

ネイリン[®]カプセル100mg の注意を要する副作用とその対策 —肝機能障害—

市販後において、本剤投与により肝機能障害を発現することが報告されていますので、以下の項目に注意してください。

- 本剤の投与にあたっては、肝障害又はその既往歴の有無を確認し、肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。
- 異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 患者又は家族に対して、肝機能障害の症状（からだがだるい、白目が黄色くなる、吐き気、嘔吐、食欲不振、皮膚が黄色くなる、かゆみ、尿の色が濃くなる）が発現した場合には、速やかに主治医もしくは治療を受けている病院等に連絡するよう指導してください。

監修：虎の門病院附属健康管理センター 顧問
虎の門病院 肝臓内科
荒瀬 康司 先生

1. 発現状況

<治験時における発現状況>

国内第Ⅲ相臨床試験¹⁾において、安全性解析対象症例101例のうち肝機能検査値異常が17例に認められました。その内訳は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、 γ -GTP) 増加16例、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、ALT) 増加9例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST) 増加8例、アルカリホスファターゼ (以下、ALP) 増加2例でした。

厚生省の「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に基づいて重篤度を判定したところ、表1のとおり、いずれもグレード2以下でした。転帰については、全症例回復していました。

1) Watanabe S, et al.: J. Dermatol. 2018; 45: 1151-1159. (本試験は佐藤製薬株式会社の資金提供により行われた。著者に佐藤製薬株式会社の社員2名を含む。)

表1. 国内第Ⅲ相臨床試験における肝機能検査値異常症例の結果²⁾

	ALT増加	AST増加	γ -GTP増加	ALP増加
症例数	9例	8例	16例	2例
グレード1*以下	6例	7例	16例	2例
グレード2	3例	1例	—	—
発現時期**	7.6~8.7週	7.6~9.6週	5.5~7.6週	7.9~8.4週
(中央値)	(8.0週)	(8.4週)	(6.0週)	(8.1週)

2) 常深祐一郎ほか: 臨床医薬; 2018; 34: 839-846より改変 (本論文の作成及び投稿に関する費用は佐藤製薬株式会社が負担した。著者に佐藤製薬株式会社の社員1名を含む。)

*グレード: 厚生省の「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (厚生省薬務局安全課長通知平成4年6月29日)」より肝機能関連検査値のみを抜粋

	グレード1	グレード2	グレード3
AST (GOT) 又は ALT (GPT) (U)	1.25×N以上2.5×N未満 又は50以上100未満	2.5×N以上12×N未満 又は100以上500未満	12×N以上 又は500以上
ALP	1.25×N以上2.5×N未満	2.5×N以上5×N未満	5×N以上
γ -GTP	1.5×N以上	—	—

N: 施設ごとの正常値上限

グレード1: 軽微な副作用と考えられるもの。

グレード2: 重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でもないもの。

グレード3: 重篤な副作用と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの。

**発現時期: 25パーセンタイル~75パーセンタイル

<発売開始後における発現状況>

発売（2018年7月）から2021年6月30日までに報告された本剤との因果関係が否定できない肝機能関連の副作用のうち、非重篤な症例は1174例2009件、重篤な症例は85例118件でした。重篤な症例の内訳は、肝機能異常36件、肝障害21件、AST増加13件、ALT増加13件、 γ -GTP増加12件、胆石症4件、急性肝炎3件、急性胆嚢炎3件、薬物性肝障害3件、胆嚢腫大2件、血中ALP増加2件、血中乳酸脱水素酵素増加2件、黄疸、胆管炎、胆嚢炎、胆嚢胆管炎各1件でした。

この重篤な肝機能関連副作用85例の患者背景、発現時期、グレード分類などを以下にまとめました。

<患者背景>

性別、年代、合併症有無別の発現状況は図1・2に示すとおりでした。年代別で見ると、60歳代で31例、70歳代が16例、50歳代が15例、40歳代が10例などでした。合併症ありの46例のうち、多かった疾患は、高血圧18例、高脂血症10例、糖尿病7例（症状の重複あり）などでした。

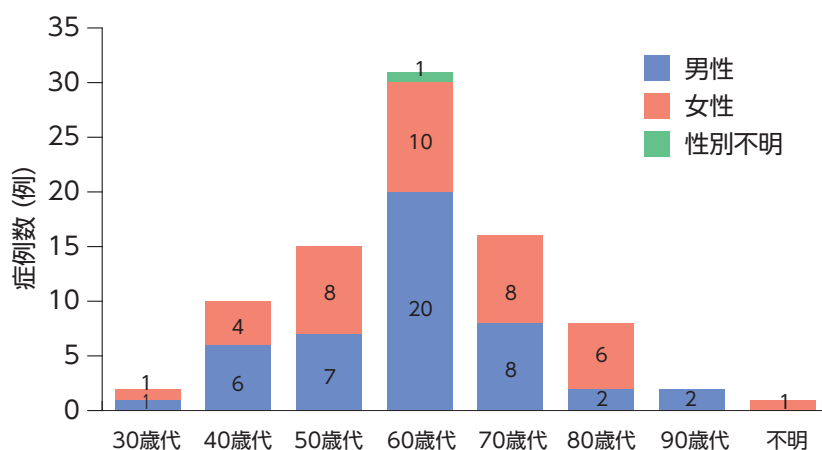


図1. 性別および年代別発現状況

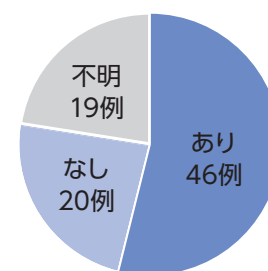


図2. 合併症有無別発現状況

<発現時期>

85例のうち本剤投与開始日および副作用発現日が判明している77例において、投与開始から発現までの日数を図3に示しました。本剤投与開始から発現までの日数は43～56日（6週を超えて8週以下）が24例、29～42日（4週を超えて6週以下）が19例でした。

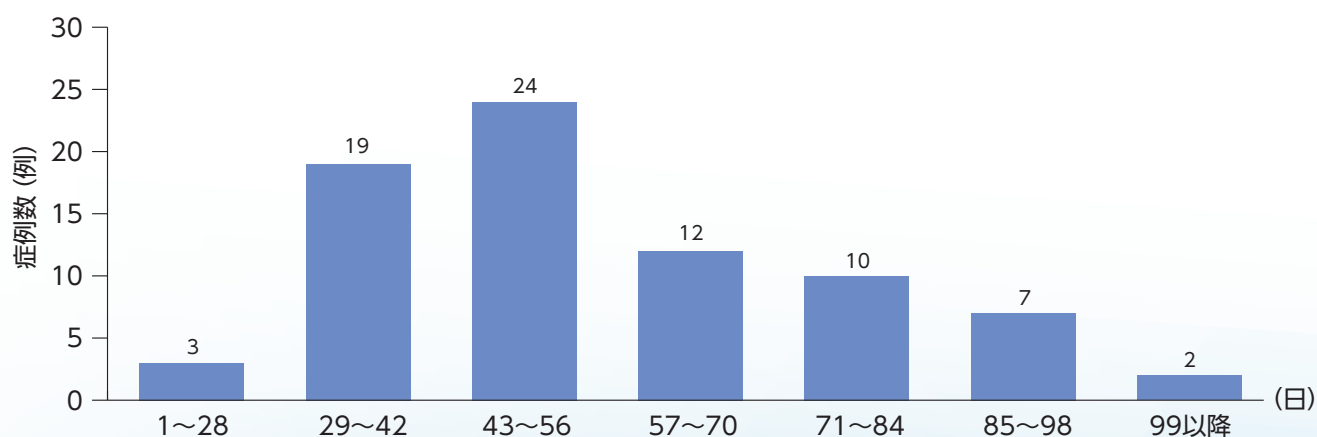


図3. 投与開始から副作用発現までの日数

<グレード分類>

85例のうちAST、ALT、ALPの数値が判明している75例において、グレード分類*をしたところ、図4に示すようにグレード3が48例、グレード2が20例、グレード1が7例でした。

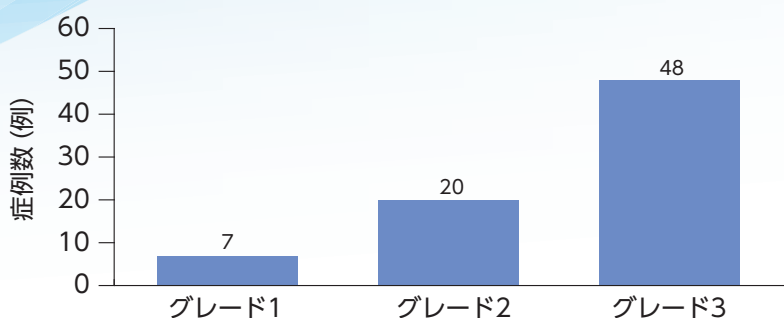


図4. グレード分類別発現状況

*グレード分類：厚生省の「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（厚生省薬務局安全課長通知平成4年6月29日）」肝機能関連検査値を一部改変

	グレード1	グレード2	グレード3
AST又はALT (U)	50以上100未満	100以上500未満	500以上
ALP	1.25×N以上2.5×N未満	2.5×N以上5×N未満	5×N以上

N：施設ごとの正常値上限。正常値が不明の場合、国内第Ⅲ相臨床試験における正常値上限325と仮定して算出した。

<処置・治療>

本剤12週間投与終了後に副作用が発現した7例及び本剤の投与状況が不明な4例を除く74例において、副作用発現後の本剤の投与はいずれも中止でした。

副作用発現後の治療については、85例のうち「入院や薬剤の治療あり」50例、「本剤中止のみで治療なし」18例、「不明」17例でした。治療ありの内容としては、ウルソデオキシコール酸投与、ステロイド投与、グリチルリチン製剤投与、胆嚢摘出などでした。

<転帰>

85例のうち、回復29例、軽快33例、不明22例、死亡1例（本剤との因果関係が不明な腸管壊死による死亡）でした。

回復・軽快を示した62例のうち、副作用発現日および回復・軽快日が判明している41例について、副作用発現から回復・軽快までに要した日数を図5に示しました。転帰が回復・軽快に至るまでに要した日数は29～56日（4週を超えて8週以下）が17例、1～28日（4週以下）が12例、57～84日（8週を超えて12週以下）が11例などでした。

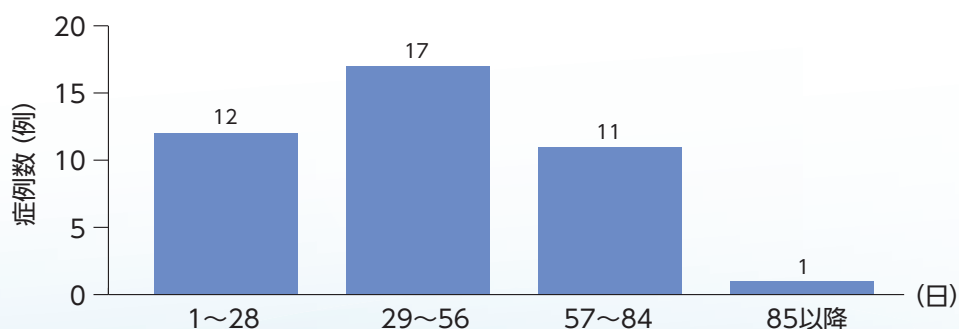


図5. 副作用発現から回復・軽快までに要した日数

2. 症例概要

市販後に報告され、投与中止後の検査値が判明している肝機能障害症例2症例を紹介します。

No.	性別	年齢	事象名	投与開始から発現までの日数	本剤投与	転帰	合併症	併用薬																																																		
1	女性	70歳代	肝障害	71 (中断期間あり)	中止	軽快	足部白癬、高血圧、膝関節痛、白内障	アムロジピンベシル酸塩、エペリゾン塩酸塩、レバミピド、ピレノキシシン点眼																																																		
<p>経過</p> <p>両足趾の爪白癬に対し、本剤開始。 本剤開始17日後、全身倦怠感と軽度関節痛が出現したため、自己判断で約10日間内服中断したが、内服再開。再開後同様の症状は出現しなかった。また、その後感冒に罹患し、再度1週間内服中断した。 本剤開始71日後（計約8週間内服）、肝機能検査実施、極めて高値であった。 本剤開始72日後、内服中止し、可能な範囲の安静で経過観察。 本剤中止61日後、γ-GTPはやや高値ながら、AST、ALT、ALPは正常値となった。</p>																																																										
<p>検査値の推移</p> <table border="1"> <caption>検査値の推移 (IU/L)</caption> <thead> <tr> <th>本剤投与開始からの日数</th> <th>AST (GOT)</th> <th>ALT (GPT)</th> <th>ALP</th> <th>γ-GTP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>28</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>56</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>71</td><td>400</td><td>800</td><td>1100</td><td>2100</td></tr> <tr><td>84</td><td>200</td><td>400</td><td>700</td><td>1900</td></tr> <tr><td>112</td><td>100</td><td>200</td><td>400</td><td>1000</td></tr> <tr><td>140</td><td>100</td><td>100</td><td>300</td><td>500</td></tr> <tr><td>168</td><td>100</td><td>100</td><td>200</td><td>200</td></tr> <tr><td>196</td><td>100</td><td>100</td><td>200</td><td>200</td></tr> </tbody> </table>									本剤投与開始からの日数	AST (GOT)	ALT (GPT)	ALP	γ -GTP	0	0	0	0	0	28	0	0	0	0	56	0	0	0	0	71	400	800	1100	2100	84	200	400	700	1900	112	100	200	400	1000	140	100	100	300	500	168	100	100	200	200	196	100	100	200	200
本剤投与開始からの日数	AST (GOT)	ALT (GPT)	ALP	γ -GTP																																																						
0	0	0	0	0																																																						
28	0	0	0	0																																																						
56	0	0	0	0																																																						
71	400	800	1100	2100																																																						
84	200	400	700	1900																																																						
112	100	200	400	1000																																																						
140	100	100	300	500																																																						
168	100	100	200	200																																																						
196	100	100	200	200																																																						

No.	性別	年齢	事象名	投与開始から発現までの日数	本剤投与	転帰	合併症	併用薬																																													
2	女性	60歳代	肝機能障害	32	中止	回復	なし	なし																																													
<p>経過</p> <p>足爪白癬に対し、本剤28日分処方。 本剤開始32日後、血液検査施行。肝機能の異常が出たため、本剤の服用を中止するよう指示。 本剤中止10日後、再度血液検査施行。肝機能が更に悪化したため、近医肝専門医を受診。 本剤中止20日後、特別な処置は実施せず、回復しつつある。 本剤中止76日後、肝機能の回復がみられた。</p>																																																					
<p>検査値の推移</p> <table border="1"> <caption>検査値の推移 (IU/L)</caption> <thead> <tr> <th>本剤投与開始からの日数</th> <th>AST (GOT)</th> <th>ALT (GPT)</th> <th>γ-GTP</th> <th>LDH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>14</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>28</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>42</td><td>1800</td><td>2100</td><td>800</td><td>1100</td></tr> <tr><td>56</td><td>1200</td><td>1700</td><td>700</td><td>600</td></tr> <tr><td>70</td><td>400</td><td>400</td><td>400</td><td>200</td></tr> <tr><td>84</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr><td>98</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td></tr> </tbody> </table>									本剤投与開始からの日数	AST (GOT)	ALT (GPT)	γ -GTP	LDH	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	28	0	0	0	0	42	1800	2100	800	1100	56	1200	1700	700	600	70	400	400	400	200	84	100	100	100	100	98	100	100	100	100
本剤投与開始からの日数	AST (GOT)	ALT (GPT)	γ -GTP	LDH																																																	
0	0	0	0	0																																																	
14	0	0	0	0																																																	
28	0	0	0	0																																																	
42	1800	2100	800	1100																																																	
56	1200	1700	700	600																																																	
70	400	400	400	200																																																	
84	100	100	100	100																																																	
98	100	100	100	100																																																	

3. Q & A

Q1 肝機能検査（血液検査）はいつ実施したらいいですか？

A1 国内第Ⅲ相臨床試験の結果では、本剤による肝機能検査値異常は本剤投与開始6～8週後に多く（P2. 表1参照）、発売後の報告では、肝機能検査値異常や肝機能障害の発現時期は本剤投与開始4週以降に多く報告されています（P3. 図3参照）。これらの情報を参考にした上で、患者の状態を十分観察し、適切な実施時期をご検討ください。

Q2 肝障害を有する患者では投与してもいいですか？

A2 肝障害を有する患者へ本剤を投与する際は、より患者の状態を十分観察し、肝機能検査の実施頻度などをご検討ください。本剤では、臨床試験において肝機能検査値異常が認められていること、および日本人肝機能障害者並びに健康成人を対象とした薬物動態試験の結果より、中等度肝機能障害者（Child-Pugh分類Grade B）の本剤単回投与時の薬物動態は、健康成人に比べ血漿中ラブコナゾールの消失が緩徐となったこと³⁾から、反復投与に際しては個々の患者ごとに本剤投与の是非を検討する必要があります。

3) 内田英二ほか：臨床医薬；2018；34：605-619（本試験は佐藤製薬株式会社及び株式会社セレンファーマの資金提供により行われた。著者に佐藤製薬株式会社及び株式会社セレンファーマの社員各1名を含む。）

Q3 肝機能検査（血液検査）で肝機能検査値が上昇していたら、どうすればいいですか？

A3 患者の年齢・合併症などを考慮し、本剤の投与中止・適切な処置を検討してください。

・本剤投与前の肝機能が正常な患者においては、グレード2以上の肝機能障害が認められた場合、投与を中止してください。グレード1の肝機能障害が認められたが、本剤の投与を継続する場合には、急激に肝機能が悪化することもあるため、肝機能検査の実施間隔を短くするなど患者の観察を十分に行ってください。

図6に投与前の肝機能が正常な患者での肝機能検査結果による投与検討フローを示しましたので、参考にしてください。

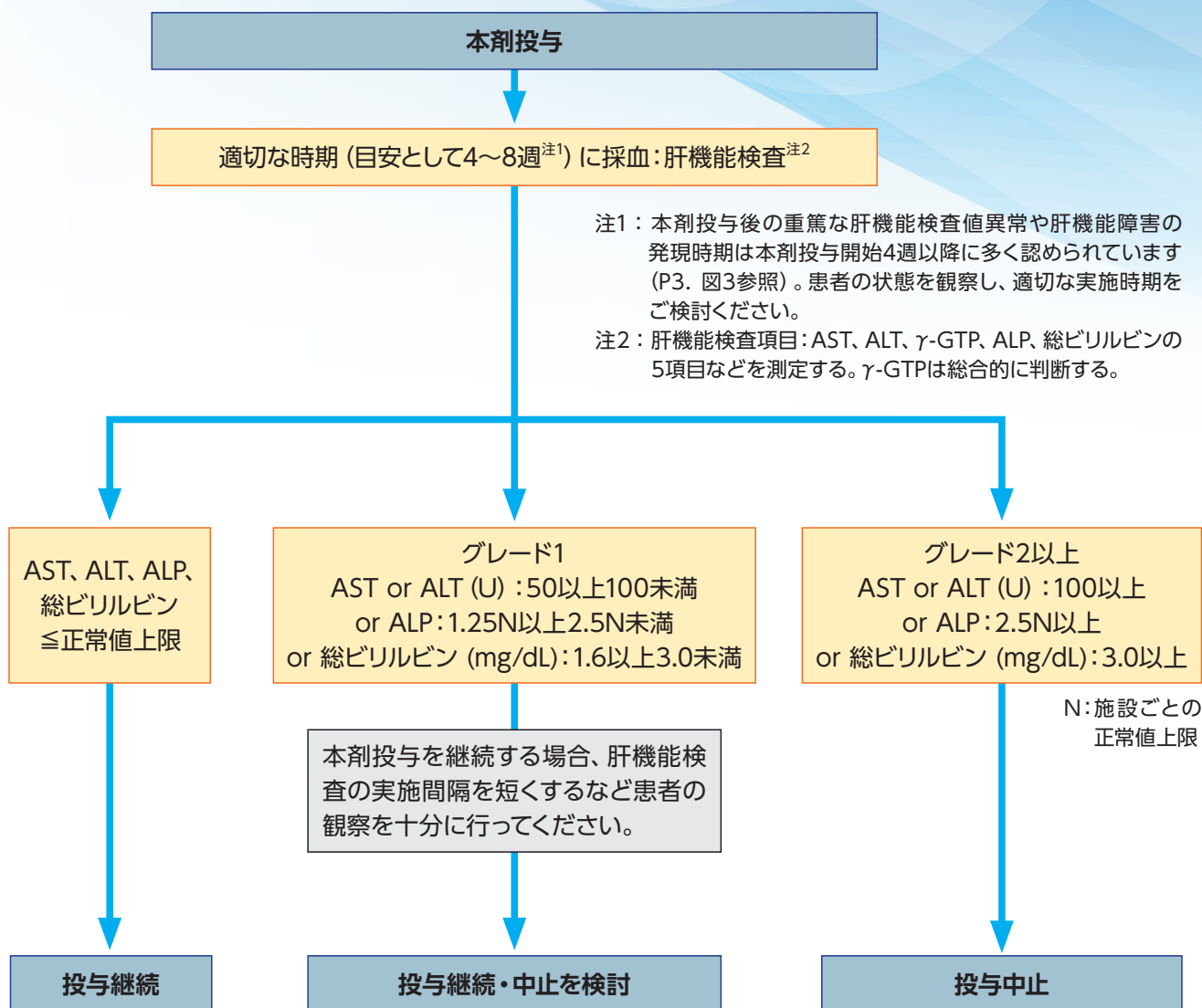


図6. 投与前の肝機能が正常な患者への投与検討フロー

- ・ 本剤投与前から肝障害を有する患者においては、本剤投与により肝機能の悪化が認められた場合、肝障害の悪化の程度・重症度を考慮し、投与中止を検討してください。
- ・ 治療内容としては、肝機能悪化要因の排除 (禁酒等)、安静臥床での経過観察や薬物療法 (ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン製剤等) を検討いただくとともに、肝臓専門医との連携を図ることも考慮してください。

参考) 厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害



製造販売元

佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号