

# 2 重要な副作用等に関する情報

令和3年6月15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 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） 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 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PD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

### 《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

劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、肝機能検査を定期的（特にアキシチニブとの併用投与時は頻回）を行い、患者の状態を十分に観察すること。

##### 11. 副作用

###### 11.1 重大な副作用

劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎、肝不全、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、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年度（平成30年4月～令和3年3月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

肝不全関連症例 5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33,600人

販売開始：平成29年2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	男 80代	肺扁平上皮癌 第4期 (心房細動) (高血圧) (肺気腫)	200mg 3週おきに 1コース (計2回)	薬剤性劇症肝炎	
				投与5日前	HBsAg:-, HBcAb:+, 2.63, HBsAb:+, 33.3, HCVAb:-。 T-Bil: 1.0mg/dL, D-Bil: 0.2mg/dL, AST: 24U/L, ALT: 11U/L, LD: 251U/L, ALP: 222U/L, γ-GTP: 17U/L, 抗核抗体: 40>。
				投与1日前	
				投与開始日	非小細胞肺癌（初発、組織型：扁平上皮癌、原発部位：左下葉、StageIV、T3N0M1c、PD-L1 TPS:10%、他部位への転移あり）に対して1次治療として本剤1コース目単剤投与。 合併症：肺気腫、高血圧症、心房細動 既往歴：胆石症 放射線照射療法歴：36Gy（脊椎骨） 喫煙歴：46年間50本/日 医薬品歴：デノスマブ（1回のみ） Performance Status: 0, Karnofsky Performance Status: 90 肝・胆道系疾患（アルコール性肝炎、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、胆管炎など）、ウイルス性肝炎、肝転移、ショック/低血圧、肝毒性を有する薬剤（前投与や併用薬）はなかった。 副作用歴、飲酒歴、アレルギー歴はなかった。 HBsAg:-, HBV DNA:-, HCV RNA:-。 総蛋白: 6.8g/dL, アルブミン: 3.6g/dL, T-Bil: 1.0mg/dL, AST: 22U/L, ALT: 12U/L, LD: 235U/L, ALP: 245U/L, γ-GTP: 18U/L, 血小板: 13.5 × 10000/mm <sup>3</sup> , 好酸球数: 120/mm <sup>3</sup> , 好酸球分画: 3.3%, CRP: 0.31mg/dL。
				投与5日後	
				投与8日後	
				投与27日後 (最終投与)	本剤2コース目投与（最終投与）。 本剤投与前：総蛋白: 6.8g/dL, アルブミン: 3.6g/dL, T-Bil: 1.8mg/dL, AST: 482U/L, ALT: 410U/L, LD: 235U/L, ALP: 356U/L, γ-GTP: 53U/L, 血小板: 13.7 × 10,000/mm <sup>3</sup> , CRP: 0.55mg/dL。
				終了4日後	家人が普段と何となく様子のおかしいことに気付いたが散歩には出かけていた。疲労、行動異常があった。
				終了9日後	明らかな異常言動が出現した。
				終了10日後 (発現日)	肝機能障害に伴う幻視、意識障害があった。 総蛋白: 6.7g/dL, アルブミン: 3.5g/dL, T-Bil: 12.8mg/dL, D-Bil: 7.1mg/dL, AST: 2900U/L, ALT: 1993U/L, LD: 1279U/L, ALP: 426U/L, γ-GTP: 131U/L, 血小板: 17.4 × 10000/mm <sup>3</sup> , CRP: 0.41mg/dL, アンモニア: 155μg/dL。
				終了11日後	明らかな異常言動やかゆみを訴えて、ER受診。意識障害、全身黄染を認めた。血液生化学検査で重症肝障害の所見あり。 T-bil: 13.7mg/dL, D-Bil: 7.5mg/dL, AST: 2600U/L, ALT: 1985U/L, LD: 1102U/L, ALP: 435U/L, γ-GTP: 138U/L, HBsAg:-, HBcAb:+, 3.61, HBsAb:+, 25.9, HCVAb:-, HBV DNA:-, HCV RNA:-。
				終了12日後	劇症肝炎が疑われ消化器内科医にコンサルト。腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査所見から肝に明らかな変化はなく、肝形態的には異常なし、薬剤性劇症肝炎と診断した。但ちに劇症肝炎に対して、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mg×1回/日を投与開始（2日間）。 ステロイド剤で改善しなかった。全身状態、血液検査改善なし。 総蛋白: 6.7g/dL, アルブミン: 3.4g/dL, T-Bil: 15.5mg/dL, D-Bil: 7.8mg/dL, AST: 1643U/L, ALT: 1684U/L, LD: 983U/L, ALP: 436U/L, γ-GTP: 144U/L, 血小板: 19.6 × 10000/mm <sup>3</sup> , CRP: 0.47mg/dL, アンモニア: 215 μg/dL, PT%: 10%, PT(Sec): 67.2sec, PT-INR: 5.31INR。
				終了13日後	薬剤性劇症肝炎により死亡。剖検は未実施。 肝生検、ステロイド剤以外の肝庇護療法（グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸等）、その他の治療（肝移植、血漿交換、血液濾過透析など）は実施されなかった。肝性脳症の発現は不明。

臨床検査値

検査項目 (単位)	投与 56日前	投与 44日前	投与 1日前	投与 5日後	投与 8日後	投与27日後 (最終投与)	終了10日後 (発現日)	終了 11日後	終了 12日後
総蛋白 (g/dL)	—	6.7	—	—	6.8	6.8	6.7	—	6.7
アルブミン (g/dL)	—	3.5	—	—	3.6	3.6	3.5	—	3.4
T-Bil (mg/dL)	—	1.0	1.0	—	1.0	1.8	12.8	13.7	15.5
D-Bil (mg/dL)	—	—	0.2	—	—	—	7.1	7.5	7.8
AST (U/L)	—	21	24	—	22	482	2900	2600	1643
ALT (U/L)	—	12	11	—	12	410	1993	1985	1684
LD (U/L)	—	254	251	—	235	235	1279	1102	983
ALP (U/L)	—	359	222	—	245	356	426	435	436
γ-GTP (U/L)	—	40	17	—	18	53	131	138	144
血小板 (10,000/mm <sup>3</sup> )	—	14.4	—	—	13.5	13.7	17.4	—	19.6
好酸球数 (/mm <sup>3</sup> )	—	—	—	—	120	—	—	—	—
好酸球分画 (%)	—	—	—	—	3.3	—	—	—	—
CRP (mg/dL)	—	0.46	—	—	0.31	0.55	0.41	—	0.47
HBsAg	陰性	—	—	陰性	—	—	—	陰性	—
HBcAb	陽性2.63	—	—	—	—	—	—	陽性3.61	—
HBsAb	陽性33.3	—	—	—	—	—	—	陽性25.9	—
HCV Ab	陰性	—	—	—	—	—	—	陰性	—
HBV DNA	—	—	—	陰性	—	—	—	陰性	—
HCV RNA	—	—	—	陰性	—	—	—	陰性	—
抗核抗体	—	—	40>	—	—	—	—	—	—
アンモニア (μg/dL)	—	—	—	—	—	—	155	—	215
PT% (%)	—	63	—	—	—	—	—	—	10
PT (Sec) (sec)	—	15.3	—	—	—	—	—	—	67.2
PT-INR (INR)	—	1.28	—	—	—	—	—	—	5.31

併用薬：なし

## 〔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	
2	男 50代	腎細胞癌第4期 (不明)	200mg 3週おきに 1コース (計2回)	劇症肝炎、肝不全、腫瘍崩壊症候群、肝腎症候群 投与16日前 T-Bil: 0.3mg/dL, AST: 11U/L, ALT: 14U/L, ALP: 276U/L, Cre: 1.07mg/dL, BUN: 24.9mg/dL, K: 4.5mEq/L, UA: 6.9mg/dL。 投与開始日 腎細胞癌（初発、組織型：淡明細胞癌、原発部位：右腎、Stage: IV, TNM分類：cT3aN2M1, IMDCリスク分類：intermediate, PD-L1 TPS:検査実施なし、他部位への転移あり）に対して、1次治療としてアキシチニブ併用にて本剤1コース目投与。 既往歴：高血圧 放射線照射療法歴：40Gy（胸椎） 喫煙歴：32年間15本/日 飲酒歴：あり Performance Status: 3, Karnofsky Performance Status: 50。肝・胆道系疾患（アルコール性肝炎、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝疾患、胆管炎など）、ウイルス性肝炎、肝転移、ショック/低血圧、肝毒性を有する薬剤（前投与や併用薬）はなかった。副作用歴、アレルギー歴はなかった。 本剤2コース目投与（最終投与）。1コース目はトラブルなく施行可能であり、2コース目から外来で加療を継続。 T-Bil: 0.3mg/dL, AST: 31U/L, ALT: 58U/L, ALP: 396U/L, Cre: 0.61mg/dL, BUN: 16.1mg/dL, K: 4.8mEq/L, UA: 4.4mg/dL。 食思不振、倦怠感、体調不良が現れていたが、時間の関係で病院には行けなかった。自宅で経過観察。 終了19日後 (発現日) 疲労、嘔吐、恶心、倦怠感、食思不振、黄疸、尿量低下、肝酵素の上昇、意識障害で緊急受診。採血で肝機能異常、電解質異常あり。肝性脳症が発現、昏睡度分類（犬山分類）:II度。腹部CT：腹水あり、胃内容貯留あり、腫瘍は縮小病変あり。T-Bil: 6.5mg/dL, AST: 4805U/L, ALT: 6084U/L, ALP: 1382U/L, NH3: 191 μg/dL, Cre: 1.49mg/dL, BUN: 56.8mg/dL, IP: 6.6mg/dL, K: 7.3mEq/L, UA: 11.7mg/dL。 K高値のためグルコース・インスリン（GI）施行。腫瘍崩壊症候群（TSL）を疑い大量輸液、アロプリノール（アロプリノール）投与にて加療開始。 アキシチニブは終了19日後まで内服継続。 終了20日後 腎機能増悪、尿量低下。肝酵素は減少。血液浄化やステロイド加療を検討。消化器内科医、肝臓専門医へのコンサルテーションを実施。薬剤性の肝機能障害および腫瘍崩壊による電解質異常と考え、抗がん剤を休薬で経過観察。 T-Bil: 6.8mg/dL, AST: 3598U/L, ALT: 4998U/L, ALP: 1175U/L, Cre: 2.4mg/dL, BUN: 61.4mg/dL, K: 6.2mEq/L, UA: 13.5mg/dL。 終了21日後 酸素化低下、意識レベル低下あり。採血は腎機能増悪、肝酵素減少。劇症肝炎後の肝不全の経過での採血結果と判断。肝不全に伴う肝腎症候群と診断。 T-Bil: 7.3mg/dL, AST: 1986U/L, ALT: 3335U/L, ALP: 982U/L, NH3: 402 μg/dL, PT-INR: 6.35INR, PT%: 5%, HBsAg(定性): (-), HBc抗体/CLIA(判定): (-), HCVAb(定性): (-), HA-IgM抗体(判定): (-), CMV-IgM(判定): (-), EBV抗VCAIgM/FA: <10倍, 抗ミトコンドリアM2抗体/FEIA(判定): (-), 抗核抗体: <40, IgG: 1619mg/dL, Cre: 4.17mg/dL, BUN: 65.2mg/dL, IP: 4.7mg/dL, K: 6.6mEq/L, UA: 12.9mg/dL。 家族とインフォームドコンセントして、延命治療は希望されず。コントロール不良で病状悪化。患者は劇症肝炎、肝不全、腎不全（肝腎症候群）、腫瘍崩壊症候群により死亡した。剖検は未実施。肝生検は実施されなかった。	

臨床検査値

検査項目（単位）	投与16日前	投与21日前	投与19日前 (発現日)	終了20日後	終了21日後
T-Bil (mg/dL)	0.3	0.3	6.5	6.8	7.3
AST (U/L)	11	31	4805	3598	1986
ALT (U/L)	11	58	6084	4998	3335
ALP (U/L)	276	396	1382	1175	982
アンモニア ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	—	—	191	—	402
PT-INR (INR)	—	—	—	—	6.35
PT% (%)	—	—	—	—	5
HBsAg	—	—	—	—	陰性
HBc抗体/CLIA (判定)	—	—	—	—	陰性
HCVAb (定性)	—	—	—	—	陰性
HA-IgM抗体 (判定)	—	—	—	—	陰性
CMV-IgM (判定)	—	—	—	—	陰性
EBV抗VCA IgM/FA	—	—	—	—	<10倍
抗ミトコンドリアM2抗体/FEIA (判定)	—	—	—	—	陰性
抗核抗体	—	—	—	—	<40
IgG (Mg/dL)	—	—	—	—	1619
Cre (mg/dL)	1.07	0.61	1.49	2.4	4.17
BUN (mg/dL)	24.9	16.1	56.8	61.4	65.2
IP (mg/dL)	4.5	4.8	7.3	6.2	6.6
K (mEq/L)	3.3	—	6.6	—	—
UA (mg/dL)	6.9	4.4	11.7	13.5	12.9

併用薬：アセトアミノフェン、デュロキセチン塩酸塩、酸化マグネシウム、アジルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、シロドシン、オキシコドン塩酸塩水和物、オキシコドン塩酸塩水和物

## 2 イキセキズマブ(遺伝子組換え)

販売名（会社名）	トルツ皮下注80mgオートインジェクター、同皮下注80mgシリンジ（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下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

#### （新記載要領）

11. 副作用 間質性肺炎  
 11.1 重大な副作用（新設） 間質性肺炎が報告されているので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

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

関連症例 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4,200人（2019年3月～2020年2月）

販売開始：平成28年11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 50代	尋常性乾癬		既往歴：好酸球性食道炎疑い 肺臓炎の既往はなし 合併症：喘息 アレルギー歴：あり（ピリン系薬剤） 飲酒歴、喫煙歴：不明 生物学的製剤使用歴：なし（25年前に乾癬と診断）  本剤投与開始 13日前 本剤投与開始日 投与14日後 投与98日後 (最終投与日) 投与103日後 (発現日)  投与104日後 投与113日後頃 投与119日後  投与126日後  投与140日後  投与161日後 投与266日後	胸部コンピュータ断層撮影（CT）所見：間質影の指摘なし（胸膜肥厚と小結節影のみ）。 尋常性乾癬に対し本剤160mgにて投与開始。 本剤80mgを投与。（以後、2週間おきに投与） 本剤80mgを投与。  労作時に呼吸音が「ゼイゼイ」し、階段を上ると息切れする症状あり。T-SPOT検査：陰性。 胸部X線検査実施、胸郭は異常所見なし。中央陰影は腫瘍や偏位を認めず。肺野は両側中下肺に線状影、びまん性の淡い斑状影あり。 放射線科医より、間質性肺炎疑いと診断。 乾性咳嗽発現。 呼吸器内科受診。労作時呼吸困難の自覚症状あり。経皮的動脈血酸素飽和度（SpO <sub>2</sub> ）：95%（room air）。 胸部CT実施、肺野は両側上葉優位に斑状のすりガラス状吸収値上昇域が多数発現。末梢では線状から網状病変を確認。縦隔、肺門部は腫瘍、リンパ節腫大は認めず。胸水も認めず。 喀痰検査、気管支肺胞洗浄、本剤の薬剤リンパ球刺激試験等は未実施。 薬剤性肺炎やウイルス性肺炎も疑われるが、薬剤性肺障害と診断。本剤中止。 外来にてプレドニゾロン30mg開始。 自覚症状は緩和。SpO <sub>2</sub> ：98%（room air） 胸部X線検査実施、両肺末梢の陰影は残存するも消退傾向。プレドニゾロン20mgに減量。 自覚症状改善。 胸部X線検査実施、肺野末梢の陰影はほぼ消失。プレドニゾロン15mgに減量。 薬剤性肺障害回復。 胸部CT実施。肺野は両肺の濃度上昇域が軽減。縦隔、肺門部は腫瘍、リンパ節腫大は認めず。胸水も認めず。 また、総合的に判断し、好酸球性肺炎ではないと考えられた。				

臨床検査値

検査項目（単位）	基準値	本剤投与 開始 13日前	投与 103日後 (発現日)	投与 119日後	投与 126日後	投与 140日後	投与 160日後	投与 266日後
ヘモグロビン（g/dL）	13.3-16.6	15.3	14.9	15.9	15.9	15.6	15.4	
白血球数（x10 <sup>3</sup> /uL）	3.8-9.1	11.7	7.6	7.7	9.5	9.5	8.4	
血小板数（x10 <sup>4</sup> /uL）	15.5-35.4	28.5	29.1	32.4	37.9	31.5	36.4	
分葉核球（%）	41-73.5		53.8					
リンパ球（%）	19.2-48.1		35.9					
好酸球（%）	0.4-7.9		3.0					
好酸球数（/uL）	150-300	164	228	270	10	19	17	
AST（U/L）	13-33	16	24	23	14	16	14	
ALT（U/L）	6-30	25	27	25	20	23	21	
LDH（U/L）	119-229		227					
CRE（mg/dL）	0.6-1.1	0.85	0.78	0.87	0.86	0.83	0.8	
KL-6（U/mL）	0-500		661					123
β-Dグルカン（pg/mL）	0-6		6.0					

併用薬：カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、オロパタジン塩酸塩、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル