

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

電子添文改訂のお知らせ

生物由来製品
劇薬

2022年8月
日本イーライリリー株式会社

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗 VEGFR-2^{注2)}モノクローナル抗体

サイラムザ[®]点滴静注液 100mg サイラムザ[®]点滴静注液 500mg

処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

注2) VEGFR-2: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 (血管内皮増殖因子受容体2)

◆主な改訂内容

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(令和4年8月30日付)に基づく改訂

項目	内容	
11. 副作用 11.1 重大な副作用	「追加」	「11.1.14 血栓性微小血管症」を新たに設定しました。
24. 文献請求先及び問い合わせ先	「削除」	医療関係者向け「Lilly Answers」のロゴを削除しました。

医薬品添付文書改訂情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新の電子化された添付文書、並びに 医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されます。

サイラムザに関する情報は、以下の GS1 バーコードを用いて、専用アプリ「添文ナビ[®]」よりご確認いただけます。



◆電子添文改訂の解説

1. 「11.1 重大な副作用」の項への血栓性微小血管症の追加

<改訂理由>

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(薬生安通知)により、使用上の注意を改訂いたしました。

国内外の有害事象報告を検討した結果、本剤との因果関係が否定できない血栓性微小血管症を発現した症例が認められたため、重大な副作用の項に「血栓性微小血管症」を追記し、注意喚起を行うこととしました。

[_____ : 変更箇所]

改訂後	改訂前
<p>11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.13 略 11.1.14 <u>血栓性微小血管症</u> (頻度不明^{注1)}、0.1%^{注2)} <u>破砕赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害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。</u></p>	<p>11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.13 略</p>
<p>24.文献請求先及び問い合わせ先 日本イーライリリー株式会社 <u>医薬情報問合せ窓口</u> <u>〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号</u> TEL:0120-360-605 (医療関係者向け) www.lillymedical.jp</p>	<p>24.文献請求先及び問い合わせ先 日本イーライリリー株式会社 〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号</p> <p>Lilly Answers リリーアンサーズ 日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口 0120-360-605^{※1} (医療関係者向け) 受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}</p> <p><small>※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます ※2祝祭日及び当社休日を除きます</small></p> <p>www.lillymedical.jp</p>

◆改訂の根拠となった症例の概要◆

● [1 例目]70 歳代女性、原疾患:結腸直腸癌

副作用の発現状況、症状等の経過	
投与開始約 5 か月前	結腸直腸癌に対する 1 次治療として mFOLFOX6 療法+ペバシズマブの投与。
投与開始日	2 次治療として FOLFIRI 療法+本剤 300mg 投与を開始。 赤血球：3,990,000/uL、ヘモグロビン：11.6 g/dL、血小板：124,000/uL（それぞれ基準値は得られていない）。
投与開始 14 日後	FOLFIRI 療法+本剤 2 回目の投与を実施。 赤血球：3,720,000/uL、ヘモグロビン：10.9 g/dL、血小板：113,000/uL、 蛋白尿 1+。
投与開始 28 日後 (発現日)	蛋白尿 4+、浮腫あり。血小板減少も認められ FOLFIRI 療法の延期および本剤の投与中止。 赤血球：3,550,000/uL、ヘモグロビン：10.5 g/dL、血小板：37,000/uL、 尿蛋白：4+。
投与開始 35 日後	尿蛋白が 3g/日を超過。 赤血球：3,470,000/uL、ヘモグロビン：10.3 g/dL、血小板：75,000/uL。
投与開始 42 日後	蛋白尿高値により FOLFIRI 療法の延期。 赤血球：3,550,000/uL、ヘモグロビン：10.6 g/dL、血小板：83,000/uL、 蛋白尿：4+。
投与開始 49 日後	腎臓内科医より、腎障害および症状より血栓性微小血管症（TMA）と診断。 FOLFIRI 療法の休薬にて経過観察。 腎生検：未実施。 赤血球：3,630,000/uL、ヘモグロビン：10.7 g/dL、血小板：81,000/uL、 尿蛋白：4+、破碎赤血球：0.2%。
投与開始 56 日後	赤血球：3,530,000/uL、ヘモグロビン：10.5 g/dL、血小板：153,000/uL、 尿蛋白：2+。
投与開始 70 日後	TMA が軽快し、FOLFIRI 療法の投与再開。 赤血球：3,930,000/uL、ヘモグロビン：11.6 g/dL、血小板：191,000/uL、 尿蛋白：1+。
投与開始 89 日後	赤血球：3,920,000/uL、ヘモグロビン：11.5 g/dL、血小板：185,000/uL、 尿蛋白：1+。
投与開始 105 日後	赤血球：3,960,000/uL、ヘモグロビン：11.4 g/dL、血小板：158,000 /uL、 尿蛋白：+/-。
投与開始 112 日後	赤血球：3,960,000/uL、ヘモグロビン：11.5 g/dL、血小板：177,000/uL。
投与開始 133 日後	赤血球：3,760,000/uL、ヘモグロビン：10.6 g/dL、血小板：346,000/uL。
既往歴・合併症：以下の病歴なし 糖尿病、高血圧、腎疾患、腎結石症、結腸直腸癌以外の悪性腫瘍、前立腺肥大症、膠原病性脈管疾患、尿路閉塞、うっ血性心不全、慢性肝疾患、多発性骨肉腫	
併用薬：フルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカン	

【臨床検査値】

	単位	基準値	投与開始 日	投与開始 14日後 (発現日)	投与開始 28日後	投与開始 35日後	投与開始 42日後	投与開始 49日後
赤血球	/uL	-	3,990,000	3,720,000	3,550,000	3,470,000	3,550,000	3,630,000
ヘモグロビン	g/dL	-	11.6	10.9	10.5	10.3	10.6	10.7
血小板数	/uL	-	124,000	113,000	37,000	75,000	83,000	81,000
LDH	/uL	-	265	233	379	407	435	455
BUN	mg/dL	8-20	15	16	23	20	15	18
CRE	mg/dL	0.46-0.79	0.56	0.60	0.67	0.82	0.77	0.77
尿中微量 アルブミン	mg/gCr	上限値 30	-	-	-	3629.5	7106.4	7746.9
尿蛋白	-	-	-	(1+)	(4+)	-	(4+)	(4+)
PT	秒	-	-	-	-	-	-	9.9
APTT	秒	-	-	-	-	-	-	33.5
FIB	mg/dL	-	-	-	-	-	-	468
D-ダイマー	ug/mL	-	-	-	-	-	-	2.35
破碎赤血球	%	-	-	-	-	-	-	0.2

	単位	投与開始 56日後	投与開始 70日後	投与開始 89日後	投与開始 91日後	投与開始 105日後	投与開始 112日後	投与開始 133日後
赤血球	/uL	3,530,000	3,930,000	3,920,000	-	3,960,000	3,960,000	3,760,000
ヘモグロビン	g/dL	10.5	11.6	11.5	-	11.4	11.5	10.6
血小板数	/uL	153,000	191,000	185,000	-	158,000	177,000	346,000
LDH	/uL	325	250	205	-	204	227	199
BUN	mg/dL	12	17	18	-	16	13	12
CRE	mg/dL	0.65	0.62	0.70	-	0.71	0.68	0.69
尿中微量 アルブミン	mg/gCr	6556.7	-	1021.0	-	947.8	-	-
尿蛋白	mg/dL	(2+)	(1+)	(1+)	-	(+/-)	-	-
PT	秒	10.0	10.4	-	10.5	-	-	-
APTT	秒	30.6	30.5	-	26.4	-	-	-
FIB	mg/dL	477	448	-	345	-	-	-
D-ダイマー	ug/mL	1.59	0.89	-	1.18	-	-	-
破碎赤血球	%	-	-	-	-	-	-	-

● [2 例目]40 歳代女性、原疾患:S 状結腸癌

副作用の発現状況、症状等の経過	
投与開始約 9 カ月前	S 状結腸癌に対し、FOLFOX 療法開始。
投与開始約 1 カ月前	S 状結腸癌に対し、FOLFOXIRI 療法開始。
投与開始 30 日前	赤血球：4,060,000 /uL、ヘモグロビン：2.4 g/dL、血小板：154,000 /uL（それぞれ基準値は得られていない）
投与開始日	S 状結腸癌（腺癌、T4aN3M1）に対し、FORFIRI+本剤の投与開始。 赤血球：3,880,000 /uL、ヘモグロビン：11.8 g/dL、血小板：152,000 /uL
投与開始数日後 （発現日）	浮腫、血圧上昇、体重増加傾向認める。
投与開始 14 日後	FORFIRI+本剤の投与。（事象発現前、最終投与）
投与開始 28 日後	Alb 3.2 g/dL のため、FORFIRI+本剤の投与延期。 赤血球：4,010,000 /uL、ヘモグロビン：11.8 g/dL、血小板：80,000 /uL、 e-GFR：53 ml/min/1.73m ² （基準値は得られていない）、尿蛋白：4+
投与開始 42 日後	ネフローゼ症候群が疑われ腎臓内科受診。 赤血球：4,440,000 /uL、ヘモグロビン：13.0 g/dL、血小板：123,000 /uL、 e-GFR：53 ml/min/1.73m ² 、尿蛋白：4+
投与開始 43 日後	ネフローゼ症候群の診断。精査加療のために入院。塩分制限、フロセミド、 アムロジピン、カンデサルタンで治療開始。Hb：13.5 g/dL、破碎赤血球なし。 血液検査、尿検査上、二次性腎炎を示唆する所見なし。 赤血球：4,580,000 /uL、ヘモグロビン：13.5 g/dL、血小板：120,000 /uL、 e-GFR：55 ml/min/1.73m ² 、尿蛋白：4+
投与開始 46 日後	ハプトグロビン：10 mg/dL 以下（標準範囲は得られていない）
投与開始 48 日後	一次性腎炎または本剤によるネフローゼ症候群を疑い、腎生検を実施。 【光顕所見】 巣状分節性にメサンギウム領域の拡大、係蹄内の泡沫細胞浸潤、内皮下からメサンギウム領域に Masson 染色で赤紫する沈着物を認めた。また、糸球体基底膜の二重化を多数認めた。間質はやや浮腫状で、一部に繊維化と細胞浸潤を認め、所々に尿細管上皮の空胞変性像を認めた。 【蛍光所見】 IgM、C4 が糸球体基底膜に一致して fringe pattern での発光を示していた。 【病理組織】 慢性増殖性糸球体腎炎様病変であり、TMA 様病変と一致。 以上より、本剤による薬剤性ネフローゼ症候群と診断された。 赤血球：3,780,000 /uL、ヘモグロビン：11.1 g/dL、血小板：99,000 /uL、 e-GFR：66 ml/min/1.73m ² 、尿蛋白：2+

投与開始 50 日後	ハプトグロビン 61 mg/dL
投与開始 56 日後	本剤の中止及びカンデサルタンの投与により蛋白尿が軽快し退院。 赤血球：3,780,000 / μ L、ヘモグロビン：11.2 g/dL、血小板：171,000 / μ L、 e-GFR：75 ml/min/1.73m ² 、尿蛋白：2+
投与開始 98 日後	薬剤性ネフローゼ症候群について完全寛解を得た。 赤血球：3,690,000 / μ L、ヘモグロビン：11.0 g/dL、血小板：225,000 / μ L、 e-GFR：76 ml/min/1.73m ² 、尿蛋白：1+
合併症：肝転移、骨転移、肺転移、リンパ節転移 既往歴：小児喘息 手術歴：子宮筋腫核出術 喫煙歴、アレルギー歴、副作用歴、関連する家族歴なし。	
併用薬：イリノテカン、フルオロウラシル、レボホリナート	

【臨床検査値】基準値は得られていない

	単位	投与開始 31日前	投与開始 30日前	投与開始日	投与開始 14日後	投与開始 28日後	投与開始 42日後	投与開始 43日後	投与開始 46日後	投与開始 48日後	投与開始 50日後	投与開始 56日後	投与開始 98日後
赤血球	/uL	-	4,060,000	3,880,000	-	4,010,000	4,440,000	4,580,000	-	3,780,000	-	3,780,000	3,690,000
ヘモグロビン	g/dL	-	12.4	11.8	-	11.8	13.0	13.5	-	11.1	-	11.2	11.0
血小板数	/uL	-	154,000	152,000	-	80,000	123,000	120,000	-	99,000	-	171,000	225,000
LDH	U/L	-	-	-	-	317	370	386	-	290	-	426	317
アルブミン	g/dL	-	-	-	-	3.2	2.4	2.5	-	1.9	-	2.5	3.5
BUN	mg/dL	-	-	-	-	12.5	19.8	17.3	-	9.0	-	10.2	10.1
CRE	mg/dL	-	-	-	-	0.92	0.92	0.89	-	0.75	-	0.67	0.66
eGFR	ml/min/1.73m ²	-	-	-	-	53	53	55	-	66	-	75	76
CRP	mg/dL	-	-	-	-	0.08	0.07	0.06	-	0.06	-	-	0.17
尿蛋白	-	-	-	-	-	(4+)	(4+)	(4+)	-	(2+)	-	(2+)	(1+)
PT時間	秒	10.3	-	-	10.3	-	-	9.7	-	-	-	-	-
PT活性	%	130以上	-	-	130以上	-	-	130以上	-	-	-	-	-
PT-INR	-	1.00未満	-	-	1.00未満	-	-	1.00未満	-	-	-	-	-
APTT	秒	30.5	-	-	30.4	-	-	29.6	42.7	-	-	-	-
FIB	mg/dL	348	-	-	246	-	-	480	417	-	-	-	-
FDP	ug/mL	-	-	-	-	-	-	8.70	-	-	-	-	-
D-ダイマー	ug/mL	-	-	-	-	-	-	2.87	2.39	-	-	-	-
尿蛋白/Cr比	g/gCr	-	-	-	-	0.69	9.32	8.22	-	-	-	1.17	0.28
IgG	mg/dL	-	-	-	-	-	-	339	-	-	-	-	-
IgA	mg/dL	-	-	-	-	-	-	159	-	-	-	-	-
IgM	mg/dL	-	-	-	-	-	-	166	-	-	-	-	-
補体成分 C3	mg/dL	-	-	-	-	-	-	140	-	-	-	-	-
補体成分 C4	mg/dL	-	-	-	-	-	-	23	-	-	-	-	-
ハプトグロビン	mg/dL	-	-	-	-	-	-	-	10	-	61	-	-

本内容は、弊社医薬情報ホームページからもご覧いただけます。



Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1 通話料は無料です。携帯電話からもご利用いただけます

※2 祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

製造販売元

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

®: 登録商標

RAM-N009(R0)

2022 年 8 月作成