

2

重要な副作用等に関する情報

平成27年7月7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）》

〔重要な基本的注意〕

肝機能障害、肝予備能低下があらわれ、肝不全に至ることがあるので、投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、肝酵素上昇の有無にかかわらず、黄疸、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、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。

〔副作用（重大な副作用）〕

肝機能障害、肝不全：ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、血中ビリルビン増加、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下等があらわれ、黄疸、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全に至ることがある。投与開始12週目までは少なくとも2週ごと、それ以降は4週ごとに肝機能検査を行うこと。肝機能の悪化が認められた場合には、より頻回に検査を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。ALT（GPT）が基準値上限10倍以上に上昇した場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。

〔参 考〕

直近約8ヶ月（販売開始～平成27年4月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

肝予備能低下関連症例 21例*（うち死亡1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およその推定使用患者数：約31,000人（販売開始～平成27年4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	男 70代	C型代償性肝 硬変 (糖尿病)	ダクルイン ザ錠：60mg スンベプラ カプセル： 200mg 43日間	<p>薬物性肝障害，肝不全 前治療歴：なし 既往歴：食道静脈瘤，肝細胞癌（RFA*後），食道静脈瘤硬化療法，食道静脈瘤結紮術</p> <p>投与開始約10年前 投与開始日 C型慢性肝炎と診断。 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。代償性肝硬変で腹水なし。門脈圧亢進併発症の予防のためにスピロラク톤を投与していた。</p> <p>投与43日目 AST：1,312IU/L，ALT：1,082IU/L，LDH：540IU/L，ALP：764IU/L，総ビリルビン：3.2mg/dLと肝機能障害を認め，入院。自覚症状なし。 (投与中止日) ダクルインザ錠及びスンベプラカプセル投与中止。</p> <p>中止4日後 ステロイドパルス（ハーフ）療法（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，500mg/日）開始（投与中止6日後まで）。</p> <p>中止7日後 プレドニゾロン内服投与30mg/日開始。肝機能は徐々に改善。 中止12日後 プレドニゾロン内服投与20mg/日に減量。 中止14日後 38.4度の発熱。 胸腹部CTスキャン：左肺上葉に空洞を伴う浸潤影あり。左肺膿瘍出現。 スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム点滴6g/日の投与開始（投与中止24日後まで）。</p> <p>中止16日後 肺膿瘍の合併のため，プレドニゾロン減量（10mg/日）。アルブミンと利尿剤にて，腹水と浮腫をコントロール（投与中止18日後まで）。</p> <p>中止19日後 プレドニゾロン投与終了。解熱，炎症反応は改善。 中止22日後 胸部CT：空洞を伴う浸潤影やや拡大。左肺に炎症性変化と思われる新たな浸潤影が出現。腹水増加傾向。 中止30日後 腹水コントロール不良のためアルブミン投与+利尿剤点滴へ変更。適宜腹水穿刺施行。 肺の浸潤影精査のためにβ-Dグルカン測定。β-Dグルカン：163pg/mL，アスペルギルス抗原：陰性，クリプトコッカス抗原：陰性，心エコー：septic embolismなし</p> <p>中止36日後 ミカファンギンナトリウム150mg点滴静注開始。その後発熱再燃なく経過し炎症反応も順調に低下。 中止38日後 体重，腹水は増加傾向。下肢浮腫の改善認めなかったため，トルバプタン投与開始。 中止42日後 胸部CT：左上葉の空洞影は縮小傾向。新たな病変の出現は認めず。 中止43日後 利尿剤は内服へ変更。 中止48日後 AST，ALT値改善，また肺膿瘍も改善し，本人の希望もあり，退院。抗真菌剤の投与中止。 中止51日後 意識レベルが悪化。 中止53日後 反応性が低下し，緊急搬送後。肝不全をメインとした全身状態の悪化を認め，緊急入院。 集学的加療（開始液，肝不全用アミノ酸製剤，ドパミン塩酸塩，フロセミド）開始。 意識：II-10/JCS，アンモニア：154μg/dL，ECG（安静時）：正常洞調律。 胸腹部CT：肝の萎縮及び大量腹水の所見，左肺野に空洞病変（大きな肺炎像なし）</p> <p>中止55日後 全身状態は急速に悪化し，19：00死亡。死因は肝不全。剖検は未実施。</p>

臨床検査値

	開始 102日前	投与 開始日	投与 16日目	投与 29日目	投与 43日目 (中止日)	中止 7日後	中止 16日後	中止 31日後	中止 46日後	中止 53日後
AST (IU/L)	79	46	25	44	1,312	113	26	39	39	103
ALT (IU/L)	102	57	19	44	1,082	499	64	36	36	80
総ビリルビン (mg/dL)	0.9	0.8	0.8	1.1	3.2	4.0	4.1	3.5	4.1	6.2
直接ビリルビン (mg/dL)	0.4	-	-	-	-	2.6	3.0	2.7	2.9	-
γ-GTP (IU/L)	23	20	19	43	59	55	30	18	13	-
ALP (IU/L)	496	622	363	456	764	685	458	423	534	382
LDH (IU/L)	191	192	176	195	540	236	254	203	314	373
アルブミン (g/dL)	3.5	3.4	3.2	3.0	3.0	2.8	2.2	2.9	2.3	-
尿素窒素 (mg/dL)	15	-	-	-	-	32	40	28	30	56.2
血中クレアチニン (mg/dL)	0.63	0.67	0.62	0.62	0.65	0.61	0.61	0.64	-	1.25
アンモニア (μg/dL)	-	36	-	-	-	22	20	31	44	154
CRP (mg/dL)	<=0.1	<=0.1	<=0.1	0.51	0.35	0.12	5.66	0.51	0.13	0.21
白血球数 (/mm ³)	3,430	3,210	3,260	5,350	6,320	11,600	25,190	8,870	11,610	13,960
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	6.5	6.3	5.4	8.0	5.8	7.3	5.5	4.7	9.7	5.9
PT (%)	80	-	-	-	-	39	46	50	49	26.9
INR	1.15	-	-	-	-	2.04	1.77	1.64	1.68	2.25
HCV RNA (Log IU/mL)	-	4.5	検出せず	検出せず	-	-	検出せず	-	-	-

併用薬：ウルソデオキシコール酸，グリメピリド，シタグリプチンリン酸塩水和物，メトホルミン塩酸塩，シメチジン，スピロノラクトン，ロラタジン，テプレノン

*：RFA=ラジオ波焼灼療法

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	C型代償性肝 硬変 (高血圧症，喘 息，橋本病)	ダクルインザ 錠：60mg スンベプラ カプセル： 200mg 90日間	腹水 既往歴：上腕骨折 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。 投与36日目 アレルギー性肝障害が発現。 投与43日目 AST：81，ALT：65，EOS：8.5と軽快傾向。 投与51日目頃 両下肢浮腫が発現。 投与71日目 全身浮腫となり，フロセミド錠1錠，スピロノラクトン錠0.5 錠内服開始。 投与83日目 腹水高度貯留，胸水軽度貯留，呼吸障害で入院。酸素2L/分， フロセミド錠の内服を中止してフロセミド注2AP施行。 投与84日目 ALB：2.6，尿量4,540mL/日。フロセミド注を中止してフロ セミド内服再開。スピロノラクトン錠内服中止し，トルバプ タン錠1錠内服開始。 投与85日目 尿量減少(840ml/日)。橋本病のため，レボチロキシナト リウム水和物50μg×0.25錠開始。 投与86日目 尿量420mL/日。 投与87日目 ALB：2.4。人血清アルブミン50mLを5日間点滴。酸素：6 L/分，PaO ₂ ：60.3。 投与89日目 酸素マスク8L/分，軽度胸水貯留，無気肺。フロセミド錠 の内服を中止し，フロセミド注(40mg/24h)開始。スピロ ノラクトン1錠内服開始。

投与90日目 (投与中止日) ダクルインザ錠及びスンベプラカプセルの内服中止 (計12週6日間投与)。腹水穿刺にて3,850mL排出。尿量3,250ml/日。PaO₂: 58.5。酸素8L (リザーバーマスク)。
 中止3日後 一時SpO₂: 91。酸素10L/分 (リザーバーマスク)。
 中止4日後 酸素8L/分。
 中止6日後 フロセミド注 (30mg/24h) 開始。
 中止7日後 フロセミド注を中止し、フロセミド錠40mg、トルバプタン7.5mg再開。酸素5L/分。
 中止8日後 酸素3L/分。
 中止9日後 トルバプタン中止。フロセミド錠を20mgに減量、スピロノラクトン中止。酸素3L/分。
 中止17日後 腹水は軽快。
 中止21日後 酸素吸入中止。浮腫は軽快。呼吸不全及びアレルギー性肝障害は回復。
 ダクルインザ錠、スンベプラカプセルの再投与なし。

臨床検査値

	投与開始28日前	投与36日目	投与83日目	投与90日目 (投与中止日)	中止20日後
AST (IU/L)	54	125	68	33	28
ALT (IU/L)	40	82	49	23	15
総ビリルビン (mg/dL)	1.4	2.0	3.1	1.8	1.3
γ-GTP (IU/L)	31	42	19	12	14
ALP (IU/L)	526	559	407	202	275
LDH (IU/L)	340	392	597	348	301
アルブミン (g/dL)	3.8	3.4	3.4	2.7	2.7
白血球数 (/mm ³)	4,300	4,400	6,200	3,800	2,300
好酸球 (%)	-	14.0	2.8	12.0	4.8
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	10.9	10.4	9.5	6.5	7.1
PT (%)	90.4	80.7	71.7	64.9	-
INR	1.06	1.11	1.18	1.24	-

併用薬：カンデサルタンシレキセチル、ラベプラゾールナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ニフェジピン、プロチゾラム、エチゾラム、イソロイシン・ロイシン・バリン、モンテルカストナトリウム、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル

2 アビラテロン酢酸エステル

販売名（会社名）	ザイティガ錠250mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	去勢抵抗性前立腺癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 劇症肝炎があらわれることがあり、また、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

[副作用（重大な副作用）] 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害：劇症肝炎があらわれることがある。また、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害があらわれ、肝不全に至ることがあるので、定期的に肝機能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減量、休薬又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9ヶ月（販売開始～平成27年5月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

劇症肝炎、肝不全関連症例 5例（うち死亡1例）

企業が推計したおおよその推定使用患者数：約4,500人（販売開始～平成27年5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	男 80代	去勢抵抗性 前立腺癌 (高血圧、良性 前立腺肥大症、 骨転移)	1,000mg 35日間	肝不全、肝性脳症 肝疾患、胆道疾患の既往歴及び合併症：なし 原疾患の進行状況：骨転移（坐骨、椎骨、胸骨） 肝転移：なし 飲酒歴：不明 エンザルタミド、ドセタキセル投与歴：なし アレルギー歴：なし ハーブ及び栄養補助食品：不明 輸血歴：不明 投与56日前 AST：30IU/L、ALT：36IU/L、T-Bil：0.55mg/dL 投与28日前 AST：33IU/L、ALT：41IU/L、T-Bil：0.74mg/dL 投与開始日 本剤（1,000mg/日）、プレドニゾロン（10mg/日）投与開始。 肝性脳症：なし、腹水：なし AST：42IU/L、ALT：47IU/L、T-Bil：0.61mg/dL、ALB：3.5g/dL 投与29日目 呂律がまわらず、体調不良をきたし近隣クリニック受診。採血。 (発現日) 肝不全、肝性脳症（I度）発現。 出血症状：なし AST：1,215IU/L、ALT：877IU/L (肝機能検査頻度は本剤投与開始してから1ヶ月に1回実施であった。) 投与31日目 近隣クリニック再受診。

投与35日目 (投与中止日)	肝機能障害のため、他院へ紹介となり入院。 肝障害に伴い、臨床症状として発熱、倦怠感、食欲不振、意識障害、傾眠が見られた。 本剤、プレドニゾロン投与中止。 血漿交換等の処置を施行。保存的治療。 CTスキャン施行：胆石、肝腫瘍及び肝腫大なし HBs抗原：陰性 HCV抗体：陰性 IgM-HA：未実施 自己抗体検査：未実施 AST：1,025IU/L, ALT：1,785IU/L, T-Bil：3.25mg/dL, D-Bil：2.11mg/dL, PT：52%
中止8日後	傾眠傾向。
中止10日後	CTスキャン施行：胸水あり、肝腫大及び肝腫瘍なし。 胸水発現。持続血液透析濾過法（CHDF）施行。 AST値は550IU/L程度に改善したが、依然高値であり、状態悪い。 肝炎ウイルス検査実施。 HBV：陰性、HCV：陰性、HAV：未実施
中止11日後	入院継続中。AST、ALT値は改善傾向にあるが、総ビリルビン値は悪化傾向。CHDF施行。 AST：437IU/L, ALT：424IU/L, T-Bil：21.34mg/dL
中止12日後	血漿交換施行。
中止13日後	CHDF+血漿交換施行（3日間）。
中止16日後	CHDF施行（2日間）。
中止19日後	播種性血管内凝固（DIC）発現。 出血症状、臓器症状：なし 血小板： $4.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$, AST:35IU/L, ALT:29IU/L, T-Bil:7.16mg/dL
中止21日後	AST：54IU/L, ALT：61IU/L, T-Bil：11.96mg/dL 意識レベル：JCS II-10 CHDF施行。
中止22日後	CHDF施行。 AST：42IU/L, ALT：50IU/L, T-Bil：7.92mg/dL
中止23日後	CHDF施行。
中止24日後	肝不全により死亡。 肝性脳症（I度）、胸水、DICの転帰不明。 本剤再投与：なし

臨床検査値

臨床検査	投与 56日前	投与 28日前	投与 開始日	投与29日 目/発現日	投与35日 目/中止日	中止 11日後	中止 19日後	中止 21日後	中止 22日後
TP (g/dL)	6.3	—	5.9	—	5.6	—	5.4	—	4.8
ALB (g/dL)	3.6	4.0	3.5	—	3.1	2.8	3.4	3.5	2.5
T-Bil (mg/dL)	0.55	0.74	0.61	—	3.25	21.34	7.16	11.96	7.92
D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	2.11	—	—	—	—
ZTT (IU)	—	—	—	—	5.1	—	7.2	—	12.7
TTT (IU)	—	—	—	—	2.6	—	3.8	—	9.0
AST (IU/L)	30	33	42	1,215	1,025	437	35	54	42
ALT (IU/L)	36	41	47	877	1,785	424	29	61	50
ALP (IU/L)	308	298	283	—	341	491	275	461	394
LDH (IU/L)	219	252	242	—	606	359	320	499	450
γ -GTP (IU/L)	31	48	47	98	151	82	37	62	45
BUN (mg/dL)	18.1	—	22.2	—	23.4	—	42.7	—	61.6
Cr (mg/dL)	1.37	—	1.41	—	2.61	—	1.68	—	2.46

CRP (mg/dL)	-	-	-	-	3.28	-	1.02	-	2.23
WBC (/μL)	7,000	10,000	8,300	-	6,500	14,700	41,300	32,500	53,600
Plt (×10 ⁴ /μL)	16.2	-	15.8	-	13.1	-	4.6	-	5.5
PT (秒)	-	-	-	-	15.8	-	-	-	-
PT (%)	-	-	-	-	52.0	-	-	-	-
PT-INR	-	-	-	-	1.45	-	-	-	-
APTT (秒)	-	-	-	-	44.6	-	-	-	-
Fib (mg/dL)	-	-	-	-	292	-	197	-	-
AT III (%)	-	-	-	-	49	-	56	-	-
FDP (μg/mL)	-	-	-	-	6.0	-	>=160.0	-	-

併用薬：プレドニゾロン，ニフェジピン，ファモチジン，シロドシン，ゴセレリン酢酸塩，ゾレドロン酸水和物

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	男 80代	去勢抵抗性 前立腺癌 (便秘, 良性前 立腺肥大症, 尿閉, リンパ節 転移)	1,000mg 25日間	<p>劇症肝炎 肝疾患, 胆石・胆道疾患の既往歴及び合併症：なし 肝転移：なし 飲酒歴：なし アレルギー歴：なし ハーブ及び栄養補助食品：不明 輸血歴：なし</p> <p>投与約1年前 尿閉に対して前医でシロドシン処方開始。 投与56日前 前立腺癌に対してエンザルタミド投与開始。 AST：34IU/L, ALT：24IU/L, T-Bil：0.33mg/dL 投与28日前 AST：27IU/L, ALT：18IU/L, T-Bil：0.55mg/dL 投与開始日 本剤 (1,000mg/日), プレドニゾロン (10mg/日) 投与開始。 肝性脳症：なし, 腹水：なし AST：37IU/L, ALT：33IU/L, T-Bil：0.26mg/dL, ALB：3.8g/dL 投与15日目 肝機能異常なし。AST：24IU/L, ALT：17IU/L, T-Bil：0.57mg/dL 投与22日目 問診。問題はなかった。 投与25日目 発熱, 意識障害にて救急受診。薬剤性肝炎疑いで入院。 (発現日) 劇症肝炎発現。 (投与中止日) 肝性脳症：Ⅳ度 出血症状：なし AST：1,339IU/L, ALT：1,100IU/L, T-Bil：2.08mg/dL 本剤, プレドニゾロンの投与中止。 39度台の発熱が続いていた (2日間)。前立腺癌の既往があり当初尿路感染症の合併を疑った。救急外来にて血液培養にて陰性, 尿培養では表皮ブドウ球菌とコリネバクテリウムが検出されたが尿路感染症であったかは不明。 胸部・腹部CT検査実施。 「胸部・腹部CT所見」 検査部位：頸部・骨盤 肝実質は軽度腫大し, 門脈域や胆嚢の浮腫性変化が出現。急性肝障害や胆道系の炎症などを示唆。少量の腹水あり。脾・脾・腎・副腎に異常はない。膀胱壁のびまん性肥厚は同様で, 慢性膀胱炎が疑われる。肺野に活動性炎症は認めない。両肺背側の網状影は重力効果や軽度の間質性変化を疑う。前立腺癌, 傍大動脈リンパ節転移は, 著変なし。</p> <p>日付不明 劇症肝炎に対して, 新鮮凍結血漿 (FFP) の輸血を開始。発熱に対して, メロペネムの投与開始。</p>

中止 1 日後 AST：2,511IU/L, ALT：2,040IU/LとAST/ALTが上昇したため、メナテトレノン、グリチルリチン・グリシン・L-システインの投与開始。T-Bil：2.53mg/dL
夜間に傾眠傾向がさらに増悪し羽ばたき振戦も認めた。痛み刺激への反応も悪くなり、当直医師は「昏睡度Ⅳ」と考えたが、その後1時間以内にⅡ程度まで改善を認めた。

中止 2 日後 血液検査で高度の肝機能障害に基づいてPTが35%と40%以下だったため、急性肝不全と診断。
劇症肝炎、意識障害に対して、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg/日の投与開始。
AST：3,095IU/L, ALT：3,013IU/L, T-Bil：3.88mg/dL

中止 3 日後 患者家族の希望により、ステロイドパルス療法中止。
意識障害は改善し、解熱。
頭部MRI実施。
「MRI所見」
肝性脳症を示唆する高信号があるとはいえ、肝性脳症は明らかでない。大脳白質の慢性虚血性変化散在。軽度脳萎縮を伴う。
AST：1,375IU/L, ALT：2,681IU/L, T-Bil：3.32mg/dL

中止 4 日後 AST：341IU/L, ALT：1,678IU/L, T-Bil：2.40mg/dL

中止 6 日後 肝機能は改善。
AST：131IU/L, ALT：839IU/L, T-Bil：1.58mg/dL

中止 8 日後 AST：119IU/L, ALT：546IU/L, T-Bil：2.09mg/dL

中止10日後 退院。劇症肝炎、発熱は軽快。
本剤再投与：なし

臨床検査値

臨床検査	投与 56日前	投与 42日前	投与 28日前	投与 開始日	投与 15日目	投与25日目 (発現日/ 投与中止日)	中止 1日後	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
AST (IU/L)	34	-	27	37	24	1,339	2,511	3,095	1,375	341	131	119
ALT (IU/L)	24	-	18	33	17	1,100	2,040	3,013	2,681	1,678	839	546
ALP (IU/L)	164	-	131	124	128	131	129	111	114	124	132	124
LDH (IU/L)	247	-	212	213	189	1,085	1,988	2,510	730	359	284	278
γ-GTP (IU/L)	-	-	-	-	-	57	59	56	53	49	53	50
Ch-E (IU/L)	-	-	-	-	-	-	218	182	186	204	188	168
CPK (IU/L)	193	-	140	129	120	6,060	7,235	6,393	2,710	1,092	216	129
TP (g/dL)	7.6	-	7.5	7.7	7.5	-	6.1	-	5.6	-	-	5.6
ALB (g/dL)	4.0	-	4.0	3.8	4.0	-	3.0	-	2.6	2.8	2.6	2.6
T-Bil (mg/dL)	0.33	-	0.55	0.26	0.57	2.08	2.53	3.88	3.32	2.40	1.58	2.09
D-Bil (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	1.18	2.02	1.78	1.28	0.73	1.00
CRP (mg/dL)	0.07	-	0.05	0.19	0.03	9.84	18.58	23.08	18.82	9.63	2.75	3.66
NH ₃ (μg/dL)	-	-	-	-	-	-	64	100	74	62	61	76
WBC (/μL)	5,700	5,400	5,200	5,200	4,900	6,100	6,500	7,500	5,900	9,100	5,800	5,900
Neu (%)	-	-	-	-	-	81.5	90	-	90	91	57	44.2
Plt (×10 ⁴ /μL)	18.8	23.6	19.5	26.5	19.6	10.7	9.6	6.1	4.5	5.6	7.6	10.7
PT (%)	-	-	-	-	-	61	45	35	42	49	55	54
PT-INR	-	-	-	-	-	1.26	1.50	1.77	1.56	1.41	1.33	1.34

併用薬：プレドニゾロン、シロドシン、レバミピド、ピカルタミド、センノシド、フルタミド、リュープロレリン酢酸塩

3 インダパミド

販売名（会社名）	①ナトリックス錠1，同錠2（京都薬品工業） ②テナキシル錠1mg，同錠2mg（アルフレッサファーマ）
薬効分類等	血圧降下剤
効能又は効果	本態性高血圧症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形滲出性紅斑：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形滲出性紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，紅斑，そう痒，粘膜疹等の症状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。

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

中毒性表皮壊死融解症 1例（うち死亡1例）

企業が推計したおおよその推定使用患者数：①約26万人（平成26年4月～平成27年3月）

②約7千人（平成26年4月～平成27年3月）

販売開始：①錠1：昭和60年2月，錠2：平成2年12月

②錠1mg：平成2年12月，錠2mg：平成4年7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 60代	高血圧 (なし)	2mg 19日間	<p>中毒性表皮壊死融解症 投与約10年前より高血圧。</p> <p>投与約22ヶ月前 心筋梗塞にて心肺停止となるも蘇生しペースメーカー設置。 投与開始日 本剤処方を追加。 投与17日目 40℃台の発熱，眼のそう痒出現。 投与18日目 夜には口腔粘膜びらんを自覚。 投与19日目 体幹に小紅斑出現，急速に増加。 (投与中止日) 早朝にA病院救急部を受診し，皮膚科診療を経て，B病院へ救急搬送。粘膜病変と全身20%の皮膚病変あり，ステロイドパルス開始。肝障害，腎障害あり。</p> <p>中止2日後 皮膚症状は急速に拡大。(全身の90%) 中止3日後 血漿交換療法とプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム換算1mg/kg点滴，角膜びらんあり。(中止4日後まで) 中止4日後 血漿交換中に血圧<70までの低下あり中止。 中止5日後 大量γグロブリン療法+プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム換算1mg/kg点滴行うも，多臓器不全進行。(中止9日後まで) 中止10日後 死亡。</p> <p><リンパ球刺激試験（DLST）結果> 実施日：中止5日後 結果：測定値 310cpm，陽性率 90%（正常値陽性率 179%） (参照結果)陰性コントロール 341cpm 陽性コントロール（PHA）4,760cpm</p>

臨床検査値

検査項目	投与 約20ヶ月前	投与 19日目	中止 3日後	中止 6日後	中止 7日後
白血球	3.8	10.9	3.0	10.8	12.1
AST (GOT)	36	392	344	537	1,119
ALT (GPT)	24	250	306	307	662
尿素窒素	9.2	29.7	71.3	138.9	157.2
クレアチニン	0.73	1.60	2.34	10.57	14.63
CRP	0.24	9.20	5.83	10.67	7.92
体温	-	40.7	-	-	38.1

併用薬: アスピリン・ランソプラゾール配合剤, イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤, ビソプロロールフマル酸塩

4 インフルエンザ HA ワクチン

販売名 (会社名)	①インフルエンザHAワクチン“化血研”(一般財団法人化学及血清療法研究所) ②インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.25mL (北里第一三共ワクチン) ③インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.5mL (北里第一三共ワクチン) ④インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1 mL (北里第一三共ワクチン) ⑤インフルエンザHAワクチン「生研」(デンカ生研) ⑥Flu-シリンジ「生研」(デンカ生研) ⑦「ビケンHA」(一般財団法人阪大微生物病研究会) ⑧フルービックHA (一般財団法人阪大微生物病研究会) ⑨フルービックHAシリンジ (一般財団法人阪大微生物病研究会)
薬効分類等	ワクチン類
効能又は効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

《接種上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副反応 (重大な副反応)] 脳炎・脳症, 脊髄炎, 視神経炎: 脳炎・脳症, 脊髄炎, 視神経炎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, MRI等で診断し, 適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間 (平成24年4月～平成27年5月) の副反応報告であって, 因果関係が否定できないもの。

視神経炎 3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: 約5,173万人 (平成25年10月～平成26年7月)

販売開始: ①平成8年10月 ②平成25年10月 ③平成20年10月 ④昭和61年10月

⑤昭和47年9月 ⑥平成15年10月 ⑦昭和47年9月 ⑧平成17年9月

⑨平成20年12月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副反応
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 10代	インフルエンザ の予防 (なし)	0.5mL 1回	<p>視神経炎 既往歴：アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎，気管支喘息 副作用歴：眼痛（前年のインフルエンザHAワクチン接種後）</p> <p>接種日 A医院にて本剤を接種。 接種2日後 左優位両眼球後部痛，視力低下が発現しB医院を受診。CT，MRI検査の結果，異常なし。 接種5日後 C病院を紹介受診後，D病院へ転院。精査により視神経萎縮を認め，両眼性視神経炎と診断。 視力は右0.1（手動弁），左光覚弁。うっ血乳頭を認めた。麻痺，発作は認めず。髄液細胞数 16/3μL，MBP<40pg/mL，オリゴクローナルバンド陰性，血清抗AQP4抗体陰性，インフルエンザ抗体A/H1N1 40倍，A/H3N2 20倍，B 10倍。頭部MRI検査にて両側視神経T2高信号を認めたが，大脳，脊髄病変は認めず。 ステロイド抵抗性を示し，ほぼ全盲に至った。 接種7ヶ月後 回復したが後遺症（全盲）あり。</p>
併用薬：なし				

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副反応
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 10代	インフルエンザ の予防 (不明)	0.3mL 1日間	<p>視神経炎</p> <p>接種当日 接種前体温36.2℃ 本剤接種。 鼻閉あり。内服薬（クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物，セラペプターゼ，エバスタチン）を処方。 接種2日後 眼球運動時の眼痛が出現。夕方から38.0℃前後の発熱出現。 接種4日後 インフルエンザ（-），内服薬（アジスロマイシン水和物，カルボシステイン，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン，クレマスチンフマル酸塩，アセトアミノフェン）を処方。 解熱したが，午後から排尿困難，大腿部痛があり，足に力が入らず段差で倒れてしまう状態であった。 接種5日後 内服薬を中止。 接種8日後 排尿障害はなくなっていた。両眼の視力低下を自覚し始めた。 接種11日後 視力低下が進行し，CT施行されたが異常所見なし。歩行は完全にできるようになった。 接種12日後 午後から光しか判別できなくなった。 接種17日後 両側視神経乳頭の軽度発赤と腫脹，視力低下を認め，視神経炎と診断された。 接種18日後 視力低下が進行し入院。頭部造影MRI，脊髄造影MRIで異常所見なし。髄液検査異常なし。髄液オリゴクローナルバンドIgG（-），ミエリン塩基性蛋白<40，抗アクアポリン抗体（-）。視力右0.01，左0.01。ステロイドパルス1クール（メチルプレドニゾロン1,000mg，30mg/kg/day，3日間）施行。 接種24日後 視力右0.09，左0.4。中心視野の欠損あり。フリッカーの回復に乏しい。 接種25日後 ステロイドパルス2クール目（メチルプレドニゾロン1,000mg，30mg/kg/day，3日間）。 接種31日後 視力右0.6，左0.6。中心視野耳側1/2のみの欠損。フリッカーは回復傾向。後療法としてプレドニゾロン1mg/kg/day内服にし，減量していった。 接種38日後 視力右1.0，左1.2，中心視野欠損消失。 接種46日後 軽快退院。 接種60日後 視神経炎は回復。</p>
併用薬：なし				

5 インターフェロン ベータ -1a (遺伝子組換え)

販売名 (会社名)	①アボネックス筋注用シリンジ30 μ g (バイオジェン・ジャパン) ②アボネックス筋注30 μ gペン (バイオジェン・ジャパン)
薬効分類等	その他の生物学的製剤
効能又は効果	多発性硬化症の再発予防

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[重要な基本的注意] 劇症肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。投与開始前及び投与中は肝機能検査〔AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP等〕を定期的に (1～3ヵ月に1回) 行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。肝機能障害の既往のある患者では、投与開始1～2週間後にも検査をすることが望ましい。また、肝機能障害が報告されている薬剤やアルコールなどと本剤の併用により肝障害が発現する可能性があるため、それらと併用する際には十分注意すること。また、本剤投与後に悪心・嘔吐、倦怠感、食欲不振、尿濃染、眼球結膜黄染等の症状があらわれた場合には、医師等に連絡するよう患者に指導すること。

[副作用 (重大な副作用)] 劇症肝炎、肝炎、肝機能障害：劇症肝炎、肝炎及び肝機能障害等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、肝機能検査を含む血液生化学的検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察し、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〉 直近約3年間 (平成24年4月～平成27年5月) の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

劇症肝炎 1例 (うち死亡1例)

企業が推計したおよその推定使用患者数：2,281人 (平成26年)

販売開始：①平成18年11月

②平成26年6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	多発性硬化症 (なし)	7.5 μ g (初回) 15 μ g (2回目) 30 μ g (3回目以降) 週1回投与 73日間	劇症肝炎 投与2日前 投与開始日 投与12日目 投与15日目 投与17日目 投与26日目 投与54日目 投与66日目 投与69日目 投与73日目 (投与中止日) 中止1日後 中止3日後 中止4~9日後	本剤による治療開始のため大学病院に入院。 本剤7.5 μ gで投与開始。 AST (GOT) 31U/L, ALT (GPT) 32U/L, ALP 117U/L, γ -GTP 22U/L, 総ビリルビン 0.7mg/dl。 本剤30 μ gを投与 (3回目)。 退院 (有害事象なし)。 経過観察のため市中病院を受診。新たな症状なし。本剤処方。 市中病院にて本剤処方。 本剤30 μ gを投与 (10回目)。 嘔気, 全身倦怠感のため近くの診療所を受診。胃腸炎との診断で柴胡桂枝湯とレバミピドを1週間分処方され服用。この際黄疸などの指摘はなし。 本剤30 μ gを投与 (11回目:最終投与)。 同診療所を受診し黄疸を指摘され, 市中病院を受診。意識清明であったが全身の黄染あり。採血にて著明な肝機能障害を認め, 急性肝炎の診断で入院。AST (GOT) 1,398U/L, ALT (GPT) 1,780U/L, ALP 666U/L, γ -GTP 366U/L, 総ビリルビン 19.3mg/dl, PT 28.2秒16%。 前日夜半からJCS-3の意識障害が出現。アンモニア高値。指示行動に従えず, 肝性脳症Ⅲ度であり, 劇症肝炎と診断した。AST (GOT) 1,156U/L, ALT (GPT) 1,446U/L, ALP 719U/L, γ -GTP 270U/L, 総ビリルビン 17.9mg/dl, PT 34.3秒 11%, アンモニア 214 μ g/dl。 血漿交換などを含めた高次医療による対応を要するため, 大学病院へ転院となった。 検査の結果, ウイルス性肝炎及び自己免疫性肝炎は否定的であった。 血漿交換等の治療を試みるも全身状態改善せず, 劇症肝炎に伴う多臓器不全を発症し, 死亡に至った。

臨床検査値

検査項目名 (単位)	投与 12日目	中止 1日後	中止 2日後	中止 3日後	中止 7日後	中止 8日後
AST [GOT] (U/L)	31	1,398	1,244	1,156	80	69
ALT [GPT] (U/L)	32	1,780	1,597	1,446	62	32
ALP (U/L)	117	666	727	719	235	175
γ -GTP (U/L)	22	366	316	270	29	21
総ビリルビン (mg/dl)	0.7	19.3	16.8	17.9	10.8	6.7
直接ビリルビン (mg/dl)	0.0	12.8	12.1	12.1	-	-
プロトロンビン時間 (sec)	-	28.2	30.9	34.3	-	-
プロトロンビン活性 (%)	-	16	14	11	22	24
赤血球数 ($\times 10^6 \mu$ l)	4.82	4.98	4.71	4.81	3.92	1.65
白血球数 ($\times 10^3 \mu$ l)	5.0	11.2	7.9	8.8	10.1	15.1
血小板数 ($\times 10^3 \mu$ l)	289	155	163	177	67	41
血清アルブミン (g/dl)	3.7	3.9	3.4	3.5	3.2	1.9
CRP (mg/dl)	0.02	-	-	0.51	0.64	-
アンモニア (μ g/dl)	-	-	-	214	-	-

併用被疑薬：柴胡桂枝湯, レバミピド
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム, 酸化マグネシウム