

2

重要な副作用等に関する情報

平成25年3月26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 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）

販売名（会社名）	サーバリックス（グラクソ・スミスクライン）
薬効分類等	ワクチン類
効能又は効果	ヒトパピローマウイルス（HPV）16型及び18型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2及び3）の予防

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副反応)]	<u>急性散在性脳脊髄炎（ADEM）</u> ：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。 <u>ギラン・バレー症候群</u> ：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
-------------------	---

〈参考〉 直近約3年（販売開始～平成25年1月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）

- ・急性散在性脳脊髄炎関連症例：3例（うち死亡0例）
- ・ギラン・バレー症候群関連症例：5例（うち死亡0例）

企業が推計したおよその年間使用者数：約273万人（平成21年12月～平成24年12月）

販売開始：平成21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	子宮頸がん 予防 (なし)	0.5mL 1日間 0.5mL 1日間	<p>急性散在性脳脊髄炎、複視、眼振、めまい感、歩行時のふらつき、両側MLF症候群、髄液ミエリン塩基性蛋白の上昇、脱髓性病変、視機能障害、平衡失調、回転性めまい</p> <p><既往歴>喘息、アレルギー性鼻炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺疾患の病歴:なし ・1型糖尿病の病歴:なし ・炎症性腸疾患の病歴:なし ・家族歴(特に多発性硬化症や慢性炎症性脱髓性多発ニューロパチーなどの脱髓性疾患):特になし <p>1回目接種 本剤1回目接種。 1回目接種約1ヵ月後 本剤2回目接種。 2回目接種14日後 夕刻より視機能障害。 2回目接種15日後 起床時より複視、眼振、めまい感。 2回目接種17日後 歩行時のふらつき。 2回目接種19日後 神経内科受診。 2回目接種20日後 両側MLF症候群あり。 入院。 頭部MRIで橋被蓋部に異常信号域を確認。髄液ミエリン塩基性蛋白の上昇もあり、脱髓性病変が疑われた。 2回目接種21日後 メチルプレドニゾロン点滴静注投与開始(3日間)。 2回目接種31日後 症状改善し退院。 2回目接種96日後 MRI改善し終診。</p> <p><検査結果、所見等></p> <ul style="list-style-type: none"> ・事象発現時の状況と、ワクチン接種後事象が発現するまでの期間: 2回目接種14日後 ・症状: 複視、眼振、めまい、平衡失調 ・患者は過去に同様の症状を発現したことがあるか: なし ・髄液検査(白血球、分画、RBC、蛋白、ブドウ糖、オリゴクローナルバンド、ミエリン塩基性蛋白): あり ・その他の検査(例: 血清ウイルス検査、尿検査): あり ・中枢神経の画像検査(MRIまたはCTスキャン): あり ・神経伝導検査(例: ENG、EMG): あり 	

臨床検査値

	2回目接種 21日後	2回目接種 23日後	2回目接種 24日後	2回目接種 26日後
白血球数 (cells/mm ³)	—	242	151	99
髄液細胞数	<1	—	—	—
髄液β2マイクログロブリン	1,014	—	—	—
髄液オリゴクローナル	—	—	—	—
髄液IgGインデックス	0.44	—	—	—
髄液Cl	126	—	—	—
髄液Na	147	—	—	—
髄液IgG	3.5	—	—	—
髄液IgA	<0.5	—	—	—
髄液IgM	<0.6	—	—	—
髄液アルブミン	164	—	—	—
髄液蛋白 (mg/dL)	38	—	—	—
髄液糖	59	—	—	—
CRP	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

併用薬: なし

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	女 10代	子宮頸がん 予防 (なし)	0.5mL 1日間	<p>ギラン・バレー症候群、左手、顔、足のしびれ（両上肢、両下肢に及ぶ）、両前腕、下腿の運動知覚低下、嚥下障害、尺骨神経伝導速度は軽度低下、四肢末端の感覚運動障害、知覚鈍麻、歩行不能、顔筋運動の鈍麻、アキレス腱反射消失、膝蓋腱反射消失、上腕二頭筋反射消失、末梢神経炎疑い</p> <p>＜既往歴＞ 悪性疾患：なし 妊娠または分娩：なし 最近受けた手術：なし 脊髄外傷：なし 最近感染をきたしたことがあるか：なし 関連のあるその他の病歴/リスク因子の有無：なし</p> <p>本剤1回目接種 接種部位：上腕三角筋（左） 接種9日後 左手の痺れ、四肢、顔の痺れあり。 当科受診、入院。 接種10日後 嘔下困難も出現。ギラン・バレー症候群と診断し、免疫グロブリンG投与開始。 人免疫グロブリンG 17.5g（5日間） 接種13日後 嘔下改善。四肢の感覚回復。 反射も回復傾向。 接種16日後 症状ほぼ消失。 接種19日後 神経伝導速度改善。 接種20日後 退院。 接種30日後 手足のしびれ再燃。 当科受診し入院。知覚鈍麻著明。 接種31日後 免疫グロブリンG開始。 接種35日後 手足のしびれ改善傾向。 免疫グロブリンG終了。 接種41日後 通院。手足のしびれほとんどなし。 接種65日後 症状再燃なく終診。</p> <p>＜検査結果、所見等＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本事象が最初に発現したときの様子：本剤1回目接種9日後、左手の痺れが出現。 顔、足のしびれがあり救急外来受診。四肢末端の感覚運動障害あり入院。 ・いずれかの症状、徵候（四肢の弛緩性脱力/麻痺（両側性あるいは片側性、対称性あるいは非対称性）、運動失調、眼、筋麻痺、錯覚、疼痛、自律神経症状、顔面脱力、不全失語症、構語障害）の有無：あり ・「あり」の場合、症状、徵候、部位/パターンおよび進行度について：両上肢、両下肢のしびれ、感覚鈍麻、歩行不能、左右麻痺、顔面のしびれ、顔筋運動の鈍麻 ・患者は呼吸不全に陥ったか：いいえ 気管内挿管または機械的換気が必要となったか：いいえ その他の症状、兆候の有無：嚥下困難 身体的、神経学的検査の結果（バイタルサイン、罹患四肢の深部腱反射、運動機能、脳神経検査所見および感覚器検査所見）：アキレス腱反射、膝蓋腱反射、上腕二頭筋反射低下あるいはほぼ消失。起立可能だが歩行不能、神経伝導速度両手関節速度で35m/s。 ・本事象の経過および転帰：本剤接種10日後から免疫グロブリンG開始、投与3日後あたりから症状改善、投与6日後ほぼ症状消失、投与10日後退院 ・全血球数、分画および血小板数：異常なし ・電解質/肝酵素値：異常なし ・脳脊髄液分析：未実施 ・抗ガングリオシド抗体：抗GMI（-）、抗GQ1b（-） ・カンピロバクタージェジュニー検査：なし ・その他の検査結果：なし ・中枢神経の画像検査：異常なし ・神経伝導検査または誘発電位検査： 本剤接種12日後 正中神経（MCV）右35.3m/s、左37.9m/s

			本剤接種19日後 右48.4m/s, 左50.0m/s
			併用薬：なし

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
3	女 10代	子宮頸がん 予防 (肺炎)	0.5mL 1日間 0.5mL 1日間	<p>ギラン・バレー症候群、突然の脱力、歩行困難、四肢の筋力低下、四肢の感覚障害（上肢、下肢のしびれ）、血液抗糖脂質抗体陽性、眠気、倦怠感、対称性麻痺、上下肢の深部腱反射減弱、左膝蓋腱反射消失、髄液細胞数増加、マイコプラズマ検査陽性、左尺骨神経感覚神経でDL軽度延長および左SuralNでSNAP軽度低下</p> <p><既往歴></p> <p>悪性疾患：なし 妊娠または分娩：なし 最近受けた手術：なし 脊髄外傷：なし 最近感染をきたしたことがあるか：あり（肺炎にて前医で治療、本剤1回目接種の約1ヵ月前に点滴加療） 関連のあるその他の病歴/リスク因子の有無：なし</p> <p>本剤1回目接種　日本脳炎ワクチン同時接種 1回目接種約1ヵ月後　本剤2回目接種。 (午前)　接種部位：右上腕皮下 日本脳炎ワクチン同時接種。 (午後)　突然の脱力、歩行困難、四肢の筋力低下、感覚障害認めた。眠気、倦怠感あり、午睡後四肢の脱力としびれあり。 血液、髄液検査で他の疾患否定的。血液抗糖脂質抗体陽性でありギラン・バレー症候群の診断に至った。</p> <p>2回目接種1日後　入院。 後遺症（歩行障害）あり。 2回目接種7日後　免疫グロブリン療法400mg/kg（5日間）。 2回目接種約3ヵ月後　一本杖歩行可能となり退院。 2回目接種約6ヵ月後　歩行可能、自転車も乗れる。 階段昇降は手すりが必要である。その他の症状は改善した。</p> <p><検査結果、所見等></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本事象が最初に発現したときの様子：眠気、倦怠感と脱力が出現、続いて痺れ ・いざれかの症状、徵候（四肢の弛緩性脱力/麻痺（両側性あるいは片側性、対称性あるいは非対称性）運動失調、眼筋麻痺、錯覚、疼痛、自律神経症状、顔面脱力、不全失語症、構語障害）の有無：四肢脱力、麻痺（対称性） ・患者は呼吸不全に陥ったか：いいえ ・気管内挿管または機械的換気が必要となったか：いいえ ・その他の症状、兆候の有無：なし ・身体的、神経学的検査の結果（バイタルサイン、罹患四肢の深部腱反射、運動機能、脳神経検査所見および感覚器検査所見）：バイタルサイン正常、歩行困難、上下肢の深部腱反射減弱、左膝蓋腱反射消失、入院時脳神経：頭部、脊髄MRI異常なし、神経伝導検査異常なし ・本事象の経過および転帰：軽快 ・全血球数、分画および血小板数：あり ・電解質/肝酵素値：あり ・脳脊髄液分析：あり ・2回目接種4日後：蛋白値29、細胞数1、単核球1（100%）、オリコグローナルバンド（-）。 ・2回目接種16日後：蛋白値31、細胞数20、単核球-（100%） 抗ガングリオシド抗体：あり カンピロバクタージェジュニー検査：あり ・2回目接種3日後：便培養 Ecoliのみ（非病原性） その他の検査結果：あり（マイコプラズマ肺炎）

- 中枢神経の画像検査：あり
- ・ 2回目接種1日後：頭部MRI 異常なし
 - ・ 2回目接種3日後：髄液MRI 異常なし
 - ・ 神経伝導検査または誘発電位検査：あり

臨床検査値

	2回目接種 1日後	2回目接種 4日後	2回目接種 16日後
髄液蛋白 (mg/dL)	—	29	31
髄液ブドウ糖	—	58	52
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.4	—	—
赤血球数 ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4.42	—	—
血小板数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	197	—	—
Na (mEq/L)	142	—	—
K (mEq/L)	3.9	—	—
Cl (mEq/L)	106	—	—
Ca (mg/dL)	9.4	—	—
CRP (mg/dL)	0.05	—	—
血中ブドウ糖 (mg/dL)	79	—	—
IgG (mg/dL)	1102	—	—
IgA (mg/dL)	84	—	—
IgM (mg/dL)	106	—	—
AST (GOT) (IU/L)	16	—	—
ALT (GPT) (IU/L)	12	—	—

併用薬：日本脳炎ワクチン

2 テラブレビル

販売名（会社名）	テラビック錠250mg（田辺三菱製薬）
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

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] ヘモグロビン濃度、白血球数、好中球数及び血小板数の検査は、投与前及び投与開始12週間は少なくとも毎週、その後は4週間に1度実施すること。また、易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発することがあるので、白血球分画及びCRP値についても同様に測定すること。

[副作用（重大な副作用）] **敗血症**：易感染性となり、感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので、臨床症状（発熱等）及び定期的な白血球分画、CRP値測定等十分な観察を行い、患者の全身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。
間質性肺炎：咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状や発熱、また、胸部X線異常等があら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。また、咳嗽、呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するよう患者に注意を与えること。
消化管出血（下血、血便等）、消化管潰瘍：観察を十分に行い、異常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1年（販売開始～平成25年2月13日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）
・間質性肺炎関連症例：1例（うち死亡0例）
・消化管出血、消化管潰瘍関連症例：6例（うち死亡0例）
直近約1年（販売開始～平成25年1月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）
・敗血症関連症例：5例（うち死亡0例）
企業が推計したおおよその年間使用者数：約8,000人（平成24年2月～平成25年1月）
販売開始：平成23年11月

症例概要

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型慢性肝炎 におけるウイルス血症の改善 (高血圧) (頸動脈狭窄) (不眠症)	1,500mg 10日間	<p>好中球減少、敗血症 インターフェロン+リバビリンの前治療歴あり。</p> <p>投与開始日 本剤 (1,500mg/日), リバビリン (400mg/日), ペグインターフェロン アルファ-2b (1.5 μg/kg/週) 投与開始 (3剤併用療法)。</p> <p>投与 6 日目 皮疹出現。【重症度】グレード 1 : 体表面積の50%以下(限局性) 【そう痒感】有</p> <p>投与 8 日目 皮膚科コンサルト。フェキソフェナジン塩酸塩 (120mg/日, ~中止 1 日後, 経口) 内服, ジフルコルトロン吉草酸エステルクリーム (頓用, ~中止 1 日後, 外用)。 好中球減少 (576/mm³) 発現。</p> <p>投与10日目 (投与中止日) 意識障害, 血圧低下を認める敗血症性ショック, 血液培養で大腸菌を同定したため敗血症として治療 (メロペネム (3g/日, ~中止 6 日後, 静注), スルホ化人免疫グロブリンG (5 g/日, ~中止 2 日後, 静注) など) を開始した。 3剤中止。</p> <p>中止 1 日後 プロカルシトニンは30 (ng/mL)。 発熱 (39.5°C), 見当識障害, 不穏, 血圧低下を認める。</p> <p>中止 2 日後 晩には, プロカルシトニンは15 (ng/mL), CRPは5 (mg/dL) であった。昨日より容態は軽快している。 【尿検査】 乳び (尿) : 0.0 (中止30日後まで変化なし), 尿色調: 黄色, 尿比重: 1.008, 尿pH: 7.5, 尿蛋白: + -, 尿糖: -, 尿ウロビリノーゲン (mg/dL) : 0.1, 尿ビリルビン: -, 尿ケトン体: -, 尿潜血: + -, 尿亜硝酸塩: -, 尿白血球: -, 尿沈渣 (赤血球): 2, 尿沈渣 (白血球): 1, 尿沈渣 (扁平上皮) 個/視野 (400倍): 1 皮疹改善, 軽快し回復。</p> <p>中止 7 日後 【尿検査】 乳び (尿) : 0.0 (中止30日後まで変化なし), 尿色調: 黄色, 尿比重: 1.005, 尿pH: 5.5, 尿蛋白: -, 尿糖: -, 尿ウロビリノーゲン (mg/dL) : 0.1, 尿ビリルビン: -, 尿ケトン体: -, 尿潜血: -, 尿亜硝酸塩: -, 尿白血球: -, 尿沈渣 (赤血球): < 1, 尿沈渣 (白血球): < 1, 尿沈渣 (扁平上皮) 個/視野 (400倍): < 1 敗血症改善し回復。</p> <p>中止 12 日後 血液検査も正常化。</p> <p>中止 30 日後 好中球減少 (1,914/mm³) 回復。</p>

臨床検査値①

	投与3日前	投与開始日	投与3日目	投与5日目	投与8日目	投与10日目 (投与中止日)	中止1日後
収縮期血圧 (mmHg)	—	107	—	—	—	87	—
拡張期血圧 (mmHg)	—	57	—	—	—	54	—
心拍数 (回/min)	—	68	—	—	—	120	—
体温 (度)	—	36.5	—	—	—	40.3	—
ヘマトクリット値 (%)	—	—	—	—	—	—	—
ヘモグロビン量 (g/dL)	13.8	—	—	—	12.7	—	—
白血球数 (/mm ³)	3,800	—	—	—	1,700	—	—
好中球 (%)	53.5	—	—	—	33.9	—	—
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	13.5	—	—	—	9.7	—	—
尿酸 (mg/dL)	4.6	—	7.1	5.7	4.7	4.1	—
CRP (mg/dL)	0.01	—	—	—	—	0.02	3.09
血清クレアチニン (mg/dL)	0.52	—	0.77	0.64	0.61	0.59	—
プロカルシトニン (ng/mL)	—	—	—	—	—	—	30.56

	中止2日後		中止3日後	中止5日後	中止7日後	中止10日後	中止12日後 (敗血症回復)	中止14日後	中止30日後 (好中球回復)
収縮期血圧 (mmHg)	—	—	—	—	—	—	125	—	—
拡張期血圧 (mmHg)	—	—	—	—	—	—	79	—	—
心拍数 (回/min)	—	—	—	—	—	—	55	—	—
体温 (度)	—	—	—	—	—	—	36.7	—	—
赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	353	—	386	371	361	331	336	354	399
網赤血球数 (10 ⁴ /mm ³)	1.8	—	—	—	—	—	—	—	—
網赤血球数 (%)	5	—	—	—	—	—	—	—	—
ヘマトクリット値 (%)	32.9	—	35.5	33.7	33.1	30.6	31.5	32.8	37.8
ヘモグロビン量 (g/dL)	10.9	—	11.9	11.4	11.1	10.4	10.5	11.1	12.7
白血球数 (/mm ³)	6,400	3,900	—	2,400	3,000	2,100	2,000	2,300	3,500
好中球 (%)	92.3	—	—	—	36.0	—	41.8	57.0	54.7
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	6.3	—	7.7	9.4	12.0	14.8	15.4	15.8	12.3
尿酸 (mg/dL)	2.3	—	2.0	1.9	2.4	4.6	4.4	5.0	4.3
CRP (mg/dL)	5.69	2.05	2.05	0.40	0.16	0.07	0.05	0.03	0.01
糸球体濾過値 (mL/min)	77.1	—	84.9	117.9	103.6	98.8	106.2	101.2	101.2
プロカルシトニン (ng/mL)	16.78	7.82	7.82	2.04	0.57	0.04	<0.02	—	—
PT (%) /PT (比) /PT-INR	83/1.08/1.09	—	99/0.98/0.98	101/0.97/0.97	104/0.98/0.98	—	—	—	—
APTT (sec)	34.7	—	32.9	30.1	28.5	—	—	—	—
アンチトロンビンⅢ (%)	70.1	—	—	—	—	—	—	—	—
フィブリリン分解産物 (μg/mL)	8.4	—	2.6	2.2	2.7	—	—	—	—
Dダイマー (μg/mL)	3.6	—	1.1	1.1	1.2	—	—	—	—

臨床検査値②

	中止2日後	中止3日後	中止5日後	中止7日後	中止10日後	中止12日後 (敗血症回復)	中止14日後	中止30日後 (好中球回復)
ヘパプラスチンテスト (%)	69	—	—	—	—	—	—	0.3
総蛋白 (g/dL)	5.6	6.6	6.3	7.0	6.4	6.3	6.2	7.0
アルブミン (g/dL)	3.2	3.6	3.9	3.9	3.7	3.6	3.6	4.2
A/G比	1.3	1.2	1.3	1.3	1.4	1.3	1.4	1.5
総ビリルビン (mg/dL)	0.7	0.8	0.7	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5
AST (GOT) (IU/L)	70	49	27	26	17	15	15	19
ALT (GPT) (IU/L)	47	41	30	35	17	13	13	13
LDH (IU/L)	222	222	185	172	148	141	132	175
ALP (IU/L)	183	186	197	220	211	210	211	256

γ -GTP (IU/L)	33	36	49	54	34	30	27	20
LAP (IU/L)	55	—	—	63	—	52	49	51
コリンエステラーゼ (IU/L)	278	296	294	294	254	249	249	259
CK (CPK) (IU/L)	998	452	80	28	20	20	27	50
CK-MB (IU/L)	9.8	—	—	—	—	—	—	—
アミラーゼ (IU/L)	118	123	103	118	100	105	123	103
リパーゼ (IU/L)	34.8	—	—	27.5	—	17.8	—	—
アンモニア窒素 (μ g/dL)	54	—	—	—	—	—	—	—
総胆汁酸 (nmol/mL)	7.0	—	—	—	—	—	—	—
BNP (pg/mL)	52.8	—	—	11.2	—	—	—	—
エンドトキシン (pg/mL)	<1.9	—	—	—	—	—	—	—
乳酸 (mg/mL)	9.3	—	—	—	—	—	—	—
酵アミラーゼ (IU/L)	—	94	77	—	67	—	—	—
尿中尿素窒素 (mg/dL)	8	6	6	8	11	12	13	17
血糖 (血清) (mg/dL)	127	156	125	97	119	89	88	96

併用薬:リバビリン(併用被疑薬),ペグインターフェロンアルファ-2b(併用被疑薬),クロピドグレル硫酸塩,アムロジピンベシル酸塩,カンデサルタンシレキセチル,アスピリン,イフェンプロジル酒石酸塩,オメプロゾール,プロチゾラム,アロプリノール

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	C型慢性肝炎 におけるウイルス血症の改善 (糖尿病) (高血圧)	1,500mg 77日間	急性腎孟腎炎による敗血症疑い インターフェロンの前治療歴あり。 投与開始日 インターフェロン単独の前治療歴あり。 本剤(1,500mg/日),リバビリン(400mg/日),ペグインターフェロンアルファ-2b(1.5 μ g/kg/週)投与開始(3剤併用療法)。 投与11日目 皮疹発現。 【重症度】グレード1:体表面積の50%以下(限局性)【そう痒感】有 腹部に皮疹出現。ベポタスチンベシル酸塩(2T/日,~投与77日目)経口,ベタメタゾン酢酸エステルプロピオ酸エステル軟膏(適量/日,~投与77日目)外用投与にて対応。 ヘモグロビン(9.7g/dL)減少発現。リバビリン(300mg/日)投与変更。 リバビリン(200mg/日)投与変更。 受診時は著変なし。ペグインターフェロンアルファ-2b投与。 投与72日目 38°C発熱,下痢。 投与77日目(投与中止日) 急性腎孟腎炎による敗血症疑発現。 夜間に救急車にて来院。39°C,意識もうろう,脱水状態(舌乾燥)。 ただちに輸液,抗生素,ガベキサートメシル酸塩開始。血液培養 E. coli。 本剤,リバビリン投与中止。 予定のペグインターフェロンアルファ-2b中止。 中止1日後 輸液,抗生素,ガベキサートメシル酸塩により軽快。急性腎孟腎炎は回復。 中止16日後 中止99日後 ヘモグロビン減少回復(12.6g/dL)。 中止162日後 急性腎孟腎炎による敗血症疑回復。 中止178日後 皮疹回復。			

臨床検査値

	投与前日	投与4日目	投与6日目	投与8日目	投与11日目	投与18日目	投与22日目	投与29日目	投与36日目	投与43日目	投与50日目
赤血球数 ($10^4/\text{mm}^3$)	—	—	403	388	399	390	367	349	345	351	336
ヘモグロビン量 (g/dL)	12.9	—	12.4	12.0	12.3	12.1	11.4	10.9	10.7	11.0	10.5
ヘマトクリット値 (%)	—	—	36.7	35.0	36.1	34.7	33.5	31.9	31.6	32.2	29.9
白血球数 (/mm ³)	3,500	—	3,200	2,700	2,900	3,800	3,200	3,000	3,100	2,800	4,400
好中球 (%)	54.5	—	50.2	44.7	44.7	56.6	52.3	51.2	52.8	53.5	64.8
好中球数 (/mm ³)	1,900	—	1,580	1,210	1,290	2,130	1,650	1,510	1,610	1,510	2,830
BUN (mg/dL)	15	15	17	17	13	20	15	16	17	—	—
血清クレアチニン (mg/dL)	0.5	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	0.6	0.6	—	—
尿酸 (mg/dL)	3.7	7.4	—	6.8	6.8	8.8	7.1	6.7	6.0	—	—
Na (mEq/L)	—	—	—	—	—	—	—	137.6	—	—	—
K (mEq/L)	—	—	—	—	—	—	—	3.4	—	—	—
Cl (mEq/L)	—	—	—	—	—	—	—	99	—	—	—
Ca (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	9.0	—	—	—

	投与57日目	投与64日目 (Hb低下 発現日)	投与71日目	投与77日目 (投与中止日) (敗血症発現日)	中止1日後	中止8日後	中止36日後	中止71日後	中止99日後 (Hb回復日)	中止162日後 (敗血症発現回復日)
赤血球数 ($10^4/\text{mm}^3$)	347	308	298	302	283	—	—	—	—	—
ヘモグロビン量 (g/dL)	11.0	9.7	9.5	9.6	8.9	9.4	—	—	12.6	—
ヘマトクリット値 (%)	31.2	28.1	28.4	28.3	26.7	—	—	—	—	—
白血球数 (/mm ³)	6,700	2,900	4,000	22,700	20,200	6,500	6,500	5,000	—	4,800
好中球 (%)	82.3	64.2	65.6	95.8	95.4	54.4	54.4	56	—	—
好中球数 (/mm ³)	5,500	1,880	2,620	21,690	19,240	3,550	3,550	2,780	—	—
PT	—	—	—	13.0	14.7	—	—	—	—	—
PT (%)	—	—	—	75.0	61.9	—	—	—	—	—
PT-INR	—	—	—	1.16	1.31	—	—	—	—	—
フィブリノーゲン (mg/dL)	—	—	—	—	494	—	—	—	—	—
フィブリン分解産物 ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	—	—	—	—	11.4	—	—	—	—	—
BUN (mg/dL)	16	14	12	72	82	45	—	—	—	—
血清クレアチニン (mg/dL)	0.9	0.7	0.7	3.9	4.5	0.9	0.9	1	—	—
CRP (mg/dL)	—	—	—	26.46	26.70	—	—	—	—	—
尿酸 (mg/dL)	6.9	5.7	5.1	13.3	14.5	5.9	5.9	5.9	—	—
Na (mEq/L)	133.7	—	—	137.1	140.8	—	—	—	—	—
K (mEq/L)	3.9	—	—	3.4	1.8	—	—	—	—	—
Cl (mEq/L)	102	—	—	98	101	—	—	—	—	—
Ca (mg/dL)	9.9	—	—	8.2	7.8	—	—	—	—	—

併用薬：リバビリン（併用被疑薬）、ペグインターフェロンアルファ-2b（併用被疑薬）、グリメピリド、アムロジピンベシル酸塩、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	
3	男 50代	C型慢性肝炎 におけるウイ ルス血症の改 善 (高尿酸血症) (不眠症)	2,250mg 27日間 ↓ 1,500mg 16日間	<p>間質性肺炎</p> <p>投与開始日 本剤 (2,250mg/日), ペグインターフェロン アルファ-2b (1.5 μg/kg/週), リバビリン (800mg/日) 投与開始 (3剤併用療法)。</p> <p>投与28日目 本剤 (1,500mg/日) 投与変更。</p> <p>投与43日目 (投与中止日) ペグインターフェロン アルファ-2b 7回目投与予定の定期外来日であったが, 数日前より咳が出るようになったとの訴えあり。胸写と, 胸部CTにて, 両肺野にスリガラス状網状影を認めた。</p> <p>KL-6も1,444 (U/mL) と上昇しており, 間質性肺炎と診断した。</p> <p>同日, 呼吸器科を受診。本剤, リバビリン, ペグインターフェロン アルファ-2bを中止し, 経過観察の方針となった。</p> <p>【臨床症状】咳: 有, 痰: 無, 発熱: 無, 呼吸困難: 無, リンパ節腫脹: -, 副雑音 (捻髪音, 湿性ラ音等): 捻髪音, 脱水: 無, 意識障害の有無: 無。</p> <p>画像的に (胸写) 変化なく, 経過観察を続ける。</p> <p>【胸部X線所見】陰影: 異常あり, 部位: 両側下肺野, 種類: スリガラス陰影 (びまん性), 陰影の拡がり: 陰影の拡がりが1側肺に占める割合は1/3まで。</p> <p>【臨床症状】咳: 有, 痰: 無, 発熱: 無, 呼吸困難: 無, リンパ節腫脹: -, 副雑音 (捻髪音, 湿性ラ音等): 捻髪音, 脱水: 無, 意識障害の有無: 無。</p> <p>【胸部X線所見】中止77日後と比べ, 軽度の改善あり。</p> <p>【臨床症状】無。</p> <p>【胸部X線所見】中止196日後と変わりなし。</p> <p>【臨床症状】無。</p> <p>間質性肺炎は軽快。</p>	

臨床検査値

	投与43日目 (副作用発現時)	中止14日後	中止77日後
KL-6 (U/mL)	1,444	1,501	1,228

併用薬: ペグインターフェロン アルファ-2b (併用被疑薬), リバビリン, アロブリノール, ゾルピデム酒石酸塩

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 60代	C型慢性肝炎 におけるウイ ルス血症の改 善 (狭心症) (高血圧) (不眠症) (頭蓋内動脈 瘤) (末梢動脈閉 塞性疾患) (胃炎) (胃食道逆流 性疾患)	1,500mg 18日間	<p>皮疹, 腎不全, 血小板減少, 膀胱炎, 消化管出血, 全身倦怠感, ヘモグロビン減少</p> <p>既往歴: うつ病。末梢動脈閉塞性疾患に対しクロピドグレル硫酸塩 1錠/日を服用中。</p> <p>投与開始日 本剤 (1,500mg/日), リバビリン (400mg/日), ペグインターフェロン アルファ-2b (1.5 μg/kg/週) 投与開始 (3剤併用療法)。</p> <p>投与4日目 皮疹 (グレード1) 出現。 【重症度】グレード1: 体表面積の50%以下 (限局性) 【その痒感】無。</p> <p>投与5日目 クロベタゾールプロピオン酸エステル処方。食欲低下, 下痢。</p> <p>投与7日目 腎不全, 血小板減少発現。クレアチニン軽度上昇: 1.18 (mg/dL)。</p> <p>投与9日目 皮疹増大傾向あり。下痢も食欲低下も改善している。</p>	

投与12日目	膀胱炎発現。頻尿あり。セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物処方。
投与14日目	膀胱炎改善、軽快。(膀胱炎と考えた)
投与15日目	消化管出血、全身倦怠感発現。クレアチニン軽度上昇1.50 (mg/dL)。 ペグインターフェロン アルファ-2b投与中止。 血小板減少軽快。
投与16日目	クロピドグレル硫酸塩中止。
投与17日目	胃カメラにて十二指腸から滲出に対しクリッピング。 クレアチニン軽度上昇1.56 (mg/dL)。
投与18日目 (投与中止日)	本剤中止。
中止1日後	リバビリン中止。 ヘモグロビン減少発現。
中止3日後	クレアチニン1.29 (mg/dL)。
中止11日後	皮疹改善、軽快。消化管出血、ヘモグロビン減少軽快。
中止25日後	クレアチニン1.08 (mg/dL)。腎不全回復。全身倦怠感軽快。

臨床検査値

	投与前日	投与7日目	投与15日目 (消化管出血発現日)	中止1日後	中止5日後	中止11日後 (消化管出血軽快日)
ヘモグロビン量 (g/dL)	11.8	11.8	10.6	—	9.3	9.3
白血球数 (/mm ³)	6,800	2,800	3,800	—	4,700	5,600
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	14.6	10.7	16.6	—	14.2	16.4
血清クレアチニン (mg/dL)	0.79	1.18	1.5	1.54	1.29	1.04
尿酸 (mg/dL)	6.5	—	—	—	9.8	7.3

	中止27日後	中止48日後	中止69日後	中止97日後	中止127日後	中止155日後
ヘモグロビン量 (g/dL)	9.3	9.8	9.6	9.1	11.2	12.1
白血球数 (/mm ³)	6,400	8,000	6,300	4,900	9,300	4,200
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	16.1	16.2	15.7	13.5	17.9	14.6
血清クレアチニン (mg/dL)	1.08	1.05	0.92	1.07	1.14	1.00
BUN (mg/dL)	—	22	15	—	—	—
尿酸 (mg/dL)	6.3	6.5	6.2	5.9	6.7	7.2

併用薬：クロピドグレル硫酸塩（併用被疑薬）、リバビリン（併用被疑薬）、ペグインターフェロン アルファ-2b（併用被疑薬）、ランソプラゾール、アムロジピンベシル酸塩、オルメサルタンメドキソミル、ロスバスタチンカルシウム、テプレノン、ニコランジル、レバミピド、トラゾドン塩酸塩、エチゾラム、ゾルビデム酒石酸塩、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

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	
5	男 60代	C型慢性肝炎 におけるウイ ルス血症の改 善 (高血圧症)	2,250mg 22日間 ↓ 1,500mg 14日間	血清クレアチニン値上昇, 高尿酸血症, 食欲不振, 嘔気, 皮疹, うつ症状, 白血球減少, 貧血 (ヘモグロビン減少), 十二指腸潰瘍 インターフェロン+リバビリンの前治療歴あり。	
				投与開始日 本剤 (2,250mg/日), リバビリン (800mg/日), ペグインターフェロン アルファ-2b (1.5 μg/kg/週) 投与開始 (3剤併用療法)。	
				投与4日目 尿酸値上昇, 血清クレアチニン値上昇, 高尿酸血症, 食欲不振, 嘔気発現。 クレアニチン値2.94 (mg/dL) 上昇。補液の処置。 尿酸値14.7 (mg/dL)。アロプリノール100mg (200mg/日) の処置。 モサブリドクエン酸塩水和物5mg (15mg/日) 経口投与。 スルピリド50mg (100mg/日, ~投与28日目) 経口投与。 皮疹 (グレード1) 発現。 【重症度】グレード1 : 体表面積の50%以下 (限局性) 【そう痒感】有 六君子湯 (6g/日, ~投与27日目) 経口, クロベタゾールプロピオン酸エステルクリーム0.05% (頓用) 外用投与。 食欲不振, 嘔気は内服にて軽快した。	
				投与6日目 投与8日目	食欲不振, 嘔気は内服にて軽快した。 クレアニチン値2.44 (mg/dL)。 尿酸値9.0 (mg/dL)。 皮疹軽快。
				投与12日目 投与14日目	高尿酸血症軽快。本剤 (1,500mg/日) 投与変更。ゾルビデム酒石酸塩 (10mg/日) 経口投与。 うつ症状発現。
				投与15日目 投与23日目	エチゾラム (2 mg/日, ~投与36日目) 経口投与。 Hb値8.1 (g/dL)。クレアニチン値1.52 (mg/dL)。
				投与26日目	リバビリン (400mg/日) 投与変更。 白血球数3,500 (/mm ³) に低下。その後も2,500 ~ 4,000 (/mm ³) 弱で推移。 とくに処置せず。
				投与36日目 (投与中止日) 中止1日後	本剤, リバビリン投与中止。 貧血 (ヘモグロビン減少)。 外来で貧血の進行あり。又, うつ症状が強くなり本剤中止した。うつ症状に対しSSRIなどを開始し, 少しずつ自覚症状は改善している。 十二指腸潰瘍で入院。クレアニチン値1.44(mg/dL)。Hb値5.0 (g/dL)。輸血対処。
				中止5日後	パロキセチン塩酸塩水和物 (10mg/日), アルプラゾラム (1.2mg/日) 経口投与。
				中止10日後 中止11日後	クレアニチン値上昇未回復。リバビリン400mgを再開。 うつ症状が再燃。リバビリン投与中止。パロキセチン塩酸塩水和物 (20mg/日) へ增量。 Hb値11.1 (g/dL)。
				中止12日後	強いうつ症状発現したためパロキセチン塩酸塩水和物投与。 クレアニチン値1.25 (mg/dL)。
				中止15日後 中止17日後	クレアニチン値1.02 (mg/dL) に改善。 エチゾラム (1 mg/日) 経口投与。
				中止20日後 中止29日後	クレアニチン値1.02 (mg/dL)。十二指腸潰瘍未回復。 貧血 (ヘモグロビン減少) 軽快。Hb: 9.6 (g/dL) まで改善。 うつ症状未回復。パロキセチン塩酸塩水和物 (40mg/日) へ增量。
				中止32日後 中止34日後	リバビリン (400mg/日) 投与再開。 上部消化管内視鏡検査 (GIF) で十二指腸潰瘍はS1 stage (赤色瘢痕 ステージ) に改善し, 十二指腸潰瘍は回復。(以降, 再発なし)。
				中止47日後	リバビリン (200mg/日) 投与変更。 リバビリン (300mg/日) 投与変更。
				中止50日後 中止91日後	リバビリン (200mg/日) 投与変更。 リバビリン (300mg/日) 投与変更。

中止98日後 リバビリン (400mg/日) 投与変更。うつ症状軽快。
 中止112日後 リバビリン (600mg/日) 投与変更。
 中止189日後 白血球数減少未回復。
 中止291日後 白血球数1,700/mm³, いまだ回復せず。
 中止357日後 白血球数4,500/mm³に回復。(白血球減少回復)

臨床検査値

	投与開始日	投与4日目	投与6日目	投与8日目	投与14日目	投与15日目	投与23日目	投与30日目(白血球減少発現日)	中止1日後(十二指腸潰瘍発現日)	中止3日後	中止5日後
ヘモグロビン量 (g/dL)	12.9	—	10.5	—	9.4	—	10.3	8.1	5.0	8.4	11.7
白血球数 (/mm ³)	5,000	—	4,000	—	4,500	—	4,500	3,500	3,800	—	—
好中球 (%)	64.9	—	48	—	61.2	—	66.8	68.5	70.2	—	—
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	28.8	—	18.2	—	15.9	—	24.3	21.1	24.5	—	—
血清クレアチニン (mg/dL)	0.89	2.94	2.45	2.22	2.44	2.46	1.63	1.52	1.44	1.16	—
BUN (mg/dL)	27.2	52.5	—	26.9	—	23.1	—	16.7	—	18.3	—
尿酸 (mg/dL)	8.8	14.7	13.3	11.5	9.0	8.9	5.1	5.8	5.1	4.3	—

	中止8日後	中止15日後	中止22日後	中止29日後	中止36日後	中止43日後	中止50日後	中止77日後	中止105日後	中止168日後	中止357日後(白血球減少回復日)
ヘモグロビン量 (g/dL)	11.1	10.2	9.5	9.6	9.2	8.9	8.2	9.0	10.6	11.3	10.5
白血球数 (/mm ³)	3,400	4,400	2,900	3,400	2,900	3,100	3,400	2,600	2,500	2,600	4,500
好中球 (%)	53.1	58.9	55.6	58.8	55.0	57.3	62.3	—	—	—	—
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	15.4	16.8	18.0	17.7	15.9	16.0	16.9	16.8	19.1	22.2	27.2
血清クレアチニン (mg/dL)	1.25	1.02	0.96	1.00	0.92	1.00	0.94	0.93	0.97	0.78	0.82
尿酸 (mg/dL)	3.9	3.5	3.3	3.7	4.0	4.3	3.9	5.2	6.3	5.1	6.6

併用薬：リバビリン（併用被疑薬）、ペグインターフェロンアルファ-2b（併用被疑薬）、酸化マグネシウム、ゾルピデム酒石酸塩、エチゾラム、モサブリドクエン酸塩水和物、アルブラゾラム、アロブリノール、ラベプラゾールナトリウム、エカベトナトリウム水和物、パロキセチン塩酸塩水和物

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									
6	男 60代	C型慢性肝炎 におけるウイルス血症の改善	1,500mg 7日間 ↓ (中止) ↓ 750mg 85日間	腹水、胃潰瘍 インターフェロン+リバビリンの前治療歴あり。 投与開始日 投与7日目 (投与中止日) 中止1日後 中止3日後 中止20日後 中止21日後 (再投与日) 再投与85日目	本剤 (1,500mg/日), リバビリン (400mg/日), ペグインターフェロンアルファ-2b (1.5 μg/kg/週) 投与開始 (3剤併用療法)。 本剤及びリバビリン投与中止。 食欲不振と軽度T-Bill (6.8mg/dL) 等上昇。エコーにて腹水あり。 胃カメラにて胃潰瘍確認。 スピロノラクトン錠 (25mg/日, ~中止3日後), フロセミド錠 (40mg/日, ~中止3日後), ラベプラゾールナトリウム錠 (2錠/日, ~継続) 経口投与。 ペグインターフェロンアルファ-2b投与中止。 腹水軽快。やや食欲戻る。 胃潰瘍軽快。 本剤 (750mg/日), リバビリン (200mg/日), ペグインターフェロンアルファ-2b (1.5 μg/kg/週) 投与再開。 本剤投与終了。								

併用薬：リバビリン、ペグインターフェロンアルファ-2b

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								
7	女 60代	C型慢性肝炎 におけるウイ ルス血症の改 善	2,250mg 45日間 ↓ (中止) ↓ 750mg 21日間 ↓ 1000mg 7日間 ↓ 1,250mg 36日間 ↓ (中止) ↓ 750mg 7日間 ↓ 1,000mg 35日間	高尿酸血症、発疹、ヘモグロビン減少、胃潰瘍 投与開始日 本剤 (2,250mg/日), リバビリン (600mg/日), ペグインターフェロン アルファ-2b (1.5 μg/kg/週) 投与開始 (3剤併用療法)。 投与8日目 尿酸: 9.7 (mg/dL) と高尿酸血症が出現。 投与12日目 両側上肢に発疹が出現。 【重症度】グレード2: 体表面積の50%以下 (多発性/びまん性) 【そう痒感】有 フェキソフェナジン塩酸塩120mg (～投与再々開42日目) 内服開始。 投与15日目 ヘモグロビン11.8 (g/dL) とヘモグロビン減少あり。リバビリン600mg/日から200mg/日に減量。 投与28日目 両側上下肢、胸部、腹部、背部に発疹が拡大。プレドニゾロン (30mg/日, ～投与再開16日目) 内服開始。 投与42日目 発疹、ヘモグロビン減少、高尿酸血症は未回復。 投与45日目 発疹治療のため本剤投与中止。 中止19日後 発疹軽快。本剤 (750mg/日) 投与再開。 (再投与開始日) 再投与8日目 発疹回復。 再投与16日目 プレドニゾロン内服を終了。 再投与22日目 高尿酸血症は未回復。 ヘモグロビン10.7 (g/dL) とヘモグロビン減少は未回復であった。 尿酸7.8 (mg/dL) も未回復であった。 再投与29日目 本剤 (1,000mg/日), リバビリン (400mg/日) 投与変更。 再投与64日目 本剤 (1,250mg/日) 投与変更。 (再投与中止) 再投与中止 13日後 貧血のため胃カメラ検査を実施したところ、胃潰瘍を認め、ラベプラゾールナトリウム20mg (～投与再々開42日目) 内服を開始した。 再投与中止 22日後 ヘモグロビン10.7 (g/dL) と改善したため、3剤投与【本剤 (750mg/日), リバビリン (200mg/日), ペグインターフェロン アルファ-2b (1.5 μg/kg/週)】を再開。 (再々投与開始日) 再々投与8日目 本剤 (1,000mg/日) 投与変更。 再々投与42日目 3剤療法24週間投与が終了した。 (投与終了日) 投与終了1日後 胃潰瘍軽快。ヘモグロビン減少は未回復。 尿酸5.2 (mg/dL) と高尿酸血症も回復した。								

臨床検査値

	投与 前日	投与 8日目	投与 15日目	投与 22日目	投与 29日目	投与 36日目	投与 43日目	中止 5日後
ヘモグロビン量 (g/dL)	13.3	13.5	11.8	10.3	9.6	9.8	10.6	10.0
尿酸 (mg/dL)	6.1	9.7	9.0	9.9	11.3	9.9	9.8	—

	中止 12日後	中止19日後 (再投与開始日)	再投与 8日目	再投与 15日目	再投与 22日目	再投与 50日目	再々投与 12日目	投与終了 1日後
ヘモグロビン量 (g/dL)	10.3	10.4	10.4	11.0	10.7	10.9	10.9	9.6
尿酸 (mg/dL)	5.4	—	7.4	7.0	8.2	8.8	7.5	5.2

併用薬：リバビリン（併用被疑薬）、ペグインターフェロン アルファ-2b（併用被疑薬）