

エプキンリ皮下注 4mg、同皮下注 48mg の適正使用のお願い

サイトカイン放出症候群について

2024年3月
ジェンマブ株式会社
アッヴィ合同会社

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。また、エプキンリ®皮下注 4mg、同皮下注 48mg の適正使用へのご協力に対して、心より感謝申し上げます。

2023年11月22日の本剤の販売開始後、2024年3月25日時点でサイトカイン放出症候群として報告された国内副作用報告が118例集積しており（推定使用患者数：449例）、うち8例はGrade 3(Grade 4の症例はなし)、転帰死亡の症例も2例報告されています。このため、改めて本剤によるサイトカイン放出症候群について注意喚起を行うことといたしました。

本剤の電子添文の「警告」欄において、投与時の入院管理、前投与薬の投与等の予防的措置及び異常が認められた場合の適切な処置について注意喚起しております。本剤使用時には引き続きこれらの内容にご留意いただきますようお願いいたします。

また、参考として、限られた情報ではありますが、転帰死亡症例の症例概要を掲載いたします。

エプキンリ皮下注 4mg、同皮下注 48mg 電子添文（抜粋）

1.2 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。

本剤の使用に際しましては、最新の電子添文および適正使用ガイドをご参照の上、適正使用にご留意いただくとともに、有害事象があらわれた場合には速やかにご報告をいただきますようお願い申し上げます。

【問い合わせ先】

平日（土日祝日・会社休業日を除く） 受付時間 9：00～17：30

ジェンマブ株式会社 くすり相談室

フリーダイヤル 0120-470-317

アッヴィ合同会社 くすり相談室

フリーダイヤル 0120-587-874

土日祝日（2024年4月6日～4月29日）受付時間 9：00～17：30

アッヴィ合同会社 くすり相談室

フリーダイヤル 0120-587-874

【転帰死亡症例の症例概要】

症例 1

患者		一回投与量	副作用 経過及び処置
性・年齢・ PS	使用理由 [合併症/既往症]		
女・70歳 代 ・PS3	DLBCL(脾辺縁 帯リンパ腫から 形質転換) [糖尿病、ベーチ ェット病、頸動 脈狭窄症、脾辺 縁リンパ腫に対 する脾臓摘出術]	初回 0.16mg 2回目 0.8mg 3回目 4mg (企図的過 少量投与)	<p>エプキンリ投与前：7ラインの治療歴</p> <p>リンパ腫病変：副鼻腔腫瘍、軟口蓋（顔面変形）、腹腔内および鎖骨窩リンパ節及び下顎病変</p> <p>初回投与日</p> <p>Day0：本剤 0.16mg 及びサイトカイン放出症候群（CRS）予防薬を投与（デキサメタゾン 16mg/日を4日間、ジフェンヒドラミン塩酸塩、<i>d</i>-クロロフェニラミンマレイン酸塩およびアセトアミノフェンをエプキンリ投与日に投与）</p> <p>Day2：発熱を認め、CRS と診断。本事象に対してトシリズマブを単回投与</p> <p>Day3：CRS 回復</p> <p>Day7：本剤中間用量 0.8 mg を投与</p> <p>Day8：発熱が認められ、CRS と診断。トシリズマブを単回投与。</p> <p>Day9：CRS 回復</p> <p>Day16：医師の判断により本剤 4 mg を投与（通常 48mg）。投与 12 時間後、酸素飽和度が 80%台に低下し、CRS が疑われた。酸素 1L を鼻カニューレより投与、トシリズマブを単回投与され、回復。</p> <p>Day17：右大腿部痛（自発痛）が発現し、鎮痛剤を投与された。発熱や SpO2 は改善、血圧低下なし。メロベネム水和物 3 g x 3/日の投与を開始され、トシリズマブ 1 日 2 回 12 時間ごとの投与を継続された。</p> <p>Day18：臨床検査で RBC $347 \times 10^4 / \mu\text{L}$, WBC $500 / \mu\text{L}$, Plt $1.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$, CK 増加 (2,849U/L)、フェリチン増加 (2,120ng/mL)及び腎機能障害 (CRE 0.9mg/dL, eGFR 46.6mL/min/1.73m²)が認められ、血球貪食症候群 (HPS) やそこから骨髓壊死のような可能性も報告医は検討した。酸素化及び呼吸数の低下から突然心肺停止となり、患</p>

			者は死亡した。患者は DNAR (Do Not Attempt Resuscitation) を希望しており、また剖検は実施されなかった。
併用薬：ポノプラザンフマル酸塩、ロスバスタチンカルシウム、アシクロビル、エチゾラム、ゾルピデム酒石酸塩、アセトアミノフェン、ピラスチン、インスリン グラルギン			

症例 2

患者		一回投与量	副作用 経過及び処置
性・年齢 ・PS	使用理由 [合併症/既往症]		
男・70歳 代 ・PS3	DLBCL stage 4 (骨髄浸潤あり) (濾胞性リンパ腫 Grade3A から形質転換) [尋常性乾癬、糖尿病、高血圧、慢性腎不全/小児喘息、心筋梗塞、尿路結石]	初回 0.16mg 2回目 0.8mg	<p>治療歴 R-CHOP、BR、R2 および Pola-BR</p> <p>エプキンリ投与前：15年ほど前より濾胞性リンパ腫に対し治療開始。</p> <p>エプキンリ投与約半年前：再度再発が確認された。腫瘍量が少ないと判断されたため、そのまま経過観察となった。</p> <p>Day-14：患者は腹部膨満のため前医を受診。患者は食事が摂取できず、全身リンパ節腫脹、異常リンパ球の増加（末梢血中で WBC 16000/μL、異常リンパ球 14%）および LDH の上昇（1300 台）を認めた。</p> <p>Day-6：転院。後腹膜腫瘍に対して生検。本剤投与の前治療としてプレドニゾロン 100 mg/日投与を開始し 10 日間継続された。</p> <p>Day-5：腫瘍崩壊症候群（TLS）による急性腎不全を認め、ICU に入室。持続的血液濾過透析法（CHDF）を施行。</p> <p>Day-4：透析による血液検査結果の改善により TLS の転帰は軽快とされた。</p> <p>Day-3：血液透析（HD）へ変更されたが、透析効果が不十分と判断された。腹部膨満の精査のため胸腹部 CT を撮影も重大な所見や血腫の存在も認めなかった。</p> <p>Day-1：CHDF を再開（死亡時まで継続）</p> <p>初回投与日</p> <p>Day0：本剤 0.16mg 投与（プレドニゾロン 100mg/日が本剤投与 6 日前から本剤投与 3 日後まで継続投</p>

			<p>与、<i>d</i>-クロルフェニラミンマレイン酸塩およびアセトアミノフェンを本剤投与日に投与)</p> <p>Day1：胸水の影響で酸素投与が開始された（Day10まで。CTにて肺炎は認めなかった。）</p> <p>Day3：皮下血腫を認めCT撮影。腹壁血腫と腹膜（滲出性）血腫を認めた。血腫は生検による医原性であり、出血量は不明もかなりの量であったとされている。血腫の出血源に対し塞栓術が施行され（日付不明）持続的な出血の可能性は否定された。投与3日前のCTと比べ胸水の増加を認め、理由については腎機能の悪化と血液透析の効果不十分によりうっ血の状態によるとされている。</p> <p>Day4：血圧維持のためノルアドレナリン開始</p> <p>Day7：本剤中間用量 0.8 mg 投与。CRS 予防投与としてプレドニゾン 100mg/日を本剤投与当日と翌日に投与、<i>d</i>-クロルフェニラミンマレイン酸塩およびアセトアミノフェンを本剤投与日に投与。</p> <p>Day8：発熱及び低血圧があり（39度とノルアドレナリン使用のため血圧 102/71）、CRS の治療としてトシリズマブ 400mg とデキサメタゾン 9.9mg×2回が投与された</p> <p>Day9：デキサメタゾン 9.9mg×3回が投与され、ノルアドレナリン投与量を減量することができたためCRS が改善したと考えられた。体温は 37.4 度</p> <p>Day10：体温は 36.4 度。デキサメタゾン 9.9 mg×1回を投与。トシリズマブ 400mg が投与された。再度血圧低下を認め、ノルアドレナリン量が増量された。血液培養検査は陰性。末梢血液像やLDH値に変化がないため、腫瘍ではなく、CRSの悪化と判断された。メチルプレドニゾン 1gに増量され、ノルアドレナリンも増量したが患者は血圧を維持できず呼吸状態も悪化し患者は死亡した。患者はDNAR (Do Not Attempt Resuscitation)であり、挿管はされなかった。</p>
--	--	--	---

併用薬：アシクロビル、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、エトレチナート、フェブキシソスタット、ランソプラゾール、一硝酸イソソルビド、カルベジロール、ロスバスタチンカルシウム、フロセミド、レボチロキシナトリウム、アゾセミド、塩化カリウム、ルビプロストン、センノシド、ヘパリンナトリウム、インスリン、インスリン グラルギン、リナグリプチン、クロピドグレル