

# 2

## 重要な副作用等に関する情報

平成26年3月25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します。

### 1 ケトプロフェン（テープ剤）

販売名（会社名）	モーラステープ20mg, 同L40mg（久光製薬）他
薬効分類等	鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤
効能又は効果	1. 下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 腰痛症（筋・筋膜性腰痛症, 変形性脊椎症, 椎間板症, 腰椎捻挫）, 変形性関節症, 肩関節周囲炎, 腱・腱鞘炎, 腱周囲炎, 上腕骨上顆炎（テニス肘等）, 筋肉痛, 外傷後の腫脹・疼痛 2. 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[禁忌] 妊娠後期の女性（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）

[妊婦，産婦，授乳婦等への投与] ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠後期の女性に使用した場合，胎児動脈管収縮が起きることがあるので，妊娠後期の女性には本剤を使用しないこと。  
妊婦（妊娠後期以外），産婦，授乳婦等に対する安全性は確立していないので，これらの患者に対しては，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。  
ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し，羊水過少症が起きたとの報告があるので，必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。

〈参考〉 直近約3年10ヶ月間（平成22年4月～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。

- ・胎児動脈管収縮関連：2例（うち死亡0例）
- ・羊水過少：1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917万人（平成24年10月～平成25年9月）  
販売開始：平成7年12月

## 2 パクリタキセル（非アルブミン懸濁型製剤）

販売名（会社名）	タキソール注射液30mg, 同注射液100mg（プリストル・マイヤーズ）
薬効分類等	抗腫瘍性植物成分製剤
効能又は効果	卵巣癌, 非小細胞肺癌, 乳癌, 胃癌, 子宮体癌, 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌, 再発又は遠隔転移を有する食道癌, 血管肉腫, 進行又は再発の子宮頸癌, 再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍）

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副作用)]	<p><b>腫瘍崩壊症候群</b>：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。</p> <p><b>白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）</b>：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、痙攣、頭痛、視覚障害、高血圧、意識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。</p>
-------------------	--

〈参 考〉 直近約3年11ヶ月間（平成22年4月～平成26年2月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

- ・腫瘍崩壊症候群：0例（うち死亡0例）
- ・白質脳症関連症例：5例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約1.3万人（平成25年）

販売開始：平成9年10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	肺癌第3期, 細胞タイプ 不明 (高血圧 / 胃 食道逆流性 疾患)	330mg 3コース	<p>可逆性後白質脳症症候群</p> <p>投与開始日 間質性肺炎の合併がありカルボプラチン+本剤による化学療法を3コース施行。</p> <p>(3コース終了日から)</p> <p>投与22日後 頭重感出現。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>投与31日後 腰椎穿刺施行。髄液性状は著変なし。</p> <p>投与38日後 右口角下垂軽減。</p> <p>投与39日後 脳MRI再検し, 異常信号の範囲は縮小。</p> <p>投与44日後 右口角下垂軽度, 残存するが退院。</p> <p>投与約6ヶ月後 脳MRIで, 異常信号はほぼ消失。</p> <p>投与約14ヶ月後 脳MRIで, 異常信号はほぼ消失。右口角下垂改善。</p>

### 臨床検査値

検査項目名 (単位)		投与 開始前	投与 21日後	投与 25日後	投与 30日後	投与 84日後
体温	(°C)	—	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	( $/\text{mm}^3$ )	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
$\gamma$ -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：カルボプラチン注

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	子宮癌, 卵巣癌 (なし)	270mg×1 1コース	<p>可逆性後白質脳症症候群</p> <p>子宮摘出, 両側附属器摘出。</p> <p>投与開始日 TC療法初回施行。</p> <p>投与10日後 退院。</p> <p>投与12日後 昼頃, 自宅でけいれんし, 家族とともに救急車で来院。来院後, 嘔吐あり。約2時間後, 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200/100 mmHg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, 可逆性後頭葉白質脳症(PRES)疑と連絡あり。降圧とけいれん予防, クモ膜下出血(SAH)へ移行することがあるため, SAHに準じた治療を行った。</p> <p>投与13日後 意識清明。嘔吐・けいれんなし。</p> <p>投与15日後 バルプロ酸ナトリウム内服。</p> <p>投与29日後 抱水クロラール坐剤終了。</p> <p>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。</p> <p>&lt;頭部MRI&gt;</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

臨床検査値

検査項目名(単位)		投与 2日前	投与 開始前	投与 5日後	投与 12日後	投与 15日後	投与 17日後
体温	(℃)	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 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	361	—	398	393	333	350
ヘモグロビン量	(g/dL)	11.4	—	12.3	12.2	10.5	10.7
白血球数	(/mm <sup>3</sup> )	4,700	—	3,900	4,900	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 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	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：カルボプラチン注

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	女 70代	乳癌 (骨転移/肝 転移)	90mg 週1回(月3 回)×23回	可逆性後白質脳症症候群 投与開始日 本剤(90mg/日)投与開始。 投与232日後 可逆性後部白質脳症(RPLS)発現。 本剤投与終了(総投与量:2,070mg)。 投与237日後 午後外出先で転倒する。その後右上肢の麻痺も出現し当院予 約外受診し入院となる。 入院後のBrain MRIにて左右後頭葉と左前頭葉に白質を中心 にDW2にてhigh intensityを認め、RPLSと診断。 抗脳浮腫として、エダラボン2V(60mg)/日静注(投与237 日後より14日間)。リハビリテーション実施。 エダラボン、リハビリテーションにてADLは改善する。 投与257日後 左右後頭葉病変は消失。 投与275日後 Brain MRIでは左前頭葉の左運動野の一部に所見はあるが、 改善している。	

臨床検査値

検査項目名(単位)	投与 開始前	投与 232日後	投与 246日後
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	—	323	327
ヘモグロビン (g/dL)	—	10.6	10.5
ヘマトクリット (%)	—	31.7	32.6
平均赤血球容積 (MCV) (fL)	—	98.1	99.7
平均赤血球色素量 (MCH) (pg)	—	32.8	32.1
平均赤血球色素濃度 (MCHC) (%)	—	33.4	32.2
白血球数 (/μL)	—	6,600	3,400
分節核球 (%)	—	67	48
リンパ球 (%)	—	28	33
単球 (%)	—	4	15
好酸球 (%)	—	—	1
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	—	20.7	19.2
AST (GOT) (IU/L)	—	57	45
ALT (GPT) (IU/L)	—	50	28
LDH (IU/L)	—	309	245
ALP (IU/L)	—	869	682
γ-GTP (IU/L)	—	820	582
コリンエステラーゼ (IU/L)	—	208	176
総ビリルビン (mg/dL)	—	0.91	0.93
BUN (mg/dL)	—	11.2	8.5
血中クレアチニン (mg/dL)	—	0.54	0.41
尿酸 (mg/dL)	—	4.3	—
総蛋白 (g/dL)	—	5.4	4.7
アルブミン (g/dL)	—	3.2	2.8
C-反応性蛋白 (mg/dL)	—	1.94	1.76
血糖値 (mg/dL)	—	107	87
Na (mEq/L)	—	144	146
K (mEq/L)	—	3.8	3.5
Cl (mEq/L)	—	107	108
Ca (mg/dL)	—	9	8.6

併用薬：ラニチジン塩酸塩、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、クロルフェニラミンマレイン酸塩

### 3 レベチラセタム

販売名（会社名）	イーケプラ錠250mg, 同錠500mg, 同ドライシロップ50%（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）》

[副作用  
(重大な副作用)]

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。

〈参 考〉

直近約3年5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。

・薬剤性過敏症症候群関連症例: 5例（うち死亡0例）

企業が推計したおおよその年間推定使用者数: 約7.6万人（平成25年）

販売開始: ①錠剤 平成22年9月

②ドライシロップ 平成25年8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 30代	てんかん (なし)	250mg 不明(1ヶ月 程度)	<p>多形滲出性紅斑 (DIHS疑いの重症薬疹)</p> <p>投与開始数週間後 背部に紅斑出現。 紅斑出現5日後 咽頭痛, 口内炎, 四肢に多形紅斑, 腹部にび慢性の紅斑が出現。</p> <p>紅斑出現12日後 38℃台の発熱出現。 紅斑出現13日後 血液データにて肝酵素の上昇を認め, 入院。急性肝炎, 急性腎炎発現。</p> <p>【入院時所見】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球結膜: 黄疸・充血なし, 貧血なし</li> <li>・腹部: 平坦, 軟, 肝脾を触知せず, 圧痛なし, 腸蠕動音聴取可, 血管雑音聴取できず</li> <li>・胸部・背部にび慢性の淡い紅斑あり</li> <li>・四肢に多形滲出性紅斑あり</li> </ul> <p>入院後 NSAIDsによる対症療法で症状, 検査データ改善せず。 入院4日目(投与 中止日) DIHSおよび薬剤熱・薬疹・薬剤性肝障害・薬剤性腎障害が疑われ, カルバマゼピン, 本剤内服中止とした。 胸腹部CT所見では, 両側腎腫大, 腎周囲炎症像がみられた。皮膚生検では, 表皮にリンパ球・好酸球を中心とした炎症細胞浸潤を認めた。 有害事象に対する処置: 補液, 安静</p> <p>入院15日目 退院。 多形滲出性紅斑, 急性肝炎, 急性腎炎: 回復</p>	

臨床検査値

		入院日	本剤中止日 (入院4日目)	本剤中止 22日後
AST	(IU/L)	150	223	21
ALT	(IU/L)	257	430	40
好酸球	( / μL)	—	1,125	703
HHV-6 IgG		—	40倍	160倍
BUN	(mg/dL)	8.2	24.7	18.1
Cr	(mg/dL)	0.68	1.4	1.09

併用薬: カルバマゼピン, フェニトイン



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 60代	てんかん (糖尿病)	1,000mg 36日間	<p>DIHS疑い カルバマゼピン400mgに加えて、本剤1,000mg/日を追加投与。</p> <p>投与開始33日目 薬疹発現。 投与開始36日目 皮膚症状・肝機能異常があったため薬疹と判断し、本剤を中止。プレドニゾロン15mg/日（6日間）と抗ヒスタミン剤を処方。 (投与中止日)</p> <p>中止6日後 薬疹の改善は認めず、脱水・発熱・腎機能障害も認めため入院。入院後、プレドニゾロン60mg/日投与（8日間）し、輸液（1,500mL）を行った。</p> <p>中止14日後 薬疹以外にも喉の痛み、腹部膨満感、下痢等の症状を認めたが、約1週間の治療でかなり回復。CRP正常化、腎機能も落ち着いた。紅斑は残存していたため、ステロイドを静注から内服40mgに切替た。 以後、ステロイド内服漸減。</p> <p>中止26日後 症状回復したためステロイドによる治療を中止。 中止29日後 けいれん発作のためフェノバルビタール80mg/日を処方。</p> <p>中止30日後 皮疹のため、フェノバルビタール中止。 中止31日後 カルバマゼピン400mg/日を処方。再び皮疹のためカルバマゼピン中止。</p>

臨床検査値

		投与開始日	投与開始36日目 (中止日)	中止6日後 (入院日)	中止9日後 (入院3日目)	中止28日後
AST	(IU/L)	29	66	37	50	15
ALT	(IU/L)	33	65	43	42	17
LDH	(IU/L)	194	371	473	450	279
γGT	(IU/L)	—	128	94	—	—
BUN	(mg/dL)	—	—	—	18.5	18.7
Cr	(mg/dL)	0.93	1.02	2.23	0.90	1.55
CRP		—	—	—	1.06	—
好酸球	( / μL)	—	—	—	2,835	—

併用被疑薬：カルバマゼピン

併用薬：ニフェジピン，オルメサルタン メドキシミル，ワルファリンカリウム，ロスバスタチンカルシウム，エソメプラゾールマグネシウム水和物，アログリプチン安息香酸塩