

3

重要な副作用等に関する情報

平成30年10月23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 セクキヌマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	コセンテイクス皮下注150mgシリンジ，同皮下注150mgペン（ノバルティスファーマ株式会社）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

- [慎重投与] 炎症性腸疾患の患者
- [副作用
(重大な副作用)] 炎症性腸疾患：炎症性腸疾患があらわれることがあるので，観察を十分に行い，炎症性腸疾患が疑われた場合には適切な処置を行うこと。
- 〈参 考〉 直近約3年4ヶ月（平成27年4月～平成30年8月）の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。
- 炎症性腸疾患関連症例 6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2,600人
販売開始：コセンテイクス皮下注150mgシリンジ：平成27年2月
同皮下注150mgペン：平成28年11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 40代	尋常性乾癬	300mg 200日間	<p>潰瘍性大腸炎</p> <p>本剤投与約2年前 ウステキヌマブの投与開始。 ウステキヌマブの投与終了。</p> <p>本剤投与12日前 CRP0.054mg/dL 投与開始日 本剤300mg/週, 投与開始。 投与57日目 本剤300mg/ 4週投与に変更。 投与約5ヶ月目 粘血便が出現。A病院消化器内科で、大腸内視鏡にて左半結腸型潰瘍性大腸炎の激しいびらん・潰瘍を確認。入院。 (123~153日目) ・S状結腸：浮腫と発赤で血管透見像の消失, 易出血性で地図状のびらん・潰瘍 ・直腸：S状結腸と同様の所見</p> <p>投与193日目 下部消化管出血/潜血便, 腹痛/さしこみが発現。メサラジン2400mg/日で治療後, 少し症状改善したが, その後, 更なる改善は見られず。</p> <p>投与200日目 本剤300mg/ 4週の最終投与。 最終投与11日後 CRP1.671mg/dL 最終投与14日後 B病院皮膚科受診し, 本剤が原因と考えて投与中止。 最終投与44日後 CRP0.525mg/dL 最終投与53日後 潰瘍性大腸炎と乾癬の治療のためにアダリムマブの投与開始。</p> <p>最終投与56日後 メサラジン注腸1%製剤を1日1回投与開始。 最終投与105日後 血便の症状あり。 最終投与114日後 CRP0.085mg/dL 最終投与238日後 CRP0.055mg/dL 最終投与329日後 血便, 腹痛なく, 潰瘍性大腸炎は改善。 メサラジンとアダリムマブは継続中。</p>
併用薬：情報なし				

2 ラモトリギン

販売名（会社名）	①ラミクタール錠25mg, 同錠100mg（グラクソ・スミスクライン株式会社）他 ②ラミクタール錠小児用 2 mg, 同錠小児用 5 mg（グラクソ・スミスクライン株式会社）他
薬効分類等	抗てんかん剤, 精神神経用剤
効能又は効果	①〇てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、定型欠神発作 〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 〇双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 ②〇てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 定型欠神発作 〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作、Lennox-Gastaut 症候群における全般発作

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用 (重大な副作用)]	<u>血球貪食症候群</u> ：血球貪食症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
〈参 考〉	直近約3年3ヶ月（平成27年4月～平成30年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。 血球貪食症候群関連症例 1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19万6千人 販売開始：平成20年12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 20代	双極性障害 (なし)	25mg 42日間 (内3日間服 薬中止期間 あり)	<p>血球貪食症候群, 好中球減少, 血球減少, 高LDH血症, 高フェリチン血症, 皮疹, 高熱/発熱, 肝障害, 倦怠感, 肝逸脱酵素の上昇</p> <p>投与開始日 双極性障害で, 前医で本剤25mg 1日1回投与開始。 投与後 本剤投与開始後(血球貪食症候群発現2週間前), 一時的に軽度の皮疹が発現。3日間内服中止にて改善し, 本剤再開。</p> <p>投与42日後 2週間続く高熱/発熱と倦怠感で, 救急受診。 (投与中止日) 好中球減少, 肝障害あり。採血では, 好中球減少, 肝逸脱酵素の上昇を認めた。各種培養陰性でその他感染を示唆する所見を認めなかった。造影CTでは早期動脈相の肝の異常濃染像と門脈周囲の低吸収域を認めた。高LDH血症, 高フェリチン血症から, 血球貪食症候群が疑われた。骨髓穿刺で, 血球貪食像を認めた。診断基準に合致したため, 血球貪食症候群と診断。本剤の内服は中止。メチルプレドニゾロン1g/日で3日間投与し, その後プレドニゾロンの内服50mgに変更し漸減した。</p> <p>中止後 後日, 本剤のDLSTは陽性と判明した。 2週間で血球減少, 肝障害は改善し, その後6ヶ月間再発を認めていない。</p>
臨床検査値				
検査(単位)		投与42日後	中止1日後	
白血球数 (/mcl)		1,200	-	
好中球数 (/mcl)		0	-	
血中乳酸脱水素酵素 (IU/l)		6,335	-	
血清フェリチン (ng/ml)		-	28,035	
sIL-2R (U/ml)		-	4,430	
併用被疑薬: なし				
併用薬: なし				
備考: 企業報告				

3 レンバチニブメシル塩酸

販売名（会社名）	レンビマカプセル4mg, 同カプセル10mg（エーザイ株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	根治切除不能な甲状腺癌, 切除不能な肝細胞癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

- [慎重投与] 肺転移を有する患者
- [副作用
(重大な副作用)] 消化管穿孔, 瘻孔形成, 気胸：腸管穿孔, 痔瘻, 腸膀胱瘻, 気胸等があらわれることがある。観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 中止等の適切な処置を行うこと。
- (参 考) 直近約3年3ヶ月（平成27年4月～平成30年7月）の副作用報告であって, 因果関係が否定できないもの。
 気胸関連症例 10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4,200人
 販売開始：平成27年5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 60代	甲状腺未分化癌 (高血圧)	24mg 35日間 ↓ 20mg 99日間 ↓ 14mg 122日間 ↓ 10mg 18日間	気胸 投与前	頸部腫脹と嚥下困難を主訴に近医を受診した。超音波検査で甲状腺左葉に腫瘍性病変を認め, 当院へ紹介となった。細胞診で甲状腺未分化癌と診断。多発肺転移あり(胸膜直下, 気管支周辺等)。プラ・ブレブなし。気胸の既往なし。
				投与開始日 投与15日目	本剤24mg/日開始。 高血圧出現。オルメサルタン メドキシミル20mg追加。 蛋白尿発現（以後副作用により減量を実施していたが, 蛋白尿は死亡まで継続）。
				投与19日目 投与29日目	高血圧は回復。 本剤投与1ヵ月後のCTで原発巣の縮小と肺転移の縮小・空洞化を認めた。
				投与36日目	手足症候群を発現（手指・足底に軽度の疼痛あり）。本剤20mg/日へ減量。
				投与43日目 投与118日目	手足症候群は回復。 肺転移巣の空洞化を認めた。
				投与135日目 投与148日目	蛋白尿のため, 本剤14mg/日へ減量。 気胸出現。CTで右気胸を認め, 緊急入院となった。 胸腔ドレナージを行い気胸は速やかに改善, 投与158日目に退院したが, 投与162日目に再燃。
				投与257日目 投与275日目 (投与終了日) 終了1日後	計4回の右気胸（投与148日目, 162日目, 204日目, 237日目）と1回の左気胸（投与240日目）を発症し治療を要した。 食欲不振, 嘔気のため本剤10mg/日へ減量。 本剤投与中止。 右難治性気胸治療中に耐性病変が出現し, 左癌性胸膜炎で死亡。死亡理由は, 本剤を14mg/日から10mg/日へ減量し病態をコントロール出来なかったことでの原病死。 気胸は未回復。
併用薬：アムロジピンベシル塩酸					

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 50代	甲状腺未分化癌 (高血圧)	24mg 57日間 ↓ 中止 ↓ 20mg 15日間	気胸 投与前	他施設より紹介。甲状腺未分化癌及び肺の多発転移を確認。肺全体に細かい転移が広がっており、部位・大きさの特定は困難。
				投与開始日	本剤24mg/日にて投与開始。
				投与54日目	呼吸苦・胸痛を理由に受診。肺気胸（左肺上部）を確認。胸腔ドレナージを実施。
				投与58日目 (投与中止日)	胸腔ドレナージを実施するも治りが悪く、念のため本剤休業。入院中は酸素マスク2～3L/minで対応。一時SpO ₂ 90%になることもあったが、それ以上の悪化は無し。
				投与中止5日後	胸部外科にて胸膜癒着術を実施。
				投与中止8日後 (再投与開始日)	本剤20mg/日にて投与再開。
				再投与2日目	胸腔ドレーン抜去。肺気胸は軽快。
				再投与7日目	退院。
				再投与16日目 (再投与中止日)	呼吸苦の為、来院。本剤投与中止。胸部レントゲン撮影で右気胸と診断。胸腔ドレナージを実施し、右気胸は軽快。
	併用薬：アムロジピンベシル酸塩				