

DRUG

INFORMATION

2002 No. 4

岐阜大学医学部附属病院薬剤部
医薬品情報管理室（内線2834）

平成14年2月22日発行

目 次

1. 厚生労働省 医薬品・医療用具等安全性情報 No.174

[1] 重要な副作用等に関する情報

- ① アカルボース
- ② ザフィルルカスト
- ③ ペントスタチン
- ④ 硫酸ビンクリスチン

※ Drug Information は医学部ホームページの下記アドレスにて提供しています。

<http://www1.med.gifu-u.ac.jp/drug-info/index.htm>

1

重要な副作用等に関する情報

医薬品・医療用具等安全性情報 No.166の『「医薬品・医療用具等安全性情報」の月刊化について』でお知らせしましたように、前号（医薬品・医療用具等安全性情報 No.173）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 アカルボース

販売名（会社名）	グルコバイ錠50mg, 同錠100mg（バイエル薬品）
薬効分類等	α -グルコシダーゼ阻害剤
効能効果	糖尿病の食後過血糖の改善（ただし、食事療法・運動療法によっても十分な血糖コントロールが得られない場合、又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下薬若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な血糖コントロールが得られない場合に限る）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔重要な基本的注意〕 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害があらわれることがある。これらは投与開始後概ね6ヵ月以内に認められる場合が多いので、投与開始後6ヵ月までは月1回、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。

〔副作用（重大な副作用）〕 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、劇症肝炎の報告がある。投与開始後6ヵ月までは月1回、その後も定期的に肝機能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。（「重要な基本的注意」の項参照）

〈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	女 70代	糖尿病 (糖尿病性神経障害)	100mg 約4ヵ月間	肝機能障害 投与開始日 投与約3ヵ月日 投与約4ヵ月日 (投与中止日)	糖尿病のため、本剤の投与を開始した。 全身倦怠感が出現した。 採血にて肝機能異常を認めたため入院させた。本剤の投与を中止し、安静のみで経過観察した。腹部超音波検査で脂肪肝を認め、腹部CT検査で腫瘍病変は認めなかった。	企業報告

中止48日後 肝機能は改善し、退院した。

〈ウイルス学的検査〉HBV, HCV：(-)

臨床検査値

	中止 1日後	中止 17日後	中止 30日後	中止 36日後	中止 43日後	中止 約6ヵ月後
AST (GOT) (IU/L)	463	299	134	98	68	25
ALT (GPT) (IU/L)	684	547	252	160	107	21
Al-P (IU/L)	223	223	191	176	—	226
γ-GTP (IU/L)	29	35	37	37	34	22
LDH (IU/L)	826	541	477	493	390	494
総ビリルビン (mg/dL)	1.4	1.1	1.1	1.0	—	1.0
直接ビリルビン (mg/dL)	0.2	0.2	0.2	0.1	—	—

併用薬：パンテチン，メコバラミン，ソファルコン

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		
2	女 70代	糖尿病 (糖尿病性網 膜症，高血圧 症，変形性膝 関節症)	150mg 149日間 ↓ (7日間休薬) ↓ 150mg 2日間	劇症肝炎 投与開始日 投与142日目 投与149日目 (投与中止日) 中止8日後 (再投与開始日) 中止10日後 中止15日後 中止20日後 中止30日後 中止35日後 死亡。 (医薬品副作用歴：投与約3年半前にトログリタゾンによる軽度の肝機能障害あり。)	糖尿病のため，本剤の投与を開始した。 皮膚そう痒感が出現した。 全身倦怠感と顕性黄疸が出現したため入院させた。投薬を中止し，絶食の上で補液の投与を開始した。腹部超音波検査で占拠性病変はなく，腹水を認めた。その後，グリチルリチン製剤とウルソデスオキシコール酸の投与を開始した。 肝不全食の開始とともに，本剤，グリベンクラミド，ベシル酸アムロジピン，カンデサルタンシレキセチルの投与を再開したが，翌日に中止した。 腫瘍マーカーの上昇も認め，腫瘍等の疾患が疑われ精査加療目的に転院した。腹部超音波検査で肝内胆管拡張や腫瘍像はなく，肝萎縮を認めた。 脳症が出現(意識レベルⅢ-100)し，IVHを挿入した。メチルプレドニゾロン1gの投与を開始し，3日間投与後，プレドニゾロンに変更した。また，メシル酸ガベキサート，幼牛血液抽出物，肝不全用アミノ酸製剤等の投与を開始し，アルブミン製剤や新鮮凍結血漿も投与開始した。 一時意識レベルは改善するも再度低下したため，持続的血液濾過透析(CHDF)を5日間行ったところ，徐々に意識状態の改善を認めた。 意識レベルが再度低下したためCHDFを再開したが，3日後に中止した。その後肝不全は徐々に進行した。	企業報告
〈ウイルス学的検査〉HAV, HBV, HCV, CMV：(-)						

〈自己抗体検査〉抗核抗体：160倍（中止1日後），320倍（中止11日後）
 〈腫瘍マーカー〉CA19-9：895U/mL（基準値37以下），
 DUPAN-2：1190U/mL（基準値150以下）

臨床検査値

	投与 141日前	投与 149日目 (投与中止日)	中止 8日後 (再投与開始日)	中止 11日後	中止 14日後	中止 20日後	中止 30日後	中止 32日後
AST (GOT) (IU/L)	37	1785	371	453	603	107	34	39
ALT (GPT) (IU/L)	33	1052	260	229	270	184	44	47
Al-P (IU/L)	385	853	574	461	464	482	352	—
γ-GTP (IU/L)	24	290	143	121	138	152	39	—
LDH (IU/L)	521	1000	507	475	644	636	481	—
総ビリルビン (mg/dL)	1.2	18.4	24.8	19.7	19.2	25.3	25.6	24.8
アルブミン (g/dL)	4.7	3.4	2.5	2.4	2.1	3.2	2.3	2.4
アンモニア (μg/dL)	—	—	—	53	131	129	—	59
PT (%)	—	—	—	47.0	53.0	46.5	39.9	31.5

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム，レバミピド，グリベンクラミド，ベシル酸アムロジピン，マレイン酸エナラプリル，カンデサルタンシレキセチル，芍薬甘草湯

2 ザフィルルカスト

販売名（会社名）	アコレート錠20mg，同錠40mg（アストラゼネカ）
薬効分類等	ロイコトリエン受容体拮抗剤
効能効果	気管支喘息

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用（重 肝機能障害，黄疸：肝機能障害，黄疸があらわれることがあり，肝不全に至ったとの報告もあ
 大な副作用）〕 るので，定期的な肝機能検査を実施するなど，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。

〈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 40代	気管支喘息 (十二指腸潰瘍，逆流性食道炎，胃炎)	40mg 120日間	劇症肝炎 投与開始日 投与約90日目 投与120日目 (投与中止日) 中止1日後 中止4日後	気管支喘息に対して本剤投与開始。 腹痛，嘔気が出現。 嘔吐，腹痛，上腹部圧痛と黄疸を認め，本 剤投与中止。 重症肝炎と診断。潰瘍に対してファモチジ ン錠，アルギン酸ナトリウムを処方し，肝 炎に対しては薬剤性も考えられたため，本 剤を含め，ツロブテロール，クエン酸モサ プリドを以後処方せず。グリチルリチン・ グリシン・システイン配合剤の投与開始。 手指の振戦，嘔気再発。テオフィリン中止。 意識レベル変化なし。A，B，C型肝炎ウイ	企業報告

中止5日後 ルス陰性、抗核抗体陰性。
 コハク酸プレドニゾロンナトリウム40mg使用（3日間）。

中止11日後 総ビリルビンが30mg/dL以上となり、PT24.6秒、APTT53.9秒と出血傾向を呈した。コハク酸プレドニゾロンナトリウム40mg投与再開し、新鮮凍結血漿の輸血実施。

中止13日後 意識レベル低下。肝性脳症Ⅱ度と診断。肝不全用アミノ酸製剤500mL点滴開始。

中止14日後 意識レベルはやや回復。

中止15日後 AST (GOT), ALT (GPT), LDH等は著明に低下。血小板8.3万, PT40秒と出血傾向が進行した。

中止16日後 未明から血圧低下, 大量吐血。気管内挿管し, 救命を試みるも永眠。死因：劇症肝炎による肝不全。

臨床検査値

	中止 1日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 7日後	中止 11日後	中止 15日後
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	22.7	21.8	20.6	20.3	13.3	8.3
PT (秒)	—	18.3	20.1	—	24.6	40.0
APTT (秒)	—	43.8	49.8	—	53.9	59.8
総蛋白 (g/dL)	6.2	—	—	—	—	—
AST (GOT) (IU/L)	1683	1866	1771	1433	1101	645
ALT (GPT) (IU/L)	2546	2463	2182	1810	1448	957
LDH (IU/L)	1039	996	875	845	946	986
Al-P (IU/L)	504	568	505	598	—	474
γ-GTP (IU/L)	565	481	409	345	—	140
総ビリルビン (mg/dL)	7.3	16.3	17.9	20.4	31.2	31.6
直接ビリルビン (mg/dL)	6.1	14.7	16.1	18.7	28.9	28.1
CRP (mg/dL)	1.3	1.3	—	—	1.1	—
血中アンモニア (μg/dL)	—	146	137	—	103	157
ヘパプラスチンテスト (%)	—	36	—	28	18	10

併用薬：ツロブテロール, クエン酸モサプリド, 塩酸プロカテロール, テオフィリン, テプレノン

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		
2	男 70代	慢性閉塞性肺疾患 (糖尿病, 血小板減少症)	40mg 39日間 ↓ (27日間休薬) ↓ 40mg 1日間	肝障害 投与約1~2週間前 投与開始日 投与39日目 (投与終了日) 終了28日後 (再投与日) 終了29日後 終了30日後 終了95日後	軽度の喘鳴発作出現。 本剤40mg, テオフィリン錠200mg投与開始。 症状軽快したため投与終了。 再び喘鳴が出現したため, 本剤40mg, テオフィリン錠200mg処方。服用は当日のみ。 発熱及び全身倦怠感出現。抗生剤含有の点滴製剤 (総合アミノ酸・グリセリン配合剤, 塩酸フルスルチアミン, ホスホマイシンナトリウム) 投与。 同様の症状が持続したため, 検査施行し, 検査所見を得た。 回復。	企業報告

臨床検査値

	投与 約3ヵ月前	終了 30日後	終了 31日後	終了 34日後	終了 37日後	終了 41日後	終了 95日後
AST (GOT) (IU/L)	23	1632	842	147	83	29	29
ALT (GPT) (IU/L)	20	1252	1163	454	241	95	26
LDH (IU/L)	346	1044	1163	393	463	314	385
Al-P (IU/L)	181	189	198	191	206	173	154
γ-GTP (IU/L)	—	—	—	86	101	76	27
総ビリルビン (mg/dL)	—	—	—	0.8	—	—	0.8
直接ビリルビン (mg/dL)	—	—	—	0.3	—	—	—
CRP (mg/dL)	0.19	4.94	—	1.04	0.42	—	—

併用薬：テオフィリン

3 ペントスタチン

販売名 (会社名)	コホリン (化学及血清療法研究所)
薬効分類等	抗悪性腫瘍剤
効能効果	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 成人T細胞白血病リンパ腫, ヘアリーセル白血病

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 骨髄抑制：汎血球減少, 白血球減少 (顆粒球減少, 好中球減少, リンパ球減少), 血小板減少, 貧血があらわれる又は増悪することがあるので, 頻回に血液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, 投与間隔の延長, 減量, 休薬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	女 40代	ヘアリー細胞 白血病 (なし)	7.5mg 184日間 (20回)	白血球減少, 顆粒球減少 投与開始日 本剤7.5mg投与開始 (投与184日目まで計20回投与)。 投与2日目 嘔吐発現。 投与4日目 白血球減少, 顆粒球減少発現。処置としてフィルグラスチム (遺伝子組換え) を投与。 投与8日目 本剤7.5mg投与 (2回目)。嘔吐発現。 投与11日目 白血球数, 顆粒球数は最低値となる。フィルグラスチム (遺伝子組換え) は続行。 投与95日目 白血球数, 顆粒球数ともに回復。		企業報告				
臨床検査値										
			投与 11日前	投与 4日目	投与 11日目	投与 32日目	投与 60日目	投与 95日目	投与 123日目	
			白血球数 (/mm ³)	5050	1270	420	1220	2610	3310	7140
			顆粒球数 (/mm ³)	560	430	220	—	—	2370	—
併用薬：スルファメトキサゾール・トリメトプリム, テプレノン, 硫酸セフピロム										

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		
2	女 60代	成人T細胞白血 血病 (びまん性細 気管支炎)	3.75mg 1日間 (1回) ↓ 3.0mg 1日間 (1回)	汎血球減少 投与89日前 投与9日前 投与開始日 投与4日目 投与11日目 投与18日目 投与28日目	CHOP (硫酸ビンクリスチン, プレドニゾ ロン, シクロホスファミド, 塩酸ピラルビシ ン) 療法を計5回施行。 ソブゾキサン, エトポシドを計4回投与。 本剤3.75mg投与。 白血球減少に対しレノグラスチム (遺伝子 組換え) 投与 (投与28日目まで)。 本剤3.0mg投与 (2回目)。 汎血球減少発現。骨髓抑制が出現し, 抗生 剤 (メロペネム三水和物, 塩酸ミノサイク リン, フルコナゾール, ピペラシリンナト リウム), 輸血 (人赤血球濃厚液, 人血小板 濃厚液) を行う。 肺炎のため死亡。	企業報告
臨床検査値						
		投与開始日	投与4日目	投与11日目	投与18日目	投与26日目
白血球数 (/mm ³)		5700	500	2500	400	100
赤血球数 (/mm ³)		234	205	191	266	211
ヘモグロビン (g/dL)		7.4	6.5	6.0	8.2	6.5
血小板数 (×10 ⁴ /μL)		9.2	4.0	3.2	4.3	0.9
併用薬：なし						

4 硫酸ビンクリスチン

販売名 (会社名)	オンコピン (日本イーライリリー)
薬効分類等	抗悪性腫瘍ビンカルカロイド
効能効果	①白血病 (急性白血病, 慢性白血病の急性転化時を含む) ②悪性リンパ腫 (細網肉腫, リンパ肉腫, ホジキン病) ③小児腫瘍 (神経芽腫, ウィルムス腫瘍, 横紋筋肉腫, 睾丸胎児性がん, 血管肉腫等)

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

- [慎重投与] 虚血性心疾患のある患者 [心筋虚血症状が強くあらわれることがある。]
- [重要な基本的注意] 本剤の用量規制因子は神経毒性であり, 用量依存的に重篤な末梢神経障害及び筋障害が起こることがあるので, 使用に際しては, 臨床症状, 患者の状態を十分に観察し, また臨床検査 (末梢神経伝達速度検査, 握力測定, 振動覚を含む知覚検査など) を定期的に行う。しびれ, 麻痺, 知覚異常等の異常が認められた場合には減量, 休薬, 中止等の適切な処置を行うこと。
また, シャルコー・マリー・トゥース病の罹患歴, 家族歴の調査等を行い, 脱髄性シャルコー・マリー・トゥース病が疑われる場合には本剤の投与を行わないこと。
骨髓抑制作用に起因する重篤な副作用 (致命的な感染症及び出血) が起こることがあるので, 頻回に臨床検査 (血液検査, 肝機能・腎機能検査等) を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には, 減量, 休薬, 中止等の適切な処置を行うこと。
また, 骨髓抑制のある患者, 感染症を合併している患者, 長期間使用患者等のリスク患者で

は、副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、適切な治療設備（無菌室、簡易無菌室等）、G-CSF製剤、また抗生剤等の使用に関しても考慮すること。

高度な骨髄抑制による感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

治療時に腫瘍が崩壊する腫瘍崩壊症候群（腹部痛、血尿、高尿酸血症、高リン酸血症、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、腎不全）を伴うことがある。特に治療開始後3～4週間は、血清尿酸値上昇を避けるため補液による尿量確保や尿のアルカリ化を促すとともに、頻繁に尿酸値や尿量を測定するなど、患者の状態を十分に観察し注意すること。

[副作用（重大な副作用）]

末梢神経障害（神経麻痺，筋麻痺，痙攣等）：運動性ニューロパチー（筋麻痺，運動失調，歩行困難，痙攣，言語障害，筋萎縮等），感覚性ニューロパチー（知覚異常，知覚消失，しびれ感，神経痛，疼痛等），自律神経性ニューロパチー（起立性低血圧，尿閉等），**脳神経障害**（視神経萎縮，味覚障害，眩暈，眼振等の平衡感覚障害等），**下肢深部反射の減弱・消失等**があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量，休薬，中止等の適切な処置を行うこと。

骨髄抑制：汎血球減少，白血球減少，血小板減少，貧血があらわれることがある。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。なお，致命的な感染症（敗血症，肺炎等）や臓器出血等に至った報告がある。

消化管出血，消化管穿孔：消化管出血や消化管穿孔があらわれることがあり，致命的な出血や腹膜炎に至ることがある。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。

心筋虚血：心筋梗塞，狭心症，心電図上虚血所見が発現したとの報告がある。

呼吸困難及び気管支痙攣：呼吸困難及び気管支痙攣が発現したこと，また，これらの症状はビンカアルカロイド製剤とマイトマイシンCとの併用時に発現しやすいことが報告されている。このような症状が発現した場合には本剤の投与を中止すること。

間質性肺炎：間質性肺炎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，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT）， γ -GTP，Al-P上昇等を伴う肝機能障害，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本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

（外国でイレウスに伴う腸穿孔が報告されている。を削除）

（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	女 80代	非ホジキンリンパ腫 (なし)	1.1mg 1日間 (1回)	敗血症 投与約6年前 投与約2ヶ月前	膀胱がんの既往歴あり。 左鼠径部の腫瘤，下肢痛，下肢浮腫が出現。 CTでは骨盤腔内に腫瘤を認め，膀胱がんの再発を疑われ，鼠径と骨盤部の腫瘤に放射線療法（30Gy）を施行。 経過中，食欲不振の精査で施行した上部消化管内視鏡で得た胃幽門部粘膜生検で，非ホジキンリンパ腫diffuse large cell，B cell typeと診断。	企業報告

投与開始日 本剤，塩酸ドキシソルビシン，シクロホスファミド，プレドニゾロンにて化学療法を開始。
 投与7日目 無顆粒球症となる。直ちにピペラシリンナトリウム，硫酸アミカシン，レノグラスチム（遺伝子組換え）の投与を開始するも，敗血症性ショックのため死亡。
 剖検所見：肺炎，低形成性の骨髄。

臨床検査値

		投与6日前	投与開始日	投与7日目
白血球数 (/mm ³)		6200	3000	200
白血球 分画	好塩基球 (%)	0	0	0
	好酸球 (%)	0	0	0
	好中球 (%)	90	72	10
	リンパ球 (%)	7	18	80
	単球 (%)	3	10	6
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)		295	255	229
ヘモグロビン (g/dL)		9.9	8.6	7.6
ヘマトクリット (%)		29.2	25.2	22.4
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)		37.4	25.9	7.0

併用薬：塩酸ドキシソルビシン，シクロホスファミド，プレドニゾロン

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	
2	男 50代	カポジ肉腫 (AIDS)	1.4mg/m ² (3クール)	間質性肺炎 投与約18カ月前 投与約6カ月前 投与約5カ月前 投与約1カ月前 投与開始日 (2クール終了後) (3クール終了後)	企業報告 (文献 ¹⁾) カリニ肺炎に罹患し，AIDSと診断。 両鼠径部に皮下腫瘍が発現。生検にてカポジ肉腫と診断。 陰茎をズボンのファスナーで挟み，その後亀頭に糜爛が出現，亀頭炎と診断。 両鼠径部に放射線療法（総線量60Gy）を開始。放射線療法を終了後，腫瘍は徐々に縮小し，ほぼ触知不能となった。 亀頭炎が急速に悪化し，陰茎腫脹，尿閉を発現。生検により，カポジ肉腫の浸潤と診断し，入院。 ABV（本剤，塩酸ドキシソルビシン，プレオマイシン）療法を2週間隔で開始。 両下肢，陰囊の浮腫はやや軽減。 呼吸困難が発現し，間質性肺炎と診断。加療を行うも，呼吸不全にて死亡（投与42日目）。
併用薬：塩酸ドキシソルビシン，プレオマイシン					

1) 田村暢子他：日本皮膚科学会雑誌，108（11）：1437-1444（1998）