

重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)

- 免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等の重篤な血液障害があらわれることがあります。
- 出血、貧血、発熱などの症状や血液検査から重篤な血液障害が疑われる場合、速やかに血液内科専門医と連携し適切な処置を行ってください。

発現例数 (発現割合)

単独投与時

例数 (%)

悪性黒色腫	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)		国際共同臨床試験 (054試験; n=509)		海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
免疫性血小板減少症	1 (0.2)	0	0	0	0	0
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)		国際共同臨床試験 (087試験; n=210)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
免疫性血小板減少症	3 (2.0)	2 (1.4)	0	0		
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)		国際共同臨床試験 (045試験; n=266)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
免疫性血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0		
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)					
	全Grade		Grade 3 以上			
免疫性血小板減少症	1 (0.2)		1 (0.2)			

有害事象名は MedDRA version 26.1、Grade は CTCAE version 4.0 に基づく

併用投与時

例数 (%)

非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (671試験 術前・術後 補助療法; n=396)		国際共同臨床試験 (189試験; n=405)		国際共同臨床試験 (407試験; n=278)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
赤芽球癆	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)					
	全Grade		Grade 3 以上			
溶血性貧血	1 (0.2)		0			
免疫性血小板減少症	1 (0.2)		1 (0.2)			
トリプルネガティブ乳癌	国際共同臨床試験 (522試験 術前・術後薬物療法; n=783)		国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)			
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上		
溶血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0		
免疫性血小板減少症	1 (0.1)	0	0	0		

重症筋無力症

心筋炎

脳炎・髄膜炎・脊髄炎

重篤な血液障害

重度の胃炎

ぶどう膜炎

血管炎

血球貪食症候群

結核

Infusion reaction

胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)		国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	
	全Grade	Grade 3 以上	全Grade	Grade 3 以上
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
溶血性貧血	1 (0.1)	0	0	0
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)			
	全Grade		Grade 3 以上	
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.2)		1 (0.2)	
クームス試験陰性溶血性貧血	1 (0.2)		1 (0.2)	
溶血性貧血	1 (0.2)		1 (0.2)	
免疫性血小板減少症	2 (0.4)		2 (0.4)	

有害事象名は MedDRA version 26.1、Grade は CTCAE version 4.0 に基づく

002、006、010、024、087、045、158、164、054、042、189、407、426及び048試験以外の海外臨床試験及び国内外の製造販売後(2017年8月31日時点)において、免疫性血小板減少性紫斑病が17例(重篤: 16例、非重篤: 1例)、溶血性貧血が12例(重篤: 12例)、自己免疫性溶血性貧血が9例(重篤: 9例)、温式溶血性貧血が2例(重篤: 2例)及び赤芽球癆が7例(重篤: 7例)報告されています。

無顆粒球症については、国内製造販売後(2018年10月23日時点)において、関連事象も含めて7例(重篤: 7例)報告されています。

発現時期

単独投与時

重篤な血液障害		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
悪性黒色腫	国際共同臨床試験 (716試験; n=483)	1	164[164 - 164]
	国際共同臨床試験 (054試験; n=509)	0	—
	海外臨床試験 (002, 006試験; n=912)	0	—
古典的ホジキンリンパ腫	国際共同臨床試験 (204試験; n=148)	3	287[211 - 526]
	国際共同臨床試験 (087試験; n=210)	0	—
尿路上皮癌	海外臨床試験 (052試験; n=370)	1	154[154 - 154]
	国際共同臨床試験 (045試験; n=266)	0	—
腎細胞癌	国際共同臨床試験 (564試験; n=488)	1	10[10 - 10]

併用投与時

重篤な血液障害		発現 例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
非小細胞肺癌	国際共同臨床試験 (671試験 術前・術後補助療法; n=396)	1	120[120 - 120]
	国際共同臨床試験 (189, 407試験; n=683)	0	—

重篤な血液障害		発現例数	最初に発現するまでの日数 中央値[範囲]
尿路上皮癌	国際共同臨床試験 (A39試験; n=440)	2	146.5[22 - 271]
トリプルネガティブ乳癌	国際共同臨床試験 (522試験 術前・術後薬物療法; n=783)	2	96[84 - 108]
	国際共同臨床試験 (355試験 CPS≥10集団; n=219)	0	—
胃癌	国際共同臨床試験 (859試験 HER2陰性; n=785)	2	129.5[27 - 232]
	国際共同臨床試験 (811試験 HER2陽性; n=350)	1	59[59 - 59]
胆道癌	国際共同臨床試験 (966試験; n=529)	5	109[7 - 484]

臨床症状・検査所見

<免疫性血小板減少性紫斑病>

(1) 臨床症状¹⁾

皮膚の紫斑(点状出血及び斑状出血)、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

(2) 検査所見¹⁻³⁾

- 末梢血液検査：血小板減少、末梢血塗抹標本で明らかな形態異常を認めない
- 骨髓検査：骨髓巨核球数正常または増加
血小板減少をきたす他の疾患が除外される

<赤芽球癆>

(1) 臨床症状^{5,6)}

貧血に伴う症状(全身倦怠感、動悸、めまい、顔面蒼白など)

(2) 臨床検査所見^{5,6)}

ヘモグロビン濃度低下、網赤血球の著減、骨髓赤芽球の著減

<溶血性貧血>

(1) 臨床症状⁴⁾

倦怠感、動悸、息切れ、めまい、頭痛、黄疸など

(2) 臨床検査所見⁴⁾

- 血液検査：ヘモグロビン濃度低下、網赤血球増加、血清間接ビリルビン値上昇、血清ハプトグロビン値低下
- 骨髓検査：骨髓赤芽球増加
- 尿検査：ヘモグロビン尿、尿中ウロビリニン体増加
- 広スペクトル抗血清による直接クームス試験陽性

<無顆粒球症>

(1) 臨床症状⁷⁾

発熱、悪寒、咽頭痛など
(無症候性の場合もある)

(2) 臨床検査所見⁷⁾

血液検査：白血球分画の顆粒球(桿状核好中球＋分葉核好中球)の著減

免疫性血小板減少性紫斑病について¹⁾

免疫性血小板減少性紫斑病は、免疫異常により血小板減少をきたす疾患です。

血小板減少をもたらす他の基礎疾患や薬剤が関連しない免疫性血小板減少症に対しては、特発性血小板減少性紫斑病という名称も使用されています。

参考文献

- 1) 難病情報センター「特発性血小板減少性紫斑病」最終更新日:平成27年1月1日
- 2) Kuwana M. et al.: *J Thromb Haemost.* 4: 1936, 2006
- 3) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班「ITP 治療の参照ガイド」作成委員会. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019改訂版. 臨床血液 60(8): 877, 2019
- 4) 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班. 自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド 令和4年度改訂版
- 5) 厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班. 赤芽球癆診療の参照ガイド 令和4年度改訂版
- 6) 難病情報センター「後天性赤芽球癆」最終更新日:平成27年7月1日
- 7) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)」:平成19年6月(令和4年2月改定)

対処法

- 臨床試験時に規定されていた以下の対処法（一部改変）を参考にしてください。

	本剤の処置	対処方法	フォローアップ
Grade 1	・休薬なし。	—	・検査値や症状の推移を注意深く観察する。
Grade 2	・休薬する ^{*1} 。	・血液内科専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：プレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	・検査値 ^{*2} や症状の推移を注意深く観察する。 ・臨床所見の回復が認められた場合、副腎皮質ホルモン剤の漸減を開始し、4週間以上かけて漸減する。必要に応じて日和見感染予防を行う。
Grade 3	・休薬する ^{*1} 。 ・再発性のGrade 3の場合には本剤の投与を中止する。	・血液内科専門医への相談を検討する。 ・副腎皮質ホルモン剤を投与する（初回用量：メチルプレドニゾロン125mgの静脈内投与又はプレドニゾロン換算1～2mg/kg）。	
Grade 4	・本剤の投与を中止する。 ただし、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫患者では、本剤を休薬する ^{*1} 。		

※1: 副腎皮質ホルモン剤による治療開始後12週以内に、Grade 1以下に回復しプレドニゾロン換算10mg/日以下まで減量できた場合には、本剤の投与再開を検討する。

※2: 赤芽球癆については、治療経過のフォローに網赤血球数を指標とする。

- 無顆粒球症では、一般的に、発熱している場合、迅速な広域スペクトラムの抗菌薬による感染症の治療が必要となります。また、発熱性好中球減少症が長期に継続することが予測される場合には、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用の検討が推奨されます^{1,2)}。

参考文献

- 1) 厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル「無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）」：平成19年6月（令和4年2月改定）
- 2) 日本臨床腫瘍学会．発熱性好中球減少症（FN）ガイドライン（改訂第2版），南江堂（2017）

参考：主な血液障害のGrade（CTCAE v4.0）

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血小板数減少	75,000/mm ³ 以上、基準値下限未満	50,000/mm ³ 以上、75,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 以上、50,000/mm ³ 未満	25,000/mm ³ 未満
溶血	検査で認められる溶血のみ（例：直接抗グロブリン試験；DAT；Coomb's；破碎赤血球；ハプトグロビン減少）	溶血があり、かつ $\geq 2\text{g/dL}$ のヘモグロビン低下	輸血または内科的治療を要する（例：副腎皮質ステロイド）	生命を脅かす；緊急処置を要する
貧血	ヘモグロビンが10.0g/dL以上、基準値下限未満	ヘモグロビンが8.0g/dL以上、10.0g/dL未満	ヘモグロビンが8.0g/dL未満；輸血を要する	
好中球減少	1,500/mm ³ 以上、基準値下限未満	1,000/mm ³ 以上、1,500/mm ³ 未満	500/mm ³ 以上、1,000/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満