

# 1

## 重要な副作用等に関する情報

平成19年10月31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 アトルバスタチンカルシウム水和物

販売名（会社名）	リピートル錠5mg, 同錠10mg（アステラス製薬）
薬効分類等	高脂血症用剤
効能効果	高コレステロール血症 家族性高コレステロール血症

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用（重大な副作用）] 無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少症：無顆粒球症，汎血球減少症，血小板減少症があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど十分な観察を行い，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16年4月～平成19年9月）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・無顆粒球症：5例（うち死亡1例）
- ・汎血球減少症：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：約230万人（平成18年）  
販売開始：平成12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 60代	高脂血症 (慢性糸球体腎炎，大動脈 弁狭窄)	20mg 33日間	<b>無顆粒球症</b> 投与約5年前  投与約3年11ヵ月前 投与約3年8ヵ月前 投与約2ヵ月前 投与開始日	慢性腎不全でフォロー開始。腎不全の原因不明。高血圧性腎症又は慢性糸球体腎炎と判断。 内シャント造設術施行。 透析導入。以後，週3回の血液透析。 大動脈弁狭窄に対して大動脈弁置換術施行。 本剤20mg投与開始。 この日以前より沈降炭酸カルシウム1.5g/日，レバミピド

	300mg/日, ランソプラゾール15mg/日, ワルファリンカリウム3mg/日, 硝酸イソソルビド40mg/日, センノシド24mg/日が投与されていた。
投与27日目	白血球減少(顆粒球減少)を認める。
投与30日目	この頃より下痢症認める。
投与33日目 (投与中止日)	39℃・倦怠感・しゃっくりが出てきたため, 午後救急外来受診。精査にて重症感染症と判断, 同日緊急入院。 肺炎, 敗血症, DIC, 肝機能障害発現。 肺炎, 敗血症に対してパニペネム・ベタミプロン配合剤500mg/日, ミカファンギンナトリウム50mg/日, ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン5g/日投与開始。 顆粒球減少に対してフィルグラスチム(遺伝子組換え)75μg/日投与開始。 呼吸状態も悪化, 同日緊急透析。 本剤投与中止。 胸部レントゲン, 胸部CT:肺炎像 腹部レントゲン, 腹部CT:異常所見なし 血液培養:グラム陰性桿菌(大腸菌など)
中止1日後	血液培養でグラム陰性桿菌検出されたため, エンドトキシン吸着治療行った。 同日行った骨髄穿刺により血液幹細胞を自分の細胞が貪食している像が得られ, 血球貪食症候群と診断。ステロイド投与開始。 透析後, 重症感染症に対して高圧酸素治療も併用。 血小板数低下・FDP上昇認め, DICの診断でメシル酸ナファモスタット投与開始。 夜間は小康状態を保っていた。 循環器内科受診結果:置換した弁は良好に保たれている。 CT再検されたが腸管の浮腫などなく, 感染源が腸管であるということ是否定的。また同時に発語障害を認めため, 頭頸部CTも行ったが異常は認めなかった。
中止2日後	午前, 呼吸停止したため心肺蘇生施行するも改善なく, 永眠。

#### 臨床検査値

	投与42日前	投与開始日	投与27日目	投与33日目 (投与中止日)	中止1日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	3300	6600	1700	300	200
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	306	309	259	253	244
ヘモグロビン (g/dL)	10.3	9.7	8.4	8.3	7.9
ヘマトクリット (%)	30.7	29.4	24.4	24.1	23.9
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	13.9	33.9	23.7	11.8	5.6
好中球 (%)	59.4	59.1	34.7	2.8	2.9
好酸球 (%)	6.1	9.4	15.2	4.3	15.7
好塩基球 (%)	0.1	0.5	0.6	0.4	0.5
単球 (%)	3.4	8.3	0.6	2.8	0.4
リンパ球 (%)	29.4	20.7	47.1	86.9	76.8
CRP (mg/dL)	—	—	—	24.06	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.26	0.32	0.23	1.13	2.44
直接ビリルビン (mg/dL)	0.06	—	0.06	—	—
Al-P (IU/L)	252	519	351	414	—
AST (GOT) (IU/L)	10	36	21	108	581
ALT (GPT) (IU/L)	5	13	16	36	220
γ-GTP (IU/L)	35	137	106	208	—
LDH (IU/L)	143	253	211	283	967
CK (CPK) (IU/L)	—	42	—	1844	905



## 2 塩酸チザニン

販売名（会社名）	テルネリン顆粒0.2%，同錠1mg（ノバルティスファーマ） アストネリン錠1mg（長生堂製薬） エンチニン錠1（メディサ新薬） ギボンス錠1mg（キョーリンリメディオ） ザンピーク顆粒0.2%（辰巳化学） セブレチン錠1mg（ニプロファーマ） チザニン顆粒0.2%，同錠1mg（日医工） チザネリン錠1mg（大正薬品工業） チロルビット錠1mg（東和薬品） テトリネン錠1mg（鶴原製薬） テルザニン錠1mg（日新製薬） テルリラク錠1mg（共和薬品工業） メキタック錠1mg（大洋薬品工業） モトナリン錠1mg（日本薬品工業）
薬効分類等	鎮けい剤
効能効果	1. 下記疾患による筋緊張状態の改善 頸肩腕症候群，腰痛症 2. 下記疾患による痙性麻痺 脳血管障害，痙性脊髄麻痺，頸部脊椎症，脳性（小児）麻痺，外傷後遺症（脊髄損傷，頭部外傷），脊髄小脳変性症，多発性硬化症，筋萎縮性側索硬化症

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[禁忌]

重篤な肝障害のある患者

[副作用  
(重大な副作用)]

**肝炎，肝機能障害，黄疸：**AST（GOT），ALT（GPT）等の著しい上昇，悪心・嘔吐，食欲不振，全身倦怠感等を伴う肝炎，肝機能障害，黄疸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，適切な処置を行うこと。

〈参考〉

直近約3年間（平成16年4月～平成19年10月）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・肝炎：2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113万人（平成18年）

販売開始：昭和63年5月（錠剤）

平成6年7月（顆粒剤）

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	腰痛，胸腰椎 圧迫骨折 (高脂血症， 高血圧，脂肪 肝)	3mg 69日間	<p><b>薬剤性肝炎</b></p> <p>高脂血症にて内科外来経過観察中であり，また腰痛で整形外科にも通院し，非ステロイド性消炎鎮痛剤，リマプロストアルファデクス，間歇的にエルカトニン注射などを受けていた。</p> <p>投与開始日 腰痛に対して，本剤投与開始。</p> <p>投与35日目 特に症状に変化はないが，血圧が前月に引き続き高く(150/90mmHg)，脈拍112/分のため，ベニジピン塩酸塩をアテノロール25mg/日に変更。AST (GOT) 28IU/L，ALT (GPT) 15IU/L，<math>\gamma</math>-GTP120IU/L，CK (CPK) 56 IU/L。</p> <p>投与63日目 症状に変化なし。定期受診血液検査にて，AST (GOT) 565IU/L，ALT (GPT) 447IU/L，<math>\gamma</math>-GTP131IU/L，LDH591IU/Lと肝機能障害(薬剤性肝炎)を認めた。</p> <p>投与64日目 入院。アテノロールを中止し，グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤を投与開始。</p> <p>腹部エコー，腹部CT，MRCP(磁気共鳴胆道膵管撮影)を施行したが，検査値異常を説明し得る異常は認められなかった。</p> <p>投与69日目(投与中止日) 休薬，グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤投与にもかかわらず，AST (GOT) 309IU/L，ALT (GPT) 335IU/L，<math>\gamma</math>-GTP136IU/Lと改善不良。<math>\gamma</math>-GTPはむしろ悪化しているため，アテノロールではなく，本剤によるものと考え，本剤も中止。</p> <p>中止5日後 AST (GOT) 140IU/L，ALT (GPT) 202IU/L，<math>\gamma</math>-GTP116 IU/Lと改善し始めた。</p> <p>中止6日後 DLST結果：本剤陽性</p> <p>中止12日後 退院。</p>					
<b>臨床検査値</b>									
	投与 約5ヵ月前	投与 35日目	投与 63日目	投与 64日目	投与 67日目	投与69日目 (投与中止日)	中止 2日後	中止 5日後	中止 9日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	3700	—	5100	4100	3600	3600	3400	3100	3500
好中球 (%)	—	—	—	61.8	—	—	54	—	44
好酸球 (%)	—	—	—	4.9	—	—	9	—	6
好塩基球 (%)	—	—	—	0.7	—	—	0	—	0
単球 (%)	—	—	—	8.9	—	—	10	—	10
リンパ球 (%)	—	—	—	23.7	—	—	27	—	40
AST (GOT) (IU/L)	41	28	565	534	442	309	284	140	35
ALT (GPT) (IU/L)	21	15	447	430	415	335	300	202	59
$\gamma$ -GTP (IU/L)	149	120	131	—	124	136	129	116	87
LDH (IU/L)	—	—	591	492	473	—	359	254	202
総ビリルビン (mg/dL)	—	—	0.7	—	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6
併用薬：リマプロストアルファデクス，ベニジピン塩酸塩，ロキソプロフェンナトリウム，プラウノトール，アレンドロン酸ナトリウム水和物，プラバスタチンナトリウム，アテノロール，トリアゾラム，エルカトニン									

### 3 チアマゾール

販売名（会社名）	メルカゾール錠5mg，同注10mg（中外製薬）
薬効分類等	甲状腺，副甲状腺ホルモン剤
効能効果	甲状腺機能亢進症

〈改訂理由〉 チアマゾールの無顆粒球症については，従前より「重大な副作用」の項に記載するとともに，「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項に「少なくとも投与開始後2ヶ月間は，原則として2週に1回，それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施する」旨を記載し注意喚起を図ってきたところである。

しかしながら，定期的な血液検査の実施が遵守されず，無顆粒球症の発現に至った事例があることから，今般，「警告」欄を設け，同旨の記載を行うなど，より一層の注意喚起を図るものである。

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告]

#### 警告

重篤な無顆粒球症が主に投与開始後2ヶ月以内に発現し，死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後2ヶ月間は，原則として2週に1回，それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し，顆粒球の減少傾向等の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。また，一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意すること。

本剤投与に先立ち，無顆粒球症等の副作用が発現する可能性があること及びこの検査が必要であることを患者に説明するとともに，下記について患者を指導すること。

(1) 無顆粒球症の症状（咽頭痛，発熱等）があらわれた場合には，速やかに主治医に連絡すること。

(2) 少なくとも投与開始後2ヶ月間は原則として2週に1回，定期的な血液検査を行う必要があるので，通院すること。

[重要な基本的注意]

本剤を新たに投与開始する場合には，無顆粒球症等の重大な副作用が主に投与開始後2ヵ月以内にあらわれることがあるので，本剤の有効性と安全性を十分に考慮し，本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

[副作用（重大な副作用）]

汎血球減少，再生不良性貧血，無顆粒球症，白血球減少：汎血球減少，再生不良性貧血，無顆粒球症，白血球減少（初期症状：発熱，全身倦怠，咽頭痛等）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。

〈参考〉

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約13万人（平成18年）

販売開始：昭和31年7月（錠剤）

昭和33年2月（注射剤）

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	甲状腺機能亢進症 (胸部大動脈解離)	5mg 65日間	<b>無顆粒球症</b> 投与約8年前 投与約4ヵ月前  投与2日前 投与開始日  投与17日目  投与37日目 投与42日目 投与62日目 投与65日目 (投与中止日)  中止7日後  中止8日後	甲状腺腫切除術施行。 胸部大動脈解離の治療のため、A院入院。 甲状腺切除後の甲状腺機能低下に対し、レボチロキシンナトリウム25 $\mu$ g投与開始。 うつ病の治療のため、B院へ転院。 FT <sub>3</sub> 5.3pg/mL, FT <sub>4</sub> 1.94ng/dLに上昇したため、本剤(錠剤)5mgの投与を開始。 肺癌(縦隔部)疑いにて、C院検査入院。生検、放射線療法ともに拒否。 再度、うつ病の治療のため、B院入院。 塩酸ミアンセリン投与開始(1錠/日)。 咽頭痛、発熱発現。 呼吸困難にてA院に救急入院。 肺炎を認め、白血球数830/mm <sup>3</sup> (好中球0%)の無顆粒球症を確認。ステロイドパルス療法実施も無反応。本剤投与中止。 フィルグラスチム(遺伝子組換え)使用にて白血球数28010/mm <sup>3</sup> 。 白血球数27200/mm <sup>3</sup> に上昇するも、X線上、肺炎は著しく悪化。喀痰培養からMRSA判明。検査データからDIC状態に至っていた。死亡。								
<b>臨床検査値</b>													
			投与 2日前	投与 18日目	投与 32日目	投与65日目 (投与中止日)	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 7日後	中止 8日後	
			白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	4600	—	4650	830	400	660	1280	2800	28010	27200
			好中球 (%)	—	—	48.0	0	2.5	49.3	—	26.4	46.0	49.0
			FT <sub>4</sub> (ng/dL)	1.94	0.49	—	—	—	—	—	—	—	—
			FT <sub>3</sub> (pg/mL)	5.3	1.6	—	—	—	—	—	—	—	—
			TSH ( $\mu$ U/mL)	0.10未満	3.84	—	—	—	—	—	—	—	—
併用薬：塩酸ミアンセリン、ウルソデオキシコール酸、アロプリノール、ニフェジピン、テルミサルタン、バルサルタン、ベシル酸アムロジピン、エチゾラム、塩酸パロキセチン水和物、スルピリド、オランザピン、クロルプロマジン・プロメタジン配合剤、ニトラゼパム、プロチゾラム、レボチロキシンナトリウム													

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	
2	女 20代	バセドウ病 (てんかん)	30mg 25日間 ↓ 20mg 21日間 ↓ 15mg 11日間	<b>無顆粒球症</b> 投与開始日  投与26日目 投与47日目 投与56日目 投与57日目  投与60日目 (投与中止日)	本剤(錠剤)の投与を開始。白血球数4100/mm <sup>3</sup> , 好中球49.5%。 白血球数2700/mm <sup>3</sup> , 好中球43.5%。 白血球数2300/mm <sup>3</sup> , 好中球61.0%。 咽頭痛、発熱が出現。 血液呼吸器膠原病内科受診。採血後、帰宅。白血球数500/mm <sup>3</sup> , CRP12.89mg/dLであり、無顆粒球症であることを連絡するも来院の同意が得られなかった。 同科(クリーンルーム)入院。白血球数300/mm <sup>3</sup> , 好中球0%, CRP26.27mg/dL。本剤中止し、G-CSF300 $\mu$ g/日、

中止17日後 抗生剤による治療開始。  
 脈拍160/分，血圧70mmHg，昇圧開始。APTT78秒と延長。新鮮凍結人血漿を投与。  
 中止18日後 白血球数2400/mm<sup>3</sup>，好中球42%とようやく好中球が出現。  
 DICマーカーも上昇し，低分子ヘパリンの投与開始とする。  
 Cr1.5mg/dL，AST (GOT) 163IU/L，LDH1075IU/Lと肝不全，腎不全，心不全の多臓器不全が出現。  
 中止19日後 循環器・腎・内分泌科に転科。人工呼吸器，経皮的人工心肺装置を装着した。  
 中止20日後 心不全治療を試みるも，死亡。

#### 臨床検査値

	投与開始日	投与26日目	投与47日目	投与57日目	投与60日目 (投与中止日)	中止8日後	中止13日後	中止14日後	中止18日後	中止19日後	中止20日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	4100	2700	2300	500	300	700	900	1000	2400	7900	14700
好中球 (%)	49.5	43.5	61.0	—	0	0	0	0	42	70	54.5
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	7.77	1.27	0.9	—	—	4.26	—	—	—	—	3.61
T <sub>3</sub> (ng/dL)	651.0	185.2	145.9	—	—	360.4	—	—	—	—	211.5
TSH (μIU/mL)	0.014	—	0.013	—	—	0.015	—	—	—	—	0.035

併用薬：エバスタチン，メトプロロール酒石酸塩，フェニトイン，プロプラノロール塩酸塩