

DRUG

INFORMATION

2002 No. 37

岐阜大学医学部附属病院薬剤部
医薬品情報管理室（内線2834）

平成14年12月27日発行

目 次

1. イレッサ錠安全性問題検討会の検討結果について 1
2. ラジカット注 30mg 投与中又は投与後の急性腎不全,
播種性血管内凝固症候群 (DIC) 及び心疾患について 5

※ Drug Information は医学部ホームページの下記アドレスにて提供しています。
<http://www1.med.gifu-u.ac.jp/drug-info/index.htm>

ゲフィチニブ安全性問題検討会より

2002 年 12 月 26 日

抗悪性腫瘍剤/上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤

イレッサ錠250

IRESSA[®] Tablets 250 (一般名:ゲフィチニブ) 劇薬/指定医薬品/要指示医薬品^{※1}

薬価基準収載

注) 注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

アストラゼネカ株式会社

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

12 月 25 日、厚生労働省のゲフィチニブ安全性問題検討会において、12 月 13 日時点の 358 例の当該副作用報告症例(114 例の死亡例を含む)が検討され、今後より一層安全に使用して頂くための対応策としての検討結果が得られました。

当社は昨日開催された検討会の結果を受け、患者さんをより厳重な管理のもとにおき、本剤の安全な使用を促進するという点から、この対応策を可能な限り速やかに実行する所存でございます。

なお、添付文書改訂の内容や、今回の検討に対する弊社の対応につきましては、追ってご連絡をさせていただきます。

問い合わせ先 0120-119-703

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
〒531-0076 大阪市北区大淀中 1 丁目 1 番 88 号

平成 14 年 12 月 25 日

(照会先)
医薬局安全対策課
池田 (内線 2755)
稲生 (内線 2757)

ゲフィチニブ安全性問題検討会における検討の結果について

本日、開催された標記会議における検討結果について、別紙のとおり、お知らせします。

今後の対応

本検討会としては、ゲフィチニブについて、これまで「緊急安全性情報」の発出(10 月 15 日)等により安全確保がなされてきたところであるが、今後より一層安全に使用するための方策として、以下を実施する必要がある。

1 インフォームド・コンセントや情報提供の徹底

- ・ 本剤による治療を開始するにあたり、患者に本剤の有効性・安全性、息切れ等の副作用の初期症状、非小細胞肺癌の治療法、致命的となる症例があること等について十分に説明し、同意を得た上で投与すること。
- ・ 企業による医療機関への有効性および安全性等の適正使用に資する情報提供を徹底すること。
- ・ 企業による副作用情報の収集に対して医療関係者は協力すること。

2 より適切な管理の下での使用の徹底

- ・ 肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するとともに、投与に際して緊急時に十分に措置できる医療機関で行うこと。
- ・ 間質性肺炎が投与初期に発生し、致死的な転帰をたどる例が多いため、少なくとも投与開始後 4 週間は入院またはそれに準ずる管理の下で、間質性肺炎等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

- 3 間質性肺炎、肺線維症、またはこれらの疾患の既往歴のある患者への使用を慎重投与に設定
 - ・ 間質性肺炎が増悪し、致死的となる症例があるため、急性肺障害及び間質性肺炎、肺線維症、またはこれらの疾患の既往歴のある患者を慎重投与とする。
- 4 「服用者向け情報提供資料」の作成等
 - ・ 間質性肺炎等発生時の処置が手遅れとならないよう、「服用者向け情報提供資料」を適正に作成し、副作用発現数や死亡例について具体的に記載するなど、患者・家族等に受診を促すよう直接の注意喚起を徹底すること。
- 5 企業による市販後安全対策の強化
 - ・ 承認条件として附された間質性肺炎等の科学的究明等の試験研究を早急に実施するとともに、その原因究明のための専門家による検討会等を設置し、それらの検討結果について逐次報告すること。
 - ・ 企業における重篤な副作用情報の収集や医療機関等への情報提供等の実施方法について再検討するとともに、間質性肺炎・急性肺障害の発現危険因子、およびハイリスクの患者背景等を明らかにするためのプロスペクティブな調査・分析を行うこと等により、本剤の適正使用を推進すること。

ラジカット注 30mg 安全性情報

2002年12月

製造発売元 三菱ウェルファーマ株式会社

ラジカット注 30mg (エダラボン) 投与中又は投与後の急性腎不全、播種性血管内凝固症候群(DIC)、及び心疾患について

ラジカット注 30mg 投与との関連性が否定できない急性腎不全等の重篤な腎機能障害の症例が 29 例集積されたことをふまえ、平成 14 年 10 月「緊急安全性情報」にて注意喚起してまいりました。その後、報告された重篤な腎機能障害の症例 38 例を含めた累計 67 例（平成 14 年 12 月 25 日現在）について改めて分析した結果、特に投与初期に急性腎不全がみられていること、また、前回、腎機能障害により致命的な経過をたどる例が多いとして、特に注意喚起をした 80 歳以上のみならず、70 歳代を含む高齢者全般について注意が必要と考えられたことから、「使用上の注意」を改訂し、さらに注意喚起を図ることといたしました。

また、これまでに本剤投与との関連性が否定できない播種性血管内凝固症候群 (DIC) の症例 (疑い例含む) が 12 例、心疾患の症例が 11 例報告されたことから、「重大な副作用」及び「慎重投与」の項を改訂しました。

本剤のご使用にあたっては、特に下記の点に十分ご注意くださいようお願い申し上げます。

また、本剤投与中又は投与後に急性腎不全等の重篤な腎機能障害、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、又は心疾患の悪化があらわれた場合には、直ちに弊社医薬情報担当者にご連絡ください。

1. 本剤投与中は腎機能検査を頻回に実施し、投与後も継続して十分な観察を行うこと。

特に投与初期に急性腎不全がみられていることから、本剤の投与にあたっては、腎機能検査を頻回に実施し、投与後も継続して十分な観察を行ってください。腎機能低下所見や乏尿等の症状を認めた場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

2. 高齢者には慎重に投与すること。

「急性腎不全等の重篤な腎機能障害」を来した症例のうち、80 歳以上のみならず「70 歳代の患者」においても致命的な経過をたどる例が報告されていますので、「高齢者」には慎重に投与してください。

3. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。

本剤の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

4. 心疾患のある患者では、心疾患が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

心疾患のある患者では、腎機能障害の発現のみならず、心疾患が悪化する症例が報告されていますので、慎重に投与してください。

1. 急性腎不全等の重篤な腎機能障害発現症例について

(1) 入手情報の概要

- ・腎機能障害・肝機能障害・心疾患の合併症をもつ患者は43例です。
- ・死亡症例29例のうち、17例が腎機能障害・肝機能障害・心疾患を合併しています。また、70歳以上の死亡が27例です。これまで「80歳以上の患者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されている」旨を注意喚起してきましたが、「70歳代の患者」においても致命的な経過をたどる例が報告されています。
- ・全67例のうち、発現までの日数の明らかな61例中38例（62%）が投与後7日以内に急性腎不全（腎機能障害含む）を発症しており、また死亡症例についても、7日以内の発現が約半数となっています。

(2) 性別及び合併症の有無

<全症例>

	計	死亡	性別		合併症*	
			男	女	有	無
40代	1	—	1	—	1	—
50代	5	2	4	1	4	1
60代	9	—	7	2	6	3
70代	22	10	15	7	16	6
80代	26	14	7	19	13	13
90代	4	3	3	1	3	1
計	67	29	37	30	43	24

<死亡29例>

	計	性別		合併症*	
		男	女	有	無
40代	—	—	—	—	—
50代	2	2	—	1	1
60代	—	—	—	—	—
70代	10	7	3	6	4
80代	14	3	11	8	6
90代	3	2	1	2	1
計	29	14	15	17	12

*合併症は腎機能障害・肝機能障害・心疾患のいずれかを合併する患者です。

(3) 本剤投与から副作用発現までの日数

<全症例>

発現日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
症例数	6	5	6	9	5	5	2	1	5	3	2	1		1
小計	38							13						

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	不明	合計
2	3	1		1				1		1		1	6	67
7							3							67

<死亡29例>

発現日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
症例数	1	1	3	3	2	3	2		2	2		1		
小計	15							5						

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	不明	合計
2	2			1						1		1	2	29
5							2							29

2. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) 症例概要

No	患 者		1日投与量 投与期間 発現日	副 作 用									
	性・ 年齢	使用理由 [合併症]		経 過 及 び 処 置									
1	女・ 70代	脳梗塞 [糖尿病性 腎症]	60mg 5日間 6日目	DIC, 薬剤性肝炎									
				投与開始日 : 脳梗塞に対して本剤投与開始。 投与3日目 : 薬剤性肝炎発現。 投与5日目(中止日) : 本剤投与中止。 中止1日後 : DIC発現。 中止7日後 : 死亡。(死因: DIC, 剖検: なし)									
					投与開始日	投与3日目	投与5日目 (中止日)	中止1日後	中止4日後	中止6日後			
				血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	16.9	15.0	11.8	7.6	2.8	9.8			
				フィブリノゲン (mg/dL)	—	—	—	58	46	—			
				FDP (μg/mL)	—	—	—	60.8	44.9	—			
				PT (Sec.)	—	—	—	20.7	21.0	—			
				AST (GOT) (IU/L)	27	68	388	938	487	273			
				ALT (GPT) (IU/L)	16	53	332	705	622	455			
				γ-GTP (IU/L)	75	—	85	62	66	—			
				Al-P (IU/L)	201	242	246	249	224	—			
				LDH (IU/L)	366	516	1,328	2,750	1,158	882			
				総ビリルビン (mg/dL)	1.0	2.4	5.2	5.1	6.3	7.5			
				BUN (mg/dL)	74	78	91	98	102	105			
				血清クレアチニン (mg/dL)	2.10	2.01	2.48	2.48	2.56	2.42			
				血清ナトリウム (mEq/L)	138	134	134	136	137	129			
				血清カリウム (mEq/L)	4.0	4.8	5.2	5.1	4.8	5.2			
併用薬			濃グリセリン・果糖										
2	女・ 90代	脳塞栓 [心房細動, 貧血, 糖尿病, 高血圧]	60mg 15日間 15日目	DIC, 肝機能障害, 黄疸, 血小板減少									
				投与開始日 : 脳塞栓に対して本剤投与開始。 投与15日目 : 血小板減少, DIC, 肝機能障害, 黄疸が発現。 本剤投与終了。 メシル酸ガベキサート, メナテトレノン投与開始。腹部エコー正常。 終了1日後 : 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ, グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤 投与開始。 終了9日後 : 軽快。									
					投与開始日	投与15日目 (終了日)	終了1日後	終了2日後	終了3日後	終了6日後	終了9日後		
				血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	31.4	3.6 5.7	5.3	6.8	6.5	12.1	12.5		
				フィブリノゲン (mg/dL)	447.8	60.8	55.1	63.9	99.9	233.7	342.2		
				FDP (μg/mL)	—	—	54.7	43.2	43.2	26.3	14.5		
				PT (Sec.)	11.9	18.0	17.6	17.0	13.5	11.3	12.9		
				AST (GOT) (IU/L)	15	78	88	—	34	26	19		
				ALT (GPT) (IU/L)	17	125	138	—	100	58	30		
				γ-GTP (IU/L)	—	—	174	—	142	94	63		
				Al-P (IU/L)	477	842	1,155	—	1,041	731	493		
				LDH (IU/L)	225	593	523	—	393	527	363		
				総ビリルビン(mg/dL)	0.48	2.89	3.47	—	2.12	1.79	1.38		
				併用薬			ヒトインスリン (遺伝子組換え), コンドロイチン硫酸・鉄コロイド						

3. 心疾患症例概要

患 者		1 日投与量	副 作 用
性・ 年齢	使用理由 [合併症]	投与期間 発現日	経 過 及 び 処 置
男・ 70 代	左脳血栓症 (既往歴: 急性心筋 梗塞, 冠 動脈バイ パス術)	60mg 4 日間 3 日目	うっ血性心不全
			投与開始日 : 左脳血栓症にて入院。本剤投与開始。 投与 2 日目 : 右麻痺やや増強。 投与 3 日目 : 尿量減少傾向あり。21時に呼吸状態悪化。胸部 X 線では CTR 拡大。 うっ血性心不全像あり。経口挿管を行い, 人工呼吸器装着。 投与 4 日後 : VT (心室頻拍) → VF (心室細動) → 心停止となり, CPR (心肺蘇生法) を行うも (中止日) 回復せず。 死亡。(死因: 急性心不全)
併用薬		アスピリン, 硝酸イソソルビド, フロセミド, メチルジゴキシン, 塩酸チクロピジン, 塩酸ラニチジン, アロプリノール, デキストラン 40・ブドウ糖, アルガトロバン, ドロキシドパ, バルプロ酸ナトリウム	

■ 使用上の注意（下線部追加改訂箇所）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重篤な腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者〔腎機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (2) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (3) 心疾患のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。また、腎機能障害があらわれるおそれがある。〕
- (4) 高齢者〔致命的な経過をたどる例が多く報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

急性腎不全又は腎機能障害の増悪があらわれ、致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は頻回に腎機能検査を実施し、また投与後も継続して十分な観察を行い、腎機能低下所見や乏尿等の症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。とくに高齢者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。

3. 副作用

総症例数569例中26例（4.57％）30件の副作用が報告されている。主な副作用は肝機能障害16件（2.81％）、発疹4件（0.70％）等であった。また、臨床検査値の異常変動は569例中122例（21.4％）に認められ、主なものはAST（GOT）上昇7.71％（43/558）、ALT（GPT）上昇8.23％（46/559）等の肝機能検査値異常であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- 1) 急性腎不全（頻度不明）：急性腎不全があらわれることがあるので、頻回に腎機能検査を実施し観察を十分に行い、腎機能低下所見や乏尿等の症状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。
- 2) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDHの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常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。
- 3) 血小板減少（頻度不明）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。
- 4) 播種性血管内凝固症候群（DIC）（頻度不明）：播種性血管内凝固症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。播種性血管内凝固症候群を疑う血液所見や症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5％以上	0.1～5％未満	頻度不明
過敏症 ^(注)			発疹、発赤、腫脹、 膨疹、痒痒感	
血液			赤血球減少、白血球 増多、白血球減少、 ヘマトクリット値 減少、ヘモグロビン 減少、血小板増加、 血小板減少	

注射部位		注射部発疹、注射 部発赤腫脹	
肝臓	AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、 LDH上昇、Al-P 上昇、γ-GTP上昇	総ビリルビン値上 昇、ウロビリノー ゲン陽性、ビリル ビン尿	
腎臓		BUN上昇、血清尿 酸上昇、血清尿酸 低下、蛋白尿、血尿	クレアチニ ン上昇
消化器		嘔気	
その他		発熱、熱感、血圧上 昇、血清コレステ ロール上昇、血清コ レステロール低下、 トリグリセリド上 昇、血清総蛋白減少、 CK(CPK)上昇、 CK(CPK)低下、血 清カリウム低下、血 清カルシウム低下	

注)このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用があらわれた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。とくに高齢者においては、致命的な経過をたどる例が多く報告されているので注意すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

7. 適用上の注意

- (1) アンプルカット時：

本剤の容器はワンポイントカットアンプルを使用しているので、丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるためエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (2) 調製時：
 - 1) 本剤は原則として生理食塩液で希釈すること。〔各種糖を含む輸液と混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。〕
 - 2) 高カロリー輸液、アミノ酸製剤との混合又は同一経路からの点滴はしないこと。〔混合すると、その後エダラボンの濃度低下を来すことがある。〕
 - 3) 抗痙攣薬の注射液（ジアゼパム、フェニトインナトリウム等）と混合しないこと。〔白濁することがある。〕
 - 4) カンレノ酸カリウムと混合しないこと。〔白濁することがある。〕

8. その他の注意

- (1) 本剤投与中あるいは投与後に、脳塞栓の再発又は脳内出血が認められたとの報告がある。
- (2) 24時間持続静注によるイヌ28日間投与毒性試験において、60mg/kg/日以上用量で、四肢動作の限定、歩行異常等の症状及び病理組織検査における末梢神経及び脊髄（背索）の神経線維変性が観察されたとの報告がある。

製造発売元

三菱ウェルファーマ株式会社

大阪市中央区平野町2-6-9

02E-2

2002年12月