

2

重要な副作用等に関する情報

令和4年8月30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 ラムシルマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	サイラムザ点滴静注液100mg，同点滴静注液500mg（日本イーライリリー株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	○治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○がん化学療法後に増悪した血清AFP値が400ng/mL以上の切除不能な肝細胞癌

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

11. 副作用

血栓性微小血管症

11.1 重大な副作用
（新設）

破碎赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等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年度の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

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77,400人

販売開始：平成27年6月

[症例概要]

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 70代	結腸直腸癌 (なし)	300mg (2週おきに 2クール)	血栓性微小血管症	<p>投与開始 結腸直腸癌に対する1次治療としてmFOLFOX6療法+ベバシズマブの投与(12コース)。 約5か月前</p> <p>投与開始日 2次治療としてFOLFIRI療法+本剤300mg投与を開始。 赤血球:3,990,000/μL, ヘモグロビン:11.6g/dL, 血小板:124,000/μL。</p> <p>投与14日後 FOLFIRI療法+本剤2回目の投与を実施。 赤血球:3,720,000/μL, ヘモグロビン:10.9g/dL, 血小板:113,000/μL, 蛋白尿1+。</p> <p>投与28日後 蛋白尿4+, 浮腫あり。血小板減少も認められFOLFIRI療法の延期および本剤の投与中止。 (投与中止日) 赤血球:3,550,000/μL, ヘモグロビン:10.5g/dL, 血小板:37,000/μL, 尿蛋白:4+。</p> <p>中止7日後 尿蛋白が3g/日を超過。 赤血球:3,470,000/μL, ヘモグロビン:10.3g/dL, 血小板:75,000/μL。</p> <p>中止14日後 蛋白尿高値によりFOLFIRI療法の延期。 赤血球:3,550,000/μL, ヘモグロビン:10.6g/dL, 血小板:83,000/μL, 蛋白尿:4+。</p> <p>中止21日後 腎臓内科医より, 腎障害および症状より血栓性微小血管症(TMA)と診断。FOLFIRI療法の休薬にて経過観察。 腎生検:未実施。 赤血球:3,630,000/μL, ヘモグロビン:10.7g/dL, 血小板:81,000/μL, 尿蛋白:4+, 破碎赤血球:0.2%。</p> <p>中止28日後 赤血球:3,530,000/μL, ヘモグロビン:10.5g/dL, 血小板:153,000/μL, 尿蛋白:2+。</p> <p>中止42日後 TMAが軽快し, FOLFIRI療法の投与再開。 赤血球:3,930,000/μL, ヘモグロビン:11.6g/dL, 血小板:191,000/μL, 尿蛋白:1+。</p>

臨床検査値

	投与開始日	投与開始 14日後	投与開始 28日後	投与中止 7日後	投与中止 14日後	投与中止 21日後	投与中止 28日後	投与中止 42日後
赤血球 (/ μ L)	3,990,000	3,720,000	3,550,000	3,470,000	3,550,000	3,630,000	3,530,000	3,930,000
ヘモグロビン (g/dL)	11.6	10.9	10.5	10.3	10.6	10.7	10.5	11.6
血小板数 (/ μ L)	124,000	113,000	37,000	75,000	83,000	81,000	153,000	191,000
LDH (/ μ L)	265	233	379	407	435	455	325	250
BUN (mg/dL)	15	16	23	20	15	18	12	17
CRE (mg/dL)	0.56	0.60	0.67	0.82	0.77	0.77	0.65	0.62
尿中微量 アルブミン (mg/gCr)	-	-	-	3629.5	7106.4	7746.9	6556.7	2626.5
尿蛋白	-	(1+)	(4+)	-	(4+)	(4+)	(2+)	(1+)
PT (秒)	-	-	-	-	-	9.9	10.0	10.4
APTT (秒)	-	-	-	-	-	33.5	30.6	30.5
FIB (mg/dL)	-	-	-	-	-	468	477	448
D-ダイマー (μ g/mL)	-	-	-	-	-	2.35	1.59	0.89
破碎赤血球 (%)	-	-	-	-	-	0.2	-	-

併用薬:フルオロウラシル, レボホリナート, イリノテカン
備考:企業報告

〔症例概要〕

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
2	女 40代	S字結腸癌 (肝転移, 骨 転移, 肺転移, リンパ節転移)	430mg (2週おきに 2クール)	<p>血栓性微小血管症</p> <p>投与開始 約9か月前 投与開始 約1か月前 投与開始 30日前 投与開始日</p> <p>S状結腸癌に対し, FOLFOX療法開始。 S状結腸癌に対し, FOLFOXIRI療法開始。 赤血球: 4,060,000/μL, ヘモグロビン: 12.4g/dL, 血小板: 154,000/μL S状結腸癌(腺癌, T4aN3M1)に対し, FOLFIRI療法+本 剤の投与開始。 赤血球: 3,880,000/μL, ヘモグロビン: 11.8g/dL, 血小板: 152,000/μL</p> <p>開始数日後 開始14日後 開始28日後 (投与中止日)</p> <p>浮腫, 血圧上昇, 体重増加傾向認める。 FOLFIRI療法+本剤の投与。(本剤最終投与日) Alb3.2g/dLのため, FOLFIRI療法+本剤の投与延期。 赤血球: 4,010,000/μL, ヘモグロビン: 11.8g/dL, 血小板: 80,000/μL, eGFR: 53mL/min/1.73m², 尿蛋白: 4+</p> <p>中止14日後</p> <p>ネフローゼ症候群が疑われ腎臓内科受診。 赤血球: 4,440,000/μL, ヘモグロビン: 13.0g/dL, 血小板: 123,000/μL, eGFR: 53mL/min/1.73m², 尿蛋白: 4+</p> <p>中止15日後</p> <p>ネフローゼ症候群の診断。精査加療のために入院。塩分制 限, フロセミド, アムロジピン, カンデサルタンで治療開始。 Hb: 13.5g/dL, 破碎赤血球なし。 血液検査, 尿検査上, 二次性腎炎を示唆する所見なし。 赤血球: 4,580,000/μL, ヘモグロビン: 13.5g/dL, 血小板: 120,000/μL, eGFR: 55mL/min/1.73m², 尿蛋白: 4+</p> <p>中止18日後 中止20日後</p> <p>ハプトグロビン: 10mg/dL以下 一次性腎炎または本剤によるネフローゼ症候群を疑い, 腎生 検を実施。 【光顕所見】 巣状分節性にメサンギウム領域の拡大, 糸球体内の泡沫細胞浸 潤, 内皮下からメサンギウム領域にMasson染色で赤紫する 沈着物を認めた。また, 糸球体基底膜の二重化を多数認めた。 間質はやや浮腫状で, 一部に繊維化と細胞浸潤を認め, 所々 に尿管上皮の空胞変性像を認めた。 【蛍光所見】 IgM, C4が糸球体基底膜に一致してfringe patternでの発光 を示していた。 【病理組織】 慢性増殖性糸球体腎炎様病変であり, TMA(血栓性微小血 管症)様病変と一致。 以上より, 本剤による薬剤性ネフローゼ症候群と診断された。 赤血球: 3,780,000/μL, ヘモグロビン: 11.1g/dL, 血小板: 99,000/μL, eGFR: 66mL/min/1.73m², 尿蛋白: 2+</p> <p>中止22日後 中止28日後</p> <p>ハプトグロビン61mg/dL 本剤の中止及びカンデサルタンの投与により蛋白尿が軽快し 退院。 赤血球: 3,780,000/μL, ヘモグロビン: 11.2g/dL, 血小板: 171,000/μL, eGFR: 75mL/min/1.73m², 尿蛋白: 2+</p> <p>中止70日後</p> <p>薬剤性ネフローゼ症候群について完全寛解を得た。 赤血球: 3,690,000/μL, ヘモグロビン: 11.0g/dL, 血小板: 225,000/μL, eGFR: 76mL/min/1.73m², 尿蛋白: 1+</p>

臨床検査値

	開始 31日前	開始 30日前	投与 開始日	開始 14日後	開始 28日後	開始 42日後
赤血球 (/μL)	-	4,060,000	3,880,000	-	4,010,000	4,440,000
ヘモグロビン (g/dL)	-	12.4	11.8	-	11.8	13.0
血小板数 (/μL)	-	154,000	152,000	-	80,000	123,000
LDH (U/L)	-	-	-	-	317	370
アルブミン (g/dL)	-	-	-	-	3.2	2.4
BUN (mg/dL)	-	-	-	-	12.5	19.8
CRE (mg/dL)	-	-	-	-	0.92	0.92
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-	-	-	-	53	53
CRP (mg/dL)	-	-	-	-	0.08	0.07
尿蛋白	-	-	-	-	4+	4+
PT時間 (秒)	10.3	-	-	10.3	-	-
PT活性 (%)	130以上	-	-	130以上	-	-
PT-INR	1.00未満	-	-	1.00未満	-	-
APTT (秒)	30.5	-	-	30.4	-	-
FIB (mg/dL)	348	-	-	246	-	-
FDP (μg/mL)	-	-	-	-	-	-
D-ダイマー (μg/mL)	-	-	-	-	-	-
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	-	-	-	-	0.69	9.32
IgG (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
IgA (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
IgM (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
補体成分C3 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
補体成分C4 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
ハプトグロビン (mg/dL)	-	-	-	-	-	-

	開始 43日後	開始 46日後	開始 48日後	開始 50日後	開始 56日後	開始 98日後
赤血球 (/μL)	4,580,000	-	3,780,000	-	3,780,000	3,690,000
ヘモグロビン (g/dL)	13.5	-	11.1	-	11.2	11.0
血小板数 (/μL)	120,000	-	99,000	-	171,000	225,000
LDH (U/L)	386	-	290	-	426	317
アルブミン (g/dL)	2.5	-	1.9	-	2.5	3.5
BUN (mg/dL)	17.3	-	9.0	-	10.2	10.1
CRE (mg/dL)	0.89	-	0.75	-	0.67	0.66
eGFR (mL/min/1.73m ²)	55	-	66	-	75	76
CRP (mg/dL)	0.06	-	0.06	-	2.74	0.17
尿蛋白	4+	-	2+	-	2+	1+
PT時間 (秒)	9.7	-	-	-	-	-
PT活性 (%)	130以上	-	-	-	-	-
PT-INR	1.00未満	-	-	-	-	-
APTT (秒)	29.6	42.7	-	-	-	-
FIB (mg/dL)	480	417	-	-	-	-
FDP (μg/mL)	8.70	-	-	-	-	-
D-ダイマー (μg/mL)	2.87	2.39	-	-	-	-
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	8.22	-	-	-	1.17	0.28
IgG (mg/dL)	339	-	-	-	-	-
IgA (mg/dL)	159	-	-	-	-	-
IgM (mg/dL)	166	-	-	-	-	-
補体成分C3 (mg/dL)	140	-	-	-	-	-
補体成分C4 (mg/dL)	23	-	-	-	-	-
ハプトグロビン (mg/dL)	-	10	-	61	-	-

併用薬：フルオロウラシル，レボホリナート，イリノテカン
備考：企業報告

[症例概要]

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
3	女 70代	直腸癌 (右肺残存下 葉多発転移)	300mg (1クール)	<p>血栓性微小血管症 既往歴：B型肝炎、高血圧</p> <p>投与開始 直腸癌 (Rs, T3 (SS) N1M0, pStageIIa, R0, pCurA) と 約14年5ヵ月前 診断。 投与開始 転移性肺癌に対し、XELOX療法にて治療 (2コース)。その 約6年10ヵ月前 後、カペシタピン単剤投与。 投与開始 mFOLFOX6療法+ベバシズマブの投与開始。 約2年7ヵ月前 その後、4コース目よりフルオロウラシル+レボホリナート +ベバシズマブ治療実施 (計22コース)。 投与開始 肺転移巣の増大。 約1ヵ月前 投与開始前日 赤血球：4,280,000/μL, ヘモグロビン：12.3g/dL, 血小板： 241,000/μL, eGFR：58.8mL/min, 尿蛋白：+- 投与開始日 再発直腸癌に対し、FOLFIRI療法+本剤300mgの投与開始。 (本剤最終投与日) その後、Grade1の食欲不振、疲労感発現および下痢の症状 あり。 投与16日後 下腿浮腫を自覚。 その際、声の変調、息苦しさあり。 投与16-24日の間 血圧：165/90mmHg, 心拍数：102/min。体重が7kg増加し、 50.2kg。 投与24日後 高度の浮腫、蛋白尿を認め、ネフローゼ症候群の疑いと診断。 原因精査目的で緊急入院。フロセミド40mgおよびアゾセミ ド60mgの投与開始。 赤血球：4,010,000/μL, ヘモグロビン：11.1g/dL, 血小板： 95,000/μL, eGFR：38.0mL/min, 尿蛋白：4+, 破碎赤血球： 3%, 血圧：141/88mmHg, 体重：49.8kg。 投与27日後 赤血球：3,740,000/μL, ヘモグロビン：10.6g/dL, 血小板： 77,000/μL, eGFR：36.8mL/min, 尿蛋白：4+ 投与29日後 薬剤性ネフローゼ症候群疑いにて、腎生検実施。実施時にア ゾセミド60mg, アトルバスタチンカルシウム水和物10mgの 投与あり。 腎生検, 蛍光抗体法所見：IgA：±, IgG：±, IgM：+, Fib：+-, C3：-, C4：1+, Clq：±。腎生検, 組織学的所見： 皮質対髓質比は9：1。総糸球体：16個。フィブリン染色で陽 性を示す血栓が糸球体係蹄で確認。 係蹄内皮細胞の腫大, メサンギウム基質の増加, 糸球体係蹄 膜の二重化を認め, 尿細管間質の変化は軽度 (局所的なリン パ球細胞浸潤あり)。血管内皮下にフィブリン析出をとまな う動脈内膜の肥厚を認めた。 ヘモグロビン：11.1g/dL, 血小板：95,000/μL, eGFR：39.7 mL/min, 尿蛋白：4+, ハプトグロビン：<10, 破碎赤血球： 5%, 血圧：141/81mmHg, 体重：47.9kg 投与30日後 スピロノラクトン25mg投与開始。 赤血球：3,680,000/μL, ヘモグロビン：10.7g/dL, 血小板： 80,000/μL, eGFR：36.8mL/min, 尿蛋白：4+, 血圧：155/ 83mmHg, 体重：46.8kg 投与31日後 テルミサルタン20mg投与開始。 投与34日後 赤血球：3,470,000/μL, ヘモグロビン：10.0g/dL, 血小板： 124,000/μL, eGFR：45.1mL/min 投与37日後 投与29日目に実施した腎生検の結果では血栓性微小血管障 害 (TMA) の所見に矛盾なく, 本剤投与にともなう薬剤性 TMAおよびTMAによる薬剤性ネフローゼ症候群と診断。レ ニンアンジオテンシン系阻害薬で保存加療。 赤血球：3,490,000/μL, ヘモグロビン：9.8g/dL, 血小板： 196,000/μL, eGFR：47.0mL/min, 尿蛋白：3+, 血圧：166/ 82mmHg, 体重：42.5kg 投与38日後 薬剤性ネフローゼ症候群は回復。 投与39日後 テルミサルタン40mgに増量投与開始。退院。 投与51日後 赤血球：4,140,000/μL, ヘモグロビン：11.6g/dL, 血小板： 304,000/μL, eGFR：33.0mL/min, 尿蛋白：1+ 投与79日後 薬剤性TMAは回復。</p>

臨床検査値

	投与開始日前	投与24日後	投与27日後	投与29日後	投与30日後
赤血球 (/μL)	4,280,000	4,010,000	3,740,000	-	3,680,000
ヘモグロビン (g/dL)	12.3	11.1	10.6	11.1	10.7
血小板数 (/μL)	241,000	95,000	77,000	95,000	80,000
LDH (IU/L)	164	295	277	-	317
総蛋白 (g/dL)	6.6	5.1	4.3	5.1	-
アルブミン (g/dL)	4.3	3.2	2.6	3.2	2.7
BUN (mg/dL)	13	14	12	14	14
CRE (mg/dL)	0.57	0.84	0.92	0.84	0.90
eGFR (mL/min)	58.8	38.0	36.8	39.7	36.8
尿蛋白	+/-	4+	4+	4+	4+
尿潜血	-	3+	2+	3+	2+
白血球反応 (個/μL)	0 (-)	25 (+/-)	0 (-)	-	0 (-)
PT-INR	0.92	0.88	0.93	-	-
破碎赤血球	-	3%	-	5%	-
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	-	-	-	11.06	-
IgG (mg/dL)	-	-	-	407	-
IgA (mg/dL)	-	-	-	138	-
IgM (mg/dL)	-	-	-	58	-
C3 (mg/dL)	-	-	-	105	-
C4 (mg/dL)	-	-	-	16	-
尿円柱白血球	-	-	-	陽性	-
尿β2MG (μg/L)	-	-	-	1379	-
ハプトグロビン	-	-	-	<10	-
ADAMTS13活性	-	-	-	61.8%	-
ADAMTS13インヒビター	-	-	-	陰性	-
PR3-ANCA (EU)	-	-	-	<1.0	-
MPO-ANCA (E) (EU)	-	-	-	<1.0	-

	投与34日後	投与37日後	投与51日後
赤血球 (/μL)	3,470,000	3,490,000	4,140,000
ヘモグロビン (g/dL)	10.0	9.8	11.6
血小板数 (/μL)	124,000	196,000	304,000
LDH (IU/L)	296	269	194
総蛋白 (g/dL)	4.5	4.6	6.2
アルブミン (g/dL)	2.7	2.7	3.5
BUN (mg/dL)	7	8	15
CRE (mg/dL)	0.74	0.69	0.94
eGFR (mL/min/m2)	45.1	47.0	33.0
尿蛋白	-	3+	1+
尿潜血	-	1+	1+
白血球反応 (個/μL)	-	0 (-)	75 (1+)
PT-INR	0.91	-	0.90
破碎赤血球	-	-	-
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	-	-	-
IgG (mg/dL)	-	-	-
IgA (mg/dL)	-	-	-
IgM (mg/dL)	-	-	-
C3 (mg/dL)	-	-	-
C4 (mg/dL)	-	-	-
尿円柱白血球	-	-	-
尿β2MG (μg/L)	-	-	-
ハプトグロビン	-	-	-
ADAMTS13活性	-	-	-
ADAMTS13インヒビター	-	-	-
PR3-ANCA (EU)	-	-	-
MPO-ANCA (E) (EU)	-	-	-

併用薬：フルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカン
備考：企業報告、医療機関報告