

拝啓

貴学会におかれましては、ますます御隆盛、御発展のことと心よりお慶び申し上げます。

また、医薬品等の安全対策につきましては、日頃より種々御尽力を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、今般「医薬品・医療機器等安全性情報」No.214を作成いたしましたので、御送付申し上げます。

貴会員への伝達方よろしくお願いいたします。

今後とも医薬品等の安全対策に御協力を賜りますようお願いいたします。

敬具

平成17年6月23日

医薬品・医療機器等  
安全性情報関連学会 各位

厚生労働省医薬食品局  
安全対策課長 平山 佳伸

# 1

## 重要な副作用等に関する情報

前号（医薬品・医療機器等安全性情報 No.213）以降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、参考文献等とともに改訂の根拠となった症例の概要に関する情報を紹介いたします。

### 1 アルプロスタジル，アルプロスタジルアルファデクス（20 μg注射剤）

販売名（会社名）	<p>アルプロスタジル</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アリプロスト注（富士製薬工業）</li> <li>パルクス注 5 μg，同注10 μg（大正製薬）</li> <li>プリンク注 5 μg，同注10 μg，同注シリンジ 5 μg，同注シリンジ10 μg（大洋薬品工業）</li> <li>リプル注 5 μg，同注10 μg（三菱ウェルファーマ）</li> </ul> <p>アルプロスタジルアルファデクス（20 μg注射剤）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>タンデトロン注射用（高田製薬）</li> <li>注射用アピスタンディン（富士製薬工業）</li> <li>注射用アルテジール20（大洋薬品工業）</li> <li>注射用イブセリール（東菱薬品工業）</li> <li>注射用プロスタンディン（小野薬品工業）</li> <li>注射用メディプロスト（三共エール薬品）</li> </ul>
薬効分類等	その他の循環器官用薬
効能効果	<p>アルプロスタジル</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○慢性動脈閉塞症（バジュー病，閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善</li> <li>○下記疾患における皮膚潰瘍の改善             <ul style="list-style-type: none"> <li>進行性全身性硬化症</li> <li>全身性エリテマトーデス</li> </ul> </li> <li>○糖尿病における皮膚潰瘍の改善</li> <li>○振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復</li> <li>○動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存</li> <li>○経上腸間膜動脈性門脈造影における造影能の改善（パルクス注 5 μg，同注10 μg，リプル注 5 μg，同注10 μgのみ）</li> </ul> <p>アルプロスタジルアルファデクス（20 μg注射剤）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I. 動脈内投与             <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性動脈閉塞症（バジュー病，閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善</li> </ul> </li> <li>II. 静脈内投与             <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復</li> </ul> </li> </ul>

2. 血行再建術後の血流維持
3. 動脈内投与が不適と判断される慢性動脈閉塞症（バージャー病、閉塞性動脈硬化症）における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善
4. 動脈管依存性先天性心疾患における動脈管の開存（タンデトロン注射用、注射用アルテジール20、注射用プロスタンディンのみ）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副作用)] 心筋梗塞：心筋梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、胸部圧迫感、心電図異常等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〉 企業報告

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 80代	閉塞性動脈硬化症 (糖尿病)	60 $\mu$ g 1日間 ↓ 120 $\mu$ g 7日間	<p><b>急性心筋梗塞</b></p> <p>投与約11年前 糖尿病と診断され、内服治療薬にてコントロールは比較的良好であった。</p> <p>投与11日前 3日前に転倒し、右第5趾挫傷のため解熱鎮痛消炎剤で治療開始。</p> <p>投与6日前 右第5趾先端に小さな創出現。閉塞性動脈硬化症と考え、シロスタゾール100mg、イコサペント酸エチル1800mgの投与開始。</p> <p>投与開始日 創の拡大及び壊死、右足冷感疼痛を認め、右足背動脈が触知不能のため入院し、本剤60 <math>\mu</math>g/2時間投与開始。翌日より本剤60 <math>\mu</math>gを1日2回投与。</p> <p>心電図にて、T波異常（前壁心筋虚血の疑い）、完全右脚ブロック認める。</p> <p>投与7日目 壊死はほぼ治癒し、右足痛も改善。</p> <p>投与8日目 (投与中止日) 夕方、血圧126/70mmHg。</p> <p>1時間30分後、本剤2回目の点滴中、呼吸苦及び喘鳴が出現し、急性心筋梗塞発症。酸素マスク2L開始し、ネブライザー施行。血圧126/70mmHg。</p> <p>2時間後、呼吸苦持続のため、ジプロフィン点滴投与。</p> <p>心電図にて異常Q波（II、III、aVF誘導）を認める。</p> <p>呼吸苦続くため本剤中止し、ステロイド剤静注。</p> <p>胸部X線にて右肺胸水貯留及びCTR拡大を認めため、フロセミド静注し、酸素5Lに増量。約3時間30分後、呼吸苦不変のため、エピネフリン0.5mgを2回皮下投与。</p> <p>中止1日後 深夜、呼吸苦及び喘鳴は改善（SaO<sub>2</sub> 96%）。朝、呼吸苦が再発したため、ネブライザー施行。</p> <p>約1時間30分後、フロセミド静注、ニトログリセリン貼付剤を処置。</p> <p>昼、呼吸苦及び喘鳴を認め、PaO<sub>2</sub> 51.5mmHgの</p>	企業報告

ため酸素 8 Lに増量。

約 1 時間30分後、心電図にて異常Q波 (V<sub>1</sub>, III, aVF誘導) を認める。

2 時間後、フロセミド静注し、7 時間後に呼吸苦はほぼ軽快。

心エコーにて前壁～中隔に重度のhypokinesis, EF40%、胸部X線にて右肺に軽度の胸水を認める。

中止 2 日後 胸部X線にて肺野うっ血様所見あり。

中止10日後 呼吸苦消失。

中止23日後 急性心筋梗塞は回復したが、心機能障害 (心エコーにて軽度の左室拡大, 前壁～中隔に軽度のhypokinesis, EF53%) が残った。

#### 臨床検査値

	投与開始日	投与 8 日目 (投与中止日)	中止 1 日後	中止 2 日後	中止13日後	
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	6890	7160	10490	8780	10270	
AST (GOT) (IU/L)	13	40	176	87	13	
CK (CPK) (IU/L)	—	216	970	483	73	
CRP (mg/dL)	1.8	10.1	13.6	14.4	2.5	
血糖値 (mg/dL)	155	136	236	111	—	
血圧 (収縮期) (mmHg)	160	126	160	138	138	
血圧 (拡張期) (mmHg)	80	70	66	82	72	
血液ガス	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	—	—	51.5	74.6	—
	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	—	—	27.2	34.5	—

併用薬：プロチゾラム、アカルボース、トリアゾラム、膵臓性消化酵素配合剤、ザルトプロフェン、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、炭酸水素ナトリウム

## 2 塩酸ドネペジル

販売名 (会社名)	アリセプト細粒0.5%, 同錠 3 mg, 同錠 5 mg, 同D錠 3 mg, 同D錠 5 mg (エーザイ)
薬効分類等	その他の中枢神経系用薬
効能効果	軽度及び中等度のアルツハイマー型痴呆における痴呆症状の進行抑制

#### 《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

〈参 考〉 企業報告

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
1	男 70代	アルツハイマ ー型痴呆 (脳梗塞, 高 尿酸血症, 高 血圧, 便秘, 動脈瘤, 高脂 血症, 腎機能 障害)	3 mg 12日間 ↓ 5 mg 25日間	横紋筋融解 投与38日前  投与開始日 投与10日日 投与13日日 投与24日日  投与37日日 (投与中止日) 中止1日後  中止2日後  中止3日後  中止53日後	脳梗塞後遺症, 胃痛にて他院初診。食欲なく, 嚥下障害あり。腎機能も低下していた。 (Cr1.51mg/dL, 赤血球数 $415 \times 10^4/mm^3$ , ヘ モグロビン11.9g/dL, ヘマトクリット41.0%) 本剤3 mg投与開始。 この頃より歩行困難となり, 徐々に悪化。 本剤5 mgに増量し, 継続。 この頃より嚥下障害悪化し, 嚥下困難となる。 その後も徐々に悪化。 薬剤の投与中止。 車イスの背もたれにぐったりと寄りかかって いるところを発見された。歩行不能の状態と なり, 他院へ入院。入院時, 褐色尿が見られ た。入院時の感染症検査未実施。 CK (CPK) 126480IU/Lと著しく高値。 BUN26.5mg/dL, Cr2.8mg/dLと腎機能不良。 肺炎併発していたためピペラシリンナトリウ ム2 g投与開始。塩酸ロキサチジンアセテート 150mg, コハク酸メチルプレドニゾロンナト リウム1000mg投与開始。 BUN51.4mg/dL, Cr4.93mg/dLのため横紋筋 融解症と診断。同日よりCHDF (持続的血液 透析濾過) 開始。抗生剤投与。 腎機能悪化したため, 透析等の目的で本院へ 転院。転院時には腎不全も併発しており, 尿 もほとんど出ていなかった。透析等実施した が, 肺炎, 血圧低下, 末梢循環不全となり, 右足壊死。 多臓器不全となるも, そのまま経過。 死亡。(死因: 多臓器不全)	企業報告

臨床検査値

	投与 38日前	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 9日後	中止 35日後	中止 45日後	中止 50日後	中止 53日後
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	—	16000	19100	22300	14500	15500	11200	15200	16000	12200	17700
好中球 (%)	—	96	94	90	94	98	94	—	—	—	—
好酸球 (%)	—	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
好塩基球 (%)	—	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—
単球 (%)	—	2	3	5	5	1	4	—	—	—	—
リンパ球 (%)	—	2	3	5	1	1	2	—	—	—	—
赤血球数 ( $\times 10^4/mm^3$ )	415	459	403	235	286	342	335	—	—	—	—
ヘモグロビン (g/dL)	11.9	12.7	11.5	6.8	8.5	10.1	10.0	7.8	7.9	7.6	8.0
ヘマトクリット (%)	41.0	39.1	34.7	21.0	24.1	29.9	30.1	22.0	21.1	20.6	21.6
血小板数 ( $\times 10^4/mm^3$ )	—	21.6	14.4	9.6	5.1	2.7	3.3	12.2	11.9	5.7	3.3
AST (GOT) (IU/L)	—	1233	946	409	2360	709	262	88	57	67	62
ALT (GPT) (IU/L)	—	306	333	220	843	566	302	35	75	95	93
Al-P (IU/L)	—	—	470	317	319	388	291	—	—	—	—
LDH (IU/L)	—	—	2055	1315	2617	1375	781	318	223	216	261
$\gamma$ -GTP (IU/L)	—	—	42	30	43	74	71	—	—	—	—
総蛋白 (g/dL)	—	6.4	6.0	4.0	4.2	4.6	4.7	5.7	4.8	4.9	4.7

BUN (mg/dL)	—	26.5	51.4	46.3	49.0	25.9	43.4	78.2	58.5	50.8	35.3
Cr (mg/dL)	1.51	2.8	4.93	5.46	4.84	2.58	2.77	3.04	2.65	3.13	1.72
Na (mEq/L)	—	133	137	143	145	136	140	—	—	—	—
K (mEq/L)	—	5.9	5.3	5.1	5.5	4.6	4.6	—	—	—	—
尿中ミオグロビン (ng/mL)	—	—	840	—	—	—	—	—	—	—	—
CK (CPK) (IU/L)	—	126480	77350	29580	40500	13057	5235	57	55	27	31
CRP (mg/dL)	—	15.0	20.8	11.4	10.8	29.8	24.6	19.7	17.7	17.4	14.1

併用薬：アスピリン、アロプリノール、ベシル酸アムロジピン、メシル酸ドキサゾシン、酸化マグネシウム、センノシド

### 3 酢酸リュープロリン

販売名 (会社名)	リュープリン注射用1.88, 同注射用3.75, 同注射用キット1.88, 同注射用キット3.75, 同SR注射用キット11.25 (武田薬品工業)
薬効分類等	その他のホルモン剤
効能効果	<p>(リュープリン注射用1.88)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○子宮内膜症</li> <li>○過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善</li> <li>○中枢性思春期早発症</li> </ul> <p>(リュープリン注射用3.75)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○子宮内膜症</li> <li>○過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善</li> <li>○閉経前乳癌</li> <li>○前立腺癌</li> <li>○中枢性思春期早発症</li> </ul> <p>(リュープリン注射用キット1.88)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○子宮内膜症</li> <li>○過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善</li> </ul> <p>(リュープリン注射用キット3.75)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○子宮内膜症</li> <li>○過多月経, 下腹痛, 腰痛及び貧血等を伴う子宮筋腫における筋腫核の縮小及び症状の改善</li> <li>○閉経前乳癌</li> <li>○前立腺癌</li> </ul> <p>(リュープリンSR注射用キット11.25)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○前立腺癌</li> </ul>

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 下垂体卒中が下垂体腺腫患者で報告されているので, 初回投与直後に頭痛, 視力・視野障害等  
があらわれた場合には, 検査のうえ外科的治療等の適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 企業報告

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 70代	前立腺癌 (下垂体腺腫)	3.75mg 1回	下垂体卒中 投与2年前 頭痛の原因精査のためにMRIを実施したところ, 鞍内から鞍上部にかけて腫瘍 (25×35×	企業報告

			<p>20mm) が認められた。内分泌学的検査で異常を認めず、非機能性下垂体腺腫と診断され、患者の希望により経過観察としていた。</p> <p>投 与 日 前立腺癌と診断されたため、本剤を投与したところ、投与30分後より頭痛、嘔気、左動眼神経麻痺、外転神経麻痺が発現し、脳神経外科に入院した。入院時の意識は清明で、また、下垂体前葉機能低下症や尿崩症はなかった。また、CTでは明らかな腫瘍内出血を認めず、待機手術とした。血中コルチゾール値は正常、遊離型T<sub>3</sub>・T<sub>4</sub>は軽度低下していた。</p> <p>入院時検査所見：コルチゾール17μg/dL、遊離型T<sub>3</sub> 1.8pg/mL、遊離型T<sub>4</sub> 0.8ng/dL</p> <p>投与1日後 MRIにて腫瘍上部に壊死を示唆する所見を認めた。</p> <p>投与2日後 下垂体機能不全に対し補充療法を開始した。</p> <p>投与3日後 血圧低下、血中コルチゾール値低下(3.1μg/dL)を認めた。</p> <p>投与9日後 MRIにて腫瘍内部の壊死の進行を示す所見を認め、また、腫瘍内出血を認めた。</p> <p>投与13日後 経蝶形骨洞手術により血腫および腫瘍を除去した。</p> <p>投与10ヵ月後 左外転神経麻痺が軽度に残存し、下垂体機能不全あり。</p>
併用薬：不明			

## 4 ロピナビル・リトナビル

販売名(会社名)	カレトラ・ソフトカプセル、同・リキッド(アボットジャパン)
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能効果	HIV感染症

### 《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

#### [禁忌]

次の薬剤を投与中の患者：ピモジド、シサプリド、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジブドロエルゴタミン、ミダゾラム、トリアゾラム、塩酸バルデナフィル水和物

#### [重要な基本的注意]

抗HIV薬の使用により、体脂肪の再分布/蓄積があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

本剤を含む抗HIV薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染(マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの)等に対する炎症反応が発現することがあるので、これらの炎症性の症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

#### [相互作用(併用禁忌)]

塩酸バルデナフィル水和物

#### [副作用(重大な副作用)]

徐脈性不整脈：徐脈性不整脈(洞徐脈、洞停止、房室ブロック)があらわれることがある。

多形紅斑、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：多形紅斑、皮膚粘膜眼症候群

(Stevens-Johnson症候群) があらわれることがある。

〈参 考〉 企業報告

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 20代	HIV感染症 (血友病A, B型肝炎, C 型肝炎)	6カプセル 2日間 ↓ (50日間投 与なし) ↓ 6カプセル 4日間	<p><b>完全房室ブロック, 第2度房室ブロック (Wenckebach型)</b> 投与28日前 7年前より抗HIV療法を開始している。末期AIDSに対するサルベージ治療目的で入院。本剤, ジダノシン投与開始。</p> <p>投与開始日 嘔気, 動悸が発現。本剤, ジダノシン投与中止。心電図検査で完全房室ブロックが発現。硫酸アトロピン静注で改善。硫酸オルシプレナリン内服で心拍数をコントロールした。以後, 中止1日後, 14日後にも完全房室ブロックを認めた。</p> <p>中止2日後 夜間に第2度房室ブロック (Wenckebach型) を認めた。以後, 中止3日後, 19日後, 21日後, 31日後, 35日後にもホルター心電図上に第2度房室ブロックを認めた。</p> <p>中止15日後 完全房室ブロックは回復。</p> <p>中止46日後 中止14日後を最後に完全房室ブロックの再燃なく, 退院。</p> <p>中止51日後 (再投与開始日) 本剤, ジダノシン再投与目的で再度入院。同日本剤, ジダノシン投与開始。</p> <p>再投与2日目 早朝, 胸部不快感訴求あり。心電図上第2度房室ブロック (Wenckebach型) を認めた。以後, 再投与3日目, 4日目にも第2度房室ブロック (Wenckebach型) が散発した。5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液による負荷と硫酸アトロピン0.5mgで胸部不快感が改善。</p> <p>再投与4日目 (投与中止日) 本人の希望で本剤, ジダノシンを中止。薬剤中止後も胸部不快感を自覚していた。</p> <p>中止1日後 以後, 第2度房室ブロック (Wenckebach型) を認めず。第2度房室ブロック (Wenckebach型) は軽快。</p> <p>中止3日後 胸部不快感消失。硫酸オルシプレナリン内服継続で退院。</p> <p>中止4日後 サニルブジン, ラミブジン, ネルフィナビルの投与開始。中止17日後, これらの薬剤を中止。以後, 中止27日後に第2度房室ブロック (Wenckebach型) を認め, 中止31日後に房室ブロックを認めた。以降, 第2度房室ブロック (Mobitz II型) を含む不整脈事象が中止35日後まで見られた。</p> <p>中止35日後 房室ブロックは回復。</p>	企業報告
併用薬: ジダノシン (被疑薬), インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え), 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子, スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤, リバビリン					