

2

重要な副作用等に関する情報

平成30年1月11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します。

① テリパラチド（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	①フォルテオ皮下注キット600 μ g（日本イーライリリー株式会社）
薬効分類等	甲状腺、副甲状腺ホルモン剤
効能又は効果	①骨折の危険性の高い骨粗鬆症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本
的注意]

本剤投与直後から数時間後にかけて、ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失、痙攣、転倒があらわれることがある。投与開始後数ヵ月以上を経て初めて発現することもあるので、本剤投与時には以下の点に留意するよう患者に指導すること。

1) 投与後30分程度はできる限り安静にすること。

2) 投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になること。

[副作用
(重大な副作用)]

アナフィラキシー：アナフィラキシー（呼吸困難、血圧低下、発疹等）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。

ショック、意識消失：ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがあり、心停止、呼吸停止を来した症例も報告されている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の投与中止を考慮すること。

[参 考]

直近約1年7ヶ月（平成28年4月～平成29年11月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

心停止、呼吸停止関連症例 ①0例

意識消失関連症例 ①5例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：①約44万人

販売開始：①平成22年10月

② テリパラチド酢酸塩（皮下注用）

販売名（会社名）	②テリボン皮下注用56.5μg（旭化成ファーマ株式会社）
薬効分類等	甲状腺，副甲状腺ホルモン剤
効能又は効果	②骨折の危険性の高い骨粗鬆症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

本剤投与直後から数時間後にかけて、ショック，一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失，痙攣，転倒があらわれることがある。投与開始後数ヵ月以上を経て初めて発現することもあるので，本剤投与時には以下の点に留意すること。

- 1) 投与後30分程度はできる限り患者の状態を観察すること。特に，外来患者に投与した場合には，安全を確認して帰宅させることが望ましい。
- 2) 投与後に血圧低下，めまい，立ちくらみ，動悸，気分不良，悪心，顔面蒼白，冷汗等が生じた場合には，症状がおさまるまで座るか横になるように患者に指導すること。

[副作用（重大な副作用）]

アナフィラキシー：アナフィラキシーを起こすことがあるので，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。

ショック，意識消失：ショック，一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがあり，心停止，呼吸停止を来した症例も報告されている。異常が認められた場合には，適切な処置を行い，次回以降の投与中止を考慮すること。

〈参 考〉

直近約1年7ヶ月（平成28年4月～平成29年11月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

心停止，呼吸停止関連症例 ②2例（うち死亡0例）

意識消失関連症例 ②35例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：②約8万人

販売開始：②平成23年11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 80代	骨粗鬆症 (脊椎圧迫骨折)	56.5 μ g 1回/週 7回 ↓ 中止	<p>血圧低下, 心肺停止</p> <p>投与開始日 本剤56.5μg\times1/週の投与開始。 本剤投与約30分後, 血圧は105/-mmHgから77/46mmHgと血圧低下が認められた。 本剤投与1時間後, 血圧は100/-mmHgとなり, 回復, 帰宅。</p> <p>投与開始7日後 本剤2回目投与。血圧は投与後139/-mmHg。本剤投与10分後, 血圧は100/-mmHg。 本剤投与30分後, 気分良好となり帰宅。</p> <p>投与開始14日後 本剤3回目投与。血圧は投与後103/-mmHg。本剤投与30分後, 血圧は81/-mmHg。 本剤投与1時間半後, 血圧は92/-mmHg。 本剤投与2時間後, 帰宅。</p> <p>投与開始21日後 本剤4回目投与。血圧は投与後122/-mmHg。本剤投与30分後, 血圧は118/-mmHgとなり帰宅。</p> <p>投与開始26日後 本剤5回目投与。血圧は投与後123/-mmHg。本剤投与30分後, ふらつきなく帰宅。</p> <p>投与開始32日後 本剤6回目投与。血圧は投与後121/-mmHg。本剤投与25分後, 血圧は100/-mmHg。 本剤投与1時間後, 帰宅。</p> <p>投与開始39日後 頭痛の訴えあり。本剤投与せず。 投与開始47日後 投与前の血圧は125/-mmHg。 (投与中止日) 頭痛は軽快しており, 本剤7回目投与。 血圧は101/51mmHg, 脈拍は81/min。 本剤投与30分後, 血圧は101/-mmHg。 本剤投与約70分後, 院内にて力が入りにくくなり倒れこみ, 心肺停止 (ER時), 死戦期呼吸, 冷汗発現。 本剤投与78分後, 頸動脈ふれず心肺蘇生開始。蘇生。 本剤投与82分後, 心肺蘇生により自己心拍再開, 意識レベルJCS I-2, 血圧は149/79mmHg, 脈拍95/min, SpO2 (動脈血酸素飽和度) 100%となり会話も可能となる。 以後経過観察するも, 血液, 心エコー著変なし。心電図異常なし。</p> <p>中止6日後 経過良好にて退院。本剤投与中止。</p>

臨床検査値

	投与開始日	投与開始日	投与開始日	投与開始7日後	投与開始7日後
	—	約30分後*	1時間後*	投与後	10分後*
収縮期血圧 (mmHg)	105	77	100	139	100
拡張期血圧 (mmHg)	—	46	—	—	—

	投与開始14日後	投与開始14日後	投与開始14日後	投与開始21日後	投与開始21日後	投与開始26日後
	投与後	30分後*	1時間半後*	投与後	30分後*	投与後
収縮期血圧 (mmHg)	103	81	92	122	118	123
拡張期血圧 (mmHg)	—	—	—	—	—	—

	投与開始32日後	投与開始32日後	投与開始47日後	投与開始47日後	投与開始47日後	投与開始47日後
	投与後	25分後*	投与前	—	30分後*	82分後*
収縮期血圧 (mmHg)	121	100	125	101	101	149
拡張期血圧 (mmHg)	—	—	—	51	—	79
脈拍 (/min)	—	—	—	81	—	95
SpO2 (%)	—	—	—	—	—	100

* : 投与からの時間

併用薬 : ロキソプロフェンナトリウム水和物, ランソプラゾール, インドメタシン, シタグリプチンリン酸塩水和物, アスピリン, ロスバスタチンカルシウム, グリメピリド, サルボグレラート塩酸塩, ゴピクロン, メトホルミン塩酸塩

2 エドキサバントシル酸塩水和物

販売名（会社名）	リクシアナ錠15mg, 同錠30mg, 同錠60mg, 同OD錠15mg, 同OD錠30mg, 同OD錠60mg（第一三共株式会社）
薬効分類等	血液凝固阻止剤
効能又は効果	○非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 ○静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）の治療及び再発抑制 ○下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用（重大な副作用）〕 間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑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。

〈参 考〉 直近約3年6ヶ月（平成26年4月～平成29年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

間質性肺疾患関連症例 8例（うち死亡1例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約34万人

販売開始：リクシアナ錠15mg, 同錠30mg：平成23年7月

リクシアナ錠60mg：平成26年12月

リクシアナOD錠15mg, 同OD錠30mg, 同OD錠60mg：平成29年11月

症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (原疾患/合併症/ 既往歴)		経過及び処置	
女 80代	心房細動 (洞結節機能不全, 高血圧, 脂質異常 症, 心臓ペースメー カー挿入)	30mg 34日間	間質性肺疾患 投与開始5ヶ月前 投与開始2日前 投与開始日 投与32日目 投与34日目 (投与中止日) 中止1日後 中止2日後 中止5日後 中止8日後 中止12日後 中止13日後 中止14日後 中止15日後 中止16日後	画像診断にて、両側肺透過性問題なし。すりガラス影なし。心房細動に対してカテーテルアブレーション施行。 アピキサバン2.5mg 2錠×2から、本剤30mg 1錠×1に変更。 採血にて貧血 (Hb 9.8) あり、症状訴えなし。 倦怠感と息切れにて来院。レントゲンで肺に浸潤影あり。間質性肺疾患、肺胞出血の発現を確認。本剤中止。 状態改善せず、意識状態が悪化し入院 (ICU)。肺透過性顕著に悪化。胸部CTにて両肺にすりガラス影、牽引性気管支拡張。 8:30に気管挿管、人工呼吸器管理。1回目のステロイドパルス (3日間) 及び抗生物質を投与。 11:50に気胸を発症。ドレナージ開始。気管支鏡で淡血性のBAL。イコサベント酸エチルの投与中止。各種培養検査は陰性 (β-D-グルカン, インフルエンザ抗原, マイコプラズマ IgM抗体, 尿中レジオネラ抗原, 尿中肺炎球菌抗原)。 KL-6: 1108 U/mL。SP-D: 1510 ng/mL。 腎機能悪化, 血尿。 2回目のステロイドパルス (3日間)。 プロカルシトニン正常範囲 (0.15 ng/mL)。 気胸と皮下気腫が増悪。呼吸器状態は徐々に悪化。 FiO2 100%に設定。 血圧低下, ノルアドレナリン開始。 2:50に死亡確認。
併用薬：フレカイニド酢酸塩、オルメサルタンメドキシミル、ファモチジン、スリンダク、イコサベント酸エチル、フラボキサート塩酸塩、アムロジピンベシル酸塩				

③ レンバチニブメシル酸塩

販売名（会社名）	レンピマカプセル4mg, 同カプセル10mg（エーザイ株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	根治切除不能な甲状腺癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 急性胆嚢炎：無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎があらわれることがあり、胆嚢穿孔に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約2年5ヶ月（販売開始～平成29年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

急性胆嚢炎関連症例 4例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約1,000人

販売開始：平成27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	女 40代	濾胞性甲状腺癌 (甲状腺機能検査異常)	24mg 26日間 ↓ 中止 ↓ 24mg 42日間 ↓ 休薬 ↓ 24mg 514日間	胆嚢炎 投与前	胆石の有無：不明 胆泥の有無：不明
				投与開始日 投与15日目 投与25日目 投与26日目	本剤24mg/日 投与開始。 高血圧を発現。 鼻出血を発現。 胆嚢炎を発現。外科処置は未実施。 肝機能障害を発現。 症状：腹痛（自発痛・圧痛），心窩部痛，上腹部痛 画像診断：CT検査 所見：胆嚢腫大 胆石の有無：無（超音波検査およびCT検査） 胆泥の有無：無（超音波検査およびCT検査） 治療：スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム 2g/日（投与26～32日目）
				投与27日目 (投与中止日) 投与中止7日後 投与中止91日後 (再投与開始日) 再投与43日後 再投与64日後 再投与78日後 再投与578日後 (投与終了日)	本剤投与中止。鼻出血は回復。 胆嚢炎，肝機能障害は回復。 本剤24mg/日で投与再開。 本剤休薬。 本剤24mg/日で投与再開。 高血圧は回復。 本剤投与中止。

臨床検査値						
	投与 1日目	投与 15日目	投与 26日目	投与 27日目	投与中止 7日後	投与中止 9日後
白血球数 (/ μ L)	4,160	4,110	5,640	7,300	4,870	4,710
CRP (mg/dL)	0.27	0.88	4.49	8.30	2.68	1.43
AST (IU/L)	33	33	52	33	27	51
ALT (IU/L)	35	31	52	39	46	50
ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.8	1.9	1.5	0.4	0.4

併用薬：レボチロキシナトリウム水和物

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	乳頭様甲状腺癌 (高血圧、認知症、糖尿病、甲状腺機能検査異常)	24mg 14日間 ↓ 休薬 ↓ 20mg 4日間 ↓ 休薬 ↓ 14mg 55日間	急性胆嚢炎 投与6ヶ月前 胆石の有無：無 (CT検査) 胆泥の有無：無 (CT検査)	胆石の有無：無 (CT検査) 胆泥の有無：無 (CT検査)
				投与開始日 投与3日目 投与7日目 投与14日目 投与15日目 投与26日目 投与30日目 投与33日目 投与34日目 投与51日目 投与78日目 投与89日目 (投与中止日)	本剤24mg/日 投与開始 (入院導入)。 食欲不振を発現。糖・電解質・アミノ酸液、輸液用電解質液にて治療。 高血圧を発現。 CT 検査：胆嚢は軽度腫大があるが病的でない。 胆石、胆泥は認めず。CT 検査：投与7日目 に比較すると腫大しているが病的でない。 本剤休薬。 本剤20mg/日で投与再開。 本剤休薬。 食欲不振は軽快。 本剤14mg/日で投与再開。 血小板減少を発現。 外来受診。腹痛の訴えなし。 急性胆嚢炎の疑いで緊急受診。CT 検査にて確定診断。緊急入院。 急性胆嚢炎を発現。本剤休薬。 症状：季肋部の腹痛 (圧痛) あり。発熱はなし ※ 一週間前に異状は見られず 画像診断：超音波検査およびMRI 検査 所見：著明な胆嚢腫大、胆嚢壁肥厚 胆石の有無：無 (MRI 検査) 胆泥の有無：有 (超音波検査) 治療：セフメタゾールナトリウム 3g/日 (～投与中止6日後)
				投与中止4日後 投与中止14日後 投与中止18日後 投与中止37日後	高血圧は未回復。 血小板減少は回復。 本剤を投与中止して保存加療するも、急性胆嚢炎は軽快せず、腹腔鏡下胆嚢摘出術施行。 退院。急性胆嚢炎が回復。

臨床検査値						
	投与 10日前	投与 14日目	投与 78日目	投与 89日目	中止 18日後	中止 28日後
白血球数 ($\times 10^3$ /mm ³)	4.8	7.2	4.8	5.5	6.2	3.7
CRP (μ g/mL)	0.63	4.00	0.47	0.42	1.32	2.17
AST (IU/L)	15	45	33	33	23	16
ALT (IU/L)	8	40	19	13	10	8
ビリルビン (mg/dL)	0.2	0.7	0.5	0.5	0.5	0.2

併用薬：レボチロキシナトリウム水和物