

3

重要な副作用等に関する情報

平成28年5月18日及び5月31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 ①テラプレビル
- ②シメプレビルナトリウム
- ③ダクラタスビル塩酸塩
- ④アスナプレビル
- ⑤バニプレビル
- ⑥ソホスブビル
- ⑦レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル
- ⑧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）	①テラビック錠250mg（田辺三菱製薬） ② ソブリアードカプセル100mg（ヤンセンファーマ） ③ ダクルインザ錠60mg（プリストル・マイヤーズスクイブ） ④ スンベプラカプセル100mg（プリストル・マイヤーズスクイブ） ⑤ バニハップカプセル150mg（MSD） ⑥ ソバルデイ錠400mg（ギリアド・サイエンシズ） ⑦ ハーボニー配合錠（ギリアド・サイエンシズ） ⑧ 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	① 1. セログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））のC型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善 （1）血中HCV RNA量が高値の未治療患者 （2）インターフェロンを含む治療法により無効又は再燃となった患者 2. セログループ2（ジェノタイプIII（2a）又はIV（2b））のC型慢性肝炎におけるインターフェロン製剤の単独療法，又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者のウイルス血症の改善

②⑤

セログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））のC型慢性肝炎における次のいずれかのウイルス血症の改善

- 1）血中HCV RNA量が高値の未治療患者
- 2）インターフェロンを含む治療法で無効又は再燃となった患者

③④⑦⑧

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

⑥

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）》

[慎重投与]

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者

[重要な基本的注意]

B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、C型肝炎直接型抗ウイルス薬を投与開始後、C型肝炎ウイルス量が低下する一方B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルス感染の患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、HBV DNA量等のB型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

〈参 考〉

直近約3年（平成25年4月～平成28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。

- B型肝炎再活性化関連症例
- ① 0例
 - ② 1例（うち死亡0例）
 - ③④ 8例（うち死亡1例）
 - ⑤ 0例
 - ⑥ 1例（うち死亡0例）
 - ⑦ 2例（うち死亡0例）
 - ⑧ 0例

企業が推計したおおよその推定使用患者数：

- ① 約20人（平成27年4月～平成28年3月）
- ② 約2.2万人（平成25年12月～平成28年3月）
- ③④ 約5.1万人（平成26年9月～平成28年3月）
- ⑤ 約1800人（平成27年1月～平成27年12月）
- ⑥ 約3.6万人（平成27年5月～平成28年3月）
- ⑦ 約7.5万人（平成27年9月～平成28年3月）
- ⑧ 約2100人（平成27年11月～平成28年3月）

販売開始：① 平成23年11月

② 平成25年12月

③④ 平成26年9月

⑤ 平成26年11月

⑥ 平成27年5月

⑦ 平成27年9月

⑧ 平成27年11月

ダクラタスビル塩酸塩及びアスナプレビル 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 50代	慢性C型肝炎 (慢性B型肝炎, 高血圧, 変形性脊椎 症, 嚢下白内 障)	ダクルインザ 錠60mg スンベプラ カプセル 200mg 66日間 ↓ 中止	<p>副作用：B型肝炎再燃，肝機能異常，肝不全 前治療歴：なし 既往歴：なし</p> <p>投与開始前 (日付不明) B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルスのダブルキャリアーの患者。 HBs抗原：陽性，HBe抗原：陰性，HBe抗体：陽性のseroconversion後で腹部エコーでは，F2-F3の中等度以上の肝線維化の進行が疑われた。</p> <p>投与開始日 肝炎の進行についてはC型肝炎の比重が重いと考えC型慢性肝炎に対してダクルインザ錠（60mg×1回/日）及びスンベプラカプセル（100mg×2回/日）の2剤併用療法開始。</p> <p>投与43日目 軽度の肝機能障害を発現。 AST：46 IU/L，ALT：65 IU/L，T-Bil：1.3mg/dL</p> <p>投与57日目 肝機能増悪あり。ウルソデオキシコール酸経口投与（600mg/日）及びグリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与（80mL/日）開始。 AST：296 IU/L，ALT：389 IU/L，γ-GTP：48 IU/L</p> <p>投与61日目 AST値及びALT値は若干改善が見られたが，PTの延長が出現。 AST：236 IU/L，ALT：331 IU/L，T-Bil：2.4mg/dL，LDH：258 IU/L，γ-GTP：79 IU/L，PT：67%</p> <p>投与66日目頃 (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1日後 肝障害増悪及びPT延長著明。高度救命救急センターへ搬送。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによるステロイドパルス療法（1,000mg/日），ピペラシリンナトリウム点滴静注投与（2g/日），新鮮凍結血漿投与（4単位/日），エンテカビル経口投与，乾燥濃縮人アンチトロンビンIII投与（1500単位）開始。以降，新鮮凍結血漿は4～6単位を適宜投与。HBc抗体：陽性，HBe抗体：陽性，HBe抗原：陰性，HBs抗体：陰性，HBs抗原：陽性</p> <p>中止3日後 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII投与終了。</p> <p>中止4日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを500mg/日に減量。</p> <p>中止6日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを250mg/日に減量。</p> <p>中止7日後 肝酵素低下，ビリルビン低下を認め，経過良好。 AST：175 IU/L，ALT：519 IU/L，T-Bil：9.43mg/dL，D-Bil：5.83mg/dL</p> <p>中止9日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを125mg/日に減量。</p> <p>中止12日後 ステロイドを注射剤から経口剤に変更。プレドニゾロン経口投与（40mg/日）開始。ビリルビン再上昇傾向のため，グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与（100mL）。</p> <p>中止15日後 ウルソデオキシコール酸経口投与（300mg/日）開始。グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与（80mL）。</p> <p>中止16日後 グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与（60mL）。</p> <p>中止18日後 MRI施行。腹水あり。肝壊死を示唆する明らかな異常所見なし。胸水あり。その他，腹部領域に特記すべき異常所見なし。グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与開始（40mL/日）。</p> <p>中止19日後 プレドニゾロンを20mg/日に減量。ピペラシリンナトリウム投与終了。</p> <p>中止22日後 プレドニゾロンを10mg/日に減量。</p> <p>中止25日後 腹痛認め，腹水穿刺施行。腸管穿孔の危険性も考慮するも，レントゲン撮像では明らかなfree airは認めず。</p> <p>中止26日後 プレドニゾロンを5mg/日に減量。全身状態が比較的安定したため一般病棟（消化器内科）に転科。</p>

中止27日後 朝方より37℃台の発熱，頻脈（120回/分），血圧低下（60/32 mmHg）となり，ショック状態となる。血液検査では炎症反応の上昇，肝不全の増悪，DIC傾向を認めた。感染を契機に敗血症性ショックの併発と考えられ，救命センターへ転科。ピペラシリン水和物（9.0mg/日），ノルアドレナリン，ドパミン投与開始。腹部の疼痛を強く訴え，鎮静としてミダゾラム（2mg/時間）投与開始。グリチルリチン酸-アンモニウム/グリシン/アミノ酢酸/L-システイン塩酸塩水和物静脈内投与終了。

中止34日後 疼痛は軽減するも徐々に意識レベル低下。無尿の状態もあり，ミダゾラムの投与中止。ミダゾラム中止後，意識回復なく経過し，血液検査でも凝固・線溶系の値が増悪。

中止36日後 21時頃より徐々に血圧低下し，徐脈傾向となる。22時46分に心肺停止となり，死亡。
死因：HBV再活性化，肝不全 直接死因は敗血症性ショックによる多臓器不全
剖検結果はLiver：Sub massive necrosis，Ascending colon：Erosion

臨床検査値

検査項目	投与開始7日前	投与15日目	投与43日目	投与57日目	投与61日目	中止1日後
AST (IU/L)	37	16	46	296	236	2,311
ALT (IU/L)	37	10	65	389	331	1,950
LDH (IU/L)	228	196	214	—	258	696
ALP (IU/L)	236	236	251	—	337	391
γ-GTP (IU/L)	39	28	22	48	79	75
T-Bil (mg/dL)	—	1.1	1.3	—	2.4	11.81
D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	—	9.09
TP (g/dL)	—	—	—	—	—	5.91
ALB (g/dL)	—	—	—	—	—	3.21
PLT (×10 ⁴ cells/mm ³)	17.6	24.5	24.0	19.7	—	14.7
INR	—	—	—	—	—	3.23
PT活性 (%)	—	—	—	—	67	16
HBV DNA (log copies /mL)	3.9	—	—	—	—	7.4
HCV RNA (log IU/mL)	4.9	—	未検出	—	—	未検出

検査項目	中止11日後	中止18日後	中止25日後	中止27日後	中止30日後
AST (IU/L)	123	54	46	75	457
ALT (IU/L)	352	152	72	58	487
LDH (IU/L)	293	270	297	278	640
ALP (IU/L)	330	406	491	362	400
γ-GTP (IU/L)	81	81	74	49	63
T-Bil (mg/dL)	15.52	20.77	22.03	18.46	24.54
D-Bil (mg/dL)	11.19	15.73	16.30	14.30	18.25
TP (g/dL)	5.18	—	5.05	4.08	4.02
ALB (g/dL)	2.77	—	2.69	2.46	2.35
PLT (×10 ⁴ cells/mm ³)	—	—	6.2	5.6	3.8
INR	1.76	1.87	1.75	2.50	3.38
PT活性 (%)	36	33	36	23	15
HBV DNA (log copies /mL)	—	3.7	3.4	—	—
HCV RNA (log IU/mL)	—	未検出	未検出	—	—

併用薬：オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン，ブロムフェナクナトリウム水和物，カッコントウ，エトドラク

レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル 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	慢性C型肝炎 (慢性B型肝炎, 季節性アレルギー)	不明 63日間	肝機能異常 B型肝炎DNA増加	<p>投与17年前 インターフェロン治療で意識障害・幻覚・幻視のため中止。B型肝炎ウイルスに対して核酸アナログ不使用。</p> <p>投与92日前 腹部エコーにて肝血管腫の所見のみを認めた。</p> <p>投与開始日 C型肝炎の治療のため、本剤1錠にて投与が開始された。</p> <p>投与47日目 患者は片頭痛のため近医に受診した。ロキソプロフェンナトリウム水和物60mg, チザニジン塩酸塩1mgが処方され内服(投与47日目まで)。</p> <p>投与55日目 患者は花粉症のためエピナスチン塩酸塩20mgが投与開始された。</p> <p>投与56日目 定期受診にてAST, ALTの増加を認めた(肝機能障害)。患者は随伴症状として倦怠感があった。以下の随伴症状はなし: 発熱, 黄疸, 食欲不振, 吐き気・おう吐, 腹痛, 発疹, かゆみ, 脳症, 腹水。エピナスチン塩酸塩を含む他剤の内服を中止した。本剤は継続した。</p> <p>投与63日目 HBV DNA増加 (9.0 Log copy/mL)。</p> <p>投与64日目 本剤の投与が中止された。</p> <p>投与中止2日後 患者は入院し, 経過観察された。</p> <p>投与中止3日後 腹部エコーにて慢性肝炎を認めた。倦怠感は同日まで続いていた。</p> <p>投与中止12日後 腹部エコーにて慢性肝炎を認めた。</p> <p>投与中止20日後 患者は退院した。</p> <p>投与中止24日後 HBV DNA減少 (4.5 Log copy/mL)。</p> <p>日付不明 肝機能障害は軽快。</p>

臨床検査値

	投与 78日前	投与 1日前	投与 14日目	投与 28日目	投与 42日目	投与 56日目	投与 63日目	投与中止 2日後	投与中止 3日後
ALT		40 (IU/L)	12 (IU/L)	13 (IU/L)	18 (IU/L)	84 (IU/L)	552 (IU/L)	1,417 (IU/L)	1,372 (IU/L)
AST		38 (IU/L)	16 (IU/L)	16 (IU/L)	17 (IU/L)	52 (IU/L)	432 (IU/L)	1,134 (IU/L)	1,025 (IU/L)
HBV-DNA	3.6 (Log copy/mL)						9.0 Log copy/mL		
HCV-RNA	6.1 (Log IU/mL)			検出せず		検出せず			
HBeAb INHIBITION	91								99
HBeAg S/CO	0.50未満								1.06

	投与中止 4日後	投与中止 6日後	投与中止 9日後	投与中止 11日後	投与中止 13日後	投与中止 16日後	投与中止 19日後	投与中止 24日後	投与中止 31日後
ALT	1,286 (IU/L)	1,033 (IU/L)	878 (IU/L)	618 (IU/L)	373 (IU/L)	225 (IU/L)	143 (IU/L)	94 (IU/L)	48 (IU/L)
AST	847 (IU/L)	551 (IU/L)	469 (IU/L)	233 (IU/L)	108 (IU/L)	79 (IU/L)	59 (IU/L)	53 (IU/L)	30 (IU/L)
HBV-DNA								4.5 Log copy/mL	
HCV-RNA								検出せず	
HBeAb INHIBITION								99	
HBeAg S/CO								0.50未満	

併用薬: ロキソプロフェンナトリウム水和物, チザニジン塩酸塩, エピナスチン塩酸塩

2 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） ②イーケプラ点滴静注500mg（ユーシービージャパン）
薬効分類等	抗てんかん剤
効能又は効果	① ○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)] 急性腎不全：急性腎不全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〉 直近約2年11ヶ月（平成25年4月～平成28年3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 2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16.5万人（平成27年1月～平成27年12月）

販売開始：①250mg錠，500mg錠：平成22年9月

ドライシロップ50%：平成25年8月

②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 20代	てんかん (精神障害者)	250mg 33日間 ↓ 375mg 35日間 ↓ 500mg 10日間	急性腎不全 フェニトイン，ゾニサミドに加えて，本剤250mg/日を追加投与。 投与34日目 本剤375mg/日に増量。 投与69日目 本剤500mg/日に増量 若干眠気あるも全身状態良好。 投与78日目 2日前から嘔吐・活気不良あり受診。検査で腎不全と診断され入院。本剤投与中止。 投与中止翌日 安静と水分管理（水分制限）のみで経過観察。 投与中止14日後 上記対応のみで回復し退院。			
臨床検査値							
			投与 43日前	投与78日目 (投与中止日)	投与中止 翌日	投与中止 5日後	投与中止 13日後
BUN (mg/dL)			10	37	41	12	10
血清クレアチニン (mg/dL)			0.79	5.82	6.75	1.31	0.86
血中ナトリウム (mEq/L)				130	128	140	141
血中カリウム (mEq/L)				3.5	3.8	4	3.9
尿蛋白			—	3+	2+		—
尿潜血			—	1+	2+		
尿中β2ミクログロブリン (mg/dL)				16.776	11.353	0.442	
シスタチンC				3.44	3.07		
併用薬：フェニトイン，ゾニサミド							