

3

重要な副作用等に関する情報

平成23年10月25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 アナストロゾール

販売名（会社名）	アリミデックス錠1mg（アストラゼネカ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	閉経後乳癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副作用)]	<u>間質性肺炎</u> ：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑わ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。
	<u>血栓塞栓症</u> ：深部静脈血栓症、肺塞栓症等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20年4月1日～平成23年7月24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：2例（うち死亡0例）
	・血栓塞栓症：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10万人（平成23年）
	販売開始：平成13年2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 80代	乳癌 (高血圧)	1mg 約2年5ヵ月	間質性肺炎 乳癌手術。左乳房部分切除。

月間	<p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>投与2年4ヵ月後 間質性肺炎を発症。CTで両側肺野に間質影あり。 (発現日) <間質性肺炎に対する診断> 診断方法：X線，CT 診断した際に鑑別を要した疾患：ウイルス性肺炎，細菌性肺炎，肺水腫，心不全 ステロイド治療：奏効（プレドニゾロン10～20mg/日）</p> <p>投与2年5ヵ月後 外科定期受診の際に上記を指摘され，呼吸器内科受診。本 (投与中止日) 剤投与中止。</p> <p>中止5日後 乾性咳，湿性咳，ラ音あり。</p> <p>中止7日後 入院。</p> <p>中止9日後 X線で改善なし。</p> <p>中止10日後 プレドニゾロン10mg投与開始。</p> <p>中止12日後 DLST：本剤，オルメサルタンメドキシミル（+）のため 内服全て中止。乾性咳，湿性咳，ラ音あり。</p> <p>中止14日後 間質性肺炎は未回復。</p> <p>中止19日後 乾性咳，湿性咳，ラ音あり。</p> <p>中止26日後 ラ音あり。</p>
----	--

臨床検査値

	投与 約2年 3ヵ月後	投与2年 5ヵ月後 (投与中止日)	中止 5日後	中止 9日後	中止 12日後	中止 19日後	中止 26日後
総蛋白 (g/dL)	7.2	6.8	6.9	6.4	6.4	—	—
BUN (mg/dL)	15	12	13	15	16	—	—
血清クレアチニン (mg/dL)	0.48	0.51	0.56	0.58	0.53	—	—
尿酸 (mg/dL)	3.9	—	—	—	—	—	—
総コレステロール (mg/dL)	—	225	215	208	202	—	—
LDL-コレステロール (mg/dL)	110	133	—	—	—	—	—
HDL-コレステロール (mg/dL)	—	85	—	—	—	—	—
トリグリセライド (mg/dL)	95	70	—	—	—	—	—
ZTT (U)	9.4	—	—	—	—	—	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.6	0.8	0.7	1.0	0.8	—	—
AST (GOT) (IU/L)	19	19	18	18	15	—	—
ALT (GPT) (IU/L)	12	13	11	13	10	—	—
Al-P (IU/L)	261	265	264	219	213	—	—
LDH (IU/L)	220	222	231	176	187	—	—
コリンエステラーゼ (ChE) (IU/L)	221	—	—	—	—	—	—
γ-GTP (IU/L)	14	—	—	—	—	—	—
CPK (IU/L)	70	—	—	—	34	—	—
アミラーゼ (IU/L)	118	—	—	—	—	—	—
Na (mEq/L)	144	142	141	142	141	—	—
K (mEq/L)	4.5	4.5	4.1	4.1	4.0	—	—
Cl (mEq/L)	106	104	104	105	104	—	—
Ca (mg/dL)	10.2	—	—	—	—	—	—
血糖 (mg/dL)	—	97	96	96	87	—	—
アルブミン (g/dL)	4.0	4.0	4.0	3.9	3.8	—	—
乳糜	—	(—)	(—)	(—)	(—)	—	—
溶血	—	(—)	(—)	(—)	(—)	—	—
KL-6 (U/mL)	—	823	—	—	—	—	—
リウマチ因子定量 (IU/mL)	—	4	—	—	—	—	—
CRP (mg/dL)	—	0.75	0.22	0.12	0.08	—	—
IgG (mg/dL)	—	1352	—	—	—	—	—
IgE (IU/mL)	—	17	—	—	—	—	—
抗核抗体 (倍)	—	40	—	—	—	—	—
β-D-グルカン (pg/mL)	—	<5.0	—	—	—	—	—
甲状腺刺激ホルモン (TSH) (μIU/mL)	1.209	—	—	—	—	—	—
遊離サイロキシシン (FT ₄) (ng/dL)	1.28	—	—	—	—	—	—
遊離トリヨードサイロニン (FT ₃) (pg/mL)	3.1	—	—	—	—	—	—

サイログロブリン (ng/mL)	160.5	—	—	—	—	—	—
CEA (ng/mL)	2.2	—	—	—	—	—	—
CA15-3 (U/mL)	8.8	—	—	—	—	—	—
白血球数 (/mm ³)	4300	3700	4000	3300	4700	—	—
好酸球 (%)	3.5	4.5	4.7	6.0	3.2	—	—
好塩基球 (%)	1.2	1.1	0.7	1.5	0.8	—	—
リンパ球 (%)	30.4	36.8	37.1	39.9	40.4	—	—
単球 (%)	6.5	6.9	12.4	8.4	6.3	—	—
好中球 (%)	58.4	50.7	45.1	44.2	49.3	—	—
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	385	402	370	399	388	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	11.8	12.3	11.4	12.3	11.8	—	—
ヘマトクリット (%)	37.3	37.7	34.2	37.2	36.2	—	—
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	25.8	26.1	26.6	25.8	24.9	—	—
MCV (fL)	97	93	92	93	93	—	—
MCH (pg)	30.6	30.6	30.8	30.8	30.4	—	—
MCHC (%)	31.6	32.6	33.3	33.1	32.6	—	—
HbA _{1c} (%)	—	5.4	—	—	—	—	—
I CTP (ng/mL)	5.1	—	—	—	—	—	—
SP-A (ng/mL)	—	—	115.6	—	—	—	—
PS	—	—	1	—	—	—	—
体重 (kg)	—	—	53	—	—	—	—
血圧 (mmHg)	—	—	152/78	—	113/64	130/72	126/62
脈拍 (回/分)	—	—	88	—	74	74	80
最高体温 (℃)	—	—	36.4	—	36.8	36.6	36.4

投与開始前 【胸部X線】：(肺野縮小) なし

投与2年4ヵ月後 【胸部CT】：両側肺野に間質影あり。(陰影分布) 両側性/下肺野/胸膜下, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

投与中止日 【DLST】 小青竜湯：疑陽性, 本剤：(+), オルメサルタンメドキシミル：(+), 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影), 【胸部CT】：(陰影分布) 両側性/下肺野/胸膜下, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

中止5日後 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

中止9日後 【胸部X線】：改善なし

中止12日後 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

中止19日後 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

中止26日後 【胸部X線】：(肺野縮小) なし, (陰影分布) 両側性/下肺野, (陰影の性状) スリガラス影 (淡い浸潤影)

併用薬：オルメサルタンメドキシミル, アレンドロロン酸ナトリウム水和物, 小青竜湯, メナテトレノン, アルファカルシドール

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
2	女 70代	乳癌 (糖尿病, 高血圧, 高脂血症)	1mg 884日間 (=約2年 5ヵ月間)	<p>門脈血栓症, 腸間膜静脈血栓症</p> <p>投与36日前 左乳癌にて手術。 手術所見：T₁N₀M_x, Stage1 病理診断：ER (+), PGR (+), HER2 (-)</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>投与880日後 肝障害, 高カリウム血症, 白血球増加, 高血糖にて入院。 (発現日) その後, 嘔吐, 腹痛あり。 門脈・上腸間膜静脈血栓症, 小腸壊死発現。</p> <p>投与883日後 転院。CTにて上記診断により緊急手術。本剤投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止1日後 ダルテパリンナトリウム投与開始。</p> <p>中止12日後 CT施行し, 血栓縮小を確認。ワルファリンカリウム投与開始。</p> <p>中止16日後 退院。門脈・上腸間膜静脈血栓症, 小腸壊死軽快。</p>

臨床検査値

	投与 42日前	投与 224日後	投与 336日後	投与 497日後	投与 735日後	投与 868日後	投与 877日後	投与883日後 (投与中止日)	
								昼	夕方
総ビリルビン (mg/dL)	0.30	0.39	0.24	0.41	0.36	0.39	0.81	0.60	0.58
直接ビリルビン (mg/dL)	0.02	0.04	0.02	0.04	0.05	0.05	0.10	0.10	0.12
AST (GOT) (IU/L)	20	24	17	33	21	40	52	17	17
ALT (GPT) (IU/L)	23	32	20	50	22	117	108	26	23
血糖 (mg/dL)	261	181	285	168	360	235	300	438	390
血清クレアチニン (mg/dL)	0.9	0.9	1.0	0.9	1.0	1.3	1.2	1.2	1.0
BUN (mg/dL)	20.8	18.7	20.7	22.2	23.2	25.4	24.8	26.4	25.0
総コレステロール (mg/dL)	166	141	171	141	152	155	167	117	94
トリグリセライド (mg/dL)	245	193	253	118	183	192	84	—	62
CRP (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	10.4	15.0
白血球数 (/mm ³)	9100	11400	10900	10700	12200	11300	15200	36500	33800
顆粒球 (%)	—	—	—	—	—	—	69	95	—
リンパ球 (%)	—	—	—	—	—	—	21	2	—
単球 (%)	—	—	—	—	—	—	8	3	—
好酸球 (%)	—	—	—	—	—	—	2	—	—
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	403	389	423	398	467	457	462	505	460
ヘモグロビン (g/dL)	12.3	11.7	12.9	12.2	14.2	13.9	14.1	15.3	14.0
ヘマトクリット (%)	37.6	35.6	38.7	36.3	42.9	42.7	42.7	46.1	41.5
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	34.8	35.4	35.1	37.2	41.9	41.0	29.5	21.9	23.8
出血時間 (min)	2.0	—	—	—	—	—	—	—	—
APTT (sec)	32.2	—	—	—	—	—	—	34.2	—
PT (sec)	10.1	—	—	—	—	—	—	14.3	—
PT INR (INR)	0.85	—	—	—	—	—	—	1.21	—
フィブリノーゲン (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	229	—
D-ダイマー (μg/mL)	—	—	—	—	—	—	—	5.2	—

併用薬：グリメピリド，ヒューマンモノコンポーネントインスリン，カンデサルタンシレキセチル，アトルバスタチンカルシウム水和物

2 テモゾロミド

販売名（会社名）	テモダールカプセル20mg，同カプセル100mg，同点滴静注用100mg（MSD）
薬効分類等	アルキル化剤
効能・効果	悪性神経腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用（重大な副作用）〕 **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）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼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し，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成20年4月1日～平成23年9月14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：1例（うち死亡0例）
- ・皮膚粘膜眼症候群：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3800人（平成23年）

販売開始：平成18年 9 月（カプセル剤）

平成22年 5 月（注射剤）

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	男 50代	悪性神経膠腫 (なし)	120mg 42日間	全身性中毒性表皮壊死症 投与12日前 デキサメタゾン投与開始。 投与開始日 本剤＋放射線療法開始（2Gy×30回）。本剤投与開始時の患者のPerformance Status：1。 投与42日目（投与終了日） 皮膚症状なく本剤投与終了。 終了1日後 当初，胸腹部～背部に3mmほどの暗赤色調の融合傾向のない丘疹が対称性に散在。痒みも出現する。膨疹ではなかった。薬疹を疑いスルファメトキサゾール・トリメトプリム，ランソプラゾール中止。 終了4日後 発熱はないが，悪寒を訴える。薬疹は首，体幹，腕，大腿部に広がり，十全大補湯も中止。 終了7日後 本剤が最も疑わしいとしてランソプラゾール，十全大補湯再開し，軟膏処置。 終了8日後 放射線療法終了。 終了9日後 背部で表皮剥離に進展。皮膚科にて全身性中毒性表皮壊死症と診断された。皮膚所見：水疱・びらん，ニコルスキー現象あり。粘膜所見はなし。ステロイドパルス（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1 回1000mg/day）で3日間治療後，プレドニゾロン注射40mgを3日，その後20mgを9日で皮膚科治療終了。 終了14日後 DLST検査陽性（最大SI：4.5，最大反応値（CPM）：708）。 終了20日後頃 全身網目状の発赤疹があるが，消退傾向みられ，痒み等の自覚症状も軽快。 感染の有無：単純ヘルペスウイルスなし，マイコプラズマなし。多臓器障害の発現なし。
併用薬：グラニセトロン塩酸塩，濃グリセリン・果糖配合剤，維持液，ランソプラゾール，十全大補湯，デキサメタゾン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤，ヘパリンナトリウム				

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 60代	脳新生物 (頭蓋内動脈瘤)	100mg 5日間	Stevens-Johnson症候群 投与15日前 開頭腫瘍摘出術施行。 投与14日前 フェニトイン投与開始。 投与開始日 本剤＋放射線療法開始。 投与5日目 左頬部～下顎にかけて赤色皮疹（掻痒感伴う）。口唇部にヘルペス疹を疑う。また，口唇は腫脹し，両側眼脂あり。帯状疱疹も考え，アシクロビル点滴とグリチルリチン製剤を投与。 投与6日目（投与中止日） 眼科及び皮膚科を受診。Stevens-Johnson症候群を疑われ，本剤とフェニトイン内服は中止。ステロイドパルス療法を3日間行った（その後は漸減）。この時，眼瞼結膜，口唇，硬口蓋にびらんと，全身に赤色丘疹拡大していた。ステロイド投与前の本剤とフェニトインに対するDLST結果は2

				中止2日後 全身に水疱が散在。 中止8日後 顔面皮疹軽快。 中止23日後 足趾爪脱落。 中止30日後 Stevens-Johnson症候群は軽快。
併用薬：フェニトイン				

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	男 60代	多形性神経膠芽細胞腫 (高血圧)	120mg 10日間	Stevens-Johnson症候群 投与14日前 フェニトイン、ランソプラゾール投与開始。 投与開始日 本剤投与開始。 投与6日目 本剤＋放射線療法開始。 投与8日目 ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン投与開始。 投与9日目 ジフェニドール塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩投与開始。 夜より咽頭痛が出現。 投与10日目 全身の皮疹出現。眼瞼結膜、眼球結膜の充血。口腔内の疼痛、浮腫、発赤、陰部の紅斑、全身に粟粒大の紅斑、紅色丘疹多発。体温38.9℃。以上からStevens-Johnson症候群と診断し、1ヵ月以内に始めた本剤を含む薬剤を投与中止し、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（60mg/日）を開始した。放射線療法は継続中。 Stevens-Johnson症候群は未回復。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは漸減し、投与継続中。
併用薬：フェニトイン、ランソプラゾール、ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン配合剤、ジフェニドール塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩				

3 リトドリン塩酸塩（注射剤）

販売名（会社名）	ウテメリン注50mg（キッセイ薬品工業） ウテメナール点滴静注液50mg（エール薬品） ウテロトップ点滴静注液50mg（共立製薬） ウテロン点滴静注液50mg（サント） ピロスデン静注液50mg（大洋薬品工業） リトドール点滴静注50mg（アイロム製薬） リトドリン点滴静注50mg「PP」（ポーラファルマ） リメトラーク点滴静注液50mg（富士製薬工業） リンドルフ点滴静注50mg（日医工ファーマ） ルテオニン点滴静注用50mg（あすか製薬）
薬効分類等	その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬
効能・効果	緊急に治療を必要とする切迫流・早産

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔重要な基本的注意〕	胎児に心不全、頻脈、不整脈があらわれることがある。また、新生児に腸閉塞、心不全、可逆的な心室中隔壁の肥大、低血糖症、頻脈、腎機能障害があらわれることがある。
〔副作用（重大な副作用）〕	<u>胎児及び新生児における心不全</u> ：胎児及び新生児に心不全があらわれることがあり、特に2週間以上の投与例で心不全を認めた報告がある。胎児期から心拡大等の心不全徴候に留意し、異

常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成20年4月1日～平成23年7月26日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・胎児及び新生児における心不全：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15万人（平成23年）

販売開始：昭和61年8月

症例の概要

No.	患者		1 日投与量 投与期間	副作用
	性・ 日 齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 1 日	母体 切迫早産 (なし)	(経胎盤) 73～180 μ g/ min 40日間	心拡大， 心機能障害 【母体経過】 投与開始日 切迫早産に対し， 本剤120 μ g/min投与開始。 (妊娠30週 6 日) 投与 4 ～ 39 日目 本剤133 ～ 180 μ g/minにて増減。 投与40 日目 朝， 本剤73 μ g/minに減量。 (妊娠36週 3 日) 3 時間後， 本剤投与終了。 約 6 時間半後， 正常分娩にて児を娩出。 分娩時異常所見：なし 【新生児経過】 出生時所見 女児， 体重2980g， 身長49.4cm Apgar score 1 分後 8 点， 5 分後 9 点 生後 1 日目 出生後 2 時間の心エコーにて心拡大（LVIDd：1.81cm）， (投与終了日) 心機能障害（EF：52.6％）， 僧帽弁逆流症中等度あり。酸素 経鼻投与開始。 生後 2 日目 経皮的極細中心静脈カテーテル留置。低カルシウム血症に 対しグルコン酸カルシウム水和物注射液持続投与開始。 生後 4 日目 EF：65.8％。酸素投与終了。 生後 7 日目 グルコン酸カルシウム水和物注射液投与終了。 生後 9 日目 低カルシウム血症回復。 生後12日目 僧帽弁逆流症消失。 生後15日目 心拡大， 心機能障害回復。 (終了14日後)

臨床検査値

		生後 1 日目 (投与終了日)	生後 2 日目	生後 3 日目	生後 4 日目	生後 5 日目	生後 7 日目	生後 9 日目	生後 12日目	生後 15日目
Ca (mg/dL)	1 回目	—	6.6	7.1	8.9	9.6	—	9.7	10.3	—
	2 回目	—	—	8.1	—	—	—	—	—	—
Mg (mg/dL)		—	1.9	2.1	2.3	—	—	2.3	2.0	—
P (mg/dL)		—	5.3	5.4	6.2	—	—	6.7	7.0	—
NT-proBNP (pg/mL)		—	52244	—	10259	—	—	2696	1397	—
PTH-INT (pg/mL)		—	—	44	—	—	—	—	—	—
dBP (mmHg)		36	29	37	47	—	41	34	22	32
sBP (mmHg)		64	62	61	65	—	67	63	60	61
HR (/min)		137	125	114	115	—	142	135	139	138

併用薬（母体）：ビフィズス菌製剤， ウリナスタチン， メトロニダゾール， 酸化マグネシウム， 酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）， アンピシリンナトリウム