

2

重要な副作用等に関する情報

平成28年7月5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 ニンテダニブエタンズルホン酸塩

販売名（会社名）	オフエブカプセル100mg, 同カプセル150mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）
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	特発性肺線維症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 血小板減少：血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、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3年1ヶ月（平成25年4月～平成28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。

血小板減少関連症例 3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1800人（平成27年8月～平成28年4月）

販売開始：平成27年8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	特発性肺線維症 (なし)	300mg 35日間	<p>血小板減少, 呼吸不全, 肺胞出血 既往歴: 視床出血, 間質性肺疾患</p> <p>投与1日前 在宅酸素療法 (HOT) 導入のため入院。 投与開始日 本剤の投与開始。 投与14日目 肝機能軽度上昇 (非重篤) 発現。血小板軽度減少発現。 症状安定していたため退院。 投与35日目 (投与中止日) 喀血で緊急外来受診。呼吸苦, 血小板減少 (PLT: 7,000/μL) のため入院。 肺胞出血も認めステロイドパルス (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, 投与35日目~37日目) 施行。 血小板輸血開始 (10単位)。非侵襲的陽圧換気療法 (NPPV) での呼吸管理を開始。 本剤投与中止。 投与中止1日後 血小板輸血 (10単位)。 投与中止2日後 血小板輸血 (10単位)。 投与中止3日後 呼吸器での挿管管理は希望されず, 肺胞出血による呼吸不全にて死亡。</p>								
臨床検査値												
				投与 1ヶ月前	投与 1日前	投与 7日目	投与 9日目	投与 13日目	投与 24日目	投与 35日目	投与中止 1日後	投与中止 2日後
T-bil (mg/dL)				0.48	0.51	0.46	0.56	0.55	0.33	0.85	-	1.10
AST (IU/L)				39	37	63	81	61	87	62	-	51
ALT (IU/L)				20	18	53	58	53	82	40	-	36
BUN (mg/dL)				14	11	12	-	11	14	12	-	25
Cre (mg/dL)				0.75	0.78	0.74	-	0.68	0.73	0.68	-	0.60
WBC (cells/ μ L)				8,700	6,900	6,100	-	5,700	6,300	11,300	12,900	10,900
Hb (g/dL)				14.9	15.1	14.5	-	13.9	14.7	12.6	11.0	10.0
PLT (x 10000cells/ μ L)				16.4	17.0	11.7	-	11.0	9.6	0.7	0.3	0.3
Fiblin D dimer (ng/mL)				-	-	-	-	-	-	2.18	-	1.88
併用薬: オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン												

2 オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル

販売名 (会社名)	ヴィキラックス配合錠 (アッヴィ)
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]	本剤投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査 (血清クレアチニン, BUN等) を行うこと。 特に, 腎機能が低下している患者, Ca拮抗剤を併用している患者では, 急激に腎機能が悪化することがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
[副作用 (重大な副作用)]	急性腎不全 : 急性腎不全があらわれることがあるので, 定期的に腎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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参考〉 直近約3年1ヶ月（平成25年4月～平成28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。

急性腎不全関連症例 9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3000人（平成27年11月～平成28年4月）

販売開始：平成27年11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型肝炎 (高血圧, 糖尿病, 糖尿病性腎症, クリオグロブリン血症, ネフローゼ症候群, 膜性増殖性糸球体腎炎, 高カリウム血症)	2錠 6日	<p>腎障害, 低血圧, 多臓器不全</p> <p>投与開始17年前 高血圧, 糖尿病の治療開始。HCV陽性が判明。肝庇護剤投与。 投与開始9年前 右半結腸切除術施行。肝生検にて慢性C型肝炎, F2, A2の病理診断結果。高血圧, 糖尿病, C型慢性肝炎の治療が継続され, コントロール良好であった。</p> <p>投与開始4ヶ月前 下腿浮腫発現。尿潜血(-), 尿たんぱく4+, アルブミン2.8よりネフローゼ症候群疑い。</p> <p>投与開始2ヶ月前 腎臓内科に入院。腎生検にて糖尿病性腎症, クリオグロブリン血管炎による膜性増殖性糸球体腎炎の所見があり, ネフローゼ症候群と診断された。プレドニン30mgにて治療開始され, 補体値改善, 尿蛋白減少が認められたためプレドニン25mgに減量し退院。高血圧の治療にはCCB, ARB, $\alpha\beta$ブロッカーを要しコントロール不良であった。</p> <p>投与開始14日前 HCV治療のため処方医外来受診。Plt 14.3万, PT 121.1%。血液検査結果, 臨床症状からはF2もしくはF3と判断された。</p> <p>投与開始1日前 肝生検のため入院(結果は未入手)。BP 136/77, 下腿浮腫あり。腹部超音波所見: 線維化の強い所見あり。</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。ニフェジピンを含む併用薬は用量変更せず継続投与。ポリスチレンスルホン酸カルシウムを追加処方。</p> <p>投与2日目 BP 94/48-107/59。</p> <p>投与3日目 下腿浮腫の変化なし。BP 93/52-108/53。</p> <p>投与4日目 BP 82/46-90/50。2回転倒。頭部CTにて異常なし。経口摂取不良。</p> <p>投与5日目 BP 82/51-94/55。</p> <p>投与6日目 BP 66/32, TP 4.3, Alb 2.2, AST 23, ALT 43, T-Bil 1.04, D-Bil 0.66, BUN 108.8, Cr 5.01, eGFR 9.5, PT 114.9%。急性腎不全発現, 透析治療のため転院。転院時BP 80未満であったためドパミン塩酸塩投与開始し, BP 90程度に上昇。TP 4.4, Alb 2.0, UA 9.0, 尿蛋白/クレアチニン比 0.5低下(もともと4.0程度)より, 腎血流が著明に落ちている状態が示唆された。本剤を含む内服薬をすべて中止。プレドニゾン 60mg投与, 輸液による外液負荷を行ったが, 尿量は280mlとほぼ無尿の状態であった。</p> <p>中止1日後 CHDF(持続血液透析濾過療法)開始。</p> <p>中止2日後 CHDF施行したが反応は乏しく, 血圧は徐々に低下。ドパミン塩酸塩に加えノルアドレナリン投与したが血圧維持困難となりCHDF中止。呼吸状態悪化し気管内挿管の上, 人工呼吸器管理。メチルプレドニゾン 250mgによるパルス療法も行ったが状態改善せず。</p> <p>中止3日後 21:43, 本剤とカルシウム拮抗薬の薬物間相互作用が原因と考えられる治療抵抗性低血圧および著明な腎機能低下を伴う薬剤性腎障害による多臓器不全で死亡。剖検実施せず。肝, 腎の病理検査施行(結果未入手)。</p>

臨床検査値

	投与開始 14日前	投与6日目 (投与中止日)	中止1日後	中止2日後	中止3日後
白血球数	9,200	7,800	5,380	5,560	6,550
赤血球数	357	318	343	340	295
ヘモグロビン (g/dL)	11.6	10.4	11.2	11.0	9.6
ヘマトクリット (%)	32.6	29.0	33.1	32.1	28.1
血小板数	14.3	16.9	19.0	16.1	14.5
尿素窒素 (血清) (mg/dL)	36.5	108.8	119	96	55
血清クレアチニン (mg/dL)	1.23	5.01	5.17	3.83	2.16
eGFR	44.1	9.5	9.18	12.74	23.84
尿酸 (血清) (mg/dL)	—	9.0	8.8	5.7	2.0
ナトリウム (mEq/L)	140	135	135	137	137
クロール (mEq/L)	106	99	99	101	102
カリウム (mEq/L)	6.0	6.3	6.6	5.5	4.5
総蛋白 (血清) (g/dL)	5.0	4.3	4.4	4.6	4.4
アルブミン (血清) (g/dL)	2.4	2.2	2.0	1.9	1.7
AST (U/L)	40	23	21	15	16
ALT (U/L)	63	43	46	38	29
総ビリルビン (mg/dL)	0.53	1.04	0.8	0.8	0.6
直接ビリルビン (mg/dL)	0.11	0.66	—	—	—
C-反応性蛋白 (mg/dL)	—	0.07	1.40	5.00	3.23
血糖 (ブドウ糖) (mg/dL)	206	—	158	187	199
HbA1c (%)	6.7	—	—	—	—
プロトロンビン時間 (%)	121.1	114.9	—	—	—
尿比重	—	1.017	1.013	1.017	1.021
pH	—	5.0	5.0	5.0	5.0
尿蛋白		(2+)	(1+)	(1+)	(2+)
尿潜血 (ヘモグロビン)		(-)			
尿潜血 (赤血球)		(-)			

併用薬：ニフェジピン，アジルサルタン，カルベジロール，ウルソデオキシコール酸，グリチルリチン酸－アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合剤，ポリスチレンスルホン酸カルシウム，フェブキソスタット，プレドニゾロン，ファモチジン，アログリプチン安息香酸塩，ミグリトール，レパグリニド，インスリン デテムル（遺伝子組換え）

3 ①ソホスブビル

②リバビリン

販売名（会社名）	①ソバルディ錠400mg（ギリアド・サイエンシズ） ②レベトールカプセル200mg（MSD）、コベガス錠200mg（中外製薬）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能又は効果	<p>①セログループ2（ジェノタイプ2）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</p> <p>②レベトールカプセル200mg</p> <ol style="list-style-type: none"> インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）、ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）又はインターフェロンベータとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <ol style="list-style-type: none"> 血中HCVRNA量が高値の患者 インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）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 <p>コベガス錠200mg</p> <ol style="list-style-type: none"> ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）との併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 <ol style="list-style-type: none"> セログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））でHCVRNA量が高値の患者 インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）との併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 ソホスブビルとの併用によるセログループ2（ジェノタイプ2）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)] 高血圧：高血圧があらわれることがあり，収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されているので，投与中は血圧の推移等に十分注意すること。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。

脳血管障害：脳梗塞，脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので，観察を十分にを行い，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3年1ヶ月（平成25年4月～平成28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。

高血圧関連症例 ①② 1例（うち死亡0例）

脳血管障害関連症例 ①② 8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：①約3.6万人（平成27年5月～平成28年4月）

②約3.7万人（平成27年7月～平成28年4月）

販売開始：①平成27年5月

②レベトールカプセル200mg：平成13年12月

コベガス錠200mg：平成19年3月

ソホスブビル及びリバビリン 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 60代	C型肝炎 (なし)	400mg 8日間	副作用：高血圧，低カリウム血症，頻脈 高血圧の既往：なし アルコール摂取：機会飲酒，喫煙者 日付不明 心拍数 60/min 投与開始日 本剤及びリバビリン投与開始。 カリウム (K) 値 3.8mEq/L，血圧 150mmHg 投与8日目 高血圧，低カリウム血症，頻脈発現のため入院。 (投与中止日) 本剤及びリバビリン投与中止。 血圧211/115mmHg，心拍数132/min，K値 3.0mEq/L 高血圧，低カリウム血症，頻脈に対し，スピロノラクトン， ニフェジピンを投与。 投与中止1日後 血圧124/62mmHg，心拍数 60/min，K値 3.9mEq/L。 高血圧，低カリウム血症，頻脈の転帰回復。 投与中止4日後 退院。本剤再投与せず。																				
臨床検査値																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前 (日付不明)</th> <th>投与開始日</th> <th>投与8日目 (投与中止日)</th> <th>投与中止 1日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心拍数 (/min)</td> <td>60</td> <td>—</td> <td>132</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>血圧 (mmHg)</td> <td>—</td> <td>150</td> <td>211/115</td> <td>124/62</td> </tr> <tr> <td>カリウム (mEq/L)</td> <td>—</td> <td>3.8</td> <td>3.0</td> <td>3.9</td> </tr> </tbody> </table>						投与前 (日付不明)	投与開始日	投与8日目 (投与中止日)	投与中止 1日後	心拍数 (/min)	60	—	132	60	血圧 (mmHg)	—	150	211/115	124/62	カリウム (mEq/L)	—	3.8	3.0	3.9
	投与前 (日付不明)	投与開始日	投与8日目 (投与中止日)	投与中止 1日後																				
心拍数 (/min)	60	—	132	60																				
血圧 (mmHg)	—	150	211/115	124/62																				
カリウム (mEq/L)	—	3.8	3.0	3.9																				
併用薬：リバビリン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，フルスルチアミン塩酸塩，レバミピド，ファモチジン，イソロイシン・ロイシン・バリン，プロチゾラム																								

4 レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル

販売名 (会社名)	ハーボニー配合錠 (ギリアド・サイエンシズ)
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)] 高血圧：高血圧があらわれることがあり，収縮期血圧180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg以上に至った例も報告されているので，投与中は血圧の推移等に十分注意すること。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。

脳血管障害：脳梗塞，脳出血等の脳血管障害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するなど，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年1ヶ月 (平成25年4月～平成28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。

高血圧関連症例 5例 (うち死亡0例)

脳血管障害関連症例 11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7.7万人 (平成27年9月～平成28年5月)

販売開始：平成27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 60代	慢性C型肝炎 (四肢不全麻痺, 感覚障害, 半盲)	1錠 84日間	<p>副作用：脳出血, 高血圧 既往症：消化管粘膜下腫瘍, アルコール摂取：あり, 非喫煙者</p> <p>投与開始約35年～25年前 輸血からC型肝炎に罹患。 投与開始約18ヶ月前～15日前 ベグインターフェロンアルファ-2a 月2回の投与を行う。</p> <p>投与前診察時 血圧 140mmHg 本剤開始日 本剤投与開始。 投与14日目 夜から頭重感発現, 気分不良, ふらつき, 思考がまとまらない感じもあった。 血圧 200mmHg (自宅での測定値) 家族のアムロジピンベシル酸塩を内服し血圧 180mmHgまで下がる。</p> <p>投与15日目 意識障害あり。 投与16日目 朝まで歩行時のふらつき持続し救急搬送。来院時の頭部CTで左頭頂葉脳皮質下出血を認める。 頭部CT, MRIで血管腫や動脈奇形などの明らかな出血源は認めず。血圧 150mmHg～170mmHgと高値のため高血圧症の脳出血と診断され, 入院。</p> <p>日付不明 本剤2日間休薬 (理由不明)。 日付不明 入院後よりトラネキサム酸, カルバゾクロム, ニカルジピン塩酸塩の持続投与を2日間実施。ニカルジピン塩酸塩終了後も血圧は高値で推移。本剤を継続しつつリハビリを施行。</p> <p>投与開始25日目 試験外泊で問題なく, そのまま退院。 投与開始52日目 高血圧に対しアムロジピンベシル酸塩 (1錠) 投与開始。 日付不明 血圧 150mmHg前後で推移。アムロジピンベシル酸塩 (1日2錠2回) へ増量。 投与開始86日目 本剤治療完了 (休薬2日間)。</p> <p>転帰：脳出血は回復したが後遺症あり。 高血圧は軽快。</p>										
臨床検査値														
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前診察時</th> <th>投与14日目</th> <th>投与16日目</th> <th>日付不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血圧 (mmHg)</td> <td>140</td> <td>200* 180**</td> <td>150～170</td> <td>150前後</td> </tr> </tbody> </table>						投与前診察時	投与14日目	投与16日目	日付不明	血圧 (mmHg)	140	200* 180**	150～170	150前後
	投与前診察時	投与14日目	投与16日目	日付不明										
血圧 (mmHg)	140	200* 180**	150～170	150前後										
<p>*：自宅測定 **：アムロジピンベシル酸塩内服後</p>														
併用薬：センノシド														