

3

重要な副作用等に関する情報

平成29年10月17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 レベチラセタム

販売名（会社名）	①イーケプラ錠250mg，同錠500mg，同ドライシロップ50%（ユーシービージャパン株式会社） ②イーケプラ点滴静注500mg（ユーシービージャパン株式会社）
薬効分類等	抗てんかん剤
効能又は効果	①〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 ②一時的に経口投与ができない患者における，下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○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強直間代発作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）》

[副作用
(重大な副作用)] 悪性症候群:悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、筋強剛、血清CK（CPK）上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には、本剤の

〈参 考〉 投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

直近約3年5ヶ月（平成26年4月～平成29年9月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

悪性症候群関連症例 2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29万人

販売開始：イーケプラ錠250mg，同錠500mg：平成22年9月

イーケプラドライシロップ50%：平成25年8月

イーケプラ点滴静注500mg：平成27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 30代	てんかん (精神遅滞)	500mg 4日間 ↓ 1,000mg 42日間 ↓ 2,000mg 43日間	悪性症候群 プロナンセリンに加え、本剤500mg/日 投与開始。 投与5日目 本剤1,000mg/日に増量。 投与47日目 本剤2,000mg/日に増量。 投与89日目 投与中止日 投与90日目 発熱とてんかん様の筋硬直。開眼しているが反応なく、断末魔のような表情が続く症状が発症し入院。緊張はジアゼパム5mgで軽減。薬剤性の悪性症候群と診断。レベチラセタム及びプロナンセリンの投与を中止（前日が最終投与日）、輸液を開始。 投与中止2日後 体温は解熱剤を使わず下降。CKはピークに上昇。ミオグロビン尿を呈した。 輸液の投与を継続し、CKは下降傾向。発語がみられ、意識は数日で正常近くまで回復。 投与中止14日後 軽快。その後回復。						
臨床検査値										
				投与 230日前	投与 90日目	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 6日後	中止 8日後
体温 (°C)					39.2	37.7	37.5	37.3		36.4
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)				486	524	487	463	447		431
ヘモグロビン (g/dL)					16.4	15.0	14.3	14.0		13.7
ヘマトクリット (%)					46.8					
白血球数 (/μL)				5,000	37,700	18,000	12,500	9,800	8,500	8,700
好中球 (%)					92.2	85.6	81.6	78.5		83
好酸球 (%)					0					
好塩基球 (%)					0.1					
リンパ球 (%)					2.6	6.9	12.3	15.8		11.2
単球 (%)					5.1					
血小板数 (×10 ⁴ /μL)					33.3	23.7	22.4	20.0		
LDH (IU/L)					585	949	872	721	339	268
CK (IU/L)					3,807	40,128	37,870	29,712	5,956	1,418
CK-MB (IU/L)					50	0				
血清ミオグロビン (ng/mL)						7,750				
CRP (mg/dL)					0.19	4.78		0.78	0.63	0.6
AST (IU/L)				16	60	491	599	566		100
ALT (IU/L)				14	46	90	122	135		139
併用被疑薬：プロナンセリン 併用薬：ポラプレジンク、ビフィズス菌製剤										

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	男 50代	てんかん (高血圧、 ウイルス性 脳炎、精神的 機能障害)	1,000mg 4日間	悪性症候群 投与開始日 投与開始 投与4日目 上肢のびくつき、振戦にて救急外来受診。悪性症候群が疑われ、ダントロレンナトリウム水和物投与開始。本剤投与中止。 投与中止5日後 回復したため退院。

臨床検査値

	投与開始 445日前	投与 開始日	投与 4日目 (中止日)	中止翌日	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 7日後
体温 (°C)			39.8 37.9	37.8	37.2	36.3	36.7	
脈拍 (回/min)			142 103	98	80	70	70	
血圧 (mmHg)				153/99	112/73	120/91	123/72	
赤血球数 (×10 ⁴ /μL)	418	429	415	390			346	367
ヘモグロビン (g/dL)	13.7	14.6	14.4	13.3			11.8	12.5
ヘマトクリット (%)	41.4	44.0	43.4	42.3			35.7	37.5
白血球数 (/μL)	4,000	8,700	7,400	5,200			3,000	3,800
好中球 (%)			75.4					
好酸球 (%)			0					
好塩基球 (%)			0.1					
リンパ球 (%)			18.5					
単球 (%)			6					
血小板数 (×10 ⁴ /μL)	12.9	12.6	9.9	8.2			8.5	13.6
LDH (IU/L)	224	503		532			438	469
CK (IU/L)			1,703	844			316	152
CRP (mg/dL)			0.03					
AST (IU/L)	19	25	51	36			17	19
ALT (IU/L)	20	22	34	33			19	25

併用薬：カルバマゼピン， アムロジピンベシル酸塩， テプレノン， トコフェロールニコチン酸エステル

2 リナグリプチン

販売名（会社名）	トラゼンタ錠5mg（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）
薬効分類等	糖尿病用剤
効能又は効果	2型糖尿病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎: 間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽, 呼吸困難, 発熱, 肺音の異常（捻髪音）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。間質性肺炎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5ヶ月（平成26年4月～平成29年9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88万人

販売開始：平成23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 70代	2型糖尿病 (甲状腺機能低下症, 心筋虚血, 慢性腎不全)	5mg 196日間	<p>間質性肺炎 既往歴：乳がん</p> <p>投与開始日 本剤, 投与開始。 投与5ヶ月後頃 咳と息切れが出現。 間質性肺炎出現。</p> <p>投与187日目 他院でCT上間質性肺炎を指摘。KL-6高値, LDH高値。 投与194日目 当院へ紹介。吸気時fine crackle聴取。 投与196日目 投与中止。 (投与中止日)</p> <p>中止14日後 胸部CTで間質性肺炎は消失。KL-6低下。 間質性肺炎 回復。 血糖が高値のため, 糖尿病コントロール目的で内科入院。</p>			
臨床検査値							
			投与194日目	投与196日目 (投与中止日)	中止14日後	中止15日後	中止22日後
LDH (IU/L)			-	291	285	-	332
SpO ₂ (%)			95	-	-	-	-
KL-6 (U/mL)			-	2,150	1,690	1,690	1,360
Blood glucose (mg/dL)			-	-	600	-	-
併用薬：アスピリン, アトルバスタチンカルシウム水和物, 乾燥甲状腺, インスリン デグルデク (遺伝子組換え), リラグルチド (遺伝子組換え)							

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 70代	2型糖尿病 (慢性腎臓病, 肺の悪性新生物, 不安定狭心症, 脂質異常症, 心筋梗塞)	5 mg 10日間	<p>間質性肺炎, 呼吸不全</p> <p>既往歴: 心筋梗塞</p> <p>投与開始日 HbA1c7.7%のため, 糖尿病コントロール目的に糖尿病内科受診。1,400kcal, 塩分6g制限に加え, 本剤投与開始。</p> <p>日付不明 徐々に呼吸困難が出現。</p> <p>投与10日目 (投与中止日) 胸部CT施行したところ, 両肺びまん性スリガラス陰影が出現。SpO₂ 90% (室内気), PaO₂ 57.8Torrと呼吸不全を認めたため, 同日緊急入院。間質性陰影の出現。</p> <p>中止5日後 同日よりセフトリアキソン及びアジスロマイシン点滴静注開始。呼吸不全に対しステロイド全身投与。</p> <p>中止7日後 本剤, アスピリン及びクロピドグレル硫酸塩, 投与中止。</p> <p>中止8日後 拮抗系点滴でも改善なし。注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム55mg/日開始。胸部X線写真上両肺陰影改善なし。</p> <p>中止9日後 アスピリン, クロピドグレル硫酸塩再開。</p> <p>中止10日後 酸素化改善あり (SpO₂: 97%, 鼻カスラ3L/分), 注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム45mgに減量。同日よりスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠併用。</p> <p>中止13日後 酸素投与から離脱。SpO₂: 97% (室内気)。</p> <p>中止16日後 注射用プレドニゾロン25mg/日内服。</p> <p>中止21日後 プレドニゾロン20mg/日に減量。</p> <p>中止26日後 プレドニゾロン15mg/日に減量。</p> <p>中止33日後 プレドニゾロン10mg/日に減量し, 同日退院。間質性肺炎は軽快 (XP上炎症性変化が残存)。</p> <p>中止54日後 外来再診。胸部X線写真では陰影悪化なし。プレドニゾロン5mg/日に減量。呼吸不全 軽快。</p>																																																																							
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 52日前</th> <th>投与 6日目</th> <th>投与10日目 (投与中止日)</th> <th>中止 1日後</th> <th>中止 2日後</th> <th>中止 9日後</th> <th>中止 16日後</th> <th>中止 26日後</th> <th>中止 33日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>600</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>323</td> <td>236</td> <td>288</td> <td>310</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (U/mL)</td> <td>194</td> <td>308</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>9.951</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1.078</td> <td>0.089</td> <td>0.029</td> <td>0.015</td> </tr> <tr> <td>SP-D (ng/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>367.0</td> <td>-</td> <td>205.0</td> <td>96.1</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BNP (pg/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>202.6</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>β-Dゲルカン (pg/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td><6.0</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用薬: アスピリン, クロピドグレル硫酸塩, ラベプラゾールナトリウム, ビソプロロールフマル酸塩, アトルバスタチンカルシウム水和物, アムロジピンベシル酸塩, イコサペント酸エチル, クエン酸第一鉄ナトリウム, ポリスチレンスルホン酸カルシウム</p>							投与 52日前	投与 6日目	投与10日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 2日後	中止 9日後	中止 16日後	中止 26日後	中止 33日後	LDH (IU/L)	-	-	600	-	-	323	236	288	310	KL-6 (U/mL)	194	308	-	-	-	-	-	-	-	CRP (mg/dL)	-	-	9.951	-	-	1.078	0.089	0.029	0.015	SP-D (ng/mL)	-	-	-	-	367.0	-	205.0	96.1	-	BNP (pg/mL)	-	-	-	202.6	-	-	-	-	-	β-Dゲルカン (pg/mL)	-	-	-	<6.0	-	-	-	-	-
	投与 52日前	投与 6日目	投与10日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 2日後	中止 9日後	中止 16日後	中止 26日後	中止 33日後																																																																		
LDH (IU/L)	-	-	600	-	-	323	236	288	310																																																																		
KL-6 (U/mL)	194	308	-	-	-	-	-	-	-																																																																		
CRP (mg/dL)	-	-	9.951	-	-	1.078	0.089	0.029	0.015																																																																		
SP-D (ng/mL)	-	-	-	-	367.0	-	205.0	96.1	-																																																																		
BNP (pg/mL)	-	-	-	202.6	-	-	-	-	-																																																																		
β-Dゲルカン (pg/mL)	-	-	-	<6.0	-	-	-	-	-																																																																		