

4

重要な副作用等に関する情報

平成26年1月7日、同年1月17日及び同年2月6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 アタザナビル硫酸塩

販売名（会社名）	レイアタツツカプセル150mg, 同カプセル200mg（ブリストル・マイヤーズ）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能又は効果	HIV-1感染症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 尿細管間質性腎炎:尿細管間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
なお、腎間質に結晶の沈着が認められた症例が報告されている。

〈参 考〉 直近約3年7ヶ月間（平成22年4月～平成25年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。
・尿細管間質性腎炎：2例（うち死亡0例）
企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約2,470人（平成24年）
販売開始：平成16年1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	HIV感染	不明 5年2ヶ月間	尿細管間質性腎炎	<p>投与4ヶ月前 脳トキソプラズマ症が発現し、HIV感染症と判明。 尿検査所見：蛋白及び潜血陰性。脳トキソプラズマ症に対する治療実施後の血清クレアチニンは0.9mg/dL前後で安定。</p> <p>投与2ヶ月前 ジドブジン、ラミブジン及びエファビレンツによるHAART療法を開始。</p> <p>投与1ヶ月前 尿検査により赤血球数及び白血球数の増加が認められ、一過性の尿路感染と考えられた。</p> <p>投与開始 上記HAART療法による副作用として幻覚が発現したためHAART療法は本剤/リトナビル、ラミブジン、テノホビルに変更。この時点、血清クレアチニン0.9mg/dL、尿検査で蛋白と潜血は陰性。その後、腎機能が徐々に悪化、クレアチニンクリアランス60台～30台mL/min/1.73m²低下、尿蛋白-～2+、尿潜血2+～3+。</p> <p>投与3年4ヶ月後 血清クレアチニン1.6mg/dL、テノホビルによる腎毒性と考えられたためテノホビルをアバカビルに変更したが、腎機能障害の悪化は進行。</p> <p>投与5年後 投与5年2ヶ月後 血清クレアチニン2.0mg/dL。 精査入院、入院時のHAART療法は本剤/リトナビル(300mg/100mg/日)、ラミブジン(150mg/日)、アバカビル(300mg/2回/日)。HIVウイルス量は検出不能(<50 HIV RNAコピー/mL)、CD4 T細胞数は371/μL。 血清クレアチニン2.18mg/dL、蛋白尿±、尿潜血±、尿沈渣で棒状様結晶検出、尿中N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG) 8.1U/L、β2マイクログロブリン25,295 μg/L、24時間クレアチニンクリアランス48mL/min/1.73 m²、24時間尿蛋白384mg。 ガリウムシンチグラフィ：腎臓の集積無し。 腎超音波検査：腎実質においてエコー輝度上昇、両側腎盂で高エコー結石を認め、腎盂の拡張無し。 腎生検：検体全体には43個糸球体が含まれ、15個に(35%)球状硬化が認められ、HIV関連腎症で見られる虚脱硬化や足細胞過形成は認められなかった。 皮質と髄質の約70%に重度の間質性線維化が認められ、単核細胞と形質細胞を主としたびまん性の炎症性細胞浸潤を伴っていた。尿細管は、広範囲に萎縮していた。 尿細管間質に多核巨細胞に囲まれた針状結晶を認めた。検体全体にこのような結晶関連肉芽腫様病変が多数認められた。結晶は染色でカルシウムを含んでいないことが確認された。 HIVに関連した免疫複合体疾患(HIVIC)の所見はなし。 病理診断：結晶形成による肉芽腫を伴うびまん性尿細管間質性腎炎。</p>			
HARRT療法								
			投与 4ヶ月前	投与 2ヶ月前	投与 開始	投与 3年4ヶ月後	投与 5年後	投与 5年2ヶ月後
AZT：ジドブジン				AZT				
3TC：ラミブジン				3TC				
EFV：エファビレンツ				EFV				
ATV/r：アタザナビル/リトナビル				ATV/r				
TDF：テノホビル				TDF				
ABC：アバカビル				ABC				

臨床検査値

	投与 4ヶ月前	投与 2ヶ月前	投与 開始	投与 3年4ヶ月後	投与 5年後	投与 5年2ヶ月後
HIV検査						
HIVウイルス量				検出不能		検出不能
CD4 T細胞数 (μL)				200-300		371
尿検査						
尿蛋白	-		-	2+		±
尿潜血	-		-			±
pH						5.5
亜硝酸塩						-
尿糖						-
赤血球 (HPF)						0-1
白血球 (HPF)						5-9
硝子円柱 (HPF)						0-1
棒状結晶						+
NAG (U/L) (基準値7.0 U/L以下)						8.1
β2MG (μg/L) (基準値230 μg/L以下)						25,295
CCr (mL/min/1.73m ²)						48
s-Cr (mg/dL)	0.9		0.9	1.6	2	2.18
ヘモグロビン (g/dL)						13.5
白血球数 (/μL)						5,300
リンパ球数 (/μL)						2,100
好酸球数 (/μL)						0
血小板数 (/μL)						230,000
血清総蛋白 (g/dL)						7.8
血清アルブミン (g/dL)						4.1
血清ナトリウム (mEq/L)						140
血清カリウム (mEq/L)						4.5
血清クロール (mEq/L)						107
血清カルシウム (mg/dL)						9.1
BUN (mg/dL)						25
HbA1c (%)						4.9
CRP (mg/dL)						0.06
血清免疫グロブリン						
IgG (mg/dL)						1,571
IgA (mg/dL)						299
IgM (mg/dL)						54
血清補体因子						
C3 (mg/dL)						117
C4 (mg/dL)						22
CH50 (U/mL)						48.7
ACE (U/L)						5.6
リウマチ因子						-
抗核抗体						-
抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体						-
抗好中球細胞質プロテナーゼ3抗体						-
HBs抗原						-
HCV抗体						-
細菌検査						
尿						-
血液						-

併用薬：テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩， ラミブジン， リトナビル， アバカビル硫酸塩

2 クリゾチニブ

販売名（会社名）	ザーコリカプセル200mg, 同カプセル250mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告] 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

[重要な基本的注意] 劇症肝炎、肝不全、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、ALP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

[副作用（重大な副作用）] 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害：劇症肝炎、肝不全、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、ALP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

QT間隔延長、徐脈：QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）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、休薬、減量又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1年5ヶ月間（平成24年5月～平成25年10月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・劇症肝炎：2例（うち死亡1例）

・重篤な徐脈関連症例†：1例（うち死亡0例）

†：心拍数40/分未満に該当する症例又は Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 のGrade 3 以上に該当する症例

企業が推計したおよその年間推定使用者数：約900人（平成24年5月～平成25年5月）

販売開始：平成24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	女 50代	非小細胞肺癌 (皮膚筋炎, 骨 転移, 脳転移)	400mg 15日間 500mg 15日間	<p>劇症肝炎 脳転移巣に対する手術歴あり (本剤投与1ヶ月前) 肝転移なし 既往のC型肝炎は治癒していた。</p> <p>投与開始日 ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対し,1次治療として本剤200mg 1日2回の投与が入院下で開始された。 投与開始時の全身状態 (ECOG PS) は2であった。</p> <p>投与16日目 全身状態, 臨床検査値に問題がなかったため, 本剤の投与量が250mg 1日2回に増量された。</p> <p>投与27日目 食欲低下が発現した。</p> <p>投与29日目 朝から本剤を内服できず, 嘔吐2回あり。救急外来を受診した。採血にて肝酵素・凝固能の著明な悪化を認め, 重篤な肝障害と診断され, 患者は緊急入院した。</p> <p>投与30日目 (投与中止日) 劇症肝炎と診断され, 血漿交換と血液透析が導入された (連日)。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (100mg/日) 静注が施行された。その後も悪化し, 本剤の投与が中止された。 造影 (ダイナミック) CT所見: 閉塞性肝炎・胆石なし。 periportal collar signや胆嚢周囲浮腫が見られた。</p> <p>中止1日後 血液透析濾過が導入された。</p> <p>中止2日後 持続的血液濾過透析 (CHDF) が導入された。夕方から間代性痙攣が出現し, ホスフェニトインナトリウム水和物が導入された。</p> <p>中止4日後 肺水腫を合併した。CHDFによる徐水により酸素化改善するも血圧低値で推移。 採血で肝酵素・アンモニアの改善認めず。意識は昏睡状態。CHDFを離脱した。</p> <p>中止5日後 数分間続く痙攣が出現した。同日, 救命不可能と考え上記治療は中止された。ミダゾラム持続投与が開始された。</p> <p>中止6日後 死亡が確認された。</p>

臨床検査値

	本剤投与 開始前	投与29日目	投与30日目 (投与中止日)	中止1日後	中止3日後	中止5日後
AST (IU/L)	17	3,236	—	783	175	140
ALT (IU/L)	11	5,201	—	1,164	261	179
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	2.7	2.5	2.5	4.0	4.3
直接ビリルビン (mg/dL)	—	—	1.7	1.2	1.6	2.0
アルブミン (g/dL)	4.3	4.0	3.2	3.5	3.4	2.7
アンモニア (μg/dL)	—	153	—	314	287	203
コリンエステラーゼ (IU/L)	—	205	177	263	296	—
PT (%)	—	<10.0	11.4	31.7	30.7	22.0
APTT (%)	—	34.4	33.8	62.0	59.1	32.9
HBs-Ag	—	—	陰性	—	—	—
HBs-Ab	—	—	陰性	—	—	—
HBc-Ab	—	—	陰性	—	—	—
HBe-Ag	—	—	陰性	—	—	—
HBe-Ab	—	—	陰性	—	—	—
HBV-DNA (TaqMan PCR法)	—	—	<2.1	—	—	—
HCV-RNA (TaqMan PCR法)	—	—	<1.2	—	—	—

併用薬: ドンペリドン, ラベプラゾールナトリウム, シタグリプチンリン酸塩水和物, プレドニゾロン

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		
2	男 90代	非小細胞肺癌 (糖尿病性腎 症, 肝転移, 骨転移)	500mg 12日間	徐脈 投与開始日 投与12日目 (投与中止日) 中止1日後 中止2日後 中止4日後 中止5日後	ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対し, 1次治療として本剤250mg 1日2回の投与が入院下で開始された。投与開始時の全身状態 (ECOG PS) は1であった。 徐脈, 譫妄が発現し, 本剤の投与が中止された。 意識レベル低下のため心電図検査が施行され, 心拍数は28/分であった。L-イソプレナリン塩酸塩0.2mgおよび生理食塩水100mLの投与が開始された。アトロピン2Aの静脈内投与が行われたが改善しなかった。ペーシングについて患者の家族に説明されたが, 保存的に経過を見ることとなった。L-イソプレナリン塩酸塩の投与が0.025mg/hrより開始された。 沈降炭酸カルシウム(4日間投与), アルファカルシドール(3日間投与)の投与が開始された。 徐脈が回復した。 L-イソプレナリン塩酸塩の投与量は徐々に減量され, 同日には完全に中止となった。フロセミド(5日間投与)の投与が開始された。 ゾピクロン, トラゾドン塩酸塩が投与された。 譫妄が回復した。	
臨床検査値						
		本剤投与 開始前	投与7日目	投与12日目 (投与中止日)		中止2日後
心拍数 (bpm)		62	48	28		69
QTc間隔 (ms)		—	450	410		—
BUN (mg/dL)		30.2	—	46.1	—	30.6
Cr (mg/dL)		1.64	—	2.75	—	1.64
eGFR		31	—	18	—	31
Na (mEq/L)		134	—	121	123	124
K (mEq/L)		5.5	—	6.5	5.5	5.9
Cl (mEq/L)		103	—	94	96	96
Ca (mg/dL)		8.5	—	6.6	6.7	6.7
併用薬: ナフトピジル, アムロジピンベシル酸塩, シタグリプチンリン酸塩水和物, オキシコドン塩酸塩水和物, プロクロルペラジンマレイン酸塩, 酸化マグネシウム						

3 クロピドグレル硫酸塩含有製剤

① クロピドグレル硫酸塩

販売名（会社名）	プラビックス錠25mg, 同錠75mg（サノフィ）
薬効分類等	その他の血液・体液用薬
効能又は効果	虚血性脳血管障害（心原性脳塞栓症を除く）後の再発抑制 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症，非ST上昇心筋梗塞，ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症，陳旧性心筋梗塞 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長，第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTTの延長等が認められた場合には，出血の有無にかかわらず，後天性血友病の可能性を考慮し，専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。

[副作用（重大な副作用）] 間質性肺炎，好酸球性肺炎：間質性肺炎，好酸球性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常等が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施すること。異常が認められた場合には，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。

薬剤性過敏症症候群：初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状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。なお，ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

後天性血友病：後天性血友病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3年7ヶ月間（平成22年4月～平成25年11月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

- ・後天性血友病関連症例：2例（うち死亡0例）
- ・好酸球性肺炎関連症例：2例（うち死亡0例）
- ・薬剤性過敏症症候群：0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150万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：平成18年5月

②クロピドグレル硫酸塩・アスピリン

販売名（会社名）	コンプラビン配合錠（サノフィ）
薬効分類等	その他の血液・体液用薬
効能又は効果	経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群（不安定狭心症，非ST上昇心筋梗塞，ST上昇心筋梗塞） 安定狭心症，陳旧性心筋梗塞

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]	後天性血友病（活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長，第Ⅷ因子活性低下等）があらわれることがある。aPTTの延長等が認められた場合には，出血の有無にかかわらず，後天性血友病の可能性を考慮し，専門医と連携するなど適切な処置を行うこと。
[副作用（重大な副作用）]	<p><u>間質性肺炎，好酸球性肺炎</u>：間質性肺炎，好酸球性肺炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，<u>咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常等</u>が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施すること。異常が認められた場合には，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。</p> <p><u>薬剤性過敏症候群</u>：初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状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。なお，ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p><u>後天性血友病</u>：後天性血友病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。</p>

〈参 考〉 販売開始：平成25年12月

<クロピドグレル硫酸塩> 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
1	男 70代	狭心症 (リウマチ性多 発筋痛，高血 圧，脂質異常 症，高脂血症)	75mg 7日間	<p>後天性血友病</p> <p>投与12日前 労作時胸痛を主訴に当院受診。MDCTにてLADの高度狭窄を認めた。</p> <p>投与1日前 再診。</p> <p>投与開始日 本剤75mg/日，アスピリン，ランソプラゾールの内服開始。</p> <p>投与4日目 左眼瞼周囲と右上腕に皮下出血を認めた。</p> <p>投与7日目 冠動脈造影のため，当院入院。入院時，左眼瞼周囲及び右上腕に皮下出血を認めた。予定通り冠動脈造影検査を施行した（右RAアプローチ）。LAD # 7に90%狭窄ありIVUSにて病変観察後にDESを1つ（Nobori 3.5-14mm）留置。良好なステント拡張を得て手技を終了。PCI後右前腕，右大腿，左前腕などに新たな皮下出血を認めるも穿刺部の止血は確認。</p> <p>中止1日後 穿刺部の止血は確認できたが，全身の皮下出血は改善せず。本剤のハイレスポンドールを否定できないことから本剤をシロスタゾールに変更するも改善なし。退院。</p> <p>静脈性の出血止まらず。</p> <p>夜：さらに皮下出血増大を認めたため再来院。経過観察目的にて再入院。シロスタゾールを中止。</p>

中止3日後
中止5日後
日付不明

FFP投与するも改善なし。
第Ⅷ因子凝固活性低下及び第Ⅷ因子インヒビターの上昇を認め、後天性血友病と診断。(クロスミキシング試験は行わず)。転院し血漿交換、ステロイドパルスを施行。
免疫抑制剤とステロイド、第Ⅷ→Ⅶ因子製剤を投与。
治療目的にて他院血液内科に転院。
内科的治療により皮下出血は消失し退院。
抗血小板剤はアスピリン単剤のみであるが現在まで心血管イベントは認めていない。

臨床検査値

	投与1日前	中止2日後	中止3日後	中止5日後
APTT (sec)	—	72.4	—	—
PT・INR	—	0.92	—	—
PLT (×10 ⁴ /mm ³)	24.9	26.0	24.0	23.4

併用薬：アスピリン(併用被疑薬)、ランソプラゾール(併用被疑薬)、チアミンジスルフィド・B₆・B₁₂、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物、ロラゼパム、リマプロスト アルファデクス、メチルプレドニゾロン

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
2	男 70代	ラクナ梗塞 (心不全, 不整脈, 心房細動)	75mg (371日間) ↓ 中止 ↓ 75mg (12日間)	好酸球性肺炎 投与開始日 MRIでラクナ梗塞指摘あり, 本剤75mg/日投与開始。 投与251日目 ふらつきに対して, 脳血管障害疑われ, 近医でシロスタゾールOD 200mg/日投与開始。 投与316日目 心房細動に対してジソピラミド300mg/日投与開始。 投与357日目 CXPで左下肺野にわずかに網状影出現。 投与371日目 血痰を認めたため, 本剤, シロスタゾールOD中止。夜間の発熱と発汗も認めた。 中止13日後 呼吸器内科初診時には症状改善。 再投与開始日 近医の指示で両薬剤(本剤75mg/日, シロスタゾールOD)再開。その後夜間の発熱, 発汗再燃。 再投与12日目 肺炎疑いで緊急入院。セフトリアキソン及びアジスロマイシンによる治療と共に内服薬中止(本剤, ジソピラミド投与中止)。 中止2日後 DLST検査で本剤:陽性(シロスタゾールOD:陰性)。 中止5日後 BF施行し, 右上葉でBAL施行。好酸球優位のBAL所見, TBLBでもリンパ球, 好酸球の浸潤を認めた(好中球:36%, 好酸球:24%, 好塩基球:1.9%, リンパ球:28.4%, 単球:1.4%)。 中止30日後 肺炎像, 症状は両薬剤中止及び抗生剤投与(セフトリアキソン, アジスロマイシン)で速やかに改善。転帰:軽快。 日付不明 ステロイドによる治療は行わずに陰影改善したため退院。

臨床検査値

	投与 36日目	投与 166日目	投与 357日目	中止 5日後	再投与 2日目	再投与中止 30日後
白血球数 (/mm ³)	6,320	6,380	9,450	17,760	6,270	7,150
リンパ球 (%)	41.1	47.5	—	16.0	35.6	42.4
好酸球 (%)	10.1	10.3	—	0.8	4.3	12.2
好中球 (%)	38.5	30.9	—	77.0	48.3	33.0
好塩基球 (%)	0.6	1.1	—	0.2	1.1	0.8
CRP (mg/dL)	<0.25	<0.25	—	—	<0.25	—
IgE (IU/mL)	—	—	—	932	—	—

併用薬：ジソピラミド(併用被疑薬)、シロスタゾール(併用被疑薬)、アテノロール(併用被疑薬)、ベラパミル塩酸塩(併用被疑薬)、セフカベン ピボキシル塩酸塩水和物、セチリジン塩酸塩、エピナスチン塩酸塩

4 バルプロ酸ナトリウム

販売名（会社名）	デパケン細粒20%, 同細粒40%, 同錠100mg, 同錠200mg, 同R錠100mg*, 同R錠200mg*, 同シロップ5%（協和発酵キリン） *同R錠100, 同R錠200から販売名変更 セレニカR顆粒40%, 同R錠200mg, 同R錠400mg（興和） 他
薬効分類等	抗てんかん剤
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 片頭痛発作の発症抑制

《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，好酸球性肺炎：間質性肺炎，好酸球性肺炎があらわれることがあるので，咳嗽，呼吸困難，発熱等が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎，好酸球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7ヶ月間（平成22年4月～平成25年10月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

・間質性肺炎，好酸球性肺炎関連症例：2例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約67万人（平成24年1月～平成24年12月）

販売開始：デパケン錠200mg，同シロップ5%：昭和50年3月

同錠100mg：昭和56年9月

同細粒40%：昭和59年6月

同細粒20%：昭和62年10月

同R錠100mg，同R錠200mg*：平成3年1月

*同R錠100，同R錠200から販売名変更

セレニカR顆粒40%：平成3年12月

同R錠200mg：平成16年7月

同R錠400mg：平成18年7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	適応障害 (原田病)	200mg 72日間 100mg 2日間	間質性肺炎 投与開始日 投与51日目 投与57日目	原田病に対し，眼科でステロイド治療中に，不眠，家庭内のトラブルなどから精神科紹介となる。 精神科にて適応障害と診断され，本剤200mg/日およびその他向精神薬の投与開始。 乾性咳嗽が出現。 頭痛で当院受診時，胸部CTにて両側びまん性に小葉間隔壁肥厚，スリガラス影及び網状影を認め，間質性肺炎疑いで入院となる。KL-6：840U/mL。

		<p>投与58日目 経気管支肺生検 (TBLB) にて肺組織に著変は認めず。気管支肺胞洗浄液 (BALF) ではマクロファージ:54.5%, リンパ球:32.0%, 好中球:12.0%, 好酸球:1.5% (細胞収量490×10^3/mL), 細菌・ウイルス検査ともに陰性であった。検査終了時, 酸素化不良あり人工呼吸管理となる。</p> <p>投与59日目 血液培養:陰性, 尿培養:陰性。自己抜管。</p> <p>投与61日目 胸部CT上, 両側肺のスリガラス影は前回と同様ないし一部縮小, 小葉間隔壁肥厚は前回と同様であった。</p> <p>投与65日目 呼吸不全進行 (PaCO₂:52mmHg, PaO₂:63mmHg), O₂4L/min投与。ステロイドハーフパルス開始 (メチルプレドニゾン500mg/日×3日間)。</p> <p>投与68日目 プレドニゾン40mg/日投与開始。</p> <p>投与69日目 頭痛に対し, ロキソプロフェンナトリウム水和物の投与開始。</p> <p>投与71日目 感染予防の為, スルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与開始。</p> <p>投与72日目 本剤100mg/日に減量。</p> <p>投与74日目 本剤投与中止。ステロイド投与中のためDLSTは実施せず。</p> <p>(本剤中止日) KL-6:1582U/mL。</p> <p>中止1日後 胸部CT上, 両側スリガラス影, 小葉間隔壁肥厚は顕著に改善。両上葉, 右下葉の一部に線維化を思わせる索状影や収縮性変化, 軽度のスリガラス影が残存。</p> <p>中止27日後 KL-6:850U/mL。</p> <p>中止29日後 間質性肺炎は軽快。退院時, プレドニゾン20mg/日に漸減, 5mg/月ペースで減量。</p> <p>中止76日後 KL-6:330U/mL。</p> <p>中止165日後 プレドニゾン投与中止。</p>
併用薬:ランソプラゾール, アレンドロン酸ナトリウム水和物, ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム・フラジオマイシン硫酸塩 (外用), ゾルピデム酒石酸塩, ハロペリドール, ロラゼパム, ロルメタゼパム, フルニトラゼパム, プレドニゾン		

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
2	男 70代	てんかん (なし)	1200mg 50日間	<p>好酸球性肺炎</p> <p>投与開始日 てんかんの診断で本剤投与開始。</p> <p>投与8日目頃 息苦しさを自覚し, 前病院を数回受診。胸部聴診上, 喘鳴を聴取し, 喘息として点滴加療 (ステロイド剤) を受けた。</p> <p>投与36日目 喘鳴の原因として肺気腫や喘息を考え, 定期吸入 (ステロイド) 開始。</p> <p>投与50日目 症状の改善見られず, 胸部X線で肺炎像を認め, 本剤投与中止。</p> <p>(本剤中止日)</p> <p>中止3日後 当院へ紹介来院。白血球:15060/μL, CRP:4.41mg/dL, 好酸球:65.5%, 胸部CTで末梢側優位の非区域性の浸潤影あり。本剤による薬剤性好酸球性肺炎と考え, プレドニゾン40mg内服開始。DLSTは陰性。</p> <p>中止10日後 喘鳴消失し, 肺炎像は改善。白血球:10230/μL, CRP:0.46mg/dL, 好酸球:0.4%に低下し, プレドニゾン30mgへ減量。</p> <p>中止17日後 症状なし。白血球:10690/μL, CRP:1.58mg/dL, 好酸球:0.2%。プレドニゾン20mgへ減量。</p> <p>中止25日後 症状なし。白血球:8380/μL, CRP:0.98 mg/dL, 好酸球:2.4%。プレドニゾン15mgへ減量。</p> <p>中止221日後 好酸球性肺炎は回復。プレドニゾン投与中止。</p>
併用薬:なし				

5 ドロスピレノン・エチニルエストラジオールベータデクス

販売名（会社名）	ヤーズ配合錠（バイエル薬品）
薬効分類等	混合ホルモン剤
効能又は効果	月経困難症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告] 本剤の服用により、血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる症状

下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等

患者に対しても、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明すること。〔「禁忌」,「重要な基本的注意」,「重大な副作用」の項参照〕

[重要な基本的注意]

本剤の服用により、年齢（40歳以上）、喫煙、肥満、家族歴等のリスク因子の有無にかかわらず血栓症があらわれることがあるので、血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

血栓症が疑われる初期症状

嘔吐・吐き気、頭痛、下肢の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感等〕

「血栓症のリスクが高まる状態（体を動かさない状態、顕著な血圧上昇、脱水等）が認められる場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

本剤服用患者には、投与開始時及び継続時に以下について説明すること。

- ・血栓症は生命に関わる経過をたどることがあること。
- ・血栓症が疑われる初期症状があらわれた場合や、血栓症のリスクが高まる状態になった場合は、症状・状態が軽度であっても直ちに服用を中止し医師等に相談すること。
- ・血栓症を疑って他の医療機関を受診する際は、本剤の使用を医師に告知し、本剤による血栓症を念頭においた診察を受けられるようにすること。

本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること。〔「禁忌」の項参照〕

[副作用
(重大な副作用)]

血栓症: 血栓症（四肢、肺、心、脳、網膜等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、下肢の急激な疼痛・浮腫、突然の息切れ、胸痛、激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害、急性視力障害等の症状があらわ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。

<参考>

直近約3年2ヶ月（販売開始～平成26年1月）の副作用報告であって、因果関係が否定できない死亡症例。

・血栓症関連：3例

企業が推計したおおよその推定使用者数：約187,000婦人年*（販売開始～平成26年1月）

*婦人年：1人の女性が1年間に本剤（1シート28錠）13シートを使用したと仮定して算出した推定使用者数

販売開始：平成22年11月

6 リバーロキサバン

販売名（会社名）	イグザレルト錠10mg, 同錠15mg（バイエル薬品）
薬効分類等	血液凝固阻止剤
効能又は効果	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）》

[重要な基本的注意] 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、血痰、呼吸困難、発熱等の症状があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者に指導すること。

[副作用（重大な副作用）] 間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあり、血痰、肺泡出血を伴う場合もあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患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1年10ヶ月間（販売開始～平成26年1月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

・間質性肺疾患：4例（うち死亡1例）

企業が推計したおおよその推定使用者数：約20万人（平成25年12月のデータに基づく推計）

販売開始：平成24年4月