

2

重要な副作用等に関する情報

平成19年4月19日及び4月27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 ガドジアミド水和物

販売名（会社名）	オムニスキャン，同シリンジ（第一三共）
薬効分類等	その他の診断用薬
効能効果	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影。 ○脳・脊髄造影 ○躯幹部・四肢造影

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔原則禁忌〕

重篤な腎障害のある患者〔腎性全身性線維症を起こすことがある。また、本剤の主たる排泄経路は腎臓であり、腎機能低下患者では、排泄遅延から急性腎不全等の症状が悪化するおそれがある。〕

〔副作用 （重大な副作用）〕

腎性全身性線維症（Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF）：重篤な腎障害のある患者において、腎性全身性線維症があらわれることがあるので、投与後も観察を十分に行い、皮膚のそう痒、腫脹、硬化、関節の硬直、筋力低下等の異常の発生には十分留意すること。

- 〈参 考〉 直近約3年間（平成16年4月1日～平成19年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
- ・腎性全身性線維症：1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50万人（平成18年4月～平成19年3月）
販売開始：平成8年6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	男 20代	MRI造影検査 (慢性腎不全, 脊髄馬尾神経 鞘腫術後, て んかん, C型 肝炎, 甲状腺 乳頭癌, 心房 細動, 被嚢性 腹膜硬化症)	10mL 1 回	腎性全身性線維症 腹膜透析施行患者, 甲状腺機能は正常, C型肝炎はPCRでウイルス陰性維持を確認。 投 与 日 本剤10mL静脈投与。 投与 6 日後 前腕を中心に発赤, そう痒感, 膨隆疹出現。 投与17日後 下腿にも拡大し, その後, 四肢に著しい硬化が進行。 被嚢性腹膜硬化症のため, 腹膜透析から血液透析に変更。 関節可動域制限, 歩行困難。 投与約30日後 アルプロスタジルアルファデクス軟膏塗布開始。 投与49日後 被嚢性腹膜硬化症に対し, メチルプレドニゾロンパルス療法 (500mg/日) 施行 (投与65日後まで)。 投与63日後 被嚢性腹膜硬化症に対し, プレドニゾロン40mgから60mg/日に増量。 投与66日後 上肢の皮膚所見は一部に改善傾向を認めたが, 下肢は関節可動域制限, 歩行困難は継続。 皮膚表面は木のように硬化し痂皮状になっている (面積は若干縮小しているが, 2/3〜3/4は残存)。 間欠的に皮膚の強い疼痛を訴える。

臨床検査値

	投与日	投与 6 日後	投与13日後	投与73日後
血中クレアチニン (mg/dL)	9.8	10.1	10.3	6.4
BUN (mg/dL)	79	100	95	37
白血球数 (/mm ³)	16610	16170	9670	28560
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	423	403	354	241
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	32	18.6	14.3	10.9
AST (GOT) (IU/L)	11	5	15	15
ALT (GPT) (IU/L)	51	24	85	24
γ-GTP (IU/L)	25	—	—	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	—	—	—
CRP (mg/dL)	0.1	0.3	0.1	0.6

併用薬：リシノプリル, クロナゼパム, パンコール・B₂・B₆・ニコチン酸アミド配合剤, アルファカルシドール, ベシル酸アムロジピン, 硫酸鉄, プレドニゾロン, ファモチジン

2 カベルゴリン

販売名 (会社名)	カバサル錠0.25mg, 同錠1.0mg (ファイザー)
薬 効 分 類 等	抗パーキンソン剤
効 能 効 果	パーキンソン病 乳汁漏出症 高プロラクチン血性排卵障害 高プロラクチン血性下垂体腺腫 (外科的処置を必要としない場合に限る) 産褥性乳汁分泌抑制

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔禁 忌〕

心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

〔効能又は効果に関連する使用上の注意〕

パーキンソン病治療において、非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。〔「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

〔重要な基本的注意〕

非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。〔「副作用」の項参照〕
本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。

- 1) 本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。
- 2) 本剤投与中は、投与開始後3～6ヵ月以内に、それ以降は少なくとも6～12ヵ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察（聴診等の身体所見、胸部X線、CT等）を定期的に行うこと。〔「副作用」の項参照〕

間質性肺炎、胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心嚢液貯留、後腹膜線維症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、患者に対し、本剤の投与中に発熱、咳嗽、胸痛、息切れ、呼吸困難等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに連絡するよう指導すること。〔「副作用」の項参照〕

〔副作用（重大な副作用）〕

胸膜炎、胸水、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎、心嚢液貯留：胸膜炎、胸水、心嚢液貯留があらわれることがある。また、本剤の長期投与又はドパミン受容体刺激作用を有する麦角製剤の治療歴のある患者に本剤を投与した場合、胸膜線維症、肺線維症、心膜炎があらわれることがある。本剤の投与中に胸痛、浮腫、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査を実施し、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。

心臓弁膜症：十分な観察（聴診等の身体所見、胸部X線、CT等）を定期的に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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。

後腹膜線維症：後腹膜線維症が報告されているので、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年間（平成16年4月1日～平成19年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・胸膜炎：2例（うち死亡0例）
- ・心嚢液貯留：1例（うち死亡0例）
- ・心臓弁膜症：7例（うち死亡0例）
- ・後腹膜線維症：1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7万人（平成18年）

販売開始：平成11年8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	男 70代	パーキンソン病 (高血圧, 胆石症)	2mg 910日間	胸膜炎 既往歴：舌の悪性新生物, 胃癌 投与開始日 パーキンソン病に対し, 本剤の投与を開始した。 投与約780日目 左胸痛が出現した。 投与786日目 胸部レントゲン写真で左胸水を認めた。胸水穿刺を実施した。胸水外観は血性で, 比重1.030, リバルタ (+), 細胞数2500, LDH499IU/L, 蛋白4.2g/dL, 糖74.4mg/dL, アデノシンデアミナーゼ33.1IU/Lであった。 投与793日目 胸水ドレナージを実施した。投与786日目及び投与793日目の胸水において悪性細胞はなく, 好酸球の増加があった。グラム染色は陰性であった。胸水外観は血性で, 比重1.025, リバルタ (+), 細胞数1825, LDH687IU/L, 蛋白3.5g/dL, 糖69.2mg/dL, アデノシンデアミナーゼ27.2IU/Lであった。 投与910日目 (投与中止日) 再び胸水ドレナージを実施した (LDH261IU/L, 蛋白3.1g/dL, 糖80.9mg/dL)。息切れ, 呼吸困難感があった。本剤による胸膜炎を考え本剤を中止した。 中止27日後 CT (肺) では, 胸水は減少傾向で, 胸痛は消失した。呼吸困難感, 息切れは軽減した。 中止42日後 自覚症状の軽減とともにCT上, 単純写真上の胸水は減少傾向にあり, 胸水ドレナージを行う必要はなくなった。
併用薬：塩酸セレギリン, レボドパ・カルビドパ, ウルソデオキシコール酸, アテノロール, ベシル酸アムロジピン				

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	パーキンソン病 (便秘)	0.25mg 7日間 ↓ 0.5mg 21日間 ↓ 1mg 14日間 ↓ 2mg 82日間	心嚢液貯留 既往歴：胆石症, 胆嚢切除 投与開始日 本剤0.25mgを投与開始した。 投与8日目 本剤を0.5mgに増量した。 投与29日目 本剤を1mgに増量した。 投与43日目 本剤を2mgに増量した。 投与115日目 労作時の息切れがあり, 両側胸水を認めた。 投与125日目 (投与中止日) 原因精査のため入院した。副作用を疑い本剤の投与を中止した。 中止1日後 心エコー上は心嚢液を認めたが, 心機能はほぼ正常であった。 中止9日後 聴診では異常なし, CTにて両側胸水を認めた。軽度の労作時呼吸困難を認めた。 中止17日後 胸部X線にて両側胸水あり。胸水量不変のため利尿剤 (スピロノラクトン50mg/日) を開始した。 中止23日後 CT上, 胸水はやや減少し, 心嚢液も減少した。 中止24日後 軽快した。 中止26日後 退院した。
併用薬：なし				

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	女 60代	パーキンソン 病 (睡眠時無呼 吸症候群，高 コレステロー ル血症)	4mg 1554日間	心臓弁膜症（疑） 投与1386日前 施行した心エコー検査において弁膜症の所見はみられなかった。 投与開始日 本剤4mgの投与を開始した。 投与1386日目 血圧169/87mmHg（以前に比べて高値であった）。 投与1464日目 息切れが出現した。聴診所見上，心雑音があった。 投与1522日目 左心室の機能正常。壁運動正常。 軽度の三尖弁逆流，右室収縮期圧≒35mmHgと三尖弁逆流からすると収縮期肺動脈圧軽度上昇。 投与1527日目 心エコーの結果，大動脈弁閉鎖不全が判明した。本剤の漸減を開始した。 投与1549日目 ドブラ/断層Mモード 左心室壁から心室中隔にかけての壁運動低下，心筋壁厚の減少なし。 収縮率（参考値：58～89％）：55％，46％ 大動脈弁逆流：中程度，僧帽弁逆流：軽度，三尖弁逆流：軽度，右室収縮期圧31mmHg，肺動脈弁逆流：Ⅰ度 三尖弁の右冠尖と無冠尖に石灰化を認めた。三尖弁逆流を認めたが，その逆流ジェットの幅は0.48cmであった。 左心室の前側から心室中隔にかけて心臓壁の動きが低下している所見を認めた。 投与1554日目（投与中止日） 心エコー再検査の結果，大動脈閉鎖不全を認めた。本剤を中止した。	
併用薬：レボドパ・塩酸ベンセラジド，塩酸アマンタジン，塩酸セレギリン，アトルバスタチンカルシウム水和物，メシル酸ペルゴリド					

③ メシル酸ペルゴリド

販売名（会社名）	ベルマックス錠50 μ g，同錠250 μ g（日本イーライリリー） ベセラール錠50 μ g，同錠250 μ g（大洋薬品工業） ペルゴリド錠50 μ g「サワイ」，同錠250 μ g「サワイ」（メディサ新薬） ペルゴリン顆粒0.025%（ダイト） メシル酸ペルゴリド錠50 μ g「アメル」，同錠250 μ g「アメル」（共和薬品工業） メシル酸ペルゴリド錠50 μ g「メルク」，同錠250 μ g「メルク」（メルク製薬）
薬効分類等	抗パーキンソン剤
効能効果	パーキンソン病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔禁忌〕

心エコー検査により，心臓弁尖肥厚，心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕

〔効能又は効果に関連する使用上の注意〕

非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。〔「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

[重要な基本的注意]

非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。〔「副作用」の項参照〕
本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。

1) 本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。

2) 本剤投与中は、投与開始後3～6ヵ月以内に、それ以降は少なくとも6～12ヵ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察（聴診等の身体所見、胸部X線、CT等）を定期的に行うこと。〔「副作用」の項参照〕

線維症があらわれることがあるので、本剤投与中は十分な観察（身体所見、X線、心エコー、CT等）を適宜行うことが望ましい。〔「副作用」の項参照〕

[副作用
(重大な副作用)]

心臓弁膜症：十分な観察（聴診等の身体所見、胸部X線、CT等）を定期的に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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年間（平成16年4月1日～平成19年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・心臓弁膜症：4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3万人（平成18年）

販売開始：平成6年8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	男 60代	パーキンソン病〔軽症〕 (高血圧、高脂血症)	250 μ g 約1ヵ月間 ↓ 1000 μ g 約6ヵ月間 ↓ 750 μ g 約15ヵ月間 ↓ 1000 μ g 約1ヵ月間 ↓ 1250 μ g 約3ヵ月間 ↓ 1000 μ g 約5ヵ月間	心弁膜疾患 投与4年前 投与開始日 投与約1年後 投与約2年後 投与約2年2ヵ月後 投与約2年5ヵ月後 投与約2年6ヵ月後 投与約2年7ヵ月後 投与約2年8ヵ月後	パーキンソン症候群発症。 250 μ gにて本剤投与開始。 (250～1250 μ g/日にて投与されていた。) カベルゴリン1mg/日を追加。 その後カベルゴリン4mg/日まで増量。 本剤1250 μ g投与中、動悸を自覚。 呼吸困難出現。本剤1000 μ gに減量。 呼吸困難増悪。心不全にて入院。心房細動を認める。 心エコーにて軽度の僧帽弁逆流を認めたが、三尖弁逆流は認めず。 軽快、退院。 動悸を自覚し意識消失。原因精査のため入院。 本剤750 μ gに減量。 退院。退院時体重73kg。 外来受診時、体重増加(75kg)を認め、フロセミド増量。 3日後(確認日)、体重76kgとなり、下肢の浮腫が出現。

		↓ 750 μg 約 1 ヶ月間 ↓ 450 μg 3 日間 ↓ 300 μg 3 日間 ↓ 150 μg 3 日間 ↓ 100 μg 3 日間	投与約2年9ヵ月後 (投与中止日)	レントゲン上、右胸水を認め、心不全にて再入院。入院後、利尿薬増量するも利尿が不良であり、心エコー施行。左室拡張末期径50mm程度であるが、僧帽弁逆流強く、僧帽弁後尖に可動制限を認めた。エコー像から腱索の機能不全と考えられた。本剤漸減。 本剤及びカベルゴリンの投与中止。経食道エコーでは、僧帽弁の可動性は若干改善傾向にあると思われた。しかし、その後の心エコー（経胸壁）では明らかな改善傾向は認められなかった。
併用薬：カベルゴリン、レボドパ・塩酸ベンセラジド、塩酸アマンタジン、メシル酸プロモクリプチン、塩酸セレギリン、フロセミド、メチルジゴキシン、ワルファリンカリウム、スピロノラクトン、酸化マグネシウム				

4 リスペリドン

販売名（会社名）	リスパダール細粒1%, 同錠1mg, 同錠2mg, 同錠3mg, 同内用液1mg/mL（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	精神神経用剤
効能効果	統合失調症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔重要な基本的注意〕	本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 本剤の投与に際し、あらかじめ上記の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
〔副作用（重大な副作用）〕	高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製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16年4月1日～平成19年3月8日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数 ・糖尿病性ケトアシドーシス：3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41万7000人（平成18年度） 販売開始：平成8年6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 40代	統合失調症 (糖尿病, パ セドウ病)	3mg 127日間	糖尿病性ケトアシドーシス 投与約1年前 マレイン酸レボメプロマジン, 塩酸チアプリドにて加療 されていた。同時期より口渇, コーラ, コーヒー等の 1.5L/日位の多飲水あり。3 ヶ月に1 回の外来採血にて, 随時血糖は90~130mg/dLで耐糖能障害は指摘されてい なかった。姉に糖尿病とパセドウ病の家族歴あり。 投与開始日 幻聴, 被害関係妄想の訴えに伴い, 塩酸チアプリドから 本剤に変更された。 投与85日目 随時血糖293mg/dL, 尿糖 (2 +) と初めて高血糖を指 摘された。 投与127日目 (投与中止日) 食思不振出現。全薬剤投与中止。 中止3日後 ほぼ寝たきりとなった。 中止5日後 呼名に反応しなくなった。ER受診して, JCS300, 血糖 926mg/dL, BGA (pH7.14, AG34 μg/mL, BE - 24mEq/L), 尿ケトン体 (2 +) で糖尿病性ケトアシド ーシスによる昏睡, 脱水, 感染症 (CRP12.96mg/dL) と して, 入院となった。インスリン, 補液などにより加療 された。その後, 抗GAD抗体45500, インスリン正常下 限値であり, I 型DM (SPIDDM) と診断された。TSH レセプター抗体陽性30.4%のため, パセドウ病と診断さ れた。DM, パセドウ病, 腹部の尋常性白斑より, 自己 免疫性多腺性症候群3型 (PGA) と診断された。 中止1ヵ月後 インスリン自己注射を指導され, 退院した。回復。	
臨床検査値					
			投与開始日	投与85日目	中止5日後
血糖 (mg/dL)			138	293	926
併用薬: マレイン酸レボメプロマジン, 塩酸トリヘキシフェニジル, 塩酸ビペリデン, ジアゼパム, タカ ジアスターゼ・生薬配合剤, 酸化マグネシウム, プロトボルフィリンナトリウム					