

# 2

## 重要な副作用等に関する情報

平成28年1月12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 アムロジピンベシル酸塩

|          |  |
|----------|--|
| 販売名（会社名） | ノルバスク錠2.5mg, 同錠5mg, 同錠10mg, 同OD錠2.5mg, 同OD錠5mg, 同OD錠10mg（ファイザー）、アムロジン錠2.5mg, 同錠5mg, 同錠10mg, 同OD錠2.5mg, 同OD錠5mg, 同OD錠10mg（大日本住友製薬）他 |
| 薬効分類等    | 血管拡張剤  |
| 効能又は効果   | 高血圧症, 狭心症  |

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)]

劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸：劇症肝炎, AST (GOT), ALT (GPT),  $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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。

無顆粒球症, 白血球減少, 血小板減少：無顆粒球症, 白血球減少, 血小板減少があらわれることがあるので、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。

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。

〈参 考〉

直近約3年7ヶ月（平成24年4月～平成27年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

劇症肝炎 1例（うち死亡1例）

無顆粒球症関連症例 1例（うち死亡0例）

横紋筋融解症関連症例 1例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその推定使用患者数：約447万人（平成26年4月～平成27年3月。先発医薬品企業による推計であり、配合剤、後発品使用患者数は含まず。）

販売開始：平成5年12月

症例の概要

| No. | 患者       |               | 1日投与量<br>投与期間 | 副作用   |
|-----|----------|---------------|---------------|---|
|     | 性・<br>年齢 | 使用理由<br>(合併症) |               | 経過及び処置  |
| 1   | 男<br>70代 | 高血圧<br>(便秘)   | 5 mg<br>25日間  | <p>劇症肝炎，薬疹</p> <p>投与約6年前 直腸癌（stageⅢa）のため低位前方切除術施行。その後，縫合不全で再手術。横行結腸ストーマ造設。</p> <p>投与約5年前 ストーマ閉鎖。</p> <p>投与85日前 癒着性イレウスにて入院。</p> <p>投与82日前 小腸切除術施行。</p> <p>投与55日前 便秘に対し，酸化マグネシウム，酪酸菌製剤，大建中湯を処方され，退院。</p> <p>投与18日前 便秘を主訴として本剤処方施設来院。血圧180-83mmHgで減塩指導にて経過観察。</p> <p>投与開始日 血圧178-94mmHgと高値を示したため，本剤投与開始。</p> <p>投与14日目 血圧132-80mmHg，変化なし（経過良好）。便がやわらかい以外に特に自覚症状もなく，特記すべき所見なし。本剤投与継続。</p> <p>投与20日目 首，両上肢，背部，両膝に3～10mm程度のそう痒をとともなう膨隆するじんま疹様の発疹あり。</p> <p>投与21日目 本剤処方施設受診。<br/>発疹の原因特定できないまま，グリチルリチン酸・グリシン・L-システイン塩酸塩配合注射剤20mL静注，並びにプレドニゾロン10mg×3/日（3日分）処方。</p> <p>投与23日目 発疹の程度が増強したが，原因特定できないままグリチルリチン酸・グリシン・L-システイン塩酸塩配合注射剤20mL静注，並びにベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤1錠×3/日（3日分）処方。<br/>採血を行い臨床検査所へ検査依頼。</p> <p>投与25日目<br/>(投与中止日) 朝，検査所より検査結果をFAXにて緊急受信。<br/>AST 2,750IU/L，ALT 724IU/Lより重症肝障害を疑い，同日処置実施施設へ紹介。<br/>処置実施施設入院（入院時所見：両前腕，腹部，腰背部にびまん性紅斑を認め，強い痒みをとともなう。肝障害とともに，PTが18.4%まで低下しており，急性肝炎重症型およびアムロジピンによる薬疹が疑われる。ウイルスマーカーは陰性。常用飲酒者）。<br/>これまでの内服薬をすべて中止し，プレドニゾロン30mg，グリチルリチン酸・グリシン・L-システイン塩酸塩配合注射剤40mL，メナテトレノン20mgの投与を行った。</p> <p>中止3日後 PTの改善得られず，同日より血漿交換開始。</p> <p>中止4日後 血漿交換実施。</p> <p>中止5日後 午後より意識レベル低下，脳症発現と診断。</p> <p>中止6日後 意識レベル改善なく昏睡となる。</p> <p>中止7日後 頭部CT異常なし，肝萎縮は進行。血漿交換+血液濾過透析開始。</p> <p>中止8日後 血漿交換+血液濾過透析行方が改善なし。</p> <p>中止9日後 血液濾過透析中に血圧が低下し，治療継続困難と判断。その後尿量も減少。</p> <p>中止11日後 呼吸停止，永眠。</p> |

臨床検査値

|                  | 投与<br>60日前 | 投与<br>23日目 | 投与<br>25日目 | 中止1日後<br>午前 | 中止1日後<br>午後 | 中止<br>2日後 | 中止<br>3日後 |
|------------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| AST (GOT) (IU/L) | 21         | 2,750      | 1,932      | 984         | 670         | 564       | 428       |
| ALT (GPT) (IU/L) | 21         | 724        | 1,076      | 925         | 801         | 845       | 888       |
| Al-P (IU/L)      | 218        | 420        | 565        | 416         | 371         | 421       | 520       |
| γ-GTP (IU/L)     | –          | 84         | 106        | 81          | 71          | 70        | 71        |
| LDH (IU/L)       | 166        | –          | 1,504      | 722         | 467         | 478       | 391       |
| BUN (mg/dL)      | 9.7        | 26.8       | 26.6       | 14.9        | –           | 8.3       | 6.0       |
| クレアチニン (mg/dL)   | 0.50       | 0.66       | 0.71       | 0.55        | –           | 0.49      | 0.45      |
| PT (%)           | –          | –          | 18.4       | 19.0        | 16.4        | 17.4      | 16.6      |
| PT (秒)           | –          | –          | 33.5       | 32.6        | 36.6        | 34.9      | 36.2      |
| PT-INR           | –          | –          | 2.85       | 2.78        | 3.10        | 2.96      | 3.06      |

|                  | 中止<br>4日後 | 中止<br>5日後 | 中止<br>6日後 | 中止7日後<br>午前 | 中止7日後<br>午後 | 中止<br>8日後 | 中止<br>9日後 |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|-----------|-----------|
| AST (GOT) (IU/L) | 228       | 179       | 186       | 81          | 53          | 49        | 75        |
| ALT (GPT) (IU/L) | 441       | 318       | 483       | 374         | 125         | 113       | 121       |
| Al-P (IU/L)      | 387       | 344       | 506       | 412         | 264         | 199       | 214       |
| γ-GTP (IU/L)     | 50        | 37        | 55        | 51          | 30          | 29        | 29        |
| LDH (IU/L)       | 371       | 332       | 444       | 389         | 344         | 343       | 377       |
| BUN (mg/dL)      | 6.8       | 6.8       | 11.1      | 17.5        | 7.2         | 15.4      | 12.1      |
| クレアチニン (mg/dL)   | 0.51      | 0.46      | 0.54      | 0.66        | 0.36        | 0.67      | 0.48      |
| PT (%)           | 30.4      | 27.7      | 17.4      | 15.1        | 41.9        | 10.9      | 16.0      |
| PT (秒)           | 22.8      | 24.6      | 34.3      | 37.9        | 18.2        | 48.1      | 36.7      |
| PT-INR           | 1.98      | 2.06      | 2.84      | 3.12        | 1.55        | 3.90      | 3.00      |

併用薬：センノシド，酸化マグネシウム，酪酸菌製剤，大建中湯

## 2 イトラコナゾール

|          |  |
|----------|--|
| 販売名（会社名） | ①イトリゾールカプセル50（ヤンセンファーマ）他<br>②イトリゾール内用液1%（ヤンセンファーマ）<br>③イトリゾール注1%（ヤンセンファーマ）   |
| 薬効分類等    | その他の化学療法剤  |
| 効能又は効果   | <p>①&lt;適応菌種&gt;<br/>皮膚糸状菌（トリコフィトン属，ミクロスポルム属，エピデルモフィトン属），カンジダ属，マラセチア属，アスペルギルス属，クリプトコックス属，スポロトリックス属，ホンセカエア属</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●内臓真菌症（深在性真菌症）<br/>真菌血症，呼吸器真菌症，消化器真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎</li> <li>●深在性皮膚真菌症<br/>スポロトリコーシス，クロモミコーシス</li> <li>●表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）<br/>白癬：体部白癬，股部白癬，手白癬，足白癬，頭部白癬，ケルスス禿瘡，白癬性毛瘡<br/>カンジダ症：口腔カンジダ症，皮膚カンジダ症，爪カンジダ症，カンジダ性爪囲爪炎，カンジダ性毛瘡，慢性皮膚粘膜カンジダ症<br/>癬風，マラセチア毛包炎</li> <li>●爪白癬</li> </ul> <p>②1. 真菌感染症<br/>&lt;適応菌種&gt;<br/>アスペルギルス属，カンジダ属，クリプトコックス属，プラストミセス属，ヒストプラスマ属</p> <p>&lt;適応症&gt;<br/>真菌血症，呼吸器真菌症，消化器真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎，口腔咽頭カンジダ症，食道カンジダ症，プラストミセス症，ヒストプラスマ症</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症<br/>3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</p> <p>③1. 真菌感染症<br/>&lt;適応菌種&gt;<br/>アスペルギルス属，カンジダ属，クリプトコックス属，プラストミセス属，ヒストプラスマ属</p> <p>&lt;適応症&gt;<br/>真菌血症，呼吸器真菌症，消化器真菌症，尿路真菌症，真菌髄膜炎，食道カンジダ症，プラストミセス症，ヒストプラスマ症</p> <p>2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症</p> |

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

|                   |  |
|-------------------|--|
| [副作用<br>(重大な副作用)] | <u>間質性肺炎</u> : 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。 |
| 〈参 考〉             | 直近約5年7ヶ月（平成22年4月～平成27年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。<br>間質性肺炎関連症例 2例*（うち死亡0例）<br>*うち1例は承認用法・用量外の症例                          |

企業が推計したおおよその推定使用患者数：

- ①約5.2万人（平成26年6月～平成27年5月。先発医薬品企業による推計であり、後発品使用患者数は含まず。）
- ②約2.5万人（平成26年6月～平成27年5月）
- ③約550人（平成26年6月～平成27年5月）

販売開始：①平成5年8月

②平成18年9月

③平成18年12月

症例の概要

| No. | 患者       |                                | 1日投与量<br>投与期間   | 副作用   |
|-----|----------|--------------------------------|---|---|
|     | 性・年齢     | 使用理由<br>(合併症)                  |   | 経過及び処置  |
| 1   | 男<br>60代 | アスペルギ<br>ローマ<br>(季節性ア<br>レルギー) | 注射剤<br>400mg<br>2日間<br>↓<br>注射剤<br>200mg<br>12日間<br>↓<br>カプセル<br>200mg<br>9日間 | <p>急性肺障害<br/>非定型マイコバクテリア感染の既往歴あり。</p> <p>投与開始日 アスペルギローマに対し本剤（注射剤）400mg/日にて点滴静注開始。</p> <p>投与3日目 本剤（注射剤）200mg/日へ減量。</p> <p>投与15日目 本剤（カプセル剤）200mg/日に切り替え。</p> <p>投与23日目 急性肺障害が発現。呼吸困難，倦怠感を訴え来院。<br/>(発現日/<br/>投与中止日) SpO<sub>2</sub>：91%（ルームエアー），CRP：16.1<br/>左肺にスリガラス様陰影を認めたため入院。パニペネム・ベ<br/>タミブロン点滴開始。胸部CTでも左肺全体にわたるスリガ<br/>ラス陰影を認める。</p> <p>中止4日後 入院時より38℃台の発熱が続き，SpO<sub>2</sub> 91%から5LのO<sub>2</sub>吸入<br/>にて94%で経過。胸部X-P，CRP共に改善が見られないため<br/>パニペネム・ベタミブロン点滴からメチルプレドニゾロンコ<br/>ハク酸エステルナトリウム点滴に変更。</p> <p>中止6日後 発熱はおさまるがSpO<sub>2</sub> 83%からオキシマイザー5L吸入にて<br/>94%で経過。CRP 8.0まで下がるも胸部X-Pは改善が見られず。<br/>メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム点滴から<br/>プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの点滴に変更。</p> <p>中止8日後 胸部X-P改善し，CRP：2.7。</p> <p>中止11日後 胸部X-P上，陰影ほぼ消失。CRP：1.7<br/>SpO<sub>2</sub> 95%から99%（O<sub>2</sub> 1Lカニューラにて）で経過。</p> <p>中止14日後 プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム点滴から内服に<br/>変更。</p> <p>中止15日後 CRP：0.1，SpO<sub>2</sub> 95%から99%（ルームエアーにて）で経過。<br/>急性肺障害回復。</p> |

臨床検査値

| 臨床検査        | 投与<br>2日前 | 投与<br>1日前 | 投与<br>開始日 | 投与<br>6日目 | 投与<br>7日目 | 投与<br>13日目 | 投与<br>15日目 | 投与<br>16日目 | 投与23日目<br>(発現日/<br>投与中止日) | 中止<br>4日後 | 中止<br>6日後 | 中止<br>8日後 | 中止<br>11日後 | 中止<br>15日後 |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|---------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| Temp (℃)    | -         | 36.9      | 36.4      | -         | 36.5      | 36.5       | 36.4       | 36.4       | 37.4                      | -         | -         | -         | -          | -          |
| WBC (/μL)   | 5,060     | -         | -         | 3,650     | -         | 4,870      | -          | -          | 7,010                     | 6,460     | -         | -         | -          | -          |
| CRP (mg/dL) | -         | -         | -         | -         | -         | -          | -          | -          | 16.1                      | -         | 8.0       | 2.7       | 1.7        | 0.1        |

併用薬：カルボシステイン，デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物，レバミピド，桜皮エキス・コデ  
インリン酸塩水和物

症例の概要

| No. | 患者       |  | 1日投与量<br>投与期間 | 副作用  |
|-----|----------|--|---------------|--|
|     | 性・<br>年齢 | 使用理由<br>(合併症)                          |               | 経過及び処置   |
| 2   | 男<br>60代 | 気管支肺アスペルギルス症<br>(肺気腫,<br>慢性閉塞性<br>肺疾患) | 800mg<br>23日間 | <p><b>薬剤性肺障害</b><br/>アレルギー歴：無<br/>原疾患，有害事象に関連する家族歴：無<br/>本剤投与開始前に使用した薬剤の有害事象歴：無<br/>喫煙歴：有（40本/日）</p> <p>投与2日前 X線にて原疾患（気管支肺アスペルギルス症）の所見のみ。<br/>投与開始日 気管支肺アスペルギルス症に対し本剤（内用液）400mgを1日2回の投与開始。</p> <p>日付不明 嚥下はできているが，服用時違和感あり。<br/>投与2日目 患者が食欲不振を訴えたが，本剤での治療を継続。味覚に敏感で，オレンジジュースと混ぜたりしたが，苦味を強く訴えていた。</p> <p>投与22日目 徐々に肺の画像所見悪化。吸入酸素2Lから4Lに増量。<br/>(発現日) 薬剤性肺障害発現。<br/>薬剤性肺障害の臨床症状：咳嗽，胸水増悪，酸素必要量増加</p> <p>投与23日目 レントゲンから影が多発的に広がり，本剤による薬剤性肺障害を疑い，本剤投与中止。<br/>(投与中止日) 胸部X線異常所見：分布（両側性），陰影（浸潤影）<br/>体温：38.1℃，WBC：6,170，CRP：4.8，SP-D：9.5</p> <p>中止6日後 画像検査実施。CTにおいても多発的な広がりがみられたが，自覚症状は改善傾向。<br/>CT異常所見：分布（多発性），陰影（浸潤影，スリガラス影）<br/>画像検査にて肺障害は少し回復し，吸入酸素の投与量も徐々に減っている。</p> <p>中止7日後 苦味，食欲不振が回復<br/>中止41日後 画像でも回復を確認。体温：36.7℃<br/>薬剤性肺障害の回復<br/>本剤再投与：無</p> |

臨床検査値

| 臨床検査         | 投与<br>2日前 | 投与<br>13日目 | 投与<br>16日目 | 投与22日目<br>(発現日) | 投与23日目<br>(投与中止日) | 中止<br>11日後 | 中止<br>41日後 |
|--------------|-----------|------------|------------|-----------------|-------------------|------------|------------|
| CRP (mg/dL)  | -         | 2.5        | 2.8        | -               | 4.8               | 2.8        | -          |
| WBC (/μL)    | -         | 5,410      | 5,540      | -               | 6,170             | 8,460      | -          |
| Temp (℃)     | 37.0      | -          | -          | 37.2            | 38.1              | -          | 36.7       |
| SP-D (ng/mL) | -         | -          | -          | -               | 9.5               | -          | -          |

併用薬：トラセミド，インダカテロールマレイン酸塩，カルボシステイン，カスポファンギン酢酸塩

本剤（内用液）の承認された用法・用量は，1日20mL（イトラコナゾールとして200mg）であり，1回量の最大は20mL，1日量の最大は40mLです。