

## ゾフルーザによる出血の副作用追記 特にワルファリンと併用は注意

抗インフルエンザ薬のバロキサビルマルボキシル(ゾフルーザ)の重要な基本的注意に、出血に関する注意事項「(1) 血便、鼻出血、血尿等があらわれた場合には医師に連絡すること。(2) 投与数日後にもあらわれることがあること。」が追加になりました。また、ゾフルーザの重大な副作用に「出血」が追加されました。(ゾフルーザは半減期が、およそ 100 時間)

【薬品名】ゾフルーザ錠 10mg/ゾフルーザ錠 20mg

【改訂年月】2019年3月改訂(第5版, 薬生安通知に基づく使用上の注意の項の改訂)

【一般名】バロキサビル マルボキシル製剤

【併用注意】項目を追加:ワルファリン

【重大な副作用】以下の下線部を追加

2) 出血(頻度不明):血便, 鼻出血, 血尿等の出血があらわれることがあるので, このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

症例)

80歳代前半、女性。体重 47kg、身長 150cm。基礎疾患は心不全、アルツハイマー型認知症など。ワルファリン 1mg、葉酸 5mg、ランソプラゾール 10mg を服用中。

発熱翌日、往診でインフルエンザ A の診断、ゾフルーザ 40mg を服用。

服用 1 日後: 食事摂取困難のため補液 1000mL、アセトアミノフェン錠 200mg/発熱時、ミノサイクリン 100mg を 1 日 2 回で開始。

服用 2 日後: 解熱、回復。服用 6 日後: 淡血性尿を確認。

服用 8 日後: 血尿が徐々に悪化、ワルファリン中止。

服用 9 日後: 病院に救急搬送。PT=83.8 秒、**INR=8.06**、APTT=88.3 秒、尿沈渣赤血球 $\geq$ 100/HF。血清アルブミン値 2.5g/dL と低値。肝機能、腎機能には問題なし。ミノサイクリン中止。ビタミン K<sub>1</sub>10mg $\times$ 2 を静脈内投与。

服用 10 日後: PT、INR、APTT 測定不能。血清フィブリノーゲン 486mg/dL。ビタミン K<sub>1</sub>10mg $\times$ 2 を静脈内投与したが無効、ビタミン K 依存性凝固因子以外の障害を懸念し、新鮮凍結血漿 5 単位を投与。

服用 11 日後: INR=1.13、APTT=34.8 秒、と回復。

新鮮凍結血漿投与前の凝固因子活性は、ATⅢ=75%、第 V 因子=100%、第 X 因子=37%、第 XⅢ因子=86%で、第 X 因子の活性だけが顕著に低下していた。(当院の症例ではありません)

第 X 因子活性の大幅な低下の原因として、低アルブミン値から推定される栄養状態の不良、食事摂取困難、ミノサイクリン内服などの影響は否定できないが、ゾフルーザを投与した絶食ラットで PT 延長(ビタミン K 投与例は PT 延長なし)が確認されていることから、ワルファリンとゾフルーザの相互作用が最も疑わしい。本症例が示すように、ヒトの場合はビタミン K<sub>1</sub> を合計 40mg も投与して無効だったことから、Xa 阻害剤服用者も含めた抗凝固剤の服用者に対して、ゾフルーザを服用した場合の出血傾向増大への警戒が必要でしょう。

より安全な医療をみんなで行っていきましょう!!