがあるので、観察 を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</u>

4

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成21年 8 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
ダサチニブ水和物 スプリセル錠20mg, 同錠50mg	ブリistol・マイヤーズ (株)	平成21年 2 月 2 日
エストラジオール・酢酸ノルエチステロン メノエイドコンビパッチ	あすか製薬 (株)	平成21年 2 月 5 日
サリドマイド サレドカプセル100	藤本製薬 (株)	平成21年 2 月 6 日
ニロチニブ塩酸塩水和物 タシグナカプセル200mg	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 2 月16日
エストラジオール・レボノルゲストレル ウェールナラ配合錠	バイエル薬品 (株)	平成21年 2 月17日
A型ボツリヌス毒素 ボトックスビスタ注用50単位	グラクソ・スミスクライ ン (株)	平成21年 2 月23日
エノキサパリンナトリウム クレキサン皮下注キット2000IU* ¹	サノフィ・アベンティス (株)	平成21年 2 月23日
炭酸ランタン水和物 ホスレノールチュアブル錠250mg, 同チュアブル錠500mg	バイエル薬品 (株)	平成21年 3 月11日
オマリズマブ (遺伝子組換え) ゾレア皮下注用	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3 月13日
カンデサルタン シレキセチル・ヒドロクロロチアジド エカード配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業 (株)	平成21年 3 月13日
ゾニサミド トレリーフ錠25mg	大日本住友製薬 (株)	平成21年 3 月13日
バルサルタン・ヒドロクロロチアジド コディオ配合錠MD, 同配合錠EX	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3 月13日
ラニズマブ (遺伝子組換え) ルセンティス硝子体内注射液2.3mg/0.23mL	ノバルティスファーマ (株)	平成21年 3 月13日
ナルフラフィン塩酸塩 レミッチカプセル2.5 μg	東レ (株)	平成21年 3 月24日

アジスロマイシン水和物	ファイザー（株）	平成21年4月6日
ジスロマックSR成人用ドライシロップ2g		
サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル	グラクソ・スミスクライン（株）	平成21年4月6日
アドエア50エアー120吸入用		
ミノドロン酸水和物	アステラス製薬（株）	平成21年4月7日
ボノテオ錠1mg		
ミノドロン酸水和物	小野薬品工業（株）	平成21年4月7日
リカルボン錠1mg		
セチリジン塩酸塩	ユーシービージャパン（株）	平成21年4月22日
ジルテックドライシロップ1.25%, 同錠5* ²		
ソマトロピン（遺伝子組換え）	ノボノルディスクファーマ（株）	平成21年4月22日
ノルディトロピンS注5mg, 同S注10mg, ノルディトロピンノルディフレックス注5mg, 同注10mg, 同注15mg* ³		
ドキシソルビシン塩酸塩	ヤンセンファーマ（株）	平成21年4月22日
ドキシル注20mg* ⁴		
塩化ナトリウム・塩化カリウム・炭酸水素ナトリウム・無水硫酸ナトリウム	味の素（株）	平成21年4月22日
ニフレック内用* ⁵		
モサプリドクエン酸塩	大日本住友製薬（株）	平成21年4月22日
ガスモチン錠2.5mg, 同錠5mg, 同散* ⁶		
ソラフェニブトシル酸塩	バイエル薬品（株）	平成21年5月20日
ネクサバル錠200mg* ⁷		
バルガンシクロビル塩酸塩	田辺三菱製薬（株）	平成21年5月20日
バリキサ錠450mg* ⁸		
ペメトレキセドナトリウム水和物	日本イーライリリー（株）	平成21年5月20日
アリムタ注射用500mg* ⁹		
乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	（財）阪大微生物病研究会	平成21年6月2日
ジェービックV		
アトモキセチン塩酸塩	日本イーライリリー（株）	平成21年6月19日
ストラテラカプセル5mg, 同カプセル10mg, 同カプセル25mg		
フルチカゾンフランカルボン酸エステル	グラクソ・スミスクライン（株）	平成21年6月19日
アラミスト点鼻液27.5μg56噴霧用		
ラパチニブトシル酸塩水和物	グラクソ・スミスクライン（株）	平成21年6月19日
タイケルブ錠250mg		
テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド	日本ベーリンガーインゲルハイム（株）	平成21年6月23日
ミコンビ配合錠AP, 同配合錠BP		
リスベリドン	ヤンセンファーマ（株）	平成21年6月23日
リスパダール コンスタ筋注用25mg, 同筋注用37.5mg, 同筋注用50mg		
インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	サノフィ・アベンティス（株）	平成21年6月24日
アビドラ注カート, 同注ソロスター, 同注100単位/mL		
インフリキシマブ（遺伝子組換え）	田辺三菱製薬（株）	平成21年7月7日
レミケード点滴静注用100* ¹⁰		

エタネルセプト（遺伝子組換え） ----- エンブレル皮下注用25mg* ¹¹	ワイス（株）	平成21年7月7日
ソマトロピン（遺伝子組換え） ----- グロウジェクト注1.33mg, 同注8mg, 同BC8mg* ³	日本ケミカルリサーチ （株）	平成21年7月7日
レボフロキサシン水和物 ----- クラビット錠250mg, 同錠500mg, 同細粒10%	第一三共（株）	平成21年7月7日
クロザピン ----- クロザリル錠25mg, 同錠100mg	ノバルティスファーマ （株）	平成21年7月29日

- * 1：効能追加された「静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い、腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」
- * 2：用法追加された「小児」
- * 3：効能追加された「成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）」
- * 4：効能追加された「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」
- * 5：効能追加された「バリウム注腸X線造影検査の前処置における腸管内容物の排除」
- * 6：効能追加された「経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸X線造影検査前処置の補助」
- * 7：効能追加された「切除不能な肝細胞癌」
- * 8：効能追加された「次におけるサイトメガロウイルス感染症 後天性免疫不全症候群，臓器移植（造血幹細胞移植も含む），悪性腫瘍」
- * 9：効能追加された「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」
- * 10：効能追加された「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」
- * 11：効能追加された「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合に限る）」