

# 4

## 重要な副作用等に関する情報

令和5年1月17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 アセトアミノフェン含有製剤（①アセトアミノフェン（経口剤）、②アセトアミノフェン（坐剤）、③アセトアミノフェン（注射剤）、④ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤（4）、⑤トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤、⑥ジプロフィリン・ジヒドロコデイン配合剤、⑦非ピリン系感冒剤（2）、⑧非ピリン系感冒剤（3）、⑨非ピリン系感冒剤（4）、⑩非ピリン系感冒剤（5）、⑪アセトアミノフェン（経口剤、坐剤）（一般用））

販売名（会社名）	①カロナール原末、同錠200、同錠300、同錠500、同細粒20%、同細粒50%、同シロップ2% 等（あゆみ製薬株式会社 等） ②アルピニー坐剤50、同坐剤100、同坐剤200 等（久光製薬株式会社 等） ③アセリオ静注液1000mgバッグ（テルモ株式会社） ④SG配合顆粒（シオノギファーマ株式会社） ⑤トラムセット配合錠 等（ヤンセンファーマ株式会社 等） ⑥カフコデN配合錠（マイランEPD合同会社） ⑦ペレックス配合顆粒（大鵬薬品工業株式会社） ⑧小児用ペレックス配合顆粒（大鵬薬品工業株式会社） ⑨PL配合顆粒 等（シオノギファーマ株式会社 等） ⑩幼児用PL配合顆粒（シオノギファーマ株式会社） ⑪タイレノールA（東亜薬品株式会社）、キオフィーバ（樋屋製薬株式会社）ほか一般用医薬品
薬効分類等	解熱鎮痛消炎剤、総合感冒剤、鎮咳剤、かぜ薬、解熱鎮痛薬
効能又は効果	①〈原末、錠、細粒〉 ○下記の疾患並びに症状の鎮痛 頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症

効能又は効果	<p>○下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む） ○小児科領域における解熱・鎮痛 〈シロップ〉 小児科領域における解熱・鎮痛</p> <p>②小児科領域における解熱・鎮痛</p> <p>③経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱</p> <p>④感冒の解熱，耳痛，咽喉痛，月経痛，頭痛，歯痛，症候性神経痛，外傷痛</p> <p>⑤非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛</p> <p>○非がん性慢性疼痛 ○抜歯後の疼痛</p> <p>⑥かぜ症候群における鎮咳，鎮痛，解熱 気管支炎における鎮咳</p> <p>⑦感冒もしくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和 鼻汁，鼻閉，咽・喉頭痛，咳，痰，頭痛，関節痛，筋肉痛，発熱</p> <p>⑧感冒もしくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和 鼻汁，鼻閉，咽・喉頭痛，咳，痰，頭痛，関節痛，筋肉痛，発熱</p> <p>⑨感冒もしくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和 鼻汁，鼻閉，咽・喉頭痛，頭痛，関節痛，筋肉痛，発熱</p> <p>⑩感冒もしくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和 鼻汁，鼻閉，咽・喉頭痛，頭痛，関節痛，筋肉痛，発熱</p> <p>⑪経口剤： ○頭痛・月経痛（生理痛）・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛の鎮痛 ○悪寒・発熱時の解熱 坐剤： 小児の発熱時の一時的な解熱</p>
--------	--

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

①～⑩

（旧記載要領）

[副作用

重大な副作用]

（新設）

薬剤性過敏症症候群：

初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお，ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

（新記載要領）

11. 副作用

11.1 重大な副作用

（新設）

薬剤性過敏症症候群

初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお，ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

⑪

相談すること

（新設）

服用後，次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので，直ちに服用を中止し，この文書を持って医師，歯科医師又は薬剤師に相談すること

まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。

症状の名称	症 状
<u>薬剤性過敏症症候群</u>	<u>皮膚が広い範囲で赤くなる，全身性の発疹，発熱，体がだるい，リンパ節（首，わきの下，股の付け根等）のはれ等があらわれる。</u>

〈参 考〉 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

①～③ 6例（うち死亡0例）

④～⑩ 0例

⑪ 1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：製剤が多数あるため、記載は省略

販売開始：各医薬品の電子化された添付文書をご参照ください。

〔症例概要〕

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 40代	疲労、発熱 (劇症1型糖 尿病)	不明 3日間 ↓ 投与中止	<p>薬剤性過敏症症候群</p> <p>投与開始日 発熱、疲労感のため、本剤を含む複数の薬剤を開始。 投与4日目 四肢と体幹に赤い発疹を発症。薬疹が疑われたため本剤投与 (投与中止日) 中止。プレドニゾン20mg/日で治療開始。 中止4日後 皮膚全体に紅斑性病変を発症。体温が40℃以上に上昇し、 頸部リンパ節腫脹を示した。白血球数16,300/μL、好酸球 12.9%、異型リンパ球6%。ALT820 IU/L、AST297 IU/ L、IgG 430mg/dL、DIHS/DRESS症候群診断のための RegiSCARスコアは7であった。経口プレドニゾン1 mg/ kg/日、その後メチルプレドニゾンパルス療法1 g/日を3 日間実施。薬剤誘発性リンパ球刺激試験では本剤が陽性で あった。劇症1型糖尿病も併発していた。メチルプレドニゾ ロンパルス1 g/日を3日間再開。シクロスポリンも試みたが、 改善しなかった。他院受診時、過去のサイトメガロウイルス 感染について陽性であった。CMV抗体はプレドニゾン療 法開始から3ヶ月以内に免疫グロブリン (Ig) M優性に変化 した。</p> <p>中止12ヶ月後 プレドニゾン20mg、シクロスポリン50mgにて加療中。全 身にびまん性のそう痒性紅斑性プラークが認められた。白血 球数9,490/μL、好酸球0.1%、異型リンパ球は認められなかつ た。ALT46 IU/L、AST21 IU/L、IgG995mg/dL、LDH611 IU/Lであった。</p> <p>中止15ヶ月後 シクロスポリン中止。プレドニゾンは徐々に漸減。プレド ニゾン療法中、抗ヒスタミン薬とコルチコステロイドによ る治療にもかかわらず、かゆみはひどいままであった。プレ ドニゾン7.5mgまで漸減すると、皮膚病変は改善した。</p> <p>中止19ヶ月後 帯状疱疹ウイルスを発症。 中止2年後 プレドニゾン投与中止。</p>																								
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>中止4日後</th> <th>中止12ヶ月後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (IU/L)</td> <td>820</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>AST (IU/L)</td> <td>297</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>LDH (U/L)</td> <td>-</td> <td>611</td> </tr> <tr> <td>IgG (mg/dL)</td> <td>430</td> <td>995</td> </tr> <tr> <td>白血球数 (/μL)</td> <td>16,300</td> <td>9,490</td> </tr> <tr> <td>好酸球 (%)</td> <td>12.9</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>異型リンパ球 (%)</td> <td>6</td> <td>未検出</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用薬：クラリスロマイシン，リゾチーム塩酸塩，L-カルボシステイン，麻黄湯 備考：文献報告 (Higashi Y, et al. J Dermatol. 2020 47(2):174-177.)</p>						中止4日後	中止12ヶ月後	ALT (IU/L)	820	46	AST (IU/L)	297	21	LDH (U/L)	-	611	IgG (mg/dL)	430	995	白血球数 (/μL)	16,300	9,490	好酸球 (%)	12.9	0.1	異型リンパ球 (%)	6	未検出
	中止4日後	中止12ヶ月後																										
ALT (IU/L)	820	46																										
AST (IU/L)	297	21																										
LDH (U/L)	-	611																										
IgG (mg/dL)	430	995																										
白血球数 (/μL)	16,300	9,490																										
好酸球 (%)	12.9	0.1																										
異型リンパ球 (%)	6	未検出																										

## 2 クロピドグレル硫酸塩含有製剤（①クロピドグレル硫酸塩，②クロピドグレル硫酸塩・アスピリン）

販売名（会社名）	①プラビックス錠25mg，同錠75mg（サノフィ株式会社）等 ②コンプラビン配合錠（サノフィ株式会社）等
薬効分類等	その他の血液・体液用薬
効能又は効果	①クロピドグレル硫酸塩 ○虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 ○経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症，非ST上昇心筋梗塞，ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症，陳旧性心筋梗塞 ○末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制 ②クロピドグレル硫酸塩・アスピリン 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 ○急性冠症候群（不安定狭心症，非ST上昇心筋梗塞，ST上昇心筋梗塞） ○安定狭心症，陳旧性心筋梗塞

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

#### （旧記載要領）

##### [副作用

##### 重大な副作用

##### （新設）

インスリン自己免疫症候群：

重度の低血糖を引き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するなど適切な処置を行うこと。

##### [その他の注意]

インスリン自己免疫症候群の発現はHLA-DR4（DRB1\*0406）と強く相関するとの報告がある。なお，日本人はHLA-DR4（DRB1\*0406）を保有する頻度が高いとの報告がある。

#### （新記載要領）

##### 11. 副作用

インスリン自己免疫症候群

##### 11.1 重大な副作用

##### （新設）

重度の低血糖を引き起こすことがある。

##### 15. その他の注意

インスリン自己免疫症候群の発現はHLA-DR4（DRB1\*0406）と強く相関するとの報告がある。なお，日本人はHLA-DR4（DRB1\*0406）を保有する頻度が高いとの報告がある。

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 〈参 考〉

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

① 8例（うち死亡0例）

② 0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：

①錠25mg：約27,900人，錠75mg：約175,700人

②約17,300人

販売開始：①平成18年5月

②平成25年12月

〔症例概要〕

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 70代	一過性脳虚血 発作 (なし)	75mg 5ヶ月	<p>インスリン自己免疫症候群</p> <p>投与開始前 (日付不明) TIA (一過性脳虚血発作) で入院。糖尿病の既往無し。</p> <p>投与開始日 一過性脳虚血発作のため本剤投与開始。</p> <p>投与6ヶ月後 (病院搬送日) 起床時のふらつき・意識障害をきたし近医へ搬送された。搬送時血糖値：33mg/dLと著明な低値を認めた。翌日採血にて空腹時血糖値：14mg/dL、インスリン：127.5 μIU/mLとインスリン過剰分泌を認めており、インスリン抗体濃度 ≥ 5000nU/mL、インスリン抗体結合率89.8%とインスリン抗体濃度・結合率ともに著明な高値を認めた。また、Scatchard解析では高結合能、低親和性の特徴を有しており、インスリン自己免疫症候群による低血糖と診断した。</p> <p>病院搬送日より7日後 本剤を中止したところ (本剤の投与中止日は不明)、血糖推移および抗体濃度の改善傾向を認めた。</p>												
<p><b>臨床検査値</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>副作用発現時 (投与6ヶ月後)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血糖値 (mg/dL)</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>空腹時血糖値 (mg/dL)</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>インスリン (μIU/mL)</td> <td>127.5</td> </tr> <tr> <td>インスリン抗体濃度 (nU/mL)</td> <td>≥5,000</td> </tr> <tr> <td>インスリン抗体結合率 (%)</td> <td>89.8</td> </tr> </tbody> </table>						副作用発現時 (投与6ヶ月後)	血糖値 (mg/dL)	33	空腹時血糖値 (mg/dL)	14	インスリン (μIU/mL)	127.5	インスリン抗体濃度 (nU/mL)	≥5,000	インスリン抗体結合率 (%)	89.8
	副作用発現時 (投与6ヶ月後)															
血糖値 (mg/dL)	33															
空腹時血糖値 (mg/dL)	14															
インスリン (μIU/mL)	127.5															
インスリン抗体濃度 (nU/mL)	≥5,000															
インスリン抗体結合率 (%)	89.8															
<p>併用薬：不明</p> <p>企業報告</p>																

### 3 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン

販売名（会社名）	ロタリックス内用液（グラクソ・スミスクライン株式会社）
薬効分類等	ワクチン類
効能又は効果	ロタウイルスによる胃腸炎の予防

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

11. 副反応

11.1 重大な副反応

（新設）

アナフィラキシー

〈参 考〉

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

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538,560人

販売開始：平成23年11月

〔症例概要〕

No.	被接種者		1日接種量 接種期間	副反応				
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
1	女 1歳 未満	ロタウイルスによる胃腸炎の予防 (なし)	1.5mL (4週間以上の間隔を おいて2回 経口接種)	<p>アナフィラキシー反応 接種前の体温：37度3分 予診票での留意点（基礎疾患，アレルギー，最近1ヶ月以内のワクチン接種や病気，服薬中の薬，過去の副作用歴，発育状況等）はなし</p> <p>接種日 併用被疑ワクチンを接種後，本ワクチン（1回目）接種中に，身体の発疹，喘鳴が始まった。やや元気が無くなり，聴診上喘鳴を聴取。SpO2は94～97%と不安定だった。アナフィラキシーと考え病院に搬送した。病院の救急外来受診。来院時診察では，症状はピークを越え，皮疹もほぼ消失してきていた。2時間ほど経過を見て再燃がないことを確認して帰宅とした。</p>				
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>接種後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>酸素飽和度（%）</td> <td>94～97</td> </tr> </tbody> </table>						接種後	酸素飽和度（%）	94～97
	接種後							
酸素飽和度（%）	94～97							
<p>併用被疑ワクチン：乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体），沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体），組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来） 併用薬：なし</p>								