

2

重要な副作用等に関する情報

令和2年11月5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120mg, 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 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する結腸・直腸癌 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

《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(新設) 劇症肝炎, 肝不全, 肝機能障害, 肝炎, 硬化性胆管炎があらわれることがあるので, 定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること。

11. 副作用 劇症肝炎, 肝不全, 肝機能障害, 肝炎, 硬化性胆管炎

11.1 重大な副作用 劇症肝炎, 肝不全, AST増加, ALT増加, γ -GTP増加, Al-P増加, ビリルビン増加等を伴う肝機能障害, 肝炎, 硬化性胆管炎があらわれることがある。

〈参 考〉 直近約3年5か月(平成29年4月~令和2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。

劇症肝炎関連症例 3例(うち死亡3例)

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数: 約1万9千人

販売開始: 平成26年9月

〔症例〕

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	腎細胞癌 (リンパ節転 移 (N2), 多発肺転移, 左副腎転移)	140mg 2週おきに 2クール ↓ 240mg 2週おきに 2クール	劇症肝炎 拒食症, 腹部膨満, 体重減少, 喫煙歴あり 投与開始日 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (組織型: 嫌色素性細胞癌, stage4, TNM分類: T3bN2M1) に対し, 本剤 (140mg/日) を投与した。 投与32日後 本剤を240mg/日に増量して投与した。 投与46日後 本剤4回目を投与。肝機能障害 (grade2) を認めた。処置としてウルソデオキシコール酸を投与した。 中止14日後 肝機能障害 (grade3) を認めた。臨床症状として, 軽度の倦怠感を認めた。このとき, 右副腎転移巣の出現を認めた。 中止20日後 腹痛及び全身倦怠感を3日前より認め, 救急外来を受診した。顕著な黄疸を認めた。肝機能障害 (grade4) を認め, 処置としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (80mg/日) を投与した。緊急入院した。 中止21日後 不穏行動, 血清アンモニア高値 (103 μ g/dL) 及び肝性脳症を認めた。CT検査にて肝委縮を認め, 劇症肝炎と診断した。処置として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, 4日間) の投与を開始した。 日付不明 肝障害, 意識レベル, 全身状態は回復しなかった。 中止24日後 肝不全を認めた。劇症肝炎及び肝不全により患者は死亡した。 【剖検所見】 広範囲な肝細胞壊死脱落, 炎症細胞浸潤を認め, 薬物による劇症肝炎として矛盾しない所見であった。中心静脈周囲を中心とした亜広範性肝壊死の像で, 門脈域周囲には細胆管様構造がみられ, 好中球浸潤を伴っていた。門脈域及び小葉内に多数の炎症や門脈, 中心静脈内皮炎を認めた。免疫組織化学法では, PD-1, CD8陽性T細胞が炎症細胞の主体を占めており, CD4陽性T細胞, 組織球が混在していた。一方で, B細胞, 形質細胞はほとんど観察されなかった。			
臨床検査値							
	投与 前日	投与 32日後	投与 46日後	投与中止 14日後	投与中止 20日後	投与中止 21日後	投与中止 23日後
PT (%)	-	-	-	-	13	10	11
PT (秒)	-	-	-	-	39.3	48.6	43.3
AST (IU/L)	17	37	125	723	-	324	166
ALT (IU/L)	4	12	39	178	-	208	144
ALP (IU/L)	231	287	514	1,628	-	1,065	968
γ -GTP (IU/L)	94	132	336	778	-	418	414
T-Bil (mg/dL)	0.51	0.49	0.77	3.73	-	11.81	15.28
併用薬: 不明							