

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 275

目次

1. 新規作用機序の糖尿病治療薬（DPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬）の安全対策について	3
2. 重要な副作用等に関する情報	10
■ 荊芥連翹湯，二朮湯	10
■ 竜胆瀉肝湯	13
3. 使用上の注意の改訂について（その221） アリスキレンフマル酸塩他（8件）	15
4. 市販直後調査の対象品目一覧	18

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）又は厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）からも入手可能です。

平成22年（2010年）12月
厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2
厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2750, 2751
（Fax）03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	新規作用機序の糖尿病治療薬（DPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬）の安全対策について	使 症	新規作用機序の糖尿病治療薬であるDPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬について、これら医薬品の市販直後調査期間中に集積された国内における副作用報告等の状況から、専門家による検討を踏まえ、（1）DPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬については、特にSU剤との併用において、低血糖の発現に十分注意する旨を注意喚起したこと、（2）リラグルチド（遺伝子組換え）の使用に際しては、インスリンからの切り替えは行わないこと、患者のインスリン依存状態を確認して投与の可否を判断する旨を注意喚起した。これらの安全対策の内容等について紹介する。	3
2	荊芥連翹湯，二朮湯他（1件）	使 症	平成22年10月26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する。	10
3	アリスキレンフマル酸塩他（8件）		使用上の注意の改訂について（その221）	15
4	市販直後調査対象品目		平成22年12月1日現在，市販直後調査の対象品目を紹介する。	18

Ⓢ：緊急安全性情報の配布 使：使用上の注意の改訂 症：症例の紹介

医薬品医療機器情報配信サービスをご活用ください。

緊急安全性情報，使用上の注意の改訂指示等，医薬品や医療機器の安全性等に関する重要な情報を，電子メールで受け取れる「医薬品医療機器情報配信サービス」が，（独）医薬品医療機器総合機構より提供されています。安全性情報等をより早く，効率的に入手できます。利用料は無料です。迅速な情報収集に，ぜひお役立てください。

本サービスの詳細はこちらをご覧ください。→ <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>

厚生労働大臣への副作用等報告は，医薬関係者の業務です。

医師，歯科医師，薬剤師等の医薬関係者は，医薬品や医療機器による副作用，感染症，不具合を知ったときは，直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお，薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として，副作用等を報告することが求められています。

1

新規作用機序の糖尿病治療薬（DPP-4 阻害剤及び GLP-1 受容体作動薬）の安全対策について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①シタグリプチンリン酸塩水和物 ②ビルダグリプチン ③アログリプチン安息香酸塩 ④リラグルチド（遺伝子組換え） ⑤エキセナチド	①グラクティブ錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg（小野薬品工業） ジャヌビア錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg（MSD） ②エクタ錠50mg（ノバルティスファーマ） ③ネシーナ錠6.25mg, 同錠12.5mg, 同錠25mg（武田薬品工業） ④ビクトーザ皮下注18mg（ノボノルディスクファーマ） ⑤バイエッタ皮下注5 μ gペン300, 同注10 μ gペン300（日本イーライリリー）
薬効分類等	糖尿病用剤, その他のホルモン剤	
効能・効果	①シタグリプチンリン酸塩水和物 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, 運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 (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, 運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用 ②ビルダグリプチン 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, 運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③アログリプチン安息香酸塩 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リラグルチド（遺伝子組換え） 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, 運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ⑤エキセナチド 2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤（ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む）を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。	

1. はじめに

最近、インスリン分泌刺激ホルモンであるインクレチンによる血糖コントロール作用を利用した新しい作用機序の糖尿病治療薬が登場している。

インクレチンは、血中グルコース濃度に依存してインスリン分泌を刺激する消化管ホルモンであり、それを不活化する酵素ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4, 以下「DPP-4」という。)を阻害するDPP-4阻害剤は、内因性の活性型インクレチン濃度を上昇させることで、血糖値の改善を図る2型糖尿病治療薬である。わが国では、平成22年12月現在、シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩の3成分が承認されており、それぞれ、平成21年12月、平成22年4月及び平成22年6月に販売が開始されている。

また、グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1, 以下「GLP-1」という。)受容体作動薬は、GLP-1受容体に結合することで血糖値の上昇に応じてインスリンの分泌を促進させる2型糖尿病治療薬であり、平成22年12月現在、リラグルチド (遺伝子組換え)、エキセナチドの2成分が承認されており、前者は平成22年6月販売開始されており、後者は平成22年10月に承認されこれから販売が開始される所である。

DPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬はいずれも新規作用機序の糖尿病治療薬であるが、それぞれ医薬品の市販直後調査期間中に集積された国内における副作用報告等の状況から、更なる安全対策を講じたので、以下にその安全対策の内容等について紹介する。

2. DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤との併用における低血糖の発現について

糖尿病治療薬による低血糖の発現に関しては、これまで使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「相互作用」、及び「重大な副作用」の項等で、低血糖発現リスクの高い患者では慎重に投与する旨や、低血糖について患者へ説明する旨、低血糖発現時の処置方法、及び糖尿病用薬同士の併用に関する注意等について記載し、注意喚起を図ってきたところである。しかしながら、DPP-4阻害剤であるシタグリプチンリン酸塩水和物について、平成21年12月11日の販売開始から平成22年4月19日までの約4ヵ月間の市販直後調査中に、低血糖を発現した症例が29例報告され(表1)、因果関係を否定できないと評価された症例が25例、このうち低血糖から意識消失に至った症例が8例であった。因果関係が否定できないと評価された25例のうち21例では、スルホニルウレア剤 (Sulfonylurea剤, 以下「SU剤」という。)が併用されていた。また、各SU剤の用法・用量で定められている維持用量を超え、最大用量を併用していたものが8例あった。

このような状況から、専門家による検討を踏まえ、平成22年4月27日に、シタグリプチンリン酸塩水和物の使用上の注意の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、及び「重大な副作用」の項の低血糖に関する記載に、特にSU剤と併用する場合に低血糖のリスクが増加する旨、SU剤との併用において重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている旨、SU剤による低血糖のリスクを軽減するため、SU剤と併用する場合には、SU剤の減量を検討する旨を追記し、更なる注意喚起を図るよう、改訂指示を行った。

表1 シタグリプチンリン酸塩水和物の副作用報告のうち、使用後に低血糖を来した症例
(平成21年12月11日～平成22年4月19日)*

SU剤の併用状況	副作用報告例数 (うち因果関係を否定できない症例数)	うち意識消失に至った症例数 (うち因果関係を否定できない症例数)
併用例	24例 (21例)	6例 (6例)
非併用例 (不明含む)	5例 (4例)	3例 (2例)

* この期間のシタグリプチンリン酸塩水和物の推定使用患者数は、約23万人。なお副作用報告の症例概要は、医薬品・医療機器等安全性情報No.269 (平成22年5月) 参照のこと。

なお、平成22年4月時点で、その他のDPP-4阻害剤であるビルダグリプチンは販売開始直後、アログリプチン安息香酸塩は販売開始前であり、市販後におけるこれら医薬品による低血糖の発現状況は不明であったものの、シタグリプチンリン酸塩水和物と同様の注意喚起が必要であると考えられた。また、当時既に承認されていたGLP-1受容体作動薬のリラグルチド (遺伝子組換え) については、GLP-1受容体に結合することでインスリン分泌を促進させることから、SU剤との併用に際してはシタグリプチンリン酸塩水和物と同様の注意喚起が必要であると考えられた。これらのことから、その他のDPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬の関係企業に対しても、同日に使用上の注意の改訂指示を行った (医薬品・医療機器等安全性情報No.269 (平成22年5月) 参照)。

使用上の注意の改訂については、以下のとおりである (下線部改訂部分)。

シタグリプチンリン酸塩水和物

[慎重投与]	他の糖尿病用薬 (特に、スルホニルウレア剤) を投与中の患者
[重要な基本的注意]	本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、 <u>スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。</u>
[副作用 (重大な副作用)]	<u>低血糖症</u> ：他の糖尿病用薬との併用で低血糖症 (グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%) があらわれることがある。特に、 <u>スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。</u> また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症 (1.0%) が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

ビルダグリプチン

[慎重投与]	<u>スルホニルウレア剤を投与中の患者</u>
[重要な基本的注意]	本剤の使用にあたっては、 <u>患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。</u>

[副作用
(重大な副作用)]

低血糖症：本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。

アログリプチン安息香酸塩

[重要な基本的注意]

本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすおそれがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。本剤とスルホニルウレア剤との併用における臨床効果及び安全性は確立されていないが、DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。DPP-4阻害剤とスルホニルウレア剤を併用する場合にはスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

[副作用
(重大な副作用)]

低血糖症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。なお、他のDPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

リラグルチド (遺伝子組換え)

[慎重投与]

スルホニルウレア剤を投与中の患者

[重要な基本的注意]

本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。経口糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるので、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

[副作用
(重大な副作用)]

低血糖：低血糖及び低血糖症状（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等）があらわれることがある。特に経口糖尿病用薬と併用した場合、多く発現することが報告されている。

低血糖症状が認められた場合は、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。

また、DPP-4阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

3. インスリンからGLP-1受容体作動薬への切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシス，高血糖の発現について

リラグルチド（遺伝子組換え）は、インクレチンのアナログ剤であり、GLP-1受容体に結合することで、インスリンの分泌を促進して血糖値を下げる薬剤であることから、インスリン分泌能のない1型糖尿病患者への投与は禁忌とされており、2型糖尿病のうちインスリン治療が不可欠な患者への投与には注意が必要である。しかしながら、リラグルチド（遺伝子組換え）について、平成22年6月11日の販売開始から平成22年9月24日までの約3ヵ月間の市販直後調査中に、糖尿病性ケトアシドーシスを発症し死亡した症例が2例報告された。これらの症例はいずれもインスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）への切り替えを行っていたことから、直ちに製造販売業者から医療機関に対して、1型糖尿病患者やインスリン治療が不可欠な2型糖尿病患者等のインスリン依存状態の患者へは、インスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）への切り替えを行わないよう、適正使用を徹底するための情報提供を行うよう指示した。

しかしながら、情報提供に伴って類似の副作用症例が収集され、平成22年10月7日までに糖尿病性ケトアシドーシスが4例（うち死亡2例）、高血糖16例が報告された（表2）。これら20例のうち、17例がインスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）に切り替えた後に発現したものであった。

表2 リラグルチド（遺伝子組換え）の副作用報告のうち、使用後に糖尿病性ケトアシドーシス，高血糖を来した症例（平成22年6月11日～平成22年10月7日）*

副作用名	副作用報告例数 (うち死亡例数)	うちインスリンからリラグルチド (遺伝子組換え)に切り替えた 症例数(うち因果関係を否定でき ない症例数**)
糖尿病性ケトアシドーシス	4例(2例)	3例(3例)
高血糖	16例(0例)	14例(14例)

* この期間のリラグルチド（遺伝子組換え）の推定使用患者数は、約9000人。

** 「インスリンを中止しリラグルチド（遺伝子組換え）に切り替えたこと」と「糖尿病性ケトアシドーシス又は高血糖発現」との因果関係

このような状況から、専門家による検討を踏まえ、平成22年10月12日に、使用上の注意の「重要な基本的注意」において、

- ①リラグルチド（遺伝子組換え）はインスリンの代替薬ではないこと
- ②投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること
- ③インスリン依存状態の患者で、インスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現したこと

を追記する改訂指示を行った。

また、製造販売業者から医療機関に対して、添付文書の改訂情報とあわせて、インスリン依存状態の患者へはインスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）への切り替えは行わないこと、既に切り替えを行った患者に対しても、血糖コントロールの状態を確認するなど、インスリン治療に戻す必要のある患者に対して必要な処置を行うことを徹底するための情報提供を直ちに実施するよう指示した。

なお、その後、平成22年10月27日に承認されたGLP-1受容体作動薬であるエキセナチドについても、販売開始時からリラグルチド（遺伝子組換え）と同様に、添付文書においてインスリンからの切り替えに係る注意喚起を実施することとしている。

使用上の注意の改訂については、以下のとおりである（下線部改訂部分）。

リラグルチド（遺伝子組換え）

[重要な基本
の注意] 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

4. インスリンからリラグルチド（遺伝子組換え）への切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスの死亡例の概要

〈リラグルチド（遺伝子組換え）〉

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	糖尿病 (慢性腎不全, 糖尿病性下肢 神経障害, 高 血圧症)	0.3mg 1日間	<p>糖尿病性ケトアシドーシス</p> <p>投与約18年前 糖尿病と診断。 投与約12年前 インスリン治療開始。 投与約2年前 透析導入。週3回透析実施。インスリン治療実施するも、コントロール不良。 インスリンアスパルト（遺伝子組換え）18単位/日及びインスリングルギン（遺伝子組換え）8単位/日にて治療。</p> <p>投与25ヵ月前 HbA_{1c} 10.3% 投与15ヵ月前 HbA_{1c} 8.0% 投与開始日 透析実施。 透析施行後、インスリン製剤を中止して、本剤を0.3mgにて治療開始。</p> <p>投与2日目 朝よりSMBGが「Hi」で嘔吐を繰り返すが、来院せず。 (投与中止日) 意識消失し夕方救急搬送。血圧40mmHg。生理食塩水500mL+炭酸水素ナトリウム20mL×2A、更に生理食塩水500mL+炭酸水素ナトリウム20mL×2A+アドレナリン1mg投与。 血糖値700mg/dL以上、K値7台となったため、気管内挿管されドクターヘリにて大学病院に緊急搬送となった。 搬送先病院にて血糖値1450mg/dL、pH7.092より糖尿病性ケトアシドーシスと診断。 輸液負荷を開始し、速効型ヒトインスリン（遺伝子組換え）10単位によるbolus投与の後、5単位/時間で持続静注開始。</p> <p>中止1日後 血液検査で血糖値200mg/dL、pH7.450、ケトン体陰性であり、ケトアシドーシスは改善。 血中CPR0.1ng/mL、抗GAD抗体9.4U/mL 呼吸苦・咳嗽が出現し、38.6度の発熱、SpO₂低下を認めた。 胸部CTで左下肺野優位に浸潤影を認め、肺炎と考えられた。</p> <p>中止2日後 SpO₂低下し、胸部X線及び検査データで陰影増悪を認めた。</p>

				死亡が確認された。
併用薬：なし				

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	2型糖尿病 (高血圧, 十二指腸潰瘍, 脂質異常症, 下肢慢性動脈閉塞症, 糖尿病性単純網膜症)	0.3mg 1日間	<p>糖尿病性ケトアシドーシス 治療開始3ヵ月前は体重104kgであった。 (過去の最高体重は106kg) また, 病初期に治療中断歴あり。 治療開始直前のHbA_{1c}は11.0%</p> <p>投与1日前 2型糖尿病に対する血糖コントロール目的にて入院。 内服は, メトホルミン塩酸塩 (750mg/日), ピオグリタゾン (45mg/日), ボグリボース (0.6mg/日), ヒトインスリン (遺伝子組換え) 製剤 (30R注) 48単位/日を使用していた。 尿中アセトン (-), 体重98.1kg</p> <p>投与開始日 メトホルミン塩酸塩, ピオグリタゾン, ボグリボース, ヒトインスリン (遺伝子組換え) 製剤 (30R注) を全て中止し, 本剤を0.3mg及びグリメピリド4mg/日にて治療開始。 空腹時血中CPR0.03ng/mL 本剤は朝食後に投与実施。 血糖チェックでは昼前及び夕前の測定値が500mg/dL以上であった。</p> <p>投与2日目 昼ごろに嘔吐あり, その後血糖値が992mg/dL, 尿中アセトン (3+) よりケトアシドーシスが疑われた。 生理食塩水による輸液及びインスリンによる持続点滴治療を開始。</p> <p>投与3日目 深夜に心肺停止状態で発見された。 (投与中止日) 救急救命処置を施すも, 午前中に死亡確認。</p>
併用薬：グリメピリド, アムロジピンベシル酸塩, バルサルタン, イミダプリル塩酸塩, アスピリン				

5. おわりに

DPP-4阻害剤とSU剤の併用時の低血糖発現に関する注意については, 平成22年4月に, 日本糖尿病協会及び日本糖尿病学会のウェブサイトにおいて, 専門家からなる独立委員会である「インクレチン (GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬) の適正使用に関する委員会 (旧インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会)」よりRecommendationが発表された (http://www.nittokyo.or.jp/kinkyu_incretin100408m.html)。更に平成22年10月には, 同委員会より, リラグルチド (遺伝子組換え) はインスリンの代替とはならないため, インスリン治療中の患者では, 患者がインスリン依存状態にあるか, 非依存状態にあるかについて評価を行ったうえでリラグルチド (遺伝子組換え) の使用可否を判断するよう, Recommendationが更新された。

DPP-4阻害剤及びGLP-1受容体作動薬はいずれも新規作用機序の医薬品であることから, 引き続き, 関係企業, 関連学会等の協力を得て, 最新の知見を収集・評価し, 必要に応じて, 医療関係者や患者・家族等に対して更に適切かつ効果的な情報提供を行っていくこととしている。

2

重要な副作用等に関する情報

平成22年10月26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 荊芥連翹湯，二朮湯

販売名（会社名）	荊芥連翹湯 ツムラ荊芥連翹湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ） KTS荊芥連翹湯エキス顆粒（建林松鶴堂） オースギ荊芥連翹湯エキスG（大杉製薬） 太虎堂の荊芥連翹湯エキス顆粒（太虎精堂製薬） テイコク荊芥連翹湯エキス顆粒（帝國漢方製薬） 二朮湯 ツムラ二朮湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）
薬効分類等	漢方製剤
効能・効果	荊芥連翹湯 蓄膿症，慢性鼻炎，慢性扁桃炎，にきび 二朮湯 五十肩

《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：発熱，咳嗽，呼吸困難，肺音の異常等があらわれた場合には，本剤の投与を中止し，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施するとともに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〉 荊芥連翹湯について，
直近約3年間（平成19年4月～平成22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
・間質性肺炎：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2万2000人（平成21年度）
販売開始：昭和61年10月

二朮湯について，
直近約3年間（平成19年4月～平成22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

・間質性肺炎：4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8100人（平成21年度）

販売開始：昭和61年10月

症例の概要

〈荊芥連翹湯〉

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	不明 (不明)	5.0g 34日間	<p>間質性肺炎</p> <p>投与34日目 発熱と咳嗽が出現。近医を受診し、アセトアミノフェン、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、L-カルボシステインを処方され、様子を見ていたが症状の増悪を認めた。</p> <p>中止5日後 再診。胸部X線、採血を実施。</p> <p>中止6日後 夕方に当院救急外来を受診。両側肺野に浸潤影SPO₂ 80% (room air) で入院加療することとなった。胸部CTにもびまん性のスリガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚を認め、ARDS、カリニ、薬剤性肺炎、IP急性増悪が疑われ、抗生剤の投与を開始。ステロイド投与は翌日に気管支ファイバースコープ (BF) を行う予定であったため、この日の投与は見送った。</p> <p>中止7日後 未明に呼吸状態の悪化を認めたため、ステロイドパルス (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1g×3) を行った。以降、呼吸状態の改善を認めた。</p> <p>中止14日後 プレドニゾロン30mg×6日実施。</p> <p>中止18日後 酸素投与終了。</p> <p>中止27日後 気管支鏡検査施行し、CD4/CD8比の低下、TBLBではBOOP様の所見を認めていた。</p> <p>中止27日後 退院。</p>

臨床検査値

	中止6日後	中止7日後	中止13日後	中止22日後
白血球数 (/mm ³)	12600	11600	6600	7100
LDH (IU/L)	577	500	245	210
KL-6 (U/mL)	—	342	—	—
SP-D (ng/mL)	—	110	—	—
CRP (mg/dL)	27.4	—	—	—

免疫血清検査

	中止6日後	中止7日後
抗核抗体	陰性	—
RAテスト	陰性	—
抗DNA抗体	陰性	—
抗SS-A/Ro抗体	—	陰性
抗SS-B/La抗体	—	陰性

血液ガス

	中止7日後	中止26日後
PaCO ₂ (torr)	28	41
PaO ₂ (torr)	68	101
HCO ₃ (mEq/L)	17	27.4

併用薬：アセトアミノフェン、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、L-カルボシステイン

〈二朮湯〉

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	肩関節痛 (なし)	7.5g 178日間	薬剤性肺障害 投与開始日 肩こりに対し本剤投与開始。 投与約3ヵ月目 咳の自覚，近医にて胸部異常影指摘受けるも経過観察となる。 投与178日目 (投与中止日) 呼吸困難増悪にて当院紹介。同日入院後，投与中止。 中止15日後 徐々に改善傾向認めていたが，回復遅くステロイド内服開始。 中止35日後 退院となる。 中止147日後 ステロイド中止後も再発ないこと確認。		
臨床検査値						
		投与178日目 (投与中止日)	中止14日後	中止34日後	中止49日後	中止77日後
KL-6 (U/mL)		8502	5254	2333	1205	669
血液ガス						
		投与178日目 (投与中止日)	中止49日後			
pH		7.461	7.434			
PaCO ₂ (torr)		29.0	34.6			
PaO ₂ (torr)		66.1	83.8			
HCO ₃ (mEq/L)		20.3	22.7			
併用薬：なし						

2 竜胆瀉肝湯

販売名（会社名）	ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ） KTS竜胆瀉肝湯エキス顆粒（建林松鶴堂） コタロー竜胆瀉肝湯エキス細粒（小太郎漢方製薬） 三和竜胆瀉肝湯エキス細粒（三和生薬） ジュンコウ龍胆瀉肝湯FCエキス細粒 医療用（康和薬通） 太虎堂の竜胆瀉肝湯エキス散，同細粒，同顆粒（太虎精堂製薬） 〔東洋〕龍胆瀉肝湯エキス細粒（東洋薬行）
薬効分類等	漢方製剤
効能・効果	（ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒（医療用），KTS竜胆瀉肝湯エキス顆粒，太虎堂の竜胆瀉肝湯エキス散，同細粒，同顆粒，〔東洋〕龍胆瀉肝湯エキス細粒） 比較的体力があり，下腹部筋肉が緊張する傾向があるものの次の諸症： 排尿痛，残尿感，尿の濁り，こしけ （コタロー竜胆瀉肝湯エキス細粒） 比較的体力のあるものの次の諸症： 尿道炎，膀胱カタル，膈炎，陰部湿疹，こしけ，陰部痒痛，子宮内膜炎。 （三和竜胆瀉肝湯エキス細粒） 比較的体力があり膀胱や尿道，子宮などに炎症があつて排尿時に痛みや排尿困難があるものの次の諸症 尿道炎，膀胱カタル，膈炎，帯下，陰部湿疹，バルトリン腺炎，陰部瘙痒症，子宮内膜炎， 睾丸炎 （ジュンコウ龍胆瀉肝湯FCエキス細粒 医療用） 比較的体力があり，下腹部筋肉が緊張する傾向のあるものの次の諸症： 排尿痛，残尿感，尿の濁り，こしけ

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT），Al-P， γ -GTP等の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸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。

〈参 考〉 直近約3年間（平成19年4月～平成22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
・肝機能障害，黄疸：3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9900人（平成21年度）
販売開始：昭和61年10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	残尿感 (高血圧，高脂血症，膀胱炎，うつ)	7.5g 32日間	薬剤性肝炎 投与6年前 高血圧にて他医院通院。オルメサルタンメドキシミル，ロラゼパム，フルボキサミンマレイン酸塩，ピタバスタチンカルシウム投与開始。 投与開始日 朝の高血圧，体のだるさで当院来院，膀胱炎症状あり，オ

ルメサルタンメドキシミル20mg, ピタバスタチンカルシウム1mg, 本剤7.5g投与開始。フルボキサミンマレイン酸塩, ロラゼパム投与中止。

投与5日目 不眠のため, フルボキサミンマレイン酸塩25mg, ロラゼパム0.5mg×2追加投与。

投与26日目 ロラゼパムは0.5mgのみで, 眠れるようになり, 柴胡加竜骨牡蛎湯7.5gを追加。

投与31日目 胃の調子が悪い, 尿が赤いとのことて来院。

投与32日目 薬剤中止し, 茵陳五苓散7.5g投与開始。
(投与中止日)

中止1日後 変化なし。

中止3日後 だるさはあるが, おかゆが食べられるようになる。

中止4日後 食欲がでてきた。茵陳五苓散を梔子柏皮湯6.0gへ変更。

中止6日後 元気が出てきた。

中止8日後 自覚症状改善している。トランスアミナーゼの改善がなく他病院へ紹介入院。

中止14日後 トランスアミナーゼ改善傾向。

中止22日後 退院。

臨床検査値

	投与開始日	投与31日目	投与32日目 (投与中止日)	中止3日後	中止4日後	中止7日後	中止9日後	中止11日後	中止14日後	中止20日後
AST(GOT) (IU/L)	22	669	821	944	961	1057	906	692	457	147
ALT(GPT) (IU/L)	23	816	892	1084	1069	1181	1122	969	719	335
ALP (IU/L)	326	2208	2166	2091	2084	1835	1520	1318	1054	822
γ-GTP (IU/L)	39	359	338	298	282	226	187	—	111	96
総ビリルビン (mg/dL)	0.8	3.7	4.2	4.8	4.5	6.5	6.7	4.9	2.6	1.6
直接ビリルビン (mg/dL)	0.2	2.9	3.3	—	3.5	5.5	5.0	3.7	2.0	1.2
LDH (IU/L)	200	388	431	436	454	451	387	362	253	184
Ch-E (IU/L)	374	296	296	322	326	315	349	336	303	370

ウイルスマーカー

	中止4日後
HA抗体価IgM	0.2 (-)
HBs抗原定量-MAT	LT 8
HCV抗体価 (3rd)	0.053 (-)

DLST

	中止24日後
本剤	陽性 (S. I. : 15.6)
柴胡加竜骨牡蛎湯	陽性 (S. I. : 32.8)

併用薬：柴胡加竜骨牡蛎湯, オルメサルタンメドキシミル, ピタバスタチンカルシウム, フルボキサミンマレイン酸塩, ロラゼパム

3

使用上の注意の改訂について (その221)

平成22年10月26日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「2 重要な副作用等に関する情報」で紹介したものを除く。）について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせいたします。

1 〈血圧降下剤〉

アリスキレンフマル酸塩

[販売名] ラジレス錠150mg（ノバルティスファーマ）

[禁忌] イトラコナゾール、シクロスポリンを投与中の患者

[相互作用
(併用禁忌)] イトラコナゾール

2 〈その他の消化器官用薬〉

2 ラモセトロン塩酸塩（経口剤2.5 μ g, 5 μ g）

[販売名] イリボー錠2.5 μ g, 同錠5 μ g（アステラス製薬）

[重要な基本的注意] 虚血性大腸炎や重篤な便秘が発現するおそれがあるので、腹痛、血便、便秘、硬便が認められた場合には、医師等に連絡するよう患者に指導すること。

[副作用
(重大な副作用)] 虚血性大腸炎：虚血性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、血便等虚血性大腸炎が疑われる症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3 〈その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬〉

3 イミダフェナシン

[販売名] ウリトス錠0.1mg（杏林製薬）、ステーブラ錠0.1mg（小野薬品工業）

[副作用
(重大な副作用)] 尿閉：尿閉があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

4 <その他の腫瘍用薬，放射性医薬品>
イットリウム (⁹⁰Y) イブリツモマブチウキセタン (遺伝子組換え)
インジウム (¹¹¹In) イブリツモマブチウキセタン (遺伝子組換え)

[販売名] ゼヴァリン イットリウム (⁹⁰Y) 静注用セット (バイエル薬品)
ゼヴァリン インジウム (¹¹¹In) 静注用セット (バイエル薬品)

[副作用 (重大な副作用)] 感染症：敗血症，肺炎等の重篤な感染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適切な処置を行うこと。

5 <その他の腫瘍用薬>
ソラフェニブトシル酸塩

[販売名] ネクサバル錠200mg (バイエル薬品)

[副作用 (重大な副作用)] 消化管穿孔，消化管潰瘍：消化管穿孔，消化管潰瘍があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

ショック，アナフィラキシー様症状：ショック，アナフィラキシー様症状 (呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等) 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，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。

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。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。

6 <主としてグラム陽性菌に作用するもの>
バンコマイシン塩酸塩 (眼科用剤)

[販売名] バンコマイシン眼軟膏1% (東亜薬品)

[副作用 (重大な副作用)] 角膜障害：びらん等の角膜上皮障害が発現することがあるので，観察を十分に行い，症状があらわ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。

7 <その他の化学療法剤>
イトラコナゾール

[販売名] イトリゾールカプセル50，同内用液1%，同注1% (ヤンセンファーマ) 他

[禁忌]

ピモジド，キニジン，ベプリジル，トリアゾラム，シンバスタチン，アゼルニジピン，ニソルジピン，エルゴタミン，ジヒドロエルゴタミン，バルデナフィル，エプレレノン，プロナンセリン，シルデナフィル (レバチオ)，タダラフィル (アドシルカ)， <u>アリスキレン</u> を投与中の患者

[相互作用 (併用禁忌)]

<u>アリスキレン</u>

8 一般用医薬品
荊芥連翹湯
二朮湯

[販売名] ツムラ漢方荊芥連翹湯エキス顆粒（ツムラ）他
二朮湯「タキザワ」（タキザワ漢方廠）他。

[相談すること] 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること
服用後、次の症状があらわれた場合
まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
間質性肺炎：せきを伴い、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれる。

9 一般用医薬品
竜胆瀉肝湯

[販売名] JPS竜胆瀉肝湯エキス錠N（ジェーピーエス製薬）他

[相談すること] 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談すること
服用後、次の症状があらわれた場合
まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
肝機能障害：全身のだるさ、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる）等があらわれる。

4

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成22年12月1日現在)

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩 デュオトラバ配合点眼液	日本アルコン (株)	平成22年6月11日
ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩 コンプト配合点眼液	MSD (株)	平成22年6月11日
リラグルチド (遺伝子組換え) ビクトーザ皮下注18mg	ノボノルディスクファーマ (株)	平成22年6月11日
エクリズマブ (遺伝子組換え) ソリリス点滴静注300mg	アレクシオンファーマ (株)	平成22年6月14日
アログリブチン安息香酸塩 ネシーナ錠6.25mg, 同錠12.5mg, 同錠25mg	武田薬品工業 (株)	平成22年6月15日
カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩 ユニシア配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業 (株)	平成22年6月15日
パニツムマブ (遺伝子組換え) ベクティビックス点滴静注100mg	武田薬品工業 (株)	平成22年6月15日
プレガバリン リリカカプセル25mg, 同カプセル75mg, 同カプセル150mg	ファイザー (株)	平成22年6月22日 ^{*1} 平成22年10月27日 ^{*2}
フェンタニルクエン酸塩 フェントステープ1mg, 同テープ2mg, 同テープ4mg, 同テープ6mg, 同テープ8mg	久光製薬 (株)	平成22年6月24日
メトホルミン塩酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩 メタクト配合錠LD, 同配合錠HD	武田薬品工業 (株)	平成22年7月6日
ラメルテオン ロゼレム錠8mg	武田薬品工業 (株)	平成22年7月6日
レナリドミド水和物 レブラミドカプセル5mg	セルジーン (株)	平成22年7月20日 ^{*3} 平成22年8月20日 ^{*4}
オロパタジン塩酸塩 アレロック錠2.5, 同錠5 ^{*5}	協和発酵キリン (株)	平成22年7月23日
パズフロキサシンメシル酸塩 パシル点滴静注液300mg, 同点滴静注液500mg ^{*6}	富山化学工業 (株)	平成22年7月23日

パズフロキサシンメシル酸塩 パズクロス点滴静注液300mg, 同点滴静注液500mg ^{*6}	田辺三菱製薬 (株)	平成22年 7月23日
ブデソニド パルミコート100 μ gタービュヘイラー 112吸入, 同200 μ g タービュヘイラー 56吸入, 同200 μ gタービュヘイラー 112吸入 ^{*7}	アストラゼネカ (株)	平成22年 7月23日
ランソプラゾール タケブロンカプセル15, 同OD錠15	武田薬品工業 (株)	平成22年 7月23日 ^{*8} 平成22年 8月20日 ^{*9}
ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) ネスブ注射液10 μ g/1mLプラシリンジ, 同注射液15 μ g/1mL プラシリンジ, 同注射液20 μ g/1mLプラシリンジ, 同注射 液30 μ g/1mLプラシリンジ, 同注射液40 μ g/1mLプラシリ ンジ, 同注射液60 μ g/0.6mLプラシリンジ, 同注射液120 μ g/0.6mLプラシリンジ, 同注射液180 μ g/0.9mLプラシリンジ	協和発酵キリン (株)	平成22年 8月26日
アンブリセタン ヴォリブリス錠2.5mg	グラクソ・スミスクライ ン (株)	平成22年 9月17日
トラマドール塩酸塩 トラマールカプセル25mg, 同カプセル50mg	日本新薬 (株)	平成22年 9月17日
レベチラセタム イーケプラ錠250mg, 同錠500mg	ユーシービー ジャパン (株)	平成22年 9月17日
アバタセプト (遺伝子組換え) オレンシア点滴静注用250mg	ブリストル・マイヤーズ (株)	平成22年 9月21日
テムシロリムス トーリセル点滴静注液25mg	ファイザー (株)	平成22年 9月22日
パクリタキセル アブラキサン点滴静注用100mg	大鵬薬品工業 (株)	平成22年 9月24日
テリバラチド (遺伝子組換え) フォルテオ皮下注キット600 μ g	日本イーライリリー (株)	平成22年10月 1日
テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩 ミカムロ配合錠AP	日本ベーリンガーインゲ ルハイム (株)	平成22年10月 7日
パズフロキサシンメシル酸塩 バシル点滴静注液1000mg	富山化学工業 (株)	平成22年10月13日
パズフロキサシンメシル酸塩 パズクロス点滴静注液1000mg	田辺三菱製薬 (株)	平成22年10月13日
バゼドキシフェン酢酸塩 ビビアント錠20mg	ファイザー (株)	平成22年10月13日
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 イナビル吸入粉末剤20mg	第一三共 (株)	平成22年10月19日
A型ボツリヌス毒素 ボトックス注用50単位, 同注用100単位 ^{*10}	グラクソ・スミスクライ ン (株)	平成22年10月27日
アダリムマブ (遺伝子組換え) ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL ^{*11}	アボットジャパン (株)	平成22年10月27日
オランザピン ジプレキサ錠2.5mg, 同錠5mg, 同錠10mg, 同細粒1%, 同 ザイデイス錠5mg, 同ザイデイス錠10mg ^{*12}	日本イーライリリー (株)	平成22年10月27日
ベラミビル水和物 ラピアクタ点滴用バッグ300mg, 同点滴用バイアル150mg ^{*7}	塩野義製薬 (株)	平成22年10月27日

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	(株) ベネシス	平成22年10月27日
献血ヴェノグロブリンIH5% 静注0.5g/10mL, 同5% 静注1g/20mL, 同5% 静注2.5g/50mL, 同5% 静注5g/100mL *13		
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	バイエル薬品 (株)	平成22年11月16日
ヤーズ配合錠		

- * 1 : 初めに承認された効能「帯状疱疹後神経痛」
- * 2 : 効能追加された「末梢性神経障害性疼痛」
- * 3 : 初めに承認された効能「再発又は難治性の多発性骨髄腫」
- * 4 : 効能追加された「5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群」
- * 5 : 用法追加された「小児（7歳以上）」
- * 6 : 効能追加された「〈適応菌種〉肺炎球菌〈適応症〉敗血症」
- * 7 : 用法追加された「小児」
- * 8 : 効能追加された「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」
- * 9 : 効能追加された「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」
- * 10 : 効能追加された「上肢痙縮, 下肢痙縮」
- * 11 : 効能追加された「中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」
- * 12 : 効能追加された「双極性障害における躁症状の改善」
- * 13 : 効能追加された「多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）」