

3

重要な副作用等に関する情報

平成25年6月4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 インターフェロン ベータ（リバビリンとの併用の用法を有する製剤）及びリバビリン（カプセル剤）

① インターフェロン ベータ

販売名（会社名）	フェロン注射用100万，同注射用300万，同注射用600万（東レ）
薬効分類等	その他の生物学的製剤
効能又は効果	1. 膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫 2. 皮膚悪性黒色腫 3. HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 4. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 5. リバビリン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 (1) 血中HCV-RNA量が高値の患者 (2) 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 6. C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)
(リバビリンとの併用の場合)]

敗血症：易感染性となり，敗血症があらわれることがあるので，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。

網膜症：網膜症があらわれることがあるので，網膜出血，軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し，定期的に眼底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。また，視力低下，視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

〈参 考〉 直近約3年間（平成22年4月1日～平成25年3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：1例（うち死亡1例）
- ・網膜症関連症例：4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1,400人（平成24年4月～平成25年3月）（C型慢性肝炎患者）

販売開始：昭和60年9月

②リバビリン

販売名（会社名）	レベトールカプセル200mg（MSD）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能又は効果	1. 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 (1) 血中HCV RNA量が高値の患者 (2) 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 2. 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

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)]
(インターフェロン
ベータとの併用
の場合)

敗血症：易感染性となり、敗血症があらわれることがあるので、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。

網膜症：網膜症があらわれることがあるので、網膜出血、軟性白斑及び糖尿病網膜症の増悪に注意し、定期的に眼底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。また、視力低下、視野中の暗点が認められた場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

〈参 考〉

直近約3年間（平成22年4月1日～平成25年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）（インターフェロン ベータとの併用の場合）

- ・敗血症：1例（うち死亡1例）
- ・網膜症関連症例：4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17,000人（平成24年4月～平成25年3月）（レベトールカプセルとして）

販売開始：平成13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	女 60代	慢性C型肝炎 (うつ病) (骨粗鬆症)	[インターフェ ロン ベータ] 600万IU (連日) 6日間 [リバビリン] 600mg (連日) 6日間	敗血症性ショック, DIC うつ病, 血小板減少があり, 抗ウイルス療法を避けていたが, インターフェ ロン ベータ+リバビリン併用療法の保険認可や, IL-28BSNPsがmajor homoであったことなどを理由として本人と相談の上, 本併用療法を開始 した。 投与開始日 入院。インターフェロン ベータ600万IU/日 (連日), リバビ リン600mg/日 (朝200mg+夕400mg) (連日) にて本併用療 法を開始。発熱が発現。発熱に対し, ロキソプロフェンナト リウム水和物頓用開始 (5日間)。ロキソプロフェンナト リウム水和物の副作用対策として, レバミピド頓用開始 (5日 間)。 投与2日目 食欲不振が発現。発熱は回復。 投与6日目 食欲不振に対し, オメプラゾール, モサプリドクエン酸塩投 (投与中止日) 与開始 (いずれも同日終了)。 夕方, 38℃の発熱があった。 夕食後, インターフェロン ベータ600万IUの点滴静注を開始。 症状観察のために看護師が病室を訪室。JCS III-300, 大 量の嘔吐をしているのを発見。当直医callの上, 血圧 86/40mmHg, 脈拍数114/分, 体温41.4℃を確認。酸素投与, 大量補液開始の上, 頭部~胸部~腹部CT (単純) を施行。 腸管壁の全域にわたる浮腫, 胆嚢壁の浮腫を認めた。水様便 多量。 カテコラミン (ドパミン塩酸塩 5 mL/分) を開始, O ₂ リザー バマスク12LにてSpO ₂ は99%, 対光反応あり。JCS III-300の ままであった。 ICU入室。 循環血漿量確保のため, 人血清アルブミン1,750mL投与。気 管内挿管, 人工呼吸器管理を開始。血圧確保のため, ドパミ ン塩酸塩10mL/hr, ノルアドレナリン 8 mL/hr開始。 38~41.4℃の発熱, 血圧低下, 頻脈から敗血症性ショック と診断。敗血症性ショックのため, 本併用療法を中止。 血小板数3.0万/mm ³ は, 敗血症に起因するDICによる血小板 減少と考えられた。プロカルシトニン2~10ng/mLは, 感 染による変化が強く疑われた。血液培養結果は, グラム陰性 桿菌 (+) (<i>Enterobacteriaceae</i> (腸内細菌科), 敗血症の原 因細菌と考えられる), 尿培養結果はグラム陽性球菌 (+), グラム陽性桿菌 (+), グラム陰性桿菌 (+) (コンタミネーショ ンは否定できず) であった。 中止1日後 DICが発現。血中FDP 528.0 μg/dL, D-ダイマー定量306.0 ng/mL。 持続的血液濾過透析 (CHDF), 血漿交換 (PE) 等施行した が回復せず, 中止3日後に死亡。死因は多臓器不全。剖検所 見では, F2~F3相当の肝肉眼所見, びまん性の消化管粘膜 出血。

臨床検査値

	投与開始日 (本併用療法 開始前)	投与4日目	投与6日目		中止1日後	中止2日後
総ビリルビン (mg/dL)	0.5	0.7	1.4	—	0.9	0.7
クレアチニン (mg/dL)	0.76	0.79	1.32	—	2.39	2.53
血糖 (mg/dL)	106	86	144	—	21	175
白血球数 (/mm ³)	5,000	2,600	4,200	—	5,600	4,100
好中球 (%)	43.3	45.9	—	—	48.0	41.0
好酸球 (%)	1.8	1.2	—	—	0.0	0.0
好塩基球 (%)	0.2	0.0	—	—	0.5	0.0
リンパ球 (%)	45.6	37.1	—	—	25.5	40.0
単球 (%)	9.1	15.8	—	—	5.0	6.0
血小板数 (万/mm ³)	8.7	5.8	3.0	—	1.2	1.4
PT (秒)	—	—	—	14.2	—	47.0
PT-INR	—	—	—	1.45	—	4.52
PT (%)	—	—	—	57.1	—	12.7
PT (対照)	—	—	—	9.6	9.6	9.6
APTT (秒)	—	—	—	88.8	—	—
APTT (対照)	—	—	—	34.0	34.0	—
プロカルシトニン (ng/mL)	—	—	—	2～10	—	—
フィブリノーゲン (mg/dL)	—	—	—	129	—	—
血中FDP (μg/mL)	—	—	—	111.4	528.0	59.2
D-ダイマー定量 (ng/mL)	—	—	—	80.5	306.0	23.1

併用薬：ウルソデオキシコール酸，フルニトラゼパム，バルプロ酸ナトリウム，ラメルテオン，ラロキシフェン塩酸塩，エスゾピクロン

2 カルボプラチン

販売名（会社名）	パラプラチン注射液50mg，同注射液150mg，同注射液450mg（プリストル・マイヤーズ）他
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	○頭頸部癌，肺小細胞癌，睾丸腫瘍，卵巣癌，子宮頸癌，悪性リンパ腫，非小細胞肺癌，乳癌 ○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 小児悪性固形腫瘍（神経芽腫・網膜芽腫・肝芽腫・中枢神経系胚細胞腫瘍，再発又は難治性のユースティング肉腫ファミリー腫瘍・腎芽腫）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）：白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）
があらわれることがあるので，歩行時のふらつき，舌のもつれ，痙攣，頭痛，錯乱，視覚
障害等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3年間（平成22年4月1日～平成25年3月31日）の副作用報告（因果関係が否定で
きないもの）
・白質脳症関連症例：2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12,000人（平成24年1月～平成24年12月）
販売開始：平成2年5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 60代	肺扁平上皮癌 第3期 (間質性肺疾患、 高血圧、 胃食道逆流性 疾患)	750mg×1 3コース	可逆性後白質脳症症候群 間質性肺炎の合併がありカルボプラチン+パクリタキセルによる化学療法を3コース施行した。 投与開始日 3コース目施行 投与22日後 頭重感出現。 投与25日後 37.7℃の発熱あり、受診。右口角下垂を認めた。脳MRIで両側前頭葉がT2強調画像およびFLAIR画像で高信号あり、入院。脳浮腫対策に濃グリセリン・果糖およびベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、高血圧治療にニカルジピンの静注を開始。 投与28日後 脳MRI (Gd造影)を行ったところ、脳転移ではなく、白質脳症が疑われた。 投与31日後 腰椎穿刺施行。髄液性状は著変なし。 投与38日後 右口角下垂軽減。 投与39日後 脳MRI再検し、異常信号の範囲は縮小。 投与44日後 右口角下垂軽度、残存するが退院。 投与約6ヵ月後 脳MRIで、異常信号はほぼ消失。 投与約14ヵ月後 脳MRIで、異常信号はほぼ消失。右口角下垂改善。

臨床検査値

検査項目名 (単位)	投与 開始日	投与 21日後	投与 25日後	投与 30日後	投与 84日後	
体温 (℃)	—	37.6	—	—	—	
脈拍 (/分)	—	89	—	—	—	
血圧 SBP (mmHg)	—	150	—	—	—	
血圧 DBP (mmHg)	—	94	—	—	—	
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	448	226	236	249	360	
ヘモグロビン量 (g/dL)	14.3	7.3	7.3	8.1	12.5	
白血球数 (/ mm^3)	9,400	5,000	6,400	7,200	6,100	
白血球 分画 (%)	好中球	68.8	57.0	75.5	65.0	46.5
	好酸球	2.9	0	0.5	0	2.5
	好塩基球	0.2	1.0	0	0	0.2
	単球	4.8	10.0	4.4	11.0	6.6
	リンパ球	23.3	32.0	19.6	24.0	44.2
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	22.9	4.0	9.8	40.7	17.7	
AST (GOT) (IU/L)	21	18	18	16	19	
ALT (GPT) (IU/L)	22	17	16	17	15	
Al-P (IU/L)	368	379	370	303	320	
γ -GTP (IU/L)	75	50	54	58	44	
LDH (IU/L)	236	178	200	184	177	
総ビリルビン (mg/dL)	0.30	0.43	0.53	0.48	0.48	
BUN (mg/dL)	15	18	12	20	19	
血清クレアチニン (mg/dL)	0.60	0.88	0.89	0.84	0.78	
血糖値 (mg/dL)	118	129	148	86	118	
K (mEq/L)	5.2	4.4	4.0	9.4	9.5	
Na (mEq/L)	139	139	132	135	141	
Ca (mEq/L)	10.8	9.1	9.3	9.4	9.5	
アルブミン (g/dL)	4.2	3.9	—	3.7	4.3	

併用被疑薬：パクリタキセル注
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム錠、アセトアミノフェン錠

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 50代	子宮体癌, 卵 巣癌 (子宮摘出, 両側付属器摘 出)	700mg×1 1コース	可逆性後白質脳症症候群 投与開始日 TC療法初回施行。 投与10日後 退院。 投与12日後 午後, 自宅でけいれんし, 家族とともに救急車で来院。来院時血圧135/70mmHg, 頭部CT施行後に再度けいれん。抱水クロラール坐剤(250mg)挿肛し, 酸素投与。血圧200/100mmHgのためニカルジピン塩酸塩1mg静注し, 同日, 頭部MRIを施行した。放射線科医師より, 可逆性後白質脳症(PRES)疑と連絡あり。降圧とけいれん予防, くも膜下出血(SAH)へ移行することがあるため, SAHに準じた治療を行った。 投与13日後 意識清明。嘔吐・けいれんなし。 投与15日後 バルプロ酸ナトリウム内服。 投与29日後 抱水クロラール坐剤終了。 投与46日後 バルプロ酸ナトリウム内服と降圧剤内服併用しながら, TC療法2クール目施行。 <頭部MRI> 投与12日後 両側後頭葉~頭頂葉, 両側放射冠, 両側半卵円後ろよりにT2強調画像およびFLAIR画像高信号認め, PRES疑い。 投与19日後 前回頭部MRIで指摘されたT2強調画像およびFLAIR画像高信号は, 大部分軽減。(PRESの経過として矛盾しない)左後頭葉の線状病変を認め, T1強調画像でも低信号であるため, 残存する可能性を考えられる状態。	

臨床検査値

検査項目名(単位)	投与 2日前	投与 開始日	投与 5日後	投与 12日後	投与 15日後	投与 17日後	
体温 (°C)	36.5	—	36.6	38.2	—	—	
脈拍 (/分)	77	—	75	110	—	—	
血圧 SBP (mmHg)	133	—	145	200	—	—	
血圧 DBP (mmHg)	77	—	91	110	—	—	
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	3.61	—	3.98	3.93	3.33	3.50	
ヘモグロビン量 (g/dL)	11.4	—	12.3	12.2	10.5	10.7	
白血球数 (/mm ³)	4,700	—	3,900	4,800	2,000	7,500	
白血球 分画 (%)	好中球	66.9	—	78.7	80.6	39.1	82.7
	好酸球	2.5	—	2.9	0.1	2.5	0.5
	好塩基球	0.3	—	0.1	1.7	0.9	0.2
	単球	10.1	—	0.9	9.0	17.4	5.5
	リンパ球	20.2	—	17.4	8.6	40.1	11.1
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	16.7	—	14.5	9.1	7.3	10.7	
PT (%)	—	—	—	96.1	—	—	
FDP (μg/mL)	—	—	—	11.4	—	—	
Dダイマー (ng/mL)	—	—	—	4.3	—	—	
AST (GOT) (IU/L)	17	—	51	20	—	—	
ALT (GPT) (IU/L)	12	—	34	19	—	—	
血糖値 (mg/dL)	—	—	—	136	—	—	
BUN (mg/dL)	4.5	—	8.5	6.2	—	—	
血清クレアチニン (mg/dL)	0.4	—	0.3	0.3	—	—	
K (mEq/L)	4.9	—	3.9	3.8	—	—	
Na (mEq/L)	140	—	136	137	—	—	
尿量 (mL/24hr)	1,600	—	—	—	3,000	1,650	

併用被疑薬：パクリタキセル注

3 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

販売名（会社名）	①ティーエスワン配合カプセルT20, 同カプセルT25, 同顆粒T20, 同顆粒T25, 同OD錠T20, 同OD錠T25（大鵬薬品工業） ②エスエーワン配合カプセルT20, 同カプセルT25（沢井製薬）, エヌケーエスワン配合カプセルT20, 同カプセルT25（日本化薬）
薬効分類等	代謝拮抗剤
効能又は効果	①胃癌, 結腸・直腸癌, 頭頸部癌, 非小細胞肺癌, 手術不能又は再発乳癌, 膀胱癌, 胆道癌 ②胃痛

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者において、本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や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。

[副作用（重大な副作用）] 劇症肝炎等の重篤な肝障害：劇症肝炎等の重篤な肝障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど患者の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するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成22年4月1日～平成25年4月10日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）
・B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎関連症例：5例（うち死亡1例）
企業が推計したおおよその年間使用者数：①約134,000人（平成24年1月～平成24年12月）
販売開始：平成11年3月（カプセル）
平成21年6月（顆粒剤）
平成25年6月（OD錠）

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	下顎歯肉癌 (B型肝炎ウィルスキャリア、関節リウマチ、解離性大動脈瘤)	80mg 40日間 ↓ 40mg 7日間 (2週投与1週休薬)	肝機能障害 投与7日前 投与6日前 投与開始日 投与41日後 投与47日後 (投与中止日) 中止1日後 中止2日後	オキシコドン塩酸塩水和物(10mg×2/日)投与開始。 T-Bil:0.4, AST:17, ALT:13, HBs-Ag:28.92。 下顎歯肉癌に対し本剤(80mg/日)投与開始。 外来受診。T-Bil:2.2, AST:249, ALT:221。採血で肝機能異常があるため本剤減量(40mg/日)。グリチルリチン酸・グリシン・L-システイン塩酸塩配合剤(40mL/日)、ウルソデオキシコール酸(900mg/日)投与開始。 さらに肝機能障害と黄疸進行。倦怠感も強く即入院。本剤、オキシコドン塩酸塩水和物投与中止。肝不全用アミノ酸製剤(500mL/日)投与開始。 朝は特に著変なし。T-Bil:7.5, AST:302, ALT:220, NH ₃ :152と上昇。HBV(TaqMan):8.4log copy/mL, PT:33%。ラクツロース(30mL/日)投与。午後より多少傾眠傾向出現。徐々に意識レベル低下。 朝, JCS:300。SaO ₂ :70台と低下し、酸素投与開始。T-Bil:8.5, AST:442, ALT:243, NH ₃ :114。血圧低下したためドパミン塩酸塩投与開始。徐々に呼吸状態悪化。 深夜, 死亡(死因:肝不全, 剖検:無)。

臨床検査値

	投与 6日前	投与 20日後	投与 41日後	中止 1日後	中止 2日後
HBsAg (抗原)	28.92	—	—	—	—
HBV-DNA (TaqMan) (log copy/mL)	—	—	—	8.4	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	1	2.2	7.5	8.5
GOT (AST) (IU/L)	17	31	249	302	442
GPT (ALT) (IU/L)	13	31	221	220	243
アルブミン (g/dL)	3.2	3.9	3.4	2.5	2.2
コリンエステラーゼ (IU/L)	190	161	92	55	49
CRP (mg/dL)	—	0.123	0.432	2.115	2.885
白血球 (/mm ³)	4,140	3,230	3,730	2,160	3,860
好中球 (%)	65.2	76.9	85.8	75.7	69.7
リンパ球 (%)	24	14	6.2	14	16.8
好酸球 (%)	0.4	0.3	0.5	1.7	0.4
プロトロンビン時間 (%)	102	—	—	33	—
PT (INR)	0.99	—	—	2.11	—
APTT (Sec)	36.1	—	—	86.7	—
フィブリノーゲン (mg/dL)	—	—	—	98	—
アンチトロンビンIII (%)	—	—	—	34	—
TTT (U)	—	—	—	—	6.7
ZTT (U)	—	—	—	—	7
NH ₃ (μmol/L)	—	—	—	152	114

併用薬: オキシコドン塩酸塩水和物, センノシド, 酸化マグネシウム, ブシラミン

4 トルバプタン

販売名（会社名）	サムスカ錠7.5mg, 同錠15mg（大塚製薬）
薬効分類等	利尿剤
効能又は効果	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]	本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃度を上昇させ、 <u>心室細動、心室頻拍を誘発するおそれがあるので</u> 、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること。
[副作用（重大な副作用）]	<u>ショック、アナフィラキシー</u> ：ショック、アナフィラキシー（全身発赤、血圧低下、呼吸困難等）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。 <u>過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍</u> ：過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍があらわれることがあるので、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ヵ月間（販売開始～平成25年4月4日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの） <ul style="list-style-type: none"> ・不整脈関連症例：3例（うち死亡0例） ・ショック、アナフィラキシー関連症例：2例（うち死亡0例） ・血圧低下関連症例：7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39,000人（平成24年1月1日～平成24年12月31日） 販売開始：平成22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	体液貯留 (うっ血性心不全) (心臓弁膜疾患) (ファロー四徴) (低カリウム血症) (不眠症) (貧血) (肝臓うっ血)	15mg 3日間	血圧低下、心室性頻脈 投与1日前 入院患者。 投与開始日 収縮期血圧：85mmHg 体液貯留を認めた。本剤15mg/日投与開始(今回初めて投与)。多尿が発現。 投与2日目 口渇が発現。5000mL/日前後の尿排泄あり。本剤内服以前よりフロセミド、スピロラクトン、アズセミド内服併用していた。尿量過剰により徐々に血圧低下認め、一時収縮期血圧60mmHg台まで低下あり。収縮期血圧：88mmHg 投与3日目 (投与中止日) 血圧低下、非持続性心室頻拍が発現。非持続性心室頻拍の症状は軽度の動悸のみだった。収縮期血圧：79mmHg。本剤投与中止。開始液(2)1000mL/日、リドカイン投与開始。口渇は軽快。 その他の利尿薬も内服中止した。輸液負荷、ドブタミン塩酸塩投与開始。 中止1日後 非持続性心室頻拍は軽快。リドカイン投与終了。 中止2日後 ノルアドレナリン投与開始。徐々に血圧上昇。開始液(2)500mL/日に減量。 中止3日後 ノルアドレナリン投与終了。 中止4日後 開始液(2)投与終了。 中止5日後 収縮期血圧110mmHg台まで上昇した。血圧低下、多尿は軽快。

併用薬：アゾセミド，フロセミド，スピロラクトン，塩化カリウム，カルベジロール，ラベプラゾールナトリウム，デノパミン，エチゾラム，プロチゾラム，トラセミド，ジゴキシン，ドブタミン塩酸塩，リン酸チアミンジスルフィド・B 6・B12，ワルファリンカリウム，タムスロシン塩酸塩

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 80代	慢性心不全 (僧帽弁置換) (慢性腎不全) (低ナトリウム血症) (高血圧) (胃炎) (糖尿病) (鉄欠乏性貧血) (便秘)	3.75mg 1日	アナフィラキシーショック 投与開始日 本剤3.75mg/日投与開始。開始8時間後から全身の掻痒感に (投与中止日) 続き、全身発赤、呼吸困難 (SpO ₂ :80%台)、収縮期血圧低下 (SBP:120台が70台へ) を認めた。血圧低下 プレシヨック状態 (アナフィラキシー)、全身発疹が発現。ただちに酸素投与、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム500mg静注施行 (当日投与のみ)。ステロイド投与により一時的改善するも全身発赤再燃 (血圧は維持された)。プレドニゾン5mg2錠内服開始。本剤投与中止。血圧低下 プレシヨック状態 (アナフィラキシー) は回復。 中止1日後 メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム250mg静注 (当日投与のみ)、症状改善。 中止3日後 全身発疹は軽快。 中止4日後 プレドニゾン内服終了。	
併用薬：カルペリチド (遺伝子組換え)、ドブタミン塩酸塩、ペリンドプリルエルブミン、カルベジロール、バルサルタン、エプレレノン、オメプラゾールナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、シタグリプチンリン酸塩水和物、センノシド、ゾピクロン					

5 パロキセチン塩酸塩水和物

販売名 (会社名)	① パキシル錠5mg, 同錠10mg, 同錠20mg (グラクソ・スミスクライン) ② パキシルCR錠12.5mg, 同CR錠25mg (グラクソ・スミスクライン) ③ パロキセチン錠5mg「トーワ」、同錠10mg「トーワ」、同錠20mg「トーワ」、同OD錠10mg「トーワ」、同OD錠20mg「トーワ」(東和薬品) 他
薬効分類等	精神神経用剤
効能又は効果	① うつ病・うつ状態, パニック障害, 強迫性障害, 社会不安障害 ② うつ病・うつ状態 ③ うつ病・うつ状態, パニック障害, 強迫性障害

《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[副作用
(重大な副作用)]

横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査等の観察を十分に行い、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10ヵ月間（平成22年4月1日～平成25年2月11日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）

- ・横紋筋融解症関連症例：3例（うち死亡0例）
- ・汎血球減少関連症例：0例（うち死亡0例）
- ・無顆粒球症，白血球減少関連症例：0例（うち死亡0例）
- ・血小板減少関連症例：2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：①②約970,000人（平成24年3月から平成25年2月）

販売開始：平成22年9月（5mg錠）

平成22年11月（10mg錠，20mg錠）

平成24年6月（CR錠）

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	社会不安障害 抑うつ状態	20mg 30日間 30mg 3日間 20mg 3日間	横紋筋融解症，強直間代性痙攣 投与開始日 意欲減退，中途覚醒，希死念慮を主訴に来院。 投与開始15日目 再診。症状改善なくクエチアピソマル酸塩を追加。 投与開始30日目 症状に改善なく，立ちくらみがあり倒れてしまった。クエチアピソマル酸塩の副作用と考え中止。本剤を20mgから30mgへ増量。 投与開始34日目 調子がよくないとの事で，予約外受診。突然気を失うことがあった。筋肉痛あり。体温38.3度。悪性症候群，横紋筋融解症疑い，本剤漸減中止を計画。当日より本剤30mgを20mgへ減量。 投与開始36日目 採血上CK18447と高値であり本剤20mgを中止。他院受診。 (投与中止日) 薬剤を全て中止，輸血。 投与中止1日後 強直間代性痙攣発現，同日回復。 投与中止3日後 症状改善，採血上改善傾向で退院。 投与中止6日後 横紋筋融解症回復。		
臨床検査値						
		検査項目名	施設 下限値	施設 上限値	投与 34日目	投与36日目 (投与中止日)
		AST (IU/L)	—	—	102	607
		ALT (IU/L)	—	—	22	96
		CK (IU/L)	—	—	18,447	114,300
		WBC (/μL)	—	—	10,700	5,000
		血中ミオグロビン (mg/mL)	—	—	2,551	—
併用薬：クエチアピソマル酸塩，エチゾラム，トラゾドン塩酸塩						

6 レベチラセタム

販売名（会社名）	イーケプラ錠250mg, 同錠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	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部分発作（二次性全般化発作を含む）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）》

[重要な基本的注意] 易刺激性, 錯乱, 焦燥, 興奮, 攻撃性等の精神症状があらわれ, 自殺企図に至ることもあるので, 本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

患者及びその家族等に攻撃性, 自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い, 医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

[副作用(重大な副作用)] **攻撃性, 自殺企図**: 易刺激性, 錯乱, 焦燥, 興奮, 攻撃性等の精神症状があらわれ, 自殺企図に至ることもあるので, 患者の状態に十分注意し, これらの症状があらわれた場合には, 徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約2年10ヵ月間（販売開始～平成25年4月16日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）

・ 攻撃性, 自殺企図関連症例: 10例（うち死亡1例）

企業が推計したおおよその使用者数: 約51,332人（平成11年11月から平成24年11月）

販売開始: 平成22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 30代	てんかん (なし)	1,000mg 25日間	<p>自殺既遂 小学生の頃, 症候性てんかん発症。</p> <p>投与1日前 投与開始日 投与3日目 投与14日目</p> <p>けいれん発作により入院。てんかん発作が頻発していた。ゾニサミド, クロバザムに加え本剤1,000mg投与。退院。</p> <p>受診時, 少しねむけが強いとの訴えあり。また, 本剤投与5日目に1回発作があったとのことから, ゾニサミドを減量する。</p> <p>投与25日目 患者が自殺した。 患者は本剤内服後より, いらいらしたり, 話し方が攻撃的になったとのこと。言葉が非常に攻撃的で異常なくらいだった。自殺をする要因は見当たらなかった。</p>
併用薬: ゾニサミド, クロバザム				

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	てんかん (なし)	投与量不明 投与期間不明 500mg 5日間	自殺企図 10歳代から、けいれん（てんかん）で通院していた。 本剤投与開始 開始時期不明。 事象発現の2ヵ月前に一旦本剤の投与を中止しガバペンチンに切り替えた。 約1ヵ月後、ガバペンチンの投与を中止し、本剤500mgの投与再開したところ、明らかに精神的に変調をきたし、易興奮性、幻覚、無意味に笑うなど、陽性症状が前面に出ていた。興奮状態が続き、収拾がつかなくなったため、同日、救急搬送された。その際、興奮が強く、半ばパニック状態であった。また、突然立ち上がり叫びだしたり、感情失禁などが散見された。頭部CT及び脳波検査で特異的所見なし。 投与再開4日後 朝、自宅のベランダから飛び降りた。 投与再開日より自殺企図まで易興奮性はほぼ不変であった。精神的変調の既往は認めていない。	
併用薬：ゾニサミド、カルバマゼピン					

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	
3	男 70代	複雑部分発作 (認知症)	250mg 16日間 500mg 29日間	自殺企図 投与開始日 フェニトイン、カルバマゼピン、ジアゼパムに加え本剤250mg投与。 投与17日目 本剤500mgに増量。 投与32日目の頃 「体が痛い」という訴えあり。痛みは本剤投与1ヵ月後に、全体的に様子がそわそわとおかしくなった頃からみられた。ベルトを天井のほりにかけて首をつろうとしているところを発見し、すんでのところで止め、事なきを得た。その後もひもを首にかける行動あり。 投与46日目 そわそわして落ち着かず、焦燥感もあるように見え、様子が普段と全く違うため、本剤投与中止。 その結果、すみやかに行動面、情動面の改善が見られ、元のおだやかな状態に戻った。 中止6日後 自殺企図・体の痛み・焦燥感は回復。	
併用薬：フェニトイン、カルバマゼピン、ジアゼパム					