

2

重要な副作用等に関する情報

平成21年2月13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 トシリズマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	アクテムラ点滴静注用80mg，同点滴静注用200mg，同点滴静注用400mg（中外製薬）
薬効分類等	その他の生物学的製剤
効能・効果	○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，全身型若年性特発性関節炎 ○キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C反応性タンパク高値，フィブリノーゲン高値，赤血球沈降速度亢進，ヘモグロビン低値，アルブミン低値，全身倦怠感）の改善。 ただし，リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与] 間質性肺炎の既往歴のある患者

[副作用（重大な副作用）] 間質性肺炎：関節リウマチ患者では、間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線，CT及び血液ガス検査等を実施し，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。なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること。

〈参考〉 直近約3年間（平成17年6月13日～平成21年1月13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：7例（うち死亡1例：70代女性）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約5000人（平成20年2月～平成21年1月）

販売開始：平成17年6月（アクテムラ点滴静注用200mg）

平成20年6月（同点滴静注用80mg，同点滴静注用400mg）

関節リウマチ等の効能追加：平成20年4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 80代	関節リウマチ (間質性肺炎)	400mg/4 週 2回	<p>間質性肺炎の悪化</p> <p>投与約15ヵ月前 関節リウマチ (RA) 発症。 〔前治療歴〕 ブシラミン錠100mg/日 (本剤投与3ヵ月以上前から投与25日前まで) サラゾスルファピリジン腸溶錠1000mg/日 (本剤投与3ヵ月以上前から投与開始日まで) プレドニゾロン5mg/日 (本剤投与3ヵ月以上前から継続) 間質性肺炎を合併のため、メトトレキサートを使用できず。</p> <p>投与104日前 胸部X線施行，結核所見：なし。 投与81日前 腹腔鏡下，胆のう摘出術施行 (胆のうポリープのため)。 投与11日前 心電図施行，異常所見：あり (心室性期外収縮)。 投与9日前 ツベルクリン反応：陰性。 投与6日前 ESR (赤血球沈降速度) 110mm/hr, TJC (圧痛関節数)：6, SJC (腫脹関節数)：6。</p> <p>投与開始日 本剤1回目投与 (400mg/4週)。 投与30日後 本剤2回目投与 (最終投与)。ESR11mm/hr, VAS (患者全般活動性評価) 20mm。 (最終投与日) 1週間前より労作性呼吸困難あり。発熱，咳，痰なし。 最終投与12日後 食欲あり。胸部中下肺野のラ音，KL-6 617U/mL, SP-A26.9ng/mL, SPO₂ 98%, CRP0.03mg/dL。肺CHI (造影ハーモニック法) は前日のCTと変化なし。肺には新たな変化なし。 CT所見：投与10日前のCTと同様に (肺野) 末梢優位に蜂巣影があり，スリガラス影がみられる。(縦隔) 優位なサイズのLH swellingはみられず。</p> <p>最終投与28日後 咳，息切れ発現。 咳，特にあり，関節痛なし，胸部肺野のラ音。 LDH318IU/L, KL-6 637U/mL, SPO₂ 98%, 胸部Xpほぼ変化なし。</p> <p>最終投与35日後 乾咳，労作性呼吸困難あり。食欲あり，関節痛なし。 体温37.0℃。胸部ラ音全野へ。SPO₂ 96%, LDH369IU/L, KL-6 857U/mL, SP-A52.2ng/mL, CRP0.04mg/dL。肺CTで最終投与12日後に比べ淡い陰影が散在。間質性肺炎増悪傾向。プレドニゾロン20mg/日 (4日間)，タクロリムス水和物1mg/日も併用。 CT所見：肺尖部を主体とした蜂巣状変化で広範囲にみられる。最終投与12日後のCTと比べ上中肺野のスリガラス影の散在がみられている。間質性肺炎の増悪と思われる。冠動脈の一部に石灰化がみられる。胸水 (-)。診断名：RA-IP，経過観察。</p> <p>最終投与36日後 間質性肺炎の増悪発現。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム注500mg/日 (3日間) 投与。タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム注5g/日 (5日間) 投与。 初発症状：咳 経気管支肺生検，肺機能検査，BAL実施せず。</p> <p>最終投与39日後 発熱なし，咳，痰なし。労作時息切れあり，食欲あり。 SPO₂ 96%，肺air入り弱め，喘鳴軽度あり。プレドニゾロン40mg/日 (11日間) 投与。</p>

最終投与40日後 CTよりびまん性に散在していた網状影は改善している。
CT所見：（肺野）末梢優位に蜂巢影，スリガラス影がみられ，RAの肺病変と考える。急性増悪と思われる。斑状のスリガラス影は最終投与35日後のCTに比べて若干軽快している。

最終投与49日後 CTより若干の改善を認める。
CT所見：（肺野）末梢優位に蜂巢影，スリガラス影がみられ，RAの肺病変と考える。最終投与40日後のCTと比べ，H upper lobeのスリガラス影は若干改善している。胸水貯留はみられず。

最終投与50日後 プレドニゾロン35mg/日（8日間）投与。
最終投与58日後 改善傾向。プレドニゾロン30mg/日（7日間）投与。
最終投与65日後 胸部Xp増悪なし。プレドニゾロン25mg/日（継続）投与。
最終投与69日後 咳，息切れ，間質性肺炎の増悪軽快。
CT所見：（肺野）末梢優位に蜂巢影，スリガラス影がみられ，RAの肺病変と考える。前回と比べ，ほぼ変化なし。胸水貯留はみられず。

最終投与70日後 胸部Xp，CT増悪なし。捻髪音，改善傾向。

臨床検査値

	投与 6 日前	最終投与 12日後	最終投与 28日後	最終投与 35日後	最終投与 48日後	最終投与 69日後
白血球数 (/mm ³)	6800	8000	6700	8000	12000	7200
好中球 (%)	52.1	60.1	37.6	44.8	68.7	66.2
リンパ球 (%)	34.1	30.2	47.2	42.4	21.6	24.7
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	46.1	28.2	25.8	28.6	30.3	16.6
アルブミン (g/dL)	—	4.2	4.1	4.1	—	—
LDH (IU/L)	—	269	318	369	322	348
ESR (mm/hr)	110	11	7	7	—	—
CRP (mg/dL)	6.03	0.03	0.02	0.04	0.09	0.59

併用薬：プレドニゾロン，サラゾスルファピリジン，ザルトプロフェン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ジクロフェナクナトリウム

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	女 50代	関節リウマチ (間質性肺炎， 高脂血症)	400mg/4 週 1回	<p>間質性肺炎の悪化</p> <p>投与約4年前 関節リウマチ発症。 〔前治療歴〕 メトトレキサート8mg/週投与（本剤投与76日前まで，約1年5ヵ月間投与） プレドニゾロン10mg/日（本剤投与3ヵ月以上前から継続）</p> <p>投与200日前 ツベルクリン反応陰性。 投与7日前 CT所見：特記事項なし。 投与日 投与前胸部X線実施し，結核所見：なし。心電図実施，異常所見：なし。 無症状。Xp，CT上問題なく，本剤1回目投与（400mg/4週，最終投与）。 その他薬剤は変更せず投与。 ESR70mm/hr，TJC：21，SJC：13，VAS67mm。</p> <p>投与7日後 follow up CTにて右中肺野に細菌性肺炎が出現。 同日よりメロペネム水和物点滴0.5g×2/日投与開始。 CT所見：右S5，S6にconsolidation（浸潤影），診断：細</p>

菌性肺炎。
 喀痰グラム染色：口腔内常在菌のみ。
 喀痰培養同定：口腔内常在菌のみ。
 喀痰細胞診，経気管支肺生検，肺機能検査，BAL実施せず。

投与11日後 無症状。細菌性肺炎は改善を認めたが，follow up CTにて肺炎，抗生剤投与後のfollow up CTにて間質像，両肺門部より広がるスリガラス像を認めた。間質性肺炎発現。
 β -D-グルカン，サイトメガロウイルス抗原のいずれも陰性。メロペネム水和物による副作用を考えたが，以前に使用した際には同症状はみられず，メロペネム水和物是否定的。
 CT所見：右上中肺野にスリガラス陰影，診断：間質性肺炎。

投与12日後 無症状。KL-6 221U/mL。
 投与16日後 ミニパルス療法（メチルプレドニゾロン500mg/日）施行（3日間）。
 follow up CTにて徐々に改善を確認。

投与18日後 follow upにてスリガラス像は消失。間質性肺炎回復。
 投与30日後 パルス後のCTで完全に肺炎像，間質像消失。
 ESR52mm/hr，TJC：11，SJC：4，VAS26mm。

投与51日後 KL-6 288U/mL。
 投与121日後 無症状。

臨床検査値

	投与日	投与9日後	投与11日後	投与30日後	投与51日後
白血球数 (/mm ³)	11420	7550	6060	—	11170
好中球 (%)	92	—	—	—	76
リンパ球 (%)	7	—	—	—	15
血小板数 ($\times 10^4$ /mm ³)	30.2	24.8	21.3	—	26.4
総蛋白 (g/dL)	6.1	—	—	6.9	7.0
アルブミン (%)	54.0	—	—	63.1	64.1
LDH (IU/L)	246	265	231	389	359
ESR (mm/hr)	70	—	—	52	23
CRP (mg/dL)	7.11	0.11	0.06	2.13	0.07

併用薬：プレドニゾロン，マレイン酸イルソグラジン，レバミピド，インドメタシン，ランソプラゾール，クエン酸第一鉄ナトリウム，クラリスロマイシン，カルボシステイン，リセドロン酸ナトリウム水和物