

# 医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals  
and  
Medical Devices  
Safety Information

No. **303**

## 目次

1. トルバプタンによる肝機能障害について	3
2. 磁気共鳴画像診断装置に係る使用上の注意の改訂について	7
3. 重要な副作用等に関する情報	10
1 インターフェロン ベータ (リバビリンとの併用の用法を有する製剤) 及びリバビリン (カプセル剤)	10
2 カルボプラチン	13
3 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	16
4 トルバプタン	18
5 パロキセチン塩酸塩水和物	19
6 レベチラセタム	21
4. 使用上の注意の改訂について (その247)	
ロキソプロフェンナトリウム水和物 (経口剤) 他 (4件)	23
5. 市販直後調査の対象品目一覧	25

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/>) から入手可能です。

平成25年 (2013年) 7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, 2753, 2751

(Fax) 03-3508-4364

**【情報の概要】**

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	トルバプタンによる肝機能障害について	㊟	トルバプタンについて、製造販売後に肝機能障害関連の報告が累積したこと等から、本剤の製造販売業者に対し、医療従事者向け資材の作成を指導し、また平成25年4月23日及び7月9日に、使用上の注意の改訂を指示したのでその経緯及び内容について紹介する。	3
2	磁気共鳴画像診断装置に係る使用上の注意の改訂について	㊟	金属を含む医療機器等を体内に植込み又は留置している患者に対するMR検査、金属を含む医療機器等をMR室内に持ち込むことは禁忌・禁止とされてきた。近年、植込み型又は留置型の医療機器において、MR撮像条件や注意事項を遵守することでMR検査の実施が可能とされる医療機器や、MR検査室への持ち込みが可能とされる医療機器が製造販売されている。この度、これらの状況に鑑み、磁気共鳴画像診断装置の使用上の注意の改訂を指示したので、その内容について紹介する。	7
3	インターフェロン ベータ(リバビリンとの併用の用法を有する製剤) 及びリバビリン(カプセル剤) 他(5件)	㊟ ㊟	平成25年6月4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。	10
4	ロキソプロフェンナトリウム水和物(経口剤) 他(4件)		使用上の注意の改訂について(その247)	23
5	市販直後調査対象品目		平成25年7月1日現在、市販直後調査の対象品目を紹介する。	25

㊟：緊急安全性情報の配布 ㊟：使用上の注意の改訂 ㊟：症例の紹介

**PMDA メディナビ（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サービスである「PMDAメディナビ」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

## トルバプタンによる 肝機能障害について

成分名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	トルバプタン	サムスカ錠7.5mg, 同錠15mg（大塚製薬）
薬効分類等	利尿剤	
効能・効果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	

### 1. はじめに

トルバプタン（サムスカ錠7.5mg, 同錠15mg。以下「本剤」という。）は、腎臓の集合管において、バソプレシン（抗利尿ホルモン）のV<sub>2</sub>-受容体への結合を選択的に阻害する作用を持つ非ペプチド性バソプレシンV<sub>2</sub>-受容体拮抗剤であり、国内においては平成22年10月に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」の効能・効果で承認され、製造販売業者の推計では年間約3万9千人（平成24年）の患者に使用されています。

本剤の投与後に重篤な肝機能障害が生じた症例が国内外で報告されていることから、本剤の添付文書に肝機能障害に関する注意喚起を行っていますが、改めて本剤の適正使用に関する情報提供を行うことを目的として、肝機能障害に関する使用上の注意の改訂の経緯及び症例について紹介いたします。

### 2. 本剤による肝機能障害について

本剤の審査時に提出された国内臨床試験結果において、本剤による重篤な肝機能障害関連の副作用の報告はなく、承認時には添付文書上に肝機能障害に関する注意喚起は行われていませんでした<sup>1)</sup>。

平成24年9月に、国内で因果関係が否定できない肝機能障害症例が認められたことから、国内添付文書の「その他の副作用」の項に「肝機能障害, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇,  $\gamma$ -GTP上昇, ALP上昇, ビリルビン上昇」が追記されました。

その後、平成25年1月に本剤と因果関係が否定できない重篤な肝機能障害症例の追加報告を受けたことから、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）は本剤の肝機能障害に関する注意喚起の検討を開始しました。その結果、国内症例で因果関係が否定できない肝機能障害関連症例が6例認められたため、厚生労働省は平成25年4月に「重大な副作用」の項に肝機能障害が発現するおそれのある旨を追記するよう製造販売業者に指示しました。

さらに、国内肝機能障害発現症例（「重大な副作用」の項に肝機能障害を追記する際に検討された症例を含む）を対象に、肝機能障害の発現時期について製造販売業者が再度検討を行った結果、国内市販後の副作用報告においては、本剤投与初期から肝機能障害が認められることが判明（図参照）したことから、PMDAは製造販売業者に対し医療従事者向け資材の作成及びPMDAのホームページへの掲載を行うよう指導しました。製造販売業者は重大な肝機能障害の回避のためのモニタリングの目安と対処に関する適正使用のお知らせを作成し、平成25年5月に医療機関への注意喚起等を行いました<sup>2)</sup>。

平成25年7月、厚生労働省は肝機能障害の早期発見のため、製造販売業者に、添付文書の「重要な基本的注意」の項に投与開始前及び少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと等についての記載を行うとともに、国内では適応外ですが、日本を含む15カ国にて行われた常染色体優性多発性のう胞腎患者における試験結果についても長期間投与時の肝機能リスクが認められたことを考慮し「その他の注意」の項に追記するよう指示しました。

### 3. 本剤の肝機能障害の発現状況について

本剤の販売が開始された平成22年12月から、平成25年5月17日までに、死亡例5例を含む27例の重篤な肝機能障害発現症例が報告されています。このうち本剤の因果関係が否定できないと考えられる症例のうち1例について以下に紹介します。

#### 因果関係が否定できない肝機能障害症例

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 80代	うっ血性心不全(心臓弁閉鎖不全)	7.5mg 9日	肝障害	<p>投与開始月 うっ血性心不全により入院となった。カテコラミン・血管拡張薬・利尿薬にて加療を開始するも、治療抵抗性あり。</p> <p>投与開始日 本剤7.5mg/日投与開始。</p> <p>投与8日目 腹部US：肝・胆道系の基質的疾患なし。</p> <p>投与9日目 (投与中止日) 腹痛の訴えあり。採血所見上、肝胆道系酵素の上昇あり。ALT 884U/L, AST 2006U/L, T-Bil 3.0mg/dL, Crn 2.04mg/dL。</p> <p>肝障害、腎機能障害が発現。薬剤性肝障害を疑い本剤は投与中止。胸腹部CT：肝・胆道系の基質的疾患なし。</p> <p>本剤中止後、肝機能改善傾向。腹痛は虚血性腸炎の関与を疑うが、腹部エコー上疑う所見なし。</p> <p>中止3日後 腹部X-P上、腸管ガス多量。サブイレウスが発現。肝炎に対し、グリチルリチン・グリシン・L-システイン 60mL投与開始。</p> <p>中止10日後 腎機能障害は軽快。</p> <p>中止12日後 肝障害は軽快。</p> <p>中止24日後 腹部造影CT：肝・胆道系の基質的疾患なし(肝塞栓症否定的)。下行結腸の虚血性腸炎を指摘。</p> <p>中止62日後 サブイレウスは回復。 腹痛の転帰は不明。</p>

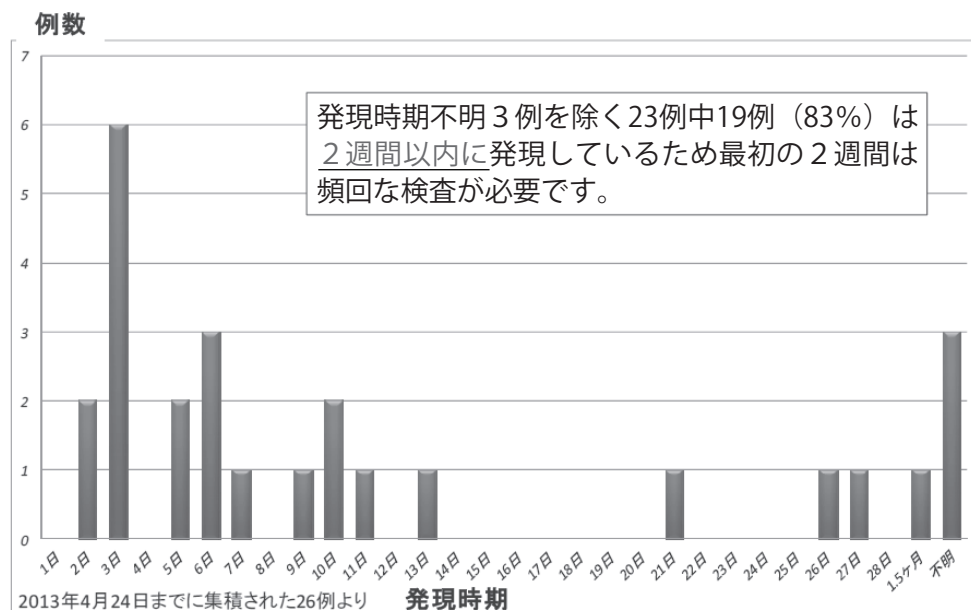
### 臨床検査値

	投与 7日前	投与 開始日	投与 5日目	投与9日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 3日後	中止 5日後	中止 7日後	中止 9日後	中止 10日後	中止 11日後
AST (GOT) (IU/L)	41	35	37	2,006	1,469	815	376	154	89	81	76
ALT (GPT) (IU/L)	12	9	9	884	1,121	796	509	258	150	125	108
γ-GTP (IU/L)	45	37	42	91	103	85	73	62	65	71	84
ALP (IU/L)	220	220	284	530	522	451	400	337	341	368	413
LDH (IU/L)	667	687	788	3,549	2,135	1,212	972	811	709	744	748
総ビリルビン (mg/dL)	0.8	0.9	1	3	2.1	2.7	2.8	1.7	1.1	2.1	1.6

併用薬：スピロラクトン，ワルファリンカリウム，フロセミド，ファモチジン，葉酸，トコフェロール酢酸エステル，クエン酸第一鉄ナトリウム

また，平成25年4月24日までに製造販売業者が入手した26例の重篤な肝機能障害発現症例における肝機能障害の発現時期は図のとおりであり，投与開始2週間までに多く発現していました。

図 国内で市販後報告された，重篤な肝機能障害とその発現時期（因果関係が否定できないと製造販売業者が判断した症例の分析結果）<sup>2)</sup>



## 4. 肝機能障害に対する注意事項について

本剤の使用に当たっては，口渴感，体重，血圧，脈拍数，尿量，血清ナトリウム値等のモニタリング等が必要ですが，以上の状況を踏まえ，肝機能障害に関する以下の事項にも注意していただき，引き続き本剤の適正使用のご協力をお願いします。

- ①本剤投与開始前に肝機能検査を実施し，少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行ってください。また，やむを得ずその後も投与を継続する場合には，適宜検査を行ってください。

②肝機能障害の症状（疲労，食欲不振，右上腹部不快感，褐色尿，黄疸など）が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行ってください。

なお，現在の添付文書では，【重要な基本的注意】，【重大な副作用】及び【その他の注意】の項においては，下表のとおり肝機能障害に関する注意が記載されていますのでご確認ください。

表 トルバプタンの添付文書における肝障害に関する注意（平成25年7月）

<p>[重要な基本的注意]</p>	<p>本剤の投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることがあるため，本剤投与開始前に肝機能検査を実施し，少なくとも投与開始2週間は頻回に肝機能検査を行うこと。またやむを得ず，その後も投与を継続する場合には，適宜検査を行うこと。</p>
<p>[重大な副作用]</p>	<p>肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT），ALT（GPT），<math>\gamma</math>-GTP，ALP，ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害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直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。</p>
<p>[その他の注意]</p>	<p>適応外であるが，常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象として本剤60～120mg/日又はプラセボを3年間投与した第Ⅲ相二重盲検比較試験において，基準値上限の2倍を超える総ビリルビン上昇，かつ基準値上限の3倍を超える血清ALT（GPT）上昇又は血清AST（GOT）上昇が，本剤投与群の2例に認められた。また，基準値上限の2.5倍を超えるALT（GPT）上昇の発現頻度が，プラセボ群と比較して本剤投与群で高かった（本剤投与群960例中47例（4.9%），プラセボ群483例中6例（1.2%））。なお，本剤投与群における基準値上限の3倍を超えるALT（GPT）上昇の多くは，投与開始3～14ヵ月の間に認められた。</p>

〈参考〉

1) 平成22年10月医薬品製造販売承認申請書添付資料 第2部（資料概要）

2.7.4 臨床的安全性の概要

[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000054/18007800\\_22200AMX00956000\\_K100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000054/18007800_22200AMX00956000_K100_1.pdf)

2) サムスカ錠適正使用のお知らせ

－ 重大な肝機能障害の回避のための肝機能検査に関するお願い －

(2013/7/10更新)

[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_info/file/kigyo\\_oshirase\\_201305\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201305_1.pdf)

# 2

## 磁気共鳴画像診断装置に係る 使用上の注意の改訂について

### 1. はじめに

磁気共鳴画像診断装置（以下「MR装置」）は、核磁気共鳴現象を利用し、臓器や血管等を撮影する医療機器です。

これまで、金属を含む医療機器等を体内に植込み又は留置している患者に対するMR検査は、MR装置から発生する磁場の影響により装着した医療機器等の故障や、体内での移動、発熱による患者の火傷等が生じるおそれがあることから、禁忌・禁止とされてきました。また、MR装置から発生する磁場により金属がMR装置に吸着されることから、金属を含む医療機器等<sup>注)</sup>をMR室内に持ち込むことについても、禁忌・禁止とされてきました。

しかし、近年、植込み型又は留置型の医療機器において、ASTM (American Society for Testing and Materials) やISO (International Organization for Standardization) などのMR適合性基準に適合し、MR撮像条件やMR検査実施時の注意点を遵守することでMR検査の実施が可能とされる製品が製造販売され、MR検査室内での使用が想定される医療機器においても、一定の磁場強度まではMR検査室への持ち込みが可能とされる製品が製造販売されてきています。

注) 点滴台、車いす等の非医療機器も含む。

#### MR検査の実施やMR検査室内への持ち込みが可能な製品が 製造販売されている製品群の一例

(MR装置に対する適合性が確認されている医療機器は、各製品群の一部製品に限られる。)

植込み型又は留置型医療機器	MR検査室内での使用が想定される医療機器
<ul style="list-style-type: none"><li>・植込み型心臓ペースメーカー/リード</li><li>・人工心臓弁</li><li>・ステント（冠動脈用・胆管用・腸骨動脈用等）</li><li>・脳血管内塞栓用コイル</li><li>・弁形成リング</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・人工呼吸器</li><li>・心電用電極</li><li>・多項目モニタ</li><li>・パルスオキシメータプローブ</li><li>・輸液ポンプ</li></ul>

## 2. 添付文書の改訂

このような状況から、今般、厚生労働省は、MR装置の製造販売業者に対し、MR装置に対する適合性が確認された医療機器を植込み又は留置した患者へのMR検査の実施や、MR装置に対する適合性が確認された医療機器のMR検査室への持ち込みが可能になるよう、以下のように添付文書の禁忌・禁止欄を改訂するよう指示しています<sup>1)</sup>。

### 添付文書の【禁忌・禁止】欄

#### <体内に植込み又は留置する医療機器等に係る記載>

金属を含む医療機器等が植込み又は留置された患者には、原則MR検査を実施しないこと。[植込み又は留置された医療機器等の体内での移動、故障、破損、動作不良、火傷等が起こるおそれがある。]

ただし、条件付きでMR装置に対する適合性が認められた医療機器の場合を除く。検査に際しては、患者に植込み又は留置されている医療機器の添付文書等を参照のうえ、撮像条件を必ず確認すること。

#### <MR検査室への持ち込みが想定される医療機器等に係る記載>

金属を含む医療機器等をMR検査室内に持ち込まないこと。[MR装置への吸着、故障、破損、火傷等が起こるおそれがある。]

ただし、条件付きでMR装置に対する適合性が認められた医療機器の場合を除く。検査に際しては、使用する医療機器の添付文書等を参照のうえ、適合する磁場強度を必ず確認すること。

## 3. 医療機関の皆さまへのお願い

金属を含む医療機器を植込み又は留置した患者にMR検査が必要な場合や、金属を含む医療機器をMR検査室に持ち込む必要がある場合には、まず、これらの医療機器の添付文書等を参照し、MR装置に対する適合性が確認された製品であるか必ず確認をお願いします。MR装置に対する適合性が確認された医療機器であった場合には、MR撮像条件、MR検査実施時の注意点、検査室への持ち込み可能な磁場強度等を確認、遵守のうえ、MR検査の実施やMR検査室への機器の持ち込みをお願いします。添付文書等にMR検査に関する記載がないなど、MR装置に対する適合性が確認されていない又は不明な場合には、MR検査の実施やMR検査室への持ち込みはできませんので、ご注意ください。

## 4. おわりに

MR装置に対する適合性が確認されていない医療機器等を植込み又は留置した患者へのMR検査、また、MR検査室への持ち込みについては禁忌・禁止となっています。MR検査の実施にあたっては、従前のとおり、患者やMR検査室に入室する医療従事者が金属を含むものを身につけていないか、MR検査室に持ち込むものに金属が含まれていないかご確認ください。

MR検査時の金属製品の取り扱いに係る注意については、PMDA医療安全情報が公表されていますの



で、医療機関内での安全管理業務にご活用ください。

また、一般社団法人日本画像医療システム工業会（JIRA）では、MR装置を安全に使用するための、日常のMR検査時に使用するチェックリストを作成しておりますので、併せてご活用ください。

- PMDA医療安全情報No26「MRI検査時の注意について（その2）」

[http://www.info.pmda.go.jp/anzen\\_pmda/file/iryo\\_anzen26.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/anzen_pmda/file/iryo_anzen26.pdf)

- MR検査室入室前のチェックリスト（一般社団法人日本画像医療システム工業会）

[http://www.info.pmda.go.jp/anzen\\_gyokai/file/jira01.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/anzen_gyokai/file/jira01.pdf)

#### 〈参考〉

- 1) 平成25年5月20日付薬食安発0520第1号・薬食機発0520第4号厚生労働省医薬食品局

安全対策課長・審査管理課医療機器審査管理室長連名通知「磁気共鳴画像診断装置に係る使用上の注意の改訂について」

<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T130522I0110.pdf>

# 3

## 重要な副作用等に関する情報

平成25年6月4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 インターフェロン ベータ（リバビリンとの併用の用法を有する製剤）及びリバビリン（カプセル剤）

#### ① インターフェロン ベータ

販売名（会社名）	フェロン注射用100万，同注射用300万，同注射用600万（東レ）
薬効分類等	その他の生物学的製剤
効能又は効果	1. 膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫 2. 皮膚悪性黒色腫 3. HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 4. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 5. リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) 血中HCV-RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 6. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副作用)] (リバビリンとの 併用の場合)	<u>敗血症</u> ：易感染性となり，敗血症があらわれることがあるので，患者の全身状態を十分に観察し，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。
	<u>網膜症</u> ：網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底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するなど，適切な処置を行うこと。また，視力低下，視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

〈参 考〉	直近約3年間（平成22年4月1日～平成25年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの） ・敗血症：2例（うち死亡1例） ・網膜症関連症例：4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1,400人（平成24年4月～平成25年3月）（C型慢性肝炎患者）

販売開始：昭和60年9月

## ②リバビリン

販売名（会社名）	レベトールカプセル200mg（MSD）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能又は効果	1. インターフェロン アルファ -2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロン アルファ -2b（遺伝子組換え）又はインターフェロン ベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) 血中HCV RNA量が高値の患者 (2) インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 2. ペグインターフェロン アルファ -2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)]  
(インターフェロン  
ベータとの併用  
の場合)

敗血症：易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、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。

網膜症：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底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するなど、適切な処置を行うこと。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

〈参 考〉

直近約3年間（平成22年4月1日～平成25年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）（インターフェロン ベータとの併用の場合）

- ・敗血症：2例（うち死亡1例）
- ・網膜症関連症例：4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17,000人（平成24年4月～平成25年3月）（レベトールカプセルとして）

販売開始：平成13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	慢性C型肝炎 (うつ病) (骨粗鬆症)	[インターフェ ロン ベータ] 600万IU (連日) 6日間  [リバビリン] 600mg (連日) 6日間	敗血症性ショック, DIC うつ病, 血小板減少があり, 抗ウイルス療法を避けていたが, インターフェ ロン ベータ+リバビリン併用療法の保険認可や, IL-28BSNPsがmajor homoであったことなどを理由として本人と相談の上, 本併用療法を開始 した。  投与開始日 入院。インターフェロン ベータ600万IU/日 (連日), リバビ リン600mg/日 (朝200mg+夕400mg) (連日) にて本併用療 法を開始。発熱が発現。発熱に対し, ロキソプロフェンナト リウム水和物頓用開始 (5日間)。ロキソプロフェンナト リウム水和物の副作用対策として, レバミピド頓用開始 (5日 間)。  投与2日目 食欲不振が発現。発熱は回復。 投与6日目 食欲不振に対し, オメプラゾール, モサプリドクエン酸塩投 (投与中止日) 与開始 (いずれも同日終了)。 夕方, 38℃の発熱があった。 夕食後, インターフェロン ベータ600万IUの点滴静注を開始。 症状観察のために看護師が病室を訪室。JCS III-300, 大 量の嘔吐をしているのを発見。当直医callの上, 血圧 86/40mmHg, 脈拍数114/分, 体温41.4℃を確認。酸素投与, 大量補液開始の上, 頭部~胸部~腹部CT (単純) を施行。 腸管壁の全域にわたる浮腫, 胆嚢壁の浮腫を認めた。水様便 多量。 カテコラミン (ドパミン塩酸塩 5 mL/分) を開始, O <sub>2</sub> リザー バマスク12LにてSpO <sub>2</sub> は99%, 対光反応あり。JCS III-300の ままであった。 ICU入室。 循環血漿量確保のため, 人血清アルブミン1,750mL投与。気 管内挿管, 人工呼吸器管理を開始。血圧確保のため, ドパミ ン塩酸塩10mL/hr, ノルアドレナリン 8 mL/hr開始。 38~41.4℃の発熱, 血圧低下, 頻脈から敗血症性ショック と診断。敗血症性ショックのため, 本併用療法を中止。 血小板数3.0万/mm <sup>3</sup> は, 敗血症に起因するDICによる血小板 減少と考えられた。プロカルシトニン2~10ng/mLは, 感 染による変化が強く疑われた。血液培養結果は, グラム陰性 桿菌 (+) ( <i>Enterobacteriaceae</i> (腸内細菌科), 敗血症の原 因細菌と考えられる), 尿培養結果はグラム陽性球菌 (+), グラム陽性桿菌 (+), グラム陰性桿菌 (+) (コンタミネーショ ンは否定できず) であった。  中止1日後 DICが発現。血中FDP 528.0 μg/dL, D-ダイマー定量306.0 ng/mL。 持続的血液濾過透析 (CHDF), 血漿交換 (PE) 等施行した が回復せず, 中止3日後に死亡。死因は多臓器不全。剖検所 見では, F2~F3相当の肝肉眼所見, びまん性の消化管粘膜 出血。

### 臨床検査値

	投与開始日 (本併用療法 開始前)	投与4日目	投与6日目		中止1日後	中止2日後
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.7	1.4	—	0.9	0.7
クレアチニン (mg/dL)	0.76	0.79	1.32	—	2.39	2.53
血糖 (mg/dL)	106	86	144	—	21	175
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	5,000	2,600	4,200	—	5,600	4,100
好中球 (%)	43.3	45.9	—	—	48.0	41.0
好酸球 (%)	1.8	1.2	—	—	0.0	0.0
好塩基球 (%)	0.2	0.0	—	—	0.5	0.0
リンパ球 (%)	45.6	37.1	—	—	25.5	40.0
単球 (%)	9.1	15.8	—	—	5.0	6.0
血小板数 (万/mm <sup>3</sup> )	8.7	5.8	3.0	—	1.2	1.4
PT (秒)	—	—	—	14.2	—	47.0
PT-INR	—	—	—	1.45	—	4.52
PT (%)	—	—	—	57.1	—	12.7
PT (対照)	—	—	—	9.6	9.6	9.6
APTT (秒)	—	—	—	88.8	—	—
APTT (対照)	—	—	—	34.0	34.0	—
プロカルシトニン (ng/mL)	—	—	—	2～10	—	—
フィブリノーゲン (mg/dL)	—	—	—	129	—	—
血中FDP (μg/mL)	—	—	—	111.4	528.0	59.2
D-ダイマー定量 (ng/mL)	—	—	—	80.5	306.0	23.1

併用薬：ウルソデオキシコール酸，フルニトラゼパム，バルプロ酸ナトリウム，ラメルテオン，ラロキシフェン塩酸塩，エスゾピクロン

## 2 カルボプラチン

販売名（会社名）	パラプラチン注射液50mg，同注射液150mg，同注射液450mg（プリストル・マイヤーズ）他
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	○頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌 ○以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユースティング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)] 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）  
があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚  
障害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〉 直近約3年間（平成22年4月1日～平成25年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定で  
きないもの）  
・白質脳症関連症例：5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12,000人（平成24年1月～平成24年12月）  
販売開始：平成2年5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	男 60代	肺扁平上皮癌 第3期  (間質性肺疾患、 高血圧、 胃食道逆流性 疾患)	750mg×1 3コース	可逆性後白質脳症症候群 間質性肺炎の合併がありカルボプラチン+パクリタキセルによる化学療法を3コース施行した。  投与開始日 3コース目施行 投与22日後 頭重感出現。 投与25日後 37.7℃の発熱あり、受診。右口角下垂を認めた。脳MRIで両側前頭葉がT2強調画像およびFLAIR画像で高信号あり、入院。脳浮腫対策に濃グリセリン・果糖およびベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、高血圧治療にニカルジピンの静注を開始。  投与28日後 脳MRI (Gd造影)を行ったところ、脳転移ではなく、白質脳症が疑われた。  投与31日後 腰椎穿刺施行。髄液性状は著変なし。 投与38日後 右口角下垂軽減。 投与39日後 脳MRI再検し、異常信号の範囲は縮小。 投与44日後 右口角下垂軽度、残存するが退院。 投与約6ヵ月後 脳MRIで、異常信号はほぼ消失。 投与約14ヵ月後 脳MRIで、異常信号はほぼ消失。右口角下垂改善。

臨床検査値

検査項目名 (単位)	投与 開始日	投与 21日後	投与 25日後	投与 30日後	投与 84日後	
体温 (℃)	—	37.6	—	—	—	
脈拍 (/分)	—	89	—	—	—	
血圧 SBP (mmHg)	—	150	—	—	—	
血圧 DBP (mmHg)	—	94	—	—	—	
赤血球数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	448	226	236	249	360	
ヘモグロビン量 (g/dL)	14.3	7.3	7.3	8.1	12.5	
白血球数 (/ $\text{mm}^3$ )	9,400	5,000	6,400	7,200	6,100	
白血球 分画 (%)	好中球	68.8	57.0	75.5	65.0	46.5
	好酸球	2.9	0	0.5	0	2.5
	好塩基球	0.2	1.0	0	0	0.2
	単球	4.8	10.0	4.4	11.0	6.6
	リンパ球	23.3	32.0	19.6	24.0	44.2
血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	22.9	4.0	9.8	40.7	17.7	
AST (GOT) (IU/L)	21	18	18	16	19	
ALT (GPT) (IU/L)	22	17	16	17	15	
Al-P (IU/L)	368	379	370	303	320	
γ-GTP (IU/L)	75	50	54	58	44	
LDH (IU/L)	236	178	200	184	177	
総ビリルビン (mg/dL)	0.30	0.43	0.53	0.48	0.48	
BUN (mg/dL)	15	18	12	20	19	
血清クレアチニン (mg/dL)	0.60	0.88	0.89	0.84	0.78	
血糖値 (mg/dL)	118	129	148	86	118	
K (mEq/L)	5.2	4.4	4.0	9.4	9.5	
Na (mEq/L)	139	139	132	135	141	
Ca (mEq/L)	10.8	9.1	9.3	9.4	9.5	
アルブミン (g/dL)	4.2	3.9	—	3.7	4.3	

併用被疑薬：パクリタキセル注  
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム錠、アセトアミノフェン錠

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	女 50代	子宮体癌, 卵 巣癌  (子宮摘出, 両側付属器摘 出)	700mg×1 1コース	可逆性後白質脳症症候群  投与開始日 TC療法初回施行。 投与10日後 退院。 投与12日後 午後, 自宅でけいれんし, 家族とともに救急車で来院。来院時血圧135/70mmHg, 頭部CT施行後に再度けいれん。抱水クロラール坐剤(250mg)挿肛し, 酸素投与。血圧200/100mmHgのためニカルジピン塩酸塩1mg静注し, 同日, 頭部MRIを施行した。放射線科医師より, 可逆性後白質脳症(PRES)疑と連絡あり。降圧とけいれん予防, くも膜下出血(SAH)へ移行することがあるため, SAHに準じた治療を行った。  投与13日後 意識清明。嘔吐・けいれんなし。 投与15日後 バルプロ酸ナトリウム内服。 投与29日後 抱水クロラール坐剤終了。 投与46日後 バルプロ酸ナトリウム内服と降圧剤内服併用しながら, TC療法2クール目施行。  <頭部MRI> 投与12日後 両側後頭葉~頭頂葉, 両側放射冠, 両側半卵円後ろよりにT2強調画像およびFLAIR画像高信号認め, PRES疑い。 投与19日後 前回頭部MRIで指摘されたT2強調画像およびFLAIR画像高信号は, 大部分軽減。(PRESの経過として矛盾しない)左後頭葉の線状病変を認め, T1強調画像でも低信号であるため, 残存する可能性を考えられる状態。	

臨床検査値

検査項目名(単位)	投与 2日前	投与 開始日	投与 5日後	投与 12日後	投与 15日後	投与 17日後	
体温 (°C)	36.5	—	36.6	38.2	—	—	
脈拍 (/分)	77	—	75	110	—	—	
血圧 SBP (mmHg)	133	—	145	200	—	—	
血圧 DBP (mmHg)	77	—	91	110	—	—	
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	3.61	—	3.98	3.93	3.33	3.50	
ヘモグロビン量 (g/dL)	11.4	—	12.3	12.2	10.5	10.7	
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	4,700	—	3,900	4,800	2,000	7,500	
白血球 分画 (%)	好中球	66.9	—	78.7	80.6	39.1	82.7
	好酸球	2.5	—	2.9	0.1	2.5	0.5
	好塩基球	0.3	—	0.1	1.7	0.9	0.2
	単球	10.1	—	0.9	9.0	17.4	5.5
	リンパ球	20.2	—	17.4	8.6	40.1	11.1
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	16.7	—	14.5	9.1	7.3	10.7	
PT (%)	—	—	—	96.1	—	—	
FDP (μg/mL)	—	—	—	11.4	—	—	
Dダイマー (ng/mL)	—	—	—	4.3	—	—	
AST (GOT) (IU/L)	17	—	51	20	—	—	
ALT (GPT) (IU/L)	12	—	34	19	—	—	
血糖値 (mg/dL)	—	—	—	136	—	—	
BUN (mg/dL)	4.5	—	8.5	6.2	—	—	
血清クレアチニン (mg/dL)	0.4	—	0.3	0.3	—	—	
K (mEq/L)	4.9	—	3.9	3.8	—	—	
Na (mEq/L)	140	—	136	137	—	—	
尿量 (mL/24hr)	1,600	—	—	—	3,000	1,650	

併用被疑薬：パクリタキセル注

### 3 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

販売名（会社名）	①ティーエスワン配合カプセルT20, 同カプセルT25, 同顆粒T20, 同顆粒T25, 同OD錠T20, 同OD錠T25（大鵬薬品工業） ②エスエーワン配合カプセルT20, 同カプセルT25（沢井製薬）, エヌケーエスワン配合カプセルT20, 同カプセルT25（日本化薬）
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能又は効果	①胃癌, 結腸・直腸癌, 頭頸部癌, 非小細胞肺癌, 手術不能又は再発乳癌, 膀胱癌, 胆道癌 ②胃痛

#### 《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）] 劇症肝炎等の重篤な肝障害：劇症肝炎等の重篤な肝障害（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、定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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年間（平成22年4月1日～平成25年4月10日）の副作用報告（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による肝炎関連症例：5例（うち死亡1例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：①約134,000人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成11年3月（カプセル）

平成21年6月（顆粒剤）

平成25年6月（OD錠）



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	下顎歯肉癌  (B型肝炎ウィルスキャリア、関節リウマチ、解離性大動脈瘤)	80mg 40日間  ↓ 40mg 7日間 (2週投与1週休薬)	肝機能障害 投与7日前 投与6日前 投与開始日 投与41日後  投与47日後 (投与中止日)  中止1日後  中止2日後	オキシコドン塩酸塩水和物(10mg×2/日)投与開始。 T-Bil:0.4, AST:17, ALT:13, HBs-Ag:28.92。 下顎歯肉癌に対し本剤(80mg/日)投与開始。 外来受診。T-Bil:2.2, AST:249, ALT:221。採血で肝機能異常があるため本剤減量(40mg/日)。グリチルリチン酸・グリシン・L-システイン塩酸塩配合剤(40mL/日)、ウルソデオキシコール酸(900mg/日)投与開始。 さらに肝機能障害と黄疸進行。倦怠感も強く即入院。本剤、オキシコドン塩酸塩水和物投与中止。肝不全用アミノ酸製剤(500mL/日)投与開始。 朝は特に著変なし。T-Bil:7.5, AST:302, ALT:220, NH <sub>3</sub> :152と上昇。HBV(TaqMan):8.4log copy/mL, PT:33%。ラクツロース(30mL/日)投与。午後より多少傾眠傾向出現。徐々に意識レベル低下。 朝, JCS:300。SaO <sub>2</sub> :70台と低下し, 酸素投与開始。T-Bil:8.5, AST:442, ALT:243, NH <sub>3</sub> :114。血圧低下したためドパミン塩酸塩投与開始。徐々に呼吸状態悪化。 深夜, 死亡(死因:肝不全, 剖検:無)。

臨床検査値

	投与 6日前	投与 20日後	投与 41日後	中止 1日後	中止 2日後
HBsAg (抗原)	28.92	—	—	—	—
HBV-DNA (TaqMan) (log copy/mL)	—	—	—	8.4	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	1	2.2	7.5	8.5
GOT (AST) (IU/L)	17	31	249	302	442
GPT (ALT) (IU/L)	13	31	221	220	243
アルブミン (g/dL)	3.2	3.9	3.4	2.5	2.2
コリンエステラーゼ (IU/L)	190	161	92	55	49
CRP (mg/dL)	—	0.123	0.432	2.115	2.885
白血球 (/mm <sup>3</sup> )	4,140	3,230	3,730	2,160	3,860
好中球 (%)	65.2	76.9	85.8	75.7	69.7
リンパ球 (%)	24	14	6.2	14	16.8
好酸球 (%)	0.4	0.3	0.5	1.7	0.4
プロトロンビン時間 (%)	102	—	—	33	—
PT (INR)	0.99	—	—	2.11	—
APTT (Sec)	36.1	—	—	86.7	—
フィブリノーゲン (mg/dL)	—	—	—	98	—
アンチトロンビンIII (%)	—	—	—	34	—
TTT (U)	—	—	—	—	6.7
ZTT (U)	—	—	—	—	7
NH <sub>3</sub> (μmol/L)	—	—	—	152	114

併用薬: オキシコドン塩酸塩水和物, センノシド, 酸化マグネシウム, ブシラミン

## 4 トルバプタン

販売名（会社名）	サムスカ錠7.5mg, 同錠15mg（大塚製薬）
薬効分類等	利尿剤
効能又は効果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、 <u>心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがある</u> ので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。
[副作用（重大な副作用）]	<u>ショック、アナフィラキシー</u> ：ショック、アナフィラキシー（全身発赤、血圧低下、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。 <u>過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍</u> ：過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍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し、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉	直近約2年4ヵ月間（販売開始～平成25年4月4日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの） <ul style="list-style-type: none"> <li>・不整脈関連症例：12例（うち死亡4例）</li> <li>・ショック、アナフィラキシー関連症例：5例（うち死亡2例）</li> <li>・血圧低下関連症例：15例（うち死亡3例）</li> </ul> 企業が推計したおおよその年間使用者数：約39,000人（平成24年1月1日～平成24年12月31日） 販売開始：平成22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	男 50代	体液貯留 (うっ血性心不全) (心臓弁膜疾患) (ファロー四徴) (低カリウム血症) (不眠症) (貧血) (肝臓うっ血)	15mg 3日間	<b>血圧低下、心室性頻脈</b> 投与1日前 入院患者。 投与開始日 収縮期血圧：85mmHg 体液貯留を認めた。本剤15mg/日投与開始(今回初めて投与)。多尿が発現。 投与2日目 口渇が発現。5000mL/日前後の尿排泄あり。本剤内服以前よりフロセミド、スピロラクトン、アゾセミド内服併用していた。尿量過剰により徐々に血圧低下認め、一時収縮期血圧60mmHg台まで低下あり。収縮期血圧：88mmHg 投与3日目 (投与中止日) 血圧低下、非持続性心室頻拍が発現。非持続性心室頻拍の症状は軽度の動悸のみだった。収縮期血圧：79mmHg。本剤投与中止。開始液（2）1000mL/日、リドカイン投与開始。口渇は軽快。 その他の利尿薬も内服中止した。輸液負荷、ドブタミン塩酸塩投与開始。 中止1日後 非持続性心室頻拍は軽快。リドカイン投与終了。 中止2日後 ノルアドレナリン投与開始。徐々に血圧上昇。開始液（2）500mL/日に減量。 中止3日後 ノルアドレナリン投与終了。 中止4日後 開始液（2）投与終了。 中止5日後 収縮期血圧110mmHg台まで上昇した。血圧低下、多尿は軽快。

併用薬：アゾセミド，フロセミド，スピロラクトン，塩化カリウム，カルベジロール，ラベプラゾールナトリウム，デノパミン，エチゾラム，プロチゾラム，トラセミド，ジゴキシン，ドブタミン塩酸塩，リン酸チアミンジスルフィド・B 6・B12，ワルファリンカリウム，タムスロシン塩酸塩

#### 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	女 80代	慢性心不全 (僧帽弁置換) (慢性腎不全) (低ナトリウム血症) (高血圧) (胃炎) (糖尿病) (鉄欠乏性貧血) (便秘)	3.75mg 1日	アナフィラキシーショック 投与開始日 本剤3.75mg/日投与開始。開始8時間後から全身の掻痒感に (投与中止日) 続き、全身発赤、呼吸困難 (SpO <sub>2</sub> :80%台)、収縮期血圧低下 (SBP:120台が70台へ) を認めた。血圧低下 プレシヨック状態 (アナフィラキシー)、全身発疹が発現。ただちに酸素投与、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム500mg静注施行 (当日投与のみ)。ステロイド投与により一時的改善するも全身発赤再燃 (血圧は維持された)。プレドニゾン5mg2錠内服開始。本剤投与中止。血圧低下 プレシヨック状態 (アナフィラキシー) は回復。 中止1日後 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム250mg静注 (当日投与のみ)、症状改善。 中止3日後 全身発疹は軽快。 中止4日後 プレドニゾン内服終了。	
併用薬：カルペリチド (遺伝子組換え)、ドブタミン塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、カルベジロール、バルサルタン、エプレレノン、オメプラゾールナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、シタグリプチンリン酸塩水和物、センノシド、ゾピクロン					

## 5 パロキセチン塩酸塩水和物

販売名 (会社名)	① パキシル錠5mg, 同錠10mg, 同錠20mg (グラクソ・スミスクライン) ② パキシルCR錠12.5mg, 同CR錠25mg (グラクソ・スミスクライン) ③ パロキセチン錠5mg「トーワ」、同錠10mg「トーワ」、同錠20mg「トーワ」、同OD錠10mg「トーワ」、同OD錠20mg「トーワ」(東和薬品) 他
薬効分類等	精神神経用剤
効能又は効果	① うつ病・うつ状態, パニック障害, 強迫性障害, 社会不安障害 ② うつ病・うつ状態 ③ うつ病・うつ状態, パニック障害, 強迫性障害

#### 《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。

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、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2年10ヵ月間（平成22年4月1日～平成25年2月11日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）

- ・横紋筋融解症関連症例：4例（うち死亡0例）
- ・汎血球減少関連症例：4例（うち死亡0例）
- ・無顆粒球症，白血球減少関連症例：1例（うち死亡0例）
- ・血小板減少関連症例：4例（うち死亡1例）

企業が推計したおおよその年間使用者数：①②約970,000人（平成24年3月から平成25年2月）

販売開始：平成22年9月（5mg錠）

平成22年11月（10mg錠，20mg錠）

平成24年6月（CR錠）

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 20代	社会不安障害 抑うつ状態	20mg 30日間  30mg 3日間  20mg 3日間	<p><b>横紋筋融解症，強直間代性痙攣</b></p> <p>投与開始日 意欲減退，中途覚醒，希死念慮を主訴に来院。 投与開始15日目 再診。症状改善なくクエチアピソマル酸塩を追加。 投与開始30日目 症状に改善なく，立ちくらみがあり倒れてしまった。クエチアピソマル酸塩の副作用と考え中止。本剤を20mgから30mgへ増量。  投与開始34日目 調子がよくないとの事で，予約外受診。突然気を失うことがあった。筋肉痛あり。体温38.3度。悪性症候群，横紋筋融解症疑い，本剤漸減中止を計画。当日より本剤30mgを20mgへ減量。  投与開始36日目 (投与中止日) 採血上CK18447と高値であり本剤20mgを中止。他院受診。 投与中止1日後 薬剤を全て中止，輸血。 投与中止3日後 強直間代性痙攣発現，同日回復。 投与中止6日後 症状改善，採血上改善傾向で退院。 横紋筋融解症回復。</p>

臨床検査値

検査項目名		施設 下限値	施設 上限値	投与 34日目	投与36日目 (投与中止日)
AST	(IU/L)	—	—	102	607
ALT	(IU/L)	—	—	22	96
CK	(IU/L)	—	—	18,447	114,300
WBC	(/μL)	—	—	10,700	5,000
血中ミオグロビン	(mg/mL)	—	—	2,551	—

併用薬：クエチアピソマル酸塩，エチゾラム，トラゾドン塩酸塩

## 6 レベチラセタム

販売名（会社名）	イーケプラ錠250mg, 同錠500mg（ユーシービージャパン）
薬効分類等	抗てんかん剤
効能又は効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

[副作用（重大な副作用）] **攻撃性、自殺企図**：易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約2年10ヵ月間（販売開始～平成25年4月16日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）

・攻撃性、自殺企図関連症例：40例（うち死亡3例）

企業が推計したおおよその使用者数：約51,332人（平成11年11月から平成24年11月）

販売開始：平成22年9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 30代	てんかん (なし)	1,000mg 25日間	<p><b>自殺既遂</b> 小学生の頃、症候性てんかん発症。</p> <p>投与1日前 投与開始日 投与3日目 投与14日目</p> <p>けいれん発作により入院。てんかん発作が頻発していた。ゾニサミド、クロバザムに加え本剤1,000mg投与。退院。</p> <p>受診時、少しねむけが強いとの訴えあり。また、本剤投与5日目に1回発作があったとのことから、ゾニサミドを減量する。</p> <p>投与25日目 患者が自殺した。 患者は本剤内服後より、いらいらしたり、話し方が攻撃的になったとのこと。言葉が非常に攻撃的で異常なくらいだった。自殺をする要因は見当たらなかった。</p>
併用薬：ゾニサミド、クロバザム				

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	女 40代	てんかん (なし)	投与量不明 投与期間不明  500mg 5日間	自殺企図 10歳代から、けいれん（てんかん）で通院していた。 本剤投与開始 開始時期不明。 事象発現の2ヵ月前に一旦本剤の投与を中止しガバペンチンに切り替えた。 約1ヵ月後、ガバペンチンの投与を中止し、本剤500mgの投与再開したところ、明らかに精神的に変調をきたし、易興奮性、幻覚、無意味に笑うなど、陽性症状が前面に出ていた。興奮状態が続き、収拾がつかなくなったため、同日、救急搬送された。その際、興奮が強く、半ばパニック状態であった。また、突然立ち上がり叫びだしたり、感情失禁などが散見された。頭部CT及び脳波検査で特異的所見なし。 投与再開4日後 朝、自宅のベランダから飛び降りた。 投与再開日より自殺企図まで易興奮性はほぼ不変であった。精神的変調の既往は認めていない。	
併用薬：ゾニサミド、カルバマゼピン					

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	
3	男 70代	複雑部分発作 (認知症)	250mg 16日間  500mg 29日間	自殺企図 投与開始日 フェニトイン、カルバマゼピン、ジアゼパムに加え本剤250mg投与。 投与17日目 本剤500mgに増量。 投与32日目の頃 「体が痛い」という訴えあり。痛みは本剤投与1ヵ月後に、全体的に様子がそわそわとおかしくなった頃からみられた。ベルトを天井のほりにかけて首をつろうとしているところを発見し、すんでのところでは止め、事なきを得た。その後もひもを首にかける行動あり。 投与46日目 そわそわして落ち着かず、焦燥感もあるように見え、様子が普段と全く違うため、本剤投与中止。 その結果、すみやかに行動面、情動面の改善が見られ、元のおだやかな状態に戻った。 中止6日後 自殺企図・体の痛み・焦燥感は回復。	
併用薬：フェニトイン、カルバマゼピン、ジアゼパム					

# 4

## 使用上の注意の改訂について (その247)

平成25年6月4日及び同年6月14日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「3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 <解熱鎮痛消炎剤> ロキソプロフェンナトリウム水和物（経口剤）

- [販売名] ロキソニン錠60mg, 同細粒10%（第一三共）, ロキソプロフェンナトリウム内服液60mg「日医工」（日医工）他
- [副作用  
(重大な副作用)] 無顆粒球症, 溶血性貧血, 白血球減少, 血小板減少:無顆粒球症, 溶血性貧血, 白血球減少, 血小板減少があらわれることがあるので, 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直ちに投与を中止し, 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。

### 2 <解毒剤> スガマデクスナトリウム

- [販売名] ブリディオ静注200mg, 同静注500mg (MSD)
- [副作用  
(重大な副作用)] 心停止, 高度徐脈:本剤投与後数分以内に心停止, 高度徐脈があらわれることがある。循環動態の観察を十分に行い, 異常が認められた場合には抗コリン剤 (アトロピン等) を投与するなど適切な処置を行うこと。

### 3 <代謝拮抗剤> ネアラビン

- [販売名] アラノンジー静注用250mg (グラクソ・スミスクライン)
- [副作用  
(重大な副作用)] 劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸:劇症肝炎, AST (GOT), ALT (GPT) 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, 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, 休薬期間の延長又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

---

## 4 一般用医薬品 ロキソプロフェンナトリウム水和物（経口剤）

- [販売名] ロキソニンS（第一三共ヘルスケア）
- [相談すること] 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、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。
- まれに下記の重篤な症状が起こることがある。その場合は直ちに医師の診療を受けること。
- 横紋筋融解症：手足・肩・腰等の筋肉が痛む、手足がしびれる、力が入らない、こわばる、全身がだるい、赤褐色尿等があらわれる。

---

## 5 ワクチン類 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギン ウワバ細胞由来）及び組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子 ワクチン（酵母由来）

- [販売名] サーバリックス（グラクソ・スミスクライン）、ガーダシル（MSD）
- [副作用  
(重大な副作用)] 発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。



# 5

## 市販直後調査の 対象品目一覧

(平成25年7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
オキシブチニン塩酸塩 ネオキシテープ73.5mg	久光製薬(株)	平成25年6月27日
クロファラビン エボルトラ点滴静注20mg	ジェンザイム・ジャパン (株)	平成25年6月21日
リドカイン ペンレステープ18mg <sup>*1</sup>	日東電工(株)	平成25年6月14日
タクロリムス水和物 プログラフカプセル0.5mg, 同カプセル1mg <sup>*2</sup>	アステラス製薬(株)	平成25年6月14日
ベバシズマブ(遺伝子組換え) アバスチン点滴静注用100mg / 4mL, 同点滴静注用400mg / 16mL <sup>*3</sup>	中外製薬(株)	平成25年6月14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 <sup>*4</sup>	日本新薬(株)	平成25年6月14日
アリピプラゾール エビリファイ錠3mg, 同錠6mg, 同錠12mg, 同OD錠3mg, 同OD錠6mg, 同OD錠12mg, 同散1%, 同内用液0.1% <sup>*5</sup>	大塚製薬(株)	平成25年6月14日
デクスメデトミジン塩酸塩 ①プレセデックス静注液200 $\mu$ g「ホスピーラ」 <sup>*6</sup> ②プレセデックス静注液200 $\mu$ g「マルイシ」 <sup>*6</sup>	①ホスピーラ・ジャパン(株) ②丸石製薬(株)	平成25年6月14日
デノスマブ(遺伝子組換え) プラリア皮下注60mgシリンジ	第一三共(株)	平成25年6月11日
アコチアミド塩酸塩水和物 アコファイド錠100mg	ゼリア新薬工業(株)	平成25年6月6日
レベチラセタム イーケプラ錠250mg, 同錠500mg <sup>*7</sup>	ユーシービー・ジャパン (株)	平成25年5月31日
イストラデフィリン20mg ノウリアスト錠20mg	協和発酵キリン(株)	平成25年5月30日
ルフィナミド イノベロン錠100mg, 同錠200mg	エーザイ(株)	平成25年5月29日
アカンプロサートカルシウム レグテクト錠333mg	日本新薬(株)	平成25年5月27日

オファツムマブ（遺伝子組換え） ----- アーゼラ点滴静注液100mg, 同点滴静注液1000mg	グラクソ・スミスクライ ン（株）	平成25年5月24日
トシリズマブ（遺伝子組換え） ----- アクテムラ皮下注162mgシリンジ, 同皮下注162mgオートインジェクター	中外製薬（株）	平成25年5月24日
エキセナチド ----- ビデュリオン皮下注用2mg	アストラゼネカ（株）	平成25年5月16日
エルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタビン・ テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 ----- スタリビルド配合錠	日本たばこ産業（株）	平成25年5月14日
パロモマイシン硫酸塩 ----- アメパロモカプセル250mg	ファイザー（株）	平成25年4月12日
B型ボツリヌス毒素 ----- ナーブロック筋注2500単位	エーザイ（株）	平成25年3月27日
デスマプレシン酢酸塩水和物 ----- ミニリンメルトOD錠60 $\mu$ g <sup>*8</sup>	フェリング・ファーマ （株）	平成25年3月25日
レゴラフェニブ水和物 ----- スチバーガ錠40mg	バイエル薬品（株）	平成25年3月25日
メサドン塩酸塩 ----- メサベイン錠5mg, 同錠10mg	帝國製薬（株）	平成25年3月25日
フェソテロジンフマル酸塩 ----- トビエース錠4mg, 同錠8mg	ファイザー（株）	平成25年3月15日
セルトリズマブ ベゴル（遺伝子組換え） ----- シムジア皮下注200mgシリンジ	ユーシービージャパン （株）	平成25年3月8日
インスリン デグルデク（遺伝子組換え） ----- トレシーバ注フレックスタッチ, 同注ペンフィル	ノボ ノルディスク ファ ーマ（株）	平成25年3月7日
リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナト リウム ----- ホスリボン配合顆粒 <sup>*9</sup>	ゼリア新薬工業（株）	平成25年3月4日
フェキソフェナジン塩酸塩・塩酸プソイドエフェドリン ----- ディレグラ配合錠	サノフィ（株）	平成25年2月28日
リセドロン酸ナトリウム水和物 ----- ベネット錠75mg	武田薬品工業（株）	平成25年2月28日
リセドロン酸ナトリウム水和物 ----- アクトネル錠75mg	味の素製薬（株）	平成25年2月28日
ロチゴチン ----- ニュープロパッチ2.25mg, 同パッチ4.5mg, 同パッチ9mg, 同パッチ13.5mg	大塚製薬（株）	平成25年2月26日
レボカルニチン ----- エルカルチンFF内用液10%, 同静注1000mg	大塚製薬（株）	平成25年2月26日
アピキサバン ----- エリキューズ錠2.5mg, 同錠5mg	ブリistol・マイヤーズ （株）	平成25年2月26日
アトバコン・プログアニル塩酸塩 ----- マラロン配合錠	グラクソ・スミスクライ ン（株）	平成25年2月22日
テトラペナジン ----- コレアジン錠12.5mg	アルフレッサファーマ （株）	平成25年2月22日

ファミシクロビル ファミビル錠250mg <sup>*10</sup>	旭化成ファーマ（株）	平成25年2月21日
フェニル酪酸ナトリウム ブフェニール錠500mg, 同顆粒94%	(株) オーファンパシフィック	平成25年1月17日
ランレオチド酢酸塩 ソマチユリン皮下注60mg, 同皮下注90mg, 同皮下注120mg	帝人ファーマ（株）	平成25年1月17日
オメガ-3脂肪酸エチル ロトリガ粒状カプセル2g	武田薬品工業（株）	平成25年1月10日
カルムスチン ギリアデル脳内留置用剤7.7mg	ノーベルファーマ（株）	平成25年1月9日
トブラマイシン トービー吸入液300mg	ノバルティスファーマ（株）	平成25年1月9日
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルトOD錠120 $\mu$ g, 同OD錠240 $\mu$ g <sup>*11</sup>	フェリング・ファーマ（株）	平成24年12月21日

- \* 1：効能追加された「皮膚レーザー照射療法時の疼痛緩和」
- \* 2：効能追加された「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎」
- \* 3：効能追加された「悪性神経膠腫」
- \* 4：効能追加された「非オピノイド鎮痛剤で治療困難な慢性疼痛における鎮痛」
- \* 5：効能追加された「うつ病・うつ状態の補助療法」
- \* 6：効能追加された「局所麻酔下における非挿管での手術及び処置時の鎮静」
- \* 7：用法追加された「小児」
- \* 8：効能追加された「中枢性尿崩症」
- \* 9：効能追加された「低リン血症」
- \* 10：効能追加された「単純疱疹」
- \* 11：効能追加された「中枢性尿崩症」

〈医薬品・医療機器等安全性情報No.302の正誤表〉

ページ	2
誤	イグラモチドとワルファリンの相互作用により肺胞出血を発現し、
正	イグラチモドとワルファリンの相互作用により肺胞出血を発現し、