

2

重要な副作用等に関する情報

平成23年8月9日及び8月12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いたします。

1 インフルエンザHAワクチン

販売名（会社名）	インフルエンザHAワクチン“化血研”TF（化学及血清療法研究所） インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」、インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」 シリンジ、インフルエンザHAワクチン「S北研」（北里第一三共ワクチン） インフルエンザHAワクチン「生研」、Flu-シリンジ「生研」（デンカ生研） 「ビケンHA」、フルービックHA、フルービックHAシリンジ（阪大微生物病研究会）
薬効分類等	ワクチン類
効能・効果	本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副反応
(重大な副反応)] 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎等）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破碎性血管炎等）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適切な処置を行うこと。
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：皮膚粘膜眼症候群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、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成20年4月1日～平成23年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：1例（うち死亡0例）
・血管炎：6例（うち死亡0例）
関係企業が推計したおおよその年間使用者数：季節性インフルエンザワクチンについて、約4944万人（平成22年度）
販売開始：昭和47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	インフルエンザ免疫 (なし)	0.5mL 1回	<p>アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群) 気管支喘息あり。気管支喘息に対し吸入ステロイドを使用。 慢性好酸球性肺炎, 慢性副鼻腔炎の既往あり。好酸球性肺炎は接種9年前から再発なし。 接種7ヵ月前より好酸球増多(10-20%)があったが症状はなかった。 花粉アレルギーあり。 接種18日前 季節性インフルエンザワクチン接種。 接種9日前 食欲不振あり。他の症状なし。 接種日 新型インフルエンザワクチン接種。 接種3日後 両下肢に紫斑, 発赤出現。 接種4日後 両下肢の痺れ, 疼痛, 歩行困難。 好酸球は50%以上に増加。Churg-Strauss症候群の疑いあり。 接種5日後 精査加療目的で入院。 接種9日後 注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000mg/日×3日間投与。 接種12日後 プレドニゾロン60mg内服開始。 接種41日後 プレドニゾロン55mgへ減量。 接種48日後 プレドニゾロン50mgへ減量。 接種62日後 プレドニゾロン45mgへ減量。 接種76日後 プレドニゾロン40mgへ減量。 Churg-Strauss症候群の転帰は後遺症あり(症状:末梢神経障害, 多発性単神経炎)。</p>				
臨床検査値								
			接種5日後	接種7日後	接種12日後	接種20日後	接種46日後	
			好酸球 (%)	54.5	56.0	0.0	0.5	0.0
			白血球数 (/mm ³)	16170	15770	9960	7750	6910
			血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	21.3	19.6	29.4	34.5	20.6
			CRP (mg/dL)	1.8	4.2	0.2	0.1	0.1
併用薬: プデソニド, モンテルカストナトリウム								

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	インフルエンザ免疫 (高血圧)	0.5mL 1回	<p>皮膚粘膜眼症候群 接種日 本剤接種。 接種1日後 左腋窩の腫脹疼痛。 接種2日後 徐々に全身に発疹, 40℃前後の発熱, 口腔内びらんを認めるようになり, 増悪傾向。摂食不良, 幻覚認める。 接種4日後 A整形外科受診。オロパタジン塩酸塩, ジクロフェナクナトリウム処方されたが, 症状変わらず。 接種6日後 B内科受診。リケッチア感染症疑いで, 検査したが陰性。一般生化学検査で, 肝機能異常とCRP高値。39.6℃の発熱, 四肢軀幹に発疹。左上腕ワクチン注射部周囲に発赤・熱感あり。 接種9日後 口腔内びらんがひどく, 眼のチカチカした痛みもあり, 食事もとれていないためC病院へ紹介入院。D皮膚科往診にて「皮膚粘膜眼症候群」と診断。 ・プレドニゾロン60mgから3日ごとに10mgずつ漸減(接</p>

種9日後～29日後まで)。

- 注射用スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム2g/日(接種9日後～14日後まで)。
- グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物20mL/日(接種9日後～23日後まで)。
- ファモチジン注射液10mg/日(接種9日後～23日後まで)。

接種14日後 全身の発疹(多形滲出性紅斑)は軽減し、ほとんど消失。眼のチカチカした痛みも消失。肝機能障害は接種12日後の採血で改善。

接種24日後 口腔内粘膜のびらん改善し、退院。

臨床検査値

	接種6日後	接種9日後	接種12日後	接種15日後	接種23日後
白血球数 (/mm ³)	11200	7050	9030	12010	9040
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	489	526	445	453	436
ヘマトクリット (%)	43.3	45.8	40.0	41.4	40.5
ヘモグロビン (g/dL)	14.7	15.9	13.3	13.6	13.1
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	19.7	17.9	35.0	42.5	26.9
CRP (mg/dL)	14.39	10.91	2.54	0.75	0.12
AST(GOT) (IU/L)	52	48	23	18	11
ALT(GPT) (IU/L)	36	48	32	27	16
γ-GTP (IU/L)	37	—	—	—	—
LDH (IU/L)	246	279	180	187	113
総ビリルビン (mg/dL)	—	0.5	0.5	0.4	0.5
BUN (mg/dL)	16.1	22.9	13.6	20.2	18.4
クレアチニン (mg/dL)	0.69	0.90	0.60	0.60	0.70
Na (mEq/L)	130	132	141	143	141
K (mEq/L)	4.1	3.6	3.8	4.4	4.2
Cl (mEq/L)	94	95	98	104	103

併用薬：バルサルタン，シンバスタチン

2 サリドマイド

販売名(会社名)	サレドカプセル50, 同カプセル100(藤本製薬)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	再発又は難治性の多発性骨髄腫

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[警告]

警告

深部静脈血栓症及び肺塞栓症を引き起こすおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

[副作用
(重大な副作用)]

深部静脈血栓症、肺塞栓症：深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現又は増悪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し、適切な処置を行うこと。

脳梗塞：脳梗塞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。

間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑わ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。

心不全、不整脈：心不全（うっ血性心不全等）、不整脈、徐脈等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年間（販売開始～平成23年6月17日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・脳梗塞：4例（うち死亡0例）
- ・心不全：3例（うち死亡0例）
- ・間質性肺炎：6例（うち死亡0例）
- ・肺塞栓症：3例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約3000人（平成22年8月1日～平成23年7月31日）

販売開始：平成21年2月（サレドカプセル100）

平成22年5月（同カプセル50）

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	多発性骨髄腫 (心房細動、 腰椎すべり 症、慢性腎不 全、洞不全症 候群、気管支 喘息、消化管 出血)	100mg 13日間	肺塞栓症 投与約1年7ヵ月前 投与約2ヵ月前 投与開始日 投与11日目 投与12日目 投与13日目 (投与中止日) 中止4日後	多発性骨髄腫を発症。 MP療法を実施（約1ヵ月間）。 本剤100mgの投与を開始。 DVT様症状が認められ、入院。 造影スキャンにてDVT、肺塞栓と診断。 ヘパリンナトリウムの投与を開始。 本剤の投与を中止。 アスピリン、ワルファリンカリウムの投与を開始。 軽快。 ワルファリンカリウムによるコントロールが良好であるため、アスピリン、ヘパリンナトリウム治療を中止し、ワルファリンカリウムにて経過観察。		
臨床検査値							
			投与11日目	投与12日目	中止2日後	中止4日後	中止5日後
FDP (μg/mL)			44.3	—	14.3	—	12.6
D-dimer (μg/mL)			22.75	16.53	6.21	6.50	8.70
併用薬：メルファラン、プレドニゾロン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アンブロキシソール塩酸塩、モンテルカストナトリウム、エスタゾラム、センナ・センナ実、レバミピド、ラクトミン、沈降炭酸カルシウム、ニコランジル、アルファカルシドール、オメプラゾール、メコバラミン							

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 70代	多発性骨髄腫 (不安症候群)	200mg 9日間	脳梗塞 投与約4ヵ月前 投与開始日 投与5日目 投与9日目 (投与中止日) 中止4日後 中止約1.5ヵ月後	多発性骨髄腫と診断。MP（メルファラン10mg+プレドニゾン30mg 4日間）療法を4週に1度実施。 本剤200mg及びデキサメタゾン40mgの投与を開始。 デキサメタゾンの投与を中止。 譫妄状態が発現。本剤の投与を中止。 MRIにて左前頭葉白質に脳梗塞を認める。 回復。
併用薬：デキサメタゾン					

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 60代	多発性骨髄腫 (腰椎圧迫骨折)	50mg 7日間	薬剤性肺炎（間質性肺炎） 投与約1年5ヵ月前 投与開始日 投与5日目 投与7日目 (投与中止日) 中止1日後 中止16日後 中止34日後	多発性骨髄腫を発症。 本剤50mgの投与を開始。 倦怠感が出現。 高熱が出現し、患者が本剤の服用を中止。 呼吸困難が出現したため救急受診し緊急入院。 胸部CTにて全肺野に間質影（スリガラス影）を認める。 心不全徴候を認めず、間質性肺炎のマーカーも上昇したため間質性肺炎と診断。 入院後ステロイドパルス、BIPAP導入を行い救命、ステロイド後療法を施行。 ステロイドパルス中にDLST検査を実施し、検査結果は陽性。 酸素療法を中止し、ステロイドを減量。退院。 軽快。		
臨床検査値							
			投与開始日	中止2日後	中止3日後	中止8日後	中止71日後
LDH (IU/L)			191	674	796	687	406
KL-6 (U/mL)			—	—	576	3221	—
併用薬：なし							

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 70代	多発性骨髄腫 (便秘, 高血圧症, 四肢しびれ, 糖尿病, 心不全)	100mg 22日間	心不全悪化 【既往歴】心不全, 2段脈 投与約1年10ヵ月前 投与約4ヵ月前 投与約3ヵ月前 投与開始日 投与13日目	多発性骨髄腫を発症。 MP療法を実施（約1年3ヵ月間）。 高用量デキサメタゾンの投与を実施（約2ヵ月間）。 ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与を実施（約3ヵ月間）。 本剤100mgの投与を開始（合併症として心不全あり）。 四肢浮腫があり、レントゲン及び症状より心不全の悪化と

			判断。 投与16日目 フロセミドの投与を開始。 投与22日目 本剤の投与を中止。 (投与中止日) 中止7日後 浮腫及び心不全治療のため入院加療。 中止87日後 軽快。
併用薬：ジヒドロエルゴトキシンメシル酸塩、アスピリン、アムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、タカヂアスターゼ・生薬配合剤、カルベジロール、ベンフォチアミン・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン配合剤、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・L-グルタミン、トコフェロールニコチン酸エステル、ボグリボース、セチリジン塩酸塩、クレマスチンフマル酸塩、酸化マグネシウム、オキシコドン塩酸塩水和物、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル			

3 ドキソルビシン塩酸塩 (非リポソーム製剤)

販売名 (会社名)	アドリアシン注用10, 同注用50 (協和発酵キリン) ドキソルビシン塩酸塩注射液10mg「サンド」, 同注射液50mg「サンド」(サンド) ドキソルビシン塩酸塩注射用10mg「NK」, 同注射用50mg「NK」(日本化薬)
薬効分類等	抗腫瘍性抗生物質製剤
効能・効果	◇ドキソルビシン塩酸塩通常療法 下記諸症の自覚的及び他覚的症状の緩解 悪性リンパ腫 (細網肉腫, リンパ肉腫, ホジキン病), 肺癌, 消化器癌 (胃癌, 胆のう・胆管癌, 膵臓癌, 肝癌, 結腸癌, 直腸癌等), 乳癌, 膀胱腫瘍, 骨肉腫 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌 (手術可能例における術前, あるいは術後化学療法), 子宮体癌 (術後化学療法, 転移・再発時化学療法), 悪性骨・軟部腫瘍, 悪性骨腫瘍, 多発性骨髄腫, 小児悪性固形腫瘍 (ユースティング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 腎芽腫等) ◇M-VAC療法 尿路上皮癌

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用 (重大な副作用)] 間質性肺炎があらわれることがあるので, 咳嗽, 呼吸困難, 発熱等の臨床症状を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 胸部X線, 胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑わ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。

〈参 考〉 直近約3年間 (平成20年4月1日～平成23年6月14日) の副作用報告 (因果関係が否定できないもの) の件数
・間質性肺炎: 0例
関係企業が推計したおおよその年間使用者数: 約2万5000人 (平成22年)
販売開始: 昭和50年3月 (アドリアシン注用10)
平成22年11月 (同注用50)

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	悪性リンパ腫 (高血圧, 高 脂血症, 逆流 性食道炎, 便 秘症, 不眠症, 左膝関節症)	72mg/3週 (静脈内) 6クール	間質性肺炎 投与1年9ヵ月前 小腸悪性リンパ腫 (濾胞性リンパ腫) StageIの診断。 投与2ヵ月前 左腋下リンパ節腫大にて小腸悪性リンパ腫 StageIVと進行。 投与開始日 R-CHOP療法を開始。 投与141日目 R-CHOP 6クール終了後, 胸部CTにて間質性肺炎の所見 なし。 投与約5ヵ月半後 乾性咳嗽が出現。 投与192日目 可溶性IL-2R (悪性リンパ腫マーカー) が1590U/mLと上昇。 投与203日目 精査目的で入院。入院時に労作性呼吸困難 (息切れ, 動悸) (発現日) の症状あり。胸部X線にて両肺野にスリガラス陰影あり。 胸部CT全肺野にびまん性スリガラス陰影, ランダムな分 布の小粒状影等間質性陰影を指摘。 発現2日後 KL-6 1250U/mL, SP-D 286ng/mL, pH 7.409, BE 3.4mEq/ L, HCO ₃ ⁻ 28.6mEq/L, PaO ₂ 67.3Torr, PaCO ₂ 46.2Torr, SaO ₂ 93.4%, 体温37.0℃ 発現8日後 BALF (細胞分画: lym 87%, マクロファージ 8%, Eos 2%, Neu 3%, CD4/CD8=0.2), 肺生検での培養結果 (陰性)。 肺生検の結果, 器質化肺炎を伴った間質性肺炎の所見。 発現22日後 KL-6 1931U/mL 発現30日後 他院呼吸器科に入院するも, 無治療にて軽快しており, ステロイドなどの治療は導入せず。KL-6 1491U/mL, pH 7.328, BE -0.9mEq/L, HCO ₃ ⁻ 24.7mEq/L, PaO ₂ 86.7Torr, PaCO ₂ 48.4Torr, SaO ₂ 95.8%, 体温37.0℃ 発現32日後 退院。 DLST: 本剤陰性 (S.I.値94%), リツキシマブ (遺伝子組換え) 陰性 (S.I.値84%), シクロホスファミド水和物陰性 (S.I.値 125%), ビンクリスチン硫酸塩陰性 (S.I.値175%)	

臨床検査値

	投与192日目	発現2日後	発現19日後	発現22日後	発現30日後
白血球数 (/mm ³)	3900	3400	2900	3400	3400
好酸球数 (%)	5.2	4.8	5.2	3.5	2.6
CRP (mg/dL)	1.0	0.6	0.1	0.05	0.38
LDH (IU/L)	262	258	210	229	206
KL-6 (U/mL)	—	1250	—	1931	1491
動脈血pH	—	7.409	—	—	7.328
PaCO ₂ (Torr)	—	46.2	—	—	48.4
PaO ₂ (Torr)	—	67.3	—	—	86.7
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	—	28.6	—	—	24.7
SaO ₂ (%)	—	93.4	—	—	95.8

併用薬: リツキシマブ (遺伝子組換え) (被疑薬), シクロホスファミド水和物 (被疑薬), ビンクリスチン硫酸塩 (被疑薬), プレドニゾロン, グラニセトロン塩酸塩, ジフェンヒドラミン塩酸塩, アセトアミノフェン, アムロジピンベシル酸塩, アトルバスタチンカルシウム水和物, ランソプラゾール, センソシドA・B, エチゾラム, ロキソプロフェンナトリウム水和物

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 50代	乳癌 (糖尿病)	93mg/3週 (静脈内) 4クール	間質性肺炎 投与開始日 投与約3週目 投与81日目 (発現日) 発現1日後 発現2日後 発現5日後 発現34日後 発現37日後	乳癌術後補助化学療法として本剤、シクロホスファミド水和物の投与を開始。 2クール目あたりから多少の呼吸苦を訴えていたが、特に肺の検査等実施せず4クールまでAC療法を施行。 呼吸困難が出現。 胸部レントゲン、CT施行。両側性びまん性のスリガラス陰影を確認。間質性肺炎と診断し、呼吸器内科へ紹介。KL-6 382U/mL, Sp-D176ng/mL 呼吸器内科にて治療開始。 SpO ₂ 90%を維持するため、酸素吸入を2L (room air) から開始し、夜には4L (room air) まで増量。 スルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与開始。 呼吸苦更に増強のため、酸素吸入6L (room air) へ増量。メロペネム水和物投与及びステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1000mg)開始。その後、呼吸困難は徐々に軽快した。 肺炎菌、カリニ肺炎等も検出されなかったため抗生剤も中止。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg(点滴)の投与開始。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは徐々に減量(60mg~10mg)した。 間質性肺炎は回復。KL-6 453U/mL, Sp-D 29.6ng/mL 退院。			
臨床検査値								
			投与81日目 (発現日)	発現3日後	発現10日後	発現13日後	発現20日後	発現34日後
		白血球数 (/mm ³)	2800	4400	7000	7200	8600	6500
		好酸球数 (%)	0.7	0.0	4.3	9.7	1.3	2.8
		CRP (mg/dL)	5.89	7.21	0.17	1.19	0.13	—
		LDH (IU/L)	576	735	251	271	256	199
		KL-6 (U/mL)	382	—	—	—	—	453
		Sp-D (ng/mL)	176.0	—	—	—	—	29.6
		β-D-グルカン (pg/mL)	3.8>	—	—	—	—	—
併用薬：シクロホスファミド水和物 (被疑薬)								

4 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

販売名（会社名）	プラザキサカプセル75mg, 同カプセル110mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）
薬効分類等	血液凝固阻止剤
効能・効果	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告]

警告

本剤の投与により消化管出血等の出血による死亡例が認められている。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

(1) 以下の患者では、ダビガトランの血中濃度が上昇するおそれがあるため、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

- 中等度の腎障害（クレアチニンクリアランス30-50mL/min）のある患者
- P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者

(2) 以下のような出血の危険性が高いと判断される患者では、本剤1回110mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。

- 70歳以上の患者
- 消化管出血の既往を有する患者

[慎重投与]

P-糖蛋白阻害剤（経口剤）を併用している患者

[重要な基本的注意]

本剤の使用にあたっては、患者の状態（腎機能、高齢者、消化管出血の既往等）による出血の危険性を考慮し、本剤の投与の適否を慎重に判断すること。

本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されていないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに投与の中止や止血など適切な処置を行うこと。特に「慎重投与」の項に掲げられた患者には注意すること。

本剤投与中の出血はどの部位にも発現する可能性があることに留意し、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血圧の低下あるいは血尿などの出血の徴候に注意すること。特に消化管出血には注意が必要であり、吐血、血便などの症状が認められた場合は投与を中止すること。

本剤は主に腎臓を介して排泄されるため、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し、出血の危険性が増大するおそれがある。本剤を投与する前に、必ず腎機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜、腎機能検査を行い、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を考慮すること。

患者には出血しやすくなることを説明し、鼻出血、歯肉出血、皮下出血、血尿、血便等の異

常な出血が認められた場合には、直ちに医師に連絡するよう指導すること。

[副作用
(重大な副作用)]

出血（消化管出血，頭蓋内出血等）：消化管出血，頭蓋内出血等の出血があらわれることがあるので，観察を十分行い，このような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5ヵ月間（販売開始～平成23年8月11日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
 ・出血：5例（死亡）
 関係企業が推計したおおよその使用者数：約6万4000人（平成23年7月）
 販売開始：平成23年3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	心房細動 (C型肝炎， 糖尿病，腎不 全，高血圧， 狭心症，心不 全)	220mg 15日間	<p>肺胞出血，呼吸不全，鼻出血，咯血，貧血，血尿，メレナ 身長：154cm，体重：38.9kg 投与約3年前 心房細動のため抗凝固療法としてワルファリンカリウム (1mg/日)の投与開始。 投与50日前 Cr 2.21mg/dL，CCr 12mL/min (算出:Cockcroft-Gault法) 投与14日前 効果不十分のため，ワルファリンカリウムの投与中止。 投与開始日 本剤の投与開始。 投与12日目頃 血痰，鼻出血を認める。 投与15日目 血痰，呼吸困難を認める。出血傾向を認め，他院救急外来 (投与中止日) へ搬送。 夕方，精査のため入院。 来院時，血尿，肺胞出血，血痰悪化，呼吸不全，タール便 を認める。 両側肺炎，呼吸不全I型，貧血と診断。 抗生剤点滴，補液，止血剤点滴，酸素投与開始。内服中止。 aPTT 80秒超，Cr 4.2mg/dL，eGFR 7mL/min/1.73m² 1時間30分後，喘鳴著明となり，血痰が持続し，咯血を認 める。 約1時間50分後，新鮮凍結人血漿4単位，メナテトレノン 20mg静注。 4時間20分後，赤血球輸血2単位 約5時間後，大量のタール便を確認。 7時間後，PT-INR 7.51 大量の血痰，タール便，血尿が持続。 中止1日後 早朝，赤血球輸血2単位。酸素（リザーバマスク使用） 10L/分 投与開始。 約1時間20分後，心拍数低下。 1時間35分後，死亡確認。</p>
併用薬：ジゴキシン，ロサルタンカリウム，ジルチアゼム塩酸塩，ミグリトール，ウルソデオキシコール酸，フロセミド，イトプリド塩酸塩，酪酸菌配合剤				

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	心房細動 (大腿骨頸部 骨折, メレナ, 深部静脈血栓 症, 高血圧, C型肝炎, 狭 心症, 腎障害, 胸水)	220mg 7日間	失血, INR増加, メレナ 身長: 163cm, 体重: 53kg 投与22日前 大腿骨頸部骨折で入院。 投与21日前 人工骨頭置換術施行(全身麻酔)。 投与19日前 貧血の進行を認め, 上部消化管内視鏡検査施行し, 胃体部に隆起性病変を認める。ただし, 出血なし。貧血に対しては濃厚赤血球輸血で処置。 投与18日前 夜間から心房細動出現。 投与17日前 心房細動のため, ジゴキシン(0.125mg/日)投与開始(4日間)。 投与14日前 アスピリン(100mg/日)投与開始(11日間)。 投与13日前 下肢血管エコーで深部静脈血栓を認め, ワルファリンカリウム(3mg/日)投与開始。 投与11日前 PT-INR 4.4と延長しており, ワルファリンカリウム休薬。 投与10日前 PT-INR延長のため, メナテトレノン投与。PT-INR 5.39 投与9日前 ワルファリンカリウム(1.5mg/日)再開。PT-INR 1.49 投与8日前 PT-INR 2.32であり, ワルファリンカリウム(1mg/日)減量。 投与4日前 下血を認め, ワルファリンカリウム, アスピリン投与中止。PT-INR 2.6 投与3日前 Cr 1.15mg/dL, CCr 29mL/min(算出:Cockcroft-Gault法) 投与2日前 ワルファリンカリウム(0.5mg/日)減量して再開。 投与1日前 便は正常化しており, 消化管出血の所見なし。ワルファリンカリウム投与中止。 日付不明 本剤投与直前のeGFR 32.9mL/min/1.73m ² 投与開始日 PT-INR 1.35であり, 本剤(110mg×2/日)投与開始。aPTT 43.4秒 投与4日目 夜, 便に血液の付着を認める。血液はごく少量であり, 経過観察。下血に関する検査は実施していない。 投与5日目 aPTT 71.7秒 投与7日目 再度, 便に血液の付着を認める。バイタル問題なし。本剤(投与中止日)投与中止。 中止1日後 暗褐色の血便を認める。PT-INR 2.33と更に延長。aPTT 74.6秒 中止3日後 下血を認める。Hb 7g/dL台に低下。人赤血球濃厚液輸血施行。aPTT 75.6秒 中止4日後 下血を認める。1回に200g程度と増加。輸液を増量し経過観察したが, 更に下血は増加。輸血を行うも下血は持続。 中止5日後 早朝, 大量出血を認め, そのままショック状態となり心停止。心肺蘇生法施行するも蘇生せず。 約40分後, 心停止続いており, 死亡確認。 剖検: なし 死因: 消化管出血による失血死
併用薬: オメプラゾール, ニコランジル, スピロラクソン, フロセミド, リマプロストアルファデクス, ウルソデオキシコール酸, ジゴキシン, アミノ酸・糖・電解質・ビタミン				