

## ラニナビルオクタン酸エステル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計: 54件 (2011年10月1日～2012年8月31日)

推定使用患者数: 約265万人 (2011年10月1日～2012年3月31日)

重篤副作用報告症例数: 44例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	1
血液およびリンパ系障害 集計		1
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1
免疫系障害 集計		1
代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	1
代謝および栄養障害 集計		1
精神障害	錯乱状態	2
	譫妄	1
	妄想	1
	幻覚	2
	精神障害	2
	異常行動	12
精神障害 集計		20
神経系障害	痙攣	5
	味覚異常	1
	意識消失	4
	嗅覚錯誤	1
	失神	3
	三叉神経麻痺	1
	舌咽神経麻痺	1
	嗅神経障害	1
神経系障害 集計		17
心臓障害	徐脈	1
	心不全	1
心臓障害 集計		2
血管障害	ショック	1
血管障害 集計		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺水腫	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		1
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	1
	薬疹	1
	紅斑	1
	全身性皮疹	2
	スティーブンス・ジョンソン症候群	1
皮膚および皮下組織障害 集計		6
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	1
筋骨格系および結合組織障害 集計		1
腎および尿路障害	急性腎不全	1
腎および尿路障害 集計		1
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1
一般・全身障害および投与部位の状態 集計		1
臨床検査	血小板数減少	1
臨床検査 集計		1
合計		54

(MedDRA/J Version (15.0))

(参考)2010/2011シーズンの副作用報告

## ラニナビルオクタン酸エステル水和物の副作用報告状況

重篤副作用件数集計:35件(2010年10月19日～2011年9月30日)

推定使用患者数:約180万人(2010年10月19日～2011年4月30日)

重篤副作用報告症例数:25例

MedDRA SOC	副作用名(MedDRA PT)	集計(件数)
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	1
	血小板減少症	1
血液およびリンパ系障害 集計		2
心臓障害	徐脈	1
心臓障害 集計		1
先天性、家族性および遺伝性障害	口唇裂	1
先天性、家族性および遺伝性障害 集計		1
内分泌障害	甲状腺機能低下症	1
内分泌障害 集計		1
免疫系障害	アナフィラキシーショック	1
免疫系障害 集計		1
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1
傷害、中毒および処置合併症 集計		1
代謝および栄養障害	低カリウム血症	1
代謝および栄養障害 集計		1
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	1
筋骨格系および結合組織障害 集計		1
神経系障害	意識変容状態	1
	泣き	1
	浮動性めまい	2
	体位性めまい	1
	意識消失	2
	視神経炎	1
	小発作てんかん	1
	四肢麻痺	1
	会話障害	1
	失神	1
神経系障害 集計		12
精神障害	錯乱状態	1
	うつ病	1
	幻覚	1
	幻視	1
	恐怖症	1
	異常行動	6
精神障害 集計		11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害 集計		1
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1
皮膚および皮下組織障害 集計		1
血管障害	ショック	1
血管障害 集計		1
総計		35

(MedDRA/J Version (14.0))

## 異常な行動※が記録されている事例の概要

2011年10月1日以降に新たに副作用報告された症例(2012年8月末日までの企業情報入手症例)

※副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落等に結びつくおそれがある行動

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過
1	B-11032691	女性	10歳未満	20mg	セフポドキシムプロキセチル、アセトアミノフェン	異常行動	回復	吸入日:A型インフルエンザ発症し、夕方、本剤吸入。 吸入1日後:朝から39度の発熱が持続。14:30 アセトアミノフェン頓用。18:30 高熱が持続していたところ、急にリビングを飛び出す、トイレの外で用を足そうとする、いつもと違う部屋に入ろうとする、自分の名前が言えない、赤ちゃん言葉を使う、反応がにぶい、の症状出現。20分ほどでおさまるがその後も活気なし。20:31 外来受診時にはレベルクリア、当時の記憶なし。体温37.6度。その他は異常所見なし。以降は解熱傾向。 吸入2日後:11:00 外来受診時は異常所見なし。体温36.1度。
2	B-11032692	男性	10代	40mg	ジメモルファンリン酸塩、L-カルボシステイン、アセトアミノフェン	精神障害	回復	吸入日:12:00 体温39度以上の高熱があり、本剤2キット吸入。吸入後就寝するも、15~30分毎に目覚めていた。15:00 突然、意味不明のうわ言を言い出したり、「ごめんなさい」「すみません」と繰り返して話し出し、窓を開けて外へと同じ言葉を繰り返して発声。ふとんの水玉模様を点としてみて、点と点をつないだ問題が解けないと言い出した。同時に部屋の中を飛び回り、目が離せない状態となった。17:00 異常行動消失。18:00 体温37度台になった。異常行動について、本人の記憶はなかった。この時点で、イナビル吸入以外に解熱剤および処方された咳止め(ジメモルファンリン酸塩、L-カルボシステイン)の内服はしていない。 吸入1日後:朝、37度台。異常行動はみられなかった。 吸入2日後:朝、平熱。咳のみみられていたが、以後は著変なし。
3	B-11033417	男性	10歳未満	20mg	クラリスロマイシン、ビフィズス菌、ジメモルファンリン酸塩、L-カルボシステイン	異常行動 痙攣	回復 回復	吸入日:午前中発熱あり近医受診。インフルエンザキット判定陰性であり、投薬等せずに帰宅。16:00 体温40.3℃のため近医再診、臨床経過からインフルエンザA型と診断され、本剤20 mg吸入。22:30 異常言動・行動(わけのわからないことを言いながらうろろしそになった)が見られた。そのため母親が抱きしめたところ約20秒間の間代性痙攣が発生。その後そのまま就寝したが、心配になり救急車で報告医療施設に搬送。23:30頃 病院待合室で待っている間に再度約10秒間の両上肢がつっぱるような痙攣を起こし脳症の疑いで入院。 吸入1日後:1:30 点滴とジアゼパム投与。2:00 ベラミビル投与。4:30 ジアゼパム追加投与。夕方より解熱傾向。 吸入2日後:3:00 36.7℃。以後解熱。朝には軽快。9:00 点滴中止。 吸入3日後:13:00 退院。 吸入14日後:脳波検査施行。結果:睡眠時脳波で、spikeを数ヶ所に認める。
4	B-11034539	男性	10代	40mg	ヒベンズ酸チペピジン、L-カルボシステイン、アセトアミノフェン	異常行動	回復	吸入1日前:ヒベンズ酸チペピジン、L-カルボシステイン、アセトアミノフェン投与。 吸入日:12時頃 自宅にてA型インフルエンザに対し、本剤40mgを吸入。14時頃 寝言を言いながら寝ていたが、急に眠りから覚め、2階の部屋の窓から飛び降りた。屋根を滑り降りるように転落し、1階にあった椅子へ着地。その衝撃で鼻出血および膝を打撲した。 吸入4日後:登校許可証明書をもらうために再来院。鼻出血と打撲は治癒済みであった。

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過
5	B-11035160	男性	10代	40mg	リゾチーム、L-カルボシステイン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、アセトアミノフェン	異常行動	回復	吸入日:11:00頃、前日から持続する発熱を主訴に来院(38.1度)。A型インフルエンザに対し、本剤40mgを処方され帰宅。帰宅後1時間以内に本剤吸入。23:00頃、睡眠中、突然徘徊し、周囲に尿、便をまきちらした上、台所に行って冷凍庫の引き戸にもぐり込もうとした。 吸入1日後:9:00 回復した。体温は37.0度未満であった。
6	B-11035159	男性	10代	40mg	デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、アンブロキシソール塩酸塩、ロキソプロフェン、セチリジン	錯乱状態	死亡	吸入2日前:昼から37.6度の発熱あり。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、アンブロキシソール塩酸塩、セチリジン、ロキソプロフェンナトリウム(頓用)処方。インフルエンザ迅速キットにて陰性。 吸入1日前:一時解熱したが、21時頃発熱。 吸入日:朝、体温38.5度の発熱あり。B型インフルエンザに対し、本剤処方。WBC 5700、CRP 2.2mg/dL。9時頃、調剤薬局にて本剤吸入した。自宅にて就寝していたが、誰も家に目撃者がいない状況で推定16時~16時20分の間に自宅のベランダの窓(ドア?)を開けてベランダから飛び降りた(高さは12m)。16時45分頃:家族が転落に気づき、救急車にて搬送された。心肺停止状態であり、各種蘇生処置を実施したが、心拍、呼吸は再開せず、口腔、鼻腔内より大量の出血を認めた。17時32分:死亡確認。永眠される。
7	B-11035803	女性	10歳未満	20mg	アセトアミノフェン、セチリジン	譫妄	回復	吸入1日前:夜に発熱。 吸入日:12時前に本剤吸入。13時就寝したが、急に起き上がり、ケタケタと笑い出したり、立ち上がってどこかへ移動しようとした。よく聞き取れない発語あり。13:09 救急要請。13:10頃症状回復。車内では意識清明。報告施設到着時、意識清明であり、明らかな神経学的異常所見なし。経過観察入院し、インフルエンザはアマンタジン内服で加療。夜、寝言が多く、声量も大きい(普段は寝言なし)。不明な運動は認められなかった。それ以降は明らかなものなし。 吸入1日後:回復。 吸入4日後:退院。
8	B-11036500	男性	10歳未満	20mg	ツロブテロール塩酸塩、鎮咳配合剤、抗ヒスタミン配合剤、アセトアミノフェン	異常行動	軽快	吸入日:朝より体温38.5度の発熱、咳と鼻水の症状があった。18:00 B型インフルエンザに対し、報告医療施設内で本剤吸入。吸入状態は良好。 吸入1日後:朝には解熱するも、21:00-23:00には体温38.7度と再度上昇した。就寝前に「トイレに行く」と言い部屋を出たところ、自身で鍵を開け、窓より飛び降りた。救急搬送されたが、具体的な処置内容は不明である。 吸入5日後:頭蓋骨にひび、左大腿部打撲、左右後頭部にこぶ、頸部打撲、右足底部切創を認めながらも日常生活を送ることは可能。
9	B-11037054	男性	10歳未満	20mg		異常行動	不明	吸入日:体温38度にて受診し、薬局にてB型インフルエンザに対し本剤20mgを吸入した。19時頃帰宅し、就寝したが、22時ごろ目覚めて突然走り出し、ドアを開けようとした。同時に奇声を発していた。母親が制止し、就寝した。 吸入1日後:解熱せず、母親のみ相談するために来院した。インフルエンザ脳症を疑い、近隣の病院Aを紹介し受診、入院となった。川崎病の既往が報告医に知らされた。 吸入12日後:入院先の医師もインフルエンザによるせん妄で、薬剤との因果関係は無しと判定した。

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過
10	B-11037246	男性	10代	40mg	桂麻各半湯、ヒベンズ酸チペピジン、L-カルボシステイン、アセトアミノフェン	異常行動	回復	<p>吸入日:38度前後の発熱、関節痛が出現し、報告医療施設受診した。インフルエンザ検査は陰性であったが、同様の症状を呈した家族がインフルエンザA型陽性であったため、臨床的にインフルエンザと診断された。本剤、桂麻各半湯、ヒベンズ酸チペピジン、L-カルボシステイン、アセトアミノフェンが処方された。</p> <p>吸入1日後:3:00頃 深夜にかけて更に高熱となった。親が気がつくと2階の部屋から外へ飛び降りていた。救急受診するも、問題なく帰宅し就寝。</p> <p>起床時には夜の出来事の記憶はなかった。</p>
11	B-11038199	男性	10代	40mg	L-カルボシステイン、アセトアミノフェン	異常行動	回復	<p>吸入1日前:鼻炎症状有。</p> <p>吸入日:9:00頃、朝より頭痛及び微熱(37.9度)が出現した。全身状態は悪くなかった。午前9時頃、薬局にてB型インフルエンザに対し、本剤40mg吸入。帰宅後の昼、体温39.3度で家人は疲れている印象を持った。夜、体温38度。夜12時頃、ベランダから飛び降りた。飛び降りた理由を聞くと、「早く逃げろ」と、誰かが夢の中で言ったとのこと。</p> <p>吸入1日後:朝、体温36度台に解熱している。外傷は耳の下の傷や、首が痛いとのことだったが、軽いかすり傷程度の外傷のみ。</p>
12	B-11040245	女性	10代	40mg	ジメモルファンリン酸塩、リゾチーム	異常行動	回復	<p>吸入1日前:夕方より39度台の発熱があり来院。発熱より間もなくの来院なのでインフルエンザ検査せずにリゾチーム、ジメモルファンリン酸塩処方にて帰宅。</p> <p>吸入日:午前中、39度台続き来院。検査にてB型インフルエンザと診断された。11:00 自宅にて本剤40mg吸入。17:00 睡眠後に一階の窓より飛び降りた。すぐに起き上がり歩行可能。しかし言動が母親からみて攻撃的であった。やや眼球が回転し、両手で銃を撃つまねをした。その後落ち着き睡眠に入った。</p> <p>吸入1日後:2:00 一人でふらふらと玄関に歩いているところを母親が発見。その時点で39.2度の発熱。その後は特に異常行動無し。</p>

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過
13	B-12002496	女性	10代	20mg	イブプロフェン、チアラミド塩酸塩、リゾチーム	妄想 幻覚	軽快 軽快	<p>吸入日:39度台の発熱あり。B型インフルエンザ陽性であり、本剤20mgを吸入。同日中に幻覚の症状が出現。</p> <p>吸入2～3日後:解熱</p> <p>吸入6日後:大学に登校するも、友人たちから「いつもと様子が違う」と言われた。その頃、突然テンションが高くなったり、泣き出したり、情動不安定。時々、17歳の少年になり切って喋り、母や妹に対して「女は来るな!」といったりもする憑依のような状態になることもあった。</p> <p>吸入11日後:日ごとに症状悪化し、突然外に飛び出しそうになったため、家族が救急車要請し、他院Aに保護観察入院。パリペリドン、プロチゾラムにて治療開始されたが、家族の希望により、報告医療施設に転入院。転入院時も幻覚妄想を伴い多弁、多動、情動易変の興奮状態。入院後はロラゼパム追加投与。</p> <p>吸入16日後:話の内容は荒唐無稽だが疎通は改善傾向。その後も状態には波があり、幻聴が消えない。</p> <p>吸入17日後:パリペリドン増量。</p> <p>吸入47日後:吸入30日後から3回の外泊を繰り返す、ごく軽度の幻聴(本人は心の声と言う。)は残しながらも家で普通の生活が送れるようになったため、退院。</p> <p>吸入54日後:幻聴は消えているが気力がないとのことなのでパリペリドン減量、プロチゾラム中止。</p> <p>吸入62日後:更にパリペリドン減量。</p> <p>吸入66日後:自己判断でパリペリドン投与中止。</p> <p>吸入68日後:突然憑依ないし解離のような精神病症状が出現したため、パリペリドン再開。</p> <p>吸入76日後:幻覚妄想状態軽快。</p> <p>吸入118日後:なお、気力は不十分。</p>
14	B-12010548	男性	10代	40mg	クラリスロマイシン、アセトアミノフェン	幻覚 異常行動	回復 回復	<p>吸入日:18:00頃、39.8度の発熱あり。本剤40mg吸入。21:00就寝後、「こわいものがある」と言って「早く逃げないと」と言いながら外に出ようとした。その直後病院Aに行く。特に処置は行わず、経過観察にて回復。</p>
15	B-12019390	男性	10代	40mg		異常行動	回復	<p>吸入日:10:30 吸入2日前からの咳嗽と発熱を主訴に報告医療施設外来受診。来院時37.0度、咳嗽、全身倦怠感あり。A型インフルエンザに対し、本剤40mg吸入し帰宅。帰宅後、約1時間眠った。12:30睡眠より覚醒し、不穏及び奇声を発する、うろろするなどの異常言動がみられた。落ちつく会話可能で、リンゴを食べたい、などと言い、リンゴを食べることも可能であった。断続的に奇声や「先生」などと発し、不穏な状態がつづく。16:30 報告医療施設再受診。来院時は奇声は発していないが、話しかけに応答。ボーっとしているため、精査、経過観察目的で病院Aへ紹介入院となる。病院A受診時は会話可能であったが、少しボーっとした状態であった。入院後、夜間に一度、「わー死ぬー死ぬー」との発声があった。輸液のみの治療を行った。</p> <p>吸入1日後:朝には意識清明、解熱したため、退院となった。異常言動(せん妄様)から回復。</p>

## 死亡症例の概要

### 2011年10月1日以降に新たに副作用報告された症例(2012年8月末日までの企業情報入手症例)

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過	専門家の評価
1	B-11034184	女性	40代	40mg	デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、アセトアミノフェン	糖尿病性ケトアシドーシス 心不全	死亡 死亡	<p>吸入日:診療所AにてB型インフルエンザに対し、本剤40 mg吸入。</p> <p>吸入1日後:夕方、徐々に呼吸困難が出現。全身倦怠感あり。</p> <p>吸入3日後:15:00 全身倦怠感、脱力、介助歩行にて再受診。意識清明、麻痺なし、言語明瞭。胸苦感のためCT施行も異常なし。SpO2&lt;92。16:00 不穩のためフェノバルビタール投与するも無効であった。16:30 病院Bへ転送。17:40 病院B救急外来受診。血ガス pH 7.286、pCO2 13.8、pO2 122.4、BE -16.8。BS 282、尿ケトン体(+)、尿糖(4+)。糖尿病性ケトアシドーシスの診断。インスリンと生食投与開始した。21:30 意識レベル低下、心拍数減少のため、蘇生治療開始。エピネフリン、炭酸水素ナトリウム併用。22:14 気管内挿管、人工呼吸器装着。その後も心拍低下と血圧低下があり、蘇生治療を継続した(エピネフリン、ステロイド、炭酸水素ナトリウム併用)。しかしその後も心拍の完全な回復がなく、蘇生を繰り返した。</p> <p>吸入4日後:1:23 死亡。</p> <p>死因:心不全、糖尿病性ケトアシドーシス :剖検未実施</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの
2	B-11035159	男性	10代	40mg	デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、アンブロキシール塩酸塩、ロキソプロフェン、セチリジン	錯乱状態	死亡	<p>吸入2日前:昼から37.6度の発熱あり。デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、アンブロキシール塩酸塩、セチリジン、ロキソプロフェンナトリウム(頓用)処方。インフルエンザ迅速キットにて陰性。</p> <p>吸入1日前:一時解熱したが、21時頃発熱。</p> <p>吸入日:朝、体温38.5度の発熱あり。B型インフルエンザに対し、本剤処方。WBC 5700、CRP 2.2mg/dL。9時頃、調剤薬局にて本剤吸入した。自宅にて就寝していたが、誰も家に目撃者がいない状況で推定16時~16時20分の間に自宅のベランダの窓(ドア?)を開けてベランダから飛び降りた(高さは12m)。16時45分頃:家族が転落に気付き、救急車にて搬送された。心肺停止状態であり、各種蘇生処置を実施したが、心拍、呼吸は再開せず、口腔、鼻腔内より大量の出血を認めた。17時32分:死亡確認。永眠される。</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの
3	B-11038490	男性	70代	40mg	ロキソプロフェン、麻黄湯、エチゾラム、モサプリドクエン酸塩水和物、モンテルカストナトリウム、タムスロシン塩酸塩	死亡	死亡	<p>吸入4日前:鼻汁、鼻閉感、咳嗽にて来院。体温36.5度。血圧160/90。急性上気道炎にて非ピリン系感冒剤処方。</p> <p>吸入2日前:37.5度の発熱。</p> <p>吸入日:悪感軽度。四肢関節痛軽度。咽頭痛有りとの事で受診(体温36.7度、血圧130/70、右胸部捻髪ラ音聴取)。A型インフルエンザに対し、本剤40mg、麻黄湯処方。</p> <p>吸入1日後:1:00頃、「薬を飲み忘れた」と言い、薬服用したようだとのこと。(何の薬を服用したか判らないが麻黄湯は残8包あった。)1:30頃 急にトイレにかけこんだようだ。7:40 自宅の布団の中で仰臥位で死亡しているのを家人が発見。8:00往診。全身硬直、死亡を認める。口腔より血性分泌物(枕に血性分泌物付着。)頸動脈怒張。死後数時間経過の為、警察に連絡。死体検案となる。外傷は認めず。</p> <p>死因:急性心筋梗塞(推定)、上部消化管出血(推定)。</p>	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの

No.	識別番号	性	年齢	投与量	併用薬	副作用(PT)	転帰	経過	専門家の評価
4	B-12005106	男性	40代	40mg	トラネキサム酸、アセトアミノフェン、エブラジソン塩酸塩	肺水腫	死亡	吸入日:午前中に発熱(体温37.5度)、寒気を訴え受診。検査にてインフルエンザA型陽性を確認し、本剤40mg吸入した。 吸入1日後:肺水腫発現。午前6時、就寝中に「ウォー」と奇声を上げ、そのまま亡くなった。	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの