

2

重要な副作用等に関する情報

平成30年4月19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します。

1 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	キイトルーダ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg（MSD株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, AI-P, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

[副作用（重大な副作用）] 肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎：AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, AI-P, ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎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、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

〈参考〉 直近約3年11ヶ月（平成26年4月～平成30年3月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

硬化性胆管炎関連症例 3例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約7,700人

販売開始：平成29年2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 80代	肺扁平上皮癌(慢性腎障害)	200mg 3週おきに 3コース	<p>硬化性胆管炎</p> <p>投与開始日 前化学療法歴なし。本剤投与開始。 投与終了日 本剤3コース目投与(最終投与)。 終了14日後(発現日) 定期受診時に背部痛の訴えあり。血液検査でALP, γ GTP高値あり, 消化器科にコンサルトとした。腹部エコーで肝内胆管拡張を認められ, レボフロキサシン水和物が処方され帰宅した。</p> <p>終了17日後 炎症反応上昇, AST, ALT, ALP, γ GTP増悪あり, 消化器科に入院。禁食, 補液, セフォゾプラン塩酸塩を投与開始した。</p> <p>終了19日後 上部消化管内視鏡, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography)を施行した。胆・膵管拡張あるもsmooth, 腫瘍なし。</p> <p>終了20日後 炎症反応改善傾向あり, 経口摂取を開始した。 終了24日後 肝胆道系酵素の上昇あり。ウルソデオキシコール酸の内服を開始した。 終了26日後 ALP, γ GTP上昇あり, ERCP施行し, びまん性の狭窄・硬化像を認め, 硬化性胆管炎に矛盾しない所見であった。胆汁の細胞診ではClass II, 肝転移なし。胆石なし。胆管壁の生検は未実施。右肝管に内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(ENBD: endoscopic nasobiliary drainage)留置とした。その後は緩やかに肝胆道系酵素の改善を認めた。 終了31日後 抗核抗体, IgE, IgG4陰性。炎症反応改善傾向。 終了35日後 メチルプレドニゾロン500mg/日を開始した。 終了36日後 朝から呼吸状態増悪あり, 動脈血ガス分析で呼吸性アシドーシス, CO₂ナルコーシスによる意識障害あり。非侵襲的換気療法(NPPV: noninvasive positive pressure ventilation)で対処困難, バッグバルブマスクで対処行ったが改善得られず, 死亡した。COPD急性増悪による呼吸不全の診断。死亡時, 胆管炎は未回復(Grade4)。</p>																																																																																			
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与前</th> <th>終了 14日後</th> <th>終了 17日後</th> <th>終了 20日後</th> <th>終了 24日後</th> <th>終了 26日後</th> <th>終了 31日後</th> <th>終了 35日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALP (U/L)</td> <td>-</td> <td>1,693</td> <td>2,545</td> <td>1,640</td> <td>3,712</td> <td>3,880</td> <td>4,716</td> <td>3,619</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (U/L)</td> <td>-</td> <td>603</td> <td>934</td> <td>672</td> <td>-</td> <td>1,370</td> <td>1,378</td> <td>1,099</td> </tr> <tr> <td>AST (U/L)</td> <td>17</td> <td>201</td> <td>405</td> <td>53</td> <td>-</td> <td>313</td> <td>112</td> <td>149</td> </tr> <tr> <td>ALT (U/L)</td> <td>6</td> <td>230</td> <td>374</td> <td>121</td> <td>-</td> <td>241</td> <td>130</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>T-Bil (mg/dL)</td> <td>-</td> <td>0.6</td> <td>1.2</td> <td>0.4</td> <td>1.4</td> <td>1.2</td> <td>2.2</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>D-Bil (mg/dL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.6</td> <td>-</td> <td>0.9</td> <td>0.7</td> <td>1.4</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>WBC (万個/μL)</td> <td>-</td> <td>1.12</td> <td>1.12</td> <td>0.65</td> <td>-</td> <td>1.10</td> <td>0.76</td> <td>0.69</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>-</td> <td>11.43</td> <td>19.74</td> <td>7.92</td> <td>8.77</td> <td>7.97</td> <td>7.90</td> <td>3.32</td> </tr> </tbody> </table> <p>自己免疫関連検査(終了31日後)</p> <table border="1"> <tr> <td>IgG4(TIA): 36.8 mg/dl, IgE (RIST): 22 IU/mL, 抗核抗体(ANA): 40倍未満 PR3-ANCA: 1.0 U/ml未満, MPO-ANCA: 1.0 U/ml未満, 抗ミトコンドリアM2抗体: 1.5未満</td> </tr> </table> <p>併用薬: なし</p>							投与前	終了 14日後	終了 17日後	終了 20日後	終了 24日後	終了 26日後	終了 31日後	終了 35日後	ALP (U/L)	-	1,693	2,545	1,640	3,712	3,880	4,716	3,619	γ -GTP (U/L)	-	603	934	672	-	1,370	1,378	1,099	AST (U/L)	17	201	405	53	-	313	112	149	ALT (U/L)	6	230	374	121	-	241	130	89	T-Bil (mg/dL)	-	0.6	1.2	0.4	1.4	1.2	2.2	0.9	D-Bil (mg/dL)	-	-	0.6	-	0.9	0.7	1.4	0.5	WBC (万個/ μ L)	-	1.12	1.12	0.65	-	1.10	0.76	0.69	CRP (mg/dL)	-	11.43	19.74	7.92	8.77	7.97	7.90	3.32	IgG4(TIA): 36.8 mg/dl, IgE (RIST): 22 IU/mL, 抗核抗体(ANA): 40倍未満 PR3-ANCA: 1.0 U/ml未満, MPO-ANCA: 1.0 U/ml未満, 抗ミトコンドリアM2抗体: 1.5未満
	投与前	終了 14日後	終了 17日後	終了 20日後	終了 24日後	終了 26日後	終了 31日後	終了 35日後																																																																															
ALP (U/L)	-	1,693	2,545	1,640	3,712	3,880	4,716	3,619																																																																															
γ -GTP (U/L)	-	603	934	672	-	1,370	1,378	1,099																																																																															
AST (U/L)	17	201	405	53	-	313	112	149																																																																															
ALT (U/L)	6	230	374	121	-	241	130	89																																																																															
T-Bil (mg/dL)	-	0.6	1.2	0.4	1.4	1.2	2.2	0.9																																																																															
D-Bil (mg/dL)	-	-	0.6	-	0.9	0.7	1.4	0.5																																																																															
WBC (万個/ μ L)	-	1.12	1.12	0.65	-	1.10	0.76	0.69																																																																															
CRP (mg/dL)	-	11.43	19.74	7.92	8.77	7.97	7.90	3.32																																																																															
IgG4(TIA): 36.8 mg/dl, IgE (RIST): 22 IU/mL, 抗核抗体(ANA): 40倍未満 PR3-ANCA: 1.0 U/ml未満, MPO-ANCA: 1.0 U/ml未満, 抗ミトコンドリアM2抗体: 1.5未満																																																																																							