

3

重要な副作用等に関する情報

平成25年8月6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 アログリプチン安息香酸塩含有製剤

① アログリプチン安息香酸塩

販売名（会社名）	ネシーナ錠6.25mg, 同錠12.5mg, 同錠25mg（武田薬品工業）
薬効分類等	糖尿病用剤
効能又は効果	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 1. 食事療法, 運動療法のみ 2. 食事療法, 運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用 3. 食事療法, 運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 4. 食事療法, 運動療法に加えてスルホニルウレア系薬剤を使用 5. 食事療法, 運動療法に加えてピグアナイド系薬剤を使用

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与] 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

[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、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。間質性肺炎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。

腸閉塞: 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の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（販売開始～平成25年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・ 間質性肺炎関連症例：4例（うち死亡0例）

・ 腸閉塞関連症例：4例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：約54万人（平成24年4月～平成25年3月）

販売開始：平成22年6月

②アログリプチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩

販売名（会社名）	リオベル配合錠LD, 同錠HD（武田薬品工業）
薬効分類等	糖尿病用剤
効能又は効果	2型糖尿病 ただし、アログリプチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔慎重投与〕	腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者
〔副作用 （重大な副作用）〕	<u>腸閉塞</u> ：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の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1年9ヵ月間（販売開始～平成25年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。 ・腸閉塞関連症例：0例 企業が推計したおおよその年間使用者数：約6万8千人（平成24年4月～平成25年3月） 販売開始：平成23年9月

＜アログリプチン安息香酸塩＞ 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	2型糖尿病 （糖尿病網膜 症、糖尿病性 腎症（2期）、 高血圧、脂質 異常症）	25mg 490日間	<p>間質性肺炎 喫煙歴：40年</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。 投与1年3ヵ月後 咳嗽が発現し、市販薬にて経過をみていたが改善せず。 （発現日） 発現40日後 胸部X線にて両側下肺野に浸潤影、白血球数（$8.9 \times 10^3 / \mu\text{L}$）、CRP（5.84mg/dL）の上昇を認め、肺炎の診断にてレボフロキサシン（500mg/日）を開始。</p> <p>発現43日後 呼吸困難感、全身倦怠感が強く、SpO₂ 94%（room air）のため酸素投与開始し、レボフロキサシン投与中止して精査目的にて入院。KL-6 2,275 U/mL、胸部CTで両側中下肺野に斑状影や帯状影を認め、間質性肺炎（COP：特発性器質性肺炎）が疑われた。 本剤投与中止し、セフトリアキソン（2g/日）点滴開始。</p> <p>中止3日後 本剤投与再開。 投与再開2日目 胸部CT、自覚症状やSpO₂の改善より軽快と判断。 （投与再中止日） 本剤の関与が否定できないため、前日の投与をもって本剤投与中止。</p> <p>再中止6日後 気管支肺胞洗浄液の細胞診ではClass II、経気管支肺生検で間質性肺炎と診断。</p> <p>再中止8日後 プレドニゾロン（30mg/日）投与開始。</p> <p>その1週間後から徐々にプレドニゾロン減量し、プレドニゾロン投与開始19日後に回復し退院。</p>

臨床検査値

臨床検査項目 (単位)	投与開始 約1年後	発現 40日後	発現43日後 (投与中止)	中止 3日後	再中止 11日後	再中止 53日後	再中止 88日後
白血球数 (10 ³ /μL)	4.5	8.9	6.6	6.8	—	—	—
CRP (mg/dL)	0.04	5.84	4.18	3.26	—	—	—
KL-6 (U/mL)	—	—	2,275	—	2,344	2,661	2,867
SP-D (ng/mL)	—	—	532.4	—	370.4	400.4	477.4
SP-A (ng/mL)	—	—	138.1	—	75.1	87.7	96.6

併用薬：ボグリボース，バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合錠，ロスバスタチンカルシウム，ジゴキシン，チペピジンヒベンズ酸塩，プロナーゼ，トラネキサム酸

2 バルサルタン含有製剤

① バルサルタン

販売名（会社名）	ディオバン錠20mg，同錠40mg，同錠80mg，同錠160mg，同OD錠20mg，同OD錠40mg，同OD錠80mg，同OD錠160mg（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	血圧降下剤
効能又は効果	高血圧症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)]

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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。

天疱瘡，類天疱瘡：天疱瘡，類天疱瘡があらわれることがあるので，水疱，びらん等があらわれた場合には，皮膚科医と相談し，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近約3年2ヵ月間（平成22年4月～平成25年6月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

- ・中毒性表皮壊死融解症：0例
- ・皮膚粘膜眼症候群：1例（うち死亡0例）
- ・多形紅斑：1例（うち死亡0例）
- ・天疱瘡：0例
- ・類天疱瘡：1例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：約360万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成12年11月

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

②バルサルタン・ヒドロクロロチアジド

販売名（会社名）	コディオ配合錠MD, 同配合錠EX（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	血圧降下剤
効能又は効果	高血圧症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があら

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。

天疱瘡、類天疱瘡：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間（平成22年4月～平成25年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・皮膚粘膜眼症候群：0例

・多形紅斑：0例

・天疱瘡：0例

・類天疱瘡：0例

企業が推計したおおよその年間使用者数：約31万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成21年3月

③バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩

販売名（会社名）	エックスフォージ配合錠（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	血圧降下剤
効能又は効果	高血圧症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があら

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。

天疱瘡、類天疱瘡：天疱瘡、類天疱瘡があらわれることがあるので、水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間（販売開始～平成25年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・中毒性表皮壊死融解症：0例

・皮膚粘膜眼症候群：0例

・多形紅斑：1例（うち死亡0例）

・天疱瘡：0例

・類天疱瘡：0例

企業が推計したおおよその年間使用者数：約62万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成22年4月

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

<バルサルタン> 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	高血圧 (なし)	80mg 2,568日間 ↓ (中止) ↓ 80mg 25日間	類天疱瘡 投与開始日 投与約2,500日目 投与2,530日目 ↓ 投与2,550日目 ↓ 投与2,568日目 (投与中止日) ↓ 中止6日後 ↓ 中止10日後 ↓ 中止48日後 (再投与開始日) 再投与2日目 再投与9日目 再投与25日目 (再投与中止日) 再投与中止7日後 再投与中止84日後	本剤80mg/日の投与を開始。 手足に紅斑と水疱が出現（緊満性水疱）。 A病院を受診し、バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩を投与するも改善なし。 B病院を受診し、ヒドロキシジン塩酸塩、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル軟膏を処方。使用するも改善なく顔にも水疱が出現。 顔、四肢に大小の水疱出現（緊満性水疱）。皮疹が増悪したためC病院受診。本剤を中止し、アムロジピンベシル酸塩に変更、ミノサイクリン塩酸塩、ステロイド外用を処方、採血、皮膚生検、抗BP180抗体（+）。 病理組織：表皮下水疱（+）、蛍光抗体直接法で表皮真皮境界部にC3沈着。 新生水疱なく、びらんのみとなった。フルオシノニドクリーム、ヒドロコルチゾン・混合死菌浮遊液軟膏、塩化メチルロザニリン・亜鉛華軟膏、ヘパリン類似物質軟膏、ミノサイクリン塩酸塩、ニコチン酸アミド散を追加。 投与中止日に実施したDLSTで陽性（本剤）を確認。ミノサイクリン塩酸塩、ニコチン酸アミドを中止。ステロイド外用、混合死菌製剤の外用療法は継続。皮疹は再燃、悪化なく消退。組織学的に類天疱瘡と矛盾せず。 転帰：回復。 本剤80mg/日の内服試験開始。 皮疹なし。 2,3日前から口周～下顎にかけて紅斑。 右前腕屈側に緊満性水疱再燃、本剤中止。 再燃なく回復。 再燃なし。

臨床検査値

検査項目名	投与 中止日	再投与 中止日	再投与 中止33日後	検査項目名	投与 中止日	再投与 中止日	再投与 中止33日後
CRP (mg/dL)	1.22	0.03	0.02	AST (IU/L)	33	19	20
赤血球数 (x10 ⁴ /mm ³)	435	455	470	ALT (IU/L)	79	15	19
ヘモグロビン (g/dL)	12.9	13.6	13.7	Al-P (IU/L)	360	248	222
ヘマトクリット値 (%)	38.3	40.3	41.6	LDH (IU/L)	237	212	203
白血球数 (/mm ³)	6,900	3,800	3,900	総ビリルビン (mg/dL)	7.0	7.2	6.9
好中球 (%)	68.3	51.7	46.0	BUN (mg/dL)	20	16	17
好酸球 (%)	8.7	5.0	5.1	クレアチニン (mg/dL)	0.66	0.76	0.66
好塩基球 (%)	0.1	0.8	1.0	血糖値 (mg/dL)	114	—	—
単球 (%)	4.3	4.5	4.1	血清カリウム (mEq/L)	3.8	4.0	4.1
リンパ球 (%)	18.6	38.0	43.8	血清ナトリウム (mEq/L)	146	143	145
血小板数 (x10 ⁴ /mm ³)	21.4	18.5	16.9	抗BP180抗体	103	46	37
				デスマグレイン1 (Dsg1)	陰性	陰性	陰性
				デスマグレイン3 (Dsg3)	陰性	陰性	陰性

併用薬：イブジラスト

3 ビルダグリプチン

販売名（会社名）	エクア錠50mg（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	糖尿病用剤
効能又は効果	2型糖尿病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎: 間質性肺炎があらわれることがあるので、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。間質性肺炎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3年2ヵ月間（販売開始～平成25年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・間質性肺炎関連症例：5例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：約36万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成22年4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	糖尿病 (狭心症, 高 血圧, 高脂血 症)	100mg 113日間	間質性肺炎 投与開始日 投与113日目 (投与中止日) 中止2日後 中止3日後 中止19日後	本剤100mg/日の投与開始。 呼吸困難にて当院救急部受診。採血、レントゲン、CTにて 間質性肺炎と診断。低酸素血症にて同日緊急入院。 ステロイドパルス療法開始。 ステロイドパルス療法終了。 プレドニゾン30mg投与開始。 ステロイドに対する反応良く、肺の間質影は徐々に改善。ス テロイド減量し、退院。 入院中に施行したDLST検査にて、本剤陽性、エゼチミブ陰 性と判明。

臨床検査値

検査項目	投与64日目	投与113日目 (投与中止日)	中止9日後	中止17日後	中止30日後
赤血球数 (x10 ⁴ /mm ³)	449	446	439	453	426
ヘモグロビン (g/dL)	13.8	13.4	13.1	13.6	12.9
ヘマトクリット値 (%)	41.3	39.2	34.2	40.3	38.9
白血球数 (/mm ³)	6,400	8,900	9,400	11,700	8,500
好中球 (%)	62.9	84.9	77.8	81.6	79.2
好酸球 (%)	10.0	2.2	1.3	0.5	1.4
好塩基球 (%)	0.6	0.1	0.2	0.2	6.2
単球 (%)	6.8	5.7	5.9	4.7	4.1
リンパ球 (%)	19.7	7.1	14.8	13.0	15.1
血小板数 (x10 ⁴ /mm ³)	22.1	32.6	34.4	26.9	21.6
AST (GOT) (IU/L)	21	30	16	17	19
ALT (GPT) (IU/L)	22	13	23	23	30
γ-GTP (IU/L)	29	22	32	41	40
LDH (IU/L)	154	526	232	231	237

BUN (mg/dL)	17	11	23	20	26
クレアチニン (mg/dL)	1.34	1.14	1.24	1.22	1.03
KL-6 (U/mL)	—	1,626	1,834	1,805	1,352
SP-D (ng/mL)	—	—	86.3	41.0	17.2

併用薬:アスピリン, エゼチミブ, ビソプロロールフマル酸塩, テルミサルタン, 一硝酸イソソルビド, ニフェジピン, シロスタゾール, グリメピリド, フェノフィブラート

4 黄連解毒湯, 加味逍遙散, 辛夷清肺湯

①黄連解毒湯 (医療用)

販売名 (会社名)	ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒 (医療用) (ツムラ) 他
薬効分類等	漢方製剤
効能又は効果	比較的体力があり, のぼせ気味で, いらいらする傾向のあるものの次の諸症:咯血, 吐血, 下血, 脳溢血, 高血圧, 心悸亢進, ノイローゼ, 皮膚そう痒症, 胃炎

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 腸間膜静脈硬化症:長期投与により, 腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。腹痛, 下痢, 便秘, 腹部膨満等が繰り返しあらわれた場合, 又は便潜血陽性になった場合には投与を中止し, CT, 大腸内視鏡等の検査を実施するとともに, 適切な処置を行うこと。なお, 腸管切除術に至った症例も報告されている。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間 (平成22年4月~平成25年6月) の副作用報告であって, 因果関係が否定できないもの。

・腸間膜静脈硬化症関連症例:4例 (うち死亡0例)

企業が推計したおおよその年間使用者数:約3万9千人 (平成24年4月~平成25年3月)

販売開始:昭和61年10月

②加味逍遙散 (医療用)

販売名 (会社名)	ツムラ加味逍遙散エキス顆粒 (医療用) (ツムラ) 他
薬効分類等	漢方製剤
効能又は効果	体質虚弱な婦人で肩がこり, 疲れやすく, 精神不安などの精神神経症状, ときに便秘の傾向のある次の諸症:冷え症, 虚弱体質, 月経不順, 月経困難, 更年期障害, 血の道症

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 腸間膜静脈硬化症:長期投与により, 腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。腹痛, 下痢, 便秘, 腹部膨満等が繰り返しあらわれた場合, 又は便潜血陽性になった場合には投与を中止し, CT, 大腸内視鏡等の検査を実施するとともに, 適切な処置を行うこと。なお, 腸管切除術に至った症例も報告されている。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間（平成22年4月～平成25年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・腸間膜静脈硬化症関連症例：6例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：約19万人（平成24年4月～平成25年3月）

販売開始：昭和61年10月

〈加味逍遙散（医療用）〉 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 60代	うつ病 (高血圧, 過 敏性腸症候 群, 気管支喘 息)	7.5g 約10年	特発性腸間膜静脈硬化症 発現9年以前 発 現 日 発現154日後 発現164日後 発現177日後 (投与中止日) 中止16日後 (手術日) 手術12日後 手術36日後	うつ病に対し本剤服用開始。 腹痛・嘔吐出現にて近医受診。 腹部X線検査にて腸閉塞の診断。 当院受診・入院（9日間）。 以後腸閉塞症状にて入退院繰り返す。 腹痛・嘔吐, 入院（8日間）。 腹痛・嘔吐, 入院（10日間）。 腹痛・嘔吐, 精査・加療目的入院。 腹部X線にて右側腹部に網目状石灰化。 腹部造影CTにて盲腸～上行結腸に 腸管壁及び付随腸間膜内に線状石灰化。 注腸X線にて上行結腸び慢性狭小化, 盲腸～横行結腸右側拇指圧痕像。 (確定診断：特発性腸間膜静脈硬化症) 本剤投与中止。 腹腔鏡補助下右半結腸切除術施行。 手術時：盲腸～肝彎曲部漿膜面暗紫色, 腸管及び結腸間膜硬 化。 組織検査にて粘膜固有層～粘膜下層間質に硝子様物質（コン ゴレッド染色陰性）沈着。 軽快退院。 回復。
併用薬：フルボキサミンマレイン酸塩, クロチアゼパム, プロマゼパム, ラクトミン, タンニン酸アルブミン, メベンゾラート臭化物, エチゾラム, プランルカスト水和物, プナゾシン塩酸塩, マプロチリン塩酸塩, タカヂアスターゼ・生薬配合剤					

③ 辛夷清肺湯（医療用）

販売名（会社名）	ツムラ辛夷清肺湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）他
薬効分類等	漢方製剤
効能又は効果	鼻づまり, 慢性鼻炎, 蓄膿症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用
（重大な副作用）〕 腸間膜静脈硬化症：長期投与により、腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。腹痛、下痢、便秘、腹部膨満等が繰り返しあらわれた場合、又は便潜血陽性になった場合には投与を中止し、CT、大腸内視鏡等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。なお、腸管切除術に至った症例も報告されている。

〈参 考〉 直近約3年2ヵ月間（平成22年4月～平成25年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・腸間膜静脈硬化症関連症例：4例（うち死亡0例）

企業が推計したおよその年間使用者数：約2万1千人（平成24年4月～平成25年3月）

販売開始：昭和61年10月

<辛夷清肺湯（医療用）> 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 50代	気管支拡張症，アレルギー性鼻炎（なし）	7.5g 約24年	<p>腸間膜静脈硬化症</p> <p>発現23年前 発現日 発現3日後 発現4日後 （投与中止日） 中止1日後 中止8日後 中止10日後 中止12日後</p> <p>気管支拡張症，アレルギー性鼻炎に対し本剤投与開始。 右側腹部痛，軟便出現し，改善せず。 当院受診。37℃，血圧 97/73mmHg， 脈拍 92/分。右下腹部に軽度圧痛あり。 抗生剤，整腸剤処方。 右下腹部圧痛増強，腹部造影CTにて 盲腸～上行結腸の拡張，周囲炎症像，腸間膜静脈の石灰化を 認め，入院。 絶食，補液，セフメタゾールナトリウム 2g/日にて治療開始。 本剤投与中止。 37.9℃，腹痛増強し，鎮痛剤で対処。 （診断：腸間膜静脈硬化症） その後次第に症状軽減。 重湯，流動菜開始。便培養陰性。 3分粥，3分菜。 軽快，退院。</p>	
臨床検査値					
			発現240日目	中止2日後	中止12日後
	RBC (10 ⁴ cells/mm ³)		434	417	431
	Hb (g/dL)		13.2	12.6	12.9
	Ht (%)		40.5	37.8	39.1
	PLT (10 ⁴ cells/mm ³)		18.0	23.2	29.9
	WBC (cells/mm ³)		4,410	9,820	4,300
	CRP (mg/dL)		0.05以下	18.94	1.40
併用薬：エリスロマイシステアリン酸塩，メキタジン，アンプロキシール塩酸塩，プロナーゼ					