

2

重要な副作用等に関する情報

平成25年9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 プロピルチオウラシル

販売名（会社名）	①チウラジール錠50mg（田辺三菱製薬） ②プロバジール錠50mg（中外製薬）
薬効分類等	甲状腺，副甲状腺ホルモン剤
効能又は効果	甲状腺機能亢進症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)]

薬剤性過敏症症候群:初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，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。なお，ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

〈参 考〉

直近約3年3ヶ月間（平成22年4月～平成25年7月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

・薬剤性過敏症症候群関連症例：2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5万人（平成24年）

販売開始：①昭和43年5月

②昭和41年2月

〈参考〉厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル薬剤性過敏症症候群

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 50代	バセドウ病 (糖尿病, 鉄 欠乏性貧血, 高血圧)	150mg/日 38日間	<p>薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome)</p> <p>投与開始日 A病院にて本剤150mg/日投与開始。TSH 0.005以下, T3 1.84, T4 16.0。</p> <p>投与33日目 A病院にて蕁麻疹にてベタメタゾン・d-クロロフェニラミンマレイン酸塩 3錠3日間処方される。倦怠感も出現した。</p> <p>投与38日目 (投与中止日) B病院を受診され肝障害, 全身の皮疹, 腎障害があり当院に紹介される。</p> <p>中止1日後 当院受診され緊急入院となる。肝障害, 胆のう炎, 皮疹を認めた。</p> <p>中止2日後 体温 (来院時) 37.7℃, (夕方) 38.0℃, (夜) 38.7℃。発熱があり抗生剤を開始した。紅斑, 浮腫もあり。</p> <p>中止3日後 体温 (早朝) 38.5℃, (朝) 38.1℃, (夕方) 39.4℃。</p> <p>中止5日後 DLSTは本剤で陽性。</p> <p>中止6日後 HHV6 IgG 10未満 (基準値:10未満)</p> <p>中止10日後 薬剤性アレルギーとしてステロイドパルス治療を開始後, 軽快がみられた。</p> <p>中止11日後 甲状腺にはヨウ化カリウム処方, DIC 6点としてナファモスタットメシル酸塩投与開始。</p> <p>中止18日後 HHV6 DNA定量 6.0×10^4コピー (1,000,000個あたりのコピー数)</p> <p>中止18日後 リンパ節腫脹の有無:有 HHV6 IgM 10未満 (基準値:10未満), HHV IgG 80 (基準値:10未満)</p> <p>中止39日後 ステロイドパルス後のプレドニゾロンの治療中, 下痢があるにもかかわらず退院。</p> <p>中止41日後 下痢, 嘔吐, 低血糖で外来受診され, 血圧70mmHgにて緊急入院となった。副腎不全となったためカテコラミン, ステロイド治療を継続した。</p> <p>中止45日後 DICと血中CMV陽性でガンシクロビル開始。そして血球減少症にて血小板輸血施行。下痢がありロペラミド塩酸塩開始する。</p> <p>中止72日後 胸痛にて食道カンジダ症がありミコナゾールゲル開始。</p> <p>中止73日後 下部CF (大腸内視鏡検査)にてCMV腸炎の所見があった。</p> <p>中止74日後 FGS (上部消化管内視鏡検査)にて食道病変, 十二指腸改善した。</p> <p>中止76日後 肺炎があり, 誤嚥性肺炎と思われる呼吸状況の悪化があり, 午後死亡となった (死因:肺炎)。</p>

臨床検査値

検査項目名	検査日	中止 1日後	中止 12日後	中止 24日後	中止 40日後	中止 74日後
白血球数 (/mm ³)		10,700	7,700	7,200	5,400	11,200
好中球 (%)		69.5	64	58.4	27.2	—
好酸球 (%)		6.0	—	0.5	0.1	—
好塩基球 (%)		0.8	—	0.7	0.1	—
単球 (%)		8.1	—	8.6	8.8	—
リンパ球 (%)		21.6	25	31.8	13.8	—
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)		23.7	10.3	15.5	21.2	1.4
AST (GOT) (IU/L)		342	24	11	51	26
ALT (GPT) (IU/L)		531	97	25	79	34
LDH (IU/L)		698	290	220	202	256
γ-GTP (IU/L)		283	242	164	111	—
総ビリルビン (mg/dL)		3.5	2.2	—	0.5	—
BUN (mg/dL)		48	34	33	68	32
血清クレアチニン (mg/dL)		1.75	1.26	1.13	4.62	2.62
CRP (mg/dL)		3.9	0.6	—	10.0	5.3

併用薬：ベタメタゾン・d-クロロフェニラミンマレイン酸塩，グリメピリド，バルサルタン，アロプリノール，フロセミド，ピコスルファートナトリウム水和物

2 ボルテゾミブ

販売名（会社名）	バルケイド注射用3mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	多発性骨髄腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

[副作用（重大な副作用）]

肝機能障害：AST（GOT）の増加，ALT（GPT）の増加，γ-GTPの増加，Al-Pの増加及び血中ビリルビンの増加等を伴う肝機能障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）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。

〈参 考〉 直近約3年3ヶ月間（平成22年4月～平成25年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・B型肝炎ウイルスの再活性化関連症例：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6,000人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成18年12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	女 60代	多発性骨髄腫 (高血圧, 肝 炎ウイルスキャ リアー, 末梢 性ニューロパ チー)	1.1mg 67日間	<p>B型肝炎, 肝障害</p> <p>投与約7年前 HBs抗原：陰性 投与約3年前 初回輸血実施。 投与約1年2ヶ月前 HBs抗原, HBe抗原：陰性 HBc抗体：陽性 輸血（4回目）実施。この時点でHBV感染は成立していた。</p> <p>投与81日前 HBs抗原, HBe抗原：陰性 HBc抗体：陽性</p> <p>投与3日前 肝障害：なし。人赤血球濃厚液（2単位）輸血。 投与1日前 本剤投与のため、入院。 投与開始日 第1サイクル本剤投与開始。 投与11日後 第1サイクルの本剤投与終了。 投与12日後 退院。 投与17日後 発熱および尿失禁を認め、救急搬送。AST 959 IU/L, ALT 685 IU/L, γ GTP 590 IU/L, 総ビリルビン2.27 mg/dLと肝障害を認めたため、入院。 発現1日後 肝障害に対し、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン配合注射剤にて加療（3日間）。 発現2日後 HBs抗原, HBe抗原およびHBV-DNA陽性を認めたため、de novo B型肝炎と診断。 発現14日後 AST 22 IU/L, ALT 19 IU/L, γ GTP 156 IU/L, 総ビリルビン0.86 mg/dLと肝障害は軽快したが、貧血が進行。 発現15日後 人赤血球濃厚液（2単位）輸血。肺炎を合併したため、セフェピム塩酸塩水和物投与開始（8日間）。 発現22日後 AST 25 IU/L, ALT 17 IU/L, γ GTP 86 IU/L, 総ビリルビン0.42 mg/dL 発現26日後 退院。 発現39日後 B型肝炎に対し、エンテカビル水和物（0.5mg/日）経口投与開始。 発現42日後 AST 26 IU/L, ALT 20 IU/L, γ GTP 70 IU/L, 総ビリルビン0.53 mg/dL 発現46日後 第2サイクル本剤投与開始。 HBe抗原およびHBV-DNA陽性であり、B型肝炎は、この時点で未回復。 発現50日後 第2サイクル本剤2回目投与。 (投与中止日) 中止3日後 貧血が進行し、人赤血球濃厚液（2単位）輸血。 中止6日後 背部痛、発熱を認めたため、救急受診。疼痛コントロールのため、入院。 中止7日後 背部痛増強。呼吸状態および意識レベル悪化。心肺蘇生を施行し、人工呼吸器を装着したが、改善認めず。疾患進行により、永眠。 【剖検所見】 第6胸椎圧迫骨折、回盲部から下行結腸にかけての粘膜下出血、気管支肺炎、心肥大。</p>

臨床検査値

	投与 81日前	投与 1日前	投与 5日後	投与 17日後 (発現日)	発現 2日後	発現 14日後	発現 22日後	発現 42日後	発現 46日後
AST (IU/L)	—	14	15	959	147	22	25	26	—
ALT (IU/L)	—	13	17	685	—	19	17	20	—
LDH (IU/L)	—	200	160	1,319	227	252	196	257	—
ALP (IU/L)	—	192	174	1,600	1,218	465	274	249	—
γ-GTP (IU/L)	—	30	32	590	419	156	86	70	—
総ビリルビン (mg/dL)	—	0.43	0.25	2.27	3.47	0.86	0.42	0.53	—
HBs抗原	陰性	—	—	—	陽性	—	—	—	—
HBc抗体	陽性	—	—	—	陽性	—	—	—	—
HBe抗原	陰性	—	—	—	陽性	—	—	—	陽性
IgM-HBc抗体	—	—	—	—	陰性	—	—	—	—
HBV-DNA定量値	—	—	—	—	5.8	—	—	—	6.9
HBV-DNA	—	—	—	—	陽性	—	—	—	陽性

併用薬：デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，アムロジピンベシル酸塩，アレンドロン酸ナトリウム水和物，ファモチジン，ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤，人赤血球濃厚液，セフェピム塩酸塩水和物

③ ミノサイクリン塩酸塩（経口剤，注射剤）

販売名（会社名）	①ミノマイシン顆粒2%（ファイザー）他 ②ミノマイシン錠50mg，同錠100mg，同カプセル50mg，同カプセル100mg（ファイザー）他 ③ミノマイシン点滴静注用100mg（ファイザー）他
薬効分類等	主としてグラム陽性・陰性菌，リケッチア，クラミジアに作用するもの
効能又は効果	① <適応菌種> ミノサイクリンに感性的のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属，炭疽菌，大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，リケッチア属（オリエンチア・ツツガムシ），クラミジア属，肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ） <適応症> 表在性皮膚感染症，深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症，骨髓炎，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，涙囊炎，麦粒腫，中耳炎，副鼻腔炎，化膿性唾液腺炎，歯周組織炎，感染性口内炎，猩紅熱，炭疽，つつが虫病，オウム病 ② <適応菌種> ミノサイクリンに感性的のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属，淋菌，炭疽菌，大腸菌，赤痢菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，緑膿菌，梅毒トレポネーマ，リケッチア属（オリエンチア・ツツガムシ），クラミジア属，肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

<p>効能又は効果</p>	<p><適応症> 表在性皮膚感染症，深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症，外傷・熱傷及び手術創等の二次感染，乳腺炎，骨髓炎，咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲炎を含む），急性気管支炎，肺炎，肺膿瘍，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），精巣上体炎（副睾丸炎），尿道炎，淋菌感染症，梅毒，腹膜炎，感染性腸炎，外陰炎，細菌性膣炎，子宮内感染，涙嚢炎，麦粒腫，外耳炎，中耳炎，副鼻腔炎，化膿性唾液腺炎，歯周組織炎，歯冠周囲炎，上顎洞炎，顎炎，炭疽，つつが虫病，オウム病</p> <p>③</p> <p><適応菌種> ミノサイクリンに感性の黄色ブドウ球菌，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属，モラクセラ・ラクナータ（モラー・アクセンフェルト菌），炭疽菌，大腸菌，クレブシエラ属，エンテロバクター属，インフルエンザ菌，シュードモナス・フルオレッセンス，緑膿菌，バークホルデリア・セパシア，ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア，アシネトバクター属，フラボバクテリウム属，レジオネラ・ニューモフィラ，リケッチア属（オリエンチア・ツツガムシ），クラミジア属，肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）</p> <p><適応症> 敗血症，深在性皮膚感染症，慢性膿皮症，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，腹膜炎，炭疽，つつが虫病，オウム病</p>
---------------	--

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)]

結節性多発動脈炎，顕微鏡的多発血管炎：結節性多発動脈炎，顕微鏡的多発血管炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，倦怠感，体重減少，関節痛，網状皮斑，しびれ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。

自己免疫性肝炎：長期投与例で，抗核抗体が陽性となる自己免疫性肝炎があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，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。

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，剥脱性皮膚炎：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑，剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，紅斑，そう痒感，眼充血，口内炎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3ヶ月間（平成22年4月～平成25年7月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

- ・血管炎関連：2例（うち死亡0例）
- ・自己免疫性肝炎：1例（うち死亡0例）
- ・多形紅斑：2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174万人（平成24年3月～平成25年2月）

販売開始：昭和56年9月（カプセル50mg）

昭和56年11月（錠100mg）

昭和59年7月（錠50mg）

平成13年9月（カプセル100mg）

平成20年6月（顆粒，点滴静注用）

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

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	ざ瘡 (なし)	不明 不明	自己免疫性肝炎 開始日 顔面の尋常性ざ瘡に対して、本剤の投与を開始した。 発現日 倦怠感が出現したため受診した。AST (GOT): 779 IU/L, ALT (GPT): 1384 IU/L, T-Bil: 5.5mg/dLと肝障害を認めた。 年月日不明 薬剤性肝障害を疑い薬剤を中止したが、T-Bil: 8.9mg/dLに 増悪した。肝生検を施行し、国際診断基準でAIH scoreは治 療前で13点(疑診)であり免疫異常を伴った薬剤性肝障害と の鑑別が問題となり、病理所見及び臨床経過から自己免疫性 肝炎と考え、処置としてプレドニゾン60mg/日の投与を開 始した。 年月日不明 肝機能は改善し退院した。DLST検査結果は陽性であった。
併用薬：なし				

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
2	男 60代	抗生物質療法 (湿疹)	200mg/日 10日間	紅斑性皮疹 投与22日前 野良猫に左前腕をひっかかれた。 投与4日前 創部悪化のため皮膚科医院を受診し、レボフロキサシン水和 物の投与を開始した。 投与2日前 レボフロキサシン水和物の服薬を終了し、セフカペン ピボ キシル塩酸塩水和物の投与を開始した。 投与開始日 セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物の投与を終了し、本剤 200mg/日の投与を開始した。 投与2日目頃 全身に薬疹(多型滲出性紅斑)を認めた。 投与5日目 セチリジン塩酸塩、エメダスチンフマル酸の投与を中止した。 投与6日目 微熱を伴うようになったため、総合病院皮膚科に紹介受診と なった。 左前腕には膿疱、びらん、発赤、左腋窩リンパ節腫脹を伴っ ていた。四肢軀幹に小丘疹、膿疱、紅斑を認めた。 投与8日目 前腕びらは消失したが、全身の紅斑は拡大し癒合が認めら (発現日) れた。プレドニゾン15mg/日の投与を開始した。 投与10日目 皮疹はさらに拡大し、水疱形成が認められたため、本剤の投 与を中止し、総合病院皮膚科へ入院となった。プレドニゾ ン30mg/日に増量した。 中止4日後 皮疹は退色傾向を示したため退院した。 中止7日後 プレドニゾンを20mg/日に減量した。 中止25日後 薬疹(多型滲出性紅斑)は回復した。プレドニゾンは漸減 中止した。
併用薬：セチリジン塩酸塩、アスコルビン酸・パントテン酸Ca、レボフロキサシン水和物、セフカペン ピボ キシル塩酸塩水和物、エメダスチンフマル酸塩				

4 ロサルタンカリウム

販売名（会社名）	ニューロタン錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg（MSD）他
薬効分類等	血圧降下剤
効能又は効果	高血圧症, 高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 低ナトリウム血症：倦怠感，食欲不振，嘔気，嘔吐，痙攣，意識障害等を伴う低ナトリウム血症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，直ちに適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年3ヶ月間（平成22年4月～平成25年7月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

・低ナトリウム血症：2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79.7万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成10年8月（錠25mg, 錠50mg）

平成21年3月（錠100mg）

（注）患者向医薬品ガイドを作成する医薬品に特定する。

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	高血圧 (肝硬変)	50mg 21日間	<p>低ナトリウム血症</p> <p>投与開始日 入院（入院の理由は不明）。入院のため，カンデサルタンシレキセチルから本剤に処方変更。他併用薬は継続。</p> <p>投与5日目（発現日）意識レベル低下出現。原因精査のため行った採血にて低Na血症を認めた。Na；120。</p> <p>投与19日目 塩化Na内服処方にて一時改善認めるも，同日，Na；127と再度低下。</p> <p>投与21日目 本剤投与中止。</p> <p>中止2日目 Na；135と改善を認め，意識レベルも改善を認めた。低Na血症は回復。</p>		
臨床検査値						
				投与5日目 (発現日)	投与19日目	中止2日目
Na (mEq/L)				120	127	135
併用薬：レバミピド，ウルソデオキシコール酸，ベンフォチアミン・B6・B12配合剤，プロプラノロール塩酸塩						

注：本症例は平成22年4月より前に報告された，因果関係が否定できない副作用報告である。