

3

重要な副作用等に関する情報

平成28年8月4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 オランザピン

販売名（会社名）	①ジプレキサ錠2.5mg, 同錠5mg, 同錠10mg, 同ザイデイス錠2.5mg, 同ザイデイス錠5mg, 同ザイデイス錠10mg, 同細粒1%（日本イーライリリー）他 ②ジプレキサ筋注用10mg（日本イーライリリー）
薬効分類等	精神神経用剤
効能又は効果	①統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善 ②統合失調症における精神運動興奮

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)]

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ので, 観察を十分に行い, このような症状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。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。

〈参 考〉

直近約3年2ヶ月(平成25年4月~平成28年6月)の副作用報告であって, 因果関係が否定できないもの。

薬剤性過敏症症候群関連症例 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: 約73万人

販売開始: 平成13年6月

オランザピン 症例の概要

No.	患者		1日投与量	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 10代	行為及び 情緒の混合性 障害 (喘息, イラ イラ感)	2.5mg 37日間	<p>薬剤性過敏症症候群</p> <p>投与開始14日前 イライラ感に対し, リスペリドン 1 mg/日投与開始。</p> <p>投与開始日 行為及び情緒の混合性障害に対し本剤2.5mg, カルバマゼピン400mg, 及びプロチゾラム0.25mg投与開始。</p> <p>投与30日後 38℃台の発熱と下痢が発現。発熱, 感冒症状の治療として, 非ピリン系感冒剤, アセトアミノフェン, ロキソプロフェンナトリウム水和物を投与し経過観察。</p> <p>投与34日後 (発現日) 40℃台の発熱と体幹部を中心とする紅斑が急激に出現。肝機能異常, 好酸球上昇(数値不明)を認める。カルバマゼピン, プロチゾラム, 非ピリン系感冒剤, アセトアミノフェン及びロキソプロフェンナトリウム水和物の投与中止。</p> <p>投与36日後 当院皮膚科を紹介。</p> <p>投与38日後 (投与中止日) 上肢の皮疹は前腕に拡大, 体幹, 下肢に播種状に紅斑を認める。口腔内, 硬口蓋, 咽頭, 頬粘膜の発赤あり。硬口蓋は点状出血あり。眼球結膜充血なし。プレドニゾン内服開始。40℃台の発熱が持続しており熱源精査のためコンピュータ断層撮影法(CT)施行。胆嚢壁の肥厚を認め, 消化器内科へコンサルタント。入院。肝酵素の上昇は著明でないため経過観察。本剤投与中止。</p> <p>中止5日後 プレドニゾン1.0mg/kg/日に増量。</p> <p>中止6日後 皮疹は改善傾向。HHV-6IgGの再活性化に当てはまらず, 非典型的薬剤性過敏症症候群と判断。リスペリドン投与中止。</p> <p>中止8日後 皮膚生検実施。臨床診断: 中毒疹, 所見: 表皮に明らかな異型はみられず, 表皮基底層に液状変性を認める。真皮上層の小血管及び付属器周囲にはリンパ球主体の炎症細胞浸潤, 赤血球の漏出を伴っている。好酸球浸潤がやや目立つ。臨床診断に矛盾しない所見。悪性所見はなし。HHV-6IGG (FA) 160倍。</p> <p>中止11日後 特異的IgE測定を実施。ネコヒセツ, オオアワガエリ, カモガヤ, スギ, ヒノキにアレルギーあり。</p> <p>中止31日後 DLST検査(全て陰性) 判定基準 S.I.180%以下: 陰性, 181%以上: 陽性 カルバマゼピン(測定値: 2,038cpm, S.I.: 171%) オランザピン(測定値: 1,950cpm, S.I.: 164%) 非ピリン系感冒剤(測定値: 989cpm, S.I.: 83%) ロキソプロフェンナトリウム水和物(測定値: 2,076cpm, S.I.: 174%) アセトアミノフェン(測定値: 1,112cpm, S.I.: 93%) プロチゾラム(測定値: 1,490cpm, S.I.: 125%) リスペリドン(測定値: 1,145cpm, S.I.: 96%) コントロール(測定値: 1,187cpm)</p> <p>中止32日後 下肢の紅色結節は残存, 枯れている部分もあり改善傾向。退院。</p> <p>中止46日後 外来受診。皮疹再燃なし。</p>

臨床検査値

検査項目名/測定日	投与 34日後 発現日	中止日	中止 3日後	中止 4日後	中止 6日後	中止 8日後	中止 31日後	中止 46日後
白血球数 (/μL)		10,950	15,810	20,010	32,850	23,090	10,210	6,560
好中球 (%)							65.4	
リンパ球 (%)		18.0	22.0	30.0	18.0	16.0	25.1	
異型リンパ球 (%)		10.0	11.0	2.0	5.5	5.0		
単球 (%)		7.0	7.0	4.0	3.5	4.5	6.1	
好酸球 (%)	上昇	17.0	27.0	27.0	21.5	11.5	2.9	
好塩基球 (%)		1.0	1.0	0.0	0.5	0.5	0.5	
総ビリルビン (mg/dL)		0.62	0.46	0.47	0.53	0.44	1.89	2.19
直接ビリルビン (mg/dL)			0.10	0.10	0.09	0.07	0.20	0.27
AST/GOT (IU/L)	39	52	55	39	23	21	14	17
ALT/GPT (IU/L)	58	62	102	97	80	64	33	20
LDH (IU/L)		478	477	523	742	647	226	191
ALP (IU/L)		437	405	382	353	338	204	195
γ-GTP (IU/L)		217	188	163	124	105	47	24
CRP (mg/dL)	6.01	6.1	1.4	1.4	1.1	0.3	0.0	0.0
EBV EBNA (FA) 正常範囲 (10未満)		10未満						
EBV VCA IgM (FA) 正常範囲 (10未満)		10未満						
CMV IgG (EIA) 正常範囲 (2.0未満)		0.3 (-)						
CMV IgM (EIA) 正常範囲 (0.8未満)		0.33 (-)						
HHV-6 IgG (FA) 正常範囲 (10未満)						160	160	
HHV6 DNA定量						2.0×10*1 以下		
ANA定量 基準値 (40未満)		- /40未満						
抗ミトコンドリア 基準値 (20未満)		- /20未満						
4型コラーゲン 正常範囲 (150ng/mL以下)		123						

併用薬: カルバマゼピン, プロチプラム, リスペリドン, 非ピリン系感冒剤, アセトアミノフェン, ロキソプロフェンナトリウム水和物

2 アゾセミド

販売名（会社名）	ダイアート錠30mg, 同錠60mg（三和化学研究所）他
薬効分類等	利尿剤
効能又は効果	心性浮腫（うっ血性心不全）、腎性浮腫、肝性浮腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症、白血球減少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。

〈参 考〉 直近約3年2ヶ月（平成25年4月～平成28年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

無顆粒球症、白血球減少症関連症例 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47万人

販売開始：昭和62年7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 90代	慢性腎不全 (慢性腎不全による体液貯留、気管支喘息、鉄欠乏性貧血、腎性貧血、低Ca血症、低K血症)	60mg 6日間	無顆粒球症 投与20日前 投与2日前 投与開始日 投与4日目 投与6日目 (投与中止日) 中止2日後 中止3日後	呼吸困難を主訴に入院。肺炎の治療のため、パニペネム・ベタミプロン注の投与開始。末期慢性腎不全であるが、透析せずに補液、ESA（赤血球造血刺激因子製剤）、鉄剤で治療。細菌性肺炎の疑い。胸部CT検査で、肺炎軽快を確認。慢性腎不全に伴う体液貯留の改善目的に本剤の投与開始。WBC 5,200/mm ³ （好中球3,556/mm ³ ）。 WBC 1,700/mm ³ （好中球736/mm ³ ）に低下。 無顆粒球症が発現。WBC 700/mm ³ （好中球81/mm ³ ）。本剤の投与を中止。レノグラスチム（遺伝子組換え）100mgを3日間投与。また、感染症予防のため、パニペネム・ベタミプロン0.5g/日、ポビドンヨード、アムホテリシンBシロップを投与。 無顆粒球症は回復。WBC 2,200/mm ³ （好中球1,397/mm ³ ）。 WBC 5,800/mm ³ （好中球4,506/mm ³ ）まで回復。

臨床検査値

検査項目名	投与 20日前	投与 7日前	投与 4日前	投与 開始日	投与 4日目	投与6日目 (投与中止日)	中止 2日後	中止 3日後	中止 5日後	中止 11日後
白血球 (/mm ³)	12,200	8,100	7,000	5,200	1,700	700	2,200	5,800	5,500	8,000
ヘモグロビン (g/dL)	8.9	-	9.7	9.2	8.7	8.8	9.2	8.6	9.5	8.2
血小板数 (/mm ³)	-	-	168,000	142,000	192,000	242,000	230,000	243,000	242,000	259,000
好中球 (/mm ³)	-	-	5,817	3,556	736	81	1,397	4,506	4,136	6,528
好中球 (%)	-	-	83.1	68.4	43.3	11.7	63.5	77.7	75.2	81.6
リンパ球 (%)	-	-	8.6	20.0	38.6	53.6	21.4	11.1	13.2	13.6
単球 (%)	-	-	2.3	6.0	15.7	33.3	14.3	10.8	11.0	4.5
好酸球 (%)	-	-	5.7	5.2	1.8	0.0	0.4	0.2	0.4	0.1
好塩基球 (%)	-	-	0.3	0.4	0.6	1.4	0.4	0.2	0.2	0.2
CRP (mg/dL)	17.89	6.71	-	4.23	2.29	-	3.89	-	1.49	0.14

併用薬：ツロブテロール、パニペネム・ベタミプロン、アルファカルシドール、フマル酸第一鉄、エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）