

3

重要な副作用等に関する情報

令和5年8月29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 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

販売名（会社名）	プラザキサカプセル75mg, 同カプセル110mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）
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

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意（新設）
本剤が食道に滞留した場合、食道潰瘍及び食道炎があらわれるおそれがあるので、以下の点を患者に指導すること。
・本剤を速やかに胃に到達させるため、十分量（コップ1杯程度）の水とともに本剤を服用すること。
・食道疾患の症状（嚥下困難又は嚥下痛、胸骨後部の痛み、高度の持続する胸やけ等）があらわれた場合には、担当医に相談すること。

11. 副作用

食道潰瘍、食道炎

11.1 重大な副作用（新設）

14. 適用上の注意
薬剤投与時の注意

（削除）

〈参 考〉

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

<食道潰瘍>

14例であるが、1例は禁忌に該当する症例（うち死亡0例）

<食道炎>

11例であるが、1例は禁忌に該当する症例（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10万3千人

販売開始：2011年3月

〔症例概要〕

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 80代	心房細動(心不全, 高血圧, 間質性肺疾患, 貧血, 呼吸不全, 僧帽弁閉鎖不全症, 認知障害)	220mg 65日間	<p>食道潰瘍</p> <p>年月日不明 心不全増悪にて入院。加療を継続するも心不全, 尿路感染症, 肺炎の繰り返しあり。 アピキサバン投与終了。</p> <p>投与5日前 投与開始日 本剤(110mg, 2回/日)投与開始。認知機能低下があり, 本剤をきちんと服用し, 水などの摂取食事也十分とれていたかは, 十分とは言えない状況であった。</p> <p>年月日不明 投与65日目 (投与中止日) 食道裂孔ヘルニア発現 14:22 午後昼食後吐血。 16:00 内視鏡検査実施。 食道: 胃食道逆流性疾患(GERD): 食道裂孔ヘルニアあり, 食道下端にびらん形成, 薬剤様のタブレットが付着, 薬剤性食道潰瘍の可能性あり。 胃: 噴門部・胃体部・前庭部・幽門部: 異常なし 十二指腸: 球部・下行脚: 異常なし。 Vater乳頭: 確認できず 生検: 0個 診断: 食道裂孔ヘルニア, 薬剤性食道潰瘍の疑い 副作用発現時は, 本剤を仰臥位で服用していた。本剤投与中止。 MAP(400ml×2本)輸血。 ランソプラゾールOD錠(15mg 2錠/日, 分1, 夕食後), アルギン酸ナトリウム内用液5%(90mL/日, 分3, 毎食事前)処方。</p> <p>中止2日後 09:00 再度内視鏡検査実施。 食道: GERD: グレードBに相当するが, 薬剤による食道潰瘍, 止血されており, 白苔形成。 胃: 噴門部・胃体部・前庭部: 異常なし。 幽門部: 大湾に発赤。 十二指腸: 球部・下行脚: 異常なし。 Vater乳頭: 確認できず 生検: 0個 診断: 食道潰瘍, 止血確認。食道裂孔ヘルニア 薬剤性の食道潰瘍: 回復。</p> <p>年月日不明 年月日不明 中止138日後 食道裂孔ヘルニアの転帰は不明。 慢性心不全の増悪, 腎不全, 心房細動発現。 死亡。 死因: 慢性心不全の増悪, 腎不全, 心房細動</p>																																																																									
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与53日目</th> <th>投与65日目 (投与中止日)</th> <th>中止1日後</th> <th>中止48日後</th> <th>中止62日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>14.9</td> <td>19.4</td> <td>18.9</td> <td>18.8</td> <td>12.3</td> </tr> <tr> <td>Cre (mg/dL)</td> <td>1.84</td> <td>1.87</td> <td>1.73</td> <td>1.49</td> <td>1.14</td> </tr> <tr> <td>RBC (x 10000 cells/microL)</td> <td>262</td> <td>258</td> <td>300</td> <td>294</td> <td>219</td> </tr> <tr> <td>Hb (g/dL)</td> <td>7.1</td> <td>7.1</td> <td>8.6</td> <td>8.8</td> <td>6.4</td> </tr> <tr> <td>Ht (%)</td> <td>21.2</td> <td>20.6</td> <td>24.2</td> <td>26.1</td> <td>19.4</td> </tr> <tr> <td>MCV (fL)</td> <td>81</td> <td>80</td> <td>81</td> <td>89</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>MCH (pg)</td> <td>27.1</td> <td>27.5</td> <td>28.7</td> <td>29.9</td> <td>29.2</td> </tr> <tr> <td>MCHC (%)</td> <td>33.5</td> <td>34.5</td> <td>35.5</td> <td>33.7</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>APTT (sec)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>91</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PT (sec)</td> <td>-</td> <td>25.6</td> <td>23.1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>INR</td> <td>-</td> <td>2.31</td> <td>2.07</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与65日目(投与中止日) PT対照: 11.3 PT活性値: 27.0 PT対照: 11.3 PT活性値: 30.4</p>							投与53日目	投与65日目 (投与中止日)	中止1日後	中止48日後	中止62日後	BUN (mg/dL)	14.9	19.4	18.9	18.8	12.3	Cre (mg/dL)	1.84	1.87	1.73	1.49	1.14	RBC (x 10000 cells/microL)	262	258	300	294	219	Hb (g/dL)	7.1	7.1	8.6	8.8	6.4	Ht (%)	21.2	20.6	24.2	26.1	19.4	MCV (fL)	81	80	81	89	89	MCH (pg)	27.1	27.5	28.7	29.9	29.2	MCHC (%)	33.5	34.5	35.5	33.7	33	APTT (sec)	-	-	91	-	-	PT (sec)	-	25.6	23.1	-	-	INR	-	2.31	2.07	-	-
	投与53日目	投与65日目 (投与中止日)	中止1日後	中止48日後	中止62日後																																																																								
BUN (mg/dL)	14.9	19.4	18.9	18.8	12.3																																																																								
Cre (mg/dL)	1.84	1.87	1.73	1.49	1.14																																																																								
RBC (x 10000 cells/microL)	262	258	300	294	219																																																																								
Hb (g/dL)	7.1	7.1	8.6	8.8	6.4																																																																								
Ht (%)	21.2	20.6	24.2	26.1	19.4																																																																								
MCV (fL)	81	80	81	89	89																																																																								
MCH (pg)	27.1	27.5	28.7	29.9	29.2																																																																								
MCHC (%)	33.5	34.5	35.5	33.7	33																																																																								
APTT (sec)	-	-	91	-	-																																																																								
PT (sec)	-	25.6	23.1	-	-																																																																								
INR	-	2.31	2.07	-	-																																																																								
<p>併用薬: 酸化マグネシウム, スピロラクトン, ニコランジル, 硝酸イソソルビド, テオフィリン, テルミサルタン, レバミピド, フロセミド, リスペリドン, エスゾピクロン 備考: 企業報告</p>																																																																													

[症例概要]

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 80代	発作性心房 細動(慢性心 不全, 高血圧, 骨粗鬆症)	220mg 約11年半	食道炎 投与開始日 投与約11年半 (投与中止日) 中止3日後 中止8日後 中止12日後	意識消失, 黒色嘔吐, 黒色便にて救急搬送され入院。 上部消化管内視鏡検査を実施し, 中部から下部の食道に炎症を認める。 絶食, 開始液, オメプラゾールナトリウムにて経過観察。 本剤投与中止。 採血にて貧血の悪化を認めないため, 食事再開。 ホルター心電図実施。心房細動を認めないため, 本剤は中止継続となった。 ダビガトラン起因性食道炎: 回復。退院。	
臨床検査値						
			投与約11年半後 (投与中止日)	中止 1日後	中止 3日後	中止 8日後
Hb (g/dL)			9.6	8.2	8.8	9.3
MCV (fL)			85.8	86.1	87.3	88.1
BUN (mg/dL)			30.7	21.8	11.3	16.7
CRE (mg/dL)			1.19	1.19	1.08	1.19
併用薬: シベンゾリンコハク酸塩, カルベジロール, アジルサルタン, ファモチジン, ミラベグロン, スポレキサント, アルファカルシドール, オクトチアミン・B2・B6・B12配合剤, レバミピド, L-アスパラギン酸カルシウム水和物 備考: 医療機関報告						

2 リバスタグミン

販売名（会社名）	①イクセロンパッチ4.5mg, 同パッチ9 mg, 同パッチ13.5mg, 同パッチ18mg（ノバルティスファーマ株式会社）, ②リバスタッチパッチ4.5mg, 同パッチ9 mg, 同パッチ13.5mg, 同パッチ18mg（小野薬品工業株式会社）等
薬効分類等	その他の中枢神経系用薬
効能又は効果	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（旧記載要領）

[重要な基本的注意]

本剤の投与により、徐脈、房室ブロック、QT延長、Torsade de pointes等があらわれることがあるので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者、電解質異常（低カリウム血症等）のある患者やQT延長又はその既往歴・家族歴のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。

[副作用 重大な副作用]

狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、QT延長：

狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、QT延長があらわれることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（新記載要領）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者

心筋梗塞、弁膜症、心筋症等の心疾患、電解質異常（低カリウム血症等）等のある患者、QT延長又はその既往歴・家族歴のある患者

徐脈、房室ブロック、QT延長、Torsade de pointes等が起こるおそれがあるため、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。

11. 副作用 11.1 重大な副作用

狭心症、心筋梗塞、徐脈、房室ブロック、洞不全症候群、QT延長

〈参 考〉

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

【国内症例】

5例（うち死亡0例）

【海外症例】

3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16,792人，②約62,000人

販売開始：①②2011年7月

[症例概要]

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	アルツハイマー型認知症 (高血圧, 脂質異常症, メニエール病, 頸腕症候群, 記憶障害, 不眠症, 胃食道逆流性疾患, 脳梗塞, 高コレステロール血症, 浮動性めまい)	4.5mg 24日間 9mg 28日間 13.5mg 28日間 18mg 27日間	<p>心電図QT延長</p> <p>投与約5ヶ月前 デパートにて単独で転倒。右大腿部頸部骨折でA病院にて手術施行。約1ヶ月間入院後, B病院リハビリテーション科へ転院。入院途中から, 認知症状, 特に短期記憶障害出現し次第に増悪。長谷川式簡易知能評価スケールは15点程度で, 退院後アルツハイマー型認知症と診断。</p> <p>投与開始日 本剤を4.5mgで投与開始。 投与25日目 本剤を9mgに増量。 投与53日目 本剤を13.5mgに増量。 投与81日目 本剤を18mgに増量。同量貼布。 投与106日目 患者より悪寒, むかつき(悪心), 食欲不振の訴えあり。 投与107日目 朝から起床時あくび, めまい, 頭重感, 歩行困難を訴え来院。念のため心電図, 生化学的検査施行したところ心電図上QTc:0.521, HR:54であった。血圧:152/68(平常時血圧120/60)。輸液500ml及び炭酸水素ナトリウム注射液20mlを施行し本剤の貼布を中止させた。その後, 自宅安静。C病院の循環器科に紹介状を作成。</p> <p>中止3日後 再診にて, 元気になり, 食欲も出て来て, ふらつきもなくなった。 中止4日後 C病院循環器内科紹介にて同様の心電図所見(QT延長)を確認された。 中止31日後 再診され心電図施行にて正常域を認めた。心電図QT延長の転帰回復。</p>	
臨床検査値					
			投与81日目	投与107日目 (投与中止日)	中止31日後
心電図			正常範囲	QTc延長0.521	正常範囲
HR (bpm)			-	54	-
併用薬: ニカルジピン塩酸塩, エスタゾラム, イフェンプロジル酒石酸塩, ロスバスタチンカルシウム, ベタヒスチンメシル酸塩, アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物, ファモチジン					
備考欄: 企業報告					

3 ペフィシチニブ臭化水素酸塩

販売名（会社名）	スマイラフ錠50mg, 同錠100mg（アステラス製薬株式会社）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

9.1 合併症・既往歴等
のある患者

（新設）

11. 副作用

静脈血栓塞栓症

11.1 重大な副作用

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。

（新設）

〈参 考〉

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

1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3,434人

販売開始：2019年7月

〔症例概要〕

食道炎

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	関節リウマチ (潜在性結核 感染症, 高血 圧症, 骨粗鬆 症)	100mg 210日間	深部静脈血栓症 投与開始前 関節リウマチのためブシラミン (200mg/日), サラゾスルファ ピリジン (1,000mg/日), プレドニゾロン (3 mg/日), ロキ ソプロフェンナトリウム水和物 (120mg/日)投与開始。 投与14日前 ブシラミン, サラゾスルファピリジン効果不十分のため投与 終了。 投与開始日 関節リウマチのため本剤 (100mg/日) を投与開始。関節リ ウマチの病期・進行度の分類: Stage II, 関節リウマチの機 能障害度分類: Class II, 疼痛関節数: 4, 腫脹関節数: 3, 患者による疾患活動性の全般的評価: 50/100, 医師による疾 患活動性の全般的評価: 20/100。 日付不明 日常生活動作 (ADL) は自立していた。独歩可。 投与155日目 プレドニゾロン効果不十分のため投与終了。 投与193日目 下肢浮腫。両下肢の浮腫が悪化。 投与210日目 両下肢の皮膚にうっ滞があり, 下肢静脈エコー検査で両ヒラ (投与中止日) メ筋内静脈に血栓を認めた。深部静脈血栓症を発症。本剤投 与中止。入院加療は不要と判断し, 深部静脈血栓症に対する 治療としてエドキサバントシル酸塩水和物 (30mg/日) 投与。 中止85日後 エドキサバントシル酸塩水和物投与終了。 中止86日後 深部静脈血栓症の転帰は回復。	

臨床検査値

	投与1日目	投与22日目	投与99日目	投与190日目	投与210日目 (投与中止日)	中止15日後
赤血球数 (10 ⁶ /μL)	4.15	-	-	3.92	3.98	3.92
ヘモグロビン (g/dL)	12.1	12.5	12.3	11.9	11.8	11.7
ヘマトクリット値 (%)	37.9	-	-	37.0	37.4	37.1
白血球数 (10 ³ /μL)	6.7	6.5	4.4	3.9	6.1	5.1
血小板数 (10 ⁴ /μL)	18.9	16.2	15.1	16.5	19.3	18.3
プロトロンビン時間 (秒)	-	-	-	-	-	13
APTT (秒)	-	-	-	-	-	29.6
ESR (mm/hour)	20	-	5	14	36	-
総蛋白 (g/dL)	6.3	-	-	-	6.6	6.4
アルブミン (g/dL)	3.5	-	-	-	3.7	3.7
総ビリルビン (mg/dL)	0.8	1.0	0.8	0.7	0.8	0.6
CK (U/L)	71	126	125	163	161	82
Cr (mg/dL)	0.52	0.64	0.68	0.61	0.67	0.73
CRP (mg/dL)	0.20	0.02	0.01	0.05	0.44	0.24
Dダイマー (μg/ml)	-	-	-	-	8.4	3.3
下肢静脈エコー検査	-	-	-	-	両ヒラメ筋 内静脈に血 栓を認めた	(中止15日 後以降, 日 付不明) 静脈に血栓 を認めた

併用薬: ロキソプロフェンナトリウム水和物, アムロジピンベシル酸塩, アレンドロン酸ナトリウム水和物, イソニアジド, ピリドキサルリン酸エステル水和物

備考: 企業報告