

2

重要な副作用等に関する情報

平成24年10月30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 イマチニブメシル酸塩

販売名（会社名）	グリベック錠100mg（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	1. 慢性骨髄性白血病 2. KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍 3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 4. FIP 1 L 1 -PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用
（重大な副作用）〕 肺高血圧症：肺高血圧症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛等の症状があらわれた場合には投与を中止するとともに、他の病因（胸水、肺水腫等）との鑑別診断を実施した上で、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
 ・肺高血圧症関連症例：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：13000人（平成23年6月1日～平成24年5月31日）
 販売開始：平成17年7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	慢性骨髄性白血病 （高血圧症、うつ病、慢性	400mg 16日間 ↓ （13日間投与	肺動脈性肺高血圧症、中毒疹、逆流性食道炎、体重増加 約1ヵ月前 慢性骨髄性白血病発症。 投与開始日 本剤400mg/日投与開始。 投与13日目 皮疹（中毒疹）が出現。

	胃炎)	なし) ↓ 200mg 約2ヵ月間 ↓ 400mg 約4年2ヵ月間 ↓ (12日間投与なし) ↓ 200mg 継続	投与16日目 (投与中止日) 中止14日後 (再投与開始日) 再投与約2ヵ月日 再投与約4ヵ月日 再投与約4年4ヵ月日 (発現日) 発現数日後 (再投与中止日) 再投与中止11日後 再投与中止13日後 (再々投与開始日) 再々投与11日目 再々投与30日目	本剤一旦中止。 ベタメタゾン内服にて中毒疹は回復。本剤200mg/日で再開。 本剤400mg/日へ増量。 逆流性食道炎が発現。治療薬としてランソプラゾール15mg/日投与開始。 肺高血圧症、下腿浮腫、体重増加が出現。 入院(体重 45.8kg)。心エコーにて肺動脈圧62mmHgと肺高血圧症を示し、これによる浮腫と考えられた。 臨床所見において易疲労感があり心エコー検査にて三尖弁収縮期圧較差62mmHgを確認。胸部X線像にて肺動脈本幹部の拡大と末梢肺血管陰影の細小化が見られた。また心電図で右室肥大所見が確認された。 臨床分類は薬剤/毒物に伴う肺動脈性肺高血圧症。 本剤中止。安静経過観察とした。 心エコーにて肺動脈圧35mmHgと改善。 本剤200mg/日で再開。 軽快退院。体重 40～41kg。 肺高血圧症、逆流性食道炎は回復。浮腫なし。本剤200mg/日で継続。 浮腫なし。
併用薬：バルサルタン、フロセミド、メトプロロール酒石酸塩、レバミピド				

2 セフトリアキソンナトリウム水和物

販売名（会社名）	ロセフィン静注用0.5g, 同静注用1g, 点滴静注用1gバッグ（中外製薬） セフィローム静注用0.5g, 同静注用1g（日医工） セフキソン静注用0.5g, 同静注用1g（シオノケミカル） セフトリアキソンNa静注用0.5g「サワイ」, 同静注用1g「サワイ」（沢井製薬） セフトリアキソンNa静注用0.5g「サンド」, 同静注用1g「サンド」（サンド） セフトリアキソンNa静注用0.5g「マイラン」, 同静注用1g「マイラン」（マイラン製薬） セフトリアキソンナトリウム静注用0.5g「NP」, 同静注用1g「NP」, 同点滴用1gバッグ「NP」（ニプロファーマ） セフトリアキソンナトリウム静注用0.5g「タイヨー」（テバ製薬） セフトリアキソンナトリウム静注用1g「TX」（トライックス） セフトリアキソンナトリウム点滴静注用バッグ1g「ファイザー」（ファイザー） セロニード静注用0.5g, 同静注用1g（沢井製薬） リアソフィン静注用0.5g, 同静注用1g（ケミックス） ロゼクラート静注用1g, 同キット点滴静注用1g（テバ製薬）
薬効分類等	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの
効能・効果	適応菌種： セフトリアキソンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 淋菌, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンス属, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く） 適応症： 敗血症, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 膿胸, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 精巣上体炎（副睾丸炎）, 尿道炎, 子宮頸管炎, 骨盤内炎症性疾患, 直腸炎, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, バルトリン腺炎, 子宮内感染, 子宮付属器炎, 子宮旁結合織炎, 化膿性髄膜炎, 角膜炎（角膜潰瘍を含む）, 中耳炎, 副鼻腔炎, 顎骨周辺の蜂巣炎, 顎炎

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用
（重大な副作用）〕

汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少, 溶血性貧血：汎血球減少, 無顆粒球症, 血小板減少, 溶血性貧血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投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

急性腎不全, 間質性腎炎：急性腎不全, 間質性腎炎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, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

意識障害：意識消失, 意識レベルの低下等の意識障害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。これらの意識障害は, 高度腎障害患者での発現が多数報告されている。

〈参 考〉 直近約3年間6ヶ月（平成21年4月1日～平成24年9月18日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・汎血球減少関連症例：2例（うち死亡0例）
- ・間質性腎炎関連症例：3例（うち死亡0例）
- ・意識障害関連症例：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：約217万人（平成23年）

販売開始：昭和61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	肺炎 (なし)	2.0g 8 日間 ↓ 1.0g 4 日間	汎血球減少症 投与開始日 肺炎に対し本剤2.0g/日で投与開始。 投与 8 日目 汎血球減少あり。 投与 9 日目 本剤1.0g/日に減量。 投与12日目 本剤投与中止。 (投与中止日) 中止 3 日後 白血球数990/mm ³ ，ヘモグロビン8.8g/dL，血小板数4.7×10 ⁴ /mm ³ と著明な汎血球減少あり。 レノグラスチム（遺伝子組換え）100μg，メロペネム水和物1.5g/日で投与開始。 中止 6 日頃 白血球数11690/mm ³ ，ヘモグロビン9.7g/dL，血小板数16.4×10 ⁴ /mm ³ と改善あり。 レノグラスチム（遺伝子組換え）100μg投与中止。 メロペネム水和物は投与継続。

臨床検査値						
	投与開始日	投与 5 日目	投与 8 日目	投与11日目	中止 3 日後	中止 6 日後
赤血球数（×10 ⁴ /mm ³ ）	348	391	382	310	304	288
ヘモグロビン（g/dL）	10.6	11.6	11.4	9.0	8.8	8.4
ヘマトクリット（%）	32.3	35.2	34.6	28.3	28.2	26.7
血小板数（×10 ⁴ /mm ³ ）	12.5	11.1	10.6	7.4	4.7	4.0
白血球数（/mm ³ ）	31000	11930	2750	3070	990	950
好塩基球（%）	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0	0.02
好酸球（%）	0.0	0.0	0.4	0.7	2.0	3.2
好中球（%）	96.6	96.9	87.6	80.4	35.4	36.8
リンパ球（%）	0.7	2.8	11.3	17.9	58.6	46.3
CRP（mg/dL）	21.56	10.82	4.67	2.07	0.56	0.64

併用薬：プレドニゾロン，リマプロスト　アルファデクス，ランソプラゾール，アルファカルシドール，フロセミド，スピロノラクトン，セレコキシブ，メトトレキサート

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代	虫垂炎疑い， 細菌性腸炎	2g 3日間	間質性腎炎 身長136cm 体重45.2kg 医薬品副作用歴：不明 ロセフィン投与歴：初回，セフェム系薬剤投与歴：有 不明 39℃台の発熱と感冒症状が出現したため近医受診。2日後，腹痛を認めたため，急性虫垂炎疑いで近医外科に入院。 投与3日前 発熱。クラリスロマイシン，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物処方。 投与1日前 腹痛，発熱，入院時検査で炎症反応の上昇を認め，他院でセフォチアム塩酸塩投与開始。 投与開始日 セフォチアム塩酸塩を本剤2g/日に変更。

			投与3日目 (投与中止日) (発現日)	虫垂炎が否定的のため、小児科へ転科。BUN、Crの上昇とCRP、白血球数の増加。ホスホマイシンナトリウム追加。急性腎不全発現。
			中止2日後	抗生剤治療を続けていたが、検査で腎機能の悪化を認め、乏尿となったため、転院。 (転院時)浮腫、電解質異常を認めていたため、抗生剤は全て中止。輸液と全身管理による保存的治療を行った。 【転院時理学的所見】 胸部：清 心音：純 腹部：膨隆・軟 肝・脾触知せず(－) 腹痛：(＋) 下腿浮腫：(－) 下痢：(＋)
			中止8日後	尿量の増加を認めたが、腎機能の改善を認めなかった。
			中止10日後	原因検索のため、腎生検施行。腎組織所見では糸球体に異常は認めないが、尿細管間質へ高度の炎症細胞浸潤を認めた。
			中止16日後	急性腎不全転帰：回復 腎機能、浮腫は徐々に改善し、退院。以降腎機能の悪化を認めていない。間質性腎炎の原因検索のためDLSTを施行し、本剤で陽性であったため、本剤による急性腎障害と診断。 抗生剤の中止、輸液のみで症状は改善した。

臨床検査値

	投与開始日	投与3日目	中止2日後	中止4日後	中止6日後	中止9日後
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	378	363	372	355	345	341
ヘモグロビン (g/dL)	11.2	10.6	10.7	10.3	9.9	9.9
白血球数 (/mm ³)	20160	27250	9980	12050	10310	7890
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	36.8	39.7	39.4	40.1	53.9	55.9
AST (GOT) (IU)	19	17	10	19	19	19
ALT (GPT) (IU)	50	20	16	16	18	22
TP (g/dL)	6.6	6.0	5.7	6.0	6.7	7.0
BUN (mg/dL)	13.7	44.6	81.7	78	32	12
Cr (mg/dL)	0.61	3.34	5.86	6.6	2.11	0.67
尿蛋白	－	2 (＋)	－	－	(－)	(－)
尿潜血	－	(－)	(－)	－	(－)	(－)
尿量 (mL/day)	－	－	438/半日	145	5820	2235
CRP (mg/dL)	11.06	22.14	8.93	4.6	2.1	0.5

併用薬：セフォチアム塩酸塩、クラリスロマイシン、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物

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
3	女 10歳 未満	上気道の炎症	500mg 5日間	<p>間質性腎炎</p> <p>身長：71cm 体重：10kg</p> <p>本剤投与歴：初回</p> <p>投与5日前 発熱。近医でセフカベンピボキシル塩酸塩水和物、去痰薬処方。</p> <p>投与3日前 解熱。</p> <p>投与2日前 再度発熱。</p> <p>投与開始日 体温40℃。CRP 9.9mg/dL、白血球数 26700/mm³にて本剤静注。</p> <p>投与3日目 (発現日) CRP 18.7mg/dL、白血球数 24700/mm³、BUN 20.5mg/dL、血清Cr 0.81mg/dLと上昇あり。浮腫、乏尿あり。前医に入院。</p>

				大量の輸液，利尿剤，アルブミン，本剤を投与。急性腎不全発現。
投与4日目				尿量やや増加。
投与5日目				血清Cr 3.74mg/dLと上昇し，透析治療が必要となる可能性を考慮して転院。転院後は本剤投与なし。
(投与中止日)				
不				その後水分制限，利尿剤投与，重曹補正等にて血清Crは中止1日後の4.15mg/dLをピークに低下し，尿量も得られ浮腫は改善した。腹部造影CTでは巣状細菌性腎炎などとは否定的で膀胱尿管逆流も認めなかった。
明				腎生検の病理所見は尿細管間質に浮腫や線維化，リンパ球を中心とした細胞浸潤，尿細管の脱落がみられた。尿細管間質性腎障害の鑑別としてYersinia抗体を検索するも陰性であった。
中止257日後				未回復であるが徐々に血清Cr等は落ちついてきており回復に向かっている。1～1カ月半ほど入院が必要であった。
DLST（本剤）：施行 S.I. 330%				

臨床検査値							
	投与192日前	投与開始日	投与3日目	投与中止日	中止1日後	中止10日後	中止66日後
赤血球数（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）	395	－	376	392	377	345	425
ヘモグロビン（g/dL）	9.8	－	7.5	7.9	7.1	7.0	11.4
白血球数（ $/\text{mm}^3$ ）	8000	26700	24700/19000	16000	11200	6500	11800
血小板数（ $\times 10^4/\text{mm}^3$ ）	42.7	－	44.6	46.9	48.2	30.4	26.2
AST (GOT) (IU)	39	－	14	14	9	22	27
ALT (GPT) (IU)	17	－	3	2	<1	4	9
TP (g/dL)	5.3	－	4.6	4.8	4.7	6.8	7.1
Alb (g/dL)	3.6	－	3.0	3.0	2.7	4.1	4.6
BUN (mg/dL)	1.5	－	20.5/44.7	49.4	50.1	19.3	24.7
血清Cr (mg/dL)	0.19	－	0.81/2.73	3.74	4.15	0.78	0.32
尿蛋白	20	－	100	(－)	－	(＋－)	(－)
尿潜血	(－)	－	(＋－)	(＋)	－	(1＋)	(1＋)
CRP (mg/dL)	1.02	9.9	18.7/9.8	6.9	4.59	4.58	0.93

併用薬：パニペナム・ベタミプロン，人血清アルブミン，アセトアミノフェン，セフカペンピボキシル塩酸塩水和物
--

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
4	女 60代	糖尿病性壊疽 (慢性腎不全， 2型糖尿病， 糖尿病網膜症)	2g (隔日) 7日間 2g (隔日) 5日間	<p>意識障害</p> <p>血液透析，非喫煙者</p> <p>医薬品副作用歴：ミノサイクリン塩酸塩（嘔吐），ニトログリセリン（接触性皮膚炎）</p> <p>投与開始日 足壊疽感染に対し本剤2g×1回隔日投与開始。</p> <p>投与5日後 応答ゆっくりとなる。</p> <p>投与7日後 発話消失。本剤血中濃度：56.3 $\mu\text{g/mL}$。本剤投与中止。</p> <p>(投与中止日)</p> <p>中止3日後 この日より発話。</p> <p>中止315日後 足壊疽感染に対し本剤2g×1回隔日投与開始。血液透析後に投与。</p> <p>(再投与開始日)</p> <p>再投与4日後 本剤血中濃度：約200 $\mu\text{g/mL}$</p> <p>(再投与中止日)</p> <p>再投与中止1日後 意味不明の発言，反応不良，視線が合わない。(意識障害発現)</p> <p>(発現日)</p>

			再投与中止2日後	夫を認識できず、名前が言えない。救急搬送され入院。 EEG三相波をわずかに認める。本剤血中濃度：30.6 $\mu\text{g/mL}$ 本剤投与中止にて意識改善。
			再投与中止7日後	本剤血中濃度：0.7 $\mu\text{g/mL}$
			再投与中止8日後	意識障害改善し退院。意識障害転帰：軽快

臨床検査値

	再投与中止 2 日後	再投与中止 3 日後	再投与中止 4 日後	再投与中止 8 日後
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	318	277	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	10.8	9.4	—	—
白血球数 (/ mm^3)	7800	7000	—	—
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	26.1	24.8	—	—
AST (GOT) (IU)	18	15	16	—
ALT (GPT) (IU)	6	4	5	—
T-Bil (mg/dL)	0.3	0.4	0.4	—
BUN (mg/dL)	22.4	26.2	15.0	—
Cr (mg/dL)	5.7	7.1	4.1	—
CRP (mg/dL)	2.2	1.4	—	—
収縮期血圧 (mmHg)	132	—	—	90
拡張期血圧 (mmHg)	60	—	—	48

併用薬：ヒトインスリン（遺伝子組換え）、クロピドグレル硫酸塩、アスピリン、ランソプラゾール、ピソプロロールフマル酸塩、ニコランジル、エナラプリルマレイン酸塩、アルファカルシドール、パンコール・B₂・B₆・ニコアミ配合剤、葉酸

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 70代	総胆管結石 (糖尿病, 重症感染症, 透析導入)	1g ~ 4g 22日間	意識障害 40歳代糖尿病罹患。3年前に透析導入。体重169cm, 体重59kg。 投与19日前 総胆管結石発症。 投与開始日 ドレーン抜去。重症感染症のため本剤を1g/日投与開始。 投与2日後 本剤を2g/日に増量。 投与3日後 本剤を4g/日に増量。アミカシン硫酸塩注射液を200mg/日を追加単回投与。血液透析施行。 投与6日後 血液透析施行。胆道系酵素及び炎症マーカー改善傾向。朝からボーッとして、意識レベル低下。頭部コンピュータ断層撮影 (CT) に明らかな異常なし。 本剤を2g/日に減量。 投与7日後 前日より意識レベル改善。本剤を1g/日に減量。 投与9日後 意識レベル軽快。 投与21日後 本剤投与中止。 転帰：軽快

臨床検査値

	投与 15日前	投与 14日前	投与 11日前	投与 6日前	投与 4日前	投与 1日前	投与 1日後	投与 3日後	投与 6日後	投与 7日後	投与 10日後	投与 18日後	投与 20日後	中止 1日後	中止 6日後
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	245	255	219	283	232	238	236	232	245	247	248	213	241	242	229
ヘモグロビン (g/dL)	8.2	8.5	7.2	9.5	7.5	7.7	8.0	7.5	8.2	8.2	8.3	6.5	7.4	7.5	7.2
ヘマトクリット値 (%)	24.8	25.9	22.5	28.7	23.5	24.3	23.6	23.5	25.1	25.7	25.8	20.3	22.1	22.6	21.9
白血球数 (/mm ³)	6740	8930	7400	7400	7440	10200	15210	12570	11640	9170	9990	13690	10500	10200	10200
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	11.8	12.5	11.6	13.1	18.6	18.9	18.0	16.9	19.6	19.6	18.4	18.7	18.0	19.8	20.6
AST (GOT) (IU/L)	43	—	23	83	48	26	51	23	19	17	13	—	16	14	—
ALT (GPT) (IU/L)	2	—	1	4	0	0	1	1	2	2	3	—	9	6	—
Al-P (IU/L)	946	—	933	1264	—	736	865	593	441	404	375	—	414	447	390
γ-GTP (IU/L)	284	—	199	260	—	163	222	136	87	76	61	—	42	37	—
総ビリルビン (mg/dL)	1.86	—	1.10	2.05	2.12	1.25	3.13	1.77	1.05	0.95	0.90	2.44	2.23	1.80	—
BUN (mg/dL)	50.5	—	22.9	34.1	26.9	35.6	26.8	32.2	37.3	20.6	7.4	29.4	25.8	21.2	15.4
クレアチニン (mg/dL)	9.34	—	7.76	8.16	6.48	8.50	7.38	7.72	7.21	4.96	4.22	6.31	6.16	5.63	6.89
血糖値 (mg/dL)	102	—	180	259	72	53	180	125	147	206	193	—	336	273	333
血清カリウム (mEq/L)	4.1	—	3.5	4.2	3.7	3.6	3.3	3.4	3.3	3.5	3.6	3.7	3.2	3.1	3.3
血清ナトリウム (mEq/L)	134	—	138	134	134	136	135	131	134	139	139	144	142	145	141
血清総蛋白 (g/dL)	5.8	—	5.6	6.7	5.6	5.6	5.4	4.7	4.8	4.6	4.9	—	4.6	4.5	4.5
CRP (mg/dL)	2.24	—	1.39	3.18	2.43	2.99	5.66	15.25	9.05	7.62	4.29	10.28	11.85	11.37	2.63

併用薬：オメプラゾール，アルファカルシドール，アスピリン，ニフェジピン，沈降炭酸カルシウム，ロサルタンカリウム，ドキサゾシンメシル酸塩，エピナスチン塩酸塩，センノシド，ブドウ糖－電解質液（開始液），ウルソデオキシコール酸，チアミン・アスコルビン酸配合剤，アミカシン硫酸塩

3 メキシレチン塩酸塩

① メキシレチン塩酸塩（経口剤）

販売名（会社名）	メキシチールカプセル50mg，同カプセル100mg（日本ベーリンガーインゲルハイム） チミルメールカプセル50mg，同カプセル100mg（鶴原製薬） トイ錠50，同錠100（キョーリンリメディオ） ポエルテンカプセル50mg，同カプセル100mg（陽進堂） メキシバールカプセル50，同100（日医工） メキシレート錠50，同錠100（アイロム製薬） メキシレチン塩酸塩カプセル50mg「タナベ」，同カプセル100mg「タナベ」（田辺三菱製薬） メキトライドカプセル50，同カプセル100（東和薬品） メルデストカプセル50mg，同カプセル100mg（テバ製薬） メレートカプセル50，同カプセル100（沢井製薬） モバレーンカプセル50mg，同カプセル100mg（辰巳化学）
薬効分類等	不整脈用剤
効能・効果	頻脈性不整脈（心室性），糖尿病性神経障害に伴う自覚症状（自発痛，しびれ感）の改善

《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。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。

また，本剤は植え込み型除細動器（ICD）の除細動閾値を上昇させる場合があるので，ICDを

使用している患者に本剤を追加投与した場合又は本剤の投与量の変更を行った場合には、十分に注意して経過観察を行うこと。

[副作用
(重大な副作用)]

過敏症症候群：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような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。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

また、過敏症症候群に伴い、1型糖尿病を発症しケトアシドーシスに至った例も報告されているので、このような場合には、適切な処置を行うこと。

心室頻拍、房室ブロック：心室頻拍（torsades de pointesを含む）、房室ブロック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。

②メキシレチン塩酸塩（注射剤）

販売名（会社名）	メキシチール点滴静注125mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）
薬効分類等	不整脈用剤
効能・効果	頻脈性不整脈（心室性）

《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に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減量又は投与を中止すること。

また、本剤は植え込み型除細動器（ICD）の除細動閾値を上昇させる場合があるので、ICDを使用している患者に投与した場合には、十分に注意して経過観察を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間6ヶ月（平成21年4月1日～平成24年9月20日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・過敏症症候群に伴う糖尿病関連症例：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：①約17万7000人（平成23年）

②約180人（平成23年）

販売開始：①昭和60年7月

②昭和62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 70代	心室性期外収縮 (高血圧)	300mg/日 約2年間	薬剤過敏症症候群、および薬疹に伴う劇症1型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患（橋本病の悪化、バセドウ病） 投与開始日 本剤の投与開始。

(自己免疫性 甲状腺疾患) (シェーグレ ン症候群) (高脂血症) (不眠症)	投与開始約2年 (発現日) 発現約2週間後 (投与中止日) 中止8日後 中止後時期不明 中止約30日後 中止約37日後 中止39日後 中止60日後 中止約220日後 中止450日後 中止540日後	発熱，体幹の発赤が出現。 軽快しないため，入院。 前駆症状および随伴症状： 上気道症状:無，発熱38℃ 消化器症状:悪心 リンパ節腫脹:頸部，腋窩，鼠径 ケトアシドーシス:無 意識障害:無 本剤投与中止。 血糖値 310 mg/dLで高血糖を認め，インスリン皮下注を 開始。プレドニゾロン（60 mg/日）の投与を開始。 HHV-6 IgGの上昇あり，DIHSと診断。 自己インスリン分泌は枯渇。劇症1型糖尿病と診断。 入院1週間後，ゆっくりと発熱，発疹は軽快。 HbA1c (NGSP)：6.4%，アミラーゼ：29 IU/L，血清CPR： <0.05 ng/mL，尿中CPR：0.1 μg/日，抗GAD抗体・抗IA-2 抗体・ICA：陰性， HLA：DRB1* 0405, DQB1* 0401, DRB1* 0901, DQB1* 0303。 FT4：1.06 ng/mL，TSH：0.6 μU/mL，TgAb：5.1 U/ mL，TPOAb：44.3 U/mL，TRAb：5.8 %。 橋本病を合併。 甲状腺機能低下を認めた。 シェーグレン症候群の合併疑い（抗核抗体陽性，SS-A抗 体陽性）。 プレドニゾロン投与中止したが，発疹の再燃なし。 インスリン投与は継続。 退院。 TgAb・TPOAbが一過性に低下。 その後 TgAb：>100 U/mL，TPOAb：>60 U/mLに上昇。 発疹の再発はないが，インスリン分泌は回復せず，インス リンの投与を継続。 TRAb：24.2%（陽性化）。 バセドウ病を発症。 FT4：3.53 ng/mL，FT3：10.9 pg/mL，TSH：<0.01 μU/ mL，TRAb：56.9%，Tc-99m摂取率：2.40%。 I-131 370MBqでの治療開始。
--	--	--

臨床検査値

	投与 中止日	中止 5日後	中止 15日後	中止 21日後	中止 28日後	中止 35日後	中止 54日後
白血球数 (/mm ³)	4200	—	6500	—	4500	—	5600
好酸球 (%)	17	—	1	—	0	—	3
血糖値 (mg/dL)	310	—	150	—	242	—	121
HHV-6 (IgG)	—	20	—	10	—	10	160

併用薬：アトルバスタチンカルシウム水和物，アテノロール，オルメサルタン メドキシミル，アムロジピンベシル酸塩，ロフラゼプ酸エチル

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 60代	糖尿病性ニューロパチー (2型糖尿病)	不明 24日間	糖尿病性ケトアシドーシス，好酸球増加と全身症状を伴う薬疹，1型糖尿病 2000年から2型糖尿病を指摘され，近医で経口血糖降下剤（ミチグリ

			<p>ニド) 内服で血糖コントロール良好であった (HbA1c: 5.8%)。HbA1c 5 %後半で推移した。</p> <p>投与開始日 糖尿病神経障害に対し本剤の投与を開始。</p> <p>投与22日目 39℃の発熱とともに両下腿を中心に紅斑が出現し、全身に拡大。</p> <p>投与24日目 本剤の投与を中止。</p> <p>(投与中止日)</p> <p>中止後時期不明 口渇、倦怠感、意識レベルの低下を認めた。</p> <p>中止17日後 内分泌内科を受診。</p> <p>高血糖 (824 mg/dL) を伴う意識レベルの低下。</p> <p>入院時の症状や血液検査により糖尿病性ケトアシドーシスと診断し、インスリン持続注入を開始。</p> <p>皮疹の性状からメキシレチンによるDIHSを疑い、プレドニゾロン点滴を30mg/日で開始。</p> <p><入院時></p> <p>意識レベルJCS: 10, 血圧: 100/60 mmHg, 心拍数: 126/min, SpO₂: 94% (O₂, 3L), 体温36.3℃。</p> <p>眼球結膜: 充血なし, 眼瞼結膜: 軽度充血。</p> <p>顔面: 全体的に著明な浮腫。径5ミリ以下の紅斑を密に認めた。</p> <p>大腿部: 5ミリ以下の淡紅色の紅斑と紅色丘疹が混在し、一部紅斑は融合。</p> <p>全身: 直径数ミリ以下の境界不明僚な播種状の紅斑。</p> <p>両側頸部リンパ節腫脹なし。</p> <p><病理組織学的所見></p> <p>左大腿紅斑部角層, 表皮: 著変なし。</p> <p>真皮: 浮腫を伴う軽度血管周囲性にリンパ球が浸潤 (一部に好酸球の浸潤あり)。</p> <p><診断および薬剤に関する検査></p> <p>ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV 6) IgG抗体価: 160倍。</p> <p>血中インスリン: 0.5 μU/mL (基準値1.5 ~ 17.1), 血中Cペプチド: 0.2ng/mL (基準値0.94 ~ 2.8), 尿中Cペプチド: 1.6 ng/mL未満 (基準値29.2 ~ 167) とインスリン分泌能枯渇状態と考えられる。</p> <p>抗GAD抗体: 0.4U/mL未満 (基準値1.5未満), 抗IA 2抗体: 1.6 U/mL (基準値0.4未満), HbA1c: 9.3% (基準値4.3 ~ 5.8)</p> <p>総ケトン体: 14600 μmol/L。</p> <p>動脈血液ガス: pH7.143。</p> <p>DLST (メキシレチン): 陽性率は115% (判定基準 陰性: 179%以下, 偽陽性: 180 ~ 199%, 陽性: 200%以上)。</p> <p>血中メキシレチン濃度: 0.10 μg/mL未満 (正常値)。</p> <p>中止後時期不明 インスリン治療開始後ケトアシドーシスは速やかに改善。</p> <p>中止30日後 プレドニゾロン点滴後、徐々に白血球数の低下、皮疹の改善を認め25mg/日に漸減。</p> <p>中止32日後 入院16日目に退院 (インスリン自己注射)。</p> <p>HHV6 IgG 抗体価: 2560倍と再活性化。</p> <p>中止72日後 プレドニゾロン投与量を10mg/日に漸減。</p> <p>中止78日後 Cペプチド: グルカゴン負荷試験ではまったく無反応。</p> <p>中止163日後 HHV6 IgG 抗体価: 160倍に改善。</p> <p>1型糖尿病に対してインスリン療法を継続。</p> <p>皮疹, 発熱, 腎機能障害などの再燃なし。</p>
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, ベタメタゾン			