

# 2

## 重要な副作用等に関する情報

平成24年7月10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 プレガバリン

販売名（会社名）	リリカカプセル25mg, 同カプセル75mg, 同カプセル150mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の中枢神経系用薬
効能・効果	末梢性神経障害性疼痛, 線維筋痛症に伴う疼痛

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 本剤の投与によりめまい、傾眠、意識消失等があらわれ、自動車事故に至った例もあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。特に高齢者ではこれらの症状により転倒し骨折等を起こした例があるため、十分に注意すること。

[副作用（重大な副作用）] めまい、傾眠、意識消失：めまい、傾眠、意識消失があらわれ、転倒し骨折等に至ったとの報告があるので、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又は減量するなど、適切な処置を行うこと。

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、意識障害等の低血糖症状があらわ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、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。

ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状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。

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。

[高齢者への投与] 高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど、慎重に投与すること。

また、高齢者ではめまい、傾眠、意識消失等により転倒し骨折等を起こした例があるため、十分に注意すること。

〈参考〉 直近約3年間（平成21年4月1日～平成24年6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

- ・めまい、意識障害関連症例：17例（うち死亡0例）
- ・低血糖症：3例（うち死亡0例）
- ・間質性肺炎関連症例：5例（うち死亡0例）
- ・ショック、アナフィラキシー様症状関連症例：5例（うち死亡0例）
- ・皮膚粘膜眼症候群関連症例：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26万人（平成23年7月1日～平成24年6月30日）

販売開始：平成22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 80代	ヘルペス後神経痛 (高血圧)	150mg (2日間)	<b>めまい</b> 投与開始日 投与2日目 (発現日) (投与中止日) 中止2日後 中止9日後 中止27日後 中止54日後	帯状疱疹後神経痛に対し、本剤150mg/日の投与を開始した。 めまいを伴い転倒し、顔面裂傷、舌裂傷した。 舌裂傷による出血が継続し、他院へ搬送した。 本剤の投与を中止した。 入院した。 回復した。 退院した。 患者とその家族が本剤の投与継続を希望し、50mg/日にて投与を再開した。
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	女 60代	疼痛 (脊柱管狭窄症、変形性関節症、神経ブロック)	300mg (14日間) 450mg (13日間)	<b>低血糖</b> 投与開始日 投与15日目 投与17日目 投与27日目 (投与中止日) 中止1日後	整形外科にてガバペンチン1800mg/日を使用していた(適応外使用)。本剤が長期使用可能になったので、本剤300mg/日に変薬した。 更に疼痛管理を行うため、本剤450mg/日に増量した。 自宅で意識消失、数時間後家族が発見した。血糖値は21mg/dLであった。 血糖値は31mg/dLであった。ブドウ糖を数回静注したが、改善せず入院した。本剤の投与を中止した。 回復した。 eGFRは67.9であった。
併用薬：ミソプロストール，セレコキシブ，ランソプラゾール，エチゾラム					

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	
3	女 50代	神経痛 (乳癌, 自己免疫性甲状腺炎, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症)	75mg (21日間) 150mg (67日間)	<b>薬剤性肺障害</b> 投与112日前 乳癌に対し, フルオロウラシル, ファルモルピシン, シクロフォスファミドを4コース投与開始した。 投与7日前 パクリタキセルの週1回投与を開始した(12コース)。 投与開始日 パクリタキセルによる末梢神経障害に対し本剤75mg/日の内服を開始した。 投与22日目 本剤150mg/日へ増量した。 投与78日目 パクリタキセルの投与を終了した。 投与82日目 37度台の発熱があった。 投与86日目 軽労作にて呼吸困難が出現し, 外来受診した。胸部CTにてすりガラス陰影を認め, 薬剤性肺障害が疑われた。 投与88日目 呼吸困難が増悪し, 緊急入院となった。本剤の投与を中止した。 中止1日後 気管支鏡検査を施行し, 薬剤性肺障害と診断された。同日からステロイドパルス療法を3日間施行した。また, 感染の合併も否定できないのでセフトリアキソンの投与も開始した。 中止4日後 呼吸状態は改善してきており, プレドニゾロン40mg(0.5mg/kg)の内服を開始した。 中止7日後 胸部CTにてすりガラス陰影は改善した。 中止12日後 プレドニゾロン30mgに減量した。 中止19日後 プレドニゾロン20mgに減量した。 中止21日後 呼吸困難は消失し, 退院となった。	
併用薬: パクリタキセル, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, ラニチジン塩酸塩, クロロフェニラミンマレイン酸塩, 塩酸シプロフロキサシン					

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 50代	ヘルペス後神経痛 (免疫不全症, うっ血性心不全, 蛋白漏出性胃腸症, 腸管リンパ管拡張症, 低アルブミン血症, 低カルシウム血症, 敗血症, ブドウ球菌性敗血症, 帯状疱疹)	75mg (1日間)	<b>呼吸困難</b> 投与29日前 重度蛋白漏出性胃腸症, 重度腸管リンパ管拡張症に伴う重症免疫不全, 重症低アルブミン血症, 重症うっ血性心不全で長期入院中の患者が, 右顔面三叉神経第一枝領域に重症帯状疱疹を発症した。 強い疼痛を訴え, 抗ウイルス剤, 抗うつ剤, ステロイドなどによる治療を行った。 一時, 症状は徐々に改善へ向かった。 投与18日前 右鎖骨下中心静脈ポートの細菌感染をきたし, MRSA敗血症となり腹痛・嘔吐・血圧低下などのため, 全身状態不良となった。 投与11日前 帯状疱疹発症3週目に, 「ハンマーで叩かれるような」激しい疼痛と顔面の知覚過敏が出現した。 各治療薬並びにペインクリニックでの治療は効果不十分で, 本剤の投与を検討した。 投与開始日 夕食後, 本剤75mgを初回投与した。 当日, 全身状態は落ち着いていたが, 内服30分後より呼吸困難が発現した。 酸素5L/分マスク投与したが呼吸不全は改善しなかった。 胸部X線で心不全の急性増悪を認めた。 気管支拡張剤・利尿剤投与も効果なく, 意識レベルが低下した。	

			<p>血圧は60台、SpO<sub>2</sub>は80%台となった。          内服2時間後、ICUへ転出したがショック状態は改善せず、          ドパミン塩酸塩及びエピネフリンの投与、心マッサージを          施行したが内服約2時間後に死亡した。</p>
<p>併用薬：フロセミド、スピロノラクトン、L-アスパラギン酸カルシウム、エチゾラム、経腸成分栄養剤、          アルファカルシドール、ヘパリンナトリウム、アミトリプチリン塩酸塩、プレドニゾロン、アシクロビル、          pH 4 処理酸性人免疫グロブリン、コデインリン酸塩水和物、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナ          トリウム、人血清アルブミン、ドパミン塩酸塩、塩酸メトクロプラミド、プチルスコポラミン臭化物、バ          ンコマイシン塩酸塩、オメプラゾール、スクラルファート水和物、フェキソフェナジン塩酸塩、アセトア          ミノフェン、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液</p>			

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	女 70代	ヘルペス後神 経痛 (神経因性膀 胱、静脈瘤、 腰部脊柱管狭 窄症)	75mg (4日間)	<p><b>薬疹(多形滲出性紅斑型)</b>            投与53日前 带状疱疹後神経痛を発症し、ロキソプロフェンナトリウム            水和物180mg/日の投与を開始した。            投与32日前 带状疱疹後神経痛に対し、硬膜外ブロックを施行し、クロ            ナゼパム0.5mg/日の投与を開始した。            投与29日前 クロナゼパムを中止した。            投与28日前 改善に乏しくカルバマゼピン100mg/日へ変更した。            投与4日前 胃痛・食欲不振のためランソプラゾールOD錠15mg/日及            びレバミピド錠300mg/日の投与を開始した。            投与開始日 带状疱疹後神経痛に対し、本剤75mg/日の投与を開始した。            その際にカルバマゼピン中止を指示していたが、本人は内            服を継続していた。            投与4日目(発現日) 全身に紅斑が出現した。            投与5日目(投与中止日) 当科を受診した。薬疹を疑い、本剤、ランソプラゾール            OD、レバミピド、カルバマゼピンを中止した。オロパタ            ジン塩酸塩、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、            クロベタゾール プロピオン酸エステルを処方した。            中止1日後 皮疹の拡大に加え、口唇、眼瞼結膜の充血を認めたため、            当院の救急を受診し、即日入院となった。            口腔の疼痛が強く、内服困難であり、プレドニゾロン            50mg/日の点滴を開始した。            中止2日後 腹部より皮膚生検を施行した。DLST検査の結果、本剤に            関して測定値(cpm) 341, S.I.(%) 358であり陽性であった。            ランソプラゾールODについても測定値(cpm) 257, S.I.(%)            194であり陽性であった。            中止4日後 カルバマゼピンに関するDLST検査の結果、測定値(cpm)            349, S.I.(%) 104であり、陰性であった。            中止6日後 プレドニゾロンの投与量を40mg/日へ減量し、点滴から内            服へ変更した。            中止8日後 皮疹がさらに改善したため、プレドニゾロン30mg/日へ減            量した。            中止9日後 皮疹はほぼ消失した。            中止10日後 プレドニゾロン20mg/日へ減量した。            中止14日後 プレドニゾロン10mg/日へ減量した。            中止16日後 プレドニゾロン5mg/日へ減量した。            中止18日後 プレドニゾロンの内服を終了した。            再発はみられなかった。</p>
<p>併用薬：ランソプラゾール、酒石酸トルテロジン、芍薬甘草湯、メコバラミン、ロキソプロフェンナトリ            ウム水和物、エチゾラム、ヒドロキシジンプモ酸塩、カルバマゼピン、レバミピド</p>				

## 2 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（ファイザー） 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，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）》

#### [禁忌]

活動性結核の患者

#### [慎重投与]

結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線検査上結核治癒所見のある患者）

#### [重要な基本的注意]

本剤投与に先立って結核に関する十分な問診，胸部X線検査及びツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査，インターフェロン $\gamma$ 応答測定（クオンティフェロン）等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には，結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には，原則として抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること。

- (1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- (2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- (3) ツベルクリン反応検査やインターフェロン $\gamma$ 応答測定（クオンティフェロン）等の検査により，既感染が強く疑われる患者
- (4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また，本剤投与中も，胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し，患者に対し，結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳，発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお，結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

#### [副作用（重大な副作用）]

結核：結核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21年4月1日～平成24年5月16日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・結核関連症例：7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30万8000人（平成23年）  
販売開始：平成11年8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	関節リウマチ (結核)	8mg/週 (投与期間不明)	<p><b>結核</b></p> <p>投与開始日 関節リウマチに対し、本剤8mg/週、プレドニゾロン5mg、インフリキシマブ(4mg/kg/8週)の投与を開始した。</p> <p>投与中止日 腎機能の低下に伴い、本剤による血球減少を発症したため、本剤およびインフリキシマブの投与を中止した。</p> <p>中止1ヵ月後 (発現日) 血球の回復期において熱発が出現し、入院した。全身画像検索および各種細菌培養検査からは感染のフォーカスは明らかでなく、メロペネム0.5g×3の投与を開始したが、改善を認めなかった。</p> <p>次第に播種性血管内凝固の進行を認めたため、腸骨より骨髓穿刺を施行し、血球貪食症候群(HPS)の診断を得た。背景疾患として細菌感染症や腫瘍性疾患、自己免疫疾患は認めなかった。</p> <p>血中にEBVのDNA(1.7×10<sup>3</sup>コピー/10<sup>6</sup>cell)が検出され、EBVの再活性化が明らかになった。</p> <p>また結核の既往を有していたため、インフリキシマブ導入時には9ヵ月間のイソニアジドの予防内服を行われていたが、今回の骨髓穿刺液からは結核菌が培養された。</p>
併用薬：インフリキシマブ(併用被疑薬)、プレドニゾロン(併用被疑薬)				

## 3 インフルエンザHAワクチン

販売名(会社名)	インフルエンザHAワクチン“化血研”(化学及血清療法研究所) ビケンHA, フルービックHA, フルービックHAシリンジ(阪大微生物病研究会) インフルエンザHAワクチン「生研」, Fu-シリンジ「生研」(デンカ生研) インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」0.5mL, 同1mL, 同シリンジ0.5mL(北里第一三共ワクチン)
薬効分類等	ワクチン類
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する

### 《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副反応(重大な副反応)] ネフローゼ症候群：ネフローゼ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適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間(平成21年4月1日～平成24年4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

- ・ネフローゼ症候群：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：季節性インフルエンザワクチンについて、約5033万人(平成23年度)

販売開始：昭和47年9月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副反応
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 10歳 未満	予防接種 (なし)	0.5mL 1回	<p><b>ネフローゼ症候群</b> 既往歴で腎障害はない。 昨年、本剤を接種した際、発熱と上腕伸側（接種部）の腫脹がみられた。 接種日 A病院で、本剤接種。 接種8時間後 左腋窩腫大（6cm大）、接種部位も肘まで腫脹したためA病院再診。 左腋窩リンパ節腫脹、左上腕伸側の腫脹（接種部）が発現。 接種1日後 38℃台発熱あり。左腋窩は2.5cm大まで腫大は軽快していた。 A病院で本剤による副反応が疑われ、ケトチフェンフマル酸塩、セフジニル、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、耐性乳酸菌製剤処方。 接種3日後 全身のむくみがありA病院再診。体重増加(16.0→16.5kg)。全身浮腫あり。尿蛋白21000mg/dL (4+)、尿潜血(±)、沈渣異常なし。 尿比重 1.030以上で、血清アルブミン 1.0g/dL、総コレステロール 315mg/dL、BUN 13mg/dL、血清クレアチニン 0.2mg/dLでネフローゼ症候群としてB病院に紹介入院となった。 ケトチフェンフマル酸塩、セフジニル、ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏、耐性乳酸菌製剤投与終了。 接種5日後 浮腫、蛋白尿改善ないため注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム2mg/kg/日静注を開始した。 接種9日後 尿蛋白消失し、浮腫改善傾向。 接種12日後 浮腫消失し、体重は病前に回復。 接種17日後 退院。外来でプレドニゾロン2mg/kg/日内服は継続。 接種21日後 ネフローゼ症候群、左腋窩リンパ節腫脹、左上腕伸側の腫脹（接種部）、発熱は回復。</p>

臨床検査値

	接種3日後	接種5日後	接種9日後
尿蛋白 (mg/dL)	21000	5260	-
尿潜血	(±)	2+	(-)
尿沈渣赤血球	1-3	-	<1
尿沈渣白血球	7-10	-	<1
尿沈渣円柱	(-)	-	-
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	8500	13000	6710
好酸球 (%)	15	0.6	0
血清アルブミン (g/dL)	1.0	1.5	2.3
血清Na値 (mEq/L)	133	136	133
血清K値 (mEq/L)	4.3	5.4	4.2
血清Cl値 (mEq/L)	107	107	104
総コレステロール (mg/dL)	315	-	516
血清クレアチニン (mg/dL)	0.2	0.32	0.17
BUN (mg/dL)	13	20.3	11.5

併用薬：なし