

添付文書改訂のお知らせ

《2021年3月》

－抗悪性腫瘍剤－

ヒト型抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体

デュルバルマブ(遺伝子組換え)製剤

イミフィンジ[®] 点滴静注 120mg

イミフィンジ[®] 点滴静注 500mg

IMFINZI[®] Injection 120mg・500mg

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

大阪市北区大深町3番1号

この度、イミフィンジ点滴静注 120mg・500mgの添付文書を、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。

なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに日数を要すると存じますので、すでにお手元にございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の添付文書(2021年3月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 主な改訂箇所

「重大な副作用」の項に「免疫性血小板減少性紫斑病」を追記しました。

2. 行政指導による改訂(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 令和3年3月)

改訂後(下線部は追加・修正箇所)	改訂前
11.1 重大な副作用 11.1.1～11.1.11(略) <u>11.1.12 免疫性血小板減少性紫斑病(頻度不明)</u> 11.1.13 (略)	11.1 重大な副作用 (略)

<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(令和3年3月)に基づく改訂

国内症例の集積状況を踏まえ、免疫性血小板減少性紫斑病について「重大な副作用」として注意喚起することに致しました。

[症例概要]

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	非小細胞肺癌 (慢性閉塞性肺疾患、B型肝炎、咳嗽)	540mg 2週おきに 2回	<p>○血小板減少症</p> <p>既往歴:慢性閉塞性肺疾患、喘息、放射線療法 その他:元タバコ使用者(15本/日50年以上)、アルコール摂取(日本酒2合/日)</p> <p>投与 86日前 放射線療法実施(根治照射、原発巣(転移リンパ節含む)のみ、63.2Gy、30Fr)。</p> <p>投与 71日前 1次化学療法として、カルボプラチン+パクリタキセル併用療法開始(day1-8、~投与64日前)。</p> <p>投与 56日前 カルボプラチン+パクリタキセル併用療法実施。</p> <p>投与 49日前 カルボプラチン+パクリタキセル併用療法実施。</p> <p>投与 42日前 カルボプラチン+パクリタキセル併用療法実施。 放射線療法終了。</p> <p>投与 36日前 Grade2白血球減少と好中球減少を認めた。</p> <p>投与開始日 PS:1、非小細胞肺癌(肺扁平上皮癌)のため、本剤(540mg/body、2週ごと)維持療法 Day1 投与。</p> <p>投与 14日目 本剤(540mg/body)維持療法2コース目投与。</p> <p>投与 19日目 胸部X線写真とCTにて放射線照射野にほぼ一致するすりガラス影を認めた。咳嗽もあり、細菌性肺炎を考慮し、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム250RS、アモキシシリン水和物250mg処方した。喀痰検査で起炎菌は同定されなかった。</p> <p>投与 21日目 放射線性肺臓炎・薬剤性肺炎としてプレドニゾロン55mg(1mg/kg)内服開始。血小板156,000/μLと低下を認めた。</p> <p>投与 28日目 (投与中止日) プレドニゾロン投与も血小板4,000/μL(血小板最低値1,000/μLまで低下)とGrade4血小板減少を認めたため、緊急入院とした。本剤(540mg/body)維持療法3コース目中止した(最終投与日:投与14日目)。</p> <p>同日血小板20単位を輸血した。舌に小出血を認めた。</p> <p>本剤の再投与:無。</p> <p>投与中止1日後 血小板は4,000/μLのみであり、血小板20単位を輸血した。血液内科専門医にコンサルトした。本剤による薬剤性血小板減少性紫斑病が疑われた(最終的には他疾患は否定的であり、薬剤性血小板減少症と診断した)。血小板輸血の効果は乏しいため、血小板輸血は中止し、プレドニゾロンを継続した。</p> <p>投与中止6日後 舌の小出血は改善した。</p> <p>投与中止12日後 血小板6,000/μLであり、更なる減少は認めなかった。</p> <p>投与中止13日後 骨髓穿刺を施行した結果、巨核球増加を認めるが、芽球の増加はなく、急性白血病は否定的であった。プレドニゾロン投与の効果は不良であり、エルトロンボパグ オラミン12.5mg内服を開始した。</p> <p>投与中止20日後 血小板7,000/μLであった。プレドニゾロンは効果乏しいと考えプレドニゾロン40mgに減量し、エルトロンボパグ オラミンを25mgに増量した。</p> <p>投与中止26日後 血小板5,000/μLであり、骨髓穿刺の結果で明らかな骨髓疾患は指摘されないため、エルトロンボパグ オラミン37.5mgに増量した。</p> <p>投与中止28日後 外泊に行くが、外泊中は問題なかった。</p> <p>投与中止29日後 帰院。</p> <p>投与中止30日後 血小板7,000/μLであった。</p> <p>投与中止34日後 血小板は増加傾向にあり、退院とした。</p> <p>投与中止42日後 血小板10,000/μLと増加した。</p> <p>投与中止49日後 血小板29,000/μLとなり、薬剤性血小板減少症は軽快したと判断した。</p>	

臨床検査値

検査項目(単位)	投与 2日前	投与 5日目	投与 14日目	投与 19日目	投与 21日目	投与 28日目
血小板数(10 ⁴ /mm ³)	24.5	19.5	18.1	16.6	15.6	0.4
	投与中止 1日後	投与中止 2日後	投与中止 9日後	投与中止 12日後	投与中止 15日後	投与中止 20日後
	0.4	0.3	0.5	0.6	0.8	0.7
	投与中止 23日後	投与中止 26日後	投与中止 30日後	投与中止 33日後	投与中止 42日後	投与中止 49日後
	0.7	0.5	0.7	0.9	1	2.9

その他の検査結果

特になし

併用被疑薬:なし

併用薬:エソメプラゾールマグネシウム水和物、アンプロキシオール塩酸塩、デキストロメトルフアン臭化水素酸塩水和物、酸化マグネシウム、エンテカビル水和物、アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩、シクレソニド、鎮咳配合剤(1)、テオフィリン、クラリスロマイシン、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム、プレドニゾロン、アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム、アモキシシリン水和物

[症例概要]

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			
2	男 80代	非小細胞肺癌(良性前立腺肥大症、変形性脊椎症、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、胃潰瘍、便秘、不眠症)	700mg 2週おきに 6回	<p>○免疫性血小板減少症</p> <p>既往歴:放射線療法、外科手術、単径ヘルニア、血栓症 その他:元タバコ使用者(1箱/日 45年)、アルコール摂取(日本酒 1合/週)</p> <p>投与 41 日前 投与 28 日前</p> <p>放射線治療(原発、胸壁縦隔、40Gy、20Fr)実施。 カルボプラチン(300mg/回)投与開始。 パクリタキセル(75mg/回)投与開始。(～投与 13 日前) パクリタキセル(75mg/回)投与。</p> <p>投与 21 日前 投与 16 日前 投与 13 日前 投与開始日</p> <p>放射線治療終了。 パクリタキセル(75mg/回)投与中止。 PS:0、本剤 700mg 投与開始。 本剤 700mg 投与。 本剤 700mg 投与。 本剤 700mg 投与。 本剤 700mg 投与。</p> <p>投与 14 日目 投与 37 日目 投与 51 日目 投与 65 日目 投与 86 日目 投与 107 日目 (投与中止日)</p> <p>本剤 700mg 投与。血小板数約 16 万くらいだった。 採血で血小板数:1.0 万(出血等の所見なし)。本剤中止(最終投与日:投与 86 日目)。血液内科にコンサルトを行い、入院となった。 骨髓検査及び血小板 10 単位輸血、エルトロンボパグ オラミン、ステロイド投与を行った。血栓症の既往があるため、抗凝固薬、エドキサバントシル酸塩水和物内服中であつたが中止。輸血後 1 時間での血小板は 2 万とやや少なかつた。</p> <p>投与中止 2 日後 投与中止 3 日後</p> <p>Grade4 の免疫性血小板減少性紫斑病と判断し、高用量デキサメタゾン(40mg×4 日)、血小板輸血施行、ステロイド使用。 TSH 高値、FT3、FT4 低値であつたため、レボチロキシンナトリウム水和物 12.5μg 開始。 高用量デキサメタゾン終了し血小板数 6.9 万。 エドキサバントシル酸塩水和物再開。 血小板数:4.9 万。</p> <p>投与中止 6 日後 投与中止 8 日後 投与中止 9 日後 投与中止 13 日後</p> <p>血小板数:1.3 万と減少傾向が続く治療法変更。エルトロンボパグ オラミン(TPO 受容体作動薬)12.5mg で開始した。開始時ステロイド併用。TSH 更に上昇したためレボチロキシンナトリウム水和物 25μg に増量。</p> <p>投与中止 14 日後 投与中止 15 日後 投与中止 17 日後</p> <p>エドキサバントシル酸塩水和物再度中止。 血小板数:1.5 万と増加傾向見られず。 血小板数:1.5 万と増加傾向見られず。 肺癌の治療もあるため、エルトロンボパグ オラミン 25mg に増量。</p> <p>投与中止 20 日後</p> <p>血小板数:1 万、TSH:99.9 とどちらも改善傾向が見られないため、当日よりエルトロンボパグ オラミン 37.5mg、レボチロキシンナトリウム水和物 50μg に増量。</p> <p>投与中止 22 日後 投与中止 24 日後</p> <p>血小板数 2.3 万と改善傾向見られた。TSH は依然増加している。 レボチロキシンナトリウム水和物 100μg に増量。 血小板数:5.6 万、TSH:88.6。</p> <p>投与中止 26 日後 投与中止 27 日後 投与中止 29 日後 投与中止 30 日後</p> <p>血小板数:10.2 万、TSH:66.8。 エドキサバントシル酸塩水和物再開。 血小板数:17.8 万、TSH:43.5 とそれぞれ改善傾向が見られた。 血液検査にて血小板、甲状腺機能ともに改善が見られ、エドキサバントシル酸塩水和物再開の副作用なども見られなかつたため退院。 血小板数:16.2 万、免疫性血小板減少症は回復。</p> <p>投与中止 40 日後</p>			
臨床検査値							
検査項目(単位)		投与 10 日前	投与開始日	投与 14 日目	投与 28 日目	投与 51 日目	投与 65 日目
血小板数(10 ⁴ /mm ³)		17.0	23.7	23.4	16.0	15.1	16.5
		投与 86 日目	投与 107 日目 8:22	投与 107 日目 9:07	投与中止 1 日後	投与中止 6 日後	投与中止 9 日後
		16.3	1.0	0.8	2.2	6.9	4.9
		投与中止 13 日後	投与中止 15 日後	投与中止 17 日後	投与中止 20 日後	投与中止 24 日後	投与中止 26 日後
		1.3	1.5	1.5	1	5.6	10.2
		投与中止 29 日後	投与中止 40 日後	—	—	—	—
		17.8	16.2	—	—	—	—
その他の検査結果 特になし							
併用被疑薬:なし 併用薬:エソメプラゾールマグネシウム水和物、クラリスロマイシン、テオフィリン、アムロジピンベシル酸塩、テルミサルタン、シロドシン、酸化マグネシウム、ラクトミン、エスゾピクロン							

[症例概要]

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			
3	男 40代	非小細胞肺癌(椎 間板ヘルニア)	589mg 1回	<p>○免疫性血小板減少症 既往歴:椎間板ヘルニア、放射線療法 その他:元タバコ使用者(0.5箱/日17年)、アルコール摂取(日本酒18合/週)</p> <p>投与75日前 放射線療法(根治、右肺、NOS、60Gy、30Fr)施行。 投与74日前 椎体浸潤、縦隔浸潤、反回神経麻痺のため根治切除不能であり、シス プラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(TS-1)レジメン で6週間化学療法実施。</p> <p>投与開始34日前 放射線療法終了。 投与開始日 PS:0、シスプラチン+テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム+放 射線療法後、本剤による地固め療法を開始した。既往は椎間板ヘルニ アのみであり、開始時に血小板減少は認められなかった。</p> <p>投与10日目 血小板数:7000と低値。特発性血小板減少性紫斑病が発現。 投与11日目 血小板数低値に対し、濃厚血小板20単位輸血施行。 投与15日目 (投与中止日) 再診。血小板数:6000と改善見られず緊急入院。血液内科コンサル ト。実施した血液検査では血小板関連IgG(PA-IgG)が陽性であっ た。BMA:腸骨より、正形成、3系統共に細胞は認める、分化成熟異常 は認めない、明らかな異型は認めない、MgKは十分に存在しており、 血小板の付着像は乏しい。以上より、ITP(特発性血小板減少性紫斑 病)で矛盾なしと診断。ステロイドパルス mPSL(メチルプレドニゾロ ンコハク酸エステルナトリウム)1000mg×1回/日投与(投与15日目)、 pH4 処理酸性人免疫グロブリン 25g×1回/日投与(~投与中止4日 後)。 本剤再投与なし(最終投与日:投与開始日)。 投与中止1日後 高用量デキサメタゾン(39.6mg×1回/日)開始。 投与中止2日後 採血結果で血小板数:29000に改善。高用量デキサメタゾン+免疫グ ロブリン療法反応性良好と判断。 投与中止5日後 採血結果で血小板数:82000で、特発性血小板減少性紫斑病は軽快 し、退院可能。</p>			
臨床検査値							
検査項目(単位)		投与 1日前	投与 10日目	投与 14日目	投与 15日目	投与中止 2日後	投与中止 5日後
血小板数(10 ⁴ /mm ³)		23.9	0.7	1.0	0.6	2.9	8.2
その他の検査結果 特になし							
併用被疑薬:なし 併用薬:ランソプラゾール							

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報 No.298(2021年4月発行予
定)」に掲載されます。
最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に
てご確認ください。

問合せ先
アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
<https://www.astrazeneca.co.jp>