

2

重要な副作用等に関する情報

平成19年3月23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 エダラボン

販売名（会社名）	ラジカット注30mg（三菱ウェルファーマ）
薬効分類等	その他の中枢神経系用薬
効能効果	脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 急性腎不全又は腎機能障害の増悪，重篤な肝障害，播種性血管内凝固症候群（DIC）があらわれ，致命的な経過をたどることがある。これらの症例では，腎機能障害，肝機能障害，血液障害等を同時に発現する重篤な症例が報告されている。

[副作用（重大な副作用）] 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸：劇症肝炎等の重篤な肝炎，AST（GOT），ALT（GPT），ALP， γ -GTP，LDH，ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，頻回に肝機能検査を実施し観察を十分に行うこと。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15年4月1日～平成19年2月28日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・劇症肝炎：6例（うち死亡1例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約14万人（平成18年3月～平成19年2月）

販売開始：平成13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	男 70代	脳梗塞 (胃炎, 拡張 型心筋症, 心 室性期外収 縮)	30mg 4日間	劇症肝炎, 急性腎不全 投与開始日 脳梗塞 (JCS II-10, 左不全麻痺) で入院し, 本剤などを使用し治療開始した。 投与4日目 (投与中止日) 軽度の肝機能障害認め (AST (GOT) 98IU/L, ALT (GPT) 67IU/L, LDH355IU/L), 本剤などを中止した。 中止1日後 AST (GOT) 12966IU/L, ALT (GPT) 5477IU/L, LDH16562IU/Lと肝不全となった。また, BUN41.8mg/dL, Cr3.05mg/dLと上昇, 尿量も確保できなくなり, 腎不全も併発したため, 持続的血液ろ過透析 (以下, CHDF), 血漿交換 (以下, PE) を施行した。肝性昏睡があり, 血中アンモニア42 μ g/dL, ヘパプラスチンテスト23%, プロトロンビン活性23%と劇症肝炎を認める所見であった (HCV (-), HBsAg (-))。 中止7日後 CHDF, PEにより肝, 腎機能は改善傾向となり, 中止7日後まで24時間連続CHDFを施行した。AST (GOT) 72IU/L, ALT (GPT) 174IU/L, LDH251IU/L, BUN39.4mg/dL, Cr5.27mg/dLと肝機能は改善したが, 腎機能は不良なため, 透析 (以下, HD) に切り換えて加療した。2日間HDを施行し, 以後離脱した。その後は自尿も排泄良好となった。 中止21日後 BUN11.0mg/dL, Cr1.28mg/dLとほぼ改善した。 中止35日後 BUN29.6mg/dL, Cr1.08mg/dL, AST (GOT) 33IU/L, ALT (GPT) 20IU/Lと改善し, 全身状態も良好となった。 中止37日後 退院。						
臨床検査値										
			投与開始日	投与4日目 (投与中止日)	中止1日後	中止3日後	中止7日後	中止17日後	中止21日後	中止35日後
プロトロンビン時間 (秒)			—	11.6	35.8	23.2	—	14.3	—	—
プロトロンビン活性 (%)			—	—	23	—	—	—	—	—
AST (GOT) (IU/L)			19	98	12966	2264	72	23	—	33
ALT (GPT) (IU/L)			14	67	5477	2350	174	24	—	20
γ -GTP (IU/L)			—	51	70	98	—	84	—	—
Al-P (IU/L)			—	229	336	370	—	264	—	—
LDH (IU/L)			207	355	16562	839	251	236	—	—
総ビリルビン (mg/dL)			0.6	2.8	2.8	4.1	—	1.0	—	—
血中アンモニア (μ g/dL)			—	—	42	—	—	—	—	—
ヘパプラスチンテスト (%)			—	—	23	—	—	—	—	—
BUN (mg/dL)			17.7	18.3	41.8	39.9	39.4	18.2	11.0	29.6
Cr (mg/dL)			0.97	1.20	3.05	4.29	5.27	1.86	1.28	1.08
併用薬: デキストラン40・ブドウ糖, 乳酸リンゲル液 (マルトース加), ヘパリンナトリウム, 塩酸ラニチジン, フロセミド										

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 70代	小脳梗塞 [ラクナ梗塞] (高血圧, 糖尿病, 軽度腎不全, 心筋梗塞)	60mg 6日間	劇症肝炎 投与開始日 脳梗塞に対し本剤を投与開始した。 投与6日目 特に症状はないが, 採血にて肝酵素上昇し, 本剤を同日(投与中止日)で中止した。 中止1日後 全身倦怠感が強く, 肝酵素は更に上昇し, また, 下肢静脈閉塞にて外科へ転科した。同日夕方, 意識状態が悪化した。肝酵素2000台にまで上昇し, 当科へ再転科した(意識状態JCS II-10程度で, 肝性脳症のような症状はみられなかった。全身状態悪化に伴う意識レベルの低下かと考えられた。腹部CTでは肝萎縮等は認められていない)。治療に関しては安静, 薬剤投与の中止, グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤の投与にて保存的に加療した。 中止2日後 意識状態は改善したが, 肝酵素はさらに上昇した (AST (GOT) 5980IU/L, ALT (GPT) 3658IU/L)。 中止3日後 この日以降は状態が安定し, 肝酵素も下降を続けた。 中止8日後 軽快。 検査日不明 HBsAg 0.1, HBsAb(-), HCV抗体(第3世代抗体) 0.1						
臨床検査値										
			投与開始日	投与2日目	投与6日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止4日後	中止7日後
プロトロンビン時間 (秒)	—	—	—	—	19.3	35.1	35.8	—	35.7	19.5
プロトロンビン活性 (%)	—	—	—	—	54.4	24.5	23.9	—	24.0	53.6
AST (GOT) (IU/L)	16	34	111	2525	5980	1874	762	111		
ALT (GPT) (IU/L)	11	13	73	1947	3658	2311	1558	628		
γ-GTP (IU/L)	28	27	157	155	163	143	137	106		
Al-P (IU/L)	168	274	355	354	378	329	318	277		
LDH (IU/L)	182	333	276	3784	5885	710	346	219		
総ビリルビン (mg/dL)	0.38	0.24	0.42	0.65	0.56	0.75	0.83	0.74		
ヘパプラスチンテスト (%)	—	—	—	—	18.0	—	—	—		
併用薬：ベンズプロマロン, ワルファリンカリウム, 塩酸メキシレチン, アルプロスタジル, ウロキナーゼ, 塩酸チクロピジン, スピロノラクトン, アスピリン, 塩酸キナプリル, 塩酸アゼラスチン, グリメピリド, フロセミド, カルベジロール										

2 塩酸アミオダロン (経口剤)

販売名 (会社名)	アンカロン錠100 (サノフィ・アベンティス) アミオダロン塩酸塩錠100mg 「サワイ」 (メディサ新薬)
薬効分類等	不整脈用剤
効能効果	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か, 又は使用できない場合 心室細動, 心室性頻拍, 肥大型心筋症に伴う心房細動

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警 告]

警告

患者の限定
他の抗不整脈薬が無効か、又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用する。〔本剤による副作用発現頻度は高く、致死的な副作用（間質性肺炎、肺肺炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎）が発現することも報告されているため〕

[禁 忌]

本剤の成分又はヨウ素に対する過敏症の既往歴のある患者
リトナビル、サキナビル、メシル酸サキナビル、硫酸インジナビルエタノール付加物、メシル酸ネルフィナビル、スバルフロキサシン、塩酸モキシフロキサシン、塩酸バルデナフィル水和物、クエン酸シルデナフィルを投与中の患者

[相互作用
(併用禁忌)]

リトナビル、サキナビル、メシル酸サキナビル、硫酸インジナビルエタノール付加物
塩酸バルデナフィル水和物、クエン酸シルデナフィル

[副作用
(重大な副作用)]

甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、甲状腺機能低下症：甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、甲状腺機能低下症があらわれることがあり、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎においては致死的な場合も報告されている。甲状腺機能検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。これらの副作用は本剤投与中だけでなく、投与中止後数ヵ月においてもあらわれることがあるため、本剤投与中だけでなく投与中止後数ヵ月においても、甲状腺機能検査を行うこと。

〈参 考〉

直近約3年間（平成15年4月1日～平成19年1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

- ・甲状腺機能亢進症、甲状腺炎：9例（うち死亡1例）
- ・甲状腺機能低下症：5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2万8000人（平成18年）
販売開始：平成4年10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 40代	心室頻拍 (拡張型心筋症、うっ血性心不全、高尿酸血症、胃潰瘍)	100mg 約5年間 ↓ 200mg 投与継続	甲状腺機能亢進症 投与開始日 投与約6年目 投与約6年9ヵ月 (入院日) 入院5日目	拡張型心筋症に伴う心室頻拍に対し、本剤100mg投与開始。ICD植え込み術施行。 本剤200mgに増量。 うっ血性心不全の増悪で、他院から紹介入院。入院時体重82.0kg。甲状腺機能は正常範囲内。フロセミド静注及びカルベリチド（遺伝子組換え）点滴静注開始。また血圧80mmHg台と低く、塩酸ドパミンの持続投与開始。心不全症状は速やかに改善。胃潰瘍に対しオメプラゾール20mg/日投与開始。 うっ血性心不全に対しワルファリンカリウム1.5mg/日投

入院6日目	与開始。 うっ血性心不全に対しトリクロルメチアジド1mg/日投与開始。
入院14日目	体重73kgまで減量。同日から水様下痢及び労作時動悸出現。利尿剤等を減量したにもかかわらず、その後も徐々に体重減少。
入院16日目	うっ血性心不全に対しカルベジロール5mg/日投与開始。
入院18日目	軽労作で、動悸及び全身倦怠感あり。体重69.8kgに減量。手の震え、夜間の寝汗を自覚。
入院37日目 (副作用確認日)	夜間動悸訴えあり。心電図で今まで見られなかった心房細動を確認。血液検査で、甲状腺機能亢進症を確認。電解質異常や発熱、白血球数上昇、CRP上昇等の炎症所見は認めなかった。
確認1日後	チアマゾール30mg/日の内服開始。心房細動に対してICDを用い、Cardio versionを行い洞調律に復帰した。その後、再発認めず。
確認3日後	経過観察の採血にて、甲状腺機能亢進症の増悪を認めた。チアマゾール60mg/日に増量。
確認12日後	採血にて、甲状腺機能亢進症変わりなく、チアマゾール無効と判断し、投与中止。無機ヨード内服にて治療開始。
確認14日後	甲状腺関連自己抗体検査で、いずれも陰性。本剤による甲状腺機能亢進症(Ⅱ型)を疑い、プレドニゾン30mg/日の内服を開始。プレドニゾン開始後、動悸や発汗の症状は改善。
確認27日後	血液検査で甲状腺ホルモンの低下確認。
不明	その後、ホルモン値は正常化し、プレドニゾン20mg/日に減量。
不明	その後、再発なく経過。
確認36日後	軽快。

臨床検査値

	投与約6年9ヵ月目 (入院日)	入院37日目 (副作用確認日)	確認3日後	確認13日後	確認21日後	確認27日後
TSH (μIU/mL)	5.49	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01
FT ₃ (pg/mL)	2.41	12.12	14.71	30.64	21.03	7.15
FT ₄ (ng/dL)	1.69	5.00	6.28	≥7.77	≥7.77	5.42

併用薬：アロプリノール、フロセミド、オメプラゾール、ワルファリンカリウム、トリクロルメチアジド、カルベジロール、スピロラクトン、カンデサルタンシレキセチル、カルベリチド(遺伝子組換え)、塩酸ドパミン

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 30代	非持続性心室 頻拍 (拡張型心筋 症、慢性心不 全)	200mg 不明 ↓ 100mg 不明	<p>甲状腺炎</p> <p>投与開始日 非持続性心室頻拍41連発(心拍数200)を認めたため、本剤200mgで内服開始し、維持量100mgに投与量変更となる。</p> <p>投与約2ヵ月目 FT₃、FT₄、TSHはいずれも正常。アミオダロン、デスエチルアミオダロン(DEA)血中濃度はいずれも低値。</p> <p>投与約5ヵ月目(副作用確認日) FT₃ 11.6pg/mL、FT₄ 7.7ng/dL、TSH 0.02 μIU/mLと甲状腺機能上昇を認め、本剤による甲状腺炎を疑う。</p> <p>確認2日後 甲状腺炎に対してプロピルチオウラシルの内服開始。夜間より尿量が減少し、右心不全が急速に増悪。甲状腺機能上昇が原因の心不全及び腎前性の急性腎不全と考える。</p> <p>確認3日後 フロセミド増量、塩酸ドパミン増量、塩酸ドパミン追</p>

加するも、乏尿状態となる。徐々に血圧低下、脈拍低下し、死亡を確認。

臨床検査値

	投与約2ヵ月目		投与約4ヵ月目		投与約5ヵ月目 (副作用確認日)	確認 1日後	確認 3日後
BNP (pg/mL)	178.8	—	513.9	—	2800.6	—	—
アミオダロン血中濃度 (μg/mL)	—	0.20	—	0.23	—	—	—
DEA血中濃度 (μg/mL)	—	0.13	—	0.22	—	—	—
TSH (μIU/mL)	2.61	—	4.16	—	0.02	—	—
FT ₃ (pg/mL)	2.3	—	2.5	—	11.6	—	11.2
FT ₄ (ng/dL)	1.6	—	1.7	—	7.7	—	—
サイログロブリン (ng/mL)	—	—	—	—	—	<100	—
マイクロソーム (倍)	—	—	—	—	—	<100	—
TSHレセプター抗体 (%)	—	—	—	—	—	1.8	—
TSH刺激性レセプター抗体 (%)	—	—	—	—	—	82	—

併用薬：カルベジロール、ピモベンダン、スピロラクソン、アロプリノール、塩酸オルプリノン、アルプラゾラム、フルニトラゼパム、ジゴキシシン、テブレノン、マレイン酸トリメブチン、ランソプラゾール、ラクトミン、クエン酸第一鉄ナトリウム、メトクロプラミド、ミルリノン、フロセミド、ワルファリンカリウム、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン

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 70代	心室頻拍 (陳旧性心筋梗塞、甲状腺機能低下症、慢性心不全)	400mg 3日間 ↓ 200mg 投与継続	甲状腺機能低下症 投与開始日 陳旧性心筋梗塞に伴う心室頻拍に対して、本剤400mg投与開始。 投与4日目 本剤維持量200mgに投与量変更。 投与15日目 採血では軽度TSH上昇あるも、元々TSHがやや高値であり、本剤投与継続。 投与557日目 慢性心不全の急性増悪と腎不全にて再入院。この時の採血にて、TSHの高度上昇を認め、甲状腺機能低下症と診断。 心不全に対してはミルリノン点滴静注。 投与559日目 レボチロキシシンナトリウム50μg/日での治療開始。 投与591日目 レボチロキシシンナトリウムにて検査値は軽快。				
臨床検査値								
			投与150日前	投与開始日	投与15日目	投与557日目	投与591日目	
			TSH (μIU/mL)	13.93	14.74	17.84	326.34	122.23
			FT ₃ (pg/mL)	1.60	1.65	1.10	1.41	1.43
			FT ₄ (ng/dL)	0.75	0.67	0.65	0.40	0.42
併用薬：ワルファリンカリウム、ファモチジン、アロプリノール、塩酸チクロピジン、カルベジロール、カンデサルタンシレキセチル、フロセミド、スピロラクソン								

3 コハク酸シベンゾリン（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）
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）》

〔副作用（重大な副作用）〕 間質性肺炎：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような症状があら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3年間（平成15年4月1日～平成19年2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
 ・間質性肺炎：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：約11万人（平成18年1月～12月）
 販売開始：平成3年1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	心房細動 (高血圧, 洞不全症候群)	300mg 36日間 ↓ (7日間投与なし) ↓ 300mg 5日間 ↓ (13日間投与なし) ↓ 200mg 3日間 ↓ 300mg 1日間	薬剤性肺障害（間質性肺炎） 投与開始日 ニフェジピン，アスピリン・ダイアルミネート，塩酸ピルジカイニド処方から塩酸ピルジカイニドを本剤300mgへ変更。ニフェジピン，アスピリン・ダイアルミネートはそのまま継続。 投与32日目 発熱，咳嗽，喀痰が出現。 投与36日目 発熱，咳嗽，喀痰に加え，食欲低下出現。胸部XP上，浸潤影出現。 入院し，パニペネム・ベタミブロン配合剤の点滴開始。本剤，ニフェジピン，アスピリン・ダイアルミネートの内服すべて中止。 中止1日後 炎症反応悪化，気管支鏡検査施行。抗生剤をパニペネム・ベタミブロン配合剤からメシル酸バズフロキサシンへ変更。 その後徐々に解熱し，自覚症状も改善。 中止8日後 (再投与開始日) CRP20.1mg/dLから3.5mg/dLと改善。胸部XP所見改善。自覚症状ほとんど消失。 夕方より本剤，ニフェジピン再開。 再投与2日目 夕方より38.4℃の発熱出現。 再投与5日目 CRP12.6mg/dLと悪化。胸部XP所見悪化。 (再投与中止日) 本剤，ニフェジピン両剤を中止。 再投与中止3日後 解熱し，自覚症状改善。CRP1.9mg/dLまで改善。 再投与中止7日後 CRP0.4mg/dL。白血球数6500/mm ³ 。PaO ₂ 81.0Torr。胸部XP所見改善。 ニフェジピン再開。 再投与中止14日後 CRP0.2mg/dL。白血球数5800/mm ³ 。

(再々投与開始日) 胸部XP所見ほぼclear。
 夕方より本剤200mg再度再開。
 再々投与4日目 昼より本剤300mgへ増量。
 (再々投与中止日) 夕方より体温が37.0℃であったが、CRP5.1mg/dL、白血球数9300/mm³、PaO₂ 60.8Torrと低下。
 夜、本剤投与中止。ニフェジピンは継続。
 再々投与中止8日後 CRP0.2mg/dL、PaO₂ 92.3Torrまで改善。
 以降、塩酸ピルジカイニド、アスピリン・ダイアルミネート追加処方するも病状の悪化を認めず。
 再々投与中止14日後 回復。
 DLST試験：本剤（-）、ニフェジピン（-）

臨床検査値

	中止1日後	中止8日後 (再投与開始日)	再投与5日目 (再投与中止日)	再投与 中止7日後	再投与中止14日後 (再々投与開始日)	再々投与4日目 (再々投与中止日)	再々投与 中止8日後
体温 (℃)	38.3	—	—	—	—	37.0	—
脈拍 (/分)	80	—	—	—	—	—	—
拡張期血圧 (mmHg)	84	—	—	—	—	—	—
収縮期血圧 (mmHg)	146	—	—	—	—	—	—
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	390	357	375	375	388	395	380
ヘモグロビン (g/dL)	11.8	10.7	11.1	11.1	11.4	11.6	11.3
ヘマトクリット (%)	35.2	31.9	33.7	33.5	34.8	35.3	33.4
白血球数 (/mm ³)	7400	8400	8900	6500	5800	9300	5400
好酸球 (%)	0.2	0.0	0.1	0.9	0.4	0.6	2.5
好塩基球 (%)	0.1	0.3	0.3	0.7	0.9	0.4	0.6
好中球 (%)	75.7	73.5	76.7	56.7	68.6	80.6	59.0
リンパ球 (%)	15.0	17.0	12.5	31.2	22.6	11.3	29.5
単球 (%)	9.0	9.2	10.4	10.5	7.5	7.1	8.4
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	12.3	31.8	33.9	30.3	20.7	14.9	19.4
CRP (mg/dL)	20.1	3.5	12.6	0.4	0.2	5.1	0.2
CK (CPK) (IU/L)	47	31	38	42	55	32	40
PaO ₂ (Torr)	—	—	—	81.0	—	60.8	92.3

併用薬：ニフェジピン，アスピリン・ダイアルミネート