

2

重要な副作用等に関する情報

平成25年10月22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 アキシチニブ

販売名（会社名）	インライタ錠 1 mg, 同錠 5 mg（ファイザー）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	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)] 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、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。

〈参 考〉 直近約10ヶ月間（販売開始～平成25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。
・心不全関連：3例（うち死亡0例）
企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約1,800人（平成24年8月～平成25年8月）
販売開始：平成24年8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	遠隔転移を伴う腎細胞癌 (肺転移, 中枢神経系転移, 高カルシウム血症)	10mg 14日間	<p>急性心不全 腎細胞癌に対する前治療: IFNα, テムシロリムス, スニチニブリンゴ酸塩 腎細胞癌に対する手術歴・放射線治療歴: 腎摘除, 放射線治療 転移部位: 脳, 肺</p> <p>投与開始日 本剤投与目的に入院した。入院時, 労作時呼吸苦, 食欲低下が認められた。本剤 5 mg \times 2 回/日投与を開始した。ECOG PSは 2 - 3 であった。心エコーでは壁運動異常なし。胸部X線検査では左胸水増加なし。</p> <p>投与 8 日目 収縮期血圧140mmHg台であった。</p> <p>投与10日目 収縮期血圧150mmHg台と上昇傾向かと思われた。</p> <p>投与12日目 収縮期血圧120mmHg台に下降した。</p> <p>投与14日目 (投与中止日) 四肢のだるさが出現した。Ca測定するも8.2 (補正後9.2) と正常域であった。CRP 2 mg/dL台と改善しており, Hb 8.7g/dLと貧血もやや改善した。夕方から嘔気出現し食事が摂れなかった。動悸が認められた。心拍数: 105bpm。本剤の投与を中止した。</p> <p>中止 1 日後 朝から呼吸苦が出現した。冷汗, 浮腫があった。収縮期血圧140mmHg台。SpO₂は93 - 94%に低下。胸部X線検査にて心拡大および肺うっ血像が認められ, 急性心不全と診断された。心エコーではびまん性心筋障害, LVEF29%, 利尿剤およびドブタミンの投与を開始した。CAGでは冠動脈疾患否定された。</p> <p>中止 2 日後 CKが245U/Lと最高値となり, その後低下に向かった。</p> <p>中止 6 日後 急性心不全は回復した。壁運動改善した。胸部X線検査で肺うっ血の改善が認められた。ドブタミンの投与を終了した。</p>

臨床検査値

	本剤投与開始日	投与14日目 (投与中止日)	中止 1 日後	中止 2 日後
収縮期血圧 (mmHg)	101	132	140 - 150	—
拡張期血圧 (mmHg)	61	93	—	—
Hb (g/dL)	8.0	8.7	—	—
WBC (cells/mm ³)	3,600	—	—	—
Eos (%)	0.8	—	—	—
Neu (%)	67.4	—	—	—
Baso (%)	0.3	—	—	—
Lym (%)	22.5	—	—	—
Mono (%)	9.0	—	—	—
CK (U/L)	14	—	—	245
K (mEq/L)	5.1	—	—	—
Ca (mg/dL)	9.0	8.2	—	—
CRP (mg/dL)	14.45	2 - 3	—	—
SpO ₂ (%)	96 - 97	97	93 - 94	—
LVEF (%)	85	—	29	—

併用薬: ロキソプロフェンナトリウム水和物

2 ベバシズマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	アバステン点滴静注用100mg/4mL，同点滴静注用400mg/16mL（中外製薬）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌，扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌，手術不能又は再発乳癌，悪性神経腫瘍

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 血栓性微小血管症：血栓性血小板減少性紫斑病，溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，破碎赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等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。

〈参 考〉 直近約3年4ヶ月間（平成22年4月～平成25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。

・血栓性微小血管症関連：6例（うち死亡2例）

企業が推計したおおよその年間推定使用者数：約4万3千人（平成24年2月～平成25年2月）

販売開始：平成19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 60代	直腸癌 (高血圧)	mFOLFOX 6療法+本剤 投与量不明 約5ヶ月間 ↓ FOLFIRI療 法+本剤 5mg/kg 1回/3週 ×5	血栓性血小板減少性紫斑病 身長：約160cm 体重：不明 本剤の投与4ヶ月前に直腸癌初発の診断 組織型：腺癌，診断時のTMN分類：StageIV M1，原発巣の部位：上部直腸 投与125日前 投与開始日 mFOLFOX6療法開始（約4ヶ月間）。 投与152日後 投与開始時 mFOLFOX6療法+本剤投与開始（約5ヶ月間）。 投与166日後 投与開始時のPS：0，原発巣：有，転移病巣：肺，肝 投与168日後 FOLFIRI療法+本剤1クール目投与。 投与175日後 外来時動悸，息切れ自覚。 投与193日後 この頃より発熱が出現するもすぐ軽減。 投与196日後 3クール目。 投与217日後 4クール目。4クール目終了後，口内炎出現。 投与238日後 5クール目（5-FU bolusはなし）。口内炎は軽度だが下痢出現。 投与終了14日後 外来受診。 投与終了17日後 ADAMTS13活性：17.1% 投与終了18日後 下痢出現。 投与終了19日後 発熱悪寒（重篤度不明）出現し入院。下痢に関する細菌学的検査：未実施。CTでは明らかな発熱のfocusなし。発熱は持続。 投与終了21日後（発現日） 採血で炎症所見の増悪と血小板の減少認め，IVHポート抜去。抗生剤投与開始。 (夕方)見当識障害，意識レベル低下。下血，鼻出血，血痰出現。腎機能悪化。尿量減少。

血液内科にコンサルトして血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) と診断。血漿交換開始。
1 回目の交換後、一時的に意識レベル、全身倦怠感、血痰など改善。
投与終了22日後 (早朝) 再度意識レベル低下。下血、血痰増悪。
(朝) 死亡確認。
死因：TTP 剖検：未実施

臨床検査値

	投与 151日後	投与 174日後	投与 195日後	投与 216日後	投与 237日後	投与終了 14日後	投与終了 19日後	投与終了 21日後 (1回目)	投与終了 21日後 (2回目)	投与終了 22日後
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	305	287	264	277	303	291	259	234	241	243
Hb (g/dL)	9.1	8.9	8.0	8.4	9.1	8.6	7.8	7.6	7.4	7.3
Ht (%)	30.2	29.2	26.2	28.0	29.8	28.5	25.3	24.6	23.2	23.3
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	25.6	24.5	21.1	27.7	32.3	23.1	22.8	4.9	2.7	1.7
CRP (mg/dL)	1.2	1.1	2.0	1.1	1.9	0.5	2.4	15.7	19.4	13.0
T-Bil (mg/dL)	0.53	0.60	0.39	0.35	0.35	0.34	0.47	2.28	2.26	4.00
AST (GOT) (IU)	73	80	51	79	61	58	75	255	688	528
ALT (GPT) (IU)	12	16	9	11	8	11	13	31	75	58
LDH (IU)	361	303	287	287	310	240	339	1,091	2,299	2,383
血清Cr (mg/dL)	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	1.1	2.5	3.4	3.4
BUN (mg/dL)	11	11	11	11	13	9	14	25	33	38
e-GFR (mL/min/1.73m ²)	73.5	64.6	73.5	73.5	73.5	73.5	51.9	21.1	15.1	15.1

併用薬:オキサリプラチン, イリノテカン塩酸塩水和物, フルオロウラシル, レボホリナートカルシウム, ファモチジン, ピリドキサルリン酸エステル水和物, アムロジピンベシル酸塩, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム, グラニセトロン塩酸塩

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	男 70代	直腸癌 (早期胃癌)	5 mg/kg 1回/ 3週 × 2	<p>血栓性血小板減少性紫斑病 身長：約160cm, 体重：約50kg (本剤投与の約1年3ヶ月前) 直腸癌発症。 本剤投与時の原発巣の有無：有 転移巣：腹膜播種性転移 (原発巣の初回診断時には、転移していた), 骨 PS：0</p> <p>不明日 他院にて手術施行。 投与約16ヶ月前 Stoma造設施行。 投与約15ヶ月前 Radiation施行 (2ヶ月間)。 投与約13ヶ月前 mFOLFOX6療法施行 (7ヶ月間)。 投与約5ヶ月前 sLV5FU療法施行 (2ヶ月間)。 投与開始日 本剤 + FOLFIRI 1クール目。 退院中全身倦怠感, 下痢あり。</p> <p>投与21日後 2クール目。 (最終投与日) 本剤投与時に一過性に血圧上昇, 発汗あり。本剤 + FOLFIRI 療法投与中止。</p> <p>投与終了13日後 食欲低下, 全身倦怠感増悪。 投与終了15日後 外来で補液。 投与終了20日後 入院。全身倦怠感, 頸部痛, 腰痛出現。 投与終了24日 発熱 (38℃)。 ロキソプロフェンナトリウム水和物で解熱。 ～ 27日後</p>

投与終了27日後 Stoma部点状出血出現。
 投与終了29日後 (時間不明) 鼻出血
 (夜) 血尿出現。全身倦怠感増強。不穩, 意識レベル低下。
 投与終了30日後 39℃ 発熱。血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) と診断。プ
 (発現日) レドニゾロン: 500mg (3日間) → 50mg (投与終了53日後
 まで) → 40mg (投与終了54日後から) 投与。
 投与終了31日後 意識レベル改善。
 血漿交換開始 (投与終了31, 32, 34, 36, 39, 43日後に実施)。
 赤血球濃厚液: 投与終了31, 32, 33, 47, 53, 54日後に投与
 血漿交換中止すると, 血尿出現, 血小板低下, T-Bil上昇な
 ど離脱困難。
 投与終了33日後 ADAMTS13活性: 43.3%
 投与終了44日後 緩和治療へ移行。血尿, 全身倦怠感出現。
 投与終了49日後 血痰少量出現。
 投与終了50日後 意識レベル低下傾向。呼吸苦出現。酸素開始。
 投与終了58日後 (朝) 死亡確認。 死因: TTP 剖検: 未実施

臨床検査値

	投与 20日後	投与終了 20日後	投与終了 30日後	投与終了 33日後	投与終了 36日後	投与終了 41日後	投与終了 47日後	投与終了 50日後	投与終了 53日後	投与終了 58日後
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	345	297	218	205	267	253	178	191	130	197
Hb (g/dL)	11.1	9.5	6.9	6.2	8.1	8.0	5.9	6.3	4.3	6.4
Ht (%)	33.8	29.0	20.3	18.1	24.7	24.6	18.2	19.5	14.0	20.7
Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	19.3	16.7	4.8	2.5	4.7	6.5	3.0	2.1	3.4	1.0
CRP (mg/dL)	0.9	2.8	10.1	2.5	0.6	0.9	3.4	3.7	5.2	19.8
T-Bil (mg/dL)	1.13	0.67	4.20	1.75	1.72	2.03	1.65	2.15	1.81	6.41
AST (GOT) (IU)	49	27	358	35	46	-	39	51	94	237
ALT (GPT) (IU)	14	11	43	16	47	-	-	38	74	89
LDH (IU)	360	295	3,980	775	678	638	732	819	1,177	2,386
血清Cr (mg/dL)	0.8	0.8	1.4	1.3	0.9	0.7	0.6	0.7	1.4	2.0
BUN (mg/dL)	7	9	26	49	28	19	25	26	92	62
e-GFR (mL/min/1.73m ²)	72.0	72.0	39.0	42.3	63.3	83.3	98.6	83.3	39.0	26.4

併用薬: イリノテカン塩酸塩水和物, フルオロウラシル, レボホリナートカルシウム, ラベプラゾールナトリウム, ピリドキサルリン酸エステル水和物, プロチゾラム, 耐性乳酸菌製剤, ロキソプロフェンナトリウム水和物, グラニセトロン塩酸塩, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム