

# 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。                      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。                      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。                      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。                      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 (3 mg/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。</p> <p>日付不明 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><b>臨床検査値</b></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/<math>\mu</math>L)</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/<math>\mu</math>L)</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/ $\mu$ L)	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/ $\mu$ L)	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/ $\mu$ L)	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/ $\mu$ L)	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</p> <p>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) 中止12日後</p> <p>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>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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>プレドニゾロン5mg/日に変更した。</p> <p>中止40日後</p> <p>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。</p> <p>胸部CTにて, 右肺野陰影はほぼ消失した。</p>	回復																																																																	
<p><b>臨床検査値</b></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/mm<sup>3</sup>)</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 <sup>3</sup> )	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 <sup>3</sup> )	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/<math>\mu</math>L)，フェリチン増加(11273ng/ml)も出現。 終了45日後 骨髓穿刺にて血球貧食像があり，血球貧食症候群（最悪グレード：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。 (発現日) 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 (/ $\mu$ micro-l)	-	228000	-	-	53000	83000	127000	185000	-
白血球数 (/ $\mu$ 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									