

# 症例一覧

1. ソホスブビルの脳血管障害に係る使用上の注意改訂に関連した症例の一覧…………… P. 1
2. レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビルの脳血管障害に係る使用上の注意改訂に関連した症例の一覧…………… P. 7
3. ニボルマブの前治療歴があり、EGFR-TKI 投与後に間質性肺疾患を発症した症例の一覧…………… P. 17



# ソホスブビルの脳血管障害に係る使用上の注意改訂に関連した症例の一覧

## 25症例(うち因果関係が否定できない症例 8症例)

症例No.	年齢	性別	原疾患・合併症 ・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記剤投与 開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
1	80歳代	女性	慢性C型肝炎 肝細胞癌 胃食道逆流性疾患 非タバコ使用者 高血圧 高周波アブレーション アレルギー性鼻炎 医薬品副作用	リバビリン アムロジピンベシル酸塩 エソメプラゾールマグネシウム水和物 ウルソデオキシコール酸 オロパタジン塩酸塩	脳梗塞(脳梗塞発症)	33日	軽快	高血圧の既往が有る患者。脳梗塞の既往歴は無し。 本剤投与開始前 血圧130/80 本剤投与開始29日後、血圧143/85。 本剤投与開始33日後、脳梗塞が発現(頭部MRIにて高信号領域)。その後、血圧128/82。
2	70歳代	男性	C型肝炎 肝硬変 狭心症 冠動脈ステント挿入 胆管結石 十二指腸括約筋切開 胆石症 胆嚢手術 骨粗鬆症 胃腸障害	リバビリン アスピリン メナテレノン ランソプラゾール レバミピド	脳出血(脳出血)	11日	不明	狭心症の既往が有る患者。 冠動脈ステント留置実施後、アスピリン服用中の患者。 血液凝固に関連する検査値は因果関係不明、血圧は120から130と正常。 本剤投与開始11日後、入浴中に脳出血発現し、他院に搬送され入院。
3	70歳代	男性	C型肝炎 脳梗塞 不整脈 心房細動 肝癌 肝細胞癌 高周波アブレーション 肝硬変 心房粗動 高尿酸血症 高血圧 慢性膵炎 胃食道逆流性疾患	リバビリン メチルジゴキシン アロプリノール ランソプラゾール ニフェジピン ベラパミル塩酸塩 カモスタットメシル酸塩 ウルソデオキシコール酸 パンクレリパーゼ センノシド レバミピド フルニトラゼパム	脳梗塞(脳梗塞)	36日	回復	高血圧、心房粗動、脳梗塞の既往が有る患者。 本剤投与開始約3ヶ月前に脳梗塞初発。 本剤投与開始36日後、左中大脳動脈域の脳梗塞発症し、他院に入院。 脳梗塞は軽症。

症例No.	年齢	性別	原疾患・合併症 ・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記剤投与 開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
4	70歳代	女性	慢性C型肝炎 脳出血 骨粗鬆症 非タバコ使用者	リバビリン	脳出血(脳出血)	不明	軽快	症例の開示許可を得られず。
5	30歳代	男性	C型肝炎	リバビリン	脳出血(脳出血)	9日	未回復	C型肝炎以外の病歴、併用薬が無い患者。 本剤投与開始9日後、右半身麻痺で救急搬送。CTにて脳出血(左被殻出血、脳室内穿破)と診断。
6	50歳代	男性	慢性C型肝炎 不眠症 高血圧 頭痛 タバコ使用者 リンパ節症	リバビリン ゾルピデム酒石酸塩 リルマザホン塩酸塩水和物 トリアゾラム エチゾラム オルメサルタン メドキシミル	くも膜下出血 (くも膜下出血)	52日	死亡	高血圧の既往が有る患者。脳血管障害の既往は無し。 喫煙者。 本剤投与開始52日後、くも膜下出血発現し、救急搬送されるも死亡。
7	60歳代	男性	うつ病	リバビリン	脳梗塞(脳梗塞)	不明	不明	症例の開示許可を得られず。
8	50歳代	男性	慢性C型肝炎 2型糖尿病 高血圧	リバビリン ウルソデオキシコール酸 アムロジピンベシル酸塩 シタグリブチンリン酸塩水和物 グリメピリド	脳出血(左後頭・頭頂葉皮質下出血)	8日	不明	糖尿病、高血圧の既往が有る患者。 本剤投与開始8日後、頭痛、ふらつきを発現。 翌々日、CTにて脳出血(左後頭皮質下出血)確認し、本剤中止。

症例No.	年齢	性別	原疾患・合併症 ・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記剤投与 開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
9	80歳代	男性	肝細胞癌 肺部分切除 心房細動 低換気 肝硬変 C型肝炎	リバビリン メコバラミン フルスルチアミン塩酸塩 ファモチジン	脳梗塞(陳旧性脳梗塞)	84日	不明	心房細動の既往が有る患者。 本剤投与開始81日後、軽度の構音障害と左上下肢脱力、傾眠を認めたが、頭部CTでは陳旧性脳梗塞(右視床)以外に明らかな異常を認めなかった。 MRIにおいて左側脳室三角部周囲の白質には急性期梗塞があり、そのほか、右視床には陳旧ラクナあり。
10	成人			リバビリン	脳出血(脳出血)	不明	回復	本剤投与開始後、脳出血発現。
11	65歳以上	男性		リバビリン	脳出血(脳出血)	不明	軽快	本剤投与終了後に脳出血を発現。
12	60歳代	男性	肝炎 高血圧	リバビリン	脳出血(脳出血)	不明	不明	高血圧で治療中。 本剤投与開始後、脳出血発現。 PLT値は施設基準をやや下回る程度の減少。
13	80歳代	男性	脳血管発作	リバビリン	脳血管発作(脳卒中症状)	不明	不明	本剤投与開始前に直近で脳卒中の既往あり。 本剤投与開始1ヶ月後に脳卒中症状(一時的な構音障害)が発現。

症例No.	年齢	性別	原疾患・合併症 ・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記剤投与 開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
14	70歳代	男性	慢性C型肝炎 肝硬変 高血圧 咽頭癌 胃癌 咽頭切除 胃切除 咽頭手術	リバビリン ウルソデオキシコール酸 ケトプロフェン 酸化マグネシウム カンデサルタン シレキセチル 乾燥甲状腺	脳出血(脳出血)	13日	後遺症	高血圧の既往が有る患者。頭部外傷の既往は無し。 本剤投与開始13日後に左片麻痺にて救急搬送。 右視床出血が発現。
15	70歳代	男性	慢性C型肝炎	リバビリン	脳出血(脳出血)	不明	未回復	本剤開始後脳出血発現し入院。
16	60歳代	男性	C型肝炎 2型糖尿病 貧血 糖尿病性腎症 糖尿病性ニューロパチー 不眠症 胃食道逆流性疾患	リバビリン アムロジピンベシル酸塩 フロセミド スピロラクトン プレガバリン オルメサルタン メドキシミル エソメプラゾールマグネシウム水和物 ビルダグリプチン ヒドロキシジン塩酸塩 ラメルテオン インスリン アスパルト(遺伝子組換え)	脳梗塞(脳梗塞発症)	33日	未回復	30歳の頃より糖尿病、それに伴う腎症、末梢神経障害の既往が有る患者。 本剤投与開始19日後に貧血発現(Hb 9.7)。 開始33日後、ヘモグロビンが減少してきた(Hb 7.5)矢先、脳梗塞を発現。 リバビリン中止後も貧血の改善は認めず。
17 (15と同一症例)	70歳代	男性		リバビリン	脳出血(脳出血)	不明	未回復	本剤投与開始後、脳出血が発現。
18	80歳代	女性	C型肝炎 慢性胃炎 高血圧 肝細胞癌 高周波アブレーション	リバビリン イトプリド塩酸塩	硬膜下血腫(急性硬膜下血腫)	152日	回復	高血圧の既往が有る患者。 本剤投与終了から2ヶ月後、異常行動有り。 会話がおかしいとの訴えで来院、頭部MRIにて右急性硬膜下血腫と診断。 穿頭ドレナージにより回復。

症例No.	年齢	性別	原疾患・合併症 ・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記剤投与 開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
19	50歳代	男性	慢性C型肝炎 背部痛 急性肝炎 十二指腸潰瘍	リバビリン	くも膜下出血(血腫を伴うくも膜下出血)	72日	後遺症	投与開始前より血圧高値であった。 本剤投与開始前、血圧150/85。本剤投与期間中も血圧は同程度で推移。 本剤投与開始72日後、出先で突然の頭痛を発症し、CTにて、右前頭葉底部に血腫を伴うくも膜下出血と診断。前交通動脈に動脈瘤あり。 コイル塞栓術により回復したが後遺症が残った。
20	40歳代	男性	肝炎 脳幹梗塞	リバビリン クロピドグレル塩酸塩	脳梗塞(脳梗塞の範囲が拡大)	不明	不明	脳幹梗塞の既往が有る患者。 本剤の1瓶がカラになったところで脳梗塞の範囲が拡大し入院となった。
21	50歳代	女性	C型肝炎 肥満	リバビリン	脳梗塞(脳梗塞)	70日	回復	脳梗塞の既往が無い患者。 肥満(体重不明)。 本剤投与開始70日後にろれつがまわりにくい、手が動きにくいと気分不良で外来受診。 脳梗塞と報告された。同日SCU入院。
22	50歳代	女性	C型肝炎 アルコール性肝疾患 不眠症 高血圧	リバビリン	脳出血(脳出血)	57日	回復	高血圧の既往が有る患者。 本剤投与開始時の収縮期血圧160。 本剤投与開始57日後にめまい、上下肢動かしにくい、右半身マヒと訴えあり。 CTで脳出血が発見された。 同日投与中止。 翌週外来受診でCT再検査で正常、各症状は回復。

症例No.	年齢	性別	原疾患・合併症 ・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記剤投与 開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
23	70歳代	男性	高血圧 糖尿病 肝細胞癌 高周波アブレーション	リバビリン シタグリプチンリン酸塩水和物 アムロジピンベシル酸塩 ランソプラゾール ゾリチゾラム グリメピリド	脳幹出血(脳幹部出血)	109日	死亡	高血圧の既往が有る患者。 本剤投与開始時の収縮期血圧160。 本剤投与開始57日後にめまい、右上下肢動かしにくいとの訴えあり。 頭部CTにて血腫を指摘。同日投与中止。 翌週外来受診でのCTにて、血腫の縮小傾向を認めた。 各症状は回復。
24	60歳代	男性	アルコール乱用	リバビリン フェブキソスタット	被殻出血(左被殻出血) 脳室穿破(脳室穿破)	49日 49日	軽快 軽快	アルコール乱用の既往有り。 本剤投与開始49日後に自宅で倒れており、救急搬送。 脳外科にて緊急手術(血腫除去)を施行。
25	70歳代	女性	C型肝炎 心房細動 右脚ブロック	リバビリン	脳梗塞(脳梗塞)	不明	不明	心房細動、右脚ブロックの既往が有る患者。 本剤投与開始後に脳梗塞で入院。



レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビルの脳血管障害に係る使用上の注意改訂に  
 関連した症例の一覧 30症例(うち因果関係が否定できない症例 11症例)

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症 ・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与 開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
1	70歳代	女性	慢性C型肝炎 肝硬変 腹水 骨粗鬆症 胃潰瘍 脾摘	ポラプレジンク メナテレノン	小脳出血(小脳出血)	40日	未回復	脳腫瘍の診断の有無:なし  本剤投与開始17日後に発熱(41度)により入院、細菌性腸炎等が発現し投与中止。入院翌日に急性腎不全、アシドーシス、細菌感染ショック、急性肝不全発現。人工呼吸と血漿交換開始。 入院2週間後、CTにて右小脳橋角部に3cm程度の高吸収腫瘍を認めた。 新鮮出血を疑うが、脳出血としては非典型的と思われ、腫瘍内出血の可能性がある。 入院1ヶ月後に患者は死亡。
2	80歳代	女性	C型肝炎 高血圧 糖尿病	インスリン アスパルト(遺伝子組換え) カンデサルタン シレキセチル	脳幹出血(脳幹出血)	不明	後遺症	高血圧、糖尿病の既往が有る患者。  本剤投与開始後、呂律障害、左麻痺、左顔面の痺れあり。 CTにて脳幹出血と判明し、入院。1週間後にリハビリ開始。
3	80歳代	男性	慢性C型肝炎 肝硬変 胆石症 高血圧 タバコ使用者 大動脈弁置換 心内膜炎	アスピリン カルベジロール ウルソデオキシコール酸 アラセプリル ランソプラゾール メコバラミン ロキソプロフェンナトリウム水和物 レバミピド	小脳梗塞(右小脳梗塞)	49日	後遺症	高血圧、心内膜炎の既往が有る患者。 大動脈弁置換を過去に行っている。 脳梗塞の既往はなし。 喫煙者。  本剤投与開始49日後に右上下肢の脱力としびれあり、救急搬送。 意識障害、ろれつ難なし。 頭部MRIにて右小脳、右延髄にて拡散高信号疑い、右小脳梗塞として入院。投与は継続。

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
4	70歳代	女性	C型肝炎 肝機能異常 てんかん 肝性脳症 くも膜下出血 水頭症 高血圧 糖尿病 タバコ使用者 脳内動脈瘤手術 脳脊髄液シャント手術 構音障害 脳梗塞 異常行動 意識変容状態 傾眠 高アンモニア血症 便秘	シロスタゾール レベチラセタム ラクツロース 酸化マグネシウム L-アスパラギン酸カリウム カルシトリオール アレンドロン酸ナトリウム水和物 アムロジピンベシル酸塩	被殻出血(左被殻出血)	64日	軽快	58歳時にくも膜下出血の既往が有る患者。また、高血圧、糖尿病の既往も有る。喫煙者。  投与開始約14ヶ月前構音障害が出現、頭部MRI上放射冠付近にて脳梗塞を認めた。本剤投与開始後、血圧100-110mmHg程度と低値で経過。 本剤投与開始64日後にろれつがまわらない、意識がおかしい、右手が動かさづらい等あり、頭部CTにて左被殻出血が認められたため脳外科で緊急anjo実施。投与中止。 上下肢不全麻痺。入院3ヶ月後も退院見通したたず。
5	60歳代	男性	慢性C型肝炎 糖尿病	インスリン アスパルト(遺伝子組換え) インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	脳梗塞(脳梗塞)	31日	未回復	糖尿病の既往が有る患者。  本剤投与開始31日後に呂律が回りにくい、右上肢が重い等の症状を主訴に他院受診し、緊急入院。 低血糖発作も同時に起こしており、糖分補充実施後、症状が改善する様子もあったため、低血糖性片麻痺も疑われたが、頭部MRI検査で、左放射冠にDWI高信号域を認め、脳梗塞(ラクナ梗塞、左中大脳動脈領域)と診断。投与は継続。右顔面麻痺などが極軽度残存。退院後に投与中止。

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
6	60歳代	女性	慢性C型肝炎 消化管粘膜下腫瘍 アルコール摂取 非タバコ使用者 四肢不全麻痺 感覚障害 半盲 便秘	センノシド	脳出血(左頭頂葉脳皮質下出血)	16日	後遺症	本剤投与開始15日後、頭重感発現、自宅で血圧測定し 200 mmHg、アムロジピン内服し180 mmHg まで低下、翌日、意識障害あり、翌朝まで歩行時のふらつきは持続し救急搬送となる。 来院時の頭部CTで左頭頂葉脳皮質下出血を認める。頭部CT、MRIで血管腫や動脈奇形などの明らかな出血源は認めず。
7	80歳代	男性	慢性C型肝炎 脊柱管狭窄症 胃癌		脳梗塞(脳梗塞)	46日	軽快	心房細動・不整脈の既往が無い患者。 本剤投与開始46日後、脳梗塞発現に対して、他院に搬送され入院。右下肢のしびれは残るも軽快。同日の血圧値 132/80mmHg。

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
8	60歳代	女性	慢性C型肝炎 糖尿病 高血圧 血小板減少性紫斑病 筋肉痛	シタグリプチンリン酸塩水和物 グリメピリド ビソプロロールフマル酸塩 カンデサルタン シレキセチル ボグリボース ウルソデオキシコール酸 オキセサゼイン テプレノン ファモチジン アレンドロン酸ナトリウム水和物 芍薬甘草湯 リマプロスト アルファデクス プレガバリン レバミピド エピリゾン塩酸塩 セレコキシブ デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 カルボシステイン チペピジンヒベンズ酸塩 アセトアミノフェン	被殻出血(脳出血(左被殻出血))	31日	回復	糖尿病、高血圧の既往が有る患者。 本剤投与開始31日後、脳出血(左被殻出血)を発症し、神経内科に患者は入院。本剤の服用は継続。 入院中血圧管理などの保存的治療の後にリハビリを施行。

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
9	70歳代	女性	慢性C型肝炎 高血圧 有害事象なし 非タバコ使用者 湿疹	非ピリン系感冒剤 フェキソフェナジン塩酸塩 ウルソデオキシコール酸 ロサルタンカリウム ニフェジピン センノシド センナ・センナ実 トリアゾラム ベタメタゾン酪酸エステル プロピオン酸エステル ウラピジル アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	くも膜下出血(くも膜下出血)	30日	死亡	高血圧の既往が有る患者。 心血管障害、脳血管障害の既往は無し。  MRI、CT 報告医療機関での撮影なし。 収縮期血圧は140~120で推移していた。  本剤投与開始30日後、嘔吐(吐物は黒色)している状態で倒れているのを通行人が発見し救急搬送。 頭部CTにてくも膜下出血、左IC-PC動脈瘤が認められたため、脳外科ドクターにコンサルタントの上、急でコイリング施行。同日の血圧値 140/70mmHg。
10	70歳代	男性			脳出血(脳出血)	不明	不明	本剤投与開始後、脳出血のため緊急入院。
11	70歳代		C型肝炎 高血圧		脳出血(脳出血)	不明	不明	高血圧の既往が有る患者。  本剤投与開始後、脳出血が発現。他院に搬送された。
12	50歳代	男性	慢性C型肝炎 HIV感染 頭痛	ドルテグラビルナトリウム ラミブジン・アバカビル硫酸塩	脳梗塞(急性脳梗塞)	不明	後遺症	本剤投与開始直前、MRIにて非特異的な虚血性変化を認めたが問題なく投与を開始。  本剤投与開始72日後、右上下肢筋力低下を自覚。 CT、MRIにて左側橋脳腹側に低信号を認め急性脳梗塞と診断。

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
13	70歳代	女性		酸化マグネシウム トリアゾラム	脳出血(脳出血)	不明	回復	本剤投与開始1ヶ月半程度で脳出血を発現し当院へ入院。 脳出血による身体症状:若干の嚥下困難も発現。
14	60歳代	女性	慢性C型肝炎 リウマチ性障害 強皮症	プレドニゾン ベラプロストナトリウム	くも膜下出血(くも膜下出血)	26日	回復	本剤投与開始26日後、くも膜下出血発症、他院へ救急搬送。 電子カルテにより、患者がくも膜下出血で他院に救急搬送されたことを主治医が確認。
15	80歳代	女性	慢性C型肝炎 肝硬変 不眠症 便秘 肝癌 高血圧 右脚ブロック 不整脈 乳癌 肝細胞癌 乳房切除 高周波アブレーション	プロチゾラム センナ・センナ実 プロパフェノン塩酸塩 一硝酸イソソルビド ウルソデオキシコール酸 イソロイシン・ロイシン・バリン アムロジピンベシル酸塩 アルファカルシドール トコフェロール酢酸エステル ピコスルファートナトリウム水和物	くも膜下出血(IC-PC動脈瘤破裂によるくも膜下出血) 頸動脈瘤破裂(IC-PC動脈瘤破裂によるくも膜下出血)	86日 86日	死亡 死亡	症例の開示許可を得られず。

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
16	60歳代	女性	慢性C型肝炎 糖尿病 甲状腺機能低下症 不眠症 くも膜下出血 うつ病	乾燥甲状腺 ゾルピデム酒石酸塩 ウルソデオキシコール酸 シタグリプチンリン酸塩水和物	脳出血(左頭頂葉脳皮質下出血)	91日	後遺症	糖尿病、くも膜下出血(後遺症なし)の既往が有る患者。 本剤投与終了後1週間後に、急に右腕が動かなくなり、他院へ救急搬送。左頭頂葉皮質下出血と診断。同日、開頭血腫除去術施行。
17	70歳代	男性	慢性C型肝炎 高血圧 脂質異常症 上肢骨折 胃食道逆流性疾患	エソメプラゾールマグネシウム水和物 テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤 ピタバスタチンカルシウム アムロジピンベシル酸塩	脳梗塞(脳梗塞)	36日	回復	高血圧、脂質異常症の既往が有る患者。本剤投与開始前や開始時の頭部CTや頭部MRI検査なし。 本剤投与開始36日後、朝から右上下肢の脱力出現し、持続。翌日、頭部MR検査にて、左脳室周囲に小梗塞巣を認めた。翌々日、エコー検査において、両側内頸動脈にプラークが認められた。
18	80歳代	女性	慢性C型肝炎 2型糖尿病 慢性肝炎 季節性アレルギー	テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 ウルソデオキシコール酸 エピナスチン塩酸塩	脳出血(脳出血)	90日	死亡	糖尿病の既往が有る患者。他方、脳血管障害の既往は無し。 独居患者。本剤投与終了後、ヘルパーが患者の自宅に訪問した際、既に死亡していた。検視により、脳出血にて死亡と推定。
19	70歳代	男性			脳出血(脳出血)	不明	軽快	症例の開示許可を得られず。

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
20	80歳代	女性	肝硬変 胃食道逆流性疾患 高血圧 高尿酸血症 甲状腺機能低下症 タバコ使用者 アルコール摂取	ラベプラゾールナトリウム ニフェジピン カンデサルタン シレキセチル アテノロール フェブキソスタット レボチロキシナトリウム 水和物	小脳出血(小脳出血)	59日	回復	高血圧の既往有り。  本剤投与開始57日後、嘔吐、下痢による体調不良のため本剤休業。 翌日深夜、意識レベルが低下し、翌早朝救急搬送。 CTにより小脳出血を認めため、血腫除去術施行。
21	80歳代	女性	高血圧 骨粗鬆症 慢性C型肝炎	ロサルタンカリウム カルシトリオール	脳出血(脳出血)	66日	不明	高血圧の既往が有る患者。  本剤投与開始10週後、脳出血を発現し入院。
22	70歳代	男性	慢性C型肝炎 肝癌 肝硬変	アムロジピンベシル酸塩 テネリグリブチン臭化水素酸塩水和物 グリメピリド ウルソデオキシコール酸 グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・DL-メチオニン配合剤 肝臓加水分解物配合剤	硬膜下血腫(急性硬膜下血腫)	50日	後遺症	本剤投与開始50日後、倒れているところを発見され、救急搬送。 CTにて急性硬膜下出血と診断された。緊急開頭血腫除去術施行。 血腫除去には成功したものの、JCS100以上の意識消失が続いた。



症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
23	80歳代	男性	肝硬変 高血圧 高脂血症 糖尿病 心筋梗塞 結腸癌 胃切除	ニコランジル ウルソデオキシコール酸 プロプラノロール塩酸塩 ボグリボース ランソプラゾール クエン酸第一鉄ナトリウム トコフェロールニコチン酸 エステル	脳出血(脳出血)	不明	未回復	高脂血症、高血圧、心筋梗塞、糖尿病の既往が有る患者。 本剤投与開始59日後、来院しないため調査したところ、脳内出血のため近隣の病院に入院していた。左麻痺・会話できずの状態。
24	60歳代	女性	肝硬変 大脳障害		被殻出血(右被殻出血)	28日	未回復	脳疾患の既往が有る患者。 本剤投与開始28日後、嚥下障害、左上肢麻痺を発現し、他院脳神経外科へ搬送され、入院となった。CT及び血液検査施行後、右被殻出血と診断された。報告医も薬剤性に誘発された可能性ありと判断するも、患者の希望により本剤継続。
25	70歳代	女性	高血圧 頭蓋内動脈瘤	アジルサルタン	頭蓋内動脈瘤(脳の動脈瘤が大きくなった)	不明	不明	高血圧及び脳の動脈瘤の既往が有る患者。 本剤投与開始後、脳の動脈瘤が大きくなった。
26	70歳代	男性	心房細動		塞栓症脳卒中(心房細動を伴う心原性脳塞栓症)	不明	不明	心房細動の既往が有る患者。 本剤投与開始11週後、右上下肢不全麻痺と運動性失語を発症した。 心房細動を伴う心原性脳塞栓症を発症。救急に来院。

症例 No.	年齢	性別	原疾患・合併症・既往歴	併用薬(一般名)	有害事象 (MedDRA-PT)	標記配合剤投与開始からの期間 (発現日)	転帰	症例経過概要
27	60歳代	男性	慢性C型肝炎 高血圧	アムロジピンベシル酸塩 セビメリン塩酸塩水和物 ベンフォチアミン・B6・B12 配合剤 ウルソデオキシコール酸 セレコキシブ グリベンクラミド ベニジピン塩酸塩 オメプラゾール	脳幹出血(脳幹脳出血)	44日	未回復	高血圧の既往が有る患者。 投与開始前の血圧値 193/128mmHg。本剤投与開始44日後、左半身痺れ及び構音障害を発現し、患者自身で来院。頭部CTにて脳幹脳出血を確認し、本剤中止。同日の血圧値は222/117mmHg。
28	60歳代	男性	高血圧 糖尿病	ミグリトール シタグリプチンリン酸塩水和物 グリメピリド インスリン リスプロ(遺伝子組み換え)	脳出血(脳出血)	不明	後遺症	高血圧、糖尿病の既往が有る患者。 本剤投与開始後、構音障害があり、救急外来受診。血圧 170。脳出血を発現し、そのまま緊急手術を施行。
29	70歳代	女性	慢性C型肝炎 血圧上昇 骨粗鬆症	エルデカルシトール	脳出血(脳出血)	42日	不明	以前から血圧高値である患者。 本剤投与開始42日後、脳出血を発現した。他院へ転院し、入院。
30	80歳代	男性	慢性C型肝炎 脳梗塞 心血管障害	ワルファリンカリウム フェブキソスタット カルベジロール	脳梗塞(右脳・MCA領域に脳梗塞)	72日	未回復	心血管障害及び軽度の脳梗塞の既往が有る患者。 本剤投与開始72日後、外来受診中に体の痺れを訴え、そのまま検査・入院。右脳・MCA領域に軽い脳梗塞を起こしているとの診断。本剤は投与終了まで継続。

## ニボルマブの前治療歴があり、EGFR-TKI投与後に間質性肺疾患を発症した症例の一覧

症例 No.	年齢 性別	原疾患・合併症・既往歴	使用された医薬品	投与期間	有害事象 (MedDRA-PT)	転帰	症例経過概要
1	70歳代 男性	再発非小細胞肺癌 肺線維症 中枢神経系転移 リンパ節転移 胸水 癌性リンパ管症 縦隔転移 転移 アルコール摂取 胃潰瘍 痔核 喘息 良性前立腺肥大症 元タバコ使用者 肺放射線療法 脳放射線療法	ニボルマブ ゲフィチニブ	1日間 —	間質性肺疾患 (急性間質性肺炎(AIP)/びまん性肺胞障害(DAD))	死亡	2013年 非小細胞肺癌(原発部位:左上葉)を発症。放射線療法(左肺癌+左肺門+縦隔転移、60グレイ)を施行。 1次治療として、シスプラチン+ビンoreルビン投与。 2次治療として、ドセタキセル投与。 2015年 3次治療として、カルボプラチン+ゲムシタピン投与。 胸部画像検査(CT)にて、異常所見を認めた。陰影の性状:スリガラス影(薄い湿潤影)、網状影 陰影分布の区域性:非区域性 左下葉に胸水とリンパ管症を認めた。肺(詳細不明)に癒痕を認めた。 2016年 4次治療として、ニボルマブ投与(1回)。 ニボルマブ投与前、胸部画像検査(X線)にて、異常所見を認めた。肺野容積減少:有 陰影の性状:コンソリデーション(濃い湿潤影) 5次治療として、ゲフィチニブ投与。(ニボルマブ最終投与の20日後)ゲフィチニブ投与開始から6日後、両肺にすりガラス影が出現し、呼吸状態が悪化。急性間質性肺炎(AIP)/びまん性肺胞障害(DAD)と診断。
2	60歳代 男性	再発非小細胞肺癌 胸水 間質性肺疾患 放射線療法	ニボルマブ エルロチニブ塩酸塩 イコサペント酸エチル アテノロール リマプロスト アル ファデクス クラリスロマイシン プレドニゾン	16日間 — — — —	間質性肺疾患 (薬剤性間質性肺炎)	軽快	合併症は胸水。既往歴は間質性肺炎。 2013年 放射線療法(左肺、総照射量60グレイ)施行。 2016年 ニボルマブ投与(2回)。 エルロチニブ投与。(ニボルマブ最終投与の16日後) エルロチニブ投与開始から11日後、胸部CTにて軽度の間質性肺炎を確認。

症例 No.	年齢 性別	原疾患・合併症・ 既往歴	使用された医薬品	投与期間	有害事象 (MedDRA-PT)	転帰	症例経過概要
3	60歳代 男性	再発非小細胞肺癌 肝機能異常 非タバコ使用者 間質性肺疾患 肺障害 肺切除 酸素補充	ニボルマブ オシメルチニブメシル 酸塩	34日間 7日間	間質性肺疾患 (間質性肺疾患)	死亡	1999年 非小細胞肺癌に対し、手術療法(肺切除)を施行。 2003年 非小細胞肺癌(腺癌、stage4)と診断。1次治療として、ゲフィチニブ 投与。 2004年 2次治療として、カルボプラチン+ゲムシタビン投与。 3次治療として、カルボプラチン+パクリタキセル投与。 2006年 4次治療として、ドセタキセル(weekly)投与。 5次治療として、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 投与。 2015年 6次治療として、アファチニブ投与。副作用として薬剤性肺障害を認めた。ステロイド(プレドニゾン50mg/日)投与を開始。肺障害は軽快。 7次治療として、ペトレキセド投与。 2016年 8次治療として、ゲフィチニブ投与。 9次治療として、ニボルマブ投与(3回)後、胸部X線検査にて肺癌の 陰影は悪化傾向にあったことから、PDと判断し、ニボルマブは中止。 10次治療として、オシメルチニブ投与。(ニボルマブ最終投与の31日 後) オシメルチニブ投与開始から7日後、間質性肺疾患を認めた。

症例 No.	年齢 性別	原疾患・合併症・ 既往歴	使用された医薬品	投与期間	有害事象 (MedDRA-PT)	転帰	症例経過概要
4	50歳代 男性	再発非小細胞肺癌	ニボルマブ オシメルチニブメシル 酸塩	43日間 —	間質性肺疾患 (薬剤性肺障害 (間質性肺炎))	回復	2016年 ニボルマブ投与(4回)後、PDとなり、ニボルマブは中止。 オシメルチニブ投与開始。薬剤性肺障害(間質性肺炎)を認め、患者は入院。
5	80歳代 女性	非小細胞肺癌 非タバコ使用者 高血圧 2型糖尿病 狭心症 甲状腺腫 リンパ節転移 中枢神経系転移 肺転移 胃癌 胃手術 肺切除 脳放射線療法	ニボルマブ オシメルチニブメシル 酸塩 ロサルタンカリウム ボグリボース ニコランジル	30日間 11日間 — — —	間質性肺疾患 (間質性肺炎)	死亡	2014年 非小細胞肺癌と診断。左下葉+舌区部分を切除。 2015年 ゲフィチニブ投与。 2016年 ペメトレキセド投与。 ニボルマブ投与(3回)。CTにて「interstitial pneumonia」、肺泡2型上 皮腫大・増大の指摘があったが、明らかな間質性肺疾患の所見は確認できず、間質性肺疾患とは診断していなかった。 オシメルチニブ投与。(ニボルマブ最終投与の29日後) オシメルチニブ投与開始から11日後、間質性肺炎と診断され、オシメルチニブ投与中止。
6	30歳代 女性	非小細胞肺癌 胸腔吸引 胸膜癒着術 食物アレルギー 非タバコ使用者	オシメルチニブメシル 酸塩 オシメルチニブメシル 酸塩	38日間 7日間	間質性肺疾患 (間質性肺炎疑い)	軽快	2015年 再発非小細胞肺癌と診断。 エルロチニブ+ベバシズマブ投与。 カルボプラチン+ペメトレキセド投与。 2016年 アフアチニブ投与。 ニボルマブ投与(4回)するがPD。 オシメルチニブ投与。(ニボルマブ最終投与の8日後) オシメルチニブ投与開始から38日後、風邪症状(咳および微熱)が発現し、軽症の薬剤性間質性肺炎の可能性を考慮し、他院に入院。オシメルチニブ投与中止後、風邪症状(咳と微熱)は軽快。 入院先施設からのCT画像を検討の結果、確実な間質性肺疾患ではないと判断。オシメルチニブ再投与開始。 オシメルチニブ再投与開始から7日後、風邪症状(重篤でない)発現。間質性肺炎(CTCAE Grade<=3:重篤でない)の診断、オシメルチニブ投与中止。 気管支鏡施行し、薬剤性肺炎に矛盾しない所見であった。

症例 No.	年齢 性別	原疾患・合併症・ 既往歴	使用された医薬品	投与期間	有害事象 (MedDRA-PT)	転帰	症例経過概要
7	60歳代 男性	非小細胞肺癌 肺手術 元タバコ使用者	オシメルチニブメシル 酸塩	—	間質性肺疾患 (間質性肺炎)	軽快	再発非小細胞肺癌と診断。 前治療としてニボルマブを使用。 2016年 3次治療以降で、オシメルチニブ投与。 ＜オシメルチニブ投与開始時の状態：PS=1。T790M変異：有。原疾患 に対する抗がん剤治療歴：有（EGFR-TKI、化学療法）。間質性肺疾 患の既往・合併、肺の放射線照射歴、胸水穿刺歴、胸膜癒着術歴： 無。喫煙習慣：有（過去に喫煙していたことがある）。胸部CT検査実 施、肺の手術歴：有。＞ 息切れの増悪を認め、CT検査を実施し、間質性肺炎と診断。 入院し、ステロイド治療により軽快。
8	60歳代 男性	非小細胞肺癌 肺手術 胸腔吸引 胸膜癒着術 非タバコ使用者	オシメルチニブメシル 酸塩	15日間	間質性肺疾患 (ILD)	未回 復	非小細胞肺癌と診断。 2016年 オシメルチニブ投与約14日前、ニボルマブの投与中止。 3次治療以降でオシメルチニブ投与。 ＜オシメルチニブ投与開始時の状態：PS=2、T790M変異：有。原疾 患に対する抗がん剤治療歴：有（EGFR-TKI、化学療法）。間質性肺 疾患の既往・合併、喫煙習慣、肺の放射線照射歴：無。胸部CT検査 実施、肺の手術歴、胸水穿刺歴、胸膜癒着術歴：有。＞ がん性リンパ管症、多発肺転移、胸水による呼吸困難あり（元々酸 素吸入はしている）。 オシメルチニブ投与開始から7日後、間質性肺疾患（ILD）と診断。 オシメルチニブ投与中止。 ステロイドパルスを実施中。