

# 2

## 重要な副作用等に関する情報

平成22年2月16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 ボルテゾミブ

販売名（会社名）	ベルケイド注射用3mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)] 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）があらわれることがあるので、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。

可逆性後白質脳症症候群：可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣，血圧上昇，頭痛，意識障害，錯乱，視覚障害等）があらわれることがあるので、可逆性後白質脳症症候群が疑わ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18年12月1日～平成21年12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

- ・皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死症：0例（うち死亡0例）
- ・可逆性後白質脳症症候群：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1470人（平成21年1月～12月）  
販売開始：平成18年12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 70代	多発性骨髄腫 (なし)	1.3mg/m <sup>2</sup> 11日間	<b>白質脳症</b> 投与開始日 投与4日目 投与8日目 投与11日目 (投与終了日) 終了1日後 終了2日後 終了15日後 終了63日後	デキサメタゾン8mg併用下、本剤1.3mg/m <sup>2</sup> (1サイクル1回目) 投与開始。 本剤1サイクル2回目投与。 本剤1サイクル3回目投与。 本剤1サイクル4回目投与 (1サイクル)。 軽度の失見当識が出現し、急速に進行。頭部CT上脳出血なし。 意識レベルはJCSⅢ-100。頭部MRIにて、白質脳症と診断。 意識は清明となり、会話も可能となったものの、両側下肢の麻痺、両側上肢の不全麻痺が残存。 頭部MRIにて、白質脳症は回復と判断。
併用薬：デキサメタゾン、オキシコドン塩酸塩、エトドラク、クロチアゼパム、スルピリド、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、プロチゾラム、ラニチジン塩酸塩、センノシド、人赤血球濃厚液					

## 2 メトトレキサート

### ①メトトレキサート (錠剤2mg, カプセル剤)

販売名 (会社名)	リウマトレックスカプセル2mg (ワイス) メトトレキサート錠2mg「タナベ」(田辺三菱製薬) メトレート錠2mg (参天製薬) トレキサメットカプセル2mg (シオノケミカル) メトトレキサートカプセル2mg「サワイ」(沢井製薬) メトトレキサートカプセル2mg「トーワ」(東和薬品) メトトレキサートカプセル2mg「マイラン」(マイラン製薬)
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能・効果	関節リウマチ (過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ剤により十分な効果の得られない場合に限る。) 関節症状を伴う若年性特発性関節炎

#### 《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[重要な基本的注意] B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

[副作用 (重大な副作用)] 劇症肝炎，肝不全：劇症肝炎，肝不全，肝組織の壊死・線維化，肝硬変等の重篤な肝障害 (B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む) があらわれることがあるので、4週間ごとに肝機

能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。

脳症（白質脳症を含む）：脳症（白質脳症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。

## ②メトトレキサート（錠剤2.5mg）

販売名（会社名）	メソトレキセート錠2.5mg（ワイス）
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能・効果	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病 絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎）

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

[副作用（重大な副作用）] 劇症肝炎，肝不全：劇症肝炎，肝不全，肝組織の壊死・線維化，肝硬変等の重篤な肝障害（B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む）があらわれることがあるので、頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。

脳症（白質脳症を含む）：脳症（白質脳症を含む）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。

## ③メトトレキサート（注射剤）

販売名（会社名）	メソトレキセート点滴静注液200mg，注射用メソトレキセート5mg，同50mg（ワイス）
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能・効果	①メトトレキサート通常療法 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 急性白血病 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病 絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎） ②CMF療法 乳癌 ③メトトレキサート・ロイコボリン救援療法 肉腫（骨肉腫，軟部肉腫等） 急性白血病の中樞神経系及び睾丸への浸潤に対する寛解 悪性リンパ腫の中樞神経系への浸潤に対する寛解 ④メトトレキサート・フルオロウラシル交代療法 胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強

⑤M-VAC療法  
 尿路上皮癌  
 (ただし、メソトレキセート点滴静注液200mgは③のみ、注射用メソトレキセート5mgは①②⑤のみ)

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[重要な基本的注意] B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対する本剤の投与により、重篤な肝炎や肝障害の発現が報告されており、死亡例が認められている。また本剤投与終了後にB型肝炎ウイルスが活性化することによる肝炎等の発現も報告されている。B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者に対し本剤を投与する場合、投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型又はC型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。

[副作用 (重大な副作用)] 劇症肝炎、肝不全：劇症肝炎、肝不全、肝組織の壊死・線維化、肝硬変等の重篤な肝障害 (B型又はC型肝炎ウイルスによるものを含む)があらわれることがあるので、頻回に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。

脳症 (白質脳症を含む)、その他の中枢神経障害、ギランバレー症候群：脳症 (白質脳症を含む)、その他の中枢神経障害 (痙攣、麻痺、失語、認知症、昏睡)、ギランバレー症候群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するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間 (平成18年4月1日～平成22年1月15日) の副作用報告 (因果関係が否定できないもの) の件数

- ・重篤な肝障害：5例 (うち死亡2例)
- ・脳症：2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79万人 (平成21年1月～12月)

販売開始：昭和38年3月 (錠剤2.5mg)

昭和43年4月 (注射剤)

平成11年8月 (錠剤2mg, カプセル剤)

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 60代	関節リウマチ (B型肝炎ウイルスキャリア、糖尿病、高血圧)	6～8mg/週 996日間	<b>劇症肝炎</b> 投与約17年前 投与約16年前  投与開始日 投与338日目 投与561日目	関節痛が出現。 関節リウマチと診断され加療開始。 サラゾスルファピリジン、オーラノフィン、ブシラミン、アクタリットを使用するもコントロール不十分。  本剤6mg/週開始。 本剤8mg/週に増量。 プレドニゾロン5mg併用開始。

投与926日目 ミゾリビン300mg/週併用開始。  
 投与約2年9ヵ月目 全身倦怠感，食欲不振が出現。  
 投与988日目 外来受診時，AST(GOT) 179IU/L，ALT(GPT) 357IU/Lと肝酵素上昇を指摘され，ミゾリビン中止。  
 投与995日目 再診時，AST(GOT) 383IU/L，ALT(GPT) 536IU/Lと更に上昇，HBs抗原陽性判明，HBV-PCR7.6Log以上。  
 投与996日目 入院となり，急性B型肝炎としてエンテカビル1mg，インターフェロンベータ600万国際単位開始。本剤投与中止。  
 (投与中止日)  
 中止5日後 AST(GOT) 2825IU/L，ALT(GPT) 1575IU/Lと更に上昇。PT52%と低下したため，ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000mg），シクロスポリン持続静注療法開始。  
 中止12日後 PT29%に低下，羽ばたき振戦も出現したため，劇症肝炎と診断。同日より3日間血漿交換及び濾過透析療法を施行したが，肝機能の改善は得られず。  
 中止18日後 発熱，呼吸状態悪化のため抗生剤投与開始。  
 中止19日後 人工呼吸管理開始。  
 中止20日後 血圧低下し，カテコラミン投与を開始したが改善なく，肝不全にて死亡。

**臨床検査値**

	投与925日目	投与988日目	投与996日目 (投与中止日)	中止5日後	中止16日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	7800	3300	3400	6200	27500
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	31.9	16.6	13	7	7.1
AST(GOT) (IU/L)	20	179	470	2825	262
ALT(GPT) (IU/L)	32	357	616	1575	355
Al-P (IU/L)	347	503	731	643	390
LDH (IU/L)	204	308	393	1071	70
γ-GTP (IU/L)	19	191	542	498	460
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.7	1.5	8.3	17.2
TP (g/dL)	7.2	6.3	6.7	5.3	5.4
アルブミン (g/dL)	3.9	3.3	3.5	2.6	3.0
BUN (mg/dL)	27.9	19.2	21.5	21.9	33.2
血清クレアチニン (mg/dL)	0.58	0.46	0.48	0.47	0.84
CRP (mg/dL)	1.05	0.63	0.96	1.24	2.31

併用薬：プレドニゾロン，ミゾリビン，乾燥硫酸鉄，ピオグリタゾン塩酸塩，アムロジピンベシル酸塩，ナプロキセン，レバミピド

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	女 不明	関節リウマチ (C型肝炎ウイルスキャリア)	4~6mg/週 610日間	<b>肝障害</b> 投与128日前 関節リウマチに対し，各種治療を開始。 投与開始日 本剤4~6mg/週投与開始。その後，ときにAST(GOT) 50~60IU/L，ALT(GPT) 80IU/L前後の肝障害あるが，一時的で自然に正常化。 投与4ヵ月目 両手指のこわばりを主訴に受診。初診時より本剤4mg/週で投与開始。 投与610日目 AST(GOT) 55IU/L，ALT(GPT) 73IU/L。 (投与中止日) 肝障害のため，本剤投与中止。 中止14日後 AST(GOT) 90IU/L，ALT(GPT) 145IU/L。 中止35日後 AST(GOT) 771IU/L，ALT(GPT) 1006IU/Lと更に上昇。 中止36日後 入院。すべての内服薬投与中止。 入院後自然経過で，AST(GOT) 211IU/L，ALT(GPT)

465IU/L。  
 中止53日後 AST(GOT) 489IU/L, ALT(GPT) 703IU/L, AI-P 533IU/L。  
 (中止43日後まで低下したが、再び上昇。)  
 中止57日後 グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤開始。  
 徐々に肝機能改善。  
 中止64日後 AST(GOT) 51IU/L, ALT(GPT) 136IU/L, AI-P 367IU/L。  
 中止76日後 AST(GOT) 30IU/L, ALT(GPT) 34IU/L。  
 経過中劇症化を疑わせる所見なし。  
 肝障害は回復。

**臨床検査値**

	投与開始日	投与610日目 (投与中止日)	中止 14日後	中止 35日後	中止 43日後	中止 53日後	中止 64日後	中止 67日後	中止 76日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	5210	4200	—	5620	5240	—	—	7200	—
AST(GOT) (IU/L)	—	55	90	771	—	489	51	—	30
ALT(GPT) (IU/L)	—	73	145	1006	—	703	136	—	34
AI-P (IU/L)	123	232	—	468	379	533	367	112	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.3	—	—	0.7	—	—	—	—	—
TP (g/dL)	7.3	6.9	—	7.5	—	—	—	—	—
アルブミン (g/dL)	4.0	4.0	—	3.9	—	—	—	—	—

併用薬：メロキシカム，テプレノン，サラゾスルファピリジン，葉酸，アレンドロン酸ナトリウム水和物，ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン

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
3	女 60代	関節リウマチ (なし)	8mg/週 1081日間	<p><b>可逆性後頭葉白質脳症</b></p> <p>投与開始日 関節リウマチのため、本剤投与開始。            投与1041日目 外来受診時、特に訴えなく順調に経過。            投与1073日目 目のちらつき感の訴えあり。ふらつき感も自覚し、他医療機関（脳神経外科）受診。脳MRI検査を受けるが、特に異常はなかった。            投与1081日目 (投与中止日) 本剤投与中止。            中止5日後 自宅で痙攣発作、意識消失の出現。救急車にて他医療機関（脳神経外科）へ搬送され入院。神経学的所見に異常を認めず、発熱、炎症反応もなかった。脳MRI所見にて、右後頭葉皮質にFLAIR法高信号を認め、拡散強調画像でも高信号を示す異常域を認めた。メチルプレドニゾロン500mg 3日間の投与開始。抗痙攣薬、葉酸も投与開始した。            中止11日後 脳MRIの異常所見は消失。症状もほぼ消失。目のちらつき等の視覚異常はまだ残っていた。            中止16日後 当院へ転院。            中止22日後 視覚異常消失し、回復。            DLST：本剤（陽性）。</p>
併用薬：インフリキシマブ（遺伝子組換え），プレドニゾロン，ジクロフェナクナトリウム				