

3

重要な副作用等に関する情報

平成22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 アトルバスタチンカルシウム水和物, シンバスタチン, ピタバスタチンカルシウム, プラバスタチンナトリウム, フルバスタチンナトリウム, ロスバスタチンカルシウム, アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物

① アトルバスタチンカルシウム水和物, シンバスタチン, ピタバスタチンカルシウム, プラバスタチンナトリウム, フルバスタチンナトリウム, ロスバスタチンカルシウム

アトルバスタチンカルシウム水和物 リピトール錠5mg, 同錠10mg (アステラス製薬)
シンバスタチン リポバス錠5, 同錠10, 同錠20 (萬有製薬)
シンスタチン錠5mg (陽進堂)
シンバスタチン錠5「MEEK」, 同錠10「MEEK」, 同錠20「MEEK」(小林化工)
シンバスタチン錠5mg「OHARA」, 同錠10mg「OHARA」, 同錠20mg「OHARA」(大原薬品工業)
シンバスタチン錠5mg「アメル」, 同錠10mg「アメル」, 同錠20mg「アメル」(共和薬品工業)
シンバスタチン錠5mg「マイラン」, 同錠10mg「マイラン」, 同錠20mg「マイラン」(マイラン製薬)
ラミアン錠5mg (大正薬品工業)
リポアウト錠5 (沢井製薬)
リポオフ錠5, 同錠10 (日医工)
リポコバン錠5 (日医工ファーマ)
リポザート錠5, 同錠10 (大洋薬品工業)
リポダウン錠5, 同錠10 (メディサ新薬)
リポバトル錠5, 同錠10, 同錠20 (キョーリンリメディオ)
リポブロック錠5mg, 同錠10mg (東和薬品)
リポラM錠5 (サンノーバ)
ピタバスタチンカルシウム リバロ錠1mg, 同錠2mg (興和)

販売名（会社名）	<p>プラバスタチンナトリウム メバロチン細粒0.5%, 同細粒1%, 同錠5, 同錠10（第一三共） アルセチン錠5, 同錠10（大洋薬品工業） オリピス内服液5mg, 同内服液10mg（日医工ファーマ） コレリット錠5mg, 同錠10mg（扶桑薬品工業） タツプタミン錠5mg, 同錠10mg（辰巳化学） プラバスタチンNa塩錠10mg「KH」（マイラン製薬） プラバスタチンNa錠5「KN」, 同錠10「KN」（小林化工） プラバスタチンナトリウム錠5mg「NP」, 同錠10mg「NP」（ニプロファーマ） プラバスタチンNa錠5mg「アメル」, 同錠10mg「アメル」（共和薬品工業） プラバスタチンNa塩錠5mg「タナベ」, 同錠10mg「タナベ」（田辺三菱製薬） プラバスタチンNa錠5mg「チョーセイ」, 同錠10mg「チョーセイ」（長生堂製薬） プラバスタチンナトリウム錠5mg「ツルハラ」, 同錠10mg「ツルハラ」（鶴原製薬） プラバスタチンナトリウム錠「陽進」5mg, 同錠「陽進」10mg（陽進堂） プラバスタン錠5, 同錠10（日本薬品工業） プラバチン錠5, 同錠10（沢井製薬） プラバピーク錠5mg, 同錠10mg（キョーリンリメディオ） プラバメイト錠5mg, 同錠10mg（大原薬品工業） プラバロン錠5, 同錠10（タイト） プラメバン錠5, 同錠10（日医工ファーマ） プロバチン錠5, 同錠10（メディサ新薬） マイバスタン錠5mg, 同錠10mg（東和薬品） メバトルテ細粒1%, 同錠5, 同錠10（大正薬品工業） メバリッチ錠5, 同錠10（日新製薬） メバリリン錠5, 同錠10（ケミックス） メバレクト錠5mg, 同錠10mg（東菱薬品工業） メバン錠5, 同錠10（日医工） リダックM錠5, 同錠10（サンノーバ）</p> <p>フルバスタチンナトリウム ローコール錠10mg, 同錠20mg, 同錠30mg（ノバルティスファーマ） フルバスタチン錠10mg「サワイ」, 同錠20mg「サワイ」, 同錠30mg「サワイ」（沢井製薬） フルバスタチン錠10mg「三和」, 同錠20mg「三和」, 同錠30mg「三和」（シオノケミカル） フルバスタチン錠10mg「タイヨー」, 同錠20mg「タイヨー」, 同錠30mg「タイヨー」（大洋薬品工業）</p> <p>ロスバスタチンカルシウム クレストール錠2.5mg, 同錠5mg（アストラゼネカ）</p>
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)] 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので，長期投与であっても，発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等が認めら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。

② アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物

販売名（会社名）	カデュエット配合錠1番，同配合錠2番，同配合錠3番，同配合錠4番（ファイザー）
薬効分類等	その他の循環器官用薬
効能・効果	<p>本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は，アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。</p> <p>高血圧症又は狭心症と，高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者</p> <p>なお，アムロジピンとアトルバスタチンの効能・効果は以下のとおりである。</p> <p>アムロジピン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・高血圧症 ・狭心症 <p>アトルバスタチン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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（アトルバスタチン）

(重大な副作用)]

間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので，長期投与であっても，発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線異常等が認めら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18年4月1日～平成21年11月25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：7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812万人（平成21年）

販売開始：平成元年10月（プラバスタチンナトリウム）

平成3年12月（シンバスタチン）

平成12年5月（アトルバスタチンカルシウム水和物）

平成15年6月（フルバスタチンナトリウム）

平成15年9月（ピタバスタチンカルシウム）

平成17年4月（ロスバスタチンカルシウム）

平成21年12月（アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物）

症例の概要

〈プラバスタチンナトリウム〉

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
1	女 60代	高脂血症 (なし)	5mg 約8ヵ月間	<p>間質性肺炎</p> <p>投与開始日 高脂血症等のため本剤及びロラタジンを投与開始。</p> <p>投与7ヵ月日 労作性呼吸困難を自覚。</p> <p>投与7ヵ月半日 不安，めまいのため，ジアゼパム，ベタヒスチンメシル酸塩を投与開始。</p> <p>投与8ヵ月日 併用薬による呼吸困難を疑い，本剤以外すべて投与中止。</p> <p>(投与中止日) その後も，呼吸困難の改善がみられず，胸部異常影あり。</p>

本剤の投与中止。
 中止1日後 間質性肺炎として紹介入院となる。
 中止6日後 過敏性肺炎又は薬剤性肺炎の可能性を疑い、気管支鏡検査を施行。気管支肺胞洗浄（BAL）液中のリンパ球上昇を認める。
 中止24日後 肺炎症状はなく、試験外泊を行う。悪化なく、過敏性肺炎は否定的。トリコスポロン抗体：陰性。
 DLST（プラバスタチンナトリウム陽性）。
 中止37日後 胸部X線写真の陰影像は改善し、退院となる。その後、症状の悪化傾向は認められていない。

臨床検査値

	中止1日後	中止22日後	中止35日後
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	483	469	—
ヘモグロビン (g/dL)	15.1	14.1	—
ヘマトクリット (%)	43.9	42.7	—
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	36.3	26.7	—
白血球数 (/mm ³)	7720	6870	—
好塩基球 (%)	0.5	0.5	—
好酸球 (%)	4.8	2.9	—
好中球 (%)	63.1	58.9	—
リンパ球 (%)	25.1	32.4	—
単球 (%)	6.5	5.3	—
赤血球沈降速度 (mm/h)	28	15	—
CRP (mg/dL)	0.7	0.1	0.1
AST(GOT) (IU/L)	22	21	17
ALT(GPT) (IU/L)	14	21	17
Al-P (IU/L)	213	221	176
LDH (IU/L)	400	274	203
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	—	—
BUN (mg/dL)	16.4	12.4	13.1
血清クレアチニン (mg/dL)	0.65	0.64	0.59
PaCO ₂ (mmHg)	41.1	—	—
PaO ₂ (mmHg)	103.8	—	—
KL-6 (U/mL)	2520	1780	—

併用薬：ジアゼパム， バタヒスチンメシル酸塩， ロラタジン

〈ピタバスタチンカルシウム〉

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 70代	高コレステロール血症 (2型糖尿病, 高血圧, 脂肪肝)	2mg 10日間	薬剤性肺障害 投与開始日 高コレステロール血症, 2型糖尿病 (HbA _{1c} 8.0%), 高血圧, 脂肪肝の治療中。プラバスタチンナトリウム10mg内服治療から本剤2mgへ変更した。 投与10日目 (投与中止日) 倦怠感, 食欲不振, 労作時呼吸困難 (DOE), 背中への寒気を自覚し, 本剤内服を中止された。 中止5日後 当院受診。両側背下部に捻髪音を聴取。SpO ₂ 95%, DOEあり。胸部X線にて両側下肺野に斑状, 粒状影を認めた。プレドニゾロン20mg内服を開始した。 中止7日後 再受診。プレドニゾロン10mgへ減量。症状は軽快した。 中止12日後 プレドニゾロンは一旦中止。KL-6 960U/mL。 中止23日後 再受診。症状は軽快していたが, 背部聴診所見は変化なし。SpO ₂ 96%へ上昇。KL-6 1920U/mLへ上昇。胸部X線上陰

			影は消退傾向にあった。プレドニゾロン10mg処方した。 中止30日後 呼吸状態は以前に比べて改善傾向にあったが、他院呼吸器科へ紹介。胸部CTによる画像検査を実施した。PaO ₂ 68torr, PaCO ₂ 39.0torr, pH7.432。CT所見では、両側肺野末梢に網状影、線状影、下葉牽引性気管支拡張、両側肺野に非区域性スリガラス影を認めた。 中止32日後 プレドニゾロン15mg, 10日間処方。DOEなし。 中止42日後 プレドニゾロン10mg, 12日間処方。SpO ₂ 96%。DOEなし。 中止54日後 プレドニゾロン5mgへ減量, 14日間処方。SpO ₂ 96%。症状なし。DOEなし。KL-6 2050U/mL。 中止68日後 プレドニゾロン5mgを継続。 中止84日後 プレドニゾロン2.5mgへ減量。SpO ₂ 96%。症状なし。KL-6 1520U/mLへ低下。 中止100日後 プレドニゾロン投与中止。背部捻髪音減少。自覚症状なし。 中止166日後 薬剤性肺障害は回復した。			
臨床検査値						
	投与31日前	中止5日後	中止23日後	中止54日後	中止84日後	中止157日後
白血球数 (/mm ³)	8900	8200	8200	10600	10100	—
KL-6 (U/mL)	—	960	1920	2050	1520	1220
CRP (mg/dL)	—	2.49	0.29	—	—	—
併用薬：アムロジピンベシル酸塩, メトホルミン塩酸塩, グリメピリド						

2 セツキシマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	アービタックス注射液100mg（メルクセローノ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

【効能・効果に関連する使用上の注意】 本剤の使用に際してはKRAS遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと。

【副作用（重大な副作用）】 心不全：心不全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。

重度の下痢：重度の下痢及び脱水があらわれることがあり、腎不全に至った症例も報告されている。観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には、止瀉薬（ロペラミド等）の投与、補液等の適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約1年間（平成20年9月19日～平成22年2月15日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・心不全：2例（死亡）
- ・重度の下痢：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1500人（平成21年）

販売開始：平成20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	男 70代	結腸癌 (肺転移, 腹膜転移, 糖尿病, 高血圧, 弁膜症, 不整脈)	670mg 1日間	<p>心不全 前治療歴：UFT/LV (投与開始約4年前～約3年4ヵ月前), IFL (約3年前～約2年7ヵ月前), TS1 (約2年5ヵ月前～約1年9ヵ月前), FOLFOX (約1年7ヵ月前～約1年前), ベバシズマブ (遺伝子組換え) (約10ヵ月前～約4ヵ月前) 手術歴：前方切除術 (約4年1ヵ月前), ハルトマン手術 (約1年8ヵ月前) 投与日 本剤670mg, イリノテカン塩酸塩水和物250mg投与。 (投与中止日) 中止7日後 腸閉塞 (Grade3) を発現。 中止11日後 心不全に起因すると考えられる呼吸困難が発現。肺炎 (Grade1) を発現。 その後, 呼吸困難が増悪。レントゲンにて心陰影の拡大, エコーにて壁運動の低下を認める。利尿剤を投与するが反応なく, カテコラミンの投与を開始。 中止12日後 呼吸困難からショック症状を来し, エピネフリンを投与。ドパミン塩酸塩, ドブタミン塩酸塩, ノルアドレナリン投与にも反応なく, Volume負荷も血圧低下傾向となり, 死亡。</p>

臨床検査値

	投与日 (投与中止日)	中止 2日後	中止 7日後	中止 9日後	中止 10日後	中止 11日後	中止 12日後
白血球数 (/mm ³)	106.8	154.6	5.4	7.2	—	10.9	30.8
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	21	18.6	10.1	9.6	—	7.3	6.6
ヘモグロビン (g/dL)	11.7	10.0	8.2	6.9	—	7.1	6.2
ヘマトクリット (%)	35.4	30.6	24.5	20.5	—	21.8	19.0
総ビリルビン (mg/dL)	1.4	1.8	3.5	2.8	—	3.3	3.3
直接ビリルビン (mg/dL)	0.4	0.7	2.0	1.3	—	2.4	2.7
AST(GOT) (IU/L)	34	43	25	12	—	12	35
ALT(GPT) (IU/L)	24	29	21	13	—	13	14
LDH (IU/L)	468	428	321	229	—	222	269
BUN (mg/dL)	16.4	26.7	22.9	26.3	40.3	58.7	81.1

併用薬：イリノテカン塩酸塩水和物, ジフェンヒドラミン塩酸塩, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, フィルグラスチム (遺伝子組換え), グラニセトロン塩酸塩

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	直腸癌 (肝転移, 肺転移)	600mg 1回/週 1日間 ↓ 400mg 1回/週 70日間	<p>右室不全 前治療歴：FOLFOX (本剤開始約4ヵ月前), ベバシズマブ (遺伝子組換え) (約3ヵ月前) 手術歴：ハルトマン手術 (約4ヵ月前) 本剤開始日 本剤600mg + FOLFIRI併用療法開始。 投与62日後 FOLFIRI併用療法4コース目を終了。 投与76日後 本剤400mg最終投与。 (投与中止日) 中止1日後 呼吸苦のため緊急入院。胸部CTにて右胸水及び右心不全の所見がみられた。 CT所見：両肺の転移は全体として縮小が得られている (最</p>

			<p>大17×16→14×10mm)。リンパ節腫大(-)。右胸水出現。肺野濃度の軽度上昇。心拡大(右心系)も前回より目立つ。心不全による浮腫を疑う。肝に多発転移(+),肝腫大(+)。臨床検査値:AST(GOT)95IU/L,LDH508IU/L,総ビリルビン1.2mg/dL,BUN35.9mg/dL,血清クレアチニン2.09mg/dL,BS13mg/dL,ヘモグロビン12.5g/dL,白血球数17200/mm³。アミノフィリン水和物,ドパミン塩酸塩及び酸素の投与を実施したが,改善なく,死亡。</p>
併用薬:イリノテカン塩酸塩水和物,フルオロウラシル,ホリナートカルシウム,d-クロルフェニラミンマレイン酸塩,リン酸デキサメタゾンナトリウム,アザセトロン塩酸塩			

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	直腸癌 (肺転移,高血圧,大動脈瘤)	660mg 1回/週 1日間 ↓ 400mg 1回/週 継続 (休薬週あり)	下痢 前治療歴:FOLFOX(投与時期不明),FOLFIRI(投与時期不明),UFT/LV(投与時期不明) 手術歴:直腸前方切除(本剤開始約3年2ヵ月前),肝切除(約1年前),肝切除(約7ヵ月前),肝切除(約3ヵ月前),肺葉部分切除(約6ヵ月前) 投与開始日 本剤660mg,イリノテカン塩酸塩水和物240mgの投与開始。 投与49日後 本剤400mg,イリノテカン塩酸塩水和物240mg投与。下痢4~6回/日みられる。食欲不振発現。 投与56日後 定期受診。下痢による脱水と考えられたため,補液目的に入院。補液1000mL開始。 投与57日後 補液1000mL継続。下痢5回/日。食欲回復。 投与58日後 補液1000mL継続。下痢6回/日。 投与59日後 補液1000mL継続。下痢2回/日。 投与60日後 下痢2回/日。 投与61日後 下痢症状回復。 投与63日後 本剤400mg投与。 投与64日後 退院。 投与285日後 本剤400mg,イリノテカン塩酸塩水和物200mg投与。 投与287日後 下痢5回/日。 投与291日後 水溶性の下痢頻回。 投与292日後 定期受診。10分毎に水溶性下痢発現。補液目的に緊急入院。絶食にて補液1000mL開始。 投与293日後 補液1000mL継続。下痢改善傾向。 投与294日後 補液1000mL継続。下痢2回/日。五分粥摂取開始。 投与295日後 補液1000mL継続。下痢5~6回/日。 投与296日後 補液1000mL継続。下痢回復。 投与297日後 補液1000mL終了。 投与298日後 五分粥全量摂取。消化器症状改善。 投与301日後 本剤400mg投与。 投与305日後 退院。								
臨床検査値												
				投与開始日	投与49日後	投与56日後	投与59日後	投与61日後	投与62日後	投与292日後	投与294日後	投与295日後
			血清クレアチニン(mg/dL)	0.88	0.78	2.17	0.64	0.65	0.65	1.08	0.76	0.64
			BUN(mg/dL)	—	—	38	8	13	—	—	—	8
併用薬:イリノテカン塩酸塩水和物,クロルフェニラミンマレイン酸塩,リン酸デキサメタゾンナトリウム,グラニセトロン塩酸塩,ラクトミン												

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			
4	男 50代	結腸癌 (肝転移, 高 血圧)	575mg 1回/週 1日間 ↓ 360mg 1回/週 32日間	<p>下痢 前治療歴：FOLFOX（投与開始約2年3ヵ月前～約1年9ヵ月前）, FOLFIRI（約1年9ヵ月前～約1年前）, ベバシズマブ（遺伝子組換え）（約1年6ヵ月前～7日前） 手術歴：横行結腸切除術（約2年4ヵ月前） 投与開始日 本剤575mg/週, イリノテカン塩酸塩水和物216mg/週の投与開始。 投与32日後（投与中止日） 腹部膨満感あり。排ガス（-）, 吐気中程度, 嘔吐（+）, 食事摂取できず。水様便頻回あり, 体重2kg減少。 下痢, 嘔吐（Grade3）を発現し, 補液にて処置。本剤及びイリノテカン塩酸塩水和物の投与は中止。 中止3日後 外来受診し緊急入院となる。下痢・嘔吐による脱水のための腎機能低下（Grade3）と考えられた。補液1500～2000mLを投与し, セファゾリンナトリウム水和物1gの投与開始。 中止4日後 下痢, 嘔吐回復。補液1500～2000mL投与し, セファゾリンナトリウム水和物2gを継続。下痢止まり, 排尿あり。食事少量摂取可能となる。 中止5日後 補液1000mL投与。補液により腎機能低下改善。 中止6日後 補液1000mL投与。食欲回復し体重も元に戻る。 中止8日後 腎機能回復。退院となる。</p>			
臨床検査値							
			投与開始日	中止3日後	中止5日後	中止8日後	
			BUN (mg/dL)	8	43	55	7
			血清クレアチニン (mg/dL)	0.62	3.66	1.85	0.78
併用薬：イリノテカン塩酸塩水和物, クロロフェニラミンマレイン酸塩, リン酸デキサメタゾンナトリウム, グラニセトロン塩酸塩, アムロジピンベシル酸塩							