

3

重要な副作用等に関する情報

平成23年3月22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 アリピプラゾール

販売名（会社名）	エビリファイ錠3mg, 同錠6mg, 同錠12mg, 同散1%, 同内用液0.1%（大塚製薬）
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] 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、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可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）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）] 低血糖：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状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。

[妊婦、産婦、授乳婦等への投与] 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。〕

〈参 考〉 直近約3年間（平成19年4月1日～平成23年2月9日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・低血糖：1例（うち死亡0例）
- ・離脱症状、錐体外路障害：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19万人（平成22年）

販売開始：平成18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	統合失調症 (糖尿病, 慢性腎不全)	6mg 16日間	<p>低血糖 透析は5年以上前より週3回行っている。 本剤投与前のここ数ヶ月は、血糖100～150mg/dLの間でコントロールされており、その値をはずれることはなかった。 投与開始日 本剤6mg/日の投与開始。 投与12日目 午前、血糖測定検査。うとうとしている。 昼頃、血糖25mg/dL。 低血糖症状みられ、50%ブドウ糖40mL静注。 5分後、血糖299mg/dLへ回復。 昼食は摂取できず。 30分後、血糖175mg/dL。 1時間後、血糖84mg/dLへ下降。 5%ブドウ糖200mLを点滴静注。 3時間後、血糖33mg/dL。 50%ブドウ糖20mL静注。点滴内に50%ブドウ糖20mLを混注。 4時間半後、血糖64mg/dL。点滴速度up。 夕方のヒトインスリン（遺伝子組換え）は中止。 夕食は濃厚流動食のみ摂取。</p> <p>投与13日目 早朝、血糖81mg/dL。点滴終了。 昼頃、血糖116mg/dL。 夕方、血糖247mg/dL。 この日は3食全量摂取。</p> <p>投与15日目 昼頃、血糖34mg/dL。 シュガー5g摂取。</p> <p>投与16日目 (投与中止日) 昼頃、血糖61mg/dL。 食事何とか摂取。</p> <p>中止1日後 午前、血糖45mg/dL。 グラニュー糖10g摂取。 昼頃、血糖30mg/dL。 5%ブドウ糖200mLを点滴静注。 本剤中止とした。(最終投与日：投与16日目)</p> <p>中止2日後 以降、血糖100～150mg/dLの値でコントロールされており、低血糖にはなっていない。 経過中も通常通りに透析していた。</p> <p>中止7日後 低血糖は回復。</p>
併用薬：ヒトインスリン（遺伝子組換え）、アスピリン・ダイアルミネート、カルベジロール、センノシド、ファモチジン、ニフェジピン、レバミピド、メコバラミン、リスベリドン				

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 1歳 未満	母体 統合失調症 (なし)	(経胎盤) 18mg 107日間 (経乳) 18mg 6日間	<p>傾眠傾向 (母体経過) 喫煙：10本/日<妊娠中：中止> 飲酒：なし 過去の妊娠歴：なし</p> <p>投与134日前 (母体経過) 最終月経日。 投与開始日 (母体経過) 本剤18mg/日投与開始。 妊娠22週+6日。</p>

			<p>(母体経過) 妊娠中の状況：正常 骨盤位のため選択的帝王切開術にて出生。 出生時、自発呼吸を認めず、sleeping baby (約1分間)であった。 一過性の傾眠傾向が発現。 Apgar Score 1分値2点。酸素マスクによる陽圧換気を行い、自発呼吸が出現。 以後、自発呼吸問題なく経過した。 Apgar Score 5分値9点。哺乳状態も良好である。 本剤の血中濃度 (臍帯血1回目)：96.4ng/mL 本剤の血中濃度 (臍帯血2回目)：93.7ng/mL (母体経過) 分娩。妊娠38週+0日。分娩法：帝王切開、分娩時の状況：正常、母体の状態：正常 本剤の血中濃度 (術直後母体血)：181ng/mL (新生児経過) 性別：男児, Apgar Score:(1分) 2点, (5分) 9点, 身長：53cm, 体重：2866g, 頭囲：32.5cm, 先天性異常：なし, その他の異常：一過性の傾眠傾向が発現。 本剤の濃度 (母乳)：29.5ng/mL 授乳の状況：あり (授乳期間：投与108日目～投与113日目), 有害事象の再発：なし。 本剤の血中濃度 (児血)：7.59ng/mL (母体経過) 本剤の濃度 (母乳)：38.7ng/mL (母体経過) 本剤は継続中。</p>
併用薬：酸化マグネシウム, 大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン, ピコスルファートナトリウム水和物, アジスロマイシン水和物, ケエン酸第一鉄ナトリウム, リトドリン塩酸塩			

2 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

販売名 (会社名)	おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」(北里第一三共ワクチン) 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」(武田薬品工業)
薬効分類等	ワクチン類
効能・効果	本剤は、おたふくかぜの予防に使用する。

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副反応 (重大な副反応)]	<p><u>急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)：急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、2週間程度で発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。</u></p> <p><u>脳炎・脳症：脳炎・脳症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、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。</u></p>
-------------------	---

〈参 考〉	<p>直近約3年間 (平成19年4月1日～平成22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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性散在性脳脊髄炎：4例 (うち死亡0例) ・脳炎・脳症：6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80万人（平成22年）

販売開始：昭和57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 10歳 未満	免疫 (なし)	0.5mL 1回	<p>急性散在性脳脊髄炎</p> <p>接種日 近医にて本剤接種。</p> <p>接種7日後 興奮しやすく、同じ言葉を繰り返すようになり、眠りも浅くなり徐々に症状悪化。</p> <p>接種11日後 症状悪化し、近医受診。表情の変貌あり、興奮症状も激しく、本剤接種後で急性散在性脳脊髄炎（ADEM）を疑い、他医療機関を紹介。他医療機関受診時、反響言語あり、興奮状態でADEMを疑った。頭部MRI T2・FLARで両側後頭葉を中心に皮質下白質に散在性に高信号あり。髄液細胞数も57/3と上昇あり、IgG：18、IgM：0とIgGの上昇を認めた。経過・所見よりADEMと考え、同日よりステロイドパルス療法開始。</p> <p>接種13日後 興奮症状は改善していたが、おとなしく言語を発しない状態が持続。ステロイドパルス療法、同日までで終了。</p> <p>接種14日後 ステロイド（プレドニゾン）内服を開始。</p> <p>接種15日後 深夜より興奮症状の持続あり、口の自動症、手足をもぞもぞ動かす動作が出現し、眼球も上方向へ共同偏視あり。</p> <p>接種16日後 眼球多方向への共同偏視あり。自動症、落ち着きのなさは持続。頭部MRIでは接種11日後と比べ全体的に信号は薄くなっているが、一部増強している部位もあり。ステロイドパルスのみで症状抑えきれず、人免疫グロブリン（400mg/kg）の5日間投与開始。</p> <p>接種20日後 徐々に興奮症状落ち着き、数語の発語表現あり。</p> <p>接種27日後 退院となった。</p>
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
2	男 10歳 未満	免疫 (なし)	0.5mL 1回	<p>脳炎、ウイルス性髄膜炎</p> <p>接種日 近医にて本剤接種。</p> <p>接種17日後 嘔吐。</p> <p>接種18日後 発熱38度以上続く。</p> <p>接種20日後 明け方、熱性けいれん。その後も全身状態不良のため、他医療機関へ紹介、入院となる。</p> <p>入院時の髄液検査でウイルス性髄膜炎と診断。髄液ウイルス分離提出。脳圧降下薬、抗生剤、補液で治療開始。</p> <p>接種22日後 髄液検査上は、細胞数が低下し改善傾向。</p> <p>接種24日後 発熱と項部硬直が続くため、頭部MRI、脳波施行したところ、脳炎と診断。同日より、ステロイドパルス（3日間）、人免疫グロブリン（1日間）、アシクロビル（7日間）投与開始。</p> <p>接種28日後 治療後、解熱、全身状態改善し、脳波所見も改善。</p> <p>接種30日後 頭部MRI異常なし。</p> <p>接種39日後 治療終了後の検査、異常のないことを確認し退院。外来で</p>

			定期的に脳波・健診施行中だが、明らかな後遺症なし。 接種91日後 入院時、髄液中からムンプスウイルス検出あり。同定検査したところワクチン株と一致したことから本剤による副作用と確定診断。
併用薬：なし			

3 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン

販売名（会社名）	サイモグロブリン点滴静注用25mg（ジェンザイム・ジャパン）
薬効分類等	その他の生物学的製剤
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 中等症以上の再生不良性貧血 2. 造血幹細胞移植の前治療 3. 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 4. 腎移植後の急性拒絶反応の治療

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

本剤投与の初期に発熱，悪寒，呼吸困難，悪心，嘔吐，下痢，頻脈，低血圧，高血圧，倦怠感，発疹，頭痛等があらわれることがあるので，その旨を患者にあらかじめ説明しておくこと。また，重度のinfusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ，重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞，急性呼吸窮迫症候群，肺水腫）に至ることがあるので，投与中は患者を厳密に観察すること。これらの症状を軽減させるため，あらかじめ副腎皮質ホルモン剤等を投与することが望ましい。また，解熱剤，抗ヒスタミン剤の併用も本剤の投与初期に頻発するこれらの症状を軽減する。

免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また，HBs抗原陰性の患者において，免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また，C型肝炎ウイルスキャリアの患者において，免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化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）]

重度のinfusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）：重度のinfusion associated reaction（サイトカイン放出症候群を含む）があらわれ，重篤な心障害や肺障害（心筋梗塞，急性呼吸窮迫症候群，肺水腫）に至ることがあるので，発熱，悪寒，呼吸困難，悪心，嘔吐，下痢，頻脈，低血圧，高血圧，倦怠感，発疹，頭痛等の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。

発熱性好中球減少症：発熱性好中球減少症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。

進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，麻痺症状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合は，MRIによる画像診断及び脳

脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

BKウイルス腎症：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

感染症（肺炎、敗血症等）：ウイルス（アデノウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペス等）、細菌、真菌（アスペルギルス等）等による重篤な感染症があらわれることがある。また、免疫抑制剤を投与されたB型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い、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23年2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

- ・重度のinfusion associated reaction関連：5例（うち死亡0例）
- ・発熱性好中球減少症：4例（うち死亡1例）
- ・BKウイルス腎症：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1200人（平成22年）

販売開始：平成20年11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	造血幹細胞移植 (再生不良性貧血)	125mg 1日間	サイトカイン放出症候群 投与約2時間前 前投薬として、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（80mg）を投与。 投与約1時間前 本剤試験投与（2.5mg）。自覚症状なし、バイタル変化なし。 投与開始日 本剤の投与を開始（125mg）。 投与10分後 サイトカイン放出症候群（悪寒、戦慄、頻脈、血圧上昇、 （投与中止日） SpO ₂ 低下（SpO ₂ 99→96））が発現。本剤投与中止し、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（200mg）静注、ヒドロキシジン塩酸塩（25mg）点滴静注。 中止20分後 38.6℃の発熱が発現。 中止25分後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（500mg）点滴静注。 中止6時間後 発熱の下がり悪く（37.9℃）、頻脈持続（HR 104）しているため、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（200mg）静注。 中止1日後 サイトカイン放出症候群（悪寒、戦慄、頻脈、血圧上昇、SpO ₂ 低下）、発熱は回復。

臨床検査値

	投与開始日	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止4日後	中止5日後
白血球数 (/mm ³)	1500	900	600	100	100	100
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	265	209	309	289	297	279
ヘモグロビン (g/dL)	7.2	5.7	8.5	7.9	8.1	7.6
ヘマトクリット (%)	21.6	16.9	25.1	23.4	24.0	22.5
平均赤血球容積 (fL)	81.5	80.9	81.2	81.0	80.8	80.6
平均赤血球血色素量 (pg)	27.2	27.3	27.5	27.3	27.3	27.2
平均赤血球血色素濃度 (%)	33.3	33.7	33.9	33.8	33.8	33.8
赤血球分布幅 (%)	—	16.2	15.9	15.5	15.2	14.8

血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	3.2	1.6	8.4	4.9	2.7	1.6
平均血小板容積 (fL)	—	10.4	9.6	9.4	9.5	9.6
網状赤血球 (%)	—	0.5	—	0.2	—	0.3
分葉核球 (%)	—	99.0	94.0	—	—	—
リンパ球 (%)	—	1.0	6.0	—	—	—
AST (GOT) (U/L)	33	73	99	62	50	30
ALT (GPT) (U/L)	76	97	155	130	123	93
γ-GTP (U/L)	133	173	221	231	243	213
コリンエステラーゼ (U/L)	—	142	—	198	—	238
CK (CPK) (U/L)	—	31	—	—	—	30
Na (mEq/L)	139	140	140	138	140	143
K (mEq/L)	3.1	3.4	3.4	3.7	3.7	3.8
Cl (mEq/L)	98	103	99	101	101	105
CRP (mg/dL)	—	4.10	2.96	1.56	—	0.58

併用薬：メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，フルダラビンリン酸エステル，シクロホスファミド水和物

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 10代	急性移植片対宿主病 (急性リンパ性白血病，高血糖，ミオパチー)	62.5mg 1日間	<p>呼吸困難，頻脈，サイトメガロウイルス検査陽性，出血性膀胱炎，体液貯留，汎血球減少症</p> <p>投与約25年前 急性リンパ性白血病と診断。 投与約2ヵ月前 造血幹細胞移植を実施（造血幹細胞ソース：骨髄，移植の種類：非血縁者からのフル移植） 投与約1ヵ月前 急性皮膚移植片対宿主病(Stage 3)と診断。ステロイド剤，ステロイドパルス療法，タクロリムス水和物，ミコフェノール酸モフェチル，皮膚外用薬投与。</p> <p>投与2日前 CMV抗原血症が発現。 投与開始日 GVHD（皮膚Stage3）のため，本剤2.5mgの試験投与を行った後，本剤（62.5mg）を10時間かけて投与。呼吸困難，頻脈が発現。本剤の投与終了。頻脈は軽快。呼吸困難に対し，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム，クロルフェニラミンマレイン酸塩投与。 投与終了1日後 汎血球減少が発現。呼吸困難は軽快。 投与終了5日後 体液貯留が発現。 投与終了20日後 体液貯留に対し，スピロノラクトン投与開始。 投与終了22日後 体液貯留に対し，フロセミド（経口剤）投与開始。 投与終了42日後 CMV抗原血症は軽快。 投与終了55日後 出血性膀胱炎が発現。 投与終了70日後 体液貯留に対し，フロセミド（注射剤）投与。 投与終了77日後 出血性膀胱炎に対し，セフトジジム水和物を13日間投与。 投与終了100日後 体液貯留に対し，カンレノ酸カリウム投与。 投与終了107日後 スピロノラクトン，フロセミド（経口剤）投与終了。 投与終了125日後 体液貯留に対し，フロセミド（注射剤）投与終了。 投与終了128日後 体液貯留に対し，カンレノ酸カリウム投与終了。 投与終了131日後 急性GVHDに対する強度の免疫抑制が一因となり，感染症を合併，脳膿瘍，肺炎を併発し，意識レベルの悪化に伴う呼吸不全をも併発，人工呼吸管理状態となり，あらゆる処置を施行するも呼吸不全は改善せずに死亡に至る。死亡の時時点で，出血性膀胱炎は軽快。</p>
併用薬：アセトアミノフェン，塩酸セルトラリン，エチゾラム，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ウルソデオキシコール酸，プロチゾラム，ランソプラゾール，フルニトラゼパム，ポリコナゾール，バラシクロビル塩酸塩，アムロジピンベシル酸塩，タクロリムス水和物，ミコフェノール酸モフェチル，ミルタザピン，メチルプレドニゾロン，ロラゼパム，エピナスチン塩酸塩，酸化マグネシウム，アルファカル				

シドール、塩化カリウム、センノシド、プレドニゾロン、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、インスリンデテミル（遺伝子組換え）、セフェピム塩酸塩水和物、バンコマイシン塩酸塩、レノグラスチム（遺伝子組換え）、ホスカルネットナトリウム水和物、メロペネム水和物、ミノサイクリン塩酸塩、フィルグラスチム（遺伝子組換え）、フェノバルビタール、ガンシクロビル、注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プロポフォル、パップ剤、ビタミンA油、トコフェロール・ビタミンA油、クロベタゾールプロピオン酸エステル、白色ワセリン、ジメチルイソプロピルアズレン、トリアムシノロンアセトニド、ビダラビン、ヘパリン類似物質、モメタゾンフランカルボン酸エステル、ジフェンヒドラミン、ヒドロコルチゾン酪酸エステル

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	男 60代	再生不良性貧血 (高血圧, そう痒症, 敗血症, 発熱性好中球減少症)	213mg 5日間	<p>発熱性好中球減少症, 敗血症性ショック, 接合真菌症, 敗血症, 気管支炎</p> <p>投与開始日 本剤25mgの試験投与を行った後, 本剤の投与(213mg)を開始。発熱性好中球減少症が発現。</p> <p>投与2日目 発熱性好中球減少症に対し, アセトアミノフェンを2日間, セフェピム塩酸塩水和物を10日間投与。</p> <p>投与5日目(投与終了日) 本剤の投与終了。</p> <p>終了5日後 発熱性好中球減少症は軽快。</p> <p>終了6日後 敗血症性ショック(起因菌不明)が発現。イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムを4日間投与。</p> <p>終了9日後 敗血症性ショックに対し, ホスホマイシンナトリウムを6日間投与。</p> <p>終了10日後 敗血症性ショックに対し, ドパミン塩酸塩を3日間, リネゾリドを7日間投与。メロペネム水和物を投与開始。</p> <p>終了19日後 接合菌症(推定)が発現。アムホテリシンBの投与開始。</p> <p>終了25日後 敗血症性ショック(起因菌不明)は軽快。メロペネム水和物の投与終了。</p> <p>終了26日後 発熱性好中球減少症に対し, ビアペネムを7日間投与。</p> <p>終了45日後 敗血症(起因菌不明)が発現。リネゾリドを5日間, ビアペネムを5日間投与。</p> <p>終了50日後 敗血症に対し, メロペネム水和物を9日間投与。</p> <p>終了58日後 敗血症(起因菌不明)は軽快。</p> <p>終了84日後 敗血症に対し, イミペネム水和物・シラスタチンナトリウムを5日間投与。</p> <p>終了85日後 敗血症に対し, リネゾリドを14日間投与。</p> <p>終了93日後 敗血症(起因菌不明)が発現。</p> <p>終了103日後 敗血症に対し, バンコマイシン塩酸塩を8日間投与。</p> <p>終了105日後 敗血症に対し, メロペネム水和物を6日間投与。</p> <p>終了110日後 敗血症(起因菌不明)は軽快。</p> <p>終了136日後 気管支炎(起因菌不明)が発現。メロペネム水和物を9日間投与。</p> <p>終了144日後 気管支炎(起因菌不明)は軽快。</p> <p>終了368日後 接合菌症(推定)は回復。</p>

臨床検査値

	投与3日前	投与3日目	終了4日後	終了25日後	終了94日後	終了178日後
白血球数 (/mm ³)	1800	580	2760	2140	4250	6250
好中球 (/mm ³)	738	516	2705	1733	3613	5250
リンパ球 (/mm ³)	1034	—	—	214	425	438
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	189	—	—	231	250	229
ヘモグロビン (g/dL)	5.6	—	—	6.8	7.6	7.0
網状赤血球 (/mm ³)	5670	—	—	6930	17500	20610
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	1.4	—	—	0.7	0.6	0.3

CRP (mg/dL)	0.89	11.91	1.77	—	—	—
-------------	------	-------	------	---	---	---

併用薬: シクロスポリン, レノグラスチム (遺伝子組換え), メテノロン酢酸エステル, デフェラシロクス, フィルグラスチム (遺伝子組換え), メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩, フェキソフェナジン塩酸塩, スルファメトキサゾール・トリメトプリム, プレドニゾロン, アムホテリシンB, ポビドンヨード

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
4	男 70代	再生不良性貧血 (高血圧)	200mg 5日間	<p>発熱性好中球減少症, 血小板数減少</p> <p>投与31日前 抗血小板抗体は陰性。 投与25日前 再生不良性貧血と診断。 投与6日前 血小板輸血 (10U) を3日間施行。 投与3日前 血小板輸血 (10U) を2日おきに施行。 投与開始日 再生不良性貧血のため, 本剤 (200mg) 及びシクロスポリン (300mg) の投与開始。前投薬としてメチルプレドニゾロン (125mg) 投与。 投与5日目 (投与終了日) 本剤の投与終了。 終了3日後 血小板減少が発現。 終了6日後 発熱性好中球減少症 (FN) が発現。セフェピム塩酸塩水和物4gを投与。 FN発現4日後以降, 好中球数0が持続しているため, FNに対し, 以下の治療を施行。 終了10日後 FNのためクリンダマイシン塩酸塩1200mgを13日間及びタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム13.5gを5日間投与。 終了15日後 メロペネム水和物3gを6日間投与。 終了19日後 ミカファンギンナトリウム150mgを2日間投与。 終了20日後 セフォゾプララン塩酸塩4gを5日間投与。 終了22日後 バンコマイシン塩酸塩2gの投与開始。 終了24日後 ドリペネム水和物1.5gを4日間投与。 終了28日後 ビアペネム1.2gを9日間投与。 終了31日後 アムホテリシンB150mgを14日間投与。 終了37日後 塩酸シプロフロキサシン600mgを7日間投与。 終了44日後 セフェピム塩酸塩水和物4gを6日間投与。 終了45日後 ポリコナゾール400mgを7日間投与。 終了49日後 バンコマイシン塩酸塩2gの投与終了。 終了50日後 セフォゾプララン塩酸塩2gを7日間投与。テイコプラニン200mgの投与開始。 終了52日後 アムホテリシンB150mgの投与開始。 終了57日後 ドリペネム水和物1gを4日間投与。 終了61日後 ビアペネム0.6gを4日間投与。 終了63日後 抗血小板抗体は陽性。 終了64日後 タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム13.5gを3日間投与。 終了67日後 イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム1gを4日間投与。 終了68日後 アムホテリシンB150mgの投与終了。 終了69日後 イトラコナゾール200mgの投与開始。 終了71日後 メロペネム水和物1.5gの投与開始。 終了73日後 アミカシン硫酸塩200mgの投与開始。 終了78日後 FNのため死亡。血小板減少は未回復。</p>

臨床検査値

	投与 6日前	投与 4日前	投与 開始日	投与 3日目	投与 5日目 (投与終了日)	終了 3日後	終了 7日後	投与 10日後	終了 47日後	終了 77日後
白血球数 (/mm ³)	1400	1730	1770	80	20	10	10	110	50	140
ヘモグロビン (g/dL)	7.9	—	7.9	7.6	7.2	9.1	9.3	—	—	7.6
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	0.9	1.8	2.5	6.2	4.5	1.2	2.0	1.4	0.3	0.4
好中球 (%)	—	4	—	—	—	40	40	0	0	0
桿状核球	2	—	1	5	10	—	20	—	—	—
分葉核球	2	—	—	5	10	—	20	—	—	—
CRP (mg/dL)	1.63	1.18	1	0.86	0.4	0.33	19	25.7	17	34.52

併用薬：イトラコナゾール，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，シクロスポリン，メチルプレドニゾロン，プレドニゾロン，レノグラステム（遺伝子組換え），カンデサルタンシレキセチル，人血小板濃厚液

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
5	男 10代	造血幹細胞移植 (急性リンパ 性白血病，放 射線療法)	70mg 4日間	<p>BKウイルス感染，サイトメガロウイルス検査陽性，粘膜障害，痔核，高血圧，呼吸障害，腎機能障害，末梢性ニューロパチー，鉄過剰</p> <p>投与約8年前 急性リンパ性白血病と診断。寛解導入療法後に第1寛解を確認し，強化療法及び維持療法終了。</p> <p>投与約4年前 2年後骨髄再発し化学療法にて第2寛解を得た後に非血縁者間同種骨髄移植を施行。Day21に生着確認。骨髄再々発を来し，Nel+CY+VP16，5日間の3剤併用療法を施行し第3寛解を得た。同レジメンで3コースを施行。本剤の投与（70mg）を開始。</p> <p>投与開始日 投与4日目 (投与終了日) 終了2日後 母親（HLA2座不一致，KIR mismatch+）をドナーとしRISTを施行した。</p> <p>終了9日後 呼吸障害が発現。</p> <p>終了10日後 粘膜障害が発現。</p> <p>終了11日後 呼吸障害（grade3）に対しプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを36日間投与。</p> <p>終了13日後 内痔核が発現。</p> <p>終了14日後 腎機能障害（grade3）が発現。</p> <p>終了17日後 呼吸障害に対しモルヒネ塩酸塩水和物を65日間投与。</p> <p>終了21日後 高血圧が発現。ニカルジピン塩酸塩を27日間投与。</p> <p>終了24日後 粘膜障害に対しセフェピム塩酸塩水和物を32日間，テイコプラニンを31日間投与。</p> <p>終了31日後 内痔核は軽快。</p> <p>終了37日後 BKウイルス膀胱炎が発現。移植片生着（完全キメラ）。</p> <p>終了41日後 末梢神経障害が発現。</p> <p>終了44日後 粘膜障害，呼吸障害は軽快。</p> <p>終了47日後 高血圧は軽快。</p> <p>終了75日後 末梢神経障害に対しガバベンチン投与開始。</p> <p>終了95日後 CMV抗原血症が発現。</p> <p>終了97日後 CMV抗原血症に対しホスカルネットナトリウム水和物を144日間投与。</p> <p>終了138日後 高鉄血症が発現。デフェラシロクスを107日間投与。</p> <p>終了219日後 BKウイルス膀胱炎は軽快。</p> <p>終了249日後 高鉄血症は軽快。</p>
併用薬：スルファメトキサゾール・トリメトプリム，酪酸菌配合剤，フルダラビンリン酸エステル，メルファラン，タクロリムス水和物，ネララビン，シクロホスファミド水和物，エトポシド				

4 タクロリムス水和物（経口剤，注射剤）

販売名（会社名）	グラセプターカプセル0.5mg, 同カプセル1mg, 同カプセル5mg, プログラフカプセル0.5mg, 同カプセル1mg, 同カプセル5mg, 同顆粒0.2mg, 同顆粒1mg, 同注射液5mg（アステラス製薬）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植，脾移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. 重症筋無力症（プログラフカプセル0.5mg, 同カプセル1mg, 同顆粒0.2mg, 同顆粒1mgのみ） 4. 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）（プログラフカプセル0.5mg, 同カプセル1mgのみ） 5. ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分，又は副作用により困難な場合）（プログラフカプセル0.5mg, 同カプセル1mgのみ） 6. 難治性（ステロイド抵抗性，ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限り）（プログラフカプセル0.5mg, 同カプセル1mg, 同カプセル5mg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] 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また，HBs抗原陰性の患者において，免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また，C型肝炎ウイルスキャリアの患者において，免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は，肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど，B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化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）] 汎血球減少症，血小板減少性紫斑病，赤芽球瘍：汎血球減少症，血小板減少性紫斑病，赤芽球瘍があらわれることがあるので，定期的に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，減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

感染症：細菌性，ウイルス性，真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。また，B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。本剤を投与する場合は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，減量・休薬，抗生物質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19年4月1日～平成23年2月7日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・B型又はC型肝炎ウイルスの再活性化：15例（うち死亡2例）
- ・赤芽球瘍：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5万人（平成22年度）

販売開始：平成5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 50代	関節リウマチ (無症候性 HBVキャリア)	不明	劇症肝炎 中止約22年前 重度の関節リウマチ発症。 メトトレキサート, プレドニゾロン投与開始。 中止約1~8年前 膝の滑膜除去術施行(計5度)。 通常はHBs抗原(-)で推移していたが, 4回目手術時に HBs抗原陽性となった。以後陽性を持続(HBV-DNA 3.1)。 結核, ネフローゼ, 気管支拡張症の既往あり。 日付不明 関節リウマチ治療目的で, 本剤及びアダリムマブ(遺伝子 組換え)投与開始(各薬剤の投与時期, 投与量は不明)。 中止50日前 AST(GOT) 20IU/L, ALT(GPT) 26IU/L, 総ビリルビ ン0.6mg/dL。 中止8日前 風邪の訴えで来院。来院後2日たっても様子がおかしく, 血液検査実施。後に劇症肝炎と判明。 中止3日前 AST(GOT) 1257IU/L, ALT(GPT) 2594IU/L, 総ビリ ルビン3.7mg/dL。 投与中止日 黄疸, 意識障害で転院。肝性脳症II度, PT20%であり, HBV-DNA 8.6と上昇していたため, HBVによる劇症肝炎 の診断で入院。本剤, アダリムマブ(遺伝子組換え), メ トトレキサート, プレドニゾロン他全ての併用薬中止。ス テロイドパルス, CHDF, 血漿交換, エンテカビル水和物 で治療。 中止5日後 気管支拡張症からの出血のため, 呼吸状態保てず挿管。 中止11日後 肝機能回復見られず。 中止17日後 死亡確認。死因はHBV再燃による劇症肝炎。		
臨床検査値						
			中止50日前	中止3日前	中止2日後	中止6日後
			20	1257	54	39
			26	2594	222	102
			230	540	222	309
			225	396	244	244
			0.6	3.7	8.9	16.9
併用薬: プレドニゾロン, メトトレキサート, アダリムマブ(遺伝子組換え), サラズルスファピリジン, イソニアジド, L-アスパラギン酸カルシウム水和物, アルファカルシドール, ベンフォチアミン・ピリド キシン塩酸塩・シアノコバラミン複合カプセル, テブレノン, アンピロキシカム, アレンドロン酸ナトリ ウム水和物, ラロキシフェン塩酸塩, メコバラミン, クラリスロマイシン, プロムヘキシン塩酸塩, アン プロキソール塩酸塩, クロモグリク酸ナトリウム, フルチカゾンプロピオン酸エステル, チオトロピウム 臭化物水和物						

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 50代	重症筋無力症 (胸腺摘除)	0.5mg 約3ヵ月間 ↓ (11ヵ月間 休薬) ↓ 0.25mg 約3ヵ月間	赤芽球癆 投与約9年前 複視にて発症し, 臨床症状と抗AChR抗体陽性より重症筋 無力症(MG)と診断。 MG(MGF Aclass IIb)にて外来フォロー。その後胸腺腫 を指摘され(正岡II期), 拡大胸腺摘出術を施行。 ステロイド減量目的で本剤0.5mg投与開始。 投与開始日 投与2ヵ月目 (投与中止日) ヘモグロビン11.2g/dLから7.7g/dLの低下があり, 採血及 び骨髓所見にて赤芽球癆と診断。そのため, 本剤の投与中	

止。パルボウイルス陰性。
 中止2ヵ月後 赤芽球癆は改善。
 中止11ヵ月後 再度ステロイド減量目的で本剤0.25mg再投与。
 (再投与開始日)
 再投与1ヵ月目 ヘモグロビン13.2g/dLから11.7g/dLと低下，経過観察。
 再投与3ヵ月目 ヘモグロビンが7.6g/dLまで低下したため，本剤再度中止。
 (再投与中止日)
 再投与中止1ヵ月後 ヘモグロビンが徐々に改善。

臨床検査値

	投与前	投与開始時	投与1ヵ月目	投与2ヵ月目	投与2ヵ月目(投与中止日)	中止1ヵ月後	中止2ヵ月後	日付不明	再投与1ヵ月目	再投与3ヵ月目(再投与中止日)
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	420	360	345	332	—	372	431	—	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	11.2	9.7	8.7	7.8	7.7	8.3	11.6	13.2	11.7	7.6
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	20.3	19.6	18.5	21.6	—	36.2	24.9	—	—	—
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	5400	4700	4200	5100	—	7350	6616	—	—	—

併用薬：プレドニゾン，アンベノニウム塩化物，ピリドスチグミン臭化物

5 トルバプタン

販売名(会社名)	サムスカ錠15mg(大塚製薬)
薬効分類等	利尿剤
効能・効果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[警告]

警告

本剤投与により，急激な水利尿から脱水症状や高ナトリウム血症を来し，意識障害に至った症例が報告されており，また，急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから，入院下で投与を開始又は再開すること。また，特に投与開始日又は再開日には血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。

[重要な基本的注意]

本剤投与開始後24時間以内に水利尿効果が強く発現するため，少なくとも投与開始4～6時間後並びに8～12時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から1週間程度は毎日測定し，その後も投与を継続する場合には，適宜測定すること。

[副作用(重大な副作用)]

高ナトリウム血症：本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し，高ナトリウム血症があらわれることがあり，意識障害を伴うこともある。投与中は，飲水量，尿量，血清ナトリウム濃度及び口渴，脱水等の症状の観察を十分に行うこと。口渴感の持続，脱水等の症状がみられた場合には，本剤の投与を減量又は中止し，症状に応じて，輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。また，正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には，直ちに本剤の投与を中止し，症状に応じて，輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。

[参考]

直近約4ヵ月間(販売開始～平成23年3月4日)の副作用報告(因果関係が否定できないもの)の件数

・高ナトリウム血症：7例（うち死亡1例）

関係企業が推計したおおよその使用者数：約2000人（平成23年1～3月）

販売開始：平成22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	男 80代	利尿剤にて尿得られないため (うっ血性心不全, 敗血性, 高血圧, 低アルブミン血症)	15mg 3日間	<p>高ナトリウム血症, 意識障害, 高CO₂血症</p> <p>投与2日前 うっ血性心不全の診断にてICU入院。 画像上, 胸, 腹水多量, 全身浮腫, 低アルブミン血症, 呼吸不全あり。 利尿剤フロセミド5A (100mg) +生理食塩液40mLの持続注開始。 低アルブミン血症ありアルブミン製剤投与も尿得られず。</p> <p>投与開始日 本剤15mg経管にて投与開始。 本日より利尿得られ, 呼吸状態改善。</p> <p>投与3日目 (投与中止日) 高ナトリウム血症, 意識障害, 高CO₂血症が発現。 採血にて血清Na値146mEq/Lと上昇。 5%ブドウ糖輸液1500mL/日を投与開始。</p> <p>中止1日後 本日分より本剤中止。</p> <p>中止3日後 点滴をNa freeの5%ブドウ糖輸液に変更も, 血清Na値上昇。 血清Na値157mEq/L。 本日より一般病棟。</p> <p>中止4日後 血清Na値163mEq/L。 血液ガス上も高CO₂血症認め, 呼吸停止認める。 死亡。(死因: 高CO₂血症。剖検: なし。)</p>							
臨床検査値											
		投与2日前		投与1日前	投与開始日	投与2日目	投与3日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止4日後
		午後	夕方								
Na (mEq/L)		141	140	141	140	144	146	—	—	157	163
K (mEq/L)		4.2	4.4	4.3	5.0	4.6	4.0	—	—	3.5	3.3
Cl (mEq/L)		104	105	106	103	104	105	—	—	106	110
尿量 (mL/day)		160		347	1090	3400	3765	3750	2100	—	—
併用薬：維持液 (17), フロセミド, 生理食塩液, 人血清アルブミン, メロベネム水和物											

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 80代	他剤で効果不十分のうっ血性心不全 (うっ血性心不全, 起坐呼吸の肺水腫, 僧帽弁閉鎖不全症)	15mg 3日間	<p>高ナトリウム血症, 意識障害 (drowsy)</p> <p>飲水量は1000mL未満の制限が入院時出ていたが, 日々の量は本人がしっかりと表現できず不明。</p> <p>投与開始日 投与前の血清Na値142mEq/L。 他剤で効果不十分のうっ血性心不全に対して, 本剤15mg/日投与開始。</p> <p>投与3日目 (投与中止日) 朝の採血で, 血清Na値156mEq/L (データが判明したときは, 既に本剤を内服済みであった)。 本日朝分まで本剤内服中止 (計3日間内服した)。 意識障害 (drowsy) が発現。 BiPAP装着による呼吸補助開始。</p>	

中止1日後 血清Na値167～170mEq/L（4時間おきに採血）。
意識レベルdrowsy, けいれんはなし。
点滴内のNaをすべてfreeの点滴に変更。
5%ブドウ糖輸液2500mL/日点滴。
夜からは意識レベルも元の状態に回復。

中止2日後 血清Na値：169mEq/L→166mEq/L→166mEq/L→164mEq/L。
5%ブドウ糖輸液2000mL/日点滴。フロセミド増量（40mg/日→160mg/日）。

中止3日後 血清Na値：163mEq/L→162mEq/L→144mEq/L→160mEq/L。
5%ブドウ糖輸液2000mL/日点滴。

中止4日後 血清Na値159mEq/L。
5%ブドウ糖輸液1500mL/日点滴。

中止5日後 血清Na値157mEq/L。
5%ブドウ糖輸液1500mL/日点滴。

中止6日後 血清Na値153mEq/L。
5%ブドウ糖輸液1500mL/日点滴。

中止7日後 血清Na値141mEq/L。
5%ブドウ糖輸液1000mL/日点滴。
高ナトリウム血症は回復。
以降, 血清Na値は140mEq/L前後で推移。

中止8日後 血清Na値144mEq/L。
中止10日後 血清Na値138mEq/L。

臨床検査値

	投与 2日前	投与 1日前	投与 直前	投与 2日目	投与 3日目 (投与中止日)	中止1日後			
						昼頃	3時間後	7時間後	10時間半後
Na (mEq/L)	139	—	142	150	156	167	167	167	170
K (mEq/L)	3.4	—	2.9	3.6	3.9	—	—	—	4.5
Cl (mEq/L)	102	—	99	112	112	—	—	—	127
尿量 (mL/day)	2200	1050	3250	3520	4850	3800			

	中止2日後				中止3日後				中止 4日後
	時間不明	午前	6時間後	11時間半後	早朝	5時間後	10時間後	時間不明	
Na (mEq/L)	169	166	166	164	163	162	144	160	159
K (mEq/L)	5.0	—	—	4.1	4.1	3.4	3.5	—	3.4
Cl (mEq/L)	123	—	—	119	119	115	109	—	112
尿量 (mL/day)	2370				4650				2520

	中止5日後	中止6日後	中止7日後	中止8日後	中止10日後
Na (mEq/L)	157	153	141	144	138
K (mEq/L)	3.1	3.2	3.0	—	—
Cl (mEq/L)	111	107	100	—	—
尿量 (mL/day)	1950	1450	—	—	—

併用薬：カルペリチド（遺伝子組換え）、アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）、フロセミド、人血清アルブミン、ドパミン塩酸塩

6 ピオグリタゾン塩酸塩，ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド，ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩

販売名（会社名）	<p>ピオグリタゾン塩酸塩 アクトス錠15，同錠30，同OD錠15，同OD錠30（武田薬品工業）</p> <p>ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド ソニアス配合錠LD，同配合錠HD（武田薬品工業）</p> <p>ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩 メタクト配合錠LD，同配合錠HD（武田薬品工業）</p>
薬効分類等	糖尿病用剤
効能・効果	<p>ピオグリタゾン塩酸塩 2型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。</p> <p>1. ①食事療法，運動療法のみ ②食事療法，運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法，運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ④食事療法，運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</p> <p>2. 食事療法，運動療法に加えてインスリン製剤を使用</p> <p>ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド 2型糖尿病 ただし，ピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p> <p>ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩 2型糖尿病 ただし，ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。</p>

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難，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，異常が認められた場合には，投与を中止し，副腎皮質ホルモン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19年4月1日～平成23年1月27日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・間質性肺炎：7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132万人（平成21年度）
 販売開始：平成11年12月（ピオグリタゾン塩酸塩）
 平成22年7月（ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩）

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 80代	糖尿病 (脳梗塞, 胃炎)	7.5mg 35日間 ↓ 15mg 102日間	<p>間質性肺炎</p> <p>既往歴：腎癌術後 4年以上前より、糖尿病用薬を服用中。</p> <p>投与開始日 メトホルミン塩酸塩に代え、本剤（7.5mg/日）投与開始。</p> <p>投与36日目 本剤増量（15mg/日）。</p> <p>投与97日目 両下肺野にcrackleが増加したが、無症状のためそのまま経過観察。</p> <p>投与105日目 腹部CTにて下肺野に陰影を認めたが、無症状のためそれ以上の精査はされず。</p> <p>投与132日目 咳嗽の訴えが始まる。</p> <p>投与133日目 歩行直後のSpO₂ 89%（低酸素血症）。胸部X線で両下肺野のvolume lossとopacity上昇を認める。 胸部CTの結果、間質性肺炎を認める。 その後、呼吸困難を認める。</p> <p>投与134日目 プレドニゾロン（25mg/日）経口投与開始。</p> <p>投与137日目 本剤投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止1日後 血糖上昇のため、インスリン開始。</p> <p>中止4日後 咳嗽、crackleは改善傾向。</p> <p>中止25日後 プレドニゾロン（15mg/日）、グリベンクラミド減量。</p> <p>中止36日後 悪寒、高熱を認め、セフジニル投与開始。</p> <p>中止39日後 高熱が再発し、入院（尿路感染疑い）。 入院中の画像診断でも間質影は改善傾向。</p> <p>中止53日後 退院。</p> <p>中止81日後 リンパ球刺激試験の結果、本剤は陰性。</p>
併用薬：グリベンクラミド、ボグリボース、アスピリン、ファモチジン				

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 50代	インスリン非依存型糖尿病 (気管支喘息, 気管支喘息発作, 慢性気道感染症, 高コレステロール血症, 高尿酸血症, 脂肪肝, 不眠症)	15mg 7日間	<p>薬剤性肺障害</p> <p>喫煙歴（投与37年前～3年前）：60本/日 幼少時より、気管支喘息があり、ステロイド及び長時間作用型β刺激剤の吸入で治療を行っていた。</p> <p>投与約15年前 グリベンクラミド、アカルボース投与開始。</p> <p>投与24日前 血糖コントロール不良のため、入院。 入院時、胸部X線は正常。 食事療法開始。</p> <p>投与21日前 強化インスリン療法開始。</p> <p>投与7日前 気管支喘息発作が発現したため、ステロイドを投与。 ～1日前</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。夕方より発熱（37度台）。</p> <p>投与2日目 頭痛発現。</p> <p>投与3日目 発熱、頭痛に対して、アセトアミノフェン頓服投与（5日間）。</p> <p>投与4日目 気管支喘息発作重積状態、低酸素血症を認め、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム点滴投与。</p> <p>投与5日目 胸部X線で、両側下肺野に粒状影、好中球数増多、CRP上昇したため、気道感染症の合併も考え、セフォタキシムナトリウム投与（4日間）。</p>

			<p>投与6日目 胸部CTで、両側びまん性粒状影を認める。</p> <p>投与7日目 (投与中止日) マイコプラズマ抗体陽性(80倍)より、アジスロマイシン水和物投与開始。CT所見よりびまん性汎細気管支炎あるいは間質性肺炎が疑われ、本剤投与中止。喘息発作は改善。</p> <p>中止1日後 頭痛消失。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム点滴投与から、プレドニゾロン内服に変更。</p> <p>中止2日後 発熱消失。マイコプラズマ抗体の上昇はなく、喀痰細菌培養でムコイド型緑膿菌陽性と判明したが、細菌感染や気管支喘息ではCT所見は説明できず。抗生剤をセフトキシムナトリウムからメロペネム水和物、アミカシン硫酸塩に変更。</p> <p>中止3日後 喘息発作消失。</p> <p>中止6日後 プレドニゾロン減量。</p> <p>中止9日後 炎症所見が陰性となり、メロペネム水和物、アミカシン硫酸塩中止。プレドニゾロン減量。</p> <p>中止11日後 プレドニゾロン中止。</p> <p>中止12日後 胸部CTで、びまん性粒状影は若干減少。</p> <p>中止15日後 気管支鏡検査施行。右中葉での気管支肺胞洗浄で、総細胞数 2.2万/mL、リンパ球数増加、肺生検で肺胞間質の炎症、肺胞壁の線維化所見があり、間質性肺障害を示唆する所見が認められた。 肉芽組織などは認めず。 リンパ球刺激試験の結果、本剤は陰性。</p> <p>中止20日後 胸部CTで、びまん性粒状影は更に減少。</p> <p>中止170日後 胸部CTで、びまん性粒状影は更に減少していたが、わずかに残存。</p>
<p>併用薬：アカルボース、テオフィリン、モンテルカストナトリウム、クラリスロマイシン、アトルバスタチンカルシウム水和物、インスリン、ブデソニド、クロモグリク酸ナトリウム、サルブタモール硫酸塩、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プレドニゾロン、サルメテロールキシナホ酸塩、ゾピクロン、ヘパリンナトリウム</p>			