

1

重要な副作用等に関する情報

平成20年12月19日及び平成21年1月9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いたします。

1 ソラフェニブトシル酸塩

販売名（会社名）	ネクサバール錠200mg（バイエル薬品）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能効果	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] 急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われる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、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。

[副作用（重大な副作用）] 急性肺障害、間質性肺炎：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、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10ヵ月間（平成20年2月25日～平成20年12月17日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・急性肺障害、間質性肺炎：4例（うち死亡2例）

関係企業が推計したおおよその使用者数：約2000人（平成20年2月25日～平成20年12月17日）

販売開始：平成20年4月（倫理的供給：平成20年2月25日）

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	腎細胞癌 第4期 (癌疼痛, 腸 憩室炎, 骨転 移, 肺転移)	400mg (隔日) 217日間 ↓ 800mg 45日間 ↓ (60日間休 薬) ↓ 800mg 56日間	間質性肺炎 投与14日前 投与開始日 投与218日目 投与253日目 投与263日目 休薬33日目 休薬61日目 (再投与開始日) 再投与26-35日目 再投与54日目 再投与57日目 (再投与中止日) 中止4日後 中止10日後 中止11日後 中止19日後	転移性骨腫瘍にて再診。CT所見：肺転移以外特記なし。 個人輸入にて本剤(400mg/隔日)投与開始。 本剤を800mg/日に増量。 胸部CTにて肺転移出現(肺転移のサイズと数が増加, それ以外特記なし)。 休薬。テセロイキン(遺伝子組換え)による治療開始(70万単位, 週3回)。 CT所見：肺転移の進行以外特記なし。 家族, 本人の希望強く, 本剤の投与再開。 再投与26, 27, 34, 35日目に人赤血球濃厚液2単位ずつ輸血。 呼吸困難が現れ始める。 呼吸困難にて入院。CT上, 右肺にはすりガラス様陰影, 左胸水著明であった。胸水穿刺では血性胸水(報告医によると, 胸水の原因は肺転移出血)。原疾患の状態：骨・肺以外の転移はなく, 局所再発も画像上はなかった。 間質性肺炎の診断にて, 本剤投与中止。 SP-D(基準値:0-109.9ng/mL):70.4ng/mL KL-6(基準値:0-409U/mL):565U/mL 左胸腔内にトロッカー留置。細胞診:class 4 胸写増悪。 ステロイド開始, リン酸デキサメタゾンナトリウム4mg。 呼吸症状は改善あるも, 胸写上は増悪。 SP-D:229.2ng/mL KL-6:625U/mL DLST:7.6%(+) 呼吸不全により死亡。剖検の有無:情報なし
併用薬:塩酸オキシコドン水和物, エトドラク, 塩酸ミルナシプラン, 酒石酸ゾルピデム, フルニトラゼパム, インターフェロンアルファ(NAMALWA), プレドロン酸水和物, メトクロプラミド, マレイン酸プロクロルペラジン, センノシド, 酸化マグネシウム					

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 70代	腎細胞癌 第4期 (リンパ節転 移)	800mg 39日間	間質性肺炎 既往歴:間質性肺炎, 慢性腎不全, 関節リウマチ 投与開始日 本剤(800mg/日)の投与開始。 投与40日目 この頃より食欲不振あり。本剤の投与中止。 (投与中止日) 中止3日後 朝, 自宅で死亡に至った。 死後CTにて胸水貯留を認める。間質性肺炎の悪化が疑われる。 死因:呼吸不全, 剖検:なし	
併用薬:レバミピド, テブレノン, アクタリット, ファモチジン, プレドニゾロン, アセトアミノフェン					

2 エタネルセプト（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	エンブレル皮下注用25mg，同皮下注25mgシリンジ0.5mL（ワイス）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能効果	関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[警告]

警告

感染症

結核：播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜，リンパ節等）を含む結核が発症し，死亡例も報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診，胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。また，結核の既感染者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において，投与後活動性結核が認められた例も報告されている。

[重要な基本的注意]

結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため，本剤投与に先立って結核に関する十分な問診，胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部CT検査等を行うことにより，結核感染の有無を確認すること。特に結核感染が疑われる患者には，複数の検査により，適切に感染の有無を確認し，結核の診療経験がある医師に相談すること。結核の既感染者及び検査により結核が疑われる患者には，抗結核薬の投与をした上で，本剤を投与すること。また，本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても，投与後活動性結核があらわれることがあるため，本剤投与中は結核の症状の発現に十分注意すること。なお，患者に対し，結核の症状が疑われる場合（持続する咳，発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。

[副作用（重大な副作用）]

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），多形紅斑：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），多形紅斑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。

抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎：抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎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。

急性腎不全，ネフローゼ症候群：急性腎不全，ネフローゼ症候群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年間（平成17年4月1日～平成20年10月7日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・急性腎不全，ネフローゼ症候群：16例（うち死亡1例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約2万7000人（平成19年12月～平成20年11月）

販売開始：平成17年3月（エンブレル皮下注用25mg）

平成20年6月（同皮下注25mgシリンジ0.5mL）

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 60代	関節リウマチ (じん肺症, 糖尿病, 間質 性肺疾患)	25mg (週2回) 3日間	<p>急性腎不全, 細菌性肺炎</p> <p>投与217日前 他院で関節リウマチの治療を受けていたが, コントロール不良であった。プレドニゾロン, リセドロン酸ナトリウム水和物, ミゾリビン, サラゾスルファピリジン, エトドラク, ラベプラゾールナトリウムの投与開始。その後も, CRP, MMP-3高値で症状改善なく, コントロール不良。</p> <p>投与159日前 タクロリムス水和物10mgを追加。その後若干症状回復。</p> <p>投与21日前 再び症状悪化。CRP4.93mg/dL, MMP-3 568ng/mLと高値を示した。</p> <p>不明 ツベルクリン反応検査(-), 胸部CT上炎症像(-), 喀痰ガフキー(-), MTD(-), 一般細菌においても特に問題なし。</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>投与2日目 関節痛の改善を認めた。</p> <p>投与3日目 本剤2回目投与。夕方より発熱。</p> <p>(投与中止日) その後も全身倦怠感続き, 呼吸困難悪化。本剤投与中止。</p> <p>中止5日後 (発現日) 急性腎不全, 細菌性肺炎発現。胸部X線, CT上肺炎認め細菌性肺炎と診断。CRP42.61mg/dL↑, O₂投与, 抗生物質投与。BUN72.7mg/dL, クレアチニン3.41mg/dL。 《菌検査》検体: 喀痰, 培養: 菌種: <i>E.coli</i></p> <p>発現2日目 SpO₂低下, 人工呼吸器装着, エンドトキシン吸着療法開始。</p> <p>発現14日目 肺炎, 急性腎不全にて死亡。</p>			
臨床検査値							
			投与開始日	中止5日後 (発現日)	発現3日目	発現10日目	
			白血球数 (/mm ³)	11000	5300	28000	19600
			BUN (mg/dL)	21.8	72.7	125.2	250
			クレアチニン (mg/dL)	0.48	3.41	4.52	6.49
			CRP (mg/dL)	1.84	42.61	—	—
併用薬: ミゾリビン, サラゾスルファピリジン, タクロリムス水和物, プレドニゾロン, エトドラク							

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 60代	関節リウマチ (なし)	25mg (週2回) 44日間	<p>ネフローゼ症候群</p> <p>投与約8ヶ月前 全身の関節痛。</p> <p>投与開始日 本剤投与開始。</p> <p>投与34日目 ネフローゼ症候群発現。尿蛋白を認める。</p> <p>投与48日目 下腿浮腫, 低アルブミン血症, 蛋白尿。本剤投与中止。</p> <p>(投与中止日)</p> <p>中止15日後 フロセミド20mg/日内服開始。</p> <p>中止28日後 尿蛋白10g/g・Cre。</p> <p>中止32日後 腎臓内科入院。</p> <p>中止35日後 腎生検施行。HE染色にてメサンギウム細胞の増殖とmatrixの増生を認め, 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) 様であったが, PAS・PAM染色ではdouble contour(-),</p>	

			spike (-) であり蛍光抗体法ではκ・λ含め全て陰性であった。電顕組織では一部にdouble contour認めるもdepositは(-)であった。一部の糸球体でBowman嚢内壁への癒着及び管腔閉塞が見られたが巣状糸球体硬化(FGS)とまでは言えないものであった。				
		中止42日後	プレドニゾロン40mg/日内服開始。尿蛋白2.1g/g・Cre(1.4g/日)と減少傾向にあった。				
		中止約15ヵ月後	ネフローゼ症候群は軽快。				
		中止49日後	プレドニゾロン30mg/日へ減量。				
臨床検査値							
		投与15日目	投与34日目	中止14日後	中止32日後	中止49日後	中止113日後
総蛋白 (g/dL)		8.2	7.6	6.3	5.0	5.2	5.7
アルブミン (g/dL)		4.3	4.1	2.9	2.3	2.3	3.3
BUN (mg/dL)		10.8	13.1	18.3	31.4	38.1	27.1
クレアチニン (mg/dL)		0.6	0.6	0.8	0.9	1.0	1.0
CRP (mg/dL)		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
併用薬：イソニアジド，ジクロフェナクナトリウム（内服，坐剤），ミソプロストール							

3 テモゾロミド

販売名（会社名）	テモダールカプセル20mg，同カプセル100mg（シェリング・プラウ）
薬効分類等	アルキル化剤
効能効果	悪性神経膠腫

《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，発熱，咳嗽，呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施し，本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約2年間（平成18年9月15日～平成20年11月30日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数
 ・間質性肺炎：2例（うち死亡0例）
 関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約3800人（平成20年1月～12月）
 販売開始：平成18年9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	退形成性乏突 起星細胞腫 [初発] (なし)	75mg/m ² 38日間 150mg/m ² 5日間 (3クール)	間質性肺疾患 飲酒（機会飲酒），喫煙（20本/日，39年間） アレルギー歴：なし 合併症：なし 既往歴：虫垂炎 本剤投与開始前に肺CTでの病変なし。

投与開始日	本剤の投与開始。スルファメトキサゾール・トリメトプリムの投与開始。
投与約6ヵ月目	咳嗽が発現。 花粉症と思い、ケトチフェンフマル酸塩を内服するが改善なし。
投与207日目 (最終投与後27日目)	SpO ₂ 84%と呼吸不全があり、精査目的で入院。血液学的検査、X線、CTにて間質性肺炎に特徴的な所見あり。
不明	本剤投与中止を決定。 本剤投与中止のみで症状、X線所見は若干改善。気管支肺胞洗浄、経気管支肺生検にて非特異性間質性肺炎(NSIPパターン)と診断。
最終投与後38日目	プレドニゾン(内服25mg/日)にて投薬治療開始。
最終投与後63日目	間質性肺炎、咳嗽は軽快。プレドニゾン投薬以降自覚症状は著明に改善、陰影も徐々に改善。

臨床検査値

	最終投与後 28日目	最終投与後 42日目	最終投与後 46日目	最終投与後 52日目	最終投与後 63日目
LDH (IU/L)	236	200	211	—	167
KL-6 (U/mL)	2562	—	—	3137	—
SP-A (ng/mL)	88.6	—	—	47.5	—
SP-D (ng/mL)	295.0	—	—	197.0	—
CRP (mg/dL)	2.00	1.63	0.96	—	0.09

併用薬：スルファメトキサゾール・トリメトプリム，フェニトイン，酸化マグネシウム，塩酸ラモセトロン

4 リツキシマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	リツキサン注10mg/mL（全薬工業）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能効果	1. CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 2. インジウム（ ¹¹¹ In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びビットリウム（ ⁹⁰ Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与前投与

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

- [副作用
(重大な副作用)]
- 汎血球減少，白血球減少，好中球減少，血小板減少**：重篤な血球減少があらわれることがあり，好中球減少については，本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されているので，本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合は休薬等の適切な処置を行うこと。
- 感染症**：細菌，真菌，あるいはウイルスによる重篤な感染症（敗血症，肺炎等）があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，異常が認められた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 進行性多巣性白質脳症（PML）**：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので，本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し，意識障害，認知障害，麻痺症状（片麻痺，四肢麻痺），言語障害等の症状があらわれた場合は，MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 直近約3年間（平成17年4月1日～平成20年11月30日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・進行性多巣性白質脳症：2例（うち死亡1例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約1万9000人（平成19年12月～平成20年11月）

販売開始：平成13年9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	女 40代	非ホジキンリンパ腫 [組織型： Diffuse large B-cell lymphoma] (なし)	500mg 50日間 (5回)	<p>進行性多巣性白質脳症，ニューモシスティスカリニ肺炎</p> <p>投与前 節外病変：左腸骨，Bulky diseaseあり。 投与約3ヵ月前 非ホジキンリンパ腫と診断。 投与28日前 CHOP（ビンクリスチン硫酸塩，ドキシソルビシン塩酸塩，シクロホスファミド，プレドニゾロン）1コース目投与。 投与7日前 CHOP 2コース目投与。 投与開始日 本剤（500mg）1回目投与。前投薬として<i>d</i>-クロルフェニラミンマレイン酸塩，アセトアミノフェンを投与。以後，本剤投与時同様の前投薬施行。 投与13日目 本剤（500mg）2回目投与。以後，複視，ふらつき自覚。 投与15日目 CHOP 3コース目投与。 投与28日目 本剤（500mg）3回目投与。 投与34日目 本剤（500mg）4回目投与。 投与36日目 CHOP 4コース目投与。 投与50日目 本剤（500mg）5回目投与。 (投与終了日) 終了5日後 CHOP 5コース目投与。 終了24日後 熱発と徐々に増悪するふらつきのため，緊急入院。MRI施行し，小脳・脳幹に病変を認める。ふらつきは，小脳失調であった。 終了30日後 当初は脳炎として対処したが，急激に呼吸状態悪化し，CT及び気管支鏡検査（BAL）でカリニ肺炎と診断。カリニ肺炎が発熱の原因であった。スルファメトキサゾール・トリメトプリム投与開始したが，人工呼吸管理にまで至った。 終了38日後 治療奏効し，呼吸器より離脱。 終了48日後 スルファメトキサゾール・トリメトプリム治療終了後，CTでも活動性の病変認めず，カリニ肺炎治癒と判断。 終了82日後 カリニ肺炎改善後も小脳失調だけでなく，右反回神経麻痺，顔面神経麻痺，球麻痺，錐体路障害が進行。MRIでは脱髄所見で，進行性多巣性白質脳症（PML）疑い。髄液からJCウイルスが検出され，PMLと診断した。 終了83日後 シタラビン2mg/kgを5日間開始。しかし，PMLの進行止まらず，神経症状は進行。球麻痺進行から誤嚥性肺炎繰り返す。 終了112日後 肺炎が落ち着いたのをみて，シタラビン20mg髄注施行。 終了114日後 進行治まらず，呼吸状態悪化し，死亡。</p>

臨床検査値

	投与 39日前	投与 1日前	投与 28日目	投与 34日目	投与 50日目 (投与終了日)	終了 24日後	終了 30日後	終了 48日後	終了 82日後	終了 91日後
白血球数 (/mm ³)	7300	6400	3800	7000	1900	9200	9900	5100	3300	2200
好中球 (%)	89.0	95.0	85.0	86.0	67.0	91.0	—	81.0	70.0	60.0
リンパ球 (%)	5.0	5.0	9.0	5.0	18.0	5.0	—	7.0	18.0	23.0
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	38.2	42.4	33.6	40.9	30.0	37.5	41.2	28.8	34.0	15.4
CRP (mg/dL)	1.7	<0.1	1.3	1.6	1.7	16.5	23.4	0.1	<0.1	0.2

併用薬：ビンクリスチン硫酸塩，ドキソルビシン塩酸塩，シクロホスファミド，プレドニゾロン，オキセサゼイン，ラニチジン塩酸塩，*d*-クロルフェニラミンマレイン酸塩，アセトアミノフェン