

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. **361**

目次

1. 医薬品による筋障害に関するゲノム研究について	3
2. 重要な副作用等に関する情報	6
1 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[バイオ後続品を含む]	6
2 ニボルマブ（遺伝子組換え）	8
3 パルボシクリブ	10
4 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	12
3. 使用上の注意の改訂について（その301） エリグリストット酒石酸塩 他（5件）	14
4. 市販直後調査の対象品目一覧	18

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報を基に、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。医薬品・医療機器等安全性情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）又は厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）からも入手可能です。

配信一覧はコチラ



PMDAメディアナビでどこよりも早く安全性情報を入手できます。

厚生労働省、PMDAからの安全性に関する必須情報をメールで配信しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



登録は
コチラ



平成31年（2019年）3月
厚生労働省医薬・生活衛生局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2754, 2756
（Fax）03-3508-4364

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	医薬品による筋障害に関するゲノム研究について		厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所は、ゲノム情報を活用した予測・予防型の副作用安全対策を実現するため、重篤な副作用に関する発症患者ゲノム試料及び臨床情報を収集し、その解析を行い安全対策へ活用するべく研究を行っています。 本稿では、薬剤性筋障害研究の海外状況と研究成果について紹介します。	3
2	トラスツズマブ（遺伝子組換え）[バイオ後続品を含む] 他（3件）	Ⓔ Ⓕ	平成31年2月12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。	6
3	エリグリスタット酒石酸塩 他（5件）	Ⓔ	使用上の注意の改訂について（その301）	14
4	市販直後調査の対象品目一覧		平成31年1月末日現在、市販直後調査の対象品目を紹介します。	18

Ⓔ：緊急安全性情報の配布 Ⓕ：安全性速報の配布 Ⓔ：使用上の注意の改訂 Ⓕ：症例の紹介

厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。

医師，歯科医師，薬剤師等の医薬関係者は，医薬品，医療機器や再生医療等製品による副作用，感染症，不具合を知ったときは，直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお，薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として，副作用等を報告することが求められています。

1

医薬品による筋障害に関する ゲノム研究について

1. はじめに

医薬品の副作用の中でも、本来期待する薬理作用に基づかないものは、その発症予測が一般に難しく、かつ重症で発症後に治療を必要とする場合が多い傾向にあります。しかしその発症に関連するゲノム情報の探索により、発症を予測しうる可能性が平成16年頃から報告されていました。厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所は、これらゲノム情報を活用した予測・予防型の副作用安全対策を実現するため、横紋筋融解症（薬剤性筋障害）、皮膚障害（スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群、SJS）及び中毒性表皮壊死融解症（TEN））、間質性肺疾患の副作用に関する発症患者ゲノム試料及び臨床情報を収集し、その解析を行い安全対策へ活用するべく研究を行っています。平成30年12月末までに、横紋筋融解症（筋障害）では233例、皮膚障害では327例、間質性肺疾患では226例を収集しました。またSJS/TENに関する解析結果を、本情報336号¹⁾にて報告しています。本稿では、薬剤性筋障害研究の海外状況と本邦における成果について紹介します。

2. 横紋筋融解症を含む薬剤性筋障害について

横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が融解、壊死することにより、筋肉の痛みや脱力などを生じる病態であり、重症な場合は筋肉から血液中に流出した大量のミオグロビンが腎臓の尿細管を傷害し、急性腎不全を起こすことがあります²⁾。この過程で、骨格筋に多く存在するクレアチンキナーゼ（CK）の血中レベルが高値となるため、診断の一助に用いられています。より軽症な病態である筋炎・筋痛や筋力低下を含めて、筋症（ミオパチー）と呼ばれることもあります。米国の学会（American College of CardiologyとAmerican Heart Association）の専門家委員会では、スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害薬）が被疑薬となる場合、筋痛は血清CK値の上昇が見られない筋痛または脱力症状、筋炎はCK上昇を伴う筋症状、横紋筋融解症はクレアチニン上昇（通常は茶色の尿と尿中ミオグロビン上昇）を伴う顕著な（通常、正常上限の10倍を超える）CK値上昇を示す筋症状症例と定義されています³⁾。日本でもこの領域の診療指針が最近公開されました⁴⁾。

これら薬剤性筋障害の被疑薬としては、前述のスタチンの他、フィブラート系高脂血症薬、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、ニューキノロンを主体とする合成抗菌剤などが知られています。米国における調査では、スタチン服用患者の2～7%で筋痛が、0.1%～1%で筋炎が、0.08%程度で重篤な筋障害が、それぞれ発生したとされています²⁾。発症機序は不明ですが、スタチンでは細胞内のミトコンドリア代謝異常の関与が提唱されており^{4, 5)}、リスク因子としては、高齢女性、小柄な体格、アジア人、腎機能障害、甲状腺機能低下症などが知られています^{4, 6)}。この他、一般的には、脱水やウイルス感染、運動負荷もリス

ク因子となります²⁾。

3. 薬剤性筋障害に関するゲノム研究について

これまでに多くの薬剤性筋障害に関するゲノム解析がなされていますが、報告のほとんどはスタチンが被疑薬の結果であるため、本項ではスタチンによる筋障害に絞って記載します。

3.1 海外研究の結果

シンバスタチンを1日80mg投与された患者を対象にした英国の研究で、筋障害に加えCK値が正常上限の10倍を超えて上昇する症例などとそれ以外の耐性例を解析した結果、スタチンを肝臓に取り込むトランスポーターであるOATP1B1をコードする*SLCO1B1*遺伝子の機能低下型多型である521T>C, Val174Alaが、有意に筋障害発症と関連することが報告されました⁷⁾。野生型群に比して、ホモ接合型群では、オッズ比は16.9 (95%信頼区間 (CI) : 4.7-61.1), $P=2 \times 10^{-9}$ となりました。本結果は、1日40mg投与の群を中心に検証もなされたものです。日本での用量は1日最大20mgであるため、結果をそのまま日本人に適用できるかは不明です。

その後、多くの検証的研究が本*SLCO1B1*多型に関してなされています。シンバスタチンに関しては、薬剤性筋障害との有意な関連や傾向が複数の報告で認められています⁸⁻¹⁰⁾。しかし、アトルバスタチン、プラバスタチンなどの他のスタチンでは、有意な関連は認められていません⁸⁻¹⁰⁾。一方、米国で横紋筋融解症が多発し、死亡例が多く出たため自主的に市場撤退したセリバスタチン（本邦でも自主撤退）では、本多型との有意な関連が報告されています¹¹⁾。シンバスタチンとセリバスタチンにおける有意な関連は、最近のメタ解析でも示されています¹²⁾。

また細胞内のミトコンドリアでグアニド基をグリシンに転移させ、クレアチン合成に関与するグリシンアミジノ転移酵素をコードする*GATM*遺伝子の多型に関しても、複数の論文が報告されていますが、一定の方向性を示す統一的な結果は示されていません。

3.2 国立医薬品食品衛生研究所での解析結果

金沢医科大学などの8箇所の大学病院との共同研究として52症例（アトルバスタチン20例、プラバスタチン14例など、6種類のスタチン薬がそれぞれ投与された症例の総体）のスタチンによる薬剤性筋障害患者に関し、ゲノム解析を行いました¹³⁾。対照は2,878例の日本人健康成人の結果としました。本症例群では、*SLCO1B1*, *RYR2*, *GATM*の遺伝子多型については、両群で有意な差は認められませんでした（*SLCO1B1*多型については、オッズ比1.609 (95% CI: 0.999-2.591), $P=0.067$ と弱い傾向は認められた）。一方、免疫応答に関与するヒト白血球抗原HLAの1タイプである*HLA-DRB1*04:06*との有意な関連（保有者頻度比較で、オッズ比3.19 (95%CI: 1.53-6.66), 多重性補正後の $P=0.045$)が見られました。なお、現時点で薬剤性筋障害の発症機序は明らかではありませんが、一般にHLA分子は免疫反応の惹起に関与するため、免疫学的な機序が発症に関連している可能性も考えられました。

4. おわりに

以上、横紋筋融解症（薬剤性筋障害）に関するゲノム解析などの現状と国立医薬品食品衛生研究所で遂行されている解析の進捗とを概観しました。論文として結果が刊行されたものの日本人での解析事例

(症例数)は未だ少なく、ゲノムとの関連はスタチンの種類などに依存する場合もあり、また、日本での使用実態・投薬量は海外と異なるため、海外の結果をそのまま日本人に外挿できない可能性もあります。こうした複数の問題が現状では残っており、結果を直ちに薬剤性筋障害回避に用いることは難しい状況ですが、今後の検証解析などにおいてその有用性が確認されれば、臨床応用に向けた基盤情報となり得ると考えられます。

国立医薬品食品衛生研究所では、日本製薬団体連合会、医薬品医療機器総合機構、各製造販売企業、医療関係者及び患者の協力を得て研究を行っています。本研究の対象となる副作用の発現頻度は低いものの致命的となるおそれがあり、また、国や地域により異なる発症関連因子が報告されていることから、発生予測に有用な解析結果を得るためには、日本人におけるこれらの副作用の発現例の情報収集が非常に重要だと考えています。医薬品関係者におかれましては、より一層の知見集積による予測・予防型安全対策の進展のため、医薬品の使用後に、横紋筋融解症、皮膚障害 (SJS/TEN)、又は間質性肺疾患を発症した症例が認められた場合には、医薬品医療機器総合機構又は被疑薬の製造販売業者へ情報提供いただくとともに、引き続き、本研究への御協力もよろしく申し上げます。

〈参考文献〉

- 1) 医薬品・医療機器等安全性情報. 336, 平成28年 (2016年) 9月, 厚生労働省医薬・生活衛生局。
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル“横紋筋融解症”平成18年11月, 厚生労働省。
- 3) Pasternak RC et al.: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 40: 567-572 (2002).
- 4) 梶波康二, 他: スタチン不耐に関する診療指針2018. 日本動脈硬化学会 (http://www.j-athero.org/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf) .
- 5) Stroes ES, et al.: Statin-associated muscle symptom: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 36: 1012-1022 (2015).
- 6) Laufs Ug, et al.: Statin intolerance. *Curr Opin Lipidol.* 26: 492-501 (2015).
- 7) SEARCH Collaborative Group, et al.: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med.* 359: 789-799 (2008).
- 8) Voora D, et al.: The SLCO1B1*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol.* 54: 1609-1616 (2009).
- 9) Brunham LR, et al.: Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J.* 12: 233-237 (2012).
- 10) Carr DF., et al.: SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. *Clin Pharmacol Ther.* 94: 695-701 (2013).
- 11) Marciante KD, et al.: Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics.* 21: 280-288 (2011).
- 12) Xiang Q, et al.: Association between SLCO1B1 T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 18: 721-729 (2018).
- 13) Sai K et al.: A possible role for HLA-DRB1*04:06 in statin-related myopathy in Japanese patients. *Drug Metab Pharmacokinet.* 31: 467-470 (2016).

2

重要な副作用等に関する情報

平成31年2月12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 トラスツズマブ(遺伝子組換え)[バイオ後続品を含む]

販売名(会社名)	ハーセプチン注射用60, 同注射用150, 他バイオ後続品(中外製薬株式会社 他)
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌 HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

《使用上の注意(下線部追加改訂部分)》

[副作用
(重大な副作用)] 腫瘍崩壊症候群：腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

〈参 考〉 直近約3年6ヶ月(平成27年4月～平成30年9月)の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

腫瘍崩壊症候群 2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2万6千人

販売開始：ハーセプチン注射用60：平成16年8月

ハーセプチン注射用150：平成13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	女 50代	乳癌 (肝機能異常)	8mg/kg 1日間 ↓ 6mg/kg× 1回/3週 165日間	<p>腫瘍崩壊症候群 転移部位：肝，肺，骨，リンパ節 再発部位：温存乳房（左） 乳癌に対する前治療：なし</p> <p>投与開始日 転移・再発乳癌に対し，本剤，ベルツズマブ投与開始。 投与1日後 嘔吐あり。その後，外泊。 投与3日後 帰院。外泊中は食事摂取不良，嘔吐2回。 帰院後に嘔吐1回認めた。</p> <p>投与4日後 (発現日) 本剤投与後，速やかに腫瘍は縮小。これに伴って一過性の高K血症，肝酵素上昇を認めた。 腫瘍崩壊症候群(TLS)発現。高K(7.0mmol/L)，低Ca(7.3mg/dL)，高P(6.2mg/dL)，Cre上昇(1.21mg/dL)を認めたため，グルコース・インスリン(GI)療法や利尿剤(フロセミド，スピロノラクトン)等で対処。</p> <p>投与5日後 倦怠感持続。 投与7日後 食欲改善。肝機能の悪化は投与7日後までにピークアウトし，これに伴い全身状態も次第に改善。</p> <p>投与8日後 GI終了。TLSは回復。 投与21日後 2コース目投与開始。TLSは生じなかった。 投与25日後 その後の投与でも腫瘍縮小はみられ，これにともなって黄疸，肝機能は改善。肝機能障害はグレード1に改善した。</p> <p>投与185日後 通院にて本剤およびベルツズマブの投与を継続中。</p>

臨床検査値

	投与 18日前	投与 1日前	投与 4日後	投与 4日後	投与 4日後	投与 4日後	投与 6日後	投与 6日後	投与 8日後	投与 10日後	投与 13日後
Ca (mg/dL)	9.0	9.3	7.3	7.3	-	-	-	7.8	7.4	7.5	7.6
尿 ビリルビン(定性)(-)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AST (GOT) (IU)	154	327	-	370	-	-	370	217	103	64	80
ALT (GPT) (IU)	94	114	-	233	-	-	233	180	132	92	96
LDH (IU)	479	627	-	1031	-	-	-	1056	659	578	472
Al-P (IU)	1321	1611	-	2460	-	-	3013	-	2901	2680	2326
γ-GTP (IU)	574	-	-	471	-	-	560	-	502	454	539
血清クレアチニン (mg/dL)	0.68	0.79	1.21	1.13	-	-	-	1.21	1.01	0.78	0.68
尿酸 (mg/dL)	5.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K (mmol/L)	4.1	4.3	7.0	-	6.9	6.4	-	6.8	5.8	5.0	5.8
P (mg/dL)	3.4	3.3	6.2	4.1	-	-	-	6.2	4.3	3.3	2.9
総ビリルビン (mg/dL)	2.5	11.6	-	14.7	-	-	17.9	-	16.0	11.4	7.8
CRP (mg/dL)	2.39	5.11	-	3.05	-	-	-	1.52	0.98	1.55	2.66

併用被疑薬：ベルツズマブ
 併用薬：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

2 ニボルマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	オプジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg, 同点滴静注240mg（小野薬品工業株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 重篤な血液障害：免疫性血小板減少性紫斑病，溶血性貧血，無顆粒球症等の重篤な血液障害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。

血球貪食症候群：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，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3年7ヶ月（平成27年4月～平成30年10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 3例（うち死亡0例）

溶血性貧血関連症例 3例（うち死亡0例）

好中球減少関連症例（無顆粒球症を含む） 12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1万7千人

販売開始：平成26年9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	非小細胞肺癌 (リンパ節転移, 肺転移, 喫煙歴あり)	3 mg/kg 2週ごとに 2回	血球貪食症候群, 薬疹, 間質性肺炎																																				
				<p>投与開始日 腫瘍が増悪し, 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (組織型: 扁平上皮癌, 治療部位: 左上葉, stage4, TNM分類: T3N3M1b (転移部位: 左下部気管傍リンパ節, PUL), ALK融合遺伝子: 陰性, EGFR遺伝子変異: 陰性) に対し, 本剤 (3mg/kg) を投与した。PS: 1</p> <p>投与14日後 (最終投与日) 本剤2回目投与。本剤投与後, 胸部CT検査により腫瘍が明らかに増大し, 急激な進行を認めた。</p> <p>終了7日後 39℃の発熱, 倦怠感, 食欲低下, 血圧低下が出現。PS: 3。</p> <p>終了10日後 重度の全身倦怠感と39℃の発熱のため入院 (最高体温は40℃)。入院後もスパイク状の熱の経過をたどり, 感染症を疑い, 抗生剤と解熱薬 (ナプロキセン) を投与。PSは低下し, 腫瘍の進行に伴う影響を考えた。一般細菌 (血液培養) は陰性 (血培2セット施行)。</p> <p>終了13日後 白血球, ヘモグロビン, 血小板が入院時より減少し, 汎血球減少と診断。フェリチンの上昇, 薬疹出現。腫瘍は縮小。汎血球減少症の精査目的で血液内科へ骨髓穿刺を依頼。 【総合所見】 低形成骨髓, 各成熟段階の細胞を認め, Blastや異型細胞の増多は認めない。血球貪食像を認める。 【診断】 低形成骨髓, 血球貪食症候群。 全身に紅色の発疹と, 口腔内にもびらん様粘膜炎症状 (粘膜疹とびらん) が出現。本剤投与を中止。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500mg/日), タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム (4.5g×3回/日) の投与開始。胸部CTにて, 両肺背側を中心に全肺葉にびまん性のすりガラス陰影を確認し, 間質性肺炎を合併。抗核抗体検査は陰性。</p> <p>終了14日後 AST/ALTが上昇, 自覚症状はなし。急性間質性肺炎が出現し, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1,000mg/日に増量。</p> <p>日付不明 ステロイドパルス療法により, 全身症状, 皮疹及び臨床検査値は24時間以内に改善。</p> <p>終了15日後 タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム (4.5g×3回/日) の投与を終了。翌日より, ステロイドを漸減し, 終了26日後より, プレドニゾロン (40mg/日) の投与を開始。自覚症状, 汎血球減少, 画像所見は改善し, 発疹の消失, 口腔内びらんも軽減。また, 急激に増大傾向にあった原発巣は縮小。</p> <p>終了31日後 AST/ALT上昇は回復。</p> <p>終了37日後 プレドニゾロン (20mg/日) に減量し, 終了43日後に投与を終了。</p> <p>終了90日後 血球貪食症候群は回復。</p> <p>終了91日後 急性間質性肺炎, 薬疹は回復。</p>																																				
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 6日前</th> <th>投与 1日前</th> <th>終了 10日後</th> <th>終了 13日後</th> <th>終了 14日後</th> <th>終了 90日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PLT (万個/μL)</td> <td>37.2</td> <td>33.9</td> <td>19.0</td> <td>8.3</td> <td>8.8</td> <td>28.6</td> </tr> <tr> <td>Hb (g/dL)</td> <td>11.5</td> <td>-</td> <td>10.4</td> <td>9.6</td> <td>10.8</td> <td>11.2</td> </tr> <tr> <td>WBC (万個/μL)</td> <td>0.617</td> <td>-</td> <td>0.420</td> <td>0.141</td> <td>0.143</td> <td>0.997</td> </tr> <tr> <td>フェリチン (ng/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>6,912.7</td> <td>3,002.7</td> <td>113.1</td> </tr> </tbody> </table>							投与 6日前	投与 1日前	終了 10日後	終了 13日後	終了 14日後	終了 90日後	PLT (万個/μL)	37.2	33.9	19.0	8.3	8.8	28.6	Hb (g/dL)	11.5	-	10.4	9.6	10.8	11.2	WBC (万個/μL)	0.617	-	0.420	0.141	0.143	0.997	フェリチン (ng/mL)	-	-	-	6,912.7	3,002.7	113.1
	投与 6日前	投与 1日前	終了 10日後	終了 13日後	終了 14日後	終了 90日後																																		
PLT (万個/μL)	37.2	33.9	19.0	8.3	8.8	28.6																																		
Hb (g/dL)	11.5	-	10.4	9.6	10.8	11.2																																		
WBC (万個/μL)	0.617	-	0.420	0.141	0.143	0.997																																		
フェリチン (ng/mL)	-	-	-	6,912.7	3,002.7	113.1																																		
併用薬: コデインリン酸塩水和物、プロチゾラム、プレガバリン、センノシド																																								

3 パルボシクリブ

販売名（会社名）	イブランスカプセル25mg, 同カプセル125mg（ファイザー株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	手術不能又は再発乳癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な 基本的注意]	<u>間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。</u>
[副作用 (重大な副作用)]	<u>間質性肺疾患：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</u>
〈参 考〉	直近約3年8ヶ月（平成27年4月～平成30年11月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。 間質性肺疾患 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7千人 販売開始：平成29年12月

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰																																																																
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																																																		
1	女 70代	再発乳癌 (リンパ節転移)	125mg, 15日間 100mg, 14日間 100mg, 6日間 ↓ 中止	<p>間質性肺疾患</p> <p>投与開始日～ 本剤125 mg /日の投与を開始した。</p> <p>投与15日目 投与36日目～ 本剤100mg/日に減量した。</p> <p>投与49日目 投与57日目 風邪様症状(咳, 鼻水, 咽頭痛)のため, サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤を処方した。本剤100mg/日を再投与した。</p> <p>投与62日目 (投与中止日) 咳増強のため, コデインリン酸塩水和物を追加投与した。本剤の投与を中止した。</p> <p>中止12日後 胸部CTにて, 主に含気のある右肺(上, 中, 下葉)に斑状散在性陰影増強を認めた。 胸部CT所見, KL-6, SP-Dの結果より, 間質性肺疾患と診断し, プレドニゾロン30mg/日の投与を開始した。</p> <p>中止19日後 咳症状等が改善し, プレドニゾロン20mg/日に変更した。</p> <p>中止26日後 咳症状なし。CRP 0.13mg/dLと正常化し, プレドニゾロン10mg/日に変更した。</p> <p>中止33日後 プレドニゾロン5mg/日に変更した。</p> <p>中止40日後 間質性肺疾患は回復した。プレドニゾロンの投与を終了した。 胸部CTにて, 右肺野陰影はほぼ消失した。</p>	回復																																																																	
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 4日前</th> <th>投与 中止日</th> <th>中止 9日後</th> <th>中止 26日後</th> <th>中止 40日後</th> <th>中止 86日後</th> <th>中止 96日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体温 (°C)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>35.7</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>0.19</td> <td>-</td> <td>2.53</td> <td>0.13</td> <td>0.14</td> <td>1.50</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>WBC (cells/mm³)</td> <td>6460</td> <td>-</td> <td>5140</td> <td>12540</td> <td>7530</td> <td>8920</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Neu (%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>67.5</td> <td>70.0</td> <td>59.2</td> <td>71.5</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (IU/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1960</td> <td>2640</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>2110</td> </tr> <tr> <td>SP-D (ng/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>196</td> <td>71.3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>95.0</td> </tr> <tr> <td>インフルエンザA/B</td> <td>-</td> <td>陰性</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用薬：フルベストラント，メドロキシプロゲステロン酢酸エステル，ジゴキシン，ビルダグリブチン，グリメピリド，酸化マグネシウム，サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤，コデインリン酸塩水和物</p>								投与 4日前	投与 中止日	中止 9日後	中止 26日後	中止 40日後	中止 86日後	中止 96日後	体温 (°C)	-	-	35.7	-	-	-	-	CRP (mg/dL)	0.19	-	2.53	0.13	0.14	1.50	-	WBC (cells/mm ³)	6460	-	5140	12540	7530	8920	-	Neu (%)	-	-	67.5	70.0	59.2	71.5	-	KL-6 (IU/mL)	-	-	1960	2640	-	-	2110	SP-D (ng/mL)	-	-	196	71.3	-	-	95.0	インフルエンザA/B	-	陰性	-	-	-	-	-
	投与 4日前	投与 中止日	中止 9日後	中止 26日後	中止 40日後	中止 86日後	中止 96日後																																																															
体温 (°C)	-	-	35.7	-	-	-	-																																																															
CRP (mg/dL)	0.19	-	2.53	0.13	0.14	1.50	-																																																															
WBC (cells/mm ³)	6460	-	5140	12540	7530	8920	-																																																															
Neu (%)	-	-	67.5	70.0	59.2	71.5	-																																																															
KL-6 (IU/mL)	-	-	1960	2640	-	-	2110																																																															
SP-D (ng/mL)	-	-	196	71.3	-	-	95.0																																																															
インフルエンザA/B	-	陰性	-	-	-	-	-																																																															

4 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	悪性黒色腫 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 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 重篤な血液障害：免疫性血小板減少性紫斑病，溶血性貧血，赤芽球癆，無顆粒球症等の重篤な血液障害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，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。

血球貪食症候群：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，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年7ヶ月（平成27年4月～平成30年10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 7例（うち死亡0例）

好中球減少関連症例（無顆粒球症を含む） 4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9千人

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	男 70代	肺腺癌 (糖尿病, 入院, 肝転移, 副腎転移)	200mg 3週おきに 1コース	<p>血球貧食症候群 既往歴：元喫煙者 医薬品歴：カルボプラチン、パメトレキセド</p> <p>投与開始日 本剤1コース目投与（最終投与）。 (投与終了日)</p> <p>終了9日後 40度をこえる発熱。 終了10日後 プレドニゾロン40mg/日を投与。 終了11日後 発熱は回復。 終了13日後 肝機能障害（最悪グレード：3）が発現。 下痢，皮疹を認め，メチルプレドニゾロンコハク酸エステル ナトリウムパルスで軽快，プレドニゾロンは60mgで維持。 日付不明 プレドニゾロン55mgに減量したところ再燃し，血小板減少 (44000/μL)，フェリチン増加(11273ng/ml)も出現。 終了45日後 骨髄穿刺にて血球貧食像があり，血球貧食症候群（最悪グレー (発現日) ド：3）と診断。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナ トリウムパルス開始。 終了55日後 ステロイドパルス療法が奏功し，血小板数は速やかに回復。</p>					
臨床検査値									
	投与 8日前	投与 1日前	終了 13日後	終了 20日後	終了 45日後	終了 47日後	終了 51日後	終了 55日後	終了 62日後
ALT (U/L)	－	14	41	－	114	－	－	－	40
AST (U/L)	－	30	62	－	126	－	－	－	27
血小板数 (/ μ micro-l)	－	228000	－	－	53000	83000	127000	185000	－
白血球数 (/ μ micro-l)	－	6200	－	－	4200	10000	7100	5800	－
抗DNA抗体 (IU/ml)	4.9	－	－	2.7	6.4	－	－	－	－
抗核抗体 (倍)	40倍 未満	－	－	40倍 未満	40倍 未満	－	－	－	－
抗ミトコン ドリア (倍)	－	－	－	－	20倍	－	－	－	－
併用被疑薬：ボノプラザンフマル酸塩，レバミピド，ジフェニドール塩酸塩 併用薬：エゼチミブ									

3

使用上の注意の改訂について (その301)

平成31年2月12日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせします。

1 他に分類されない代謝性医薬品 エリグルスタット酒石酸塩

[販売名] サデルガカプセル100mg (サノフィ株式会社)

[禁忌] 本剤の血中濃度が大幅に上昇するおそれがある以下の患者

1) チトクロームP450(CYP)2D6の活性が通常の患者(Extensive Metabolizer, EM)で、以下に該当する患者

・ 中等度以上の肝機能障害(Child-pugh分類B又はC)がある患者

・ 軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)があり、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

・ 軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)があり、弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を使用中の患者

2) CYP2D6の活性が低い患者(Intermediate Metabolizer, IM)で、以下に該当する患者

・ 肝機能障害(Child-pugh分類A, B又はC)がある患者

・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

3) CYP2D6の活性が欠損している患者(Poor Metabolizer, PM)で、以下に該当する患者

・ 肝機能障害(Child-pugh分類A, B又はC)がある患者

・ 肝機能が正常であり、中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を使用中の患者

[用法・用量に関連する使用上の注意]

本剤投与開始前にCYP2D6遺伝子型、肝機能、及び併用薬剤を確認すること。また、本剤投与中も肝機能及び併用薬剤の状況に注意すること。

CYP2D6の活性が通常の患者(EM)では、次表を参考に、1回の投与量を100mgとして用法・用量の調整を行うこと。なお、中等度以上の肝機能障害(Child-pugh分類B又はC)がある患者には投与しないこと。

肝機能が正常な患者

		CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日2回	1日1回
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日2回	1日2回	1日1回
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	1日1回	1日1回	禁忌

軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)がある患者

		CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日1回	1日1回
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日1回	1日1回	禁忌
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	禁忌	禁忌	禁忌

CYP2D6の活性が低い患者(IM)では、下表を参考に、1回の投与量を100mgとして用法・用量の調整を行うこと。なお、肝機能障害(Child-pugh分類A, B, 又はC)がある患者には投与しないこと。

肝機能が正常な患者

		CYP3A阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}		
		併用なし	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用
CYP2D6阻害作用を有する薬剤の併用 ^{注)}	併用なし	1日2回	1日2回	禁忌
	弱い阻害作用を有する薬剤を併用	1日2回	1日2回	禁忌
	中程度以上の阻害作用を有する薬剤を併用	1日1回	1日1回	禁忌

CYP2D6の活性が欠損している患者(PM)には、本剤の血中濃度が上昇するため投与を避けることが望ましいが、投与する場合は、1回100mg 1日1回投与を目安とし、慎重に投与すること。ただし、肝機能障害(Child-pugh分類A, B, 又はC)がある場合、又は中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤を併用する場合は投与しないこと。

注) CYP2D6阻害作用を有する薬剤とCYP3A阻害作用を有する薬剤については「相互作用」の項を参照し、禁忌又は用法・用量の調整が必要な薬剤に該当するかを確認すること。

[相互作用
(併用禁忌)]

〈CYP2D6の活性が通常の患者(EM)で軽度肝機能障害(Child-pugh分類A)がある患者〉

中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤

弱いCYP2D6阻害作用を有する薬剤と中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の両方を併用

クラスⅠa抗不整脈薬(キニジン, プロカインアミド等), クラスⅢ抗不整脈薬(アミオダロン, ソタロール等), ペプリジル塩酸塩

2 その他の腫瘍用薬 トラスツズマブ(遺伝子組換え) [バイオ後続品を含む]

[販売名] ハーセプチン注射用60, ハーセプチン注射用150, 他バイオ後続品(中外製薬株式会社 他)

[副作用
(重大な副作用)] 腫瘍崩壊症候群: 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので, 血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置(生理食塩液, 高尿酸血症治療剤等の投与, 透析等)を行うとともに, 症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

3 その他の腫瘍用薬 ニボルマブ(遺伝子組換え)

[販売名] オプジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg, 同点滴静注240mg(小野薬品工業株式会社)

[副作用
(重大な副作用)] 重篤な血液障害: 免疫性血小板減少性紫斑病, 溶血性貧血, 無顆粒球症等の重篤な血液障害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。

血球貪食症候群: 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, 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。

4 その他の腫瘍用薬 パルボシクリブ

[販売名] イブランスカプセル25mg, 同カプセル125mg(ファイザー株式会社)

[重要な
基本的注意] 間質性肺疾患があらわれることがあるので, 本剤の投与にあたっては, 初期症状(呼吸困難, 咳嗽, 発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等, 患者の状態を十分に観察すること。また, 必要に応じて, 胸部CT, 血清マーカー等の検査を実施すること。

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺疾患: 間質性肺疾患があらわれることがあるので, 患者の状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には, 本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

5 その他の腫瘍用薬 ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

[販売名]	キイトルーダ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg (MSD株式会社)
[副作用 (重大な副作用)]	<u>重篤な血液障害</u> ：免疫性血小板減少性紫斑病，溶血性貧血，赤芽球癆，無顆粒球症等の重篤な血液障害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，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。 <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，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。

6 抗ウイルス剤 グレカプビル水和物・ピブレンタスビル

[販売名]	マヴィレット配合錠 (アヅヴィ合同会社)
[重要な基本的注意]	<u>肝機能障害，黄疸</u> があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行うなど，観察を十分に行うこと。
[副作用 (重大な副作用)]	<u>肝機能障害，黄疸</u> ：AST，ALT，ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4

市販直後調査の 対象品目一覧

(平成31年1月末日現在)

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
セクキヌマブ（遺伝子組換え）*1 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）	平成30年12月21日
イプラグリフロジン L-プロリン*2 スーグラ錠25mg, 同錠50mg	アステラス製薬（株）	平成30年12月21日
ドルテグラビルナトリウム／リルピピリン塩酸塩 ジャルカ配合錠	ヴィーブヘルスケア（株）	平成30年12月20日
ギルテリチニブフマル酸塩 ゾスパタ錠40mg	アステラス製薬（株）	平成30年12月3日
アベマシクリブ ベージニオ錠50mg, 同錠100mg, 同錠150mg	日本イーライリリー（株）	平成30年11月30日
デクスメドトミジン塩酸塩 ①プレセデックス静注液200 μ g「ファイザー」, ②プレセデックス静注液200 μ g/50mL シリンジ「ファイザー」, ③プレセデックス静注液200 μ g「マルイシ」, ④プレセデックス静注液200 μ g/50mL シリンジ「マルイシ」	①②ファイザー（株） ③④丸石製薬（株）	平成30年11月29日
マクロゴール4000／塩化ナトリウム／炭酸水素ナトリウム／塩化カリウム モビコール配合内用剤	EAファーマ（株）	平成30年11月29日
オミデネバグ イソプロピル エイベリス点眼液0.002%	参天製薬（株）	平成30年11月27日
ビベグロン ベオーバ錠50mg	杏林製薬（株）	平成30年11月27日
プリナツモマブ（遺伝子組換え） ビーリンサイト点滴静注用35 μ g	アステラス・アムジェン・バイオファーマ（株）	平成30年11月27日
ロルラチニブ ローブレナ錠25mg, 同錠100mg	ファイザー（株）	平成30年11月20日
イカチバント酢酸塩 フィラジル皮下注30mgシリンジ	シャイアー・ジャパン（株）	平成30年11月20日
ベドリズマブ（遺伝子組換え） エンタイビオ点滴静注用300mg	武田薬品工業（株）	平成30年11月7日
ノナコグ ベータ ペゴル（遺伝子組換え） レフィキシア静注用500, 同静注用1000, 同静注用2000	ノボ ノルディスクファーマ（株）	平成30年11月1日

レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール ジェミーナ配合錠	ノーベルファーマ（株）	平成30年10月4日
スピラマイシン スピラマイシン錠150万単位「サノフィ」	サノフィ（株）	平成30年9月25日
リルピピリン塩酸塩／エムトリシタピン／テノホビル アラ フェナミドフマル酸塩 オデフシイ配合錠	ヤンセンファーマ（株）	平成30年9月20日
フィダキソマイシン ダフクリア錠200mg	アステラス製薬（株）	平成30年9月18日
オビヌツズマブ（遺伝子組換え） ガザイバ点滴静注1,000mg	中外製薬（株）	平成30年8月29日
デュルバルマブ（遺伝子組換え） イミフィンジ点滴静注120mg, 同点滴静注500mg	アストラゼネカ（株）	平成30年8月29日
イピリムマブ（遺伝子組換え）*3 ヤーボイ点滴静注液50mg	ブリistol・マイヤーズ スクイブ（株）	平成30年8月21日
ニボルマブ（遺伝子組換え）*4 オプジーボ点滴静注20mg, 同点滴静注100mg, 同点滴静 注240mg	小野薬品工業（株）	平成30年8月21日
テジゾリドリン酸エステル シベクトロ錠200mg, 同点滴静注用200mg	バイエル薬品（株）	平成30年8月21日
コンドリアーゼ ヘルニコア椎間板注用1.25単位	生化学工業（株）	平成30年8月1日

* 1：既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎

* 2：1型糖尿病

* 3：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

* 4：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

