

# 3

## 重要な副作用等に関する情報

平成29年5月30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 トレプロスチニル

販売名（会社名）	トレプロスト注射液20mg, 同注射液50mg, 同注射液100mg, 同注射液200mg（持田製薬株式会社）
薬効分類等	その他の循環器官用薬
効能又は効果	肺動脈性肺高血圧症（WHO 機能分類クラス II、III 及び IV）

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)]      甲状腺機能亢進症：甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、必要に応じて甲状腺機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

〈参 考〉      直近約2年7ヶ月（平成26年9月～平成29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。

    甲状腺機能亢進症関連症例    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140人  
    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 40代	肺動脈性 肺高血圧症 (慢性心不全)	89ng/kg/min 不明 ↓ 61.4ng/kg/min 不明 ↓ 中止	<p><b>甲状腺機能亢進症</b></p> <p>アレルギー歴：アモキシシリン水和物（症状 全身発疹） 既往歴：子宮体がん，喘息，橋本病，カテーテル感染，右心不全</p> <p>投与10年7ヶ月前 肺動脈性肺高血圧症のためエボプロステノールナトリウム投与開始。 本剤の持続皮下投与に切替えて投与開始。</p> <p>投与開始日 日中より心拍数（HR）120～130台と上昇し，少し動くと140を越える。血圧は130mmHg台で変化なし。自覚的動悸はない。 投与16日目 当院受診し，アデノシン三リン酸（ATP）感受性心房頻拍（AT）疑いあり。喘息既往考慮して直流除細動（DC）施行。50J×1回，100JでAT停止するも再発。その後も自然停止→再発をくり返すためDCは無効と考え薬物療法施行のため入院。血圧132/88mmHg HR109 体温36.3℃。 甲状腺腫大あり，弾性硬，可動性あり，疼痛なし，遊離サイロキシシン（FT<sub>4</sub>）高値。 橋本病急性増悪，亜急性甲状腺炎は否定的。 無痛性甲状腺炎又は薬剤性が疑われる。 投与18日目 ルゴール液（ヨード換算50mg）内服開始。 ルゴール液内服にて，甲状腺ホルモン低下傾向。 ATは甲状腺機能亢進による。HR94。 投与21日目 甲状腺血流量低下を認めないため甲状腺炎は合致しない。 治療は，チアマゾール10mg開始とする。 投与24日目 退院。 投与39日目 エボプロステノールから本剤へ切り替えた後に発現した下肢痛の軽減を期待し，本剤を減量したが，効果が認められなかった。 エボプロステノールに戻すためにヒックマンカテーテル挿入目的で入院。 投与40日目 ヒックマンカテーテルを挿入後，エボプロステノールナトリウムを開始した。 投与中止日 投与中止2日後 AT再発なく，甲状腺ホルモンも低下したため退院。</p>																																																											
<b>臨床検査値</b>																																																															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査日</th> <th>投与20日前</th> <th>投与16日目</th> <th>投与17日目</th> <th>投与18日目</th> <th>投与24日目</th> <th>投与36日目</th> <th>投与40日目</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FT<sub>4</sub> (ng/dL)</td> <td>1.51</td> <td>5.99</td> <td>-</td> <td>5.27</td> <td>3.85</td> <td>2.4</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>FT<sub>3</sub> (pg/mL)</td> <td>1.6</td> <td>8.48</td> <td>-</td> <td>7.35</td> <td>5.26</td> <td>3.33</td> <td>2.29</td> </tr> <tr> <td>TSH (μIU/mL)</td> <td>0.887</td> <td>0.018</td> <td>-</td> <td>0.016</td> <td>&lt; 0.01</td> <td>&lt; 0.01</td> <td>&lt; 0.01</td> </tr> <tr> <td>TSHレセプター抗体 (IU/L)</td> <td>-</td> <td>&lt; 0.3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (抗TPO抗体) (IU/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>380</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>抗サイログロブリン抗体 (IU/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>32</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>								検査日	投与20日前	投与16日目	投与17日目	投与18日目	投与24日目	投与36日目	投与40日目	FT <sub>4</sub> (ng/dL)	1.51	5.99	-	5.27	3.85	2.4	2.2	FT <sub>3</sub> (pg/mL)	1.6	8.48	-	7.35	5.26	3.33	2.29	TSH (μIU/mL)	0.887	0.018	-	0.016	< 0.01	< 0.01	< 0.01	TSHレセプター抗体 (IU/L)	-	< 0.3	-	-	-	-	-	抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (抗TPO抗体) (IU/mL)	-	-	380	-	-	-	-	抗サイログロブリン抗体 (IU/mL)	-	-	32	-	-	-	-
検査日	投与20日前	投与16日目	投与17日目	投与18日目	投与24日目	投与36日目	投与40日目																																																								
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	1.51	5.99	-	5.27	3.85	2.4	2.2																																																								
FT <sub>3</sub> (pg/mL)	1.6	8.48	-	7.35	5.26	3.33	2.29																																																								
TSH (μIU/mL)	0.887	0.018	-	0.016	< 0.01	< 0.01	< 0.01																																																								
TSHレセプター抗体 (IU/L)	-	< 0.3	-	-	-	-	-																																																								
抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (抗TPO抗体) (IU/mL)	-	-	380	-	-	-	-																																																								
抗サイログロブリン抗体 (IU/mL)	-	-	32	-	-	-	-																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査日</th> <th>投与中止 5日後</th> <th>投与中止 71日後</th> <th>投与中止 99日後</th> <th>投与中止 134日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FT<sub>4</sub> (ng/dL)</td> <td>1.77</td> <td>1.27</td> <td>1.08</td> <td>1.07</td> </tr> <tr> <td>FT<sub>3</sub> (pg/mL)</td> <td>2.31</td> <td>2.3</td> <td>1.84</td> <td>1.73</td> </tr> <tr> <td>TSH (μIU/mL)</td> <td>0.019</td> <td>1.654</td> <td>2.679</td> <td>4.091</td> </tr> </tbody> </table>								検査日	投与中止 5日後	投与中止 71日後	投与中止 99日後	投与中止 134日後	FT <sub>4</sub> (ng/dL)	1.77	1.27	1.08	1.07	FT <sub>3</sub> (pg/mL)	2.31	2.3	1.84	1.73	TSH (μIU/mL)	0.019	1.654	2.679	4.091																																				
検査日	投与中止 5日後	投与中止 71日後	投与中止 99日後	投与中止 134日後																																																											
FT <sub>4</sub> (ng/dL)	1.77	1.27	1.08	1.07																																																											
FT <sub>3</sub> (pg/mL)	2.31	2.3	1.84	1.73																																																											
TSH (μIU/mL)	0.019	1.654	2.679	4.091																																																											
併用薬：シルデナフィルクエン酸塩，ボセンタン水和物																																																															

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				
2	女 10代	肺動脈性 肺高血圧症 (なし)	61.6ng/kg/min 15日間 ↓ 71.3ng/kg/min 8日間 ↓ 73.8ng/kg/min 8日間 ↓ 76.2ng/kg/min 32日間 ↓ 86.1ng/kg/min 20日間 ↓ 90.96ng/kg/min 不明 ↓ 99ng/kg/min 不明 ↓ 中止	甲状腺機能亢進症 投与1年5ヶ月前 肺動脈性肺高血圧症のためエポプロステノールナトリウムの投与開始。 投与開始日 本剤の持続静脈内投与に切替えて投与開始 投与169日目 本剤の増量過程で甲状腺機能亢進症が出現。 息切れ著変なし，手指振戦なし，発汗なし。 血圧 (BP) 102/70mmHg，心拍数 (HR) 93，甲状腺刺激ホルモン (TSH) 0.03μIU/mL，遊離サイロキシン (FT <sub>4</sub> ) 2.08 ng/dL。 投与196日目 息切れ増悪，HR100，胸Xp上うっ血あり。 投与201日目 心不全症状さらに増悪し入院。 甲状腺レセプター抗体は陰性であり，バセドウ病は否定的。 甲状腺刺激抗体も陰性であったが，RI検査において，巣状の取入亢進を認め，結節性甲状腺腫による甲状腺機能亢進症と診断した。 ヨウ化カリウム50mg，チアマゾール15mgにより治療開始。 投与203日目 (投与中止日) 本剤を増量したが効果不十分であったため，エポプロステノールナトリウムへ切替えた。 投与中止72日後 甲状腺機能亢進症軽快。 BP104/50mmHg，HR76，TSH0.47μIU/mL，FT <sub>4</sub> 0.96ng/dL。				
臨床検査値								
		検査日	投与開始日	投与134日目	投与169日目	投与201日目	中止2日後	中止72日後
		FT <sub>4</sub> (ng/dL)	1.26	1.52	2.08	2.99	3.56	0.96
		FT <sub>3</sub> (pg/mL)	3.97	-	-	8.16	6.78	-
		TSH (μIU/mL)	0.41	0.66	0.03	< 0.01	< 0.01	0.47
併用薬：フロセミド，スピロラクトン，リオシグアト，マシテンタン								

## 2 ボスチニブ

販売名（会社名）	ボシユリフ錠100mg（ファイザー株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)] 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）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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4ヶ月（平成26年12月～平成29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関連症例 1例（うち死亡0例）

皮膚粘膜眼症候群関連症例 4例（うち死亡0例）

多形紅斑関連症例 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600人

販売開始：平成26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 50代	慢性骨髄性 白血病 (高血圧, 2型糖尿病)	500mg 14日間	<p><b>中毒性表皮壊死融解症</b></p> <p>ニロチニブ塩酸塩水和物に対するアレルギー歴（肝機能障害）あり。 慢性骨髄性白血病に対する前治療：ダサチニブ水和物，イマチニブメシル酸塩，ニロチニブ塩酸塩水和物</p> <p>投与開始日 本剤500mg/日の投与を開始した。 投与8日目 下痢（非重篤）が発現したが，本剤の投与を継続した。 投与11日目 高熱（約40℃），全身の皮疹（紅斑），結膜充血，広範な口内炎などの症状を認め，救急搬送された。 診断時の皮膚症状：結膜充血，口唇びらん，咽頭痛，陰部びらん，全身に紅斑，一部に水疱形成，粘膜疹を認めた。初めに水疱が発現し，それがびらんとなった。症状は全身に発現し，水疱，びらん，表皮剥離，多形紅斑の占める割合は体表面積のほぼ100%に達した。 自覚症状：当初，発熱，痛みを感じ，その後，かゆみを認めた。結膜充血，口内全体の口内炎を認めた。 ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）は除外された。皮膚生検は実施しなかった。臨床経過と理学所見から本剤による中毒性表皮壊死融解症（グレード4）と診断し，プレドニゾロン60mg/日の投与を開始した。中毒性表皮壊死融解症の診断基準の主要所見である3項目「①体表面積の10%を超える水疱，表皮剥離，びらん，②SSSSの除外，③発熱（38℃以上）」を満たしていたため，中毒性表皮壊死融解症（グレード4）と確定診断した。</p> <p>投与13日目 心不全を認めたため，利尿剤の投与を開始した。 その後，臨床経過は良好であった。 投与14日目（投与中止日） 本剤の投与を中止した。 中止11日後 中毒性表皮壊死融解症の症状は回復し，退院した。 年月日不明 心不全，下痢は軽快した。</p>

臨床検査値

	投与12日前	投与11日目	投与12日目	投与14日目 (投与中止日)	中止3日後	中止10日後
体温 (℃)	36.0	約40	39.6	-	37.0	36.5
WBC (cells/mm <sup>3</sup> )	7800	-	13300	-	17100	9400
Eos (%)	4.0	-	3.0	-	2.5	5.0
Neu (%)	62.0	-	94.0	-	82.0	67.0
Baso (%)	0.0	-	0.0	-	0.0	1.0
Lym (%)	22.0	-	2.0	-	10.0	16.0
Mono (%)	12.0	-	1.0	-	5.5	11.0
Cr (mg/dL)	0.82	-	2.94	-	0.73	0.85
BUN (mg/dL)	14.5	-	39.4	-	10.4	23.4
ALT (IU/L)	74	-	75	-	110	204
AST (IU/L)	28	-	23	-	21	43
ALP (IU/L)	238	-	163	-	163	190
γ-GTP (IU/L)	84	-	52	-	77	82
総ビリルビン (mg/dL)	1.25	-	0.90	-	0.66	1.65
CRP (mg/dL)	0.28	-	14.51	-	2.16	0.15

併用薬：ロペラミド塩酸塩，ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩，芍薬甘草湯エキス

備考 企業報告

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	慢性骨髄性 白血病 (高血圧, 喘息)	500mg 11日間	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群</p> <p>ダサチニブ水和物, ニロチニブ塩酸塩水和物による副作用歴 (皮疹) あり。 慢性骨髄性白血病に対する前治療: ダサチニブ水和物, ニロチニブ塩酸塩水和物</p> <p>投与開始日 本剤500mg/日の投与を開始した。 投与10日目 皮疹, 発熱 (39℃) が発現した。 投与11日目 皮膚科を受診し, プレドニゾロン15mgの投与を開始した。 (投与中止日) 粘膜疹を認め, 皮膚生検でも薬疹に矛盾しない組織像であり, スティーブンス・ジョンソン症候群と診断した。本剤の投与を中止した。</p> <p>中止2日後 皮疹の拡大, 融合傾向を認めたため入院し, プレドニゾロンを30mgに増量した。 入院時の皮疹の性状: 数mm程度の紅色の丘疹が多発し, それらが融合し全身に拡大した。胴体, 四肢, 頭部および顔面を含む全身に発疹を認めた。発疹は口腔内にも認めたが, 眼瞼に異常は認めなかった。 入院時の自覚症状: かゆみ, 熱感, 咽頭痛, 発熱。 水疱形成: なし。</p> <p>中止7日後 発赤が軽減したため, プレドニゾロンを20mgに減量した。 中止10日後 プレドニゾロンを10mgに減量した。 中止13日後 紅斑は軽快したが, 色素沈着は持続していたため, 回復したが後遺症ありと判断した。</p>
併用薬: アムロジピンベシル酸塩, フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモテロール fumarate 水和物				
備考	企業報告			

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 60代	慢性骨髄性 白血病 (糖尿病, 便秘)	200mg 4日間 300mg 6日間	<p>スティーブンス・ジョンソン症候群</p> <p>投与開始日 本剤200mg/日の投与を開始した。</p> <p>投与5日目 本剤を300mg/日に増量した。</p> <p>投与9日目 夕方の回診時、両膝上部に小皮疹の発現を確認し、経過観察とした。</p> <p>投与10日目 両膝上部に加え、前胸部にも皮疹が出現した。オロパタジン塩酸塩の経口投与、ヒドロコルチゾン酪酸エステル外用薬の投与を行った。本剤の投与を中止した。</p> <p>中止1日後 皮疹が顔面、頸部、腕部、前胸部、背部、下肢に広がった。夕方に口唇腫脹および口腔内粘膜疹を認めた。皮疹の性状は癒合傾向のある播種状紅斑で、水疱形成はなかった。そう痒感を伴う自覚症状があった。39.6℃の発熱を認めた。スティーブンス・ジョンソン症候群（グレード3）と診断し、プレドニゾロン点滴静注50mgを開始した。</p> <p>診断時の皮膚症状：結膜充血（左）、口唇びらん（上下）、多形紅斑（体表面積の5～10%）</p> <p>中止4日後 皮疹は改善傾向であった。</p> <p>中止6日後 プレドニゾロン点滴静注を40mgに減量した。</p> <p>中止9日後 プレドニゾロン点滴静注40mgをプレドニゾロン内服30mg/日に変更した。</p> <p>中止11日後 皮疹は消失し、スティーブンス・ジョンソン症候群は回復した。</p> <p>中止12日後 プレドニゾロン内服を20mg/日に減量した。</p> <p>中止14日後 プレドニゾロン内服を10mg/日に減量した。</p> <p>中止16日後 プレドニゾロン内服を5mg/日に減量した。</p> <p>中止18日後 プレドニゾロン内服を終了した。</p> <p>年月日不明 皮膚生検を実施した（所見：superficial perivascular dermatitis with scleroderma）。</p>
併用薬：インスリン		アスパルト（遺伝子組換え）、酸化マグネシウム		
備考	企業報告			