

4

重要な副作用等に関する情報

平成23年9月20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 ポリコナゾール

販売名（会社名）	ブイフェンド錠50mg, 同錠200mg, 同200mg静注用（ファイザー）
薬効分類等	主としてカビに作用するもの
効能・効果	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症, 肺アスペルギローマ, 慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症, 食道カンジダ症*, カンジダ腹膜炎, 気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎, 肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 *: 食道カンジダ症は錠剤のみ

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽，呼吸困難，発熱，肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には，速やかに胸部X線，胸部CT，血清マーカー等の検査を実施し，本剤の投与を中止するとともに，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成20年4月1日～平成23年8月10日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
・間質性肺炎：5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3万人（平成22年9月～平成23年8月）
販売開始：平成17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	女 70代	気管支肺アスペルギルス症 (非定型マイコバクテリア感染, 気管支拡張症, 圧迫骨折, 虫垂炎)	注400mg 1日間 ↓ 注280mg 9日間	<p>間質性肺炎 (薬剤性肺炎)</p> <p>投与約10ヵ月前 非結核性抗酸菌症 (<i>Mycobacterium kansasii</i>) と診断され, イソニアジド+リファンピシン+エタンブトール塩酸塩にて約1年間の治療を行っていた。</p> <p>投与開始日 血痰, 咳嗽症状が出現し, 胸部X線にて, 右上肺野に周囲に浸潤影を伴う空洞性陰影が認められた。気管支洗浄液から <i>Aspergillus</i> 属が検出されたため, 慢性壊死性肺アスペルギルス症と診断した。本剤, イトラコナゾールの内服を開始した。</p> <p>投与約1年9ヵ月目 (投与中止日) 全身倦怠感 (非重篤) が強く, 本人の希望により本剤及びイトラコナゾールの治療を中止し, 経過観察としていた。</p> <p>中止約8ヵ月後 胸部X線にて, 右上肺野の浸潤影の増大, 空洞内部に菌球が認められた。気管支洗浄液より <i>Aspergillus flavus</i> が検出され, 慢性肺アスペルギルス症の増悪と診断された。</p> <p>中止約9ヵ月後 入院した。</p> <p>入院3日目 細菌性肺炎に対し, セフェピム塩酸塩水和物1g/日の点滴投与を開始した (6日間)。</p> <p>入院9日目 (再投与開始日) 本剤400mg/日の点滴投与を再開した。</p> <p>再投与2日目 本剤の投与量を280mg/日とした。</p> <p>再投与8日目 (発現日) 労作時息切れ, 低酸素血症を認めた。酸素2Lの投与を開始した。</p> <p>再投与10日目 (投与中止日) 胸部CTにて, 左下葉に非区域性の網状スリガラス陰影を認めた。胸部X線にて, 左中~下肺野に網状スリガラス陰影を認めた。CRPは5.79mg/dLであった。経過より本剤による薬剤性肺炎が疑われ, この日の夕方より本剤の投与を中止した。</p> <p>再投与中止1日後 プレドニゾロン30mg/日の内服を開始した。徐々に低酸素状態は改善した。</p> <p>再投与中止4日後 気管支鏡検査を施行したところ, リンパ球優位の気管支肺胞洗浄液であった。</p> <p>再投与中止8日後 酸素投与を中止した。CRPは1.01mg/dLであった。労作時の息切れも消失した。</p> <p>再投与中止11日後 薬剤性肺炎は軽快した。</p> <p>DLST: 再投与中止3日後 本剤: 陰性</p>																																				
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>中止 約9ヵ月後</th> <th>再投与 7日目</th> <th>再投与中止 1日後</th> <th>再投与中止 4日後</th> <th>再投与中止 8日後</th> <th>再投与中止 49日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WBC (/mm³)</td> <td>9300</td> <td>6100</td> <td>5000</td> <td>7600</td> <td>8500</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>164</td> <td>162</td> <td>175</td> <td>187</td> <td>173</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>2.48</td> <td>5.60</td> <td>5.79</td> <td>2.29</td> <td>1.01</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (U/mL)</td> <td>—</td> <td>347</td> <td>325</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>307</td> </tr> </tbody> </table>							中止 約9ヵ月後	再投与 7日目	再投与中止 1日後	再投与中止 4日後	再投与中止 8日後	再投与中止 49日後	WBC (/mm ³)	9300	6100	5000	7600	8500	—	LDH (IU/L)	164	162	175	187	173	—	CRP (mg/dL)	2.48	5.60	5.79	2.29	1.01	—	KL-6 (U/mL)	—	347	325	—	—	307
	中止 約9ヵ月後	再投与 7日目	再投与中止 1日後	再投与中止 4日後	再投与中止 8日後	再投与中止 49日後																																		
WBC (/mm ³)	9300	6100	5000	7600	8500	—																																		
LDH (IU/L)	164	162	175	187	173	—																																		
CRP (mg/dL)	2.48	5.60	5.79	2.29	1.01	—																																		
KL-6 (U/mL)	—	347	325	—	—	307																																		
<p>併用薬: デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物, トコフェロールニコチン酸エステル, L-カルボシステイン, ロキソプロフェンナトリウム水和物, 耐性乳酸菌製剤, ファモチジン, エリスロマイシンステアリン酸塩, 桜皮エキス・コデインリン酸塩水和物, セフェピム塩酸塩水和物</p>																																								

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	気管支肺アスペルギルス症 (好酸球性肺炎)	注400mg 14日間	間質性肺炎 投与約12年前 慢性壊死性肺アスペルギルス症を発症した。 投与約10ヶ月前 イトラコナゾール200mg/日の投与を開始した。 投与約7ヶ月前 好酸球性肺炎を合併した。 投与約6.5ヶ月前 プレドニゾロン5mg/日の投与を開始した。 時期不明 微熱，喀痰の増量を訴えた。 投与2日前 胸部X線にて，右上肺野にfungus ballを伴う空洞性病巣を，左上肺野に浸潤影を認めた。 投与1日前 イトラコナゾールの投与を中止した。 投与開始日 慢性壊死性肺アスペルギルス症に対し本剤の投与を開始した。 投与3日目 (発現日) 発熱，全身倦怠感を訴えた。胸部X線にて，投与2日前の所見に加えて右下葉にスリガラス様陰影（間質性陰影）を認めた。好酸球性肺炎の再燃を考え，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム250mg/日の投与を開始した（3日間）。 投与5日目 プレドニゾロン40mg/日の投与を開始した（4日間）。 投与6日目 胸部X線の所見は改善した。 投与7日目 発熱，全身異和感を訴えた。 投与9日目 胸部X線にて，右下肺に間質性陰影を認めた。好酸球性肺炎の悪化を考え，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム100mg/日の投与を開始した（3日間）。 投与12日目 症状の改善を認めたので，プレドニゾロン40mg/日の投与を開始した。 投与14日目 (投与中止日) 高熱，皮疹を認めた。本剤による間質性肺炎を考え，本剤の投与を中止した。 中止1日後 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム250mg/日の投与を開始した（3日間）。 中止9日後 胸部X線にて，右下肺のスリガラス様陰影は改善した。 中止26日後 間質性肺炎は回復した。 肺生検：投与11日目 リンパ球浸潤，好酸球浸潤，間質性肺炎との所見				
臨床検査値								
			投与13日前	投与2日前	投与3日目 (発現日)	投与11日目	中止1日後	中止18日後
			—	10500	8700	11600	13200	4700
			—	129	152	173	196	140
			—	6.60	13.79	2.96	14.82	3.08
			438	—	—	573	—	—
併用薬：プレドニゾロン								

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	
3	男 70代	クリプトコッカス性髄膜炎 (なし)	注500mg 1日間 ↓ 注320mg 17日間 ↓	間質性肺炎 投与19日前 38℃の発熱と頭痛が認められた。 投与16日前 髄液検査を実施した。入院し，アシクロビル，セフトリアキソンナトリウム水和物の投与を開始した。 投与14日前 髄液細胞数が増多しており，培養にてクリプトコッカスが検出された。アムホテリシンB150mg/日の投与を開始した。	

錠300mg 4日間	<p>投与10日前 投与開始日</p> <p>投与2日目 投与19日目 (発現日)</p> <p>投与20日目</p> <p>投与22日目 (投与中止日)</p> <p>中止2日後</p> <p>中止3日後</p> <p>中止13日後</p>	<p>フルシトシン4000mg/日の投与を追加した。</p> <p>クリプトコッカス性髄膜炎に対して、アムホテリシンB及びフルシトシンから、本剤500mg/日の点滴静注に変更した。</p> <p>本剤の投与量を320mg/日に減量した。</p> <p>朝、本剤を点滴静注から経口300mg/日に変更した。</p> <p>昼、39℃の発熱、乾性咳嗽が出現し、肺炎を疑いスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム6g/日を投与した。</p> <p>症状の改善がなく、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウムをメロペネム水和物1g/日に変更した。</p> <p>胸部CT上、両側下肺に間質影を認めたため、間質性肺炎と診断し、本剤の投与を中止した。</p> <p>解熱した。</p> <p>クリプトコッカス性髄膜炎治療のため、アムホテリシンBの投与を開始した。メロペネム水和物の投与を終了した。</p> <p>CT上、陰影の改善を認めた。間質性肺炎は回復した。</p> <p>DLST：中止10日後 本剤：143cpm（陰性）</p>
---------------	---	--

臨床検査値

	投与4日前	投与1日前	投与7日目	投与11日目	投与22日目 (投与中止日)	中止13日後
WBC (/mm ³)	7800	6300	4300	4800	4400	6300
LDH (IU/L)	185	160	165	154	182	204
CRP (mg/dL)	4.99	3.52	1.61	1.05	22.40	2.61
KL-6 (U/mL)	—	—	—	—	299	—

併用薬：アシクロビル，セフトリアキソンナトリウム水和物