

# 3

## 重要な副作用等に関する情報

平成26年9月16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 イマチニブメシル酸塩

販売名（会社名）	グリベック錠100mg（ノバルティスファーマ）他
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	・慢性骨髄性白血病 ・KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍 ・フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ・FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群，慢性好酸球性白血病

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)]

**出血（脳出血，硬膜下出血）**：脳出血，硬膜下出血があらわれることがあるので，定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

**消化管出血，胃前庭部毛細血管拡張症（Gastric antral vascular ectasia：GAVE）**：消化管出血があらわれることがあるので，定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

なお，胃前庭部毛細血管拡張症による消化管出血では，明らかな下血や吐血等を認めずに，貧血が進行する場合もあるため留意すること。

〈参 考〉

直近約3年4ヶ月間（平成23年4月～平成26年7月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

胃前庭部毛細血管拡張症関連症例 3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8,500人（平成25年6月～平成26年5月）

販売開始：平成17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 30代	フィラデル フィア (Ph) 陽性急性混 合型白血病 (うつ病)	600mg 49日間	<p>胃前庭部毛細血管拡張症 (GAVE)</p> <p>不 明 うつ病で通院中の患者がPh陽性急性混合型白血病を発症。</p> <p>投与開始7日前 寛解導入療法を開始。 投与開始日 本剤600mg/日の併用投与開始。 投与49日目 心窩部痛, 貧血の増悪あり, 上部消化管内視鏡検査にて (投与中止日) GAVEの所見, 同部からのびまん性の漏出性出血を認めた。 アルゴンプラズマ凝固法 (APC) にて止血。 本剤含む経口薬を中止し, 絶食。</p> <p>中止2日後 流動食から経口投与開始。 中止8日後 内視鏡にて, びまん性の毛細血管拡張の所見が残存していた が, 出血なし。 中止17日後 大量メトトレキサート+シタラビンによる地固め療法施行。 GAVEの増悪認めず。 中止38日後 本剤からダサチニブ140mg/日へ投与変更。28日間投与。 内視鏡でGAVEの所見消失。 中止65日後 ダサチニブ変更後の出血及びGAVEの再発なし。</p>																								
<b>臨床検査値</b>																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>投与開始12日前</th> <th>投与46日目</th> <th>投与49日目 (投与中止日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>赤血球数 (x10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)</td> <td>151</td> <td>206</td> <td>137</td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン (g/dL)</td> <td>5.0</td> <td>6.9</td> <td>4.9</td> </tr> <tr> <td>ヘマトクリット値 (%)</td> <td>15.6</td> <td>21.4</td> <td>14.0</td> </tr> <tr> <td>白血球数 (/mm<sup>3</sup>)</td> <td>61,400</td> <td>2,200</td> <td>1,800</td> </tr> <tr> <td>血小板数 (x10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)</td> <td>11.9</td> <td>9.8</td> <td>5.6</td> </tr> </tbody> </table>					検査項目	投与開始12日前	投与46日目	投与49日目 (投与中止日)	赤血球数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	151	206	137	ヘモグロビン (g/dL)	5.0	6.9	4.9	ヘマトクリット値 (%)	15.6	21.4	14.0	白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	61,400	2,200	1,800	血小板数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	11.9	9.8	5.6
検査項目	投与開始12日前	投与46日目	投与49日目 (投与中止日)																									
赤血球数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	151	206	137																									
ヘモグロビン (g/dL)	5.0	6.9	4.9																									
ヘマトクリット値 (%)	15.6	21.4	14.0																									
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	61,400	2,200	1,800																									
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	11.9	9.8	5.6																									
併用薬: アロプリノール, 塩酸セルトラリン, プレドニゾロン, イトラコナゾール, スルファメトキサゾール・トリメトプリム, ビンクリスチン硫酸塩, ラベプラゾールナトリウム																												

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	慢性骨髄性白血 病 (高血圧)	400mg 1,626日間 ↓ 600mg 154日間 ↓ (6日間 投与なし) ↓ 300mg 22日間 ↓ 400mg 1,792日間	びまん性胃前庭部毛細血管拡張症 (DAVE)	<p>投与開始日 本剤400mg/日投与開始。 投与1,317日目 CT所見：特に異常なし。 投与1,401日目 腹部エコー：脾臓正常。 投与1,415日目 ヘモグロビン値の低下及び便潜血陽性を認め、上部消化管ファイバースコープ (GIF) を施行。所見は胃炎のみ。鉄剤200mg/日投与開始。 投与1,479日目 鉄剤100mg/日に減量。 投与1,626日目 PCR (ポリメラーゼ連鎖反応法) にて、白血病細胞残存の為、本剤600mg/日に増量。 投与1,773日目 ヘモグロビン値の低下を認め、GIFにてDAVEが疑われ、乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム液60mL/日、アルギン酸ナトリウム60mL/日、レバミピド錠300mg/日投与開始。 投与1,779日目 (投与中止日) 更にヘモグロビン値が低下 (Hb：5.3g/dL)。本剤投与中止。 中止翌日 GIF施行。胃内に少量のコアグラ (血液凝固) があり、DAVEからの出血と判断し、焼灼止血を施行。乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム液80mL/日及びアルギン酸ナトリウム80mL/日に増量。オメプラゾール20mg/日投与開始。 中止7日後 (再投与開始日) 本剤300mg/日で投与再開。 再投与23日目 本剤400mg/日に増量。 再投与36日目 鉄剤200mg/日に増量。 再投与64日目 オメプラゾールからラニチジン300mg/日へ変更。 再投与113日目 GIF施行。胃炎の所見のみのため、アルギン酸ナトリウム投与中止。 再投与134日目 乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム液投与中止。 再投与876日目 ラニチジンからランソプラゾール30mg/日へ変更。 再投与1,495日目 その後、ランソプラゾールは、投与中断と減量を経て投与中止。 再投与1,814日目 (再投与中止日) 再度、ヘモグロビン値が低下傾向となり、本剤投与中止。 再投与中止翌日 本剤よりニロチニブ800mg/日へ変更。 再投与中止57日後 ヘモグロビン値の低下が軽快。</p>		
<b>臨床検査値</b>							
検査項目	投与開始日	投与 1,415日目	投与 1,773日目	投与 1,779日目 (投与中止日)	再投与 113日目	再投与 1,815日目 (再投与中止翌日)	再投与中止 57日後
赤血球数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	366	281	230	178	426	282	430
ヘモグロビン (g/dL)	12.4	8.1	6.9	5.3	12.5	8.7	12.2
ヘマトクリット値 (%)	36.0	25.8	22.1	16.8	38.1	27.4	37.6
併用薬：耐性乳酸菌製剤, アムロジピンベシル酸塩							

## 2 プレガバリン

販売名（会社名）	リリカカプセル25mg, 同カプセル75mg, 同カプセル150mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の中枢神経系用薬
効能又は効果	神経障害性疼痛, 線維筋痛症に伴う疼痛

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)] 劇症肝炎, 肝機能障害：劇症肝炎, AST (GOT), ALT (GPT) 上昇等を伴う肝機能障害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4ヶ月間（平成23年4月～平成26年7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 1例（うち死亡1例）

肝機能障害関連症例\* 7例（うち死亡0例）

※：AST 500U/L 以上, ALT 500U/L 以上, 総ビリルビン10mg/dL 以上のいずれかに該当する症例

企業が推計したおおよその推定使用者数：約197万人（平成25年3月～平成26年2月）

販売開始：平成22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 70代	ヘルペス後 神経痛 (肝嚢胞)	150 mg 14日間 ↓ 75 mg 7日間	劇症肝炎 投与19日前 投与15日前 投与5日前 投与開始日 投与15日目 投与19日目 投与22日目 (投与中止日)  中止1日後 中止6日後 中止8日後  中止11日後 中止14日後 中止26日後 中止30日後	<p>帯状疱疹に対してロキソプロフェンナトリウム水和物、ファミシクロビル、メコバラミンの投与を開始した。</p> <p>ファミシクロビルの投与を終了した。</p> <p>めまいを訴えたため、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物を投与したが、服用後に体調が悪くなったため、自己中断した。</p> <p>ヘルペス後神経痛（帯状疱疹後疼痛）に対して本剤150mg/日の投与を開始した。</p> <p>疼痛が軽減したため、本剤を75mg/日に減量した。</p> <p>全身倦怠感を訴えた。</p> <p>食欲低下、浮腫を主訴に受診し、即日入院となった。採血でAST、ALT、ALP、<math>\gamma</math>-GTP、総ビリルビンの著明な上昇とプロトロンビン活性の低下が認められ、CT上で門脈周囲炎症像が認められた。急性肝炎重症型と診断し、内服薬をすべて中止した。メナテトレノン、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物配合剤注射液の投与を開始した。</p> <p>肝生検を施行し、薬物性肝障害を認めた。</p> <p>Ⅱ度の脳症が出現し、亜急性劇症肝炎と診断した。翌日から中心静脈栄養を開始した。</p> <p>CT上で肝萎縮、腹水貯留を認めた。</p> <p>DLST検査で本剤およびロキソプロフェンナトリウム水和物が陽性であった。</p> <p>肝性脳症改善アミノ酸注射液、スピロラクトン、ステロイドの投与を開始した。</p> <p>DLST検査でファミシクロビルおよびセフカベンピボキシル塩酸塩水和物が陰性であった。</p> <p>フロセミドを追加した。肺炎が疑われたため、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムを投与した。</p> <p>昏睡となり、劇症肝炎により死亡した。</p>

臨床検査値

	投与約4ヵ月前	投与22日目 (投与中止日)	中止3日後	中止6日後	中止14日後	中止28日後
AST (IU/L)	22	2,340	680	341	97	42
ALT (IU/L)	20	1,655	791	461	110	31
ALP (IU/L)	269	1,014	873	851	620	322
LDH (IU/L)	156	692	278	285	230	336
$\gamma$ -GTP (IU/L)	30	313	263	230	77	40
T-Bil (mg/dL)	0.6	7.0	12.5	18.6	19.1	24.8
アンモニア ( $\mu$ g/dL)	—	—	—	100	—	—
総蛋白 (g/dL)	7.4	6.5	5.7	6.1	5.0	4.3
PT (秒)	—	18.2	20.7	20.6	28.4	33.8
PT (%)	—	44	—	37	—	—

併用被疑薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、ファミシクロビル  
併用薬：メコバラミン、ファモチジン、エカベトナトリウム水和物、セフカベンピボキシル塩酸塩水和物