

# 2

## 重要な副作用等に関する情報

平成23年1月11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いたします。

### 1 イマチニブメシル酸塩，ニロチニブ塩酸塩水和物

販売名（会社名）	イマチニブメシル酸塩 グリベック錠100mg（ノバルティスファーマ） ニロチニブ塩酸塩水和物 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・効果	イマチニブメシル酸塩 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 ニロチニブ塩酸塩水和物 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）》

[副作用  
(重大な副作用)] 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので，血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤等の投与，透析等）を行うとともに，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

〈参 考〉 イマチニブメシル酸塩について，  
直近約3年間（平成19年4月1日～平成22年11月19日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数  
・腫瘍崩壊症候群：3例（うち死亡1例）  
関係企業が推計したおよその年間使用者数：約1万2000人（平成22年1月～12月）  
販売開始：平成17年7月（グリベック錠100mg）  
※平成13年12月～平成19年3月（同カプセル100mg）

ニロチニブ塩酸塩水和物について、

直近約2年間（販売開始～平成22年11月30日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・腫瘍崩壊症候群：1例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおよその年間使用者数：約930人（平成22年1月～12月）

販売開始：平成21年3月（倫理的供給：平成21年2月）

## 症例の概要

### 〈イマチニブメシル酸塩〉

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	胃腸間質性腫瘍 [GIST] (尿崩症)	400mg 4 日間	<b>腫瘍崩壊症候群，急性腎不全</b> 投与開始日 腹膜GISTに対し本剤400mg投与開始。 投与 2 日目 尿量484mLと減少。 投与 3 日目 BUN47mg/dL，クレアチニン2.19mg/dL，尿酸8.9mg/dL (発現日) と上昇。 本剤による腫瘍崩壊症候群，急性腎不全疑う。尿量103mLとなる。  投与 4 日目 本剤投与中止。輸液を負荷し，利尿剤（フロセミド）を開始する。尿量214mLとなる。 中止 2 日後 利尿剤を増量，昇圧剤（ドパミン塩酸塩）使用により，腎血流を保つようにする。  中止 6 日後 高尿酸血症に対し，アロプリノール投与開始。 クレアチニン5.15mg/dLと悪化。輸液負荷，利尿剤，昇圧剤で経過観察。  中止11日後 利尿剤，昇圧剤投与中止。 中止13日後 アロプリノール投与中止。 中止16日後 クレアチニン2.57mg/dLと改善。 中止27日後 尿酸6.9mg/dLと改善。 中止59日後 クレアチニン0.82mg/dLと改善。転帰：軽快

臨床検査値

	投与開始日	投与 3 日目 (発現日)	投与 4 日目 (投与中止日)	中止 6 日後	中止27日後	中止49日後	中止59日後
BUN (mg/dL)	21	47	80	78	—	26	31
クレアチニン (mg/dL)	0.95	2.19	3.34	5.15	—	0.94	0.82
血糖値 (mg/dL)	81	165	171	158	—	97	145
血清カリウム (mEq/L)	3.5	4.7	5.3	3.4	—	4.7	3.7
血清ナトリウム (mEq/L)	139	136	125	126	—	129	115
尿酸 (mg/dL)	5.7	8.9	9.0	12.3	6.9	—	—
血清カルシウム (mg/dL)	8.4	7.8	7.3	5.7	—	—	8.3

併用薬：デスマプレシン酢酸塩水和物

### 〈ニロチニブ塩酸塩水和物〉

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 60代	慢性期慢性骨髄性白血病 (第三度房室	800mg 10日間	<b>腫瘍崩壊症候群，腎障害，心不全，胸水貯留，心房細動，肝機能障害，貧血</b> 投与開始日 イマチニブ不耐容となり，本剤800mg/日投与開始。			

ブロック，心臓ペースメーカー挿入，尿路結石，糖尿病)

投与7日目 腫瘍崩壊症候群，腎障害が発現。BUN23.4mg/dL，クレアチニン1.3mg/dLと上昇。  
 投与8日目 アロプリノール300mg/日投与開始。  
 投与9日目 BUN49.4mg/dL，クレアチニン2.5mg/dLと更に上昇し，尿酸も10.2mg/dLと上昇。腫瘍崩壊症候群に対し，炭酸水素ナトリウム，アロプリノール投与。  
 投与10日目 心不全発現。本剤投与中止。  
 (投与中止日) 腫瘍崩壊症候群に対し，D-マンニトール投与開始。  
 中止3日後 胸水発現。D-マンニトール投与中止。  
 中止4日後 心房細動発現。同日回復。  
 補液を開始したところ，呼吸苦，両側胸水出現し，心不全と思われた。  
 心不全・心負荷により心房細動が誘発されたと考えられた。  
 肝機能障害，貧血発現。炭酸水素ナトリウム投与中止。  
 中止6日後 貧血；回復。  
 中止7日後 心房細動発現。同日回復。  
 メトプロロール酒石酸塩，ピルシカイニド塩酸塩水和物投与開始。  
 中止11日後 腫瘍崩壊症候群に対し，ナフトピジル，クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投与開始。  
 中止13日後 肝機能障害；回復。  
 中止15日後 胸水；回復。  
 中止18日後 心不全；回復。  
 中止20日後 腎障害；回復。腫瘍崩壊症候群；回復。  
 中止77日後 ナフトピジル，クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤投与中止。

#### 臨床検査値

	投与 4 日前	投与 開始日	投与 3 日目	投与 7 日目	投与 9 日目	投与 10 日目 (投与中止日)	中止 4 日後	中止 7 日後	中止 18 日後
赤血球数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	—	477	—	422	—	387	371	—	430
ヘモグロビン (g/dL)	—	14.2	—	12.3	—	11.1	10.6	—	12.2
ヘマトクリット (%)	—	44.8	—	38.2	—	33.7	33.5	—	40.2
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	—	50600	—	29570	—	19090	18540	—	10980
好中球 (%)	—	52	—	66	—	71	78	—	23
リンパ球 (%)	—	16	—	6	—	6	3	—	15
好酸球 (%)	—	7	—	7	—	4	15	—	31
好塩基球 (%)	—	4	—	2	—	1	4	—	13
単球 (%)	—	0	—	0	—	2	0	—	0
芽球 (%)	—	0	—	0	—	0	0	—	0
前骨髄球 (%)	—	1	—	0	—	1	0	—	2
骨髄球 (%)	—	13	—	14	—	10	1	—	14
後骨髄球 (%)	—	7	—	5	—	3	0	—	1
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	—	115.2	—	98.9	—	82.5	63.2	—	30.3
血清カリウム (mEq/L)	—	4.5	—	4.4	—	4.7	4.2	—	3.6
AST (GOT) (IU/L)	—	42	—	26	—	36	58	—	26
ALT (GPT) (IU/L)	—	21	—	29	—	37	60	—	21
γ-GTP (IU/L)	—	90	—	150	—	177	153	—	45
LDH (IU/L)	—	858	—	427	—	338	362	—	284
総ビリルビン (mg/dL)	—	0.3	—	1.9	—	2.1	1.5	—	0.7
直接ビリルビン (mg/dL)	—	0.1	—	0.5	—	0.9	0.7	—	0.3
BUN (mg/dL)	—	15.2	—	23.4	49.4	61.9	25.4	—	14.1
クレアチニン (mg/dL)	—	1.1	—	1.3	2.5	2.9	0.9	—	1.2
尿酸 (mg/dL)	—	5.8	—	10.2	10.2	—	—	—	—
体重 (kg)	—	69.5	—	—	—	—	—	—	64.0
QT間隔補正值 (sec)	0.48	—	0.487	—	—	—	—	0.449	—

併用薬：グリメピリド，ピオグリタゾン塩酸塩，ボグリボース，バルサルタン，カルベジロール

## 2 スニチニブリンゴ酸塩

販売名（会社名）	スーテントカプセル12.5mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能・効果	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用  
(重大な副作用)]      **出血**：鼻出血，皮下出血，口腔内出血，性器出血，喀血，結膜出血，腫瘍出血，消化管出血，脳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，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

一過性脳虚血発作，脳梗塞：一過性脳虚血発作，脳梗塞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減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉      直近約2年間（販売開始～平成22年11月11日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・脳梗塞：3例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約1800人（平成21年度）

販売開始：平成20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	男 70代	腎細胞癌第4期 (骨転移，高 血圧，肝機能 異常，腎機能 障害)	50mg 10日間 ↓ (9日間投与 なし) ↓ 37.5mg 4日間	<b>ラクナ梗塞</b> ＜前治療歴＞ 手術歴：腎摘除 薬物投与歴：インターフェロンアルファ 投与6日前 PS：0 投与開始日 腎細胞癌（第4期）に対して，本剤50mg/日の投与を開始した（第1コース）。 投与11日目（投与中止日） 発熱，歯肉炎が発現したため，本剤は休薬とした。 中止10日後（再投与開始日） 本剤の投与を37.5mg/日で再開した。 再投与4日目（再投与中止日） 右半身の感覚障害並びに右上下肢の脱力発作を認めたため，頭部MRIを施行した結果，ラクナ梗塞を認めた。本剤は休薬とした。 中止7日後 オザグレルナトリウム，エダラボン点滴を開始し，リハビリも開始した。その後，症状の増悪はなかった。 中止95日後 オザグレルナトリウム，エダラボン点滴は終了とし，再発予防のためアスピリンを開始した。 ラクナ梗塞は回復したが，後遺症あり。 日常生活は問題なく，歩行も可能であった。 右上下肢への力の入りにくさが残った。

	臨床検査値		
		投与開始日	投与11日目 (投与中止日)
	体温 (℃)	35.7	39.2
	心拍数 (/分)	60	95
	収縮期血圧 (mmHg)	143	149
	拡張期血圧 (mmHg)	90	91
併用薬：アムロジピンベシル酸塩，カンデサルタンシレキセチル，ロキソプロフェンナトリウム水和物，テプレノン，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物			

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 60代	腎細胞癌第4期 (肺転移，リンパ節転移)	50mg 21日間	<b>脳梗塞</b> ＜前治療歴＞ なし 投与5日前 PS：0 投与開始日 腎細胞癌（第4期）に対して，本剤50mg/日の投与を開始した（第1コース）。 投与初期より目がかすむ，頭がぼやけるとの訴えがあった。 投与21日目（投与中止日） 朝，突然に目のちらつきを訴えたため，本剤の内服を中止した。しかし，症状は強くなく，著明な悪化傾向がないため，内服中止のみで経過観察とした。 中止6日後 症状はかなり軽快していたが残存するため，頭部CTを施行したところ，広範囲に梗塞巣を認めた。症状として半盲が判明した。脳外科に相談し，MRIを施行した。 症状は消失していないため，経過観察となり，リハビリを開始した。 中止7日後 ホルター心電図で，心室性不整脈，上室性不整脈を認めた。 脳梗塞は未回復であった。

臨床検査値				
	投与5日前	投与21日目 (投与中止日)	中止6日後	中止9日後
体温（℃）	38.8	37.2	36.8	37.1
心拍数（/分）	84	86	93	93
収縮期血圧（mmHg）	107	125	123	136
拡張期血圧（mmHg）	84	84	75	92

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物，ファモチジン
-----------------------------

### ③ ピルシカイニド塩酸塩水和物

#### ① ピルシカイニド塩酸塩水和物（経口剤）

販売名（会社名）	サンリズムカプセル25mg，同カプセル50mg（第一三共） アリスリズムカプセル25，同カプセル50（沢井製薬） 塩酸ピルジカイニドカプセル25mg「タイヨー」，同カプセル50mg「タイヨー」（大洋薬品工業） タツピルジンカプセル25mg，同カプセル50mg（辰巳化学） ピルジカイニド塩酸塩錠25mg「三和」，同錠50mg「三和」（三和化学研究所） ピルシカイニド塩酸塩カプセル25mg「タナベ」，同カプセル50mg「タナベ」（田辺三菱製薬） ピルジニックカプセル25，同カプセル50（日医工） リズムコートカプセル25mg，同カプセル50mg（東和薬品） リズムサットカプセル25mg，同カプセル50mg（長生堂製薬）
薬効分類等	不整脈用剤
効能・効果	下記の状態での抗不整脈薬が使用できないか，又は無効の場合 頻脈性不整脈

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用 （重大な副作用）〕	<b>心室細動，心室頻拍（Torsades de pointesを含む），洞停止，完全房室ブロック，失神，心不全</b> ：このような副作用があらわれ， <u>ショック，心停止に至る場合</u> もあるので， <u>頻回な心電図検査，胸部X線検査等</u> を実施し，異常所見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。 <b>急性腎不全</b> ：ショック等による急性腎不全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。
〔過量投与〕	<b>徴候・症状</b> ：本剤の過量投与，高度の腎機能障害により，本剤の血中濃度が上昇した場合，刺激伝導障害（著明なQRS幅の増大等）， <u>心停止，心不全，心室細動，心室頻拍（Torsades de pointesを含む），洞停止，徐脈，ショック，失神</u> ， <u>血圧低下等の循環器障害，構語障害等の精神・神経障害を引き起こすことがある。</u>

#### ② ピルシカイニド塩酸塩水和物（注射剤）

販売名（会社名）	サンリズム注射液50（第一三共） ピルシカイニド塩酸塩静注50mg「YD」（陽進堂） ピルシカイニド塩酸塩静注50mg「イセイ」（イセイ）
薬効分類等	不整脈用剤
効能・効果	緊急治療を要する頻脈性不整脈（上室性及び心室性）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用 （重大な副作用）〕	<b>心室細動，心室頻拍（Torsades de pointesを含む），洞停止，完全房室ブロック，失神，心不全</b> ：このような副作用があらわれ， <u>ショック，心停止に至る場合</u> もあるので， <u>心電図の連続監視等</u> を行い，異常所見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。 <b>急性腎不全</b> ：ショック等による急性腎不全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。
-------------------	--



[過量投与] 徴候・症状：本剤の過量投与、高度の腎機能障害により、本剤の血中濃度が上昇した場合、刺激伝導障害（著明なQRS幅の増大等）、心停止、心不全、心室細動、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）、洞停止、徐脈、ショック、失神、血圧低下等の循環器障害、構語障害等の精神・神経障害を引き起こすことがある。

〈参 考〉 直近約3年間（平成19年4月1日～平成22年11月26日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

- ・心停止：8例（うち死亡1例）
- ・心不全：1例（うち死亡0例）
- ・ショック：4例（うち死亡0例）
- ・Torsades de pointes：1例（うち死亡0例）
- ・急性腎不全：1例（うち死亡0例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：①について、約11万人

②について、約6万人

（平成21年度）

販売開始：①について、平成3年5月

②について、平成12年4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	不整脈 (腎不全, 糖尿 病, 高脂血 症, 高血圧, 高リン酸塩血 症, 高尿酸血 症, 血液透析)	50mg 約 3 ヶ月間	<b>心不全</b> 投与開始日 投与 1 ヶ月後 中止 1 日前 投与約 3 ヶ月後 (投与中止日)  中止 1 日後 中止 2 日後	不整脈に対し本剤50mg/日の投与開始。 月に 1 ～ 2 回視野が白くなって見えるようになる。 透析治療を行う。 昼頃から足が動かない感じがあり, 夜に左頸部, 肩にかけ て疼痛あり。1 ～ 2 分間の胸痛を認め, 動悸, 手の震え, 四肢脱力があり近医受診。 低血圧あり, 心電図上, 急性心筋梗塞の疑いがあり, 報告 医療施設入院。 入院後, 意識清明で血圧89/37mmHg。脈は不整で心音弱く, 雑音なし, ラ音なし。腹部やや膨隆, 肝脾腎触れず四肢に 浮腫なし。 心臓カテーテル検査, 造影検査の結果, 心不全, 左室収縮 異常と診断。 透析後, 改善。 回復。
臨床検査値					
				投与約 3 ヶ月後 (投与中止日)	
BUN (mg/dL)				64	
クレアチニン (mg/dL)				13.0	
K (mEq/L)				6.5	
併用薬: アロプリノール, ラベプラゾールナトリウム, アトルバスタチンカルシウム水和物, 沈降炭酸カルシウム, アメジニウムメチル硫酸塩, ドロキシドパ					

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	発作性心房細動 (高血圧, 慢性腎不全)	150mg 54日間	腎機能障害, ショック 投与開始日 発作性心房細動に本剤投与開始。 その後, 不整脈の出現なく経過。 投与54日目 (投与中止日) 夕方, 嘔気により救急外来を受診。 徐脈 (心拍数30台), 腎機能障害, 肝機能障害を認め, 入院となる。 (本剤血中濃度2.3 μg/mL, 血圧100/80mmHg) 中止 1 日後 腎機能・肝機能が増悪。徐脈も持続。 入院時よりほぼ無尿状態のため, 持続的血液濾過透析 (CHDF) を開始。DIC (score 4 点) の合併もあり, 抗凝固療法を開始。 DLST検査: 本剤陰性, ビソプロロールフマル酸塩陰性, バルサルタン弱陽性。 中止 2 日後 自尿の回復を認め, CHDFを終了。 (本剤血中濃度0.9 μg/mL) その後は徐々に腎不全, 肝不全, DIC離脱。 中止34日後 退院。		
臨床検査値						
			投与54日目 (投与中止日)	投与 1 日後	中止 2 日後	中止32日後
血圧 (mmHg)			100/80	140/80	—	140/100
脈拍 (/min)			30	50	—	80
BUN (mg/dL)			58.8	69.4	48.8	23.4
クレアチニン (mg/dL)			4.95	5.92	3.68	1.36
AST (GOT) (IU/L)			1570	9990	4380	26
ALT (GPT) (IU/L)			752	3770	2910	17
総ビリルビン (mg/dL)			0.9	0.9	1.3	0.6
LDH (IU/L)			1674	10370	3010	252
K (mEq/L)			6.0	5.8	3.7	3.5
本剤血中濃度 (μg/mL)			2.3	—	0.9	—
併用薬: ビソプロロールフマル酸塩, バルサルタン						