

3

重要な副作用等に関する情報

令和6年1月10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 ①アセタゾラミド ②アセタゾラミドナトリウム

販売名（会社名）	①ダイアモックス末，同錠250mg（株式会社三和化学研究所） ②ダイアモックス注射用500mg（株式会社三和化学研究所）
薬効分類等	利尿剤
効能又は効果	①(末)緑内障，てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加），肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善，心性浮腫，肝性浮腫，月経前緊張症，メニエル病及びメニエル症候群（錠）緑内障，てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加），肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善，心性浮腫，肝性浮腫，月経前緊張症，メニエル病及びメニエル症候群，睡眠時無呼吸症候群 ②緑内障，てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加），肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善，メニエル病及びメニエル症候群

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

11. 副作用

11.1 重大な副作用 （新設）

〈参 考〉

急性呼吸窮迫症候群，肺水腫

急速に進行する呼吸困難，低酸素血症，両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常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。

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で，副作用名（PT）「急性呼吸窮迫症候群」，「急性肺水腫」，「肺水腫」及び「非心原性肺水腫」として抽出した報告症例で因果関係が否定できないもの。

症例の中には診断情報の不足のため急性呼吸窮迫症候群の評価は困難であるが肺水腫の評価は可能な症例が含まれる可能性等を考慮して，抽出した症例の因果関係評価は，「急性呼吸窮迫症候群」としての評価及び「肺水腫」としての評価をそれぞれ行った。

<急性呼吸窮迫症候群>

【国内症例】①2例（うち死亡0例），

②7例うち6例は承認効果・効能外の症例（うち死亡0例）

【海外症例】①4例うち1例は禁忌に該当（うち死亡0例），②0例

<肺水腫>

【国内症例】①2例（うち死亡0例），

②7例うち6例は承認効果・効能外の症例（うち死亡0例）

【海外症例】①4例うち1例は禁忌に該当（うち死亡0例），②0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：①末 約186,440人，錠 約1,279人

②約18,724人

販売開始：①ダイアモックス末：1958年8月，ダイアモックス錠：1955年3月

②ダイアモックス注射用：1963年12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	男 80代	正常眼圧緑 内障 (高K血症)	250mg 1日間	肺水腫 投与1日前 投与開始日 (投与中止日)	患者の様子に異常なし。 10時頃，正常眼圧緑内障に対し本剤を1錠内服。 1時間後，肺水腫の症状（呼吸困難）が発現。呼吸不全 にて救急搬送された。培養検査では痰から感受性良好な Staphylococcus aureusが検出されたのみで他は陰性であっ た。また，肺炎球菌やレジオネラの抗原検査，各種真菌検査， 自己抗体も陰性であった。ICUにて気管挿管，人工呼吸器管 理施行。 心電図(14時前)：心拍数132bpm，PR間隔178ms，QRS幅 94ms，QT/QTc(E)間隔326/404ms，P/QRS/T軸270/92/64， RV5/SV1値0.63/0.69mV，RV5+SV1値1.32mV。頻脈性の心 房調律（洞性頻脈（洞性頻脈への対応なし）），非特異的T波 異常，わずかな右軸偏位，肺疾患の疑い，abnormal ECG。 ミネソタ2-3 9-4-2。 心エコー所見（16時）：IVC（下大静脈）14mmとやや改善見 られるも，心腔内は虚脱。 心エコー所見（19時）：HR120台の頻脈ながら，IVCは呼吸 性の変動なし，左室腔内は満たされていない状況であった。 胸部レントゲン写真所見：右側有意の両側浸潤影を認める。 フロセミドで利尿，CRP上昇（CRP18.59mg/dL）によりメ ロベネム水和物開始。 心エコー所見：HR130台，BP130/70程度。モニター上， SpO2の呼吸性変動著明。左室内hypo，IVC10mm，kissing signあり。 23時頃の時点で側臥位終了し，再度エコー評価：左室内 hypo，IVCは呼吸性変動80%以上。 胸部レントゲン写真所見：右側有意の両側浸潤影を認める。 前日より透過性は改善。 胸部レントゲン写真所見：透過性はやや改善。両側胸水を認 める。 胸部レントゲン写真所見：右下肺野浸潤影が残存。 胸部レントゲン写真所見：両肺浸潤影改善。 胸部レントゲン写真所見：両側胸水増加し，透過性低下した。 呼吸状態改善傾向，抜管検討。メロベネム水和物終了。 胸部レントゲン写真所見：前日と変わらず。 中止7日後 抜管。 胸部レントゲン写真所見：両側透過性やや改善。浸潤影はさ らに改善。 胸部レントゲン写真所見：両肺透過性改善。 中止8日後 中止9日後 ICU退室。食事開始。 胸部レントゲン写真所見：前回と変わらず。 胸部レントゲン写真所見：両肺透過性改善。 中止12日後 中止15日後 呼吸状態安定。 胸部レントゲン写真所見：両肺透過性さらに改善し，含気増加。 胸部レントゲン写真所見：前回と変わらず。 中止19日後 中止20日後 肺水腫は軽快。退院。

臨床検査値

	投与開始日 (投与中止日)	中止 1日後	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 6日後	中止 19日後
WBC (cells/ μ L)	3,160	16,640	10,620	4,440	6,430	4,580	6,150	4,510
CRP (mg/dL)	0.51	18.59	12.17	5.24	1.83	0.76	0.46	1.39
Cre (mg/dL)	1.24	2.08	1.72	1.17	-	-	0.65	0.71
NT-proBNP (pg/mL)	189	1830	-	393	-	-	-	-

併用薬：エソメプラゾールマグネシウム水和物，レバミピド，リマプロスト，アルファデクス，ベンズプロマロン，ア
ロプリノール，フロセミド，イコサペント酸エチル，トコフェロールニコチン酸エステル，シロスタゾール，桂枝加竜骨
牡蛎湯，カルテオロール塩酸塩・ラタノプロスト，プリモニジン酒石酸塩・プリンゾラミド，ケトプロフェン

2 ○デキサメタゾン製剤

①デキサメタゾン（経口剤），②デキサメタゾンパルミチン酸エステル，③デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（注射剤）

○プレドニゾン製剤

①プレドニゾン（経口剤），②プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム，③プレドニゾンリン酸エステルナトリウム

○メチルプレドニゾン製剤

①メチルプレドニゾン，②メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム，③メチルプレドニゾン酢酸エステル

○コルチゾン・ヒドロコルチゾン製剤

①コルチゾン酢酸エステル，②ヒドロコルチゾン，③ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（効能又は効果にリンパ系腫瘍を含む），④ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（効能又は効果にリンパ系腫瘍を含まない），⑤ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム

販売名（会社名）	<p>○デキサメタゾン製剤</p> <p>①デカドロン錠0.5mg，同錠4mg（日医工株式会社）</p> <p>①デカドロンエリキシル0.01%（日医工株式会社）等</p> <p>①レナデックス錠2mg，同錠4mg（ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）</p> <p>②リメタゾン静注2.5mg（田辺三菱製薬株式会社）</p> <p>③オルガドロン注射液1.9mg，同注射液3.8mg，同注射液19mg（サンドファーマ株式会社）</p> <p>③デカドロン注射液1.65mg，同注射液3.3mg，同注射液6.6mg（サンドファーマ株式会社）等</p> <p>○プレドニゾン製剤</p> <p>①プレドニン錠5mg（シオノギファーマ株式会社）等</p> <p>②水溶性プレドニン10mg，同20mg，同50mg（シオノギファーマ株式会社）</p> <p>③プレドネマ注腸20mg（杏林製薬株式会社）</p> <p>○メチルプレドニゾン製剤</p> <p>①メドロール錠2mg，同錠4mg（ファイザー株式会社）</p> <p>②ソル・メドロール静注用40mg，同静注用125mg，同静注用500mg，同静注用1000mg（ファイザー株式会社）</p> <p>③デポ・メドロール水懸注20mg，同水懸注40mg（ファイザー株式会社）</p>
----------	--

	○コルチゾン・ヒドロコルチゾン製剤 ①コートン錠25mg（日医工株式会社） ②コートリル錠10mg（ファイザー株式会社） ③ソル・コーテフ注射用100mg（ファイザー株式会社）等 ④ソル・コーテフ静注用250mg, 同静注用500mg, 同静注用1000mg（ファイザー株式会社）等 ⑤水溶性ハイドロコートン注射液100mg, 同注射液500mg（日医工株式会社）等
薬効分類等	副腎ホルモン剤
効能又は効果	種類が多いため省略

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

○デキサメタゾン（経口剤）（多発性骨髄腫の効能を有する製剤）

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意

（新設）

腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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

（新設）

腫瘍崩壊症候群

異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

○デキサメタゾンパルミチン酸エステル

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意

（新設）

リンパ系腫瘍を有する患者にデキサメタゾン製剤（経口剤及び注射剤）を投与した際に腫瘍崩壊症候群があらわれたとの報告がある。本剤投与後に急激な電解質異常や急性腎障害等が認められた場合は、腫瘍崩壊症候群の可能性を考慮し、適切な処置を行うこと。

○デキサメタゾン（経口剤）（多発性骨髄腫の効能を有する製剤）

○デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（注射剤）

○プレドニゾン（経口剤）

○プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム

○メチルプレドニゾン

○メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム

○メチルプレドニゾン酢酸エステル

○ヒドロコルチゾン

○ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（リンパ系腫瘍の効能を有する製剤）

（旧記載要領）

[重要な

基本的注意]

（新設）

リンパ系腫瘍を有する患者に投与した場合に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

[副作用

重大な副作用]

（新設）

腫瘍崩壊症候群：

リンパ系腫瘍を有する患者に投与した場合、腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意

（新設）

〈効能共通〉

リンパ系腫瘍を有する患者に投与した場合に腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、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

（新設）

腫瘍崩壊症候群

リンパ系腫瘍を有する患者に投与した場合、腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

○プレドニゾンリン酸エステルナトリウム

(新記載要領)

8. 重要な基本的注意 (新設) リンパ系腫瘍を有する患者にプレドニゾン製剤（経口剤及び注射剤）を投与した際に腫瘍崩壊症候群があらわれたとの報告がある。本剤投与後に急激な電解質異常や急性腎障害等が認められた場合は、腫瘍崩壊症候群の可能性を考慮し、適切な処置を行うこと。

○コルチゾン酢酸エステル

(新記載要領)

8. 重要な基本的注意 (新設) リンパ系腫瘍を有する患者にヒドロコルチゾン製剤（注射剤）を投与した際に腫瘍崩壊症候群があらわれたとの報告があるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

11. 副作用

腫瘍崩壊症候群

11.1 重大な副作用 (新設)

リンパ系腫瘍を有する患者に投与した場合、腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。異常が認められた場合には、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

○ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム（リンパ系腫瘍の効能を有しない製剤）

○ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム

(旧記載要領)

[重要な基本的注意] (新設)

リンパ系腫瘍を有する患者にヒドロコルチゾン製剤（注射剤）を投与した際に腫瘍崩壊症候群があらわれたとの報告がある。本剤投与後に急激な電解質異常や急性腎障害等が認められた場合は、腫瘍崩壊症候群の可能性を考慮し、適切な処置を行うこと。

(新記載要領)

8. 重要な基本的注意 (新設)

リンパ系腫瘍を有する患者にヒドロコルチゾン製剤（注射剤）を投与した際に腫瘍崩壊症候群があらわれたとの報告がある。本剤投与後に急激な電解質異常や急性腎障害等が認められた場合は、腫瘍崩壊症候群の可能性を考慮し、適切な処置を行うこと。

<参 考>

医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で、MedDRA PT「腫瘍崩壊症候群」に該当する症例のうち、リンパ系腫瘍に対する治療としての抗悪性腫瘍薬の併用がない症例で因果関係が否定できないもの。

【国内症例】

デキサメタゾン製剤 1例（うち死亡0例）
プレドニゾン製剤 3例（うち死亡0例）
メチルプレドニゾン製剤 2例（うち死亡0例）
コルチゾン・ヒドロコルチゾン製剤 0例

【海外症例】

デキサメタゾン製剤 9例（うち死亡2例）
プレドニゾン製剤 3例（うち死亡0例）
メチルプレドニゾン製剤 7例（うち死亡0例）
コルチゾン・ヒドロコルチゾン製剤 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：種類が多いため省略

販売開始：種類が多いため省略

〔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	男 10歳 未満	T細胞型急性 白血病(なし)	4mg 1日間 ↓ 42mg 不明	<p>腫瘍崩壊症候群</p> <p>投与4時間前 血液検査にて白血球数$80 \times 10^4 / \mu\text{L}$の所見を認め、急性白血病の疑いで救急搬送。巨大胸腺の存在により、T細胞性の急性白血病の暫定診断となり加療開始。カリウム・リンは正常範囲内で、尿量も保たれていたが、高度の高尿酸血症(16.8mg/dL)と白血球数の異常高値より腫瘍崩壊症候群の発症が懸念されたためハイドレーションに加え、ラスプリカーゼ(遺伝子組換え)を投与した。</p> <p>初回投与開始時 ラスプリカーゼ(遺伝子組換え)投与4時間後の血液検査にて、尿酸3.5mg/dLと改善が確認されたため、本剤(プレドニゾン)4mgにて緩徐に化学療法を開始した。</p> <p>初回投与5時間後(発現時) 突如心室頻拍が出現(高カリウム血症が判明)し、その後心肺停止に至った。エピネフリンや心臓マッサージに対する反応は良好であった。急変時の血液検査では、高カリウム血症(7.6mEq/L)に加え、高尿酸血症(11.7mg/dL)、高リン血症(10.5mg/dL)を認めた。また、血清クレアチニンの上昇(1.14mg/dL)や尿量の低下も認めたため、蘇生後ただちに急性血液浄化療法を施行した。同時に本剤42mgも再投与開始した。</p> <p>再投与開始時 化学療法開始翌日には、白血球数$5700 / \mu\text{L}$と正常値まで回復した。</p> <p>再投与24時間後 検査値・尿量の改善を認めた。</p> <p>再投与48時間後 透析離脱が可能となった。</p> <p>再投与約2週間後 白血球数や腫瘍崩壊症候群の状態は改善したものの、頭蓋内出血が原因で脳死状態となり、死亡が確認された。</p>																																										
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与4時間前</th> <th>初回投与時</th> <th>初回投与5時間後(発現時)</th> <th>初回投与12時間後</th> <th>再投与1日後</th> <th>再投与2日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿酸 (mg/dL)</td> <td>16.8</td> <td>3.5</td> <td>11.7</td> <td>6.6</td> <td>1.6</td> <td>0.2</td> </tr> <tr> <td>カリウム (mEq/L)</td> <td>3.7</td> <td>4.2</td> <td>7.6</td> <td>5.1</td> <td>3.3</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>リン酸 (mg/dL)</td> <td>5.1</td> <td>-</td> <td>10.5</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>カルシウム (mg/dL)</td> <td>9.2</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>血清クレアチニン (mg/dL)</td> <td>0.43</td> <td>-</td> <td>1.14</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>						投与4時間前	初回投与時	初回投与5時間後(発現時)	初回投与12時間後	再投与1日後	再投与2日後	尿酸 (mg/dL)	16.8	3.5	11.7	6.6	1.6	0.2	カリウム (mEq/L)	3.7	4.2	7.6	5.1	3.3	3.5	リン酸 (mg/dL)	5.1	-	10.5	-	-	-	カルシウム (mg/dL)	9.2	-	-	-	-	-	血清クレアチニン (mg/dL)	0.43	-	1.14	-	-	-
	投与4時間前	初回投与時	初回投与5時間後(発現時)	初回投与12時間後	再投与1日後	再投与2日後																																								
尿酸 (mg/dL)	16.8	3.5	11.7	6.6	1.6	0.2																																								
カリウム (mEq/L)	3.7	4.2	7.6	5.1	3.3	3.5																																								
リン酸 (mg/dL)	5.1	-	10.5	-	-	-																																								
カルシウム (mg/dL)	9.2	-	-	-	-	-																																								
血清クレアチニン (mg/dL)	0.43	-	1.14	-	-	-																																								
<p>併用被疑薬：なし 併用薬：ラスプリカーゼ(遺伝子組換え)</p>																																														

[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	男 10歳 未満	バーキットリ ンパ腫第4期 (なし)	10mg 不明	<p>腫瘍崩壊症候群</p> <p>投与約半月前 腹部の腫瘍を指摘された。</p> <p>投与5日前 当科に入院した。入院時CT, エコーにて5×8×8cmの腫瘍が確認された。入院時骨髄所見で芽球が4%認められた。</p> <p>投与1日前 芽球が90%に増加していた。</p> <p>投与開始日 芽球の細胞表面マーカー検査よりバーキットリンパ腫第4期と診断し, 3,000mL/m²/日の輸液と利尿剤, アロプリノールの投与を行った。</p> <p>投与開始日 本剤(プレドニゾロン)10mg/日を静注した。</p> <p>投与1日後 血清リンが13.3mg/dLと著増した。</p> <p>(発現日) 腎機能も低下し腎不全(BUN50mg/dL, クレアチニン・クリアランス(Ccr)3mL/分)と考え腹膜灌流を開始した。</p> <p>投与2日後 血清リンは低下した。</p> <p>投与3日後 化学療法を開始した。</p> <p>血清リンやカルシウムに異常は見られず, 予定通りの化学療法を施工し得た。</p>														
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与1日後(発現日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿酸 (mg/dL)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>カリウム (mEq/L)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>血清リン (mg/dL)</td> <td>13.3</td> </tr> <tr> <td>カルシウム (mg/dL)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>クレアチニン・クリアランス (mL/分)</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>						投与1日後(発現日)	尿酸 (mg/dL)	-	カリウム (mEq/L)	-	血清リン (mg/dL)	13.3	カルシウム (mg/dL)	-	BUN (mg/dL)	50	クレアチニン・クリアランス (mL/分)	3
	投与1日後(発現日)																	
尿酸 (mg/dL)	-																	
カリウム (mEq/L)	-																	
血清リン (mg/dL)	13.3																	
カルシウム (mg/dL)	-																	
BUN (mg/dL)	50																	
クレアチニン・クリアランス (mL/分)	3																	
<p>併用被疑薬：なし 併用薬：アロプリノール, 利尿剤</p>																		

3 アテゾリズマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	テセントリク点滴静注840mg, 同点滴静注1200mg（中外製薬株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	<p>〈テセントリク点滴静注1200mg〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○PD-L1陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌 <p>〈テセントリク点滴静注840mg〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の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）》

（新記載要領）

11. 副作用 脳炎, 髄膜炎, 脊髄炎

11.1 重大な副作用

〈参 考〉 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

【国内症例】 2例（うち死亡0例）

【海外症例】 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15,343人

販売開始：テセントリク点滴静注840mg：2019年11月

テセントリク点滴静注1200mg：2018年4月

[症例概要]

No.	患者		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 70代	肝細胞癌 (高血圧, 肝 硬変)	1,200mg/ 1回 3週間おき 2クール	<p>脳脊髄炎 [本剤投与開始時のPS] 1 [転移] リンパ節: 部位 (腹部大動脈周囲) [前治療薬剤] レンバチニブメシル酸塩 [手術歴] 肝S6部分切除 [その他の治療歴] 動脈塞栓術 (TAE), 内視鏡的硬化療法 (EIS)</p> <p>投与開始日 本剤+ベバシズマブ投与開始。浮腫発現。 投与1日後 下痢 (最悪時Grade3), 発熱 (最悪時Grade3), 意識レベル低下 (最悪時Grade3), 食欲低下発現。 処置: 酪酸菌配合剤, ロペラミド塩酸塩</p> <p>投与15日後 意識障害, 発熱。 頭部MRI, 髄液検査: 異常所見なし</p> <p>投与16日後 入院 (8日間)。CRP上昇に対しセフトリアキソンナトリウム水和物, ビタミン剤投与し, 解熱。</p> <p>投与26日後 食欲回復。 投与41日後 (投与終了日) 本剤+ベバシズマブ2回目投与。</p> <p>終了1日後 下痢, 食欲低下, 脳脊髄炎 (Grade3) 発現。 - 階段を上がるのに手すりですり上げるようになり上がらなくなった。</p> <p>終了37日後 尿閉, 歩行障害, 発熱, 下痢と食欲低下あり入院。 HDS-R 22/30, 理解力低下あり, 同じことを何度もくり返す。 左下肢筋力低下 (大腿以下でMMT1レベル)。 頭部MRI: 左側頭葉内側 (海馬) に出血性梗塞+, 脳表にもFLA IR highの小病変散在 処置: セフトリアキソンナトリウム水和物 (5日間投与), 濃グリセリン・果糖配合製剤投与 (6日間投与), ステロイドパルス療法 (3日間投与)</p> <p>終了41日後 症状改善なし。 左下肢の筋力低下 (MMT1レベル), 右胸部以下の温痛覚低下, 神経因性膀胱あり, 腱反射正常~亢進+。</p> <p>終了43日後 胸髄MRIでTh2-4左側メインのT2highの病変を認め, 脊髄炎と診断。 ステロイドパルス療法 (3日間投与)。 髄液検査: 細胞数415/3 (単核球優位), 蛋白112.8, 抗アクアポリン4抗体 (-), オリグロノアルバンド (-) ステロイドパルス療法により認知機能は回復。 終了44日後 頭部MRI: 高信号域に縮小傾向, HDS-R 26/30 終了45日後 脳脊髄炎は軽快。浮腫は未回復。</p>

臨床検査値

検査項目 (単位)	投与 15日後	投与41日後 (投与終了日)	終了 37日後	終了 43日後
白血球 (細胞/mm ³)	2,100	2,300	3,900	4,000
リンパ球 (細胞/mm ³)	390	610	410	580
好中球 (細胞/mm ³)	1,510	1,380	3,300	3,010
好酸球 (細胞/mm ³)	10	160	0	220
好塩基球 (細胞/mm ³)	30	20	10	10
抗好中球ミエロペルオキシダーゼ抗体 (MPO-ANCA)	-	-	-	1.0U/mL未満
抗核抗体	-	-	-	40未満
CRP (mg/dL)	8.4	0.26	2.35	0.12
BUN (mg/dL)	20.6	10.1	22.2	-
血清クレアチニン (mg/dL)	1.09	0.75	1.45	-
AST (GOT) (IU)	40	55	30	-
ALT (GPT) (IU)	24	40	15	-
CK (CPK) (IU/L)	35	59	136	-
Na (ミリ当量/L)	135	140	136	-
K (ミリ当量/L)	3.7	3.3	4.4	-
Ca (mg/dL)	8.4	8.8	9.3	-
Cl (ミリ当量/L)	102	103	98	-

併用薬: ベバシズマブ, 副腎皮質ホルモン剤

〔症例概要〕

No.	患者		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 50代	肺腺癌 (脊髄炎)	1,200mg/ 1回 1日間	<p>脊髄炎の悪化 [原疾患] 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (NSCLC) (組織型: 腺癌, 診断時病期分類: Stage IV) [転移] 中枢神経系転移, 骨転移, 肺転移 [ECOG_PS] 2 [前治療歴] エルロチニブ塩酸塩, ベバシズマブ, オシメルチニブメシル酸塩</p> <p>投与開始日 本剤+ベバシズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル投与。 (投与終了日) 終了7日後 好中球数減少 (最悪時Grade4) 発現。 終了12日後 39.9℃の発熱と全身倦怠感にて動けず, 救急搬送。 発熱性好中球減少症を疑い, 治療のため入院。本剤投与開始以前より脊髄炎があり, 下肢のしびれや動かさづらさはあったが, 発熱性好中球減少症による入院時に症状の悪化を認めた。脊髄炎の悪化 (最悪時Grade4), CK増加 (最悪時Grade4), 発熱性好中球減少症 (最悪時Grade3) 発現。 処置: メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, 注射用プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, セフェピム塩酸塩水和物投与 (7日間投与)</p> <p>終了14日後 貧血 (最悪時Grade2), 血小板減少 (最悪時Grade2) 発現。 終了15日後 頸胸髄MRIを実施し, C4~Th9レベルで脊髄炎所見を認めた。 終了16日後 前回MRIより範囲が拡大しており, 元々の脊髄炎の悪化, irAEの可能性も考え, メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムの投与を開始。</p> <p>終了19日後 発熱性好中球減少症は回復。 終了21日後 好中球数減少は回復。 終了26日後 脊髄炎の悪化は下肢完全麻痺の状態但未回復。 終了34日後 CK増加は回復。</p>												
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>終了12日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CK (IU/L)</td> <td>1,196</td> </tr> <tr> <td>体温 (℃)</td> <td>39.9</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>3.14</td> </tr> <tr> <td>好中球数 (細胞/mm³)</td> <td>505</td> </tr> <tr> <td>PCT (ng/mL)</td> <td>5.78</td> </tr> </tbody> </table>						終了12日後	CK (IU/L)	1,196	体温 (℃)	39.9	CRP (mg/dL)	3.14	好中球数 (細胞/mm ³)	505	PCT (ng/mL)	5.78
	終了12日後															
CK (IU/L)	1,196															
体温 (℃)	39.9															
CRP (mg/dL)	3.14															
好中球数 (細胞/mm ³)	505															
PCT (ng/mL)	5.78															
併用薬: ベバシズマブ, カルボプラチン, パクリタキセル																

4 ①エンコラフェニブ ②ビニメチニブ

販売名（会社名）	①ピラフトピカプセル50mg, 同カプセル75mg（小野薬品工業株式会社） ②メクトビ錠15mg（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	○ <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 ○がん化学療法後に増悪した <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

《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） 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
11. 副作用 腫瘍崩壊症候群
- 11.1 重大な副作用（新設） 異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 〈参 考〉 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。
- 【国内症例】 ①②3例であるが、3例のうち1例は承認効能・効果外の症例（うち死亡0例）
- 【海外症例】 ①②5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：①約420人，②約265人
- 販売開始：①50mg：2019年2月，75mg：2020年11月
②2019年2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 50代	悪性黒色腫 (胸膜転移, B 型肝炎キャリアー, 胸水)	エンコラ フェニブ (450mg), ビメチニブ (90mg) 2日間 ↓ 中止 ↓ エンコラ フェニブ (200mg), ビメチニブ (30mg) 14日間 ↓ エンコラ フェニブ (300mg), ビメチニブ (60mg) 8日間	<p>腫瘍崩壊症候群 既往歴なし</p> <p>投与開始日 BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫(再発, 原発巣:皮膚(体幹(臀部を含む))), 病型分類:表在拡大型, ステージIV, M分類:皮膚M1b, V600E変異)に対し両剤の投与を開始した。</p> <p>投与2日目 両側中心性漿液性脈絡網膜炎を認め, 両剤は中止した。</p> <p>投与2日目(投与中止日) 中止1日後 朝に発熱, 嘔気があり, 採血で高カリウム, 高尿酸血症, 急性腎不全を発症しており, 腫瘍崩壊症候群と診断した。処置として, 時間尿量100mLを超えるように補液の負荷を行い, フェブキシostat内服及び利尿薬の投与を開始した。</p> <p>中止3日後 腎機能や, 尿酸, カリウム値の著明な改善を認めた。</p> <p>中止5日後 腫瘍崩壊症候群は改善, 回復した。</p> <p>中止8日後 両剤の投与を再開した。</p> <p>(再投与開始日) 再投与15日目 両剤の用量を変更した。</p> <p>再投与3週間後 腫瘍崩壊症候群の再発なし。</p>	
臨床検査値					
			投与開始日	中止1日後	中止3日後
		クレアチニン (mg/dL)	0.55	3.12	1.04
		尿酸 (mg/dL)	4.5	12.4	3.9
		カリウム (mmol/L)	5.0	6.1	3.2
		カルシウム (mg/dL)	8.4	7.8	-
		無機リン (mg/dL)	4.3	9.8	-
併用薬なし					

[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	悪性黒色腫 (リンパ節転 移, 後腹膜転 移, 肝転移, 骨転移)	エンコラ フェニブ (450mg), ビメチニブ (90mg) 4日間 ↓ 中止 ↓ エンコラ フェニブ (450mg), ビメチニブ (90mg)	腫瘍崩壊症候群 既往歴なし, 喫煙歴あり 投与開始日 BRAF遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫 (組 織型: 悪性黒色腫, 原発巣: 左3趾, ステージ分類: I V, TNM分類: T4aN3M1) に対し両剤の投与を開始した。 投与4日目 高カリウムおよび高尿酸値が認められ, 腫瘍崩壊症候群と診 (投与中止日) 断した。処置として, 補液を開始した。両剤は中止した。 中止4日後 フェブキソスタットの内服を開始した。 中止8日後 両剤の投与を再開した。 (再投与開始日) 再投与7日目 腫瘍崩壊症候群は回復した。	
臨床検査値					
			投与1日前	投与4日目 (投与中止日)	再投与7日目
		クレアチニン (mg/dL)	0.63	4.2	0.56
		尿酸 (mg/dL)	5.4	14.3	0.5
		カリウム (mmol/L)	4.4	5.0	3.9
		カルシウム (mg/dL)	9.1	8.1	7.9
		無機リン (mg/dL)	-	-	2.6
併用薬: ビラスチン, ロキソプロフェンナトリウム水和物, レバミピド, 沈降炭酸Ca・コレカルシフェロー ル・炭酸マグネシウム配合剤, トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤, ヒドロモルフォン塩酸塩					

5 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100 mg（MSD株式会社）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ○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 ○腎細胞癌における術後補助療法 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○治癒切除不能な進行・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 ○PD-L1陽性のホルモン受容体陰性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ○ホルモン受容体陰性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 ○がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ○がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） ○進行又は再発の子宮頸癌 ○再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

11. 副作用 脳炎, 髄膜炎, 脊髄炎

11.1 重大な副作用

〈参 考〉 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で因果関係が否定できないもの。

【国内症例】 2例（うち死亡0例）

【海外症例】 10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48,000人

販売開始：2017年2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 40代	肺扁平上皮癌 第4期(転移 性脳腫瘍, 多 発転移, バセ ドウ病)	200mg, 3週おきに 1コース (計3コース) ↓ 休薬 ↓ 200mg, 3週おきに 1コース (再投与160 日後頃 計7コース 再投与 594日後 時点での 投与回数 不明)	脊髄炎 投与83日前 投与55日前 投与12日前 投与開始日 投与42日後 (投与終了日) 終了3日後 (発現日) 終了8日後 終了10日後 終了11日後 終了17日後 終了20日後 終了21日後 終了38日後 終了65日後頃 (再投与開始日) 再投与594日後	転移性脳腫瘍が判明。 扁平上皮癌転移が判明, 肺癌原発の診断。 仙骨転移による殿部~大腿部痛, 膀胱直腸障害に対して緩和 的放射線照射療法を施行(総線量:40Gy, 部位:仙骨, 投 与9日後まで)。以降もしびれ感の拡大, 両足に広がり, 両 下肢脱力感も加わった。 転移性脳腫瘍を契機に診断された非小細胞肺癌(肺扁平上皮癌, cT1cN0M1c, stage I VB), 多発転移に対し, 本剤投与開始。 本剤3コース目投与。 両上肢と前胸部以下すべての異常感覚が出現。投与開始前か らの両下肢しびれ感, 脱力感の増悪に, 両手しびれ感と前胸 部の異常感覚(冷感)も自覚, 動かしにくさが新たに出現した。 予定外受診, 下位頸髄領域以下全体の表在覚鈍麻と深部感覚 失調性運動障害が見られた。発現日以降, 本剤休薬とした。 脳神経内科受診。左手指ごく軽度筋力低下と上肢腱反射亢進, 左優位の四肢遠位に強い自覚的なしびれ感(感覚鈍麻はなし)。 頸椎MRI: C2-3レベル頸髄の中心部主体の広範な異常信号, 造影効果を伴う頸胸髄の後索主体病変を認めた。 胸椎MRI: Th3-4レベル胸髄にも頸髄同様の小病変。 頭部MRI: 左頭頂葉の転移性腫瘍摘出後の変化のみ, 造影も 含め, 新規病変は認めなかった。 髄液検査: 初圧13cmH ₂ O, 終圧8cmH ₂ O, 細胞数6/μL(多核球: 単球=1:16), 髄液培養陰性, 細胞診陰性, クリプトコッカ ス・ネオフォルマンス抗原陰性, ミエリン塩基性タンパク陰性, オリゴクローナルバンド陰性, 特異的異常を認めなかった。 アデノシンデアミナーゼ(髄液): 2.0U/L未満, アルブミン(髄 液): 188mg/L, IgA(髄液): 0.5mg/dL, IgG(髄液): 9mg/dL, IgM(髄液): 1mg/dL(未満), 色調: 無色, 混濁: 無, グル コース(髄液): 56mg/dL, 総蛋白(髄液): 35mg/dL, LDH(髄 液): 13U/L, Na(髄液): 145mmol/L, K(髄液): 3.0mmol/L, Cl(髄液): 121mmol/L。 血液検査: 抗アクアポリン4抗体(15未満)陰性, 抗MOG 抗体陰性。 IgA(血清): 142mg/dL, IgG(血清): 2,197mg/dL, IgM(血 清): 134mg/dL, 末梢神経伝導検査:(右正中, 脛骨・腓腹神経)ほぼ正常範囲内。 髄液, 血液検査で特異的異常を認めず, 薬剤性の自己免疫性 脊髄炎と判断した。本人希望で一旦帰宅。 嘔気と四肢しびれ感増悪で入院。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg× 1回/日を3日間静脈内点滴投与。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム500mg× 1回/日を再度3日間静脈内点滴投与し症状が徐々に改善, 病変も消退した。以後再燃なし。免疫グロブリン製剤/血漿 交換の実施, 抗生剤/抗ウイルス剤の実施はなかった。 四肢しびれ感, 脱力感は徐々に軽快。 頸椎MRI上の異常信号の強度低下, 範囲縮小。 脊髄炎は軽快。 患者希望により本剤再投与開始。 本剤は継続, 脊髄炎の再発やそのほか目立った副作用はな かった。
併用薬: プレガバリン, レベチラセタム, オキシコドン塩酸塩水和物, オランザピン, ナルデメジントシル酸塩, 酸化マグネシウム, 沈降炭酸Ca・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム, ランソプラゾール, ロキソプロフェ ンナトリウム水和物, デノスマブ(遺伝子組換え)					
<p>出典:</p> <p>大喜多賢治, 山本清花, 前野健, 大村真弘, 豊田剛成, 川嶋将司, 水野将行, 藤岡哲平, 松川則之 60 ベムプロリズマブによる脊髄炎の一例 第153回日本神経学会東海北陸地方会: 40 藤井藍, 前野健, 大貫友博, 西山裕乃, 山本清花, 井上芳次, 武田典久, 福光研介, 福田悟史, 金光禎寛, 上村剛大, 田尻智子, 大久保仁嗣, 伊藤稜, 新実彰男, 大喜多賢治 A-19 ベムプロリズマブによる脊髄炎の一例 第134回日本結核病学会東海地方学会, 第116回日本呼吸器学会東海地方学会, 第19回日本サルコイドーシス・ 肉芽腫性疾患学会中部支部会: 24</p>					

[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	男 60代	膀胱癌 (心房細動)	200mg, 3週おきに 1コース (総投与 回数：不明)	<p>脊髄炎，辺縁系脳炎 <既往歴> 心原性一過性脳虚血発作</p> <p>投与開始日 膀胱癌に対し，本剤投与開始。 投与92日後 本剤投与終了（総投与回数：不明）。 (投与終了日) 終了548日後 記憶障害（健忘），左下肢しびれ，一過性の下肢脱力が出現。 (発現日) 終了554日後 MRI実施。 終了634日後 MRI実施。 終了640日後頃 両大腿しびれ，脱力感が出現。その後，2週間の経過で症状悪化。 車イス使用，起き上がり困難となった。 終了645日後 呂律困難，痰の絡みあり。 終了652日後 他院MRIで両側側頭葉内側T2高信号，Th7から腰膨大部の灰白 質領域に異常信号を認めた。 当院へ転院搬送。両下肢弛緩性麻痺，両下肢感覚障害，短期記 憶障害あり。 抗AQP4抗体：陰性，サイログロブリン抗体：13，ペルオキシダー ゼ抗体：<9。 画像所見：本剤投与終了554日後に実施のMRIと比べ，右扁桃 体にT1WIで低信号，T2WIやFLAIRで高信号域が出現してい る。DWIの信号上昇もわずかに疑うが，拡散低下は見られない。 左扁桃体にもFLAIRでわずかに信号上昇を疑う。両側大脳白質 に加齢性虚血性変化が見られるが著変ない。脳血管に異常を認 めない。Th6以下の胸髄灰白質にT2WIで高信号域が認められ る。腰膨大部で最も病変が大きい。矢状断像では病変はわかり にくい，本剤投与終了634日後に実施のMRIでも同部に病変 が存在する可能性がある。 血液検査：CRP：4.67，免疫グロブリンIgG：2550，免疫グロ ブリンIgA：339，免疫グロブリンIgM：134，補体C3：113，補 体C4：33，HbA1c：5.2，補正Ca値：10.7，梅毒定性RPR：(-)， RPR R.U.：0.0，ビタミンB12：1800，葉酸：5.5，遊離トリヨ ードサイロニン：1.45，遊離サイロキシン：0.98，甲状腺刺激ホル モン：0.495，TSH_IFCC：0.540，WBC：$8.4 \times 10^3/\mu\text{L}$，抗アク アポリン4抗体：<1.5，IGE(非特異)：849.0，ビタミンB1：27， ACE：7.4，PR3-ANCA：1.0未満，MPO-ANCA：1.0未満，抗核抗体 (蛍光法)：40，Homogeneous(均質型)：検出せず，Speckled(斑 紋型)：40，Nucleolar(核小体型)：検出せず，Peripheral(辺縁型)： 検出せず，Discrete Sp.(セントロメア型)：検出せず 髄液検査：髄液-色調：無色透明，髄液総細胞数：17，髄液 WBC：17，単核球：16，多形核球：1，その他細胞：0，髄液赤血 球数：300，髄液潜血反応：(2+)，髄液-蛋白：121，髄液-Cl：118， 髄液-糖：51，髄液IgG：35，髄液IgA：3，髄液IgM：1。 アシクロビル675mg開始（終了日：不明）。 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× 1回/日を3日間静脈内点滴投与（ステロイドパルス1回目）。 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× 1回/日を3日間静脈内点滴投与（ステロイドパルス2回目）。 画像所見において改善あり。 終了663日後 嘔声，球症状の出現あり。 終了667日後 未明に血圧低下，低換気，呼吸不全を生じICU入室。挿管・人 工呼吸器管理を開始。延髄病変拡大あり。ポリエチレングリコ ール処理人免疫グロブリン（IVIg）25gを5日間静脈内点滴投与。 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× 1回/日を3日間静脈内点滴投与（ステロイドパルス3回目）。 血漿交換療法を9回施行し，意識障害，高次脳機能障害，下肢 感覚障害，辺縁系脳炎は改善，重度球麻痺と弛緩性対麻痺が残 存した。抗MOG抗体等の各種抗体陰性であり，中枢神経系免 疫関連有害事象（irAE）と診断した。 終了735日後 状態安定し，リハビリ目的で転院。 その後，弛緩性対麻痺不変で離床進まず，褥創感染あり。 終了778日後 下肢しびれ，疼痛の訴えあり。リハビリ先病院で再燃疑われ当 院転院。MRI上，再燃は否定的であったが，褥創感染，気道感 染をくり返し，CO₂貯留傾向を認めた。意識水準も低下。治療 方針の検討にて緩和方向となり呼吸器管理とせず。 脊髄炎，辺縁系脳炎の後遺症として重度対麻痺，膀胱直腸障害， 重度の感覚障害あり。 終了829日後 呼吸不全で死亡した。</p>
併用薬：不明				
出典：伊藤理樹，渡邊はづき，加藤暉康，大河内建，福野貴仁，三澤尚史，谷本由佳，近藤隼人，本田大祐，後藤洋二， 真野和夫“B-25 免疫チェックポイント阻害薬投与から1年以上後に辺縁系脳炎と脊髄炎を発症した一例”第164 回日本神経学会東海北陸地方会，24				