

事務連絡  
令和3年4月2日

一般社団法人日本泌尿器科学会 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の訂正について

平成17年度から実施している重篤副作用総合対策事業において、「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の改定版が令和元年9月に公表されたところですが、今般、下記のとおり誤記があったことから、厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>) に訂正版を掲載しましたので、御了知のほどお願いいたします。

記

正誤表

正誤箇所	誤				正			
重篤副作用疾患別対応マニュアル「手足症候群」 P18	表1				表1			
	薬剤	n	全グレード	グレード3以上	薬剤	n	全グレード	グレード3以上
	アキシチニブ	500	45.2%	17.4%	アキシチニブ	356	27.0%	4.80%
	アキシチニブ (日本人集団)	65	80%	27.7%	アキシチニブ (日本人集団)	64	75.0%	21.9%

重篤副作用疾患別対応マニュアル「手足症候群」 P19	薬剤	n	全グレード	グレード3以上	治療対象疾患	薬剤	n	全グレード	グレード3以上	治療対象疾患
	アフアチニブ	229	6.6%	3%	非小細胞肺癌	アフアチニブ	229	6.6%	1.3%	非小細胞肺癌
	アキシチニブ	107	71.0%	17.8%	腎細胞がん	アキシチニブ	107	71.0%	17.8%	固形癌及び腎細胞癌
	レンバチニブ	476	27.7%	2.9%		レンバチニブ	476	27.5% (肝細胞癌)	2.9%	
		261	33.7%	3.4%			261	31.3% (甲状腺癌)	3.4%	
重篤副作用疾患別対応マニュアル「角膜混濁」 P8	4) 原因となる医薬品とリスク 原因となる主剤を含む点眼薬は、緑内障治療薬(β遮断薬、ピロカルピン、プロスタグランジン関連薬、炭酸脱水酵素阻害薬、受容体非選択性交感神経刺激薬、Rhoキナーゼ阻害薬)、抗菌薬(アミノグリコシド系)、抗ウイルス薬(アシクロビル)、抗真菌薬(ピマリシン)、非ステロイド性抗炎症薬(ジクロフェナクナトリウム、 <u>ブロムフェナクナトリウム</u> )、副腎皮質ステロイド薬、人工涙液、表面麻酔薬などがあり、防腐剤としては塩化ベンザルコニウム、パラベン類、クロロブタノールなどがあり、薬剤の種類による特徴はない。					4) 原因となる医薬品とリスク 原因となる主剤を含む点眼薬は、緑内障治療薬(β遮断薬、ピロカルピン、プロスタグランジン関連薬、炭酸脱水酵素阻害薬、受容体非選択性交感神経刺激薬、Rhoキナーゼ阻害薬)、抗菌薬(アミノグリコシド系)、抗ウイルス薬(アシクロビル)、抗真菌薬(ピマリシン)、非ステロイド性抗炎症薬(ジクロフェナクナトリウム)、副腎皮質ステロイド薬、人工涙液、表面麻酔薬などがあり、防腐剤としては塩化ベンザルコニウム、パラベン類、クロロブタノールなどがあり、薬剤の種類による特徴はない。				
重篤副作用疾患別対応マニュアル「角膜混濁」 P9	2) 内服薬によるもの					2) 内服薬・ <u>注射薬</u> によるもの				
重篤副作用疾患	(経過と治療): 角膜上皮搔爬術にて改善し、以後再発					(経過と治療): 角膜上皮搔爬術にて改善し、以後再発				

<p>患別対応マニュアル「角膜混濁」 P12</p>	<p>はみられない。テガフル・ギメラシル・オテラシル内服は中止され、中止後7ヶ月で追加処置を行うことなく左眼の上皮障害は完全に消失した。</p>	<p>はみられない。テガフル・ギメラシル・オテラシル内服は中止され、中止後7ヶ月で追加処置を行うことなく右眼の上皮障害は完全に消失した。</p>
<p>重篤副作用疾患別対応マニュアル「角膜混濁」 P12</p>	<p>5. 治療方法 中毒性角膜症、アミオダロンの色素沈着、テガフル・ギメラシル・オテラシルによる角膜上皮障害が生じた場合は可能であれば点眼薬、内服薬を中止する。</p>	<p>5. 治療方法 中毒性角膜症、アミオダロンの色素沈着、テガフル・ギメラシル・オテラシルによる角膜上皮障害が生じた場合は可能であれば原因と思われる点眼薬、内服薬を中止する。また、人工涙液を点眼することを推奨する。</p>
<p>重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」 P65</p>	<p>a. テガフル・ウラシル (UFT) <u>抗がん剤の中ではUFTによる薬物性肝障害の頻度が高い。PMDAによると、2009年にUFTによる症例が38例報告されており、うち6例は肝不全の症例であった [62]。しかし、その後UFTによる薬物性肝障害は減少傾向にある。これは他の優れた抗がん剤が登場し、UFTの使用頻度が減少していることに起因すると考えられる。一方、2010～16年に発症した急性肝不全、LOHFの全国調査では、抗がん剤による薬物性症例のうちUFTが起因の症例は11例で最も多かった (表17) [2, 3]。</u></p>	<p>a. テガフル・ウラシル (UFT) <u>乳癌を対象にした特別調査において、肝機能検査値異常は、AST上昇が374例 (18.7%)、ALT上昇が390例 (19.5%)、血中ビリルビン増加が278例 (13.9%) に認められ、そのうち32例が重篤と判断された [101]。しかし、その後UFTによる薬物性肝障害は減少傾向にある。これは他の優れた抗がん剤が登場し、UFTの使用頻度が減少していることに起因すると考えられる。一方、2010～16年に発症した急性肝不全、LOHFの全国調査では、抗がん剤による薬物性症例のうちUFTが起因の症例は11例で最も多かった (表17) [2, 3]。</u></p>
<p>重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」 P115</p>	<p>(追加)</p>	<p>101. 適正使用資材「UFTによる肝障害 - 定期的な臨床検査実施のお願い -」</p>
<p>重篤副作用疾患別対</p>	<p>眼科用剤 タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩</p>	<p>眼科用剤 <u>チモロールマレイン酸塩</u> タフルプロスト・チモロールマレイン</p>

<p>応マニ ユアル 「うっ血 性心不 全」 P21</p>	<p>トラボプロスト・チモロールマレイン 酸塩</p>	<p>酸塩 トラボプロスト・チモロールマレイン 酸塩</p>
<p>重篤副 作用疾 患別対 応マニ ユアル 「小児の 急性脳 症」 P8</p>	<p>小児急性脳症発症に関連すると報告されている薬剤としては、解熱鎮痛薬（アセチルサリチル酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなど）、キサンチン製剤（テオフィリン）、バルプロ酸ナトリウム、抗ヒスタミン薬、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムスなど）、グリセオール、ピボキシル基含有抗菌薬などがある。</p>	<p>小児急性脳症発症に関連すると報告されている薬剤としては、解熱鎮痛薬（アセチルサリチル酸、メフェナム酸、ジクロフェナクナトリウムなど）、キサンチン製剤（テオフィリン）、バルプロ酸ナトリウム、抗ヒスタミン薬、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムスなど）、グリセオール、ピボキシル基含有抗菌薬などがある a) b) c)。</p>
<p>重篤副 作用疾 患別対 応マニ ユアル 「小児の 急性脳 症」 P9</p>	<p>ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるものでは、長期投与中の症例に報告がある一方、重篤な急性脳症を投与後 6 日で発症する例が報告されている a)</p>	<p>ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるものでは、長期投与中の症例に報告がある一方、重篤な急性脳症を投与後 6 日で発症する例が報告されている d)</p>
<p>重篤副 作用疾 患別対 応マニ ユアル 「小児の 急性脳 症」 P9</p>	<p>ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるもののリスク因子としては、長期投与、低出生体重児、低栄養状態、長期のカルニチン非添加の経管栄養剤の使用などがある b)。</p>	<p>ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症によるもののリスク因子としては、長期投与、低出生体重児、低栄養状態、長期のカルニチン非添加の経管栄養剤の使用などがある e)。</p>
<p>重篤副 作用疾 患別対 応マニ ユアル 「小児の 急性脳</p>	<p>血液検査：血小板、AST・ALT、CK、血糖、プロトロンビン時間、BUN・クレアチニン、アンモニア、一般尿検査、血液ガス分析、薬物血中濃度（キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬）</p>	<p>血液検査：血小板、AST・ALT、CK、血糖、プロトロンビン時間、BUN・クレアチニン、アンモニア、一般尿検査、血液ガス分析、薬物血中濃度（キサンチン製剤、バルプロ酸ナトリウム、メトトレキサート、カルシニューリン阻害薬）</p>

症」 P10		a)b)c)
重篤副 作用疾 患別対 応マニ ュアル 「小児の 急性脳 症」 P10	ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症の場合はフリーカルニチンの低下と C5 アシルカルニチンの上昇を認める <u>b)</u> 。	ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症の場合はフリーカルニチンの低下と C5 アシルカルニチンの上昇を認める <u>e)</u> 。
重篤副 作用疾 患別対 応マニ ュアル 「小児の 急性脳 症」 P9	ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症においては前頭葉・頭頂葉・後頭葉皮質・皮質下白質において DWI で高信号を認めその後同部位の萎縮を認める <u>a)</u> 。	ピボキシル基抗菌薬による二次性カルニチン欠乏症性脳症においては前頭葉・頭頂葉・後頭葉皮質・皮質下白質において DWI で高信号を認めその後同部位の萎縮を認める <u>d)</u> 。
重篤副 作用疾 患別対 応マニ ュアル 「小児の 急性脳 症」 P13	低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性がある <u>b)</u> 。	低栄養状態やバルプロ酸ナトリウム投与下ではピボキシル基抗菌薬短期投与でも発症する可能性がある <u>e)</u> 。
重篤副 作用疾 患別対 応マニ ュアル 「小児の 急性脳 症」 P16	<p>1) 日本小児神経学会 小児急性脳症診療ガイドライン 2016, [online] <a href="https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/4ae2016_1general.pdf">https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/4ae2016_1general.pdf</a> (参照2019-3-21)</p> <p>2) Gentile S, Buffa C, Ravetti C, Sacerrote I. State of stupor from valproic acid during chronic treatment: Case report. Ital J Neurol Sci 1991;12:215-217.</p> <p>3) Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of</p>	<p>1) 日本小児神経学会 小児急性脳症診療ガイドライン 2016, [online] <a href="https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/4ae2016_1general.pdf">https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/4ae2016_1general.pdf</a> (参照2019-3-21)</p> <p>a) <u>Papazian O, Canizales E, Alfonso I, Archila R, Duchowny M, Aicardi J. Reversible dementia and apparent brain atrophy during valproate therapy. Ann Neurol 1995;38:687-91.</u></p> <p>b) <u>Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini G, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental</u></p>

<p>methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2008;19:178-184.</p> <p>a) 清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. Ceftoram Pivoxil による二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. <i>日本小児放射線学会雑誌</i> 2019;35(1):56-60</p> <p>4) Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B: Heterozygote ornithine transcarbamoylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. <i>Neurology</i> 1999;42:666-668.</p> <p>5) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. <i>Lancet</i> 1986;ii:1283-128.</p> <p>6) De Groen PC, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. <i>N Eng J Med</i> 1987;317:861-866.</p> <p>7) Thompson CB, et al. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. <i>Lancet</i> 2 1984;1116-1120.</p> <p>8) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. <i>Pediatr Int</i> 2003;45:5-9.</p> <p>b) 日本小児科学会 カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018, [online] <a href="http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf">http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf</a> (参照 2019-3-21)</p> <p>9) 藤巻恭子, 柳垣繁, 村杉寛子, 佐々木香織. <i>東女医大誌</i> 1999;69:677-687.</p>	<p><u>deterioration associated with valproate treatment. <i>Epilepsia</i> 1998;39:27-32.</u></p> <p>c) <u>Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, Nakagawa E, Eguchi M. Reversible altered consciousness with brain atrophy caused by valproic acid. <i>Pediatr Neurol</i> 2003;28:382-384.</u></p> <p>2) Gentile S, Buffa C, Ravetti C, Sacerrate I. State of stupor from valproic acid during chronic treatment: Case report. <i>Ital J Neurol Sci</i> 1991;12:215-217.</p> <p>3) Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2008;19:178-184.</p> <p>d) 清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. Ceftoram Pivoxil による二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. <i>日本小児放射線学会雑誌</i> 2019;35(1):56-60</p> <p>4) Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B: Heterozygote ornithine transcarbamoylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. <i>Neurology</i> 1999;42:666-668.</p> <p>5) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. <i>Lancet</i> 1986;ii:1283-128.</p> <p>6) De Groen PC, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. <i>N Eng J Med</i> 1987;317:861-866.</p> <p>7) Thompson CB, et al. Association between cyclosporine neurotoxicity</p>
--	--

	<p>10) Osawa M, Hirano Y, Nagaki S, Fujimaki K, Chikamoto H, Katsumori H, Uehara T, Yanagaki S, Ishii N, Imai K, Oguni H, Kawakami Y. Effects of theophylline on the central nervous system. Current advances in pediatric allergy and clinical immunology. 215-230.</p>	<p>and hypomagnesaemia. Lancet 2 1984;1116-1120.</p> <p>8) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. Pediatr Int 2003;45:5-9.</p> <p>e) 日本小児科学会 カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018, [online] <a href="http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf">http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf</a> (参照 2019-3-21)</p> <p>9) 藤巻恭子、柳垣繁、村杉寛子、佐々木香織. 東女医大誌 1999;69:677-687.</p> <p>10) Osawa M, Hirano Y, Nagaki S, Fujimaki K, Chikamoto H, Katsumori H, Uehara T, Yanagaki S, Ishii N, Imai K, Oguni H, Kawakami Y. Effects of theophylline on the central nervous system. Current advances in pediatric allergy and clinical immunology. 215-230.</p>																
<p>重篤副作用疾患別対応マニュアル「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、解熱鎮痛薬）によるじんま疹/血管性浮腫」 P16</p>	<p>表 1</p> <table border="1" data-bbox="375 1261 842 1462"> <thead> <tr> <th colspan="3">PGs 合成阻害</th> <th>発作誘発率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acetaminofen (カロナール®)</td> <td>弱</td> <td></td> <td>6%</td> </tr> </tbody> </table> <hr style="border-top: 1px dashed red;"/>	PGs 合成阻害			発作誘発率	Acetaminofen (カロナール®)	弱		6%	<p>表 1</p> <table border="1" data-bbox="890 1261 1326 1462"> <thead> <tr> <th colspan="3">PGs 合成阻害</th> <th>発作誘発率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acetaminofen (カロナール®等)</td> <td>弱</td> <td></td> <td>6%</td> </tr> </tbody> </table> <hr style="border-top: 1px dashed red;"/>	PGs 合成阻害			発作誘発率	Acetaminofen (カロナール®等)	弱		6%
PGs 合成阻害			発作誘発率															
Acetaminofen (カロナール®)	弱		6%															
PGs 合成阻害			発作誘発率															
Acetaminofen (カロナール®等)	弱		6%															
<p>重篤副作用疾</p>	<p>薬剤が原因となる場合、アスピリン</p>	<p>薬剤が原因となる場合、アスピリン</p>																

患別対応マニュアル「血管性浮腫（非ステロイド性抗炎症薬によらないもの）」P6

などの解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬：NSAIDs）<sup>1</sup>、降圧薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬：ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬：ARBなど）<sup>2</sup>、抗菌薬（ペニシリン<sup>3</sup>、βラクタム系、キノロン系など）、造影剤<sup>4</sup>、筋弛緩薬<sup>5</sup>、経口避妊薬、DPP-4阻害薬<sup>6</sup>、タートラジン・安息香酸塩などの医薬品添加物<sup>7</sup>、などが原因医薬品として知られています。この他に、線溶系酵素<sup>8</sup>、カルシウム拮抗薬<sup>9</sup>、mTOR阻害薬<sup>10</sup>、TNF-α阻害薬<sup>11</sup>などが報告されています。

重篤副作用患別対応マニュアル「間質性肺炎」P

	薬剤	頻度 (%)
EGFR-TKI薬	(略)	(略)
	Crizotinib	5.9**
	Alectinib	3.84*
(略)	(略)	(略)
mTOR阻害薬	Everolimus	28.3*
	Temsirolimus	17.1*
免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)
	Atezolizumab	8.9*
	Durvalumab	13.9 (放射線肺臓炎を含む) ***16)
(略)	(略)	(略)
抗不整脈薬	Amiodarone	10.6 <sup>17)</sup>

EGFR-TKI: epidermal growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, RA: rheumatoid arthritis, mTOR: mammalian target of rapamycin  
 \* : 添付文書、インタビューフォーム使用成績調査、特定使用成績調査、全例調査などから  
 \*\* : 特定使用成績調査、全例調査の中間報告から

などの解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬：NSAIDs）<sup>1</sup>、降圧薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬：ACE阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬：ARB など）<sup>2</sup>、抗菌薬（ペニシリン<sup>3</sup>、βラクタム系、キノロン系など）、造影剤<sup>4</sup>、筋弛緩薬<sup>5</sup>、経口避妊薬、DPP-4阻害薬<sup>6</sup>、タートラジン・安息香酸塩などの医薬品添加物<sup>7</sup>、などが原因医薬品として知られています。この他に、線溶系酵素<sup>8</sup>、カルシウム拮抗薬<sup>9</sup>、mTOR阻害薬<sup>10</sup>、TNF-α阻害薬<sup>11</sup>などが報告されています。

	薬剤	頻度 (%)
EGFR-TKI薬	(略)	(略)
	Crizotinib	5.77**
	Alectinib	3.84*
(略)	(略)	(略)
mTOR阻害薬	Everolimus	11.6*
	Temsirolimus	17.3*
免疫チェックポイント阻害薬	(略)	(略)
	Atezolizumab	2.9***
	Durvalumab	13.9 (放射線肺臓炎を含む) ****16)
(略)	(略)	(略)
抗不整脈薬	Amiodarone	10.6** *** 17)

EGFR-TKI: epidermal growth factor-receptor tyrosine kinase inhibitor, ALK-TKI : anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor, RA:rheumatoid arthritis, mTOR: mammalian target of rapamycin  
 \* : 添付文書、インタビューフォーム使用成績調査、特定使用成績調査、全例調査などから



	<p>*** : 肺がんを対象とした化学放射線治療後の使用</p>	<p>** : 特定使用成績調査、全例調査の中間報告から *** : 添付文書（非小細胞肺がんにおける頻度） **** : 肺がんを対象とした化学放射線治療後の使用 ***** : 5年間継続投与後の頻度であり、アミオダロン肺障害としての頻度</p>
--	-----------------------------------	---