

2

アビラテロン酢酸エステルによる 低カリウム血症について

成 分 名	成分名	販売名（会社名）
販売名（会社名）	アビラテロン酢酸エステル	ザイティガ錠250mg（ヤンセンファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
効能・効果	去勢抵抗性前立腺癌	

1. はじめに

アビラテロン酢酸エステル（ザイティガ錠250mg（以下「本剤」という。））は、アンドロゲン合成酵素である 17α -hydroxylase/C17, 20-lyase (CYP17) の活性を阻害することにより、腫瘍内のテストステロン及びジヒドロテストステロン含量を低下させ、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている抗悪性腫瘍剤です。国内においては、平成26年7月に「去勢抵抗性前立腺癌」の効能・効果で承認されました。また、本剤投与による低カリウム血症に対しては、承認時より添付文書等において、一定の注意喚起が行われてきました。

平成26年9月の販売開始以降、本剤との因果関係が否定できない重篤な低カリウム血症の症例が複数報告されたこと等を踏まえ、厚生労働省は平成27年2月2日付で製造販売業者に対し本剤の使用上の注意の改訂を指示し、同日より製造販売業者による資材を用いた情報提供が開始されましたので、以下にその内容等について紹介します。

2. 経緯

本剤投与による低カリウム血症の発現は、CYP17阻害作用に伴う鉱質コルチコイド過剰状態に起因すると考えられています。承認審査時に提出された国内外の臨床試験において、低用量の糖質コルチコイド（国内臨床試験においてはプレドニゾロン）を併用することにより、低カリウム血症の発現は軽減され、低カリウム血症による投与中止例も認められなかったことを踏まえ、承認用法・用量としてプレドニゾロンとの併用が規定されました。また、低カリウム血症に対しては、プレドニゾロン併用下の臨床試験における発現状況等を踏まえ、添付文書【重要な基本的注意】の項等において注意喚起が行われてきました。

本剤の販売開始（平成26年9月2日）以降、平成26年12月31日までに約4000人に投与され、平成27年1月9日までに死亡例1例を含む6例（うち因果関係が否定できない症例4例（うち死亡1例））の重

篤な低カリウム血症の症例が報告されました。これらの状況を踏まえ、厚生労働省は平成27年2月2日付で製造販売業者に対し本剤の使用上の注意の改訂を指示し、製造販売業者は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の指導の下で、医療関係者向けの資材（適正使用のお知らせ）¹⁾を作成し、同日より医療機関に情報提供を開始しました。

3. 本剤による低カリウム血症の発現状況について

本剤の販売開始後、平成27年1月9日までに、低カリウム血症に起因する不整脈により死亡に至ったと考えられる症例1例を含む6例の重篤な低カリウム血症の症例が報告され（表1），本剤との因果関係が否定できない症例も4例認められました。

表1 国内市販後に重篤な低カリウム血症が報告された症例6例

番号	副作用名	転帰	血清カリウム値 (mEq/L)		低カリウム血症発現により認められた症状	本剤投与開始から発現までの期間
			本剤投与前	最悪値		
1	低カリウム血症	軽快	4.5	2.1	痙攣，筋力低下	2週
2	電解質失調	回復	4.7	3.0	なし	2週
3	低カリウム血症	回復	3.2	1.7	しびれ，筋力低下	4週
4	低カリウム血症	回復	3.4	2.5	心室性頻脈，心室細動，意識障害，失神	18日
5	低カリウム血症	回復	4.2	2.2	なし	4週
6	低カリウム血症	死亡	2.9	1.5	心室性頻脈	11週

※番号1, 3, 5, 6の症例は本剤との因果関係が否定できないと評価された。

以下に、本剤との因果関係が否定できない重篤症例のうち2例について紹介します。

【症例概要】

症例番号1

性・年齢	患者	一日投与量 (投与期間)	副作用		
			症例経過及び処置		
男 70代	去勢抵抗性前立腺癌 (高血圧、末梢性浮腫)	1,000mg (16日間)	低カリウム血症，痙攣，低血圧 日付不明 トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始。 投与約8年前 TNM分類：T3aN0M0にて、恥骨後式前立腺全摘除術（RRP）及び外照射（EBRT）施行し、MAB（LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤）療法開始。 投与約5年7ヶ月前 PSA不全にて、前立腺癌治療治験薬及びデキサメタゾン（1mg/日）投与開始。 投与約3年7ヶ月前 ドセタキセル水和物投与開始。 投与約2年3ヶ月前 ドセタキセル水和物から、他の前立腺癌治療治験薬に投与変更。ステロイドの種類は、プレドニゾロン（10mg/日）に投与変更。 投与約2年1ヶ月前 他の前立腺癌治療治験薬投与中止し、カバジタキセルアセトン付加物に投与変更。 投与約2ヶ月前 カバジタキセルアセトン付加物から、エンザルタミドに投与変更。プレドニゾロン投与終了。 投与3週前 食思不振及び倦怠感著明にて、エンザルタミド投与中止。 投与開始日 本剤（1,000mg/日）及びプレドニゾロン（10mg/日）投与開始。 K: 4.5mEq/L		

投与 16 日目 痉攣、筋力低下及び低カリウム血症にて、緊急入院。本剤投与(発現日/投与中止日)中止。
 入院時血液所見：
 Na : 135mEq/L, K : 2.1mEq/L, Cl : 95mEq/L,
 コルチゾール : 4.0 μg/dL
 入院後、昇圧剤、カリウム補正、プレドニゾロン継続投与等を行うも、血圧安定せず、プレドニゾロン増量にて循環動態安定。
 中止 1 日後 カリウム補正にて、K : 4.5mEq/Lまで回復。
 ドバミン塩酸塩投与にて、血圧上昇傾向。
 痉攣：回復。低血圧及び低カリウム血症：軽快。
 中止 7 日後 K : 5.0mEq/L
 中止 13 日後 退院。
 K : 4.8mEq/L
 ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム100mg投与。

臨床検査値

	投与3週前	投与開始日	投与12日目	投与16日目 (発現日/中止日)	中止1日後	中止7日後	中止13日後	中止25日後
K (mEq/L)	4.7	4.5	4.6	2.1	4.5	5.0	4.8	5.1
Na (mEq/L)	—	—	—	135	—	—	—	—
Cl (mEq/L)	—	—	—	95	—	—	—	—

併用被疑薬：トリクロルメチアジド、フロセミド、プレドニゾロン

併用薬：センノシド、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、ウルソデオキシコレ酸、タムスロシン塩酸塩、デノスマブ（遺伝子組換え）、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム

症例番号 3

性・年齢	患者 原疾患 (合併症)	一日投与量 (投与期間)	副作用	
			症例経過及び処置	
男 60代	去勢抵抗 性前立腺癌 (糖尿病、 無力症、 肝機能異常、 末梢性浮腫)	1,000mg (29日間)	<p>低カリウム血症、肝障害</p> <p>日付 不明 トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始。 投与約2年6ヶ月前 ABCD（ジュエット）分類：D 2にて、MAB（LH-RHアゴニスト及び非ステロイド性抗アンドロゲン剤）療法及びデノスマブ投与開始。</p> <p>投与約1年2ヶ月前 ドセタキセル水和物(60mg/m²)及びデキサメタゾン(1mg/日)投与開始。</p> <p>投与約2ヶ月前 ドセタキセル水和物(計14回施行)から、エンザルタミドに投与変更。デキサメタゾン投与継続。</p> <p>投与約1ヶ月半前 肝機能障害、無力症及び下肢浮腫発現。</p> <p>投与 14 日前 K : 3.2mEq/L</p> <p>投与開始日 エンザルタミドから本剤(1,000mg/日)に投与変更。 ステロイドの種類をデキサメタゾン(1mg/日)からプレドニゾロン(10mg/日)に投与変更。</p> <p>投与 15 日目 K : 3.0mEq/L</p> <p>投与 23 日目 プレドニゾロン15mg/日に増量。 コルチゾール : 4.0 μg/dL</p> <p>投与 25 日目 プレドニゾロン20mg/日に増量。 コルチゾール : 3.0 μg/dL</p> <p>投与 29 日目 低カリウム血症、しひれのような症状、極度の筋力低下、肝障害が発現し、緊急入院。 (発現日/投与中止日) 本剤投与中止。 入院時血液所見： K : 1.7mEq/L, コルチゾール : 6.6 μg/dL, AST (GOT) : 114IU/L, ALT (GPT) : 117IU/L, LDH : 349IU/L, T-Bil : 1.5mg/dL 入院後、カリウム補充。</p> <p>中止 9 日後 退院。K : 3.7mEq/L</p> <p>中止 1ヶ月後 K : 4.2mEq/L</p> <p>中止約 2ヶ月後 K : 5.0mEq/L 低カリウム血症：回復、肝障害：転帰不明。</p>	

臨床検査値

	投与 14日前	投与 開始日	投与 15日目	投与 29日目 (発現日/中止日)	中止 2日後	中止 4日後	中止 9日後	中止 1ヶ月後	中止 2ヶ月後
K (mEq/L)	3.2	—	3.0	1.7	2.0	2.6	3.7	4.2	5.0
Na (mEq/L)	—	—	—	130	—	—	—	—	—
Cl (mEq/L)	—	—	—	73	—	—	—	—	—

併用被疑薬：トリクロルメチアジド、フロセミド、プレドニゾロン

併用薬：ウルソデオキシコール酸、リュープロレリン酢酸塩、インスリンリスプロ（遺伝子組換え）、アルプラゾラム

4. 低カリウム血症に対する注意事項について

(1) 本剤投与中の低カリウム血症の発現について

本剤投与による低カリウム血症については、承認時より添付文書の【その他の副作用】の項に低カリウム血症を記載し、【重要な基本的注意】の項において、本剤投与中は定期的に血液検査等を行うよう注意喚起がされてきました。

製造販売後、本剤の投与により臨床症状を伴う重篤な低カリウム血症を発現した症例が認められたことから、添付文書の【重大な副作用】の項に低カリウム血症を追記し、痙攣や筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがある旨、不整脈に至った例がある旨、及び本剤投与中は定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行う旨を追記し、医療関係者向けの資材¹⁾も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与中は、血清カリウム値等の血清電解質濃度の定期的なモニタリングを行ってください。また、痙攣、筋力低下など、低カリウム血症に関連する症状の観察を十分に行ってください。

(2) 本剤投与開始前の血清カリウム値の補正について

承認審査時に提出された臨床試験では、血清カリウム値が3.5mEq/L以上であることが選択基準の一つとされていました。

製造販売後の重篤な低カリウム血症の発現症例において、本剤投与開始前より血清カリウム値が低値であり、本剤投与後に臨床症状を伴う重篤な低カリウム血症を発現した症例が複数認められたことから、添付文書の【重要な基本的注意】の項に「本剤投与開始前に血清カリウム値を測定し、低カリウム血症が認められた場合は、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始する」旨を追記し、医療関係者向けの資材¹⁾も用いて、注意喚起を図ることとしました。

本剤の使用にあたっては、投与開始前に必ず血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定してください。また、投与開始前に低カリウム血症が認められた場合は、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始してください。

(3) 低カリウム血症の発現に特に注意が必要な患者について

本剤投与時に特に注意が必要な患者については、CYP17阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇によると考えられる副作用（高血圧、体液貯留、低カリウム血症）に共通する対象として、承認時より、【慎重投与】の項において、「心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者」を記載し、注意喚起がされてきました。

一方、製造販売後の重篤な低カリウム血症の発現症例において、本剤投与開始時に低カリウム血症が認められていた患者、糖尿病等の合併症のある患者、及び利尿剤等の他の低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤を併用している患者がそれぞれ複数認められました。

以上より、特に低カリウム血症の発現に注意が必要な患者として、添付文書の【慎重投与】の項に「低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者」を追記し、医療関係者向けの資材¹⁾も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与時には、心血管疾患、低カリウム血症、低カリウム血症を起こすおそれのある疾患の合併や既往の有無、併用薬の有無を確認し、特に注意が必要な患者に投与をする際には、頻回な血清カリウム値の測定を行い、低カリウム血症に関連する症状を特に注意して観察する等、慎重に投与してください。

(4) 本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合の対応について

低カリウム血症への対応については、承認時より、【重要な基本的注意】の項に、カリウム補給を行うことなど適切な処置を行うよう注意喚起がされてきました。

製造販売後、本剤の投与により重篤な低カリウム血症を認めた症例において、低カリウム血症発現時にカリウムの補給がされていない症例等が認められたことを踏まえ、【重大な副作用】の項においてもカリウム補給や本剤の休薬等の適切な処置を行うよう追記し、医療関係者向けの資材¹⁾も用いて注意喚起を図ることとしました。

本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合には、カリウムの補給（経口、点滴）、本剤の休薬等の対応を検討し、適切な処置を行ってください。

5. 低カリウム血症に対する使用上の注意の記載について

今回の使用上の注意の改訂を含めた最新の添付文書における低カリウム血症に関する注意喚起は、【慎重投与】、【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項において以下の表に示すとおり記載されています（平成27年2月2日付の使用上の注意の改訂箇所は本誌p. 22の「4. 重大な副作用等に関する情報」を参照）。

表.

[慎重投与]	<p>心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤の 17 α-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) 阻害作用に伴う鉱質コルチコイド濃度の上昇により、高血圧、低カリウム血症及び体液貯留があらわれる可能性がある。]</p> <p>低カリウム血症の患者又は合併症や併用薬等により低カリウム血症を起こすおそれのある患者 [低カリウム血症が発現、又は増悪するおそれがある。]</p>
[重要な基本的注意]	<p>血圧の上昇、低カリウム血症、体液貯留があらわれることがあるので、下記の点に留意すること。</p> <p>(1) 本剤投与開始前に血清カリウム値等の血清電解質濃度を測定し、低カリウム血症が認められた場合には、血清カリウム値を補正した後に、本剤の投与を開始すること。</p> <p>(2) 本剤投与中は定期的に血圧測定、血液検査、体重の測定等を行い、患者の状態を十分に観察すること。必要に応じて降圧剤の投与、カリウムの補給を行うなど、適切な処置を行うこと。</p>
[重大な副作用]	低カリウム血症 (8.4%) : 痙攣、筋力低下等の症状を伴う低カリウム血症があらわれることがあり、不整脈に至った例が報告されている。定期的に血清カリウム値等の血清電解質濃度の測定を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合にはカリウムの補給や本剤の休薬等、適切な処置を行うこと。

本剤による低カリウム血症に対しては、本剤の添付文書、今般新たに作成・配布された資料（「適正使用のお知らせ」）¹⁾を熟読し、適切な対応をお願いします。

本剤の使用中は、低カリウム血症に限らず、様々な副作用が発現することがあります。本剤の投与にあたっては、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力を願います。

＜参考文献＞

- 1) 製薬企業からの適正使用のお知らせ：ザイティガ錠250mg（アビラテロン酢酸エステル）による低カリウム血症について
<http://www.pmda.go.jp/files/000198350.pdf>