

2

重要な副作用等に関する情報

平成22年6月1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 デフェラシロクス

販売名（会社名）	エクジェイド懸濁用錠125mg，同懸濁用錠500mg（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	解毒剤
効能・効果	輸血による慢性鉄過剰症（注射用鉄キレート剤治療が不適当な場合）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告]

警告

本剤の投与により、重篤な肝障害，腎障害，胃腸出血を発現し死亡に至った例も報告されていることから，投与開始前，投与中は定期的に血清トランスアミナーゼや血清クレアチニン等の血液検査を行うこと。これらの副作用は，特に高齢者，高リスク骨髄異形成症候群の患者，肝障害又は腎障害のある患者，血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の患者で認められる。

[禁忌]

高度の腎機能障害のある患者
全身状態の悪い高リスク骨髄異形成症候群の患者
全身状態の悪い進行した悪性腫瘍の患者

[用法及び用量に関連する使用上の注意]

本剤投与によって肝機能検査値異常があらわれることがあるので，投与開始前，投与開始後1ヵ月間は2週毎，投与開始1ヵ月以降は4週毎に血清トランスアミナーゼ，ビリルビン，ALPの測定を行うこと。本剤に起因した血清トランスアミナーゼ等の持続的な上昇が認められた場合には休薬し，適切な処置を行うこと。肝機能検査値異常の原因が本剤によらないと判明し，肝機能検査値が正常化した場合に本剤による治療を再開する際には，本剤を減量して治療を再開すること。

[慎重投与]

血小板数 $50,000/\text{mm}^3$ 未満の患者
高齢者
高リスク骨髄異形成症候群の患者

進行した悪性腫瘍の患者

[重要な基本的注意]

本剤は難治性貧血の治療について十分な知識・経験を持つ医師が使用すること。また、本剤の投与にあたっては、最新の情報を参考にし、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

[副作用(重大な副作用)]

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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2年間（販売開始～平成22年4月22日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・重篤肝障害：6例（うち死亡0例）
- ・重篤腎障害：17例（うち死亡2例）
- ・胃腸出血：3例（うち死亡0例）
- ・皮膚障害：3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2300人（平成21年）

販売開始：平成20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 70代	鉄過剰 (骨髓異形成症候群、慢性腎不全、肝障害、大動脈弁閉鎖不全症、肺高血圧症、大動脈瘤)	500mg 8日間	<p>腎不全 大動脈弁閉鎖不全症 (III°)、慢性腎不全の状態にあり、鉄過剰症が更に心機能、腎機能の低下を進行させていた。 投与2日前 クレアチニン値3.2mg/dL。 投与開始日 本剤を半量(500mg/日)から投与開始。 投与2日目 腎機能障害が増悪・進行した。 投与8日目 本剤投与中止。 (投与中止日) 中止3日後 クレアチニン値4.4mg/dL。 中止7日後 腎不全により死亡。</p>
臨床検査値				
			投与2日前	中止3日後
クレアチニン (mg/dL)			3.2	4.4
BUN (mg/dL)			85	112
尿蛋白 (定性)			(+)	(+)
併用薬：レボチロキシナトリウム、カルベジロール、シルニジピン、アロプリノール、アルファカルシドール、炭酸水素ナトリウム、ファモチジン、バルサルタン、球形吸着炭				

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 20代	鉄過剰 (急性骨髄性 白血病, 移植 片対宿主病, ヘモクロマ トーシス, 2 型糖尿病)	875mg 8日間	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群 医薬品副作用歴, 過敏性素因なし。 投与開始日 本剤875mg/日投与開始。 投与8日目 本剤投与中止。 (投与中止日) 中止1日後 発熱(38℃), 皮疹が発現。 中止2日後 発熱(39℃), 咽頭痛, 皮疹拡大にて救急外来を受診。全身浮腫性紅斑, 眼瞼結膜充血, 口腔粘膜紅斑あり。びらんもしくは水疱は体表面積の0%であった。皮膚科受診にてスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)の確定診断となり入院。SJSに関連する症状として, 発熱, 眼の充血, 眼瞼の発赤腫脹, 咽頭痛, 紅斑, CRP上昇あり。尿検査を実施(結果:蛋白30mg/dL, 糖0.1g/dL, ケトン体1+, 潜血1+)。胸部X線に異常なし。皮膚の病理組織検査, 便検査, 単純胸部CT, 内視鏡検査は実施なし。 プレドニゾロン, オロパタジン塩酸塩, ファモチジンの内服開始。外用剤(軟膏, 点眼)を使用。 中止4日後 解熱し皮疹が改善したため, プレドニゾロン減量。 中止7日後 眼科にて角膜炎, 角膜浸潤を指摘され, ヒアルロン酸ナトリウム, ベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを点眼。 中止8日後 皮疹は色素沈着となった。 中止12日後 SJSは軽快。 中止55日後 プレドニゾロン中止。</p>				
臨床検査値								
				投与1日前	中止2日後	中止5日後	中止6日後	中止11日後
				15.2	14.9	13.3	13.6	13.9
				11500	12400	16800	17900	26700
				—	81.8	—	—	—
				1.0	—	3.0	2.0	4.0
				62.0	—	82.0	75.0	77.0
				24.0	10.4	10.0	12.5	8.0
				3.0	1.1	—	0.5	—
				1.0	0.1	—	—	—
				8.0	6.6	4.0	8.5	6.0
				0.5	0.6	0.6	0.6	0.5
				15.6	13.0	17.9	15.7	18.6
				119	49	37	27	30
				244	108	96	91	134
				472	314	254	252	335
				432	290	268	260	326
				225	228	218	215	243
				0.9	1.2	0.5	0.5	0.7
				<0.30	2.94	0.98	0.38	<0.30
併用薬: タクロリムス水和物								

2 フロセミド

販売名（会社名）	ラシックス細粒4%，同錠20mg，同錠40mg，同注20mg，同注100mg，オイテンシンカプセル40mg（サノフィ・アベンティス） タビロン錠40mg（三和化学研究所） フォリロント（鶴原製薬） フロセミド細粒4%「EMEC」（エルメッドエーザイ） フロセミド錠20mg「JG」（日本ジェネリック） フロセミド錠10mg「NP」，同錠20mg「NP」，同錠40mg「NP」（ニプロファーマ） フロセミド錠40mg「イセイ」（イセイ） フロセミド錠20「タイヨー」，同錠40「タイヨー」，同注20mg「タイヨー」，同注20mgシリンジ「タイヨー」（大洋薬品工業） フロセミド錠40mg「トーワ」，同注20mg「トーワ」（東和薬品） フロセミド錠40mg「フソー」，同注20mg「フソー」（扶桑薬品工業） フロセミド錠40mg「ミタ」，同注「ミタ」20mg（キョーリンリメディオ） マオリード錠40mg（ニプロジェネファ） ロープストン注20mg（日医工ファーマ）
薬効分類等	利尿剤
効能・効果	（細粒，錠剤） 高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧，心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，月経前緊張症，末梢血管障害による浮腫，尿路結石排出促進 （カプセル剤） 本態性高血圧症 （注射剤） 急性又は慢性腎不全による乏尿 （ラシックス注100mg，ロープストン注20mgのみ） 高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧，心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，脳浮腫，尿路結石排出促進 （ラシックス注100mgを除く）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，このような症状があらわ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19年4月1日～平成22年3月30日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・中毒性表皮壊死融解症：2例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおよその年間使用者数：約266万人（平成21年）

販売開始：昭和40年5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 30代	心不全 (心室性頻脈, 不整脈, 敗血症)	40mg 14日間	<p>中毒性表皮壊死融解症</p> <p>投与2日前 心室頻拍, 心不全の精査加療目的で当院へ入院。 スピロラク톤の内服開始。</p> <p>投与開始日 心不全に対して本剤40mg/日投与開始。</p> <p>投与4日目 カテーテル検査後に発熱し, CTで肺の細菌性塞栓像。血液培養で敗血症と診断。抗生剤開始。</p> <p>投与7日目 バンコマイシン塩酸塩点滴開始。投与後より全身の発疹出現。</p> <p>投与11日目 スピロラク톤内服中止。</p> <p>投与14日目 皮膚病変増悪し, バンコマイシン塩酸塩をテイコプラニンへ変更。</p> <p>中止4日後 すべての内服・点滴を中止。その後も皮膚病変悪化。全身に水疱, びらんを形成。</p> <p>中止5日後 プレドニゾロン40mg/日投与開始するも無効。</p> <p>中止11日後 メチルプレドニゾロン2500mg/日と人免疫グロブリン17.5g/日投与。</p> <p>中止13日後 紅斑は消退し, 色素沈着化。水疱, びらんも日を追って改善。</p> <p>中止47日後 ステロイド内服中止。</p> <p>中止54日後 引き続き心室頻拍及び, 発症したうつ病加療のため入院継続。</p> <p>中止153日後 退院。その後も色素沈着と皮膚の乾燥症状のため通院。 [皮膚障害に関する項目] 初期症状: 顔面, 体幹の四肢に霧粒大~米粒大の水疱が多発 随伴症状: 感染 皮膚生検: あり→ (結果: 表皮から真皮上層に著明なリンパ球浸潤と表皮下水疱。表皮壊死)</p>
併用薬: ロキソプロフェンナトリウム, バンコマイシン塩酸塩, ゲンタマイシン硫酸塩, アスピリン, クラリスロマイシン, スピロラク톤, レバミピド, テモカプリル塩酸塩, テイコプラニン				

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	腎障害 (尿蛋白, 高血圧, 慢性糸球体腎炎, 腎硬化症)	20mg 7日間	<p>中毒性表皮壊死融解症</p> <p>投与5日前 入院時よりアムロジピンベシル酸塩5mg×朝内服しており, ロサルタンカリウム25mg併用開始。</p> <p>投与開始日 血圧110~150mmHgであり, ロサルタンカリウム50mgに増量し, 入院前より内服していたトリクロルメチアジド1mgを本剤20mg/日に変更。</p> <p>投与4日目 中毒疹発現。ロサルタンカリウム投与9日目, 本剤投与4日目より両下肢皮疹出現したため内服中止するも改善なく, 口腔粘膜を含む全身に皮疹増悪した。体幹, 下肢に皮疹出現し, ロサルタンカリウム中止後, フェキソフェナジン塩酸塩開始。</p> <p>投与7日目 皮疹改善認めないため本剤中止。皮膚科に相談。皮膚科にて中毒疹と診断。</p> <p>中止3日後 改善なくプレドニゾロン30mg内服開始。ステロイド外用, 内服加療を行うも改善なし。DLST施行。本剤及びロサル</p>

			<p>タンカリウム陽性。</p> <p>中止5日後 更に悪化, 38.8℃発熱。充血, 眼脂。顔面, 口腔内にも皮疹認め皮膚生検施行。皮膚生検を行い中毒性表皮壊死剥離症と診断。ステロイドパルス1000mg (2日間) 施行。</p> <p>中止7日後 プレドニゾロン30mg内服。びらん拡大 (Nikolsky現象) ++。</p> <p>中止11日後 食道上皮剥離を認め, 消化管出血を来したためステロイド投与を中止し血漿交換開始 (total 6回施行。~中止28日後まで)。</p> <p>中止28日後 徐々に皮疹は改善傾向。全身状態も改善を認めた。軽快。</p> <p>[皮膚障害に関する項目] 初期症状: 体幹, 下肢に散在性及び多発性皮疹出現 随伴症状: 発熱, 結膜炎 皮膚生検: あり→ (結果: 中毒性表皮壊死症)</p>
併用薬: ロサルタンカリウム, アトルバスタチンカルシウム水和物, アロプリノール, アムロジピンベシル酸塩, 球形吸着炭			