

# 3

## 重要な副作用等に関する情報

平成24年3月19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 アセトアミノフェン含有製剤

#### ① アセトアミノフェン，トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン

販売名（会社名）	アセトアミノフェン カロナール錠200，同錠300（昭和薬品化工） アルピニー坐剤50，同坐剤100，同坐剤200（久光製薬） アンヒバ坐剤小児用50mg，同坐剤小児用100mg，同坐剤小児用200mg（アボットジャパン） 他 トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン トラムセット配合錠（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	解熱鎮痛消炎剤
効能・効果	アセトアミノフェン （経口剤） 1. 下記の疾患並びに症状の鎮痛 頭痛，耳痛，症候性神経痛，腰痛症，筋肉痛，打撲痛，捻挫痛，月経痛，分娩後痛， がんによる疼痛，歯痛，歯科治療後の疼痛，変形性関節症 2. 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む） 3. 小児科領域における解熱・鎮痛 （坐剤） 小児科領域における解熱・鎮痛 トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 非がん性慢性疼痛 抜歯後の疼痛

#### 《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），急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性汎発性発疹性膿疱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。  
間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，呼吸困難，

発熱，肺音の異常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すること。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。

間質性腎炎，急性腎不全：間質性腎炎，急性腎不全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。

## ② イソプロピルアンチピリン・アセトアミノフェン・アリルイソプロピルアセチル尿素・無水カフェイン

販売名（会社名）	SG配合顆粒（塩野義製薬）
薬効分類等	解熱鎮痛消炎剤
効能・効果	感冒の解熱，耳痛，咽喉痛，月経痛，頭痛，歯痛，症候性神経痛，外傷痛

《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），急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性汎発性発疹性膿疱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。

間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常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すること。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。

間質性腎炎，急性腎不全：間質性腎炎，急性腎不全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。

## ③ サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・クロルフェニラミンマレイン酸塩

販売名（会社名）	ベレックス配合顆粒，小児用ベレックス配合顆粒（大鵬薬品工業） LL配合シロップ小児用（第一三共） ネオアムノール配合散（三和化学研究所）
薬効分類等	総合感冒剤
効能・効果	感冒もしくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和 鼻汁，鼻閉，咽・喉頭痛，咳，痰，頭痛，関節痛，筋肉痛，発熱

《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），急性汎発性発疹性膿疱症，剥脱性皮膚炎：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性汎発性発疹性膿疱症，剥脱性皮膚炎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。

間質性腎炎，急性腎不全：間質性腎炎，急性腎不全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。

#### ④ サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・プロメタジンメチレンジサリチル酸塩

販売名（会社名）	PL配合顆粒， 幼児用PL配合顆粒（塩野義製薬） サラザック配合顆粒（テバ製薬） セラピナ配合顆粒（シオノケミカル） トーフチーム配合顆粒（東和薬品） ピーエイ配合錠（全星薬品工業） マリキナ配合顆粒（鶴原製薬）
薬効分類等	総合感冒剤
効能・効果	感冒若しくは上気道炎に伴う下記症状の改善及び緩和 鼻汁，鼻閉，咽・喉頭痛，頭痛，関節痛，筋肉痛，発熱

《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），急性汎発性発疹性膿疱症，剥脱性皮膚炎：このような副作用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。

#### ⑤ ジプロフィリン・ジヒドロコデインリン酸塩・dl-メチルエフェドリン塩酸塩・ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・アセトアミノフェン・ブロモバレリル尿素

販売名（会社名）	カフコデN配合錠（マイラン製薬）
薬効分類等	鎮咳剤
効能・効果	かぜ症候群における鎮咳，鎮痛，解熱 気管支炎における鎮咳

《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），急性汎発性発疹性膿疱症：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，急性汎発性発疹性膿疱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直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。

間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常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すること。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。

間質性腎炎，急性腎不全：間質性腎炎，急性腎不全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11月25日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・急性汎発性発疹性膿疱症：4例（うち死亡0例）
- ・間質性肺炎：2例（うち死亡0例）
- ・間質性腎炎関連症例：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（合計）：延べ約6230万人（平成23年1月～12月）

販売開始：①昭和33年1月（アセトアミノフェン）

平成23年7月（トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン）

②平成15年7月

③昭和42年9月

④昭和37年2月

⑤平成14年8月

### 症例の概要

〈アセトアミノフェン〉

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	
1	女 30代	月経痛，発熱 (なし)	200mg (頓用) (投与日～ 発現4日後)	<p><b>急性汎発性発疹性膿疱症</b></p> <p>投与日 月経痛に対し本剤200mg内服。 投与4日目 膝窩にそう痒を伴う丘疹出現し拡大。 (発現日)</p> <p>発現2日後 体全体に紅斑が出現し，近医皮膚科を受診。 37.8℃の発熱に対し，本剤200mgを内服。ベタメタゾン外用。</p> <p>発現3日後 40℃発熱。本剤200mgを2回内服。 蕁麻疹，急性咽頭炎，高熱（40℃）のため近医を受診。意識障害を認め他病院を受診。</p> <p>発現4日後 頸部に膿疱出現。本剤内服。夕方から頸部，大腿部に小水疱出現。軽快しないため当院受診。</p> <p>発現5日後 間擦部に膿疱拡大，発熱も持続。</p> <p>発現6日後 精査加療目的で入院。 PSL 40mg/day内服，クロベタゾールの外用開始。</p> <p>発現10日後 PSL 35mg/dayに減量。DLST陽性（SI.322%）</p> <p>発現13日後 PSL 30mg/dayに減量。紅斑は強い落屑となる。</p> <p>発現15日後 PSL 25mg/dayに減量。</p> <p>発現17日後 PSL 20mg/dayに減量。皮疹再燃なし。</p> <p>発現18日後 退院。以後，外用にワセリンのみ。</p> <p>発現19～20日後 PSL 15mg/day。</p> <p>発現21～22日後 PSL 10mg/day。</p> <p>発現23～24日後 PSL 5mg/day。皮疹再燃なし。</p>	
<b>臨床検査値</b>					
			発現6日後	発現9日後	発現17日後
白血球数 (/μL)			14660	11720	12660
好中球 (%)			78.5	58.5	66.5
CRP (mg/dL)			13.63	4.92	0.21
併用薬：なし					

〈アセトアミノフェン〉

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 10歳 未満	咽頭炎 (なし)	200mg 2回 (投与日)  140mg 1回 (発現3日 後)	<p><b>急性汎発性発疹性膿疱症</b></p> <p>投与1日前 腹部に蚊にかまれたような皮疹が複数出現した。近医皮膚科を受診し、ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩を処方された。同日夜に38.9℃の発熱があった。</p> <p>投与日 発疹が拡大し、発熱も続いた。近医小児科を受診した。咽頭炎とウイルス性発疹症の診断で、本剤2回使用。ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩とセフテラムピボキシルを内服。検査上、WBC12900/μL, CRP0.4mg/dL, 溶連菌迅速検査陰性。発疹はそう痒感を伴った。発熱が持続した。</p> <p>投与2日目 (発現日) 近医小児科を再診した。食欲低下のため輸液を行った。発疹・発熱が持続した。</p> <p>発現1日後 発疹・発熱が持続したが、食事は少し食べた。市販の感冒薬(アセトアミノフェン)1回内服した。</p> <p>発現2日後 近医小児科を再診。AST113IU/L, ALT151IU/Lと肝機能障害があった。精査加療目的で同日当科に紹介入院。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム静注。熱はクーリングのみで対応した。</p> <p>&lt;入院時所見&gt; BT: 38.7℃, HR: 120bpm, SpO<sub>2</sub>: 97% (RA), RR: 32/min, 機嫌不良だが活気あり。皮膚: 頸部・肩・前腕・下肢に発赤があり、頸部は落屑が多い、肘・膝に毛孔に一致しない数mm大の小膿疱が無数に存在する。びらん、水疱はみられない。頸部: リンパ節腫脹なし。口唇: 発赤あり。咽頭: 発赤軽度。扁桃: 扁桃炎あり、腫大なし。舌: 発赤、舌乳頭が目立つ。呼吸: 正常呼吸音、雑音なし。心音: 心音正常、雑音なし。腹部: 平坦・軟、腸蠕動音亢進なし。</p> <p>&lt;既往歴&gt; クレチン症で出生まもなくから甲状腺ホルモン補充療法を行っていた(A院)、本剤投与10日前に服用中止。</p> <p>&lt;入院中の治療経過&gt; 薬疹: 入院時、頸部・肩・前腕・下肢に発赤あり、頸部は落屑が多かった。肘・膝に毛孔に一致しない数mm大の小膿疱が無数に存在し、舌・咽頭の発赤があった。A群溶連菌迅速検査は陰性であったが、皮疹を伴う猩紅熱の可能性を考えスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム150mg/Kg/day静注、輸液で加療した。川崎病主要症状は3/6(発熱, 口唇発赤, 発疹)であった。心エコー上冠動脈病変はなかった。</p> <p>発現3日後 38~39℃の発熱が続き、皮疹の範囲・程度に改善がみられなかった。昼前に本剤140mgを内服したところ38.9℃で、昼食後に40℃まで発熱し、不機嫌、かゆみ強く、皮疹の発赤も強くなった。小膿疱が増加し範囲が拡大した。皮膚科医にコンサルトしたところ、急性汎発性発疹性膿疱症の可能性があるとの見解であった。検査上WBC11300/μL (Neu68.2%, Eo9.9%), CRP0.5mg/dL。血液培養・DLST(アセトアミノフェン)の検体を採取し、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム点滴を中止し、夕方よりPSL1mg/Kg/day3×静注を開始した。薬疹を考え、DLST用の血液検査。 スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム含め輸液以外の投薬中止。</p>



発現4日後 39～40℃の発熱が持続した。  
 発現5日後 37℃台に解熱し、小膿疱が色素沈着を残し消失傾向となった。発赤の範囲は縮小傾向となった。同日、WBC8100/μL (Neu52.5%, Eo2.5%), CRP0.2mg/dLと炎症所見が消失した。  
 発現7日後 小膿疱は消退した。  
 発現8日後 四肢末端の表皮剥離が進んだ(びらんにはならなかった)。  
 発現9日後 活動性の皮疹がなくPSLの漸減を開始した。精神発達遅延の疑いによると思われる38℃の発熱があったが、PSL漸減による皮疹の増悪はなかった。  
 発現10日後 PSL投与を中止した。皮疹の再出現はなかった。  
 発現12日後 全身状態良好となり退院。同日、本剤のDLSTが陽性と判明した。

**臨床検査値**

	投与日	発現2日後	発現3日後	発現5日後	発現9日後	発現12日後
白血球数 (/μL)	12900	13400	11300	8100	22600	13200
好中球 (%)	—	72.6	68.2	52.5	80.2	52.8
CRP (mg/dL)	0.4	1.1	0.5	0.2	0.0	0.0

併用薬：ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩，セフテラムピボキシル，感冒薬（一般薬），スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム

〈アセトアミノフェン〉

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 50代	発熱，咽頭炎 (なし)	600mg 1日3回 (投与開始日～発現1日後)	<b>間質性肺炎</b> 投与開始日 発熱，咽頭炎にて近医受診，本剤，セフジニル処方された。 投与4日目 症状軽快なく近医再診，セフジニル中止。セフトリアキソンナトリウム水和物開始，本剤を継続処方。 投与7日目 (発現日) 咳嗽増悪，発熱持続にて近医再診。Xp上肺炎像あり。当院紹介。 発現1日後 (投与中止日) 当科初診。胸CT上両側多発性スリガラス影，浸潤影，異型肺炎及び薬剤性肺炎を疑い，異型肺炎各マーカー採血。使用薬剤変更，本剤中止。セフェピム塩酸塩水和物，クラリスロマイシン投与開始，呼吸不全なし。 発現8日後 CTにて肺炎像改善を確認。 発現9日後 クラリスロマイシン投与継続の上退院。異型肺炎に関してはクラミジア，ニューモニエIgM2.00，IgG2.4（発現1日後 疑診）。 発現15日後 外来受診，クラミジア肺炎に関しペア血清採血。IgM2.06，IgG2.6。有意な上昇なく否定。 発現22日後 CTにて肺炎改善（陰影ほぼ消失）を確認，終診。
併用薬：セフジニル，セフトリアキソンナトリウム水和物，L-メチルシステイン塩酸塩，ビフィズス菌製剤，トラスツマブ（遺伝子組換え）				

〈アセトアミノフェン〉

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
4	女 10歳 未満	発熱 (上気道の炎症)	100mg 1日間	<b>尿管間質性腎炎，急性腎不全</b> 投与16日前 投与16日前から咳嗽，鼻汁などを認め，近医で抗生剤などを処方されていた。

		<p>投 与 日 本剤投与（1回のみ）。</p> <p>投与4日後 発熱が続くため、前医へ入院。入院時検査 WBC22300/mm<sup>3</sup>, CRP7.09mg/dL, BUN30.9mg/dL, Cr1.7mg/dL, 尿量減少あり。入院時から尿量低下と腎機能低下を認め、その後も腎機能悪化を認めたため、当院へ紹介された。</p> <p>投与5日後 無尿になりBUN30.9mg/dL, Cr3.1mg/dLと腎機能低下を認め、当院に転院。入院1日目、持続的血液ろ過（CHF）を開始。抗生剤セフトリアキソンナトリウム, パニペネム/ベタミプロン, またドパミン塩酸塩/ドブタミン塩酸塩3γ投与も併用したが、その後も排尿を認めず。</p> <p>時期不明 濃厚赤血球製剤輸血実施。</p> <p>時期不明 5%人血清アルブミン投与。</p> <p>投与7日後 持続的携帯型腹膜透析（CAPD）を開始。</p> <p>投与8日後 自尿を徐々に認めた。</p> <p>投与9日後 CAPDを中止。その後は全身状態と排尿は徐々に改善し、ドパミン塩酸塩/ドブタミン塩酸塩は漸減しながら中止。</p> <p>投与14日後 抗生剤投与中止。</p> <p>投与18日後 確定診断のため、超音波下経皮的腎生検を施行。腎病理組織所見から急性尿細管間質性腎炎と診断。また、腎エコーで腎腫大を認め、尿中好酸球数の上昇を認め、DLSTでアセトアミノフェンのみ陽性となったため、アセトアミノフェンによる間質性腎炎と診断。DLSTでアセトアミノフェンが陽性であり、アセトアミノフェンによる薬剤性尿細管間質性腎炎と確定診断した。</p> <p>その後は、CHF, CAPDなど対症療法を行い、徐々に尿量増加、腎機能、尿細管機能は徐々に改善を認め、ステロイド等は未使用で改善した。</p> <p>投与24日後 CAPDチューブ抜去術を施行。</p> <p>投与53日後 退院。</p>
併用薬：クラリスロマイシン（被疑薬）、アモキシシリン水和物（被疑薬）、セフジトレン ピボキシル（被疑薬）、シプロヘプタジン塩酸塩水和物、メキタジン、耐性乳酸菌配合剤		

〈アセトアミノフェン〉

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
5	男 10歳 未満	不明熱 (なし)	200mg 1日間 (頓服) ↓ 6日間休薬 ↓ 200mg 1日間 (頓服) ↓ 7日間休薬 ↓ 200mg 1日間 (頓服)	<b>間質性腎炎</b> 投与11日前 37～38℃の発熱あり。 投与8日前 近医を受診。上気道炎との診断にて、プラノプロフェン、レボフロキサシン水和物等投与。その後、抗生剤を何種類か変更し経過観察するが、間欠的に発熱持続。 投 与 日 本剤（頓服）、プラノプロフェン等を投与。 投与1日後 当院紹介入院。入院後も異なる抗生剤を何種類か変更し治療を行ったが解熱しなかった。 再投与日 本剤を投与（頓服）。 再投与3日後 Gaシンチで両腎にびまん性の集積を認めた。 再投与5日後 造影CTで両腎の腫大、内部に多発性、左右対称性に造影不良域を認めた。 再投与7日後 MRIでは両腎とも軽度腫大し、濃染も均一であった。 再々投与日 本剤を投与（頓服）。 再々投与12日後 腎生検では単核球を中心とした尿細管間質への細胞浸潤を認め、急性間質性腎炎と診断。 再々投与26日後 プレドニゾロン錠40mg/日の投与開始（28日間）。 再々投与50日後 Cr等、腎機能検査値は正常化し、間質性腎炎は軽快。 再々投与54日後 プレドニゾロン錠30mg/日に減量（14日間）。

再々投与68日後 プレドニゾロン錠20mg/日に減量（25日間）。  
 再々投与70日後 患者は退院。  
 再々投与93日後 以降、プレドニゾロン錠を段階的に減量。  
 15mg/日（14日間）、10mg/日（13日間）、7.5mg/日（14日間）、5mg/日（13日間）、2.5mg/日（16日間）投与。  
 <DLST試験>本剤、プラノプロフェン：陽性、  
 アジスロマイシン水和物、メロベネム水和物：陰性

臨床検査値

	投与 5日前	投与 1日後 (入院)	投与 2日後	投与 5日後	再々 投与 4日後	再々 投与 8日後	再々 投与 21日後	再々 投与 43日後	再々 投与 69日後
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	447	—	—	426	414	371	324	390	445
ヘモグロビン (g/dL)	12.8	—	—	12.4	12.1	10.9	9.3	11.7	14.3
ヘマトクリット (%)	36.5	—	—	35.5	33.9	30.4	26.8	33.9	40.2
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	11900	11420	—	13350	11230	10190	6180	11970	10550
好中球 (%)	75	—	—	76.6	73.1	74.4	68.6	82.9	78.6
好酸球 (%)	2	—	—	2.5	2.5	3.5	5.0	0.2	0.2
好塩基球 (%)	0	—	—	0.4	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1
単球 (%)	7	—	—	5.8	7.4	8.2	6.5	4.4	8.6
リンパ球 (%)	16	—	—	13.7	15.4	12.4	18.4	11.4	10.7
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	49.4	—	—	71.1	52.1	43.2	43.0	39.4	37.0
CRP (mg/dL)	7.85	5.62	—	4.18	3.23	3.92	1.35	—	—
BUN (mg/dL)	—	—	—	13	10	12	6	14	18
血清クレアチニン (mg/dL)	—	—	—	0.97	1.07	1.55	0.81	0.47	0.43
尿酸 (mg/dL)	—	—	—	4.2	3.4	2.9	2.4	2.2	2.9
K (mEq/L)	—	—	—	4.7	3.8	4.4	3.4	3.5	4.3
Na (mEq/L)	—	—	—	135	137	137	138	140	103
Cl (mEq/L)	—	—	—	97	101	101	103	102	138
体温 (°C)	—	—	—	37.6	36.3	36.6	36.4	36.2	36.2
尿β <sub>2</sub> MG (μg/L)	—	—	145	—	7108	21730	—	—	—

併用薬：プラノプロフェン（併用被疑薬）、ジメチコン、ドンペリドン、レボフロキサシン水和物、耐性乳酸菌製剤、ファモチジン、アジスロマイシン水和物、維持液、メロベネム水和物、ドキシサイクリン塩酸塩水和物、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物、ブドウ糖、ホスホマイシンナトリウム、フロモキシセフナトリウム、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、テイコプラニン、ミノサイクリン塩酸塩、セファゾリンナトリウム、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸

<アセトアミノフェン>

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
6	男 10歳 未満	発熱 (脱水症)	100mg 3日間	<p><b>急性腎不全</b></p> <p>投与開始日 急性咽頭炎のため、近医にてアセトアミノフェン坐剤、セフジニル、アリメマジン酒石酸塩を処方。</p> <p>投与2日目 他院小児科にてトラネキサム酸、他のアセトアミノフェン坐剤処方。</p> <p>投与3日目 (投与終了日) 検査にてWBC27700cells/mm<sup>3</sup>、CRP17.4mg/dLと炎症高値のため入院。咽頭炎及び脱水症の診断にてセフトキシムナトリウムによる治療を開始。</p> <p>終了3日後 (発現日) 解熱したが、同日夜より顔面と両下腿に浮腫、嘔吐が出現。</p> <p>発現1日後 乏尿を認め血液検査よりBUN45.6mg/dL、Cre3.2mg/dL、Na111mEq/L、K7.7mEq/L、Cl75mEq/L、CRP10mg/dLと高カリウム血症と急性腎不全の診断にて小児科に搬送された。 持続血液濾過透析（CHDF）を行った。</p>



			発現2日後 高カリウム血症は改善し、電解質も安定したため、CHDFを中止した。利尿期となり、再発なく経過した。 発現4日後 急性、一過性の経過より薬剤性の急性尿細管間質性腎炎を疑いDLST検査を施行したところ、アセトアミノフェンに陽性反応を示した。抗生剤（セフジニル、セフォタキシムナトリウム）はいずれも陰性だった。 発現19日後 全身状態が安定したため、退院。
併用薬：アリメマジン酒石酸塩、トラネキサム酸、セフジニル、セフォタキシムナトリウム			

〈アセトアミノフェン〉

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			
7	男 10歳 未満	発熱、視神経炎 (なし)	300mg 3回(頓用) (投与日～ 投与5日目)	<b>急性腎障害</b> 投与8日前 37～38℃台の発熱あり。 投与7日前 膝、足に発疹が出現。 投与6日前 膝、足の発疹が消退。 投与5日前 発熱を繰り返す。 投与3日前 気分不良あり。 投与2日前 前医受診。セフカペンピボキシル塩酸塩水和物などの投薬処方を受ける。 投与日 発熱持続。前医でインフルエンザ陰性を指摘。WBC、CRP高値を指摘されレボフロキサシン水和物に変更。 投与4日目 解熱するも嘔吐、全身倦怠改善せず。 投与5日目 当科受診後、入院となる。血液検査での炎症反応高値。BUN、Cr高値であり急性腎不全として入院。入院後、塩化ナトリウム・ブドウ糖剤500mL+50%ブドウ糖液3Aを20mL/hにてルート確保。高度炎症反応に対しセフォタキシムナトリウム0.5g+生食50mLを分1で夕方に開始。以後発熱はなく、尿量も徐々に増加。 発現1日後 血液、尿検査を確認しながら塩化ナトリウム・ブドウ糖剤500mL+50%ブドウ糖液3Aを40mL/hに輸液量を増やす。 発現2日後 尿量の増加に伴い塩化ナトリウム・ブドウ糖剤500mL+50%ブドウ糖液3Aを60mL/hに増やす。 発現5日後 点滴ルートを抜去し、飲水フリーとする。 発現12日後 血液、尿検査の正常化を確認。 発現13日後 退院とし、外来フォローとする。			
<b>臨床検査値</b>							
			投与5日目	発現1日後	発現9日後	発現12日後	
			BUN (mg/dL)	54	47	14	14
			Cr (mg/dL)	2.53	2.58	0.64	0.64
			尿糖 (-,+)	(±)	(++)	(++)	(-)
			NAG (U/g·Cr)	16.2	—	—	8.0
併用薬：セフカペンピボキシル塩酸塩水和物、非ピリン系感冒剤、アンプロキシソール塩酸塩、レボフロキサシン水和物、ドンペリドン、耐性乳酸菌製剤							

## 2 シベンゾリンコハク酸塩

### ① シベンゾリンコハク酸塩（経口剤）

販売名（会社名）	シベノール錠50mg，同錠100mg（アステラス製薬） シノベジール錠50mg，同錠100mg（東和薬品） シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「サワイ」，同錠100mg「サワイ」（沢井製薬） シベンゾリンコハク酸塩錠50mg「タナベ」，同錠100mg「タナベ」（田辺三菱製薬）
薬効分類等	不整脈用剤
効能・効果	下記の状態で他の抗不整脈薬が使用できないか，又は無効の場合 頻脈性不整脈

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[用法・用量に関連する使用上の注意] 高齢者では，肝・腎機能が低下していることが多く，また，体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすいので，少量（例えば1日150mg）から開始するなど投与量に十分に注意し，慎重に観察しながら投与すること。

[重要な基本的注意] 本剤の投与中は，臨床検査（血液検査，肝・腎機能検査，血糖検査等）を定期的に行い，必要に応じて適宜本剤の血中濃度を測定すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等適切な処置を行うこと。

特に高齢者及び腎機能障害患者では，血中濃度上昇により低血糖が，また，基礎心疾患のある患者では，心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって肝・腎障害があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止すること。

本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる場合があるので，恒久的ペースメーカー使用中，あるいは一時的ペースング中の患者に対しては十分注意して投与すること。また，ペースメーカー使用中の患者に投与する場合は適当な間隔でペースング閾値を測定すること。異常が認められた場合には直ちに減量又は投与を中止すること。

### ② シベンゾリンコハク酸塩（注射剤）

販売名（会社名）	シベノール静注70mg（アステラス製薬）
薬効分類等	不整脈用剤
効能・効果	頻脈性不整脈

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 本剤は心臓ペースング閾値を上昇させる場合があるので，恒久的ペースメーカー使用中，あるいは一時的ペースング中の患者に対しては十分注意して投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

〈参考〉 直近約3年間（平成20年4月1日～平成24年2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

・ペースング閾値上昇関連症例：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：①約10万人（平成23年度）

販売開始：①平成3年1月

②平成5年9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	発作性心房細動 (脳梗塞)	200mg 約7年間 ↓ 300mg 8日間 ↓ 100mg 7日間	<p><b>ペーシング閾値上昇</b></p> <p>発現約7年前 洞不全症候群に対しVVIペースメーカー植え込み術施行。 (投与開始日) 心房細動に対して本剤200mg内服を開始。</p> <p>発現約1年前 ペーシング閾値 1.25V/0.73ms 発現6日前 1ヵ月前に発現した脳梗塞のため、リハビリテーション目的でA院へ転院。 転院時本剤300mgを内服していた。</p> <p>発現4日前 口渴, 吐気, 食欲不振が出現。 発現日 喘鳴出現。 心電図上ペーシング不全, QRS幅延長及びQT延長を, 心エコー上びまん性の壁運動低下を認めた。</p> <p>発現1日後 原因精査・治療目的でB院循環器内科入院。 (投与中止日) ペーシング閾値 3.25V/0.73msと上昇を認め, 心エコー上壁運動のびまん性の低下を認めた。 本剤血中濃度: 2120ng/mL 本剤の中毒を疑い, 本剤を中止。補液・利尿によるwash outを施行。</p> <p>中止6日後 QRS幅は0.16秒と改善を認める。 中止7日後 本剤100mgで再開し, 経過観察。 (再投与開始日)</p> <p>再投与7日目 ペーシング閾値上昇, 口渴, 吐気, 食欲不振, QRS幅延長, (再投与中止日) 心機能低下, QT延長が回復。 閾値の改善 1.25V/0.85ms QRS幅は0.12秒と更に縮小を認めたが, 心房粗動となったため本剤を中止し, rate controlと抗凝固療法を行い, A院へ転院した。</p> <p>中止15日後 A院で本剤100mgを再開。 (再々投与開始日)</p> <p>再々投与1ヵ月後 本剤血中濃度は129ng/mLと正常範囲内。 再々投与約2ヵ月後 B院受診。 壁運動は更に改善し, 心房粗動は消失して洞調律が維持され, QRS幅の増大はなし。 ペーシング閾値は1.25V/0.85msと変化はなく, 経過良好。</p>			
<b>臨床検査値</b>							
			発現約1年前	発現1日後 (投与中止日)	再投与7日目 (再投与中止日)	再々投与 1ヵ月後	再々投与 2ヵ月後
	ペーシング閾値		1.25V/0.73ms	3.25V/0.73ms	1.25V/0.85ms	—	1.25V/0.85ms
	EF (%)		—	33	47	—	50
	QT (ms)		—	600	420	—	—
	本剤血中濃度 (ng/mL)		—	2120	—	129	—
併用薬：不明							

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 90代	洞不全症候群 (なし)	200mg 不明	<p><b>ペースング閾値上昇</b></p> <p>日時不明 洞不全症候群に対してDDDペースメーカー植え込み術を施行。</p> <p>投与開始日 洞不全症候群に対して本剤200mg/日投与開始。</p> <p>日時不明 (投与中止日) ペースング不全による心不全が発現。</p> <p>中止1日後 本剤の投与を中止。</p> <p>入院。</p> <p>徐脈, 全身浮腫, 循環不全症状あり。</p> <p>心電図では心拍数40/分, QRS幅延長, ペースング波形なし。</p> <p>心房, 心室リードともペースング閾値が大幅に上昇, リード抵抗の上昇は認めず。心室ペースング出力最大にて心室捕捉可能となりVVIペースング, 補液を行った。</p> <p>中止4日後 自己脈出現, ペースング閾値も低下した。</p> <p>日時不明 本剤血中濃度: 2708ng/mL。</p> <p>中止31日後 ペースング不全による心不全が回復。</p>
併用薬: アスピリン, アムロジピンベシル酸塩, コハク酸ソリフェナシン, カルベジロール, ファモチジン				

### 3 トリクロホスナトリウム, 抱水クロラール

#### 1 トリクロホスナトリウム

販売名 (会社名)	トリクロロールシロップ10% (アルフレッサファーマ)
薬効分類等	催眠鎮静剤, 抗不安剤
効能・効果	不眠症 脳波・心電図検査等における睡眠

#### 《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[重要な基本的注意]	呼吸抑制等が起こることがあるので患者の状態を十分観察すること。特に小児では呼吸数, 心拍数, 経皮的動脈血酸素飽和度等をモニタリングするなど, 十分に注意すること。 抱水クロラールは, 本剤と同様に生体内で活性代謝物であるトリクロロエタノールとなるため, 併用により過量投与になるおそれがあるので注意すること。
[副作用 (重大な副作用)]	<b>無呼吸, 呼吸抑制</b> : 無呼吸, 呼吸抑制が起こることがあり, 心肺停止に至った症例も報告されているので, 呼吸状態の観察を十分に行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
[小児等への投与]	無呼吸, 呼吸抑制が起こり, 心肺停止に至った症例も報告されているので, 特に慎重に投与及び観察をすること。

## ②抱水クロラール（経口・注腸剤）

販売名（会社名）	抱水クロラール「ホエイ」（マイラン製薬）
薬効分類等	催眠鎮静剤，抗不安剤
効能・効果	〈経口〉不眠症 〈注腸〉静脈注射が困難な痙れん重積状態

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]	<u>呼吸抑制等が起こることがあるので患者の状態を十分観察すること。特に小児では呼吸数，心拍数，経皮的動脈血酸素飽和度等をモニタリングするなど，十分に注意すること。</u> <u>トリクロホスナトリウムは，本剤と同様に生体内で活性代謝物であるトリクロロエタノールとなるため，併用により過量投与になるおそれがあるので注意すること。</u>
[副作用（重大な副作用）]	<u>無呼吸，呼吸抑制：無呼吸，呼吸抑制が起こることがあり，心肺停止に至った症例も報告されているので，呼吸状態の観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u>
[小児等への投与]	<u>無呼吸，呼吸抑制が起こり，心肺停止に至った症例も報告されているので，特に慎重に投与及び観察をすること。</u>

## ③抱水クロラール（坐剤，注腸用キット製剤）

販売名（会社名）	エスクレ坐剤「250」，同坐剤「500」，同注腸用キット「500」（久光製薬）
薬効分類等	催眠鎮静剤，抗不安剤
効能・効果	理学検査時における鎮静・催眠 静脈注射が困難なけいれん重積状態

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]	<u>呼吸抑制等が起こることがあるので患者の状態を十分観察すること。特に小児では呼吸数，心拍数，経皮的動脈血酸素飽和度等をモニタリングするなど，十分に注意すること。</u> <u>トリクロホスナトリウムは，本剤と同様に生体内で活性代謝物であるトリクロロエタノールとなるため，併用により過量投与になるおそれがあるので注意すること。</u>
[副作用（重大な副作用）]	<u>無呼吸，呼吸抑制：無呼吸，呼吸抑制が起こることがあり，心肺停止に至った症例も報告されているので，呼吸状態の観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</u>
[小児等への投与]	<u>無呼吸，呼吸抑制が起こり，心肺停止に至った症例も報告されているので，特に慎重に投与及び観察をすること。</u>

〈参 考〉	直近約3年間（平成20年4月1日～平成23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 ・無呼吸，呼吸抑制：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：①約25万人（平成23年1月～12月） ②③約28万人（平成23年1月～12月） 販売開始：①昭和39年11月 ②昭和28年12月 ③昭和55年2月（坐剤）
-------	--



症例の概要

〈トリクロホスナトリウム〉

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
1	男 1歳 未満	前投薬 (なし)	517.5mg 1日間	<p><b>呼吸静止</b></p> <p>投与2日前 発熱あり。</p> <p>投与1日前 発熱，口唇発赤，リンパ節触知，発疹みられ，川崎病を疑う。</p> <p>投与日 心エコー施行。左冠状動脈φ3.6mm，右冠状動脈φ2.4mm，輝度亢進（±）。</p> <p>心エコー施行の際，本剤50mg/kg投与し，更に25mg/kg追加投与後に呼吸静止。マスク及びバッグにて呼吸補助するも，自発呼吸はみられず気管挿管。</p> <p>喉頭浮腫があり，注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを静脈内投与。</p> <p>上肢のつっぱりがあり，けいれんを否定できず，フェニトインナトリウム注射液を低速で静脈内投与。人工呼吸器管理とした。</p> <p>リンパ節触知。発熱，眼球結膜充血，口唇発赤，発疹及び四肢末端変化を発現。ウリナスタチン，注射用メロペネム水和物投与。</p> <p>終了1日後 免疫グロブリンG投与開始。注射用メロペネム水和物，ウリナスタチン投与開始。</p> <p>終了2日後 心エコーにて輝度亢進，心のう液の貯留あり。冠動脈病変なし。アスピリン投与開始。</p> <p>終了3日後 発熱再燃のため，免疫グロブリンを投与開始し，3日間投与。</p> <p>終了4日後 脳MRIにて脳梁後角にhigh areaを認め，脳症を疑う。</p> <p>終了5日後 心エコー上で輝度亢進，心のう液貯留，瘤形成あり。自発呼吸あり，抜管。</p> <p>回復。</p>
併用薬：なし				

## 4 メトホルミン塩酸塩（1日最高投与量2,250mgの用法・用量を有する製剤）

販売名（会社名）	メトグルコ錠250mg（大日本住友製薬）
薬効分類等	糖尿病用剤
効能・効果	<p>2型糖尿病</p> <p>ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。</p> <p>(1) 食事療法・運動療法のみ</p> <p>(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</p>

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警 告]

警告

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。

[重要な基本的注意]

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

1) 過度のアルコール摂取を避けること。

2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、一旦服用を中止し、医師に相談すること。

3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。

低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。

腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。

[副作用  
(重大な副作用)]

乳酸アシドーシス：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。

[高齢者への投与]

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。

〈参 考〉

直近約1年9ヵ月間（平成22年5月10日～平成24年2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

・乳酸アシドーシス：12例（うち死亡5例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約100万人（平成23年3月～平成24年2月）

販売開始：平成22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	男 80代	糖尿病 (高血圧症)	500mg 61日間	<p><b>乳酸アシドーシス</b> 糖尿病, 高血圧などでA院受診していた。過度のアルコール摂取者であったとの情報あり。 投与約8ヶ月前より, 他のメトホルミン製剤 (500mg/日) を服用していた。 投与開始日 本剤 (500mg/日) に変更。 投与62日目 朝, 普段起きてくる時間になっても来ないので, 家族が見に行ったら倒れており, 意識はあったが, 歩けないため, 救急要請しB院受診。 (投与中止日) 血液ガスでpH7.077, 乳酸153.1mg/dLで乳酸アシドーシス著明であったため, 本剤による乳酸アシドーシス疑いで入院となった。炭酸水素ナトリウム静注しpH7.39まで回復した。 家族, 本人の話から本剤を最近飲み始めたということで, 入院後より本剤を中止した。 アシドーシスが改善してからは意識も清明になったため, 入院同日夜より食事開始し, ほぼ全量摂取可能であった。 ＜脱水所見＞ 身体所見: 舌乾燥等なし 血清クレアチニン1.43mg/dL, 次回採血時には改善。 中止1日後 その後もほぼ連日血液ガスを調べたが, 乳酸アシドーシスは発症せず。 中止5日後 状態安定し, 経過良好のため, 退院となる。(乳酸アシドーシス回復)</p>

臨床検査値  
(A院)

	投与約1年前	投与約8ヶ月前	投与140日前
BUN (mg/dL)	14.4	12.9	13.1
血清クレアチニン (mg/dL)	0.78	0.78	0.77

(B院)

	投与62日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止4日後
BUN (mg/dL)	17	18	—	—
血清クレアチニン (mg/dL)	1.43	0.87	—	—
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	37.0	63.8	—	—
pH (動脈血)	7.077	—	—	—
pH (静脈血)	—	7.500	7.444	7.412
乳酸 (動脈血) (mg/dL)	153.1	—	—	—
乳酸 (静脈血) (mg/dL)	—	7.2	7.2	9.0
血中ケトン体 (mmol/L)	1.3	—	—	—

併用薬: ピオグリタゾン塩酸塩, グリメピリド, モサプリドクエン酸塩水和物, ミグリトール, テラゾシン塩酸塩水和物, グリベンクラミド, トリクロルメチアジド, テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤