

3

重要な副作用等に関する情報

平成27年9月15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 アスナプレビル，ダクラタスビル塩酸塩

販売名（会社名）	アスナプレビル：スンベプラカプセル100mg（プリストル・マイヤーズ） ダクラタスビル塩酸塩：ダクルインザ錠60mg（プリストル・マイヤーズ）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能又は効果	セログループ1（ジェノタイプ1）のC型慢性肝炎又は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)] 血小板減少：血小板減少があらわれることがあるので、定期的に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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約11ヶ月（販売開始～平成27年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

血小板減少関連症例 8例*（うち死亡0例）

*ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビルの併用療法との因果関係が否定できない症例
企業が推計したおよその推定使用患者数：約39,500人（販売開始～平成27年6月）

販売開始：平成26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	C型慢性肝炎 (強皮症, 間 質性肺疾患)	ダクルイン ザ錠: 60mg スンベプラ カプセル: 200mg 70日間	<p>血小板減少症, 肝障害 前治療歴: なし 既往歴: なし</p> <p>投与開始日 ダクルインザ錠60mg 1日1回及びスンベプラカプセル 100mg 1日2回の2剤併用療法開始。</p> <p>投与56日目 AST: 178IU/L, ALT: 206IU/Lと上昇。週2~3回で採血 フォロー開始。血小板数: $14.0 \times 10^4/\text{mm}^3$。</p> <p>日付不明 ALTは180IU/L~200IU/Lで推移。</p> <p>投与70日目 AST: 293IU/L, ALT: 297IU/Lと上昇し, 肝障害で入院。 (投与中止日) 血小板減少症が発現。血小板数は$4.2 \times 10^4/\text{mm}^3$と低下。ダク ルインザ錠及びスンベプラカプセルの投与中止。</p> <p>中止1日後 朝の血小板数は$1.1 \times 10^4/\text{mm}^3$, 夕方には$0.7 \times 10^4/\text{mm}^3$と低 下したため, 血小板10単位を輸血。AST: 329IU/L, ALT: 314IU/L。</p> <p>中止2日後 血小板数$0.8 \times 10^4/\text{mm}^3$にて血小板10単位を輸血。</p> <p>中止3日後 血小板数$0.6 \times 10^4/\text{mm}^3$にて血小板15単位を輸血。輸血後1時 間にて血小板数$0.5 \times 10^4/\text{mm}^3$と上昇せず。</p> <p>中止4日後 血小板数$0.4 \times 10^4/\text{mm}^3$と低値。輸血の反応が悪いため, 輸血 をせずに経過観察。</p> <p>中止13日後 血小板数$4.5 \times 10^4/\text{mm}^3$と改善。</p> <p>中止17日後 血小板減少症及び肝障害は軽快。</p>

臨床検査値

	投与42日前	投与1日前	投与56日目	投与70日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止3日後
PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	14.2	10.4	14.0	4.2	1.1	0.8	0.6
AST (IU/L)	108	68	178	293	329	288	234
ALT (IU/L)	146	70	206	297	314	294	263
T-Bil (mg/dL)	0.4	0.3	0.5	0.6	0.7	-	-
WBC ($/\text{mm}^3$)	4,300	4,100	7,400	5,400	4,400	-	-
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	349	326	348	347	328	-	-
Hb (g/dL)	10.9	10.9	10.5	10.7	10.2	-	-

	中止4日後	中止7日後	中止8日後	中止10日後	中止13日後	中止15日後	中止17日後
PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	0.4	0.5	0.8	1.6	4.5	6.0	7.7
AST (IU/L)	174	-	103	82	51	51	46
ALT (IU/L)	220	-	133	108	61	53	45
T-Bil (mg/dL)	0.7	-	-	-	0.5	-	-
WBC ($/\text{mm}^3$)	4,200	-	-	-	4,100	-	-
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	352	-	-	-	352	-	-
Hb (g/dL)	10.4	-	-	-	10.6	-	-

併用薬: トコフェロールニコチン酸エステル

2 アマンタジン塩酸塩

販売名（会社名）	シンメトレル錠50mg, 同錠100mg, 同細粒10%（ノバルティスファーマ）他
薬効分類等	抗パーキンソン剤
効能又は効果	パーキンソン症候群 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善 A型インフルエンザウイルス感染症

《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。

〈参 考〉 直近約3年間（平成24年4月～平成27年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

横紋筋融解症関連症例 1例（うち死亡0例）

企業が推計したおよその推定使用患者数：約41,000人（平成26年8月～平成27年7月）

販売開始：昭和50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 70代	パーキンソニズム (高血圧性血管障害、脳出血、 正常圧水頭症、 胃炎、便秘)	50mg 55日間	横紋筋融解症、嘔吐 不 明 高血圧性皮質下出血により入院。アムロジピンとポラプレジ ンク投与開始。リハビリ後退院。 不 明 悪心嘔吐訴えあり。 投与開始日 パーキンソニズム（高血圧性皮質下出血後）に対して本剤 50mg/日投与開始。 投与約1ヶ月目 嘔吐。 投与49日目 悪心嘔吐の訴えにより再度入院。正常圧水頭症と診断。 筋肉痛訴えあり。筋原性酵素上昇。 投与52日目 筋肉痛訴えあり。嘔吐あり。筋原性酵素さらに上昇。 投与53日目 アムロジピン投与中止。 投与55日目 本剤投与中止。補液を行った。 (投与中止日) 中止4日後 筋肉痛訴えなし。嘔吐なし。 中止11日後 筋肉痛訴えなし。嘔吐なし。筋原性酵素低下。 中止32日後 筋肉痛訴えなし。嘔吐なし。筋原性酵素正常化。	
臨床検査値					
項目名（単位）		投与49日目	投与52日目	中止11日後	中止32日後
AST (IU/L)		99	430	20	9
LDH (IU/L)		489	955	408	220
CK (CPK) (IU/L)		829	4,498	76	-
CK (CPK) -MB (IU/L)		37	-	-	-
併用薬：アムロジピンベシル酸塩、ポラプレジック、酸化マグネシウム、センノシド					

3 ニボルマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	オブジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg（小野薬品工業）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	根治切除不能な悪性黒色腫

《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T細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。
[副作用（重大な副作用）]	重症筋無力症、筋炎： 重症筋無力症、筋炎があらわれることがあり、これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK（CPK）上昇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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。 大腸炎、重度の下痢： 大腸炎、重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約1年1ヶ月（平成26年7月～平成27年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。
重症筋無力症、筋炎関連症例 6例（うち死亡1例）
大腸炎、重度の下痢関連症例 4例（うち死亡0例）
企業が推計したおよその推定使用患者数：約855人（平成26年7月～平成27年6月）
販売開始：平成26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 80代	悪性黒色腫 (慢性甲状腺炎、変形性関節症、脊椎すべり症、腰椎骨折、高血圧、高脂血症、骨粗鬆症、白内障)	2mg/kg 3週ごとに1コース	重症筋無力症、ミオパチー 投与3年前頃 悪性黒色腫（左母趾，ステージⅡB）で皮膚悪性腫瘍切除術および左鼠径センチネルリンパ節生検を施行。その後，リンパ節，肺，皮膚に転移が出現。本剤投与前の甲状腺検査では，自己抗体（TPO抗体）は陽性であったが，FT3，FT4は正常範囲内であり，症状もなかった。 投与開始日 本剤（2mg/kg/日），投与開始。 投与13日後頃 倦怠感や，労作時の息切れ，筋肉痛が発現。 投与20日後 症状が徐々に増悪したため受診した。四肢近位筋の筋力低下と筋肉痛があり，CK上昇（8,729 IU/L），AST上昇（611 IU/L），ALT上昇（359 IU/L）を認めたため入院。 投与21日後 検査データより，横紋筋融解症と肝機能障害と診断。腎機能に異常は認められなかった。500mL/時の補液を開始し，1時間当たりの尿量が100mLになるように輸液量を調節。メチルプレドニゾロン（125mg/日）を開始。AST（GOT），ALT（GPT）は若干の改善を認めたが，CKはほぼ横ばいであった。呼吸苦と奇異性呼吸が出現。

投与22日後 筋肉痛は改善したが、呼吸苦は悪化。神経内科で反復刺激試験、テンシロンテストを施行し、明らかな優位な所見はみられなかったが、四肢近位筋優位の筋力低下と、眼瞼下垂と複視が出現したことから、重症筋無力症が疑われた。横隔膜の運動不良により呼吸不全をおこしていることを確認（エコーで確認）。経鼻酸素3L/分でSpO₂:95%であったが、その後酸素5L/分でSpO₂:92%。強い呼吸苦を訴えたため、ILD（間質性肺疾患）の可能性も疑った。

投与24日後 呼吸器内科にコンサルトした。胸部CT検査上、肺野には異常を認めなかったため、間質性肺炎は否定。横隔膜の動きは悪い印象があった。呼吸不全が継続していた。ACTHは正常範囲内（数値未確認）。抗TPO（甲状腺ペルオキシダーゼ）抗体が陽性だったこともあり、甲状腺機能低下症に伴う横紋筋融解症が懸念されたが、TSHは低いもののFT3、FT4に大きな変動はないことから、甲状腺機能低下症に伴う横紋筋融解症については否定。横紋筋融解症をきたしやすい薬剤であるキノロン系抗生剤は未投与。また、横紋筋融解症の副作用があるINF- α の前治療歴もなし。左肺だけ胸水が貯留。心不全の合併はなし。がん性胸膜炎の可能性は低いと考えられた。肩筋痛は改善し、筋酵素値は落ち着いてきた。

投与27日後 患者は呼吸不全増悪により死亡。死亡直前の呼吸状態は、酸素5LでSpO₂:92%（挿管、NPPVは患者と家族の希望により実施できなかった）。構音障害はなし。

臨床検査値

	投与開始前	投与開始日	投与20日後	投与21日後	投与22日後	投与23日後	投与24日後	投与25日後
CK (IU/L)	-	105	8,729	7,943	6,976	4,389	2,581	2,161
AST (GOT) (IU/L)	-	26	611	615	605	441	249	178
ALT (GPT) (IU/L)	-	15	359	361	403	416	351	313
FT3 (pg/mL)	2.81	3.05	1.50	1.5	-	-	0.97	-
FT4 (ng/dL)	1.03	1.02	1.16	1.16	-	-	0.73	-
TSH (mU/L)	2.1	3.34	0.087	0.089	-	-	0.148	-
K (mmol/L)	3.9	4	4.4	3.9	-	-	3.7	-
動脈血pH	-	-	7.434	7.453	-	-	7.331	7.362
pCO ₂ (mmHg)	-	-	39.4	39.7	-	-	60.1	57.9
pO ₂ (mmHg)	-	-	66.5	49.2	-	-	67.8	69.6
HCO ₃ (mmol/L)	-	-	25.9	27.3	-	-	30.9	32
BE (mmol/L)	-	-	2.1	3.6	-	-	3.7	5.3

投与開始前 抗TPO（甲状腺ペルオキシダーゼ）抗体：陽性
 投与20日後 抗Jo-1抗体：陰性
 投与24日後 抗AChR（アセチルコリンレセプター）抗体：陽性（12.4 nmol/L）
 投与24日後 抗ARS（アミノアシルtRNA合成酵素）抗体：陰性
 投与24日後 抗MuSK（筋特異的受容体型チロシンキナーゼ）抗体：陰性
 投与20日後 胸部X-P、CT共に画像に問題なし。
 投与24日後 筋電図（Harvey-Masland試験）：陰性
 投与24日後 右副神経-僧帽筋の低頻度反復刺激試験：waning（漸減現象）9.7%
 投与24日後 神経伝導検査：CMAP（複合筋活動電位）の減少
 投与24日後 超音波検査：横隔膜の運動不良

併用薬：アレンドロン酸ナトリウム水和物、ロキソプロフェンナトリウム水和物、テブレノン、アムロジピンベシル酸塩、モンテルカストナトリウム、ランソプラゾール、アトルバスタチンカルシウム水和物、オルメサルタンメドキシミル、リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12配合剤静注用、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、フロセミド、オメプラゾールナトリウム、人血清アルブミン

4 ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害剤

① イプラグリフロジン L-プロリン

② トホグリフロジン水和物

③ ルセオグリフロジン水和物

販売名（会社名）	①スーグラ錠25mg, 同錠50mg（アステラス製薬） ②アブルウェイ錠20mg（サノフィ）、デベルザ錠20mg（興和） ③ルセフィ錠2.5mg, 同錠5mg（大正製薬）
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）》

[重要な基本的注意]

尿路感染を起し、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起すことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。

- 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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。
- 2) 特に、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
- 3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）について説明するとともに、これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。

[副作用（重大な副作用）]

腎盂腎炎、敗血症：腎盂腎炎があらわれ、敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので、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。

ケトアシドーシス：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。

〈参 考〉 直近（販売開始～平成27年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

- ケトアシドーシス関連症例 ①9例（うち死亡0例）
②2例（うち死亡0例）
③1例（うち死亡0例）
- 敗血症関連症例 ①6例（うち死亡0例）
②3例（うち死亡0例）
③0例

企業が推計したおおよその推定使用患者数：

- ①約13万人（販売開始～平成27年5月）
②約2.5万人（販売開始～平成27年4月）
③約2.1万人（販売開始～平成27年4月）

- 販売開始： ①平成26年4月
②平成26年5月
③平成26年5月

④エンパグリフロジン

⑤カナグリフロジン水和物

⑥ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

販売名（会社名）	④ジャディアンス錠10mg, 同錠25mg（日本ベーリンガーインゲルハイム） ⑤カナグル錠100mg（田辺三菱製薬） ⑥フォシーガ錠5mg, 同錠10mg（アストラゼネカ）
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）》

[慎重投与] 尿路感染，性器感染のある患者

[重要な基本的注意] 尿路感染を起し，腎盂腎炎，敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また，膣カンジダ症等の性器感染を起すことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し，発症した場合には適切な処置を行うとともに，状態に応じて休業等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。
本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により，血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し，ケトーシスがあらわれ，ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため，以下の点に留意すること。

- 1) 悪心・嘔吐，食欲減退，腹痛，過度な口渇，倦怠感，呼吸困難，意識障害等の症状が認められた場合には，血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。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。
- 2) 特に，インスリン分泌能の低下，インスリン製剤の減量や中止，過度な糖質摂取制限，食事摂取不良，感染症，脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので，観察を十分に行うこと。

3) 患者に対し、ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐，食欲減退，腹痛，過度な口渇，倦怠感，呼吸困難，意識障害等）について説明するとともに，これらの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。

[副作用
(重大な副作用)]

腎盂腎炎，敗血症：腎盂腎炎があらわれ，敗血症（敗血症性ショックを含む）に至ることがあるので，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。

ケトアシドーシス：ケトアシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）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。

〈参 考〉

直近（販売開始～平成27年6月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

ケトアシドーシス関連症例 ④0例
⑤2例，うち1例は承認効能・効果外の症例（うち死亡0例）
⑥5例，うち1例は承認効能・効果外の症例（うち死亡0例）

敗血症関連症例 ④0例
⑤0例
⑥3例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその推定使用患者数：

④約2.2万人（販売開始～平成27年5月）
⑤約1.3万人（販売開始～平成27年4月）
⑥約6万人（販売開始～平成27年5月）

販売開始： ④平成27年2月
⑤平成26年9月
⑥平成26年5月

イプラグリフロジン L-プロリン 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			
1	女 30代	2型糖尿病 (プラダーウィ リ症候群)	50mg 13日間	<p>ケトアシドーシス</p> <p>日付不明 10歳代, プラダーウィリ症候群のために2型糖尿病を発症し, A院にて内服治療とカロリー制限施行(尿糖陽性)。</p> <p>日付不明 20歳代, B院にてこれまでのカロリー制限から糖質制限食(ローカーボ食)を開始する(炭水化物60g/日)。</p> <p>投与3年前 投与1年8ヶ月前 投与1年3ヶ月前 投与1年2ヶ月前 投与7ヶ月前</p> <p>インスリン グラルギン14単位, メトホルミン塩酸塩投与開始。 シタグリプチンを追加投与開始。 シタグリプチン投与中止し, アカルボース投与開始。 アカルボース投与中止し, ビルダグリプチン投与開始。 リナグリプチン, グリメピリド1mg, メトホルミン塩酸塩2,250mg投与開始。</p> <p>投与数日前 投与開始日 投与数日目 投与12日目</p> <p>鼻水主体の感冒症状, 腹痛, 倦怠感, 微熱(37.1℃)があり。 本剤50mg/日投与開始。他剤は全て投与中止。 頻尿, 体重減少(3kg/7~10日)が発現。 腹痛を訴え, 食事, 水分摂取量が減少。下痢, 嘔吐等の症状は無し。糖質ゼロ飲料を積極的に飲用。 食事はふすまパン, 野菜, 肉類が中心。</p> <p>投与13日目 (投与中止日)</p> <p>頻呼吸が発現し救急外来搬送。受診時, pH7.055, 塩基過剰(BE) -25.3mmol/L, 尿ケトン3+, 血中ケトン上昇, 重炭酸イオン(HCO₃) 3.0と重症の代謝性アシドーシスを認める。アニオンギャップ(AG)は28.0と上昇。補正HCO₃は15.6<26で代謝性のアルカローシス合併はなし。カリウム(K)が低値。下痢はなし。血糖値は185mg/dLとあまり高くない。Cペプチドは低め。ケトアシドーシスの診断で入院。本剤投与中止。</p> <p>中止1日後</p> <p>輸液用電解質液(維持液7.5%糖加)500mLにヒトインスリン6単位を加え点滴静注(80mL/時)開始。</p> <p>中止3日後</p> <p>大量輸液, インスリン投与, ブドウ糖液投与にてケトアシドーシス軽快。</p> <p>中止6日後</p> <p>中心静脈ライン(CV), 尿バルーン抜去。エネルギー制限食(1,520kcal, 蛋白質65g, 脂質45g, 炭水化物210g)を依頼。食事9割摂取できており, Cペプチドは徐々に上昇。</p> <p>中止22日後</p> <p>インスリン グラルギン24単位, リキシセナチド20mg, メトホルミン塩酸塩2,250mgにて良好な血糖コントロールとなり退院。</p>			
臨床検査値							
			投与13日目	中止1日後	中止2日後	中止3日後	中止6日後
AG			28.0	18.7	-	-	-
BE (mmol/L)			-25.3	-9.4	-	-	-
Glu (mg/dL)			185	146	-	-	183
アセト酪酸 (μmol/L)			-	1,915	1,288	617	78
総ケトン (μmol/L)			-	7,473	5,305	2,742	435
尿Cペプチド (μg/日)			-	-	2.0>	3.1	26.8
動脈血pH			7.055	7.374	-	-	-
HCO ₃ (mEq/L)			3.0	13.8	-	-	32.4
K (mEq/L)			3.4	2.2	-	-	4.0
併用薬: チメピジウム臭化物水和物, ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤, ジクロフェナクナトリウム							

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物 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 40代	2型糖尿病 (筋ジストロ フィー, 子宮 平滑筋腫, 白 内障慢性胃炎, 鉄欠乏性貧 血, 便秘, 消 化不良, 胃腸 炎)	5mg 不明	代謝性アシドーシス (ケトアシドーシス) 約20年前 投与開始日 (日付不明) 発現1ヶ月前 発現17日前 発現日 発現1日後 発現3日後 発現4日後 発現5日後 (投与中止日) 中止3日後 中止5日後	2型糖尿病と診断された。 血糖コントロール不良のため, 本剤投与開始。 HbA1c: 8.1%。 他院に通院中, 下痢が発現, その後も持続。 38℃以上の発熱, 咳嗽, 喀痰, 頭痛がみられ, 食欲が低下。 (急性上気道炎, 代謝性アシドーシス発現) 少量の食事を摂取するも, 以後ほとんど固形物の摂取ができ なくなった。飲水も少なかった。 近医受診し, ツロブテロールテープ (2mg/日), アジスロ マイシン (500mg/日), デキストロメトルフアン (60mg/日) を処方される。従来薬の休止指示なし。 深夜, 全身状態不良で救急外来へ搬入。 血糖: 184mg/dL, pH: 7.107, アセト酢酸: 1,943µmol/L, 3-ヒドロキシ酪酸: 13,189µmol/L, 総ケトン体: 15,132µmol/L。 未明~ 動脈ガス分析でアニオンギャップ開大の代謝性アシ ドーシスを来たしており, 血中乳酸: 0.7 (正常) より糖尿 病ケトアシドーシスと診断。pH: 7.282。 十分量の補液 (細胞外液), インスリン投与, NaHCO ₃ やカ リウム製剤による補正を実施。下痢に対して整腸剤投与。 本剤を含む全ての経口剤の投与中止。 尿ケトン体: (4+) 持続。アシドーシスは改善。 代謝性アシドーシス, 下痢は回復。

臨床検査値

	発現 1ヶ月前	発現日	発現 4日後	投与中止日		中止 1日後	中止 3日後	中止 5日後	中止 13日後
				5:00	13:00				
血糖 (mg/dL)	130 (空腹時)	—	184	—	—	128	—	97	—
HbA1c (%)	8.1	—	—	—	—	—	—	—	—
最高体温 (℃)	—	≥38	36.9	37.0	37.4	37.4	37.0	36.7	—
BUN (mg/dL)	—	—	10	—	—	6	3	9	8
SCr (mg/dL)	—	—	0.32	—	—	0.29	0.20	0.25	0.27
Na (mEq/L)	—	—	142	—	—	150	140	141	142
K (mEq/L)	—	—	3.2	—	—	4.4	4.6	4.2	4.3
Cl (mEq/L)	—	—	108	—	—	114	101	103	105
CRP (mg/dL)	—	—	0.29	—	—	0.20	1.03	0.71	0.12
尿ケトン体	—	—	(4+)	—	—	—	(4+)	(-)	(-)
pH	—	—	7.107	7.282	7.148	7.345	7.48	—	—
BE (mEq/L)	—	—	-23.0	-14.9	-20.5	-7.9	8.0	—	—
乳酸 (mmol/L)	—	—	—	0.7	—	—	—	—	—
アセト酢酸 (µmol/L)	—	—	1,943	—	—	—	—	—	—
3-ヒドロキシ酪酸 (µmol/L)	—	—	13,189	—	—	—	—	—	—
総ケトン体 (µmol/L)	—	—	15,132	—	—	—	—	—	—
血中CPR (µg/ml)	—	—	—	—	—	—	0.87	—	—
尿中CPR (µg/日)	—	—	—	—	—	—	71.1	—	—
抗GAD抗体 (/ml)	—	—	—	—	—	—	<0.30	—	—
尿アセトン	—	—	—	—	—	—	—	—	(-)
白血球反応	—	—	—	—	—	—	—	—	(-)

併用薬: テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物, ピオグリタゾン塩酸塩, アコチアミド塩酸塩水和物, ルビ
プロストン, モサプリドクエン酸塩水和物, 酸化マグネシウム, ビフィズス菌製剤, クエン酸第一鉄ナトリ
ウム, レバミピド

イプラグリフロジン L-プロリン 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	女 50代	2型糖尿病	50mg 29日間	<p>敗血症, 大腸菌性腎盂腎炎</p> <p>以前交通事故で左半身に麻痺があり, 糖尿病の運動療法ができない。</p> <p>投与開始日 A院にて2型糖尿病のため本剤50mg/日投与開始。</p> <p>投与27日目 血中ブドウ糖126mg/dL (正常範囲: 70-109mg/dL), グリコヘモグロビン9.7% (正常範囲: 4.6-6.2%)</p> <p>日付不明 腎盂腎炎を発症。</p> <p>投与29日目 (投与中止日) 自宅で立つことができなくなる。敗血症を発現。本剤投与中止。</p> <p>中止1日後 自ら不調を訴えてB院救急外来を受診。検査の結果, 腎盂腎炎, 敗血症と診断。播種性血管内凝固症候群 (DIC) 併発。入院。抗生剤 (グロブリン製剤, トロンボモデュリン アルファ, ノルアドレナニン, ドリペネム水和物にて加療開始。PMX (エンドトキシン吸着療法), CHDF (持続的血液濾過透析) 1回目施行。</p> <p>中止2日後 PMX, CHDF 2回目施行。</p> <p>中止6日後 起因菌が大腸菌と判明。抗生剤をセファゾリンへ変更。</p> <p>中止14日後 抗生剤終了。</p> <p>中止21日後 退院。敗血症, 腎盂腎炎の転帰は回復。</p> <p>中止26日後 血中ブドウ糖194mg/dL (正常範囲: 70-109mg/dL), グリコヘモグロビン8.1% (正常範囲: 4.6-6.2%)</p>		
臨床検査値						
				投与2日前	投与27日目	中止26日後
Glu (mg/dL)				212	126	194
HbA1c (NGSP) (%)				10.0	9.7	8.1
併用薬: ロキソプロフェンナトリウム水和物, フェキソフェナジン塩酸塩, インスリン, シタグリプチンリン酸塩水和物, センノシド, フェソテロジンフマル酸塩, インスリン グラルギン						

トホグリフロジン水和物 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																																													
4	女 80代	2型糖尿病 (脳梗塞, 認知症)	20mg (不明)	<p>敗血症, 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群, 尿路感染, 多臓器不全, DIC, 敗血症性ショック</p> <p>発現約2ヶ月前 おくすり手帳より, 発現約2ヶ月前までは糖尿病治療としてシタグリプチンリン酸塩水和物とグリメピリドを使用。発現約2ヶ月前よりグリメピリドが本剤に変更された。認知症があり, 食事摂取も十分にできず家族が無理矢理食事をとるように促しており, ADLが低下していた。</p> <p>発現4日前 皮下出血症状が強くなったため前医に入院。</p> <p>発現1日前 ワルファリンカリウムの効きすぎとの診断で加療されていたが, 傾眠傾向となり, 血糖値: 470mg/dLであった。</p> <p>発 現 日 インスリン開始されるも効果なく, JCS: 300点となったため救急搬送された。(前医で頭部MRI, CTは異常なし) 受診時, JCS: 300点, 血圧: 51/28, 脈拍: 140/minとショック状態。ドパミン, 輸液開始し精査。血糖: 658mg/dLと著明高値, 尿ケトン(-)だが, 採血上, 高度脱水, 貧血, 肝機能異常, 腎機能異常と多臓器不全の状態。BUN: 99mg/dL, CRE: 2.61mg/dL, UA: 11.3mg/dL, Na: 147mEq/L, K: 2.7mEq/L, Cl: 109mEq/L, WBC: 22,300/μL, HGB: 5.2g/dL, PLT: 63,000/μL, PT (INR): 1.90, 血FDP定量: 16μg/mL, 血糖随時: 658mg/dL, 尿一般定性: (糖定性4+, 白血球3+), 尿沈渣: (白血球100\leq/H, 細菌3+, 細胞集塊+, 真菌+), WBC: 22,300/μL, CRP: 8.2mg/dL, PCT: \geq10ng/mLと感染症が示唆され, CTで異常なく尿路感染をフォーカスと考えた。入院後, 高浸透圧高血糖症候群に対して, 大量補液とインスリン持続投与を開始, また尿路感染に対して抗菌薬投与を行った。血糖, 脱水の改善とともに, 利尿あり。</p> <p>発現29日目 血糖値, 脱水, 腎機能, 徐々に改善。意識レベルはやや改善も, JCS: 200点の状態が続いた。BUN: 17mg/dL, CRE: 0.73mg/dL, UA: 3.1mg/dL, WBC: 9,700/μL, HGB: 8.2g/dL, PLT: 190,000/μL</p> <p>発現36日目 急性期治療終了し, 感染コントロールもついたことにより, 転院した。</p>																																													
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>発現日</th> <th>発現29日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)</td> <td>6.3</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>白血球数 ($/\text{mm}^3$)</td> <td>22,300</td> <td>9,700</td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>99</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>血清クレアチニン (mg/dL)</td> <td>2.61</td> <td>0.73</td> </tr> <tr> <td>血糖値 (mg/dL)</td> <td>658</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>尿酸 (mg/dL)</td> <td>11.3</td> <td>3.1</td> </tr> <tr> <td>赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)</td> <td>172</td> <td>271</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット値 (%)</td> <td>16</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>CRP定量 (mg/dL)</td> <td>8.22</td> <td>2.3</td> </tr> <tr> <td>尿色調</td> <td>白濁</td> <td>清</td> </tr> <tr> <td>尿潜血</td> <td>(3+)</td> <td>(-)</td> </tr> <tr> <td>尿中白血球</td> <td>(3+)</td> <td>(-)</td> </tr> <tr> <td>尿中細菌</td> <td>(3+)</td> <td>(-)</td> </tr> <tr> <td>プロカルシトニン (ng/mL)</td> <td>≥ 10</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>						発現日	発現29日目	血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	6.3	19	白血球数 ($/\text{mm}^3$)	22,300	9,700	BUN (mg/dL)	99	17	血清クレアチニン (mg/dL)	2.61	0.73	血糖値 (mg/dL)	658	—	尿酸 (mg/dL)	11.3	3.1	赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	172	271	ヘマトクリット値 (%)	16	25	CRP定量 (mg/dL)	8.22	2.3	尿色調	白濁	清	尿潜血	(3+)	(-)	尿中白血球	(3+)	(-)	尿中細菌	(3+)	(-)	プロカルシトニン (ng/mL)	≥ 10	—
	発現日	発現29日目																																															
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	6.3	19																																															
白血球数 ($/\text{mm}^3$)	22,300	9,700																																															
BUN (mg/dL)	99	17																																															
血清クレアチニン (mg/dL)	2.61	0.73																																															
血糖値 (mg/dL)	658	—																																															
尿酸 (mg/dL)	11.3	3.1																																															
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	172	271																																															
ヘマトクリット値 (%)	16	25																																															
CRP定量 (mg/dL)	8.22	2.3																																															
尿色調	白濁	清																																															
尿潜血	(3+)	(-)																																															
尿中白血球	(3+)	(-)																																															
尿中細菌	(3+)	(-)																																															
プロカルシトニン (ng/mL)	≥ 10	—																																															
併用薬: シタグリプチンリン酸塩水和物, シロスタゾール, ワルファリンカリウム, ランソプラゾール, フロセミド, ラロキシフェン塩酸塩																																																	