

# 3

## 重要な副作用等に関する情報

平成28年8月4日及び9月13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 ①イマチニブメシル酸塩

### ②ダサチニブ水和物

販売名（会社名）	①グリベック錠100mg（ノバルティスファーマ）他 ②スプリセル錠20mg, 同錠50mg（ブリストル・マイヤーズ スクイブ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	① 1. 慢性骨髄性白血病 2. KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍 3. フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 4. 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 ② 1. 慢性骨髄性白血病 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

[副作用（重大な副作用）]

感染症：肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。定期的に血液検査を実施し、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。

〈参 考〉 直近約3年2ヶ月（平成25年4月～平成28年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

B型肝炎ウイルスの再活性化関連症例 ①1例（うち死亡0例）  
②0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：①約8000人  
②約4500人

販売開始：①平成13年12月  
②平成21年3月

### ③ニロチニブ塩酸塩水和物

販売名（会社名）	③タシグナカプセル150mg, 同カプセル200mg（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	③慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔重要な基本的注意〕 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

〔副作用（重大な副作用）〕 感染症：肺炎、敗血症等の感染症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年2ヶ月（平成25年4月～平成28年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

B型肝炎ウイルスの再活性化関連症例 ③0例  
企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：③約2900人  
販売開始：③平成21年3月

## ④ボスチニブ水和物

販売名（会社名）	④ボシユリフ錠100mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	④前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）において、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。

〈参 考〉 直近約3年2ヶ月（平成25年4月～平成28年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

B型肝炎ウイルスの再活性化関連症例 ④0例

企業が推計したおおよその推定使用患者数：④約330人

販売開始：④平成26年12月

### グリベック錠 症例の概要

No.	患者		1日投与量	副作用
	性・年齢	使用理由（合併症）		経過及び処置
1	女 30代	慢性骨髄性白血病（肝炎ウイルスキャリアー、無症候性遺伝子キャリアー、胃潰瘍、筋肉痛）	400 mg 148日間 300 mg 210日間	<p>B型肝炎、薬物相互作用、肝障害</p> <p>【患者背景】HBVの無症候性キャリア。</p> <p>投与開始13日前 HBV-DNA 3.9log copies/ml</p> <p>投与開始6日前 CML-CPの診断。</p> <p>投与開始日 イマチニブ400mg 1日1回投与開始。</p> <p>投与94日目 HBV-DNA (PCR) 陰性化（検出せず）</p> <p>投与148日目 CPK上昇（Grade2）を認め、本剤中止。（投与中止日）</p> <p>中止16日後 イマチニブ300mg 1日1回投与で再開。（投与再開日）</p> <p>投与再開35日目 HBV-DNA 2.9log copies/ml</p> <p>投与再開56日目 HBV-DNA 3.4log copies/ml</p> <p>投与再開83日目 HBV-DNA 3.9log copies/ml</p> <p>投与再開104日目 HBV-DNA 4.1log copies/ml、HBV再活性化と診断。</p> <p>投与再開118日目 A病院肝臓内科へコンサルテーション。</p> <p>投与再開125日目 エンテカビル0.5mg内服開始。</p> <p>投与再開132日目 ウルソデオキシコール酸200mg/1日2回投与開始。</p> <p>投与再開210日目 肝障害（AST144、ALT167）を認め、薬物相互作用が考えられたため、イマチニブ投与中止。グリチルリチン酸1錠/1日3回投与開始。</p> <p>再投与中止49日後 肝障害がピーク（AST280、ALT354）</p> <p>再投与中止77日後 ウルソデオキシコール酸、グリチルリチン酸投与中止。</p> <p>再投与中止92日後 CML-CPに対してニロチニブ300mg/日開始。</p> <p>再投与中止105日後 肝機能正常化（AST28 ALT25）</p> <p>再投与中止112日後 HBV-DNA &lt;2.1log copies/mlへ改善。</p> <p>（B型肝炎）転帰：回復。</p> <p>（薬物相互作用、肝障害）転帰：回復。</p>

### 臨床検査値

	投与開始 13日前	投与 94日目	投与再開 35日目	投与再開 56日目	投与再開 83日目
ALT (IU/l)	14		17		16
AST (IU/l)	19		25		24
ALP (IU/l)	156		256		197
T-Bil (mg/dl)	0.68		1.07		0.84
LDH (IU/l)	267		210		189
GGTP (IU/l)	20		17		15
HBV-DNA (PCR) (log copies/ml)	3.9	検出せず	2.9	3.4	3.9
HBsAg	+				
HBsAb	-				
HBeAg	-				
HBeAb	+				
HBcAb	+				
	投与再開 104日目	投与再開 125日目	投与再開 210日目 (再投与中止日)	再投与中止 49日後	再投与中止 112日後
ALT (IU/l)	20	67	167	354	25
AST (IU/l)	25	59	144	280	29
ALP (IU/l)	207	207	210		238
T-Bil (mg/dl)	0.66	0.71	1.05	1.16	1.88
LDH (IU/l)	204	217	258	278	189
GGTP (IU/l)	16	18	26		25
HBV-DNA (PCR) (log copies/ml)	4.1	4.1	2.2	2.7	<2.1

併用薬：エンテカビル水和物，ラベプラゾールナトリウム，エペリゾン塩酸塩

## 2 アファチニブマレイン酸塩

販売名（会社名）	ジオトリフ錠20mg，同錠30mg，同錠40mg，同錠50mg（日本ベーリンガーインゲルハイム）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用  
（重大な副作用）〕

**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形紅斑：**中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑等の重篤な水疱性・剥脱性の皮膚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するなど，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近約3年3ヶ月（平成25年4月～平成28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。

中毒性表皮壊死融解症関連症例 2例（うち死亡0例）

多形紅斑関連症例 1例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約5400人

販売開始：平成26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	男 60代	肺の悪性新生物(骨新生物, 脳新生物, 高血圧, EGFR遺伝子突然変異)	40 mg 7日間 ↓ 30 mg 6日間	<p><b>中毒性表皮壊死融解症 (TEN)</b></p> <p>投与開始1年8ヶ月前 ゲフィチニブ内服開始。骨転移 (Th12) に対し放射線治療施行。</p> <p>投与開始9ヶ月前 カルボプラチン+ペメトレキセドナトリウム水和物+ペバシズマブ投与開始。</p> <p>投与開始6ヶ月前 脳転移に対しガンマナイフ治療を施行。ドセタキセル水和物投与開始。</p> <p>投与開始1ヶ月前 脳転移の増加, 増大を認め入院。全脳照射開始。</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>投与7日目 (投与中断) 下痢 (非重篤) 発現。本剤休薬。ロペラミド塩酸塩投与開始。</p> <p>投与中断1日後 酪酸菌製剤 (60mg/日) 投与開始。</p> <p>投与中断5日後 下痢回復。</p> <p>投与中断6日後 (再投与開始日) 本剤を減量し, 投与再開。</p> <p>再投与6日目 (投与中止日) 本剤投与中止。</p> <p>中止1日後 全身の痒み発現, 痒みは強く水疱も発現。本事象により, 入院期間延長。オロパタジン塩酸塩, ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル開始。</p> <p>中止2日後 体幹・腕・耳: 中等度の水疱性皮疹, 中等度のびらん, 中等度のニコルスキー現象発現。</p> <p>中止5日後 頸部・体幹・脚・腕・足・耳: 重度の多形紅斑型皮疹発現。皮疹増悪。ステロイドパルス (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, 1,000mg/日×3日間) 開始。</p> <p>中止6日後 二箇所からの皮膚生検の結果, Stevens-Johnson syndromeと矛盾しない結果であったが, 皮膚科医によりTENと診断。シリコンメッシュシート (メピテルワン) 開始。</p> <p>中止8日後 プレドニゾロン60mg/日へ減量。</p> <p>中止13日後 プレドニゾロン50mg/日へ減量。</p> <p>中止18日後 プレドニゾロン40mg/日へ減量。</p> <p>中止20日後 プレドニゾロン30mg/日へ減量。</p> <p>中止23日後 TEN軽快。プレドニゾロン20mg/日へ減量。上皮化してきたため, 皮膚科的な処置を終了し, 保湿を継続。</p>					
<b>臨床検査値</b>									
				投与1日前	中止5日後	中止6日後	中止13日後	中止23日後	
				Temp (°C)	37.2	37.3	-	37.2	36.9
				WBC (cells/μL)	8,000	3,400	-	4,200	7,600
				CRP (mg/dL)	0.11	-	-	-	-
				DLST	-	-	陰性	-	-
併用薬: 酪酸菌製剤, ロペラミド塩酸塩, デキサメタゾン									

### 3 コルチコレリン (ヒト)

販売名 (会社名)	ヒトCRH静注用100 $\mu$ g「タナベ」(田辺三菱製薬)
薬効分類等	機能検査用試薬
効能又は効果	<p>視床下部・下垂体・副腎皮質系ホルモン分泌機能検査 (判定基準)</p> <p>血中ACTH値及び血中コルチゾール値から判定を行う。</p> <p>血中ACTH値は測定方法、試験実施時刻等により異なるので正常反応は個々の施設において設定されるべきであるが、通常、正常人では、午前9時ごろ試験を行った場合、ラジオイムノアッセイ法による測定にて投与前15pg/mL程度で投与後30分に最高濃度に達し投与前値の3倍程度となる。しかし投与後30分の血中ACTH値だけでは十分な判定ができないと考えられる場合は、投与後経時的に測定し、判定することが望ましい。</p> <p>血中コルチゾール値は測定方法、試験実施時刻等により異なるので正常反応は個々の施設において設定されるべきであるが、通常、正常人では、午前9時ごろ試験を行った場合、ラジオイムノアッセイ法による測定にて投与前10<math>\mu</math>g/dL程度で投与後60分に最高濃度に達し投与前値の2倍程度となる。しかし投与後60分の血中コルチゾール値だけでは十分な判定ができないと考えられる場合は、投与後経時的に測定し、判定することが望ましい。</p>

#### 《使用上の注意 (下線部追加改訂部分)》

[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、 血圧低下，血管性浮腫，呼吸困難，咳嗽，皮膚潮紅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2ヶ月(平成25年4月～平成28年6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 2例(うち死亡0例) 企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約1万人 販売開始：平成7年2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 10代	下垂体機能 低下症疑い (食物アレルギー, アレル ギー性鼻炎, 下垂体腫瘍)	100 $\mu$ g 1日間	アナフィラキシー ～アレルギー性鼻炎, 食物アレルギー～ 投与開始93分前 血圧107/71mmHg, 脈拍77/分 投与開始15分前 CRH負荷試験のため点滴をとり, ヘパリンロックとした。 点滴部位の軽度疼痛を認めたため安静にて経過観察したが 変わらず。対側に再度ルートキープを行い疼痛消失した 事を確認した。 投与開始 投与1分目 CRH負荷試験のため本剤100 $\mu$ gを60秒で投与。 全身の火照りを認めたが, 本剤投与での一過性の火照りと 考え経過観察とした。 投与5分後 咳嗽・頸部違和感・呼吸困難感が出現。収縮期血圧100台, SpO <sub>2</sub> : 97% (room air), 脈拍80台, wheeze(-), 頸部気道 狭窄音(±) アナフィラキシー発現。 投与10分後 本剤によるアナフィラキシーと考え, ヒドロコルチゾン 500mgを30分かけて投与。投与前後でバイタル変化なし。 投与15分後 血圧108/58mmHg, 脈拍80/分 投与25分後 血圧120/59mmHg, 脈拍80/分 投与30分後 右眼瞼浮腫が出現。対側の腕にもルートキープし生理食塩 液を投与。また酸素2Lで開始。 投与39分後 血圧123/61mmHg, 脈拍73/分 投与43分後 ヒドロコルチゾン投与するも呼吸困難の訴えが改善しない ためアドレナリン0.1%0.3mLを右大腿外側に筋肉注射。 投与47分後 血圧128/62mmHg, 脈拍69/分 投与48分後 呼吸困難の症状改善傾向。 投与54分後 酸素中止。 投与75分後 呼吸困難改善。Wheeze(-), 頸部気道狭窄音(-) 投与84分後 血圧132/59mmHg, 脈拍77/分 時刻不明 その後は軽快しており外来でフォローしている アナフィラキシー回復。	

臨床検査値

検査項目	投与5日前	投与0日目	投与1日
赤血球数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	492	-	483
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	5,690	-	9,370
好中球 (%)	39.3	-	56.6
好酸球 (%)	4.6	-	1.8
好塩基球 (%)	1.4	-	0.3
単球 (%)	6.5	-	7.9
リンパ球 (%)	48.2	-	33.4
ヘモグロビン量 (g/dL)	14.8	-	14.3
ヘマトクリット値 (%)	42.1	-	41.1
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	17.7	-	20.8
ALP (IU/L)	419	-	357
AST (GOT) (IU/L)	18	-	14
ALT (GPT) (IU/L)	10	-	11
CK (CPK) (IU/L)	137	-	85
総ビリルビン (mg/dL)	0.57	-	0.63
尿酸 (mg/dL)	5.3	-	4.3

BUN	(mg/dL)	11.1	-	7.8
血清クレアチニン	(mg/dL)	0.72	-	0.68
アルブミン	(g/dL)	4.9	-	4.1
血糖	(mg/dL)	119	-	102
CRP	(mg/dL)	<0.01	-	0.03
Na	(mEq/L)	140	-	140
K	(mEq/L)	4.1	-	3.9
Cl	(mEq/L)	103	-	104
尿糖		negative	-	negative
尿蛋白		plus-minus sign	-	negative
尿沈渣 (赤血球)		negative	-	negative
尿沈渣 (白血球)		negative	-	negative
尿沈渣 (円柱)		negative	-	negative
収縮期血圧	(mmHg)	-	107	125
拡張期血圧	(mmHg)	-	71	55
脈拍	(/min)	-	77	-
体温	(°C)	-	-	36.9
心拍数	(/min)	-	-	75
呼吸数	(/min)	-	-	15
γ-GTP	(IU/L)	-	-	9
Ca	(mg/dL)	-	-	9.2

併用薬：ヘパリンナトリウム