

# 4

## 重要な副作用等に関する情報

平成27年2月2日（1）、2月4日（2）及び2月17日（3,4）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 アビラテロン酢酸エステル

販売名（会社名）	ザイティガ錠250mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	去勢抵抗性前立腺癌

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与] 低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者

[重要な基本的注意] 血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。

- (1) 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。
- (2) 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。

[副作用（重大な副作用）] 低カリウム血症：痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定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カリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

血小板減少：血小板減少があらわれがあるので、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するなど、適切な処置を行うこと。

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、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、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。

〈参考〉 直近約4ヶ月間（販売開始～平成27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。

低カリウム血症関連症例 4例（うち死亡1例）

血小板減少関連症例 4例（うち死亡0例）

横紋筋融解症関連症例 0例

企業が推計したおよその推定使用患者数：4千人（販売開始～平成26年12月）

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	男 80代	去勢抵抗性 前立腺癌 (糖尿病、高 血压、狭心症、 骨転移)	1,000mg (19日間) ↓ 中止 ↓ 500mg (5日間) ↓ 中止 ↓ 500mg (1週間投与 後1週間休 薬, 33日間) ↓ 1,000 mg (1週間投与 後1週間休 薬, 16日間)	血小板減少症 右腸骨、恥骨への転移あり。 化学療法治療歴：無  投与約4年前 投与約6ヶ月前 投与前 投与8日前 投与開始日 投与10日目 投与11日目 投与19日目 (投与中止日) 中止1日後 (発現日)  中止4日後 中止9日後 中止10日後 (再開1日目) 再投与2日目 (発現日) 再投与4日目 再投与5日目 (再投与中止日) 再投与中止4日後 再投与中止7日後 (再々開1日目) 再々投与34日目 再々投与49日目	当院初診。初診時より原因不明の血小板数が低値であった。 去勢抵抗性前立腺癌に対し、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム投与（8日間）。かゆみ、腫瘍疹の副作用発現。 原疾患進行状況：PS 1 血小板数（PLT）：12万/mm <sup>3</sup> 入院にて本剤（1,000 mg/日）、プレドニゾロン（10 mg/日） 投与開始。 PLT：12.5万/mm <sup>3</sup> 臨床検査値を含め異常なし。 本剤投与中止。  PLTが2.8万/mm <sup>3</sup> と大幅に減少したため、緊急入院。 溶血クリーゼの発現：無 血小板減少発現時の症状：点状出血、紫斑 血小板減少症に対する治療及び輸血：無 ステロイド治療：無 DICの有無：無 原疾患進行状況：PS 2 PLT：5.2万/mm <sup>3</sup> PLT：14.9万/mm <sup>3</sup> 。血小板減少症は軽快。 本剤500mg/日で投与再開。 PLT：10.8万/mm <sup>3</sup> 。血小板減少症発現。退院。  PLT：7.4万/mm <sup>3</sup> 本剤投与中止。  PLT：10万/mm <sup>3</sup> 。血小板減少症は回復。 本剤500 mg/日で投与再開（1週間投与後1週間休薬）。  PSAが58 ng/mLと上昇したため、本剤1,000 mg/日に增量（1 週間投与後1週間休薬）。 本剤投与終了。 再々投与による血小板減少症の発現：無

#### 臨床検査値

	投与 8日前	投与 10日目	中止 1日後	中止 4日後	中止 9日後	再投与 2日目	再投与 4日目	再投与 4日後
PLT (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	12.0	12.5	2.8	5.2	14.9	10.8	7.4	10.0
Hb (g/dL)	14.7	14.3	12.5	—	12.2	13.8	—	—
RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	433	406	407	—	400	449	—	—
WBC (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.4	3.9	3.2	—	5.1	5.3	—	—

併用薬：プレドニゾロン、アスピリン、ビソプロロールフルマール酸塩、ニコランジル、L-アスパラギン酸カルシウム水和物、アルファカルシドール、ゴセレリン酢酸塩、インスリン アスパルト（遺伝子組換え）

## 2 ラモトリギン

販売名（会社名）	ラミクタール錠小児用 2 mg, 同錠小児用 5 mg, 同錠25mg及び同錠100mg, (グラクソ・スミスクライン)
薬効分類等	抗てんかん剤
効能又は効果	<p>○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作</p> <p>○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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut症候群における全般発作</p> <p>○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</p>

### 《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）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。

1. 用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の「用法・用量」を遵守すること。
  - (1) 投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。
  - (2) 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、增量時期を早めないこと。
2. 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。  
発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹等
3. 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。
4. 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

〈参考〉	直近約4ヶ月間（平成26年9月～平成26年12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。
	重篤な皮膚障害 死亡4例
	企業が推計したおおよその推定使用患者数（販売開始～平成26年12月）：約376,000人
	販売開始：平成20年12月

症例の概要 本誌p.5の「1. ラモトリギンによる重篤な皮膚障害について」の症例の概要を参照

### 3 アピキサバン

販売名（会社名）	エリキュース錠2.5mg, 同錠5mg（ブリストル・マイヤーズ）
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）》

【副作用 （重大な副作用）】	<u>間質性肺疾患</u> ：間質性肺疾患があらわれることがあるので、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11ヶ月間（販売開始～平成27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。

間質性肺疾患関連症例 7例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその推定使用患者数（販売開始～平成27年1月）：約22.2万人  
販売開始：平成25年2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 70代	血栓塞栓症 予防 (心房細動)	5mg 240日間	間質性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群 過去の治療、既往歴 心臓アブレーション、心タンポナーデ、心房細動 投与66日前 ワルファリンカリウム投与開始。 投与17日前 CT実施。右肺中葉に慢性炎症後変化あり。 投与16日前 アブレーション実施。心タンポナーデを認めヘパリン使用。 投与開始日 血栓塞栓症予防のため、退院時に本剤（5mg/日）に変更。 投与81日目 血痰出現あり受診。CT実施。右肺中葉に斑状影あり。投与17日前のCTでも指摘されており、やや増大傾向。 投与97日目 A院から紹介され当院呼吸器内科受診。 投与99日目 気管支鏡検査実施。抗酸菌：陰性。 投与7ヶ月目頃 咳、痰がみられた。 投与222日目 当院外来受診。CT実施するも異常なし。 投与237日目 発熱、息苦しさがあり、肺炎を疑いA院入院。メロペネム水和物、メシリル酸ガレノキサシン水和物で加療。 投与240日目(投与中止日) 右肺のみであった陰影が、左肺にも出現し、A院から当院呼吸器内科を紹介されて救急受診。胸部X線像及び胸部CTにてスリガラス陰影を認めた。急性呼吸窮迫症候群（ARDS）と診断。救急部でメロペネム水和物0.5g点滴後、呼吸器内科入院。	

			<p>&lt;入院時身体所見&gt;  <math>\text{SpO}_2</math> : 90% (Room air) : <math>\text{O}_2</math> 5Lにて94%      両側下背野にラ音聴取。</p> <p>&lt;入院時検査所見&gt;      WBC 11,400, CRP 14.605, LDH 414      尿中レジオネラ抗原 (-), 尿中肺炎球菌抗原 (-)      ・胸部X線像：両側中下肺野に網状影      ・胸部CT：両側上葉にすりガラス影, 小葉間隔壁肥厚像あり, Crazy Paving Appearance, 両下葉は濃厚影が主体, 牽引性気管支拡張像+, 縱隔気腫あり, 胸水はなし。      入院後, 本剤投与中止。メロペネム水和物1.5g/日+アジスロマイシン水和物500mg/日で治療開始。急性間質性肺炎の可能性も考慮し, シベレスタットナトリウム水和物+メチルプレドニゾロン1g/日×3日のステロイドパルスを開始。      パルス終了後, シベレスタットナトリウム水和物+メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム40mg/日開始。血液所見に著変は認めないが, 酸素化不良を認めたためネーザルハイフロー (30L/min, <math>\text{O}_2</math> : 60%) 開始。以後酸素化にあわせ, 酸素漸減。      呼吸状態, 隱影は改善傾向にあり, ステロイド反応は比較的良好と判断。パルスは2回施行し, 1 mg/kgのステロイド維持を開始。1錠/2週の割合で漸減。      抗生剤は全10日間の投与で終了。</p> <p>日付不明 D-dimer高値であり下肢静脈エコーで深部静脈血栓症指摘。ワルファリンカリウム投与にて調整。</p> <p>日付不明 縱隔気腫は自然回復。</p> <p>日付不明 酸素Freeで<math>\text{SpO}_2</math> 98%。日常生活動作改善傾向のため退院。外来フォロー開始。退院時処方は, ワルファリンカリウム錠1 mg/日。</p>
		中止 3日後	
		日付不明	
		日付不明	

#### 臨床検査値

	投与 13日前	投与240日目 (投与中止日)	中止 1日後	中止 2日後	中止 3日後	中止 9日後	中止 10日後	中止 38日後
WBC (/mm <sup>3</sup> )	—	11,400	—	—	—	—	—	—
LDH (IU/L)	—	414	—	—	—	—	—	—
CRP (mg/dL)	—	14.605	—	—	—	—	—	—
tHb (g/dL)	9.2	10.8	12.7	—	11.5	—	11.0	—
sO <sub>2</sub> (%)	98.6	95.5	94.9	—	98.0	—	98.4	—
ctO <sub>2</sub> (mL/dL)	12.7	14.1	16.7	—	15.7	—	14.9	—
cHCO <sub>3</sub> (mmol/L)	29.0	23.6	20.5	—	27.1	—	27.4	—
pH	7.448	7.481	7.399	—	7.502	—	7.422	—
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	44.6	32.1	34.0	—	34.8	—	42.8	—
pO <sub>2</sub> (mmHg)	120.8	68.5	72.9	—	125.0	—	77.5	—
BEact (mmol/L)	6.2	1.0	-3.1	—	4.3	—	3.1	—
BE (mmol/L)	5.6	0.5	-3.5	—	3.9	—	3.2	—
SpO <sub>2</sub> (%)	—	92	94	—	—	—	—	—
レジオネラ抗原	—	陰性	—	—	—	—	—	—
$\beta$ -D グルカン (pg/mL)	—	<6	—	—	—	—	—	—
KL-6 (U/mL)	—	—	—	1,771	—	2,224	—	1,053

併用薬：チベピジンヒベンズ酸塩, アメジニウムメチル硫酸塩, グルピデム酒石酸塩

## 4 メマンチン塩酸塩

販売名（会社名）	メマリー錠 5mg, 同錠10mg, 同錠20mg, 同OD錠 5mg, 同OD錠10mg, 同OD錠20mg (第一三共)
薬効分類等	その他の中枢神経系用薬
効能又は効果	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

### 《接種上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)] **肝機能障害, 黄疸:AST (GOT), ALT (GPT), AL-P, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害,**  
黄疸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6ヶ月間（販売開始～平成26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。

肝機能障害, 黄疸関連症例 3例（うち死亡1例）

企業が推計したおよその推定年間使用患者数（平成26年）：約30万人

販売開始：平成23年6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	アルツハイマー型認知症 (糖尿病, 便秘)	5mg 7日間 ↓ 10mg 7日間 ↓ 15mg 4日間	肝機能異常 投与開始日 認知症による不穏あり。いろいろなものを噛みちぎってしまう。本剤5mg/日を胃瘻より投与開始。 投与8日目 本剤10mg/日に增量。 投与15日目 本剤15mg/日に增量。 投与18日目 (発現日) (投与中止日) BT 37.7°C 活気あるがやや傾眠あり。 定期的に実施している院内採血の結果, AST 1,053, ALT 1,000, ALP 1,684, LDH 900, アンモニア 82, 肝機能障害が急に発現。腹部CT異常なし。意識障害, 黄疸は認められなかった。内服薬は全て中止, 食止め, 補液1日1,500ml, インスリンスライディングスケール実施。 中止4日後 肝機能障害改善傾向, 点滴終了, 経管栄養を再開。 中止11日後 シタグリブチルリン酸塩水和物, ボグリボース投与を再開。 中止21日後 AST 16, ALT 13, ALP 345, LDH 157と改善。 その後, 事象の再発なし。	

### 臨床検査値

	投与 112日前	投与 97日前	投与 82日前	投与 59日前	投与 31日前	投与 6日前
ALT (IU/L)	13	11	10	—	13	14
AST (IU/L)	16	15	14	—	17	16
ALP (IU/L)	312	299	311	—	318	341
T-Bil (mg/dL)	0.2	0.3	0.4	—	0.3	0.3
CPK (IU/L)	—	18	23	—	—	—
CRE (mg/dL)	0.27	0.34	0.38	0.31	0.32	0.36
LDH (IU/L)	137	143	137	—	146	163
BUN (mg/dL)	22.8	23.1	24.1	—	18.4	19.9

	投与18日目 (発現日) (中止日)	中止 1日後	中止 4日後	中止 7日後	中止 16日後	中止 21日後
ALT (IU/L)	1,000	620	156	67	—	13
AST (IU/L)	1,053	349	25	19	—	16
ALP (IU/L)	1,684	1,400	820	614	—	345
T-Bil (mg/dL)	1.0	1.4	0.8	0.5	—	0.4
CPK (IU/L)	55	46	44	43	—	—
CRE (mg/dL)	0.30	0.30	0.20	0.20	0.37	—
LDH (IU/L)	900	206	131	138	—	157
BUN (mg/dL)	20.4	19.6	8.3	10.5	—	—

併用薬：シタグリプチンリソナーゼ、ボグリボース、酸化マグネシウム

### 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	男 70代	認知症	5 mg 7日間 ↓ 10mg 70日間 ↓ 15mg 7日間 ↓ 20mg 108日間 ↓ 10mg 63日間	肝機能障害、黄疸、全身のだるさ 使用開始時期は不明だが、多数のサプリメント（詳細不明）を服用している患者であった。 タバコ使用者。アルコール摂取歴：あり 投与958日前 アルツハイマー型認知症に対し、ドネペジル塩酸塩5mgの投与を開始。 投与278日前 近医にてフルスルチアミン塩酸塩75mgの投与を開始。 投与144日前 近医にてサルポグレラート塩酸塩300mgの投与を開始。 投与開始日 本剤5mgの併用を開始。 投与8日目 本剤10mgに增量。 投与15日目 本剤15mgに增量。 投与22日目 本剤20mgに增量。 投与130日目 全身のだるさが認められたため、本剤10mgに減量。 投与178日目 他院へ転院のため、ドネペジル塩酸塩の投与を終了。 投与185日目 食欲不振のため、近医受診。採血にて、T-Bil 11.4, AST 1,608, ALT 652, ALP 558, $\gamma$ -GTP 284と黄疸、肝機能障害を認めた。 投与187日目 報告医療施設受診。緊急性はないと判断し、投与190日目の入院予約を行い、帰宅となる。 投与190日目 入院。採血、エコー、CT、MRCPの結果、薬剤性肝機能障害を疑い、フルスルチアミン、サルポグレラート塩酸塩の投与を中止。ウルソデオキシコール酸内服開始。グリチルリチン・グリシン・L-시스ティン配合剤静注を開始。 投与192日目 (投与中止日) 本剤の投与を中止。 中止4日後 肝機能の改善乏しく、プレドニゾロン（30mg/日）の内服を開始。 中止5日後 直近に投薬内容に変更があった本剤に対してDLSTを施行したところ、陽性であった。 中止11日後 プレドニゾロン内服中止。プレドニゾロン酢酸エステル（50mg/日）の点滴静注を開始。 中止15日後 プレドニゾロン酢酸エステル点滴静注を40mg/日へ減量。 中止16日後 ウルソデオキシコール酸600mg/日へ增量。 中止20日後 プレドニゾロン酢酸エステル点滴静注を30mg/日へ減量。 中止21日後 ウルソデオキシコール酸900mg/日へ增量。 中止22日、 23日後 肝機能改善乏しく、ビリルビン吸着施行するも改善乏しい。 中止25日後 死亡（剖検無し）。			

臨床検査値

	投与 38日目	投与 152日目	投与185日目 (発現日)	投与 190日目	投与 191日目	中止 1日後
ALT (IU/L)	14	24	652	318	211	184
AST (IU/L)	26	40	1,608	212	131	124
ALP (IU/L)	276	—	558	547	432	483
T-Bil (mg/dL)	2.3	—	11.4	20.8	17.0	20.8
CRE (mg/dL)	0.72	0.81	—	—	0.77	0.79
LDH (IU/L)	227	308	—	453	327	333
BUN (mg/dL)	7.5	5.1	—	8.8	9.8	11.4
γ-GTP (IU/L)	47	143	284	193	139	129

	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	中止 14日後
ALT (IU/L)	154	130	139	130	145	152
AST (IU/L)	122	129	123	110	120	116
ALP (IU/L)	—	447	460	434	450	477
T-Bil (mg/dL)	21.3	20.5	21.9	18.3	18.7	19.0
CRE (mg/dL)	0.88	0.90	0.85	0.86	0.90	0.96
LDH (IU/L)	—	332	327	283	294	295
BUN (mg/dL)	9.1	14.2	13.6	15.3	16.9	21.7
γ-GTP (IU/L)	—	100	114	94	94	90

	中止 17日後	中止 21日後	中止23日後 (1回目)	中止23日後 (2回目)	中止 24日後
ALT (IU/L)	157	159	162	133	179
AST (IU/L)	109	106	106	88	135
ALP (IU/L)	512	527	471	—	—
T-Bil (mg/dL)	20.1	21.2	20.4	11.4	19.6
CRE (mg/dL)	0.81	0.99	1.73	—	1.55
LDH (IU/L)	342	370	356	—	—
BUN (mg/dL)	22.2	22.9	38.9	—	38.2
γ-GTP (IU/L)	90	85	62	—	—

併用薬：サルポグレラート塩酸塩、ドネペジル塩酸塩、フルスルチアミン塩酸塩