

3

重要な副作用等に関する情報

令和元年9月24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 バリシチニブ

| | |
|----------|-----------------------------------|
| 販売名（会社名） | オルミエント錠4mg, 同錠2mg（日本イーライリリー株式会社） |
| 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関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） |

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意（削除）

11. 副作用 静脈血栓塞栓症

11.1 重大な副作用 肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。

（新設）

〈参 考〉 直近約1年10ヶ月（平成29年9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。

静脈血栓塞栓症関連症例 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4千人

販売開始：平成29年9月

症例の概要 1

| 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 70代 | 関節リウマチ (頸椎症性脊 髄症, 未破裂 動脈瘤, 高 脂血症) | 2mg 209日間 ↓ 中止 | <p>静脈血栓塞栓症 肺塞栓症 既往歴：血栓症, 静脈瘤, 静脈血栓塞栓症の既往はなし 日常生活に問題なく, かなり活動的である 過去の生物学的製剤, JAK阻害剤：ゴリムマブ, トファシチニブ 罹病期間：2年</p> <p>投与開始日 関節リウマチ (Stage II, Class II) に対し本剤 2mg/日で治療を開始</p> <p>投与170日目 右脚の腫れが発現 そのほかの症状は特になし</p> <p>投与175日目 (発現日) バイタルサイン：血圧111/52mmHg, 脈拍71/分, SpO2 98% (room air), 体温37度 脱水の症状はなし 血液検査：下表参照 血管エコーを行ったところ, 右大腿静脈に血栓あり 造影CT検査：肺動脈内に血栓を疑う造影不領域や肺塞栓症を疑う陰影はなし 右後脛骨静脈, 膝窩静脈から大腿静脈にかけ, 造影不領域あり 右下腿皮下に浮腫性腫脹あり 静脈血栓塞栓症と診断 (肺塞栓症はなし) 入院し, リバーロキサバン投与開始 (本剤投与継続)</p> <p>投与176日目 右脚の腫れは軽快傾向</p> <p>投与182日目 事象回復との判断で退院</p> <p>投与195日目 リバーロキサバンを30mg/日から15mg/日へ減量</p> <p>投与204日目 脚の腫れ, 痛み発現 呼吸苦はなし バイタルサイン：血圧131/73mmHg, 脈拍56/分, SpO2 97% (room air), 体温35度 脱水の症状はなし 血液検査：下表参照 造影CT検査：浅大腿静脈から腓骨静脈, 及び右肺動脈下葉に血栓が認められた 静脈血栓塞栓症再発, 肺塞栓症と診断 入院となる アピキサバン投与開始</p> <p>投与209日目 (投与中止日) 本剤投与中止</p> <p>投与中止12日後 事象は回復し退院</p> |

臨床検査値

| | 投与126日目 | 投与175日目 (発現日) | 投与203日目 | 投与204日目 |
|--------------------------------|---------|------------------|---------|---------|
| 白血球 (/ μ L) | 4,700 | 5,400 | 4,100 | 4,500 |
| Hb (g/dL) | 10.4 | 10.2 | 9.8 | 10.3 |
| 血小板 ($\times 10^3$ / μ L) | 234.0 | 148.0 | 196.0 | 220.0 |
| AST (U/L) | 20 | 25 | 33 | 27 |
| ALT (U/L) | 18 | 19 | 34 | 28 |
| クレアチニン (mg/dL) | 0.93 | 1.10 | 1.01 | 1.06 |
| BUN (mg/dL) | 15 | 21 | 19 | 19 |
| Na (mmol/L) | 144 | 143 | 143 | 143 |
| K (mmol/L) | 4.7 | 4.5 | 4.4 | 3.9 |
| Cl (mmol/L) | 113 | 114 | 111 | 112 |
| CRP (mg/dL) | 0.08 | 0.12 | 0.04 | 0.03 |
| Dダイマー (μ g/mL) | - | 17.98 | - | 1.52 |

- : 未測定

併用薬：プレドニゾロン (5mg/日), メトトレキサート (6mg/週), イグラチモド (50mg/日), デノスマブ, アルファカルシドール, 葉酸, ランソプラゾール, メコバラミン, クロナゼパム, プラバスタチンナトリウム

2 オシメルチニブメシル酸塩

| | |
|----------|---------------------------------|
| 販売名（会社名） | タグリッソ錠40mg, 同錠80mg（アストラゼネカ株式会社） |
| 薬効分類等 | その他の腫瘍用薬 |
| 効能又は効果 | EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 |

《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）

（新設）

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（新記載要領）

11. 副作用

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-

11.1 重大な副作用

Johnson症候群）、多形紅斑

（新設）

〈参 考〉

直近約3年2ヶ月（平成28年5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。

中毒性表皮壊死融解症 0例

皮膚粘膜眼症候群 2例（うち死亡0例）

多形紅斑関連症例 3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1万1千人

販売開始：平成28年5月

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 |
| 1 | 女 80代 | 非小細胞肺癌 (なし) | 80mg 45日間 | <p>スティーヴンス・ジョンソン症候群 既往歴：脂質異常症，慢性胃炎，糖尿病 その他：非タバコ使用者</p> <p>投与開始日 本剤80mg/日投与開始。 投与32日目 外来受診時に手指爪囲疹を認めた。 投与42日目 顔面から頸部に掻痒感を伴う皮疹出現。徐々に体幹部から大腿部まで拡大。 投与45日目 本剤最終投与。 (投与中止日) 投与中止1日後 外来受診。 組織試験採取，切取法（皮膚）実施。1%リドカイン注E 3 mL，0.1%クロルヘキシジングルコン酸塩液投与。 4日前発症の中毒疹疑い。躯幹四肢（頭皮～顔面，頸部～体幹部，上腕，大腿部）に紅斑著明。体幹癒合傾向。掻痒感強い。眼球結膜軽度充血認める。被疑薬の一つである本剤は休業。 薬剤性皮疹が否定できず，入院管理で皮疹のフォロー。 フェキソフェナジン錠60mg×2回/日，朝夕食後，3日分。 当日は昼，眼前で投与。ジフロラゾン酢酸エステル軟膏0.05%（5g/本）3本，白色ワセリン15g塗布（2回/日，体）。ベタ</p> |

| | |
|----------|--|
| | メタゾン 酪酸エステルプロピオン酸エステルローション 0.05% 10g, 2本塗布 (2回/日, 頭)。 |
| 投与中止2日後 | 両目充血に対し眼科対診。結膜炎の診断。顔面の皮疹は軽度増大。角結膜にびらんなし。軽度の結膜充血のみ。点眼処方 (レボフロキサシン水和物点眼1.5%+フルオロメトロン点眼液0.1%, 両眼1日3回) (~中止9日後)。 |
| 投与中止3日後 | 胸腹部紅斑は癒合傾向。口唇びらんなし。 ランソプラゾール中止。他の併用薬 (ベタヒスチンメシル酸塩, メナテトレノン, ベザフィブラート) は入院前から内服あり。 |
| 投与中止5日後 | 眼科受診し眼病変進行なし。しんどさは変化なし。夜に掻いてしまっている様子。上背部の皮疹は色調褪せているようにもみえるが, 両側上腕の紅斑は水疱形成。四肢の皮疹は増大。プレドニゾン30mg/日全身投与内服開始。ステロイド外用も継続。 顔などに水疱びらんあり, ただし体表面積に対するびらんの面積は10%以下であり, 全身状態は良好で粘膜疹も強くない。検討の結果, スティーヴンス・ジョンソン症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の病勢評価に基づき, SJS/TENの治療方針よりプレドニゾンで効果不十分なため静注用免疫グロブリン製剤 (IVIg) 療法を開始する。 |
| 投与中止9日後 | 関連乏しいと考えるが, 入院前の内服薬も念のため中止。発熱あるが, しんどさはなし。背中のかゆみはなくなってきている。体幹四肢の皮疹は退色傾向にあるが顔面の水疱, びらんが一部拡大。眼瞼結膜充血なし。体温: 37℃台。 顔のびらん部に対して外来で外用処置施行。プレドニゾン吉草酸エステル酢酸エステルを塗布し下顎から耳介にかけて熱傷被覆・保護材 (手術用被覆・保護材) を貼付, 頬部のびらんに非固着性創傷被覆・保護材を貼付し包帯, ネット保護。右腹部のびらん部は熱傷被覆・保護材 (手術用被覆・保護材), ガーゼ貼付。 病理カンファで検討。病理組織では表皮壊死あり。臨床的に広範囲の紅斑, 発熱を認める。治療の修飾で表皮剥離面積が10%に達してはいない。SJSとして加療。 静注用免疫グロブリン製剤 (乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン) 15g×1回/日開始 (~中止14日後)。 |
| 投与中止10日後 | 体幹四肢の紅斑は色調褪せているが, 乳房部や右上腕に膿疱新生あり, パンチし培養提出。陰部クリア。体温: 36.9℃。食事摂取良好, 全身状態も悪化なし。外来で外用処置施行。体幹四肢の皮疹にジフロラゾン酢酸エステルミックス単純塗布。顔, 上腕のびらんにジメチルイソプロピルアズレン塗布, 熱傷被覆・保護材 (手術用被覆・保護材) を貼付し, 包帯/ガーゼ, ネット等で保護。 |
| 投与中止11日後 | 顔面のびらん, 同日より乾燥 (dry)。周囲発赤悪化なし, 眼瞼結膜充血なし, 腹部, 上肢のびらん, 拡大なし。 |
| 投与中止12日後 | 顔面, 上肢のびらりは上皮化傾向。紅斑も退色傾向。水疱膿疱新生なし。眼瞼結膜充血なし。体温: 37.2℃。血液培養: 陰性。皮膚膿: ブドウ球菌属 (Staphylococcus species)。 |
| 投与中止15日後 | 痒みほぼなし。頬もヒリヒリしなくなった。顔面, 右上肢, 軀幹のびらりは上皮化, 左上肢はびらん残存, 一部浅い潰瘍, 紅斑退色すすむ。IVIg終了。水疱膿疱新生なし。眼瞼結膜充血なし。体温: 37.4℃。顔面はオープン, そう痒時, 乾いて痛むときなど適宜追加塗布可, 左上肢のびらんにジメチルイソプロピルアズレン塗布しガーゼ等で保護。IVIg開始後びらんも上皮化傾向にあり, 水疱等の新生もなし。 |
| 投与中止16日後 | プレドニゾン25mg/日に減量。皮膚症状は改善傾向。左上肢のびらんにジメチルイソプロピルアズレン塗布しガーゼ等で保護。 |
| 投与中止19日後 | 顔面, 右上肢, 軀幹のびらりは上皮化。左肩から上腕にびらん残存しているが上皮化傾向。全身の紅斑は退色すすむ。 |
| 投与中止20日後 | 退院。プレドニゾン20mg/日に減量。 |
| 投与中止29日後 | さらに上皮化傾向確認, プレドニゾン10mg/日に減量。 |
| 投与中止31日後 | SJSは退縮傾向で軽快。 |

臨床検査値

| | 投与 2日前 | 投与 32日目 | 投与中止 1日後 | 投与中止 5日後 | 投与中止 8日後 | 投与中止 15日後 |
|--------------------------|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| 総ビリルビン (mg/dL) | 0.7 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | - |
| γ-GTP ([U/L]) | - | - | 85 | 87 | 106 | 171 |
| AST (GOT) ([U/L]) | 21 | 18 | 149 | 89 | 48 | 48 |
| ALT (GPT) ([U/L]) | 19 | 17 | 238 | 152 | 98 | 58 |
| 白血球数 (/mm ³) | 15,900 | 6,400 | 4,900 | 5,400 | 8,300 | 7,800 |
| 好酸球 (%) | - | - | 0 | 0 | 2 | - |
| リンパ球 (%) | - | - | 4 | 13 | 13 | - |
| 異形リンパ球 (%) | - | - | 0 | 0 | 0 | - |

<皮膚生検結果>

投与中止1日後 右腹部の紅斑より4mmパンチで皮膚生検施行
 病理診断：毒性発疹と互換性のある表皮変化と表層血管周囲炎（Superficial perivascular dermatitis with epidermal change, compatible with toxic eruption）（右腹部紅斑）。
 病理所見：表皮は萎縮状で、部分的に孤在性の壊死細胞がかたまって見られる。液状変性を伴っている。真皮浅層には少数のリンパ球が散在し、一部に血管外赤血球が見られる。中毒疹としても矛盾しない所見である。

<薬剤リンパ球刺激試験（DLST）結果>

投与中止2日後 無添加培養：433cpm, PHA刺激培養：67,287cpm, SI (PHA)：155.4
 本剤：判定：陰性, 最大S.I.：0.8%, 最大反応値：351cpm
 ランソプラゾール：判定：陰性, 最大S.I.：0.9%, 最大反応値：380cpm

<眼科検査結果>

投与中止2日後

【レンズ値】

R（右眼）：S：4.50, C：0.00, A：0, L（左眼）：S：4.50, C：0.00, A：0

【眼圧値（mmHg）】

R（右眼）：AVG：12.0, L（左眼）：AVG：10.0

RV=0.5（0.8p×S+2.25D：C-1.25D Ax30）, LV=0.2（0.7p×S+1.75D：C-1.00D Ax120）

【レフ値】

<R（右眼）>

SPH-CYL, Axis, 信頼度数：

2.25-1.25, 89.8

2.25-1.25, 90.8

2.25-1.25, 91.8

<2.25-1.25, 90>

<L（左眼）>

SPH-CYL, Axis, 信頼度数：

1.75-1.00, 117.7

2.00-1.25, 116.8

2.00-1.25, 118.8

<2.00-1.25, 117>

【ケラト値】<代表値>

<R（右眼）>

mm, D, deg：

7.14, 47.25, 168

7.03, 48.00, 78

AVG：7.09, 47.50

CYL：-0.75, 168

<L（左眼）>

mm, D, deg：

7.24, 46.50, 164

7.10, 47.50, 74

AVG：7.17, 47.00

CYL：-1.00, 164

【PD値】

遠用PD：59.0, 近用PD：55.0

併用薬：ベタヒスチンメシル酸塩, ランソプラゾール, ベザフィブラート, メナテトレノン