

# 5

## 重要な副作用等に関する情報

令和元年7月9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 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)》

(旧記載要領)

[副作用

(重大な副作用)]

大腸炎, 小腸炎, 重度の下痢: 大腸炎, 小腸炎, 重度の下痢があらわれることがあり, 腸炎から穿孔, イレウスに至る例が報告されている。観察を十分に行い, 持続する下痢, 腹痛, 血便等の症状があらわれた場合には, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

(新記載要領)

11. 副作用

11.1 重大な副作用

大腸炎, 小腸炎, 重度の下痢: 腸炎から穿孔, イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢, 腹痛, 血便等の症状があらわれた場合には, 投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

〈参 考〉

直近約2年11ヶ月(平成28年4月~平成31年2月)の副作用報告であって, 因果関係が否定できないもの。

小腸炎 5例(うち死亡1例)

腸穿孔関連症例 4例(うち死亡0例)

イレウス関連症例 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	男 60代	再発非小細胞 肺癌 (リンパ節転 移, 肺転移, 中枢神経系転 移, 肺動脈血 栓症, 深部静 脈血栓症, 憩 室)	3 mg/kg 2週おきに 5クール	<p>腸閉塞, 小腸穿孔 虫垂炎歴あり</p> <p>投与開始日 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (治療部位: 右上葉, stage4, TNM分類: T2N2M1 (転移臓器名: 脳)) に対し, 本剤 (3 mg/kg/日) を投与した。腹痛を認めた。</p> <p>投与8日後 嘔気, 腹痛, 黒色便 (下血) を認めた。</p> <p>投与15日後 大腸内視鏡検査を施行し, 上行結腸に数々の憩室を認めたが, 肺癌の転移巣等は認めなかった。</p> <p>日付不明 本剤1回目投与後の画像検査 (全身CT等)・血液検査にて異常なし。</p> <p>日付不明 上部消化管内視鏡検査と大腸内視鏡検査にて異常なく, 症状は自然に軽快した。</p> <p>日付不明 本剤投与毎に腹痛, 嘔吐, 黒色便を生じた。</p> <p>投与57日後 (投与中止日) 本剤5回目投与。CRP陰性であり, 腹痛等も認めなかった。</p> <p>中止7日後 強い腹痛を生じ, 疼痛が増強するため近医へ救急搬送された。【理学所見】腹部は平坦, 板状硬で, 心窩部に強い圧痛, 自発痛があった。経鼻胃管から血性排液が認められ, 潜血反応: 4+であった。</p> <p>【血液ガス分析所見】疼痛による過呼吸が疑われた。</p> <p>【血液検査所見】肝腎機能に異常はなかった。</p> <p>【腹部画像検査 (CT)】上腹部を中心に腹腔内に少量のfree air, 下腹部に小腸壁肥厚, 少量の腹水貯留, 腸間膜脂肪濃度上昇があった。</p> <p>以上より, 消化管穿孔 (小腸穿孔), 上部消化管穿孔に伴う穿孔性腹膜炎と診断した。本剤は中止し, 入院した。経鼻胃管, 絶食, 補液 (点滴), 抗生剤 (アンピシリン水和物) による保存的加療を開始した。</p> <p>中止8日後 腸閉塞を発症したため, イレウス管を挿入した。上部消化管内視鏡検査にて潰瘍性病変は認められず, 上部消化管穿孔は否定された。理学所見と臨床経過から下部消化管穿孔は否定的であるため小腸穿孔を疑ったが, イレウス管からの小腸造影では腸管外への流出はなく確定診断はできなかった。</p> <p>中止11日後 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (300mg/日) を3日間投与した。</p> <p>日付不明 腹痛や腸閉塞症状は改善した。</p> <p>中止17日後 流動食を開始した。</p> <p>日付不明 ステロイド投与による保存的加療を継続しドレナージ・イレウス管を設置しながら経過観察した。</p> <p>中止24日後 プレドニゾロン (20mg/日) に変更した。</p> <p>中止31日後 回腸末端病変を疑い, 大腸内視鏡 (下部消化管内視鏡検査) で, 回腸末端まで観察したが, 異常は認められなかった。</p> <p>日付不明 食事を再開し, プレドニゾロン 5 mg/日に漸減した。</p> <p>中止38日後 腹痛, 腸閉塞症状が再燃し, 脱腸, 腸閉塞が発現した。造影CTにて大腸内視鏡検査の観察範囲よりさらに口側の回腸に狭窄が認められた。</p> <p>日付不明 ステロイドは有効であったが, 食事再開により腹痛や腸閉塞症状を繰り返したため, 小腸穿孔後の器質的な小腸狭窄病変と診断した。</p> <p>中止41日後 開腹術を施行した。バウヒン弁から30cmの部位から回腸が40cmにわたり穿孔し, 口側の回腸が互いにループ状に癒着し狭窄, 腸壁へも癒着しており, 穿通の状態となっていた。瘻孔の形成はなかった。腹壁との間に膿瘍を形成していたためこれを一塊として小腸部分切除術を施行し, 端端吻合した。その他の小腸に癒着や病変は認められなかった。</p> <p>【病理組織学的検査所見】小腸筋層下に炎症細胞浸潤の目立つ肉芽組織の形成, 食物残渣, 異物反応, 繊維化が認められ, 一度穿孔し閉鎖した穿通の状態であった。穿通があった部位を含む, 切片内に類上皮肉芽腫形成や, 悪性所見はなかった。</p> <p>術後経過は良好で, 腹痛, 消化管出血や腸閉塞の再発はなく, 退院。消化管穿孔 (小腸穿孔), 腸閉塞は回復した。</p> <p>中止52日後 穿孔性腹膜炎は軽快した。</p> <p>日付不明</p>
併用薬: エドキサバントシル酸塩水和物				

## 2 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）》

#### （旧記載要領）

#### 警告

#### （新設）

間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、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。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

#### 慎重投与

#### （新設）

間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

#### [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、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。

#### [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、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

#### 〈参 考〉

直近約1年7ヶ月（平成29年12月～令和元年6月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

間質性肺疾患関連 14例（うち死亡1例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約1万5千人

販売開始：平成29年12月

症例の概要 1

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 60代	乳癌	125mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 21日間 100mg, 7日間 100mg, 21日間 ↓ 中止	間質性肺疾患 気管支拡張症 再発乳癌 (肺, 肝臓, 骨, リンパ節への転移) 投与開始10日前 投与開始3日前 投与開始日 投与35日目 投与63日目 投与91日目 投与119日目 投与147日目 投与175日目 投与203日目 投与238日目 投与267日目 投与287日目 投与323日目 (投与中止日)  中止6日後 中止14日後  中止27日後  中止34日後  中止41日後 中止69日後 中止84日後 中止97日後  中止111日後	胸部X線にて有意な所見はなかった。 胸部CTによる診断:乳癌術後・骨転移, リンパ節転移, 化学療法中;リンパ節転移は縮小傾向。 本剤125mg/日およびフルベストラント500mg/月の投与を開始した。 本剤100mg/日に減量した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 本剤100mg/日の投与を開始した。 間質性肺疾患 (グレード2) を認めた。 自覚症状はなかった。胸部X線にて左下肺スリガラス影が認められた。乳癌再発巣の評価のため実施したCTで, 中葉・舌区や両肺に区域性のすりガラス影を認めた。本剤の投与を中止した。 胸部X線で, 左下肺ですりガラス影を認めた。 CTにて肺間質影の改善は認められず, 悪化も認められなかった。プレドニゾン20mgの投与を開始した。 KL-6値の低下が確認され, プレドニゾンを15mgに減量した。 胸部X線にて悪化は認められず, プレドニゾンを10mgまで減量した。 CTにて肺間質影の改善傾向が認められた。 プレドニゾンを7.5mgに減量した。 プレドニゾンを5mgに減量した。 CTにて肺間質影の悪化は認められず, プレドニゾンを2.5mgに減量した。胸部X線にて陰影の改善がみられた。 プレドニゾン2.5mgを継続とした。	軽快

臨床検査値

	投与開始 176日前	投与開始 10日前	投与中止日	中止 6日後	中止 27日後	中止 97日後	中止 111日後
β-D-グルカン (pg/ml)	<5.0	-	<5.0	-	<5.0	<5.0	-
SpO2 (%)	93	-	-	-	96	95	-
KL-6 (IU/mL)	272	-	1100	-	946	824	953
LDH (IU/L)	-	238	-	225	220	254	238
CRP (mg/dl)	-	0.80	-	0.38	0.08	0.11	0.23
WBC (/mm <sup>3</sup> )	-	8290	-	6280	11490	6940	7040
リンパ球 (%)	-	27.0	-	46.0	20.1	35.3	27.0

併用薬：フルベストラント

症例の概要 2

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	転帰		
1	女 80代	遠隔転移を 伴う乳癌	100mg, 43日間 ↓ 中止	<p>肺障害 乳癌多発骨転移, 進行性乳癌再発</p> <p>投与84日前 フルベストラントの投与を開始した。 投与開始日 本剤100mg/日の投与を開始した。 投与43日目 顔面神経麻痺の症状が出現 (ベル麻痺と診断) し, プ (投与中止日) レドニゾロン20mgの投与を開始した。本剤の投与を 中止した。 (不明日) プレドニゾロンの投与量を段階的に減量した。 中止25日後 発熱 (38度超) が発現, その後, 呼吸困難も徐々に出現した。 中止35日後 酸素飽和度80%, 急性呼吸不全と診断された。CTで, 両肺にすりガラス様陰影を認めた。ニューモシスチ ス・カリニおよびその他の感染が原因である肺炎が疑 われ, トリメトプリム・スルファメトキサゾール, タ ゾバクタム・ピペラシリン水和物, プレドニゾロン 80mg/日の投与を開始した。 中止36日後 呼吸不全の症状がさらに増悪したため, 非侵襲的陽圧 換気法 (NIPPV) を実施した。数種類の感染に関する 検査で陰性であった。 不明日 薬剤誘発性肺障害と診断された。 中止41日後 右肺上葉のすりガラス様陰影は, やや改善したが, 他 は, やや増悪し, 胸水が出現した。 中止43日後 改善傾向に乏しく, ステロイドパルス療法 (メチルプ レドニゾロン1g/日の3日間投与) を開始した。その 後, プレドニゾロンは常に投与量45mg/日で維持され た。 中止48日後 ステロイドパルス療法に対して反応し, 呼吸不全は軽 快した。同日, NIPPVが中止, ステロイドが漸減さ れた。 すりガラス様陰影は改善した。明らかな牽引性気管支 拡張または蜂窩肺形成は確認できなかった。 中止56日後 プレドニゾロンを30mg/日に減量した。 中止70日後 プレドニゾロンを20mg/日に減量した。 中止84日後 プレドニゾロンを10mg/日に減量した。 中止87日後 再度, 呼吸困難が出現した。 中止88日後 2回目のステロイドパルス療法を実施したが, 反応は 不良で呼吸不全は徐々に増悪した。すりガラス様陰影 が再度増悪し, 顕著な牽引性気管支拡張が認められた。 中止107日後 患者の死亡が確認された。</p>	死亡		
臨床検査値							
		中止 25日後	中止 35日後	中止 37日後	中止 44日後	中止 55日後	中止 90日後
β-D-グルカン (pg/ml)		—	7.1	—	—	—	<5.0
体温 (°C)		38	—	—	—	—	—
KL-6 (IU/mL)		—	9000<	—	9000<	—	—
尿中レジオネラ抗原		—	(—)	—	—	—	—
マイコプラズマ抗体		—	(—)	—	—	—	—
カリニ診断		—	No	—	—	—	—
SP-D (ng/mL)		—	—	895	—	154	340
併用薬: フルベストラント, ファモチジン, メコバラミン, パラシクロビル, コンドロイチン, 炭酸カルシウム・ コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム合剤							