

## 適正使用に関するお知らせ

2015年2月

製造販売元  
ヤンセンファーマ株式会社  
プロモーション提携  
アストラゼネカ株式会社

# ザイティガ<sup>®</sup>錠250mg

アピラテロン酢酸エステル錠

## 低カリウム血症の発現に注意してください

2014年9月の本剤販売開始から2015年1月20日までに7例7件の重篤な低カリウム血症（電解質失調を含む）が報告されており、中には死亡に至った症例も報告されております。

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7例

番号	副作用名 (基本語)	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
7	低カリウム血症	不明	未測定	※	不明	7週以内

※本剤投与中止2日後3.3、本剤中止14日後2.1。

[MedDRA version 17.1]

(2015年1月28日時点)

本剤の投与に際して、以下①～④の事項にご注意ください。

- ① 本剤投与開始前の血清カリウム値の補正について
- ② 低カリウム血症に特に注意が必要な患者について
- ③ 本剤投与中の血清カリウム値等のモニタリングについて
- ④ 低カリウム血症を認めた場合の対応について

## ① 本剤投与開始前の血清カリウム値の補正について

- **本剤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。
- 本剤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。  
(国内臨床試験では、患者選択基準の血清カリウム値は 3.5mEq/L 以上と設定されました。適正使用ガイド参照)

※本剤投与時はプレドニゾロンを併用してください(本剤投与による鉱質コルチコイド過剰に伴う低カリウム血症等の発現を軽減するために、プレドニゾロンの併用が必要です。)

## ② 低カリウム血症に特に注意が必要な患者について

- **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**してください。
- 表2に示す合併症・既往歴や併用薬のある患者では、本剤投与の適否を検討してください。本剤投与後はより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してください。

表 2 特に注意が必要な合併症・既往歴、及び低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤

合併症・既往歴	・低カリウム血症、心血管疾患（高血圧、うっ血性心不全、不整脈等）、糖尿病（重度）など	
併用薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>・サイアザイド系利尿薬（トリクロルメチアジド等）</li> <li>・ループ利尿薬（フロセミド、トラセミド、アゾセミド等）</li> <li>・浸透圧利尿薬（D-マンニトール、グリセオール）</li> <li>・インスリン</li> <li>・甘草含有製剤（漢方）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・グリチルリチン（グリチロン）</li> <li>・抗生物質</li> <li>・抗パーキンソン薬</li> <li>・下剤（長期服用時）など</li> </ul>

表 3 国内市販後に重篤な低カリウム血症が報告された症例 7 例の患者背景

患者背景	有	無	不明	調査中
低カリウム血症 <sup>注1)</sup>	3	3	1 <sup>注2)</sup>	0
心血管疾患（高血圧、うっ血性心不全、不整脈等）	3	1	0	3
糖尿病	4	2	0	1
低カリウム血症を引き起こす可能性のある薬剤の併用 <sup>注3)</sup>	6	0	0	1

注 1) 合併症に低カリウム血症を有すると報告された症例（1例）、投与前に血清カリウム値が低かった（3.5mEq/L 以下）症例（2例）を含みます。いずれの症例も、本剤投与前に血清カリウム値の補正は実施されていませんでした。

注 2) 表 1 の症例番号 7 の症例は、投与前の血清カリウム値未測定のため、低カリウム血症の合併の有無は不明です。

注 3) フロセミドと硫酸マグネシウム水和物を併用していた症例（1例）、フロセミドとトリクロルメチアジドを併用していた症例（2例）、フロセミドとアゾセミドを併用していた症例（1例）、インスリンを併用していた症例（2例）を含みます。

### ③ 本剤投与中の血清カリウム値等のモニタリングについて

- 本剤投与中は、**血清カリウム値等の電解質の定期的なモニタリング**を行ってください。
- **筋力低下、痙攣など、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。
- 心血管疾患のある患者又はその既往歴のある患者、低カリウム血症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には、より頻回な血清カリウム値の測定等のモニタリング**を行ってください。

### ④ 低カリウム血症を認めた場合の対応について

- 本剤投与中に低カリウム血症を認めた場合には以下の対応を検討し、適切な処置を行ってください。
  - ・ **カリウムの補給（経口、点滴）**
  - ・ **本剤の休薬など**
  - ・ **カリウム低下の原因（低カリウム血症を引き起こす可能性のある併用薬、合併症など）の検索と是正**
- 臨床検査値、臨床症状、心電図所見をよく観察し、処置の緊急性を総合的に判断してください。
- 必要に応じて、腎臓内科や循環器内科等の専門医と連携の上、対応を検討してください。

#### <参考>承認申請に用いられた主な臨床試験における低カリウム血症に関する規定

グレード	定義	検査頻度又は発現時の処置	血清カリウム値の維持
—	低カリウム又は低カリウム血症の既往あり	・ 週に1回以上の電解質評価のための臨床検査	血清カリウム値を ≥3.5 mEq/L かつ ≤5.0 mEq/L に維持する (≥4.0 mEq/L の維持が推奨される)
グレード1	血清カリウム値 ≥3.0 mEq/L ~ <3.5 mEq/L	・ 経口投与によるカリウム補給の開始	
グレード3	血清カリウム値 ≥2.5 mEq/L ~ <3.0 mEq/L	・ 治験薬の投与中断（休薬） ・ 静脈内投与によるカリウム補給の開始 ・ 心臓モニタリングのための入院を検討	
グレード4	血清カリウム値 <2.5 mEq/L		

グレードは CTCAE V3.0 に基づく

表 4 国内市販後に重篤な低カリウム血症が報告された症例 7 例に対する処置

	カリウム補給あり		カリウム補給なし
	点滴	経口	
本剤継続	0	0	0
本剤休薬	1	0	0
本剤中止	1	4	1

**表 5 国内臨床試験における Grade 1/2 の低カリウム血症に対する処置（製造販売後臨床試験終了時）**  
**（JPN-201 試験：48 例中 9 例 15 件、JPN-202 試験：47 例中 8 例 10 件）**

	JPN-201 試験 <sup>注1)</sup>			JPN-202 試験 <sup>注2)</sup>		
	カリウム補給あり		カリウム 補給なし	カリウム補給あり		カリウム 補給なし
	点滴	経口		点滴	経口	
本剤継続	0	12	1	0	6	3
本剤休薬	0	0	0	0	0	0
本剤中止	0	0	0	0	0	0
該当せず <sup>注3)</sup>	0	1	1	0	1	0

注 1) JPN-201 試験（対象：化学療法未治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌、本剤承認後も製造販売後臨床試験にて継続投与していた症例を含む）

注 2) JPN-202 試験（対象：ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌、本剤承認後も製造販売後臨床試験にて継続投与していた症例を含む）

注 3) 低カリウム血症以外の原因で本剤の投与を中止

**表 6 国内臨床試験における Grade 3/4 の低カリウム血症に対する処置（製造販売後臨床試験終了時）**  
**（JPN-201 試験：48 例中 1 例 2 件<sup>注2)</sup>、JPN-202 試験：47 例中 1 例 1 件<sup>注3)</sup>）**

	JPN-201 試験				JPN-202 試験		
	カリウム補給あり			カリウム 補給なし	カリウム補給あり		カリウム 補給なし
	点滴	経口	点滴+経口		点滴	経口	
本剤継続	0	0	0	0	0	0	
本剤休薬	0	0	0	0	0	1 <sup>注3)</sup>	
本剤中止	0	0	0	0	0	0	
該当せず <sup>注1)</sup>	0	0	1 <sup>注2)</sup>	1 <sup>注2)</sup>	0	0	

注 1) 低カリウム血症以外の原因で本剤の投与を中止

注 2) 表 5 に記載の「本剤継続・経口カリウム補給を実施」した症例のうちの 1 例と同一症例です。本例は、Grade1 の低カリウム血症が回復後、Grade3、4 の低カリウム血症を認め、Grade3 ではカリウム補給せず、Grade4 では点滴+経口でカリウムの補給を実施しました。

注 3) 表 5 に記載の「本剤継続・経口カリウム補給を実施」した症例のうちの 1 例と同一症例です。本例は、Grade3 の低カリウム血症が回復後、Grade1 の低カリウム血症を認め、カリウムの補給（経口）を実施しました。

**表 7 海外臨床試験における Grade 3/4 の低カリウム血症に対する処置**

**（302 試験：542 例中 9 例 11 件、301 試験：791 例中 26 例 37 件）**

	COU-AA-302 <sup>注1)</sup>				COU-AA-301 <sup>注2)</sup>				
	カリウム補給あり			カリウム 補給なし	カリウム補給あり				カリウム 補給なし
	点滴	経口	投与経路不明		点滴	経口	点滴+経口	投与経路不明	
本剤継続	6	1	1	1	4 <sup>注3)</sup>	14	6	1	4
本剤休薬	1	0	1	0	3	3	2	0	0
本剤中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注 1) COU-AA-302 試験（対象：化学療法未治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌）

注 2) COU-AA-301 試験（対象：ドセタキセルを含む化学療法既治療の転移性去勢抵抗性前立腺癌）

注 3) 本剤の用量を調節し投与継続した 1 件を含む

■ 症例概要

本剤投与後に「低カリウム血症」を認め、「痙攣、筋力低下」を併発した症例（番号 1）について、症例概要を記載いたしました。

患者		一日投与量 (投与期間)	副作用					
性・ 年齢	使用理由		症例経過及び処置					
男性・ 70代	去勢抵抗性前立腺癌	1,000mg (15日間)	<b>低カリウム血症、痙攣、低血圧</b>					
			日付不明 投与約 8 年前	トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始。 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 (1 mg/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、プレドニゾン (10mg/日) に投与変更。				
			投与約 2 年前	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) 及びプレドニゾン (10mg/日) 投与開始。K : 4.5 mEq/L				
			投与 16 日目 (発現日/投与中止日)	痙攣、筋力低下及び低カリウム血症にて、緊急入院。本剤投与中止。 入院時血液所見： Na : 135 mEq/L、K : 2.1 mEq/L、Cl : 95 mEq/L、 コルチゾール : 4.0µg/mL 入院後、昇圧剤、カリウム補正、プレドニゾン継続投与等行うも、血圧安定せず、ステロイド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。 ドパミン塩酸塩投与にて、血圧上昇傾向。				
			中止 7 日後	痙攣：回復。低血圧及び低カリウム血症：軽快。				
			中止 13 日後	K : 5.0mEq/L 退院。				
臨床検査値								
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、プレドニゾン								

-医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。-

本剤投与後に「低カリウム血症」を認め、「しびれ、筋力低下」を併発した症例（番号3）について、症例概要を記載いたしました。

患者		一日投与量 (投与期間)	副作用							
性・年齢	使用理由 (合併症)		症例経過及び処置							
男性・60代	去勢抵抗性前立腺癌（無力症、肝機能異常、末梢性浮腫）	1,000mg (28日間)	<b>低カリウム血症、肝障害</b>							
			<p>日付不明 投与約2年6ヵ月前</p> <p>投与約1年2ヵ月前</p> <p>投与約2ヵ月前</p> <p>投与約1ヵ月半前 投与13日前 投与開始日</p> <p>投与15日目 投与29日目 (発現日/中止日)</p> <p>中止9日後 中止1ヵ月後 中止約2ヵ月後</p>	<p>トリクロルメチアジド及びフロセミド投与開始。ABCD(ジュエット)分類:D2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>ドセタキセル水和物(60 mg/m<sup>2</sup>)及びデキサメタゾン(1mg/日)投与開始。</p> <p>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>肝機能障害、無力症及び下肢浮腫発現。 K: 3.2 mEq/L</p> <p>エンザルタミドから本剤(1,000mg/日)に投与変更。</p> <p>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。 K: 3.0 mEq/L</p> <p>低カリウム血症、しびれのような症状、極度の筋力低下、肝障害が発現し、緊急入院。 本剤投与中止。 入院時血液所見: K: 1.7 mEq/L、コルチゾール: 6.6 µg/mL、AST (GOT): 114 IU/L、ALT (GPT): 117I U/L、LDH: 349 IU/L、T-Bil: 1.5mg/dL</p> <p>入院後、カリウム補充。 退院。K: 3.7mEq/L</p> <p>K: 4.2 mEq/L K: 5.0 mEq/L</p> <p>低カリウム血症: 回復、肝障害: 転帰調査中。</p>						
臨床検査値										
臨床検査値	投与約1ヵ月半前	投与13日前	投与開始日	投与15日目	投与4週後(発現日/中止日)	中止2日後	中止4日後	中止9日後	中止1ヵ月後	中止約2ヵ月後
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										

-医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。-

「低カリウム血症」から「心室細動」を併発した症例（番号4）について、症例概要を記載いたしました。

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								
男性・70代	去勢抵抗性前立腺癌（慢性心不全、不整脈、洞不全症候群、糖尿病）	750mg（22日間）	<b>低カリウム血症、心室細動、心室性頻脈</b>								
			<p>日付不明</p> <p>投与開始日</p> <p>投与18日目（発現日）</p> <p>投与22日目（投与中止日）</p> <p>中止4日後</p> <p>中止10日後</p> <p>中止29日後</p> <p>中止35日後（再開日）</p> <p>中止66日後（再開32日後）</p>	<p>心臓ペースメーカー植え込み術施行。フロセミド（40 mg/日）及び硫酸マグネシウム水和物投与開始。</p> <p>本剤（750mg/日）及びデキサメタゾン<sup>注1</sup>（1mg/日）投与開始。</p> <p>低カリウム血症発現。K：2.5 mEq/L</p> <p>失神を伴う多形性心室性頻脈及び心室細動発現。低カリウム血症の症状として、意識障害も発現。救急部受診。カウンターショックにて、洞調律復帰。本剤投与休業。入院にて、点滴によるカリウム補正開始。</p> <p>心室細動回復。</p> <p>デキサメタゾン（1mg/日）のみ、内服再開。</p> <p>低カリウム血症に対し、塩化カリウム（経口）の投与開始。以後、塩化カリウム（経口）投与継続。</p> <p>多形性心室性頻脈回復。経過良好にて退院。</p> <p>カリウム補正にて、K：4.5 mEq/L まで回復。</p> <p>本剤減量（250 mg/日）し、投与再開。</p> <p>再投与による低カリウム血症の発現：無。</p>							
臨床検査値											
臨床検査値	投与7日前	投与開始日	投与18日目（発現日）	投与22日目（中止日）	中止1日後	中止4日後	中止10日後	中止17日後	中止25日後	中止28日後	中止35日後
K (mEq/L)	3.4	—	2.5	2.8	3.1	3.2	3.4	4.2	4.6	4.7	4.5
Na (mEq/L)	—	—	—	—	—	—	—	135	135	133	134
Cl (mEq/L)	—	—	—	—	—	—	—	100	101	101	100
併用被疑薬：フロセミド、デキサメタゾン、硫酸マグネシウム水和物 併用薬：乳酸カルシウム製剤、エルデカルシトール、乾燥硫酸鉄（3）、六君子湯、酸化マグネシウム、エプレレノン											

注 1) 本剤の承認された用法・用量は、「プレドニゾンとの併用において、通常、成人にはアビラテロン酢酸エステルとして1日1回1,000mgを空腹時に経口投与する」です。

-医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。-

【ザイティガ錠 250mg に関するお問い合わせ先】

ヤンセンファーマ株式会社 ヤンセンコールセンター

〒101-0065 東京都千代田区西神田 3-5-2

フリーダイヤル 0120-183-275

FAX 0120-275-831

受付時間 9 : 00 ~ 17 : 40 (土・日・祝日および会社休日を除く)