

# 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 使用上の注意改訂のお知らせ

抗甲状腺剤

日本薬局方 プロピルチオウラシル錠

**チウラジール<sup>®</sup>錠50mg**

**THIURAGYL<sup>®</sup> tablets 50mg**

2013年9月

田辺三菱製薬株式会社

このたび、標記製品につきまして、「使用上の注意」を改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましてご留意下さいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでできるだけ速やかにご連絡下さいますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品をお届けするには若干の日時を要しますので、既にお手元にある製品のご使用に際しましては、ここにご案内致します改訂内容をご参照下さいますようお願い致します。

また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://di.mt-pharma.co.jp>) 「医療関係者向け情報」でもご覧いただけます。

さらに、「医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update)」No. 223号 (10月発行) に掲載されます。

■改訂内容 (3～4頁に改訂後の「使用上の注意」全文を記載しておりますので、併せてご参照下さい。)

改訂後 (下線 部：追記改訂箇所)	改訂前
<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>3. 副作用〈抜粋〉</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～7) 省略 (変更なし)</p> <p>8) <u>薬剤性過敏症症候群<sup>1)</sup> (頻度不明)：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。</u></p> <p>【主要文献】1) 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</p>	<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>3. 副作用〈抜粋〉</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～7) 省略</p>

## ■改訂理由

「副作用 (重大な副作用)」の項の「薬剤性過敏症症候群」の追記について〔平成25年9月17日付 厚生労働省医薬食品局 安全対策課長通知 (薬食安通知) による改訂〕

本剤との関連性が否定できない薬剤性過敏症症候群の症例が集積されていることから、追記して注意喚起を行うこととしました。

次頁に「薬剤性過敏症症候群」の症例概要を掲載しましたので、ご参照下さい。

## ■〈症例概要〉

患 者			副 作 用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)	1 日投与量 投与期間	経過及び処置		
女 50歳代	パセドウ病 (糖尿病、鉄 欠乏性貧血、 高血圧)	150mg/日 38 日間	薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome)		死亡
			投与開始日	A病院にて本剤3錠2週間処方される。TSH 0.005以下、T3 1.84、T4 16.0。	
			投与33日目	A病院にて蕁麻疹にてベタメタゾン・d-クロル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。	
			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。	
			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。体温(来院時) 37.7℃、(夕方) 38.0℃、(夜) 38.7℃。	
			中止2日後	発熱があり抗生剤を開始した。紅斑、浮腫もあり。体温(早朝) 38.5℃、(朝) 38.1℃、(夕方) 39.4℃。	
			中止3日後	DLSTは本剤で陽性。	
			中止5日後	HHV6 IgG 10未満(基準値：10未満)	
			中止6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。	
			中止10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。	
			中止11日後	HHV6 DNA 定量 $6.0 \times 10^4$ コピー (1,000,000個あたりのコピー数)	
			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)	
			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。	
			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。	
			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。	
			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。	
			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。	
			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。	
			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)。	
併用薬：ベタメタゾン・d-クロル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					

## 臨床検査値

検査項目名 \ 測定日	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 <sup>3</sup> )	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 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	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

## ■ 使用上の注意(下線部追記改訂箇所)

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本剤使用後肝機能が悪化した患者〔本剤使用後肝機能が悪化した例で、継続投与中、劇症肝炎が発生したことがある。〕

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者(肝障害が更に悪化するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、検査成績又は臨床症状に悪化が認められた場合には、本剤の投与を中止し肝機能検査を含む観察を繰り返して、本剤との因果関係を確かめ、その状況に応じて適切な処置を行うこと。)
- (2) 中等度以上の白血球減少又は他の血液障害のある患者〔白血球減少あるいは血液障害が悪化するおそれがある。〕

#### 2. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝薬 (ワルファリン カリウム)	併用開始時、中止時及び病態の変化に応じて血液凝固能が変化するので、血液凝固能検査値の変動に十分注意し、必要があれば抗凝薬の用量調節を行う。	甲状腺機能が亢進すると凝固因子の合成・代謝亢進により、相対的にクマリン系抗凝薬の効果は増強する。本剤投与により甲状腺機能が正常化すると、増強されていたクマリン系抗凝薬の効果が減弱するとの報告がある。
ジギタリス製剤 (ジゴキシン等)	併用開始時、中止時及び病態の変化に応じてジギタリス製剤の血中濃度が変動するので、血中濃度の変動に十分注意し、必要があればジギタリス製剤の用量調節を行う。	甲状腺機能が亢進時には、代謝・排泄が促進されているため、ジギタリス製剤の血中濃度が正常時に比較して低下する。本剤投与により甲状腺機能が正常化すると、ジギタリス製剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。

#### 3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用

- 1) 無顆粒球症、白血球減少(いずれも頻度不明)：無顆粒球症、白血球減少(初期症状：発熱、全身倦怠、咽頭痛等)があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 再生不良性貧血、低プロトロンビン血症、第Ⅶ因子欠乏症、血小板減少、血小板減少性紫斑病(いずれも頻度不明)：再生不良性貧血、低プロトロンビン血症、第Ⅶ因子欠乏症、血小板減少、血小板減少性紫斑病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。
- 3) 劇症肝炎、黄疸(いずれも頻度不明)：劇症肝炎、黄疸等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、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。
- 4) SLE様症状(頻度不明)：SLE様症状(発熱、紅斑、筋肉痛、関節痛、リンパ節腫脹、脾腫等)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。

- 5) 間質性肺炎(頻度不明)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常を伴う間質性肺炎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、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。
- 6) 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎症候群(頻度不明)：本剤投与中に急性進行性腎炎症候群(初発症状：血尿、蛋白尿等)や肺出血(初発症状：感冒様症状等)、肘・膝等の関節痛、紫斑、上強膜炎等のANCA陽性血管炎症候群による障害を認めたことがある。このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) アナフィラキシー(頻度不明)：アナフィラキシー(掻痒、発疹、顔面浮腫、呼吸困難等)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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 薬剤性過敏症候群<sup>1)</sup>(頻度不明)：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。

【主要文献】1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群

##### (2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等
皮膚		脱毛、色素沈着、掻痒感、紅斑
消化器		悪心・嘔吐、下痢、食欲不振
精神神経系		頭痛、めまい、末梢神経異常
過敏症 <sup>2)</sup>		発疹、蕁麻疹、発熱等
その他		CK(CPK)上昇、こむらえり、筋肉痛、倦怠感、リンパ節腫脹、関節痛、唾液腺肥大、浮腫、味覚異常(苦味、味覚減退等)

注)このような場合には他の薬剤に切り換えること。症状が軽い場合は、抗ヒスタミン剤を併用し、経過を観察しながら慎重に投与すること。

##### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

##### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないが、胎児に甲状腺腫、甲状腺機能抑制を起こすとの報告がある。
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、定期的に甲状腺機能検査を実施し、甲状腺機能を適切に維持するよう投与量を調節すること。
- (3) 新生児に出生後しばらくは、甲状腺機能抑制、甲状腺機能亢進があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- (4) 本剤を大量に投与する場合は授乳を避けさせることが望ましい。〔ヒト母乳中へ移行(血清レベルの1/10程度)する。〕

##### 6. 過量投与

甲状腺腫、甲状腺機能低下があらわれることがある。

## 7. 適用上の注意

### 薬剤交付時：

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 8. その他の注意

- (1) 本剤投与中にインスリン自己免疫症候群が発症したとの報告がある。
- (2) 本剤の妊娠中及び授乳中の投与により，新生児に肝障害があらわれたとの報告がある。

### お問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社

くすり相談センター

専用ダイヤル 0120-753-280

(弊社営業日の 9:00 ～ 17:30)



製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

大阪市中央区北浜 2-6-18

T13A-27

2013年9月