

4

重要な副作用等に関する情報

平成28年10月18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アトルバスタチンカルシウム水和物

②シンバスタチン

③ピタバスタチンカルシウム水和物

④プラバスタチンナトリウム

⑤フルバスタチンナトリウム

⑥ロスバスタチンカルシウム

販売名（会社名）	①リピトール錠5mg, 同錠10mg（アステラス製薬）他 ②リボバス錠5, 同錠10, 同錠20（MSD）他 ③リバロ錠1mg, 同錠2mg, 同錠4mg, 同OD錠1mg, 同OD錠2mg, 同OD錠4mg（興和）他 ④メバロチン錠5, 同錠10, 同細粒0.5%, 同細粒1%（第一三共）他 ⑤ローコール錠10mg, 同錠20mg, 同錠30mg（ノバルティスファーマ）他 ⑥クレストール錠2.5mg, 同錠5mg, 同OD錠2.5mg, 同OD錠5mg（アストラゼネカ）
薬効分類等	高脂血症用剤
効能又は効果	①, ③, ⑤, ⑥ 高コレステロール血症, 家族性高コレステロール血症 ②, ④ 高脂血症, 家族性高コレステロール血症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意]

近位筋脱力, CK (CPK) 高値, 炎症を伴わない筋線維の壊死, 抗HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ, 投与中止後も持続する例が報告されているので, 患者の状態を十分に観察すること。なお, 免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

[副作用 (重大な副作用)]

免疫性壊死性ミオパチー：免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常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3ヶ月（平成25年4月～平成28年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

- 免疫性壊死性ミオパチー関連症例 ①1例（うち死亡0例）
②～⑤0例
⑥1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360万人
②約41万人
③約195万人
④約165万人
⑤約25万人
⑥約542万人

販売開始：①平成12年5月
②平成3年12月
③リバロ錠1mg, 同錠2mg：平成15年9月
リバロ錠4mg：平成24年6月
リバロOD錠1mg, 同OD錠2mg：平成25年7月
リバロOD錠4mg：平成25年12月
④平成元年10月
⑤平成15年6月
⑥平成17年4月

⑦アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物

販売名（会社名）	⑦カデュエット配合錠1番, 同2番, 同3番, 同4番（ファイザー）他
薬効分類等	その他の循環器官用薬
効能又は効果	⑦本剤（アムロジピン・アトルバスタチン配合剤）は、アムロジピン及びアトルバスタチンによる治療が適切である以下の患者に使用する。高血圧症又は狭心症と、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症を併発している患者

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 近位筋脱力, CK (CPK) 高値, 炎症を伴わない筋線維の壊死, 抗HMG-CoA還元酵素 (HMGCR) 抗体陽性等を特徴とする免疫性壊死性ミオパチーがあらわれ, 投与中止後も持続する例が報告されているので, 患者の状態を十分に観察すること。なお, 免疫抑制剤投与により改善がみられたとの報告例がある。

[副作用 (重大な副作用)] 免疫性壊死性ミオパチー：免疫性壊死性ミオパチーがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常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3ヶ月（平成25年4月～平成28年7月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。

免疫性壊死性ミオパチー関連症例 ⑦0例
企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：⑦約38万人
販売開始：⑦平成21年12月

クレストール錠 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 80代	高コレステ ロール血症, 高脂血症 (骨折)	2.5mg×1回/ 2日 不明 2.5mg×1回 /日 約1年間	<p>免疫性壊死性ミオパチー</p> <p>発現約3年以上前 (投与開始日) 本剤2.5mg×1回/2日(隔日投与)開始。他にシロドシン, マニジピン塩酸塩(10mg×2回/日), トリメブチンマレイン酸塩100mg, ベネキサート塩酸塩, ベータデクス200mg, テブレノン50mg, 非ピリン系感冒剤, 大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン, オキセサゼイン, ラベプラゾールナトリウム(1回/日)を併用。3ヶ月に1度血液検査を実施。</p> <p>発現約1年前 本剤2.5mg×1回/日に増量。 発現約4ヶ月前 健診では異常なし。ALT:27 IU/L, AST:26 IU/L。 投与中止16日前 他院Aでの血液検査で, 肝酵素上昇 (AST:301 IU/L, ALT:251 IU/L)。</p> <p>投与約3年後 (発現日) 歩きにくくなった。歩行時ふらつきがあり, 徐々に筋力低下を認め, 杖がないと頻繁に転倒するようになった。歩行障害を自覚。立位をとっていると両殿部のおもだるさが出現した。</p> <p>発現同月 (投与中止日) 他院A消化器内科紹介受診(腹部エコー, 腹部CTで正常範囲内(WNL))。本剤による副作用を考慮し内服中止するも徐々に悪化。また病院玄関から診察室までは一度休憩が必要であった。他院Aに物理療法で通院しながら, 当院整形外科にも通院継続し, トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤やプレガバリンを内服していた。</p> <p>中止約2ヶ月後 当院整形外科受診。C3/4-6/7の脊柱管狭窄とC6/7の椎間板ヘルニア指摘されるも, 筋力低下なく, 経過観察となる。中枢疾患の除外のため神経内科に紹介, 初診。両下肢近位筋の軽度筋力低下, 両下肢の浮腫が著明であり, 低蛋白, 深部静脈血栓症, 心不全などの検査を実施するも異常なく, RS3PEなどのリウマチ疾患を考慮しリウマチ内科へコンサルト。</p> <p>中止85日後 リウマチ内科での血液検査でCK高値(7,874IU/L)を指摘され, 多発筋炎(PM)・ミオパチーの疑いで精査入院。入院時は歩行可能であった。肩関節痛はなかった。もともと痔核があり, 入院時も大きな痔核脱出あり。大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン座薬1日2回投与開始。胃カメラで潰瘍指摘なし。</p> <p>中止89日後 多発筋炎(PM)の疑いで神経内科転科となる。 中止約3ヶ月後 (入院3週目) 高度の筋痛を伴う四肢近位筋優位の筋力低下・筋萎縮が急速に進行し, 座位保持不能で, 嚥下不能構音障害高度で聞きとれない状態となる。疼痛が非常に強いこと, 身体所見や血液検査で炎症背景が見られないこと(体温上昇もなし), スタチン内服後3年経過していることから, 多発筋炎でなくスタチン関連のミオパチーなどを考え, 筋生検を実施。筋生検の結果, 臨床症状と同様, 筋組織に炎症細胞浸潤を認めず, 活動性壊死再生像があることから, 壊死性ミオパチーの診断。抗ARS抗体, 抗SRP抗体は陰性。痔核が縮小し, 疼痛・脱出はみられなくなる。</p> <p>中止112日後 ステロイドパルスを2クール実施するも治療に対する反応は乏しかった。免疫グロブリン大量療法(IVIg)実施。</p> <p>中止114日後 (IVIg開始後3日目) 劇的に疼痛が消失。</p> <p>中止133日後 (IVIg開始後4週目) CPK正常化。徐々に筋力および筋量も回復。</p> <p>中止約6ヶ月後 疼痛や筋力低下を認めなかったが, CPKが800台まで悪化した。2回目のIVIgを実施。手掌, 体幹, 上肢にそう痒, 落屑, 軽度の発赤を伴う皮疹が出現。ステロイド軟膏とエピナスチン塩酸塩で経過観察。CPKは200未満まで改善。嚥下障害構音障害も全快。上下肢近位筋の筋力低下が軽度残り, 階段昇降が不完全(リハビリは実施中)であった。</p>

			日時不明	壊死性ミオパチー改善とともに日常生活動作（ADL）が上がり、両上肢がOverUseとなり、両肩関節疼痛が出現。当院整形外科にて関節にリドカインおよびステロイド関節注射。プロトンポンプ阻害薬再開とした。黒色便なし。			
			中止252日後	退院前に両肩関節内にリドカインとステロイドの局注。			
			中止約8ヶ月後	歩行可能となった。退院。			
			中止256日後	リハビリ目的で他院Bに転院。1日2回の大腸菌死菌・ヒドロコルチゾンの継続を依頼。 退院時のADLは上下肢近位筋：-1程度、歩行は歩行器で安定歩行可能、動揺性歩行なし、遠位筋の筋力低下を認めず。嚥下障害構音障害を認めず。膀胱直腸障害を認めず。他院Cに抗SRP抗体、抗HMGCR抗体測定依頼（筋病理も同時依頼）し、抗HMGCR陽性であったため、抗HMGCR抗体陽性ミオパチーと確定診断した。年齢とパルス無効を考慮し、ステロイドの内服は行わず。			
			中止約10ヶ月後	抗HMGCR抗体陽性ミオパチーは回復したが、ミオパチー（筋力低下）の後遺症あり。 他院Bから退院。			
臨床検査値							
検査項目	単位	中止 85日後	中止 116日後	中止 144日後	中止 約6ヶ月後	中止 約6ヶ月後 (2回目)	中止 319日後
CPK	IU/L	7.874	672	155	800台	200未満	93
		方法	結果				
		抗HMGCR抗体 (中止222日後)	ELISA法	陽性			
併用薬：シロドシン， マニジピン塩酸塩， トリメプチンマレイン酸塩， ベネキサート塩酸塩， ベータデクス， テブレノン， 非ピリン系感冒剤， 大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン， オキセサゼイン， ラベプラゾールナトリウム							

2 ウステキヌマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	ステラーラ皮下注45mgシリンジ（ヤンセンファーマ）
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

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[副作用
(重大な副作用)] 間質性肺炎：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）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4ヶ月（平成25年4月～平成28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。

間質性肺炎関連症例 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3800人

販売開始：平成23年3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 70代	乾癬 (なし)	45mg 32週間 (投与間隔不明)	<p>間質性肺炎</p> <p>投与開始日 投与開始32週後 最終投与52日後</p> <p>最終投与53日後</p> <p>最終投与61日後</p> <p>最終投与63日後</p> <p>最終投与67日後</p> <p>最終投与80日後</p> <p>最終投与87日後 最終投与94日後</p> <p>最終投与95日後</p>	<p>本剤投与開始。 本剤投与（最終投与）。 皮膚科の定期受診。1週間ほど前から全身倦怠感と咳嗽の自覚症状の訴えあり。 呼吸器内科を受診。 胸部CT検査所見：右肺中葉底部，下葉外側，上葉にすりガラス影あり。肺野に淡い粒状影が広範囲に認める。 本剤による薬剤性肺炎が疑われた。 ベンプロペリンリン酸塩を処方。 咳嗽の改善なく，倦怠感も強いため受診し入院。デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，コデインリン酸塩水和物（頓用）投与開始。 ステロイドパルス療法，人工呼吸器，酸素投与等の処置はなし。 喀痰塗抹（グラム染色）及び培養（+感受性試験）にて菌は検出されず。サイトメガロウイルス関連検査（PCR又は血液抗原抗体反応）は陰性。 経気管支鏡肺生検実施所見：一部の肺胞内腔には胞体内にコレステリン間隙を有する異物型巨細胞あり。有意な線維化や間質内への炎症細胞浸潤はなし。 気管支肺胞洗浄液検査実施。 細胞数：5.5×10⁶，リンパ球：49.1%，好中球：0.3%，好酸球：7.0%，好塩基球：1.7%，マクロファージ：41.8% エピソード，画像所見，気管支鏡検査結果より本剤による薬剤性肺炎と判断。 ニューモシスチス関連検査（PCR）検査：陰性。 胸部CT検査にて改善を認める。 自覚症状もやや改善。 帰宅誘発試験施行したが変化なし。 抗Sm抗体（<10.0U/mL）：（-） 抗Scl-70抗体（<10.0U/mL）：（-） 抗DNA抗体（0～6 IU/mL）：4 IU/mL 抗セントロメア抗体（0～10U/mL）：<2.0U/mL ARSAb（-）：（-） 退院。外来にてフォローとなった。 転帰：軽快。</p>																																																	
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査</th> <th>投与開始 14週前</th> <th>最終投与 61日後</th> <th>最終投与 84日後</th> <th>最終投与 88日後</th> <th>最終投与 94日後</th> <th>最終投与 116日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WBC (/mm³)</td> <td>6,500</td> <td>3,700</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>3,600</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>0.10</td> <td>0.08</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>8.9</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>KL-6 (U/mL)</td> <td>-</td> <td>1,223</td> <td>1,281</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1,018</td> </tr> <tr> <td>SP-A (ng/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>37.9</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SP-D (ng/mL)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>420</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PaO2 (Torr)</td> <td>-</td> <td>80.5</td> <td>-</td> <td>82.7</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用薬：なし</p>						検査	投与開始 14週前	最終投与 61日後	最終投与 84日後	最終投与 88日後	最終投与 94日後	最終投与 116日後	WBC (/mm ³)	6,500	3,700	-	-	3,600	-	CRP (mg/dL)	0.10	0.08	-	-	8.9	-	KL-6 (U/mL)	-	1,223	1,281	-	-	1,018	SP-A (ng/mL)	-	-	37.9	-	-	-	SP-D (ng/mL)	-	-	420	-	-	-	PaO2 (Torr)	-	80.5	-	82.7	-	-
検査	投与開始 14週前	最終投与 61日後	最終投与 84日後	最終投与 88日後	最終投与 94日後	最終投与 116日後																																																
WBC (/mm ³)	6,500	3,700	-	-	3,600	-																																																
CRP (mg/dL)	0.10	0.08	-	-	8.9	-																																																
KL-6 (U/mL)	-	1,223	1,281	-	-	1,018																																																
SP-A (ng/mL)	-	-	37.9	-	-	-																																																
SP-D (ng/mL)	-	-	420	-	-	-																																																
PaO2 (Torr)	-	80.5	-	82.7	-	-																																																

3 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（小野薬品工業）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	根治切除不能な悪性黒色腫 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

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[重要な基本的注意] 本剤のT細胞活性化作用により，過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には，過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し，適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には，副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また，本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

[副作用（重大な副作用）] 免疫性血小板減少性紫斑病：免疫性血小板減少性紫斑病があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常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。

重症筋無力症，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症：重症筋無力症，心筋炎，筋炎，横紋筋融解症があらわれることがあり，これらを合併したと考えられる症例も報告されている。筋力低下，眼瞼下垂，呼吸困難，嚥下障害，CK（CPK）上昇，心電図異常，血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い，異常が認めら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。また，重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので，呼吸状態の悪化に十分注意すること。

〈参考〉 直近約3年4ヶ月（平成25年4月～平成28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。

投与終了後の副作用報告症例関連症例 14例（うち死亡0例）

免疫性血小板減少性紫斑病関連症例 3例（うち死亡0例）

心筋炎関連症例 3例（うち死亡1例）

横紋筋融解症関連症例 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8200人

販売開始：平成26年9月

症例の概要（免疫性血小板減少性紫斑病関連症例）

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 70代	悪性黒色腫 (高血圧, 高脂血症, 髄膜腫)	2mg/kg 3週ごとに2 回	<p>免疫性血小板減少性紫斑病, 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下, 多発性脳梗塞</p> <p>投与1年5ヶ月前 投与1年4ヶ月前 投与1年3ヶ月前 投与7ヶ月前 投与2ヶ月前 投与開始日</p> <p>初診, 悪性黒色腫(原発部位: 左下肢足底(踵))を確認。左足底腫瘍切除術, 左鼠径リンパ節郭清を施行。DAV-feron療法6クール開始。IFN-β維持療法(feron局所療法)2クール開始。肺転移, 肺門部リンパ節転移あり, 本剤導入を検討。BRAF変異陰性。根治切除不能な悪性黒色腫に対し本剤2mg/kgを投与。</p> <p>投与24日後 (投与中止日)</p> <p>本剤2回目投与。甲状腺機能亢進を認めたが自覚症状なく, 本剤継続。処置なし。</p> <p>投与中止19日後 投与中止21日後</p> <p>下肢紫斑と歯肉出血が出現。患者判断にて自宅で経過観察。本剤3回目投与のため来院。PLT: 2,000/μLと著減を示し, 本剤投与中止, 緊急入院。血小板濃厚液10U投与開始(以降中止33日後まで10~20Uを投与)。血液内科にコンサルテーション。歯肉出血がみられる程度で自覚症状なし。甲状腺機能亢進は回復。</p> <p>投与中止22日後</p> <p>メチルプレドニゾロン250mg投与, プレドニゾロン40mg/日内服を開始。フロセミド投与開始。</p> <p>投与中止23日後 投与中止24日後</p> <p>メチルプレドニゾロン125mgへ減量。PLT増加はなく, 免疫グロブリン大量療法400mg/kg/日×5日間を開始。</p> <p>投与中止25日後 投与中止26日後</p> <p>歯肉出血及び下血。(便性状: 黒色便+鮮血) 下血のため絶食, 輸液管理, 床上安静管理。軽度倦怠感あり。出血及びステロイド使用に対する保護のためランソプラゾール開始。</p> <p>投与中止28日後</p> <p>内視鏡検査で消化管出血の痕跡。Hb 6.8g/dLを示し, 赤血球濃厚液2Uにより改善。PLT 2,000/μLと回復なく, ロミプロスチム60μg/日を開始。骨髓検査で異常なし。抗血小板抗体陽性。感染や自己免疫疾患の兆候がなく, ITPと確定診断。</p> <p>投与中止30日後 投与中止31日後 投与中止33日後 投与中止35日後</p> <p>倦怠感, 下血は消失。 歯肉出血は消失。 食事摂取再開。 便中ヘリコバクター・ピロリ抗原は陰性。ITPの処置としてロミプロスチム120μg/日を投与。</p> <p>投与中止42日後</p> <p>ロミプロスチム120μg/日を投与。甲状腺機能低下を認めた。自覚症状なく, レボチロキシン25μgにて処置。</p> <p>投与中止43日後</p> <p>紫斑は消失。呂律が回らない, 発語困難, 右上下肢の軽度麻痺が出現。ヘパリン10000単位/日を投与開始。</p> <p>投与中止44日後 投与中止45日後 投与中止47日後 投与中止51日後</p> <p>MRI検査にて多発性脳梗塞と診断。 PLT 90,000/μLまで回復。 プレドニゾロン30mg/日へ減量。 発語回復。麻痺は軽快。細かい作業は難しくスプーンによる摂食。ヘパリンの投与を終了。</p> <p>投与中止52日後 投与中止54日後</p> <p>PLT 124,000/μLと十分な血小板レベルに至り, ITPは回復。 PLT 120,000/μLまで回復。プレドニゾロンを25mg/日へ減量。消化管出血も落ち着いた。</p> <p>投与中止59日後 投与中止66日後 投与中止132日後</p> <p>甲状腺機能低下は軽快。 多発脳梗塞は回復したが後遺症が残った。 プレドニゾロンの投与を終了。</p>

臨床検査値

検査項目名	投与 12日前	投与 中止日	中止 21日後	中止 24日後	中止 26日後	中止 33日後	中止 34日後	中止 35日後	中止 43日後	中止 44日後	中止 45日後	中止 59日後	中止 66日後
TSH (mU/L)	2.18	0.022	0.189	-	-	-	-	-	-	-	-	34.3	-
FT3 (pg/mL)	2.51	9.99	2.23	-	-	-	-	-	-	-	-	1.42	-
FT4 (ng/dL)	1.29	6.12	1.13	-	-	-	-	-	-	-	-	0.496	-
WBC (万個/ μ L)	0.544	0.44	0.532	1.19	0.91	0.864	0.781	0.742	0.58	0.75	0.562	0.454	0.296
RBC (万個/ μ L)	400	383	419	331	272	311	313	314	307	323	339	366	353
Hb (g/dL)	12.8	12.2	13.2	10.7	8.7	10.0	10.1	10.1	10.1	10.6	11.2	11.6	11.3
PLT (万個/ μ L)	22.8	19.6	0.2	0.1	0.2	0.7	1.7	4.2	9.1	8.8	9	18	19.9
CRP (mg/dL)	0.2	0.3	0.4	-	0.1>	-	0.0	-	0.1>	-	-	0.1	0.1
Lym (%)	-	27.5	22.6	24.7	-	-	19.5	-	16.3	19.4	19	-	-
APTT (sec)	-	22	29.2	-	-	-	25.4	-	24.5	46.7	66.8	-	-
PT (%)	-	11.5	11.5	-	-	-	11.1	-	12.1	12.4	11.9	-	-
PT (INR)	-	0.97	0.98	-	-	-	0.95	-	1.04	1.06	1.03	-	-
FDP (μ g/mL)	-	-	-	-	-	-	1.7	-	1.3	0.9	0.7	-	-
Fib (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	189	-	110	104	159	-	-
血小板表面 IgG	-	-	-	-	0.75	-	-	-	-	-	-	-	-

<自己抗体関連検査> 中止27日後実施。

抗血小板抗体：陽性，血小板関連免疫グロブリンG (PA-IgG)：4460.7ng/10⁷cells，可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R)：1170U/mL，抗SS-A/Ro抗体：27.3U/mL，抗核抗体 (ELISA法)：22.8倍

併用薬：アムロジピンベシル酸塩，プラバスタチンナトリウム

症例の概要 (心筋炎関連症例)

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
2	男 60代	再発非小細胞肺癌(胸水)	3mg/kg 2週ごとに2回	<p>心筋炎，重症筋無力症</p> <p>投与2年前 放射線療法(全脳)，CBDCA+PEM療法4コース施行。 投与1年8ヶ月前 PEM維持療法5コース施行。 投与約1年6ヶ月前 放射線療法(腰椎)，DTX+BEV療法18コース施行。 投与2ヶ月前 PET-CTで原疾患の進行を確認。 投与開始日 本剤(3mg/kg)を投与。 投与14日後 本剤2回目投与。 (投与中止日) 投与中止14日後</p> <p>2-3日前から背部痛，全身倦怠感，心筋逸脱酵素上昇，前胸部ST上昇を認め来院。血圧76/34mmHg，脈拍102回/分，SpO₂：95%，体温36.0℃。構語困難，意識レベルの低下もあり頭部/胸腹部CT実施。骨転移(脊椎，肋骨)あり。脳転移なし。両側胸水，癌性胸膜炎あり。循環機能悪化により入院。緊急心臓カテーテル検査：心尖部を中心にasynergy，下壁はdyssynchronous。心不全に対しカルベリチド持続静注を開始。右眼瞼下垂，項部硬直，歩行困難。瞳孔径：3.5/3.5mm，対光反射：+/+，両側やや緩慢。外眼筋運動検査：両眼ともわずかに動く程度。構音障害，四肢の筋力低下あり。深部腱反射検査四肢とも減弱～消失。本剤による重症筋無力症，筋炎の診断。ステロイドパルス療法(3日間→後療法(1mg/kg程度))開始。心電図：CRBBB type QRSとCLBBB type QRS。UCG(心臓超音波検査)：IVC(下大静脈)拡張，φ29mm，TR(三尖弁逆流)：1/4，TRPG(三尖弁圧較差)：14mmHg。PVC散発に対しβ-blocker投与，ビソプロロール・テープ4mg貼付。ステロイドパルス1000mgは著効せず。EF(左室駆出率)44%。IVC(下大静脈)拡張+。心嚢水少量+，胸水+。</p>

投与中止15日後	無脈性心室頻拍となり除細動で自己心拍再開。薬剤性心筋炎による心室性不整脈と考えアミオダロン持続静注開始。心室頻拍、循環破綻したためPCPS（経皮の心肺補助法）/ IABP（大動脈内バルーンパンピング）サポート開始。心筋生検実施。気管内挿管、人工呼吸開始。本剤による重症心筋炎、重症筋無力症と診断。血漿交換開始。
投与中止16日後	ステロイドパルス療法及び血漿交換を施行。
投与中止17日後	プレドニゾロン60mg/日内服及び血漿交換を施行。
投与中止19日後	重症筋無力症に対しIVIg（免疫グロブリン大量療法）を施行。心筋炎に対してon-off testを施行し、DOA・DOB（ドパミン・ドブタミン）を補助併用し、自己心収縮の改善が見られ、PCPSを抜去。心拍数・血圧とも安定、経過に問題なし。
投与中止22日後	high rateの持続性VTあり、血圧も著明に低下、除細動にて洞調律化した。
投与中止26日後	プレドニゾロン50mg/日内服。
投与中止27日後	血液培養にてブドウ球菌検出、喀痰培養にてPseudomonas aeruginosa：3+。SBT/ABPC→CAZを投与。
投与中止28日後	バンコマイシンを投与開始。
投与中止30日後	プレドニゾロン40mgを投与。
投与中止33日後	気管切開を施行。
投与中止34日後	プレドニゾロン30mgを投与。呼吸器内科へ転科。
投与中止37日後	プレドニゾロン20mgを投与。
投与中止40日後	プレドニゾロン10mgを投与。
投与中止43日後	血圧低下が続いたためCVから酢酸リンゲル液全開滴下、ノルアドレナリン3A+生食47mLを5mL/hrで開始。TR：-, MR：-, AR：-, 右心系拡大目立ち、IVC拡張。
投与中止46日後	プレドニゾロン1000mg投与開始。脳波検査：低振幅の徐波、全体に同程度の振幅あり、広範な大脳障害と考えられた。
投与中止49日後	パルス継続は不可能と判断しプレドニゾロン60mgに減量。
投与中止55日後	血液培養でカンジダ検出。カンジダ菌血症に対してミカファンギンナトリウム150mg/日を投与開始。
投与中止63日後	自発呼吸が減少し強制換気に変更。VFとなり、胸骨圧迫、AED装着、アドレナリン投与したが、心筋炎に伴う致命的な不整脈により患者死亡。重症筋無力症は後遺症ありと判定された。

臨床検査値

検査項目名	投与開始日	中止14日後	中止27日後	中止43日後	中止63日後
CPK (IU/L)	26	9.892	-	-	-
CK-MB (U/L)	-	325	-	-	54
CRP (mg/dL)	0.2	3.4	0.7	5.4	0.2
WBC (万個/ μ L)	0.41	0.75	1.05	0.75	0.66
Neu (%)	68.0	80.4	90.3	87.0	-
Eos (%)	2.7	0.1	0.0	0.4	-
Lym (%)	24.0	14.4	7.2	7.6	37.0
PLT (万個/ μ L)	7.9	16.2	5.3	9.4	3.4
AST (IU/L)	23	657	25	33	144
ALT (IU/L)	13	297	20	76	658
LDH (IU/L)	267	2.120	402	373	913
IgG (mg/dL)	-	1.390	-	-	-
IgM (mg/dL)	-	72	-	-	-
尿蛋白半定量 (mg/dL)	-	30	-	-	-
トロポニンI (ng/mL)	-	39.82	-	-	-

<心筋生検の組織検査>（投与中止15日後）

病理組織学的所見：高度の急性心筋炎像（部位不詳）

免疫組織化学的所見：CD3、CD45RO陽性T細胞が多数。抗PD-1抗体投与後の自己免疫性心筋炎の可能性あり。

併用薬：アトルバスタチンカルシウム水和物、トラセミド、非ピリン系感冒剤

症例の概要（横紋筋融解症関連症例）

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
3	女 70代	再発非小細胞肺癌 (なし)	3mg/kg 2週ごとに2回	<p>横紋筋融解症, CPK増加, 好酸球数増加, 筋炎</p> <p>日時不明 投与4ヶ月前 投与1ヶ月前 投与開始日</p> <p>非小細胞肺癌を認めた。 化学療法 (CBDCA+PEM) 施行。 化学療法 (CBDCA+PEM) 終了。 PDとなり, 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し, 本剤 3 mg/kgを投与。 本剤 2 回目投与。</p> <p>投与14日後 (投与中止日) 投与中止14日後</p> <p>本剤 3 回目投与前検査で, CPK, 好酸球, LDH, AST, ALTの上昇及び筋肉痛の症状あり。本剤による筋炎, 横紋 筋融解症の疑いで入院。処置として補液投与, 経過観察。本 剤は中止。</p> <p>日時不明 投与中止17日後</p> <p>筋MRI所見: エコー信号あり。 補液ではCPK, 肝機能値の改善が認められなかった。ステロ イドパルス療法 (3日間) を施行。</p> <p>投与中止20日後 投与中止42日後 投与中止45日後</p> <p>経口プレドニゾロン40mg/日を投与開始。 CPKは正常値に近づき, 好酸球上昇は軽快。 CPKは正常値まで低下, 筋肉痛も消失。CPK上昇, 横紋筋 融解症, 筋炎は回復。経口プレドニゾロンを減量。 引き続き外来でステロイド減量するとし, 患者退院。プレド ニゾロンを15mg/日まで減量。</p> <p>投与中止52日後</p>

臨床検査値

検査項目名	投与 7日前	投与 中止日	中止 14日後	中止 17日後	中止 21日後	中止 24日後	中止 28日後	中止 31日後	中止 38日後	中止 42日後	中止 45日後	中止 52日後
CPK (IU/L)	46	-	8,382	8,631	1,310	770	488	361	264	211	183	163
LDH (IU/L)	-	180	1,199	1,477	1,310	1,068	-	636	519	428	404	370
Neu (%)	-	-	46.4	-	-	-	-	-	-	87.1	-	-
AST (IU/L)	-	31	450	542	140	70	-	51	45	41	36	35
ALT (IU/L)	-	15	221	286	265	192	-	110	86	78	72	51
WBC (万個/μL)	-	-	0.69	-	-	-	-	-	-	0.93	-	-
Eos (%)	-	-	7.2	-	-	-	-	-	-	0.0	-	-
CK-MB (IU/L)	-	-	292.7	305.5	83.3	195.6	188.7	164.6	121.5	-	88.5	77.2
BUN (mg/dL)	15.1	-	18.1	12.0	24	26.9	23.2	22.6	22.5	-	18.1	18.8
Cr (mg/dL)	0.54	-	0.56	0.48	0.46	0.43	0.41	0.44	0.41	-	0.40	0.47
尿潜血	(-)	-	(2+)	(2+)	(+/-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)

<自己抗体関連検査> (年月日不明)

抗Jo-1抗体: 陰性, 抗ARS抗体: 陰性

併用薬: 耐性乳酸菌製剤 (3), プロチゾラム