

2

重要な副作用等に関する情報

平成27年6月2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 クリゾチニブ

販売名（会社名）	ザーコリカプセル200mg, 同カプセル250mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 心不全:心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約2年11ヶ月間（販売開始～平成27年3月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

心不全関連症例 6例（うち死亡0例）

企業が推計したおよその推定使用患者数：1,000人*（平成26年2月～平成27年2月）

※上記期間における推定新規使用患者数

販売開始：平成24年5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 60代	非小細胞肺癌 (骨転移, リンパ節転移)	500mg 12日間 ↓ 中止 ↓ 400mg 29日間 ↓ 250mg 継続中	<p>心不全 非小細胞肺癌に対する前治療： 一次治療：ビノレルビン酒石酸塩, シスプラチン 二次治療：ペメトレキセドナトリウム水和物 非小細胞肺癌に対する手術歴・放射線治療歴：骨放射線療法 転移部位：骨, リンパ節 本剤服用開始時のECOG PS：1</p> <p>投与開始日 非小細胞肺癌に対する3回目の治療として, 本剤500mg/日の投与を開始した。</p> <p>投与7日目 洞性徐脈(グレード1)が発現した(投与再開204日目に回復)。 投与12日目 血圧：79/42mmHgと低下し, 両側胸水, 肺うっ血, 下肢浮腫症状が出現した。QTc:0.454と軽度延長し, BNP:0.3084ng/mLと上昇し, 心不全と診断された。本剤の投与を中止した。 (投与中止日)</p> <p>年月日不明 中止11日後 その後, 心不全改善し, 上記所見改善した。 (投与再開日) 心不全回復と判断した。本剤を400mg/日にて再開した。 本剤の再開後, BNPが再上昇した。 投与再開12日目 患者は退院した。 投与再開30日目 本剤を250mg/日に減量した。 その後, BNPの減少を認めた。</p>

臨床検査値

	本剤投与 開始日	投与12日目 (投与中止日)	中止2日後	中止4日後	中止9日後	投与再開 2日目
WBC (cells/mm ³)	2,300	5,000	2,300	2,800	2,000	2,100
Na (mEq/L)	142	136	139	138	140	142
K (mEq/L)	4.6	4.5	4.5	4.3	4.5	5.0
Cl (mEq/L)	105	100	104	101	104	105
CRP (mg/dL)	0.42	1.43	1.65	1.15	0.24	0.09
BNP (ng/mL)	—	0.3084	0.0836	0.0322	0.0218	—
BUN (mg/dL)	18.4	14.2	9.6	8.2	11.1	10.5
Cre (mg/dL)	0.55	0.76	0.69	0.59	0.58	0.66
QTc	—	0.454	—	—	—	—
血圧 (mmHg)	—	79/42	—	—	—	—

併用薬：デノスマブ（遺伝子組換え）、沈降炭酸カルシウム、フェンタニルクエン酸塩、セレコキシブ、ランソプラゾール、テプレノン、ゾルピデム酒石酸塩、アルプラゾラム、メトクロプラミド、センノシド、酸化マグネシウム、ピコスルファートナトリウム水和物、セフジトレンピボキシル、ラノコナゾール、ピサコジル

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 40代	非小細胞肺癌 (癌性リンパ管 症, 骨転移, 肺転移, 中枢 神経系転移, 子宮平滑筋 腫, 頭痛, 末 梢性ニューロ パチー, 不安 障害, 不眠症)	500mg 28日間	<p>肺水腫 非小細胞肺癌に対する前治療：シスプラチン, ペメトレキセドナトリウム水和物 非小細胞肺癌に対する手術歴・放射線治療歴：脳放射線療法 転移部位：骨, 肺, 中枢神経系 本剤服用開始時のECOG PS：0</p> <p>投与開始日 ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行, 再発の非小細胞肺癌に対して, 2次目の治療として本剤500mg/日の投与を開始した。</p> <p>投与6日目 洞性徐脈(グレード1)が発現した。</p> <p>投与9日目 洞性徐脈が回復した。</p> <p>投与23日目 患者は下肢の浮腫と体重増加を自覚した。</p> <p>投与24日目 胸部CT上, 原発巣の縮小を認めた。ステロイド内服は中止した。</p> <p>投与28日目 (投与中止日) 労作時の息切れと下肢浮腫の増悪あり, 外来受診した。低酸素症とレントゲン上心拡大と肺門部を中心としたすりガラス陰影の悪化を認めた。CT上は下葉中心のすりガラス陰影と小葉間隔壁肥厚を認め, 同日入院となった(入院時体重53kg)。CT上, すりガラス陰影を認めるものの, 咳嗽はなく, KL-6も正常であった。全身性の浮腫と軽度の心嚢液貯留, BNP上昇を認めたため, 肺うっ血による肺水腫と考えた。同日より本剤を中止し, フロセミド, 低用量ドパミンなどによる利尿を中心とした治療を行った。</p> <p>中止3日後 CT上, すりガラス陰影は改善し, 原発巣やリンパ節転移も縮小した。</p> <p>中止4日後 体重は47kgまで減少し, 全身性の浮腫や低酸素症も改善した。</p> <p>中止13日後 低酸素症や全身の浮腫はほぼ消失した。CT上のすりガラス陰影は残存していたため, さらなる利尿目的にカルペリチドを使用した。内服利尿剤は継続投与した。ドパミン塩酸塩注射を投与した(中止15日後まで)。</p> <p>中止20日後 CT上, すりガラス陰影の明らかな増悪は認めなかった。</p> <p>中止24日後 患者は退院した。</p> <p>中止36日後 肺水腫によると思われるすりガラス陰影はさらに改善した。</p> <p>中止50日後 肺水腫は軽快した。</p> <p>中止64日後 すりガラス陰影はほぼ消失した。原発巣の軽度の増大傾向を認めた。</p>

臨床検査値

	本剤投与 2日前	投与7日目	投与9日目	投与28日目 (投与中止日)	中止50日後
WBC (cells/mm ³)	7,170	8,350	7,470	6,720	3,720
Eos (%)	3.2	3.0	3.2	1.0	5.4
Neu (%)	57.0	63.1	61.3	73.5	55.6
Lym (%)	33.8	29.1	29.9	21.0	32.8
Mono (%)	5.4	4.8	5.5	4.5	5.4
BUN (mg/dL)	15.2	18.9	18.9	16.8	17.0
Cre (mg/dL)	0.65	0.79	0.72	0.71	0.76

併用薬：塩酸セルトラリン, ラベプラゾールナトリウム, 沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム, デキサメタゾン, メコバラミン, ヒドロキシジン塩酸塩, ゾピクロン, プレガバリン, オキシコドン塩酸塩水和物, 酸化マグネシウム, ロキソプロフェンナトリウム水和物, エチゾラム, プロクロルペラジンマレイン酸塩

② ①ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム (^{99m}Tc)

②ヒドロキシメチレンジホスホン酸

販売名（会社名）	①クリアボーン注（日本メジフィジックス） ②クリアボーンキット（日本メジフィジックス）
薬効分類等	放射性医薬品
効能又は効果	骨シンチグラムによる骨疾患の診断

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[禁忌]	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
[副作用 (重大な副作用)]	<u>ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，呼吸困難，血圧低下，発疹等の異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。</u>

〈参 考〉 直近約3年間（平成24年4月～平成27年3月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

ショックアナフィラキシー関連症例 ①1例（うち死亡0例）
②0例

企業が推計したおおよその推定使用患者数：①約15.7万人（平成26年4月～平成27年3月）
②約3.8万人（平成26年4月～平成27年3月）

販売開始：①昭和58年2月
②平成61年12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	骨転移 (肺の悪性新生物，良性前立腺肥大症，肺気腫)	555MBq 1日間	<p>アナフィラキシー反応 既往歴：胃潰瘍手術，椎間板ヘルニア手術</p> <p>投与前（測定時間不明）の血圧SBP157mmHg，DBP99mmHg，脈拍86回/分。</p> <p>投与開始日 (投与終了日) 投与終了5～10分後</p> <p>本剤，投与開始</p> <p>帰宅時，嘔気，嘔吐出現。続いて漿液性の痰の増加，喘鳴が出現しSpO₂も低下してきたため，酸素投与開始。その後もSpO₂改善乏しく，酸素増量。また四肢伸側，体幹に発赤も出現してきたため，アナフィラキシーと判断し，ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム点滴を開始。</p> <p>点滴開始数十分後で発赤は減少し，喘鳴も減少，改善した。SpO₂>90%となり，酸素投与を中止した。</p> <p>投与終了 約12時間後</p> <p>アナフィラキシー反応は回復。</p> <p>投与後（測定時間不明）の血圧SBP203mmHg，DBP116mmHg，脈拍115回/分。</p>
併用薬：イミダプリル塩酸塩，タムスロシン塩酸塩，クロルマジノン酢酸エステル，ベタネコール塩化物，アンプロキソール塩酸塩，補液				

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	骨シンチグラム (直腸癌, 多 発性肝転移, 肺転移)	740MBq 1日間	<p>アナフィラキシー様反応 既往歴：4年前に卵巣手術 医薬品副作用歴：フルオロウラシル, 塩酸イリノテカン：嘔吐</p> <p>投与36日前 フルオロウラシル投与開始 投与22日前 塩酸イリノテカン投与開始 投与2日前 腹腔動脈留置リザーバーからフルオロウラシル1gを動脈注 射。塩酸イリノテカン40mg点滴静注による化学療法を施行 し悪心が続いていた。</p> <p>投与開始日 過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液 (740MBq, (投与終了日) 1mL) で標識された本剤を静注。 投与終了3分後 嘔吐があり, トイレに行きたいと起き上がろうとしたとき, ベッドに倒れ眼球上転。前腕発赤が出現した。</p> <p>投与終了5分後 呼吸停止。意識消失。脈拍触知せず。 投与終了8分後 アンビューバックによる人工呼吸を実施。アドレナリン注射 液を投与。 投与終了13分後 意識が戻る。注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステル ナトリウムを静注。 投与終了23分後 血圧50/不明。昇圧剤を使用。 投与終了73分後 血圧115/56。軽快。 集中治療室にて入院。 投与終了1日後 退院 (アナフィラキシー様反応は回復)</p>
併用薬：過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m} Tc) 注射液, フルオロウラシル, 塩酸イリノテカン				