

| | |
|--|------------|
| 第 72 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 3 年度第 22 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 | 資料 2-2-3-4 |
| 2021(令和 3)年 11 月 12 日 | |

**医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく
 新型コロナワクチンの製造販売業者以外の製造販売業者からの副反応疑い報告状況について
 (製造販売業者不明の新型コロナワクチン 基礎疾患等及び症例経過)
 (令和 3 年 10 月 4 日から令和 3 年 10 月 24 日報告分まで)**

| 症例 No. | 症状名 PT 名 | 基礎疾患等 | 症例経過 | 報告企業 |
|--------|----------|-------|--|-------------|
| 8 | 肝機能異常 | 前立腺癌 | <p>本報告は 61 歳の男性患者に関するものである。</p> <p>患者の体重は 60.00kg, 患者の身長は 162cm。</p> <p>合併症：不明</p> <p>既往歴：不明</p> <p>医薬品使用歴：ドセタキセル水和物（使用理由：前立腺癌），アーリーダ（使用理由：前立腺癌）</p> <p>前治療：アーリーダ→ドセタキセル水和物</p> <p>併用薬：ステロイド 5mg</p> <p>肺転移なし，肝転移なし</p> <p>2021/07/08</p> <p>前立腺癌のため，ザイティガ（錠剤，経口，ロット番号：不明）1000mg 1 回/1 日の投与開始。</p> <p>AST[GOT]（基準値：不明）：33</p> <p>白血球数(WBC)（基準値：不明）：121</p> <p>乳酸脱水素酵素(LDH)（基準値：不明）：216</p> | ヤンセンファーマ（株） |

ALT[GPT] (基準値 : 不明) : 41

アルカリフォスファターゼ(ALP) (基準値 : 不明) : 80

総ビリルビン(T-Bil) (基準値 : 不明) : 1.0

γ -GTP(GGTP) (基準値 : 不明) : 17

アルブミン(ALB) (基準値 : 不明) : 4.3

総蛋白(TP) (基準値 : 不明) : 7.2

アミラーゼ(AMY) (基準値 : 不明) : 159

2021

ザイティガ投与 2 週間は肝機能正常。

2021/08/07

COVID19 ワクチン 1 回目投与。

ワクチン類 (注射剤, 筋肉内, ロット番号 : 不明) (投与量不明)の投与開始。

ワクチンの種類は不明。

2021/08/13 (発現日)

肝機能がAST 173 まで上昇。

肝機能異常, 薬物相互作用(ワクチン)発現。

ザイティガ 1000mg 1 回/1 日の投与中止。

入院なし。

臨床的兆候 : なし

C 型, B 型 ウィルス : なし

AST[GOT] : 265

白血球数(WBC) : 102

乳酸脱水素酵素(LDH) : 266

ALT[GPT] : 486

アルカリフォスファターゼ(ALP) : 301

総ビリルビン(T-Bil) : 2.0

γ-GTP(GGTP) : 19

アルブミン(ALB) : 4.4

総蛋白(TP) : 7.0

アミラーゼ(AMY) : 100

2021/08/20

AST[GOT] : 62

2021/08/27

ウルソデオキシコール酸などで肝機能異常回復した。

肝機能異常は回復した。

AST[GOT] : 32

白血球数(WBC) : 133

乳酸脱水素酵素(LDH) : 258

ALT[GPT] : 46

アルカリフォスファターゼ(ALP) : 258

総ビリルビン(T-Bil) : 1.1

| | | | | |
|---|-------|---|---|----------|
| | | <p>γ-GTP (GGTP) : 24</p> <p>アルブミン (ALB) : 4.2</p> <p>総蛋白 (TP) : 7.0</p> <p>アミラーゼ (AMY) : 146</p> <p>日付不明</p> <p>薬物相互作用 (ワクチン) の転帰は不明。</p> <p>2 回目のワクチン接種は実施していない。次回来院は 2021/10/08 前後。</p> <p>ザイティガの再投与 : なし</p> | | |
| 9 | 腎機能障害 | <p>トリプルネガティブ乳癌</p> | <p>(不明日) コロナワクチンの 1 回目に副反応があった。テセントリクの投与を開始。</p> <p>2021/09/26 コロナワクチンの 2 回目を投与された当日のうちに高熱 (40°C)、CRP の上昇 (15-20)、下痢、脱水、腎機能低下 (eGFR20 代)、肝機能障害 (ビリルビン値上昇)、胆道系異常が発現。</p> <p>2021/ 現在も入院中で、経過は良好 (eGFR も 50 代まで回復)。テセントリクについては 10 月 11 日に本来であれば投与予定あるが 1 週間延ばし、18 日に投与予定。</p> <p>2021/09 下痢は軽快。</p> <p>有害事象名 : 下痢</p> <p>診断方法 臨床症状 (下痢)</p> | 中外製薬 (株) |

| | | | | |
|----|------|--|--|-----------|
| | | | <p>本剤：テセントリク注</p> <p>本剤の治療サイクル数：3以上</p> | |
| 10 | 顔面麻痺 | <p>肺転移；</p> <p>腎摘除；</p> <p>遠隔転移を伴う腎細胞癌</p> | <p>患者は72歳の男性。合併症は肺転移。既往歴はなし。喫煙の有無は不明。併用薬としてラックルがあった。</p> <p>2021/07/06</p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌（原発巣の部位：右腎、組織型：非淡明細胞癌、肉腫の有無：なし）に対する併用療法として、本剤（240mg/body）およびヤーボイ（1mg/kg）の投与を開始した。</p> <p>2021/07/18</p> <p>予防のためCOVID-19 ワクチン（投与量不明）を投与した。</p> <p>2021/07/20</p> <p>両下肢痛を認めた。本剤およびヤーボイは継続した。</p> <p>（不明日）</p> <p>両下肢痛の精査にて椎間板ヘルニアの指摘が挙がった（発現日は不明）。</p> <p>2021/07/27</p> <p>肝機能障害を認めた。処置は行わなかった。本剤およびヤーボイは休業した。</p> <p>2021/08/03</p> <p>両下肢痛の処置としてカロナール（500mg/1日3回）の投与を開始した。</p> <p>2021/08/04</p> <p>顔面神経麻痺を認めた。</p> | 小野薬品工業（株） |

2021/08/05

肝機能障害は回復した。

2021/08/07

顔面神経麻痺の処置としてプレドニン（30mg/1日2回）の投与を開始した。また、ウイルス感染も疑われたため、顔面神経麻痺へアシクロビル（400mg/1日3回）の投与を開始した。

2021/08/10

顔面神経麻痺の処置としてアデホスコーワ（1g/1日3回）、メチコバル（500 μ g/1日3回）の投与を開始した。

2021/08/12

プレドニン（20mg/日）に減量した。アシクロビルの投与は中止した。

2021/08/15

プレドニン（10mg/日）に減量した。

2021/08/18

プレドニン（5mg/日）に減量した。

2021/08/20

両下肢痛は回復した。プレドニン、カロナールの投与は中止した。

2021/08/24

顔面神経麻痺は回復した。アデホスコーワ、メチコバルの投与は中止した。本剤（240mg/body）およびヤーボイ（1mg/kg）の投与を再開した。

（不明日）

椎間板ヘルニアの転帰は報告されていない。

【本剤投与情報】

240mg/body (2021/07/06, 8/24, 09/14)

| | | | | |
|----|------|--|---|--------------------|
| 11 | 顔面麻痺 | <p>椎間板突出；</p> <p>肺転移；</p> <p>腎摘除；</p> <p>遠隔転移を伴う腎細胞癌</p> | <p>本被験者は、72 歳、男性、第 IV 相試験「未治療日本人転移性腎細胞癌患者を対象としたニボルマブ・イピリムマブ併用療法の有効性と安全性に関する前向き観察研究(J-ENCORE)」(プロトコル：CA209-7CR)に参加し、顔面麻痺(顔面神経麻痺)を発現した。NIVOLUMAB が投与されていた。</p> <p>報告された非重篤事象についても以下に示す。</p> <p>その他の試験薬として、イピリムマブ(遺伝子組換え)注射溶液(バッチ番号 ASKU)(使用理由：遠隔転移を伴う腎細胞癌)を投与された。</p> <p>併用被疑薬として、ワクチン類(Covid-19 ワクチン)(使用理由：予防)を投与された。</p> <p>治療歴：</p> <p>放射線治療の有無：なし。被験者の既往歴は、腎摘除(開始日：2021 年 05 月 24 日)。原疾患・合併症は、遠隔転移を伴う腎細胞癌(原疾患、右腎、非淡明細胞癌：不明、肉腫の有無：なし。</p> <p>患者は治療歴がない、喫煙歴：不明。)、椎間板ヘルニア(合併症)及び肺転移(合併症、5 以上)。</p> <p>臨床経過：</p> <p>2021 年 07 月 06 日、NIVOLUMAB(バッチ番号 ASKU)(静脈内点滴)を開始した(240 ミリグラム、one time dose)(投与終了日：2021 年 07 月 06 日)。2021 年 08 月 24 日より同投与量で再開した。及び 2021 年 09 月 14 日</p> <p>2021 年 07 月 06 日、イピリムマブ(遺伝子組換え)(バッチ番号 ASKU)(静脈内点滴)を開始した(1 ミリグラム/キログラム、one time dose)(投与終了日：2021 年 07 月 06 日)。2021 年 08 月 24 日より同投与量で再開した。及び 2021 年 09 月 14 日</p> | ブリストル・マイヤーズスクイブ(株) |
|----|------|--|---|--------------------|

2021年07月20日、NIVOLUMABの開始から14日後、四肢痛（両下肢痛）を発現した。2021年07月27日、肝機能異常（肝機能障害）を発現した。2021年08月04日、顔面麻痺（重篤性：医学的に重大なもの）を発現した。日付不明、椎間板突出（Intervertebral disc herniation）を発現した。

四肢痛のため、アセトアミノフェン（カロナール）（経口）を投与（500ミリグラム、tid）（開始日：2021年08月03日－終了日：2021年08月20日）、顔面神経麻痺のため、プレドニゾン（プレドニン）（経口）を投与（30ミリグラム、b: id）（開始日：2021年08月07日－終了日：2021年08月11日）、顔面神経麻痺のため、プレドニン（経口）を投与（20ミリグラム、qd）（開始日：2021年08月12日－終了日：2021年08月14日）、顔面神経麻痺のため、プレドニン（経口）を投与（10ミリグラム、qd）（開始日：2021年08月15日－終了日：2021年08月17日）、顔面神経麻痺のため、プレドニン（経口）を投与（5ミリグラム、qd）（開始日：2021年08月18日－終了日：2021年08月20日）、顔面神経麻痺のため、アシクロビル（アシクロビン）（経口）を投与（400ミリグラム、tid）（開始日：2021年08月07日－終了日：2021年08月12日）、顔面神経麻痺のため、アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物（アデホス）（経口）を投与（1グラム、tid）（開始日：2021年08月10日－終了日：2021年08月24日）及び顔面神経麻痺のため、メコバラミン（メチコパール）（経口）を投与（500マイクログラム、tid）（開始日：2021年08月10日－終了日：2021年08月24日）。NIVOLUMAB（静脈内点滴）及びイピリムマブ（遺伝子組換え）（静脈内点滴）について取られた処置は、一時中止。

2021年08月05日肝機能異常の転帰は回復。2021年08月20日四肢痛の転帰は回復。2021年08月24日顔面麻痺の転帰は回復。報告時、椎間板突出の転帰は不明であった。2021/07/06、患者は切除不能な転移性腎細胞癌に対するニボルマブおよびイピリムマブとの併用療法を開始された。

2021/07/18、COVID-19 ワクチンが投与された。

2021/07/20、四肢痛を発現した。精査したが原因が特定できる前に回復した。市販薬の「ラックル」を服用。ニボルマブとイピリムマブは続けられた。

2021/07/27、肝機能障害を発現した。治療は行われなかった。ニボルマブとイピリムマブは投与中止。

2021/08/24、ニボルマブとイピリムマブ療法が再開。

検査結果（提供されている場合、正常範囲は括弧内に表示）：

2021年07月06日、アラニンアミノトランスフェラーゼ（10-42U/L）：27U/L アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（13-30U/L）：31U/L；血中アルブミン（4.1-5.1g/dL）：4.0g/dL 血中カルシウム（8.8-10.1mg/dl）：9.1mg/dl 血中乳酸脱水素酵素（124-222国際単位/リットル）：165国際単位/リットル C-反応性蛋白（不明-0.14mg/dl）：0.14mg/dl 好酸球数（0.0-8.5パーセント）：4.7パーセント 糸球体濾過率（60-不明ml/分/1.73m²）：35.7ml/分/1.73m² ヘモグロビン（13.7-16.8g/dL）：12.1g/dL リンパ球数（16.5-49.5パーセント）：21.9パーセント 単球数（2.0-10.0パーセント）：7.0パーセント 好中球数（38.0-74.0パーセント）：66.3パーセント 血小板数（15.8-34.8¹⁰⁴/μl）：27.3¹⁰⁴/μl、白血球数（3.3-8.61000/マイクロリットル）：7.01000/マイクロリットル

2021年07月27日、アラニンアミノトランスフェラーゼ：160U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：97U/L

2021年08月03日、アラニンアミノトランスフェラーゼ：38U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：29U/L

2021年08月24日、血中アルブミン：3.6g/dL 血中カルシウム：8.8mg/dl 血中乳酸脱水素酵素：165国際単位/リットル C-反応性蛋白：0.12mg/dl 好酸球数：5.4パーセント 糸球体濾過率：38.74ml/分/1.73m² ヘモグロビン：12.0g/dL リンパ球数：24.3パーセント 単球数：7.3パーセント 好中球数：62.7パーセント 血小板数：24.5¹⁰⁴/μl、白血球数：8.61000/マイクロリットル

2021年09月14日、血中カルシウム：9.2mg/dl 血中乳酸脱水素酵素：178国際単位/リットル C-反応性蛋白：0.17mg/dl 好酸球数：7.4パーセント 糸球体濾過率：39.34ml/分/1.73m² ヘモグロビン：12.1g/dL リンパ球数：24.2パーセント 単球数：7.0パーセント 好中球数：61.0パーセント 血小板数：31.3¹⁰⁴/μl、白血球数：8.31000/マイクロリットル

報告者による NIVOLUMAB（静脈内点滴）と顔面麻痺及び肝機能異常との因果関係については、関連あり、四肢痛との因果関係については、関連なし。椎間板突出との因果関係は報告されなかった。

報告者によるイピリムマブ（遺伝子組換え）（静脈内点滴）と顔面麻痺及び肝機能異常との因果関係については、関連あり、四肢痛との因果関係については、関連なし。椎間板突出との因果関係は報告されなかった。

顔面神経麻痺はニボルマブ及びイピリムマブの因果関係はあり。

免疫関連有害事象の有無：あり。

ニボルマブ・イピリムマブ以外の疑われる要因：あり。

ニボルマブ・イピリムマブ以外の薬物治療：神経内科医、耳鼻科医より、顔面神経麻痺は COVID-19 ワクチンの影響の可能性について指摘あり。

肝機能障害：

消化器内科医より、肝機能障害は「irAE の可能性あり」と診断あり。休薬により改善。

ニボルマブ・イピリムマブ以外の疑われる要因：なし。

両下肢痛：

免疫関連有害事象の有無：なし。

ニボルマブ・イピリムマブ以外の疑われる要因：あり、椎間板ヘルニア。

椎間板ヘルニア：

ニボルマブと椎間板ヘルニアの因果関係は提供されなかった。

椎間板ヘルニアは、ニボルマブとイピリムマブ以外の足の痛みの因果要因であった。

| | | | | |
|----|---|--------------------------------------|---|--------------------------|
| 12 | <p>アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増 加；</p> <p>心不全；</p> <p>心電図QT延 長；</p> <p>血中アルカリホ スファターゼ増 加；</p> <p>血中乳酸脱水素 酵素増加</p> | <p>副腎皮質癌；</p> <p>肝転移；</p> <p>肺転移</p> | <p>【患者背景】</p> <p>[原疾患] NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌（NTRK2 陽性、癌腫： 副腎皮質癌、Stage IV)</p> <p>[NTRK 融合遺伝子変異型] 有（NRG1-NTRK2 fusion）</p> <p>[Performance Status] 1</p> <p>[転移巣] 有（肺、肝）</p> <p>[合併症] 認知障害・運動失調：無、認知障害・運動失調以外：無</p> <p>[既往歴] 認知障害・運動失調：無、認知障害・運動失調以外：無</p> <p>[ロズリートレク投与歴] 無</p> <p>[脳の放射線療法歴] 本剤投与前：無</p> <p>2021/05/17 ロズリートレク投与開始（治療ライン：2次治療）。（～ 2021/9/9）</p> <p>2021/05/27 QT 間隔延長（最悪時 Grade2）発現。処置：無、本剤継続。</p> <p>2021/06/09 心不全（最悪時 Grade1）発現。処置：無、本剤継続。BNP 上昇 のみ。QT 間隔延長は軽快（grade1 に回復）。</p> <p>2021/08/24 38-39°C発熱（他症状なし）。</p> <p>2021/08/25 LDH 上昇（最悪時 Grade4）、AST 上昇（最悪時 Grade3）、ALP 上 昇（最悪時 Grade3）が発現。処置：無。COVID-19-PCR 陰性、LDH、AST、ALP 上昇、ロズリートレク中止指示。</p> <p>2021/08/26 CT：肝転移増大で PD 判定。当初肝転移後に伴う血液データ異 常と考えられていたが以後 LDH、AST、ALP は回復傾向に。</p> <p>2021/08/27 AST 上昇は回復。</p> <p>2021/08/30 心不全は未回復。</p> | <p>中外製 薬 （株）</p> |
|----|---|--------------------------------------|---|--------------------------|

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <p>2021/09/06 LDH 上昇、ALP 上昇は回復。血液データが全てベースラインに回復。</p> <p>2021/09/07 ロズリートレク 600mg/日再開 (PD だったが肺転移と原発は縮小していた。)</p> <p>2021/09/08 38℃発熱、他無症状。</p> <p>2021/09/09 COVID-19-PCR 陰性、LDH 上昇しており以上は薬剤性と判断。</p> <p>2021/09/10 解熱し、LDH 回復。</p> <p>[効果判定]</p> <p>判定日：2021/08/26</p> <p>主治医判定：PD (進行)</p> | |
|--|--|---|--|