

3

重要な副作用等に関する情報

平成25年4月23日及び同年5月17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 アンブリセンタン

販売名（会社名）	ヴォリブリス錠2.5mg（グラクソ・スミスクライン）
薬効分類等	その他の循環器官用薬
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与] 間質性肺炎の患者

[副作用
(重大な副作用)]

間質性肺炎：間質性肺炎が発現又は増悪する事があるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、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すること。本剤の投与後に間質性肺炎の発現又は増悪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。

（参考）

直近約2年6ヶ月（販売開始～平成25年3月18日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）

・間質性肺炎：2例（うち死亡0例）

企業が推計したおよその使用者数：約1,486人（平成24年9月～平成24年11月）

販売開始：平成22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	女 50代	2次性肺動脈性肺高血圧症 (膠原病, 間質性肺炎, オーバーラップ症候群, 骨粗鬆症, 鉄欠乏性貧血, 慢性胃炎, 不眠症)	5mg 58日間	間質性肺炎増悪, 白血球減少 投与開始日 本剤5mgの投与を開始。 白血球数: 4050/ μ L, KL-6: 601U/mL, SpO ₂ : 94% (O ₂ /L) 投与16日目 KL-6: 726U/mLと軽度上昇。 投与30日目 白血球数: 5380/ μ Lと低下なし。 胸部CTで左S3末梢や左S8に新たなスリガラス様陰影の出現あり。 SpO ₂ : 92%, 間質性肺炎増悪が発現。 投与58日目 (投与中止日) 白血球数: 3240/ μ Lと低下あり。 KL-6: 1033U/mLと上昇。薬剤性を疑い, 本剤の投与を中止。 SpO ₂ : 93%, 白血球減少が発現。 中止27日後 白血球数: 5520/ μ Lと回復。KL-6: 945U/mLとやや低下。 胸部CTで左S3, 左S8に認められたスリガラス様陰影は消失。 SpO ₂ : 95%, 間質性肺炎増悪, 白血球減少の転帰は回復。 中止56日後 KL-6: 773U/mLに低下。 SpO ₂ : 95%	

臨床検査値

	投与開始日	投与16日目	投与30日目	投与58日目 (投与中止日)	中止27日後	中止56日後
白血球数 (/ μ L)	4,050	—	5,380	3,240	5,520	—
KL-6 (U/mL)	601	726	—	1,033	945	773

併用薬: タダラフィル, ワルファリンカリウム, プレドニゾロン, ファモチジン, アレンドロン酸ナトリウム水和物, テプレノン, プロチゾラム, エチゾラム, スルピリド, クエン酸第一鉄ナトリウム

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	
2	女 30代	肺動脈性 肺高血圧症 (全身性エリテマトーデス, 間質性肺炎, 汎血球減少, 心囊液貯留, 橋本病)	2.5mg 13日間	間質性肺炎 (増悪), 動作時息切れ, 動脈血酸素飽和度低下 投与約1.5ヵ月前 全身性エリテマトーデス (SLE) の全体的な治療に関してプレドニゾロン60mg投与開始。 肺高血圧症に関してタダラフィル40mg投与開始。 投与開始日 動脈圧は改善傾向認めたが, いまだ高値であったため, 本剤2.5mg投与開始。 投与3日目 動作時息切れの自己申告あり。SpO ₂ の低下が認められた。 投与9日目 心エコーでは心負荷所見なく, 胸部CTで間質性肺炎増悪を認めた。 投与13日目 (投与中止日) 本剤による副作用と考え他の薬は変更せず本剤中止とした。 中止2日後 息切れの症状は軽減し, SpO ₂ も改善。 中止6日後 胸部CTで間質性肺炎改善傾向認めた。 その後, 間質性肺炎増悪を疑う所見なく経過している。本人の息切れ自覚症状なくなる。	

臨床検査値

	投与 48日前	投与 28日前	投与 7日前	投与 4日目	投与 9日目	投与 11日目	中止 2日後	中止 5日後	中止 9日後	中止 16日後
SP-D (ng/ml)	—	103	—	—	—	225	—	—	117	80.2
KL-6 (U/mL)	440	—	—	—	—	332	—	—	419	341
LDH (IU/L)	—	—	231	274	—	278	—	216	—	—
CRP (mg/dL)	—	—	<0.3	0.3	0.8	—	<0.3	—	—	—

併用薬：タダラフィル、レボチロキシンナトリウム水和物、アルファカルシドール、モサブリドクエン酸塩水和物、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム

2 トラネキサム酸

① トラネキサム酸（経口剤）

販売名（会社名）	トランサミン錠250mg, 同錠500mg, 同カプセル250mg, 同散50%（第一三共）, 同シロップ5%（ニプロパッチ）他
薬効分類等	止血剤
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none">○全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向 (白血病, 再生不良性貧血, 紫斑病等, 及び手術中・術後の異常出血)○局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血 (肺出血, 鼻出血, 性器出血, 腎出血, 前立腺手術中・術後の異常出血)○下記疾患における紅斑・腫脹・そう痒等の症状 湿疹及びその類症, 莽麻疹, 薬疹・中毒疹○下記疾患における咽頭痛・発赤・充血・腫脹等の症状 扁桃炎, 咽喉頭炎○口内炎における口内痛及び口内粘膜アフター

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 痙攣：人工透析患者において痙攣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 トラネキサム酸（注射剤）

販売名（会社名）	トランサミン注5%, 同注10%（第一三共）他
薬効分類等	止血剤
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none">○全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向 (白血病, 再生不良性貧血, 紫斑病等, 及び手術中・術後の異常出血)○局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血 (肺出血, 鼻出血, 性器出血, 腎出血, 前立腺手術中・術後の異常出血)○下記疾患における紅斑・腫脹・そう痒等の症状 湿疹及びその類症, 莽麻疹, 薬疹・中毒疹○下記疾患における咽頭痛・発赤・充血・腫脹等の症状 扁桃炎, 咽喉頭炎○口内炎における口内痛及び口内粘膜アフター

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 痙攣：人工心肺を用いた心臓大血管手術の周術期に本剤を投与した患者において, 術後に痙攣があらわれることがある。また, 人工透析患者において痙攣があらわれたとの報告がある。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4年（平成21年4月1日～平成25年3月14日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）

・痙攣関連：23例（うち死亡0例）

企業が推計したおよその使用者数：

（錠、カプセル、散）：約2,034万人（平成23年8月から平成24年8月）

（注射）：約239万人（平成23年8月から平成24年8月）

（シロップ）：約134万人（平成23年9月から平成24年8月）

販売開始：平成14年9月（注5%，注10%，錠250mg）

昭和56年9月（錠500mg）

昭和40年10月（カプセル250mg）

平成14年8月（散50%）

昭和41年9月（シロップ5%）

症例の概要＜経口剤及び注射剤＞

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	急性咽頭炎、 CAPD除水不全、 下血（C型肝炎、 糖尿病性腎不全、 糖尿病、頭蓋内出血、 左大腿骨折、血液透析）	(経口剤) 1,500mg 4日間 (経口剤) 1,500mg 3日間 (注射剤) 2g 4日間	痙攣 投与13日前 糖尿病性腎不全にて入院。 投与開始日 急性咽頭炎に対し本剤1,500mg、ロキソプロフェンナトリウム（無水物として）180mg、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物3錠投与。 投与3日目 腹膜透析療法開始。以後、除水不良持続。 投与4日目 (投与終了日) 本剤投与終了。 終了1日後 頬面と両上肢の痙攣出現し、本剤の投与を中止。ジアゼパム投与。 終了5日後 症状消失。 終了53日後 血液透析療法開始（終了66日後まで）。 終了93日後 転倒して頭蓋内出血と左大腿骨骨折を認めるも、この時は本剤使用せず。 終了96日後 血液透析療法開始（再投与中止22日後まで）。 終了104日後 腹膜透析除水不良に対し、本剤が有効との報告あり、1,500mg投与。 (再投与開始日) 再投与2日目 全身痙攣、意識混濁が出現。 再投与3日目 本剤投与中止。フェノバール、フェニトイン投与。 (再投与中止日) 再投与中止2日後 症状消失。 再投与中止24日後 下血に対し、点滴にてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物100mg+本剤2g使用。 (再々投与日) 再々投与3日目 全身痙攣、意識混濁が出現。フェニトイン注静注。 再々投与4日目 本剤投与中止。フェニトイン注、ジアゼパム投与。 (再々投与中止日) 再々投与中止2日後 血液透析療法開始。フェノバール投与。 再々投与中止3日後 症状消失。

臨床検査値

	投与 2日前	終了 1日後	終了 11日後	終了 100日後	再投与中止 2日後	再投与中止 8日後	再投与中止 22日後	再々投与中止 3日後
白血球数 (/μL)	3,940	8,330	4,380	7,630	13,230	10,420	8,170	17,560
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	274	305	287	336	275	246	227	282
ヘモグロビン (g/dL)	8.4	9.4	8.9	10.4	8.6	7.5	6.9	8.6
ヘマトクリット (%)	26.6	29.8	27.6	31.2	21.6	23.1	21.8	26.3
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	19.5	19.5	12.5	17.6	26.4	24.2	36.3	27.0
BUN (mg/dL)	41.9	45.2	32.1	60.7	60.9	62.2	42.0	49.9
血中クレアチニン (mg/dL)	4.68	5.25	6.14	8.21	7.53	7.02	6.78	5.51
血清K (mEq/L)	5.1	4.4	3.3	4.1	4.5	6.4	4.1	3.8
血清Na (mEq/L)	141	132	135	135	135	127	128	131
血清Ca (mg/dL)	7.2	8.2	7.2	7.5	8.4	7.0	—	—
血糖 (mg/dL)	—	193	—	297	—	—	—	—

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物、生理食塩液

＜注射剤＞

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	僧帽弁置換術, 三尖弁形成術, メイズ手術, 術中出血, 術後出血 (喫煙)	6 g 1日間	痙攣 <既往歴>慢性腎不全 投与開始日 (投与終了日) 終了1日後 終了2日後 終了3日後 終了4日後 終了5日後 終了8日後 終了17日後 終了19日後 終了41日後	午前 手術室入室。術中本剤 6 g 使用。 6 時間30分後ICU入室（覚醒確認して、プロポフォールで鎮静。CHDF（透析）しながら経過。 午前 一点凝視後、全身性強直性痙攣（1分以内。痙攣前はGCS（意識レベル）15点、コミュニケーション可能であった。） 10分後 再度痙攣ありジアゼパム 5 mg 静注。 55分後 全身性痙攣ありジアゼパム 5 mg 静注。 1 時間後 頭部CT、血液検査するも異常所見なし。 2 時間30分後 全身性痙攣あり（プロポフォール10mg急速静注（維持で100mg/hrしていた））。 神経内科に相談の上、様子を見る。 5 時間後 全身性痙攣（左半身挙上、顔面左方視あり）、ミタゾラム 6 mg 静注して消失。 フェニトイン投与開始。 全身性痙攣回復。 2回目の頭部CTでも異常所見なし。 ミタゾラム投与終了。 拔管（痙攣なし）意識レベル改善あり。プロポフォール投与終了。 一般病棟へ MRIで痙攣源となる所見なし。 フェニトイン投与終了。 軽快退院。		

臨床検査値

	投与 開始日	終了 1日後	終了 2日後	終了 3日後
白血球数 (/ μ L)	5,900	6,200	11,600	13,900
赤血球数 ($\times 10^4/\mu$ L)	305	368	359	357
ヘモグロビン (g/dL)	9.1	11.1	11.1	10.9
ヘマトクリット (%)	27.2	34.1	33.2	33.7
血小板数 ($\times 10^4/\mu$ L)	18.8	18.0	18.2	16.0
血糖 (mg/dL)	148	150	158	149
BUN (mg/dL)	12	16	18	22
血中クレアチニン (mg/dL)	4.2	4.4	4.2	4.4
血清Na (mEq/L)	135	137	138	136
血清K (mEq/L)	3.7	3.9	4.0	4.3
血清Cl (mg/dL)	104	105	104	101

併用薬：セファゾリンナトリウム、カルペリチド（遺伝子組換え）、ニカルジピン塩酸塩、ドパミン塩酸塩、ニトログリセリン、プロポフォール

3 イグラチモド

販売名（会社名）	ケアラム錠25mg（エーザイ）、コルベット錠25mg（富山化学工業）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能又は効果	関節リウマチ

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[禁 忌] ワルファリンを投与中の患者

[相互作用
(併用禁忌)] ワルファリン〔臨床症状・措置方法：本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強され、重篤な出血を来たした症例が報告されている。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。機序・危険因子：機序不明〕

〔参考〕 直近約8ヵ月（販売開始～平成25年5月17日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）
・本剤とワルファリンとの相互作用が疑われる出血又は血液凝固能検査値の異常変動（PT-INR增加）：6例（うち死亡1例）
企業が推計したおよその使用者数：2,879人（販売開始～平成25年5月）
販売開始：平成24年9月

症例の概要 本号の「1. 抗リウマチ薬イグラチモドとワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について」の症例の概要（p.4）を参照