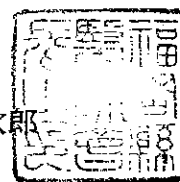


福岡医発第1289号(総)F
平成14年10月16日



各 医 師 会 長 殿

福岡県医師会
会長 関 原 敬次郎



ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎についての「緊急安全性情報」の
発出について及びリパピリン併用療法による脳出血について

標記の件につきまして、日本医師会より別添のとおりまいりましたので取り急
ぎご連絡いたします。

つきましては、貴会におかれましても本件に関しご了解いただきますとともに、
会員へご周知くださいますようお願い申し上げます。

(地I129F)

平成14年10月15日

都道府県医師会

担 当 理 事 殿

日本医師会常任理事

菅 谷 忍

ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎についての「緊急安全性情報」の発出について及びリパピリン併用療法による脳出血について

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、ゲフィチニブ（イレッサ錠250）による間質性肺炎を含む肺障害が合計26例（うち死亡例13例）報告されていることから、厚生労働省では、アストラゼネカ株式会社に対して、間質性肺炎について警告に記載するとともに使用錠の注意を改訂し、また「緊急安全性情報」を医療機関に配布して改めて医療関係者の注意を喚起するよう指示しました。

また、これとは別に、リパピリン併用療法による脳出血につきまして、インターフェロン α -2bとの併用療法中における脳出血等に関する企業報告を受け、厚生労働省では、同製品の輸入販売元であるシェリング・プラウ株式会社に対し、市販後安全対策として実施する適正使用情報の提供の徹底を指示するとともに、日本製薬団体連合会に対し、市販後の医療関係者に対する適正使用情報の提供の徹底と副作用情報の収集等に遺漏無きよう参加企業に周知を図るよう通知がなされました。

つきましては、取り急ぎファクシミリにて情報提供いたしますので、貴会におかれましても本件についてご了解いただきますとともに、貴会会員への周知方につきご高配賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

平成14年10月15日

(照会先)

医薬局安全対策課

池田 2755、稲生 2750

～ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎についての
「緊急安全性情報」の発出について～

1. 製品概要

一般名：ゲフィチニブ

販売名：イレッサ錠 250（平成14年7月5日承認、同月16日販売開始）

企業名：アストラゼネカ株式会社

販売実績：約26億円（平成14年9月末）

推定使用患者数：約7,000人

2. 経緯

- (1) ゲフィチニブは、手術不能又は再発非小細胞肺癌に使用されている抗悪性腫瘍剤である。海外での承認事例はなく、我が国で初めて承認された医薬品である。
- (2) 間質性肺炎の発現については、既に治験段階から報告があり、これを踏まえ販売開始時より使用上の注意の重大な副作用の項に「間質性肺炎」を記載して、医療関係者の注意を喚起しているところである。
- (3) しかしながら、アストラゼネカ株式会社より、本年7月16日の販売開始以来22例（うち死亡11例）の間質性肺炎を含む肺障害が、また、医療機関から本年10月、同様の報告が4例（うち死亡2例）厚生労働省に報告された。これらの症例には投与開始後早期に症状が発現し、急速に進行する症例がみられている。

このことから、今般、間質性肺炎について警告に記載するとともに、使用上の注意を改訂し、また「緊急安全性情報」を医療機関へ配布して、本副作用について改めて医療関係者の注意を喚起するよう、アストラゼネカ株式会社に指示したところである。

3. 対応（使用上の注意の改訂）

（1）厚生労働省

アストラゼネカ株式会社に対し、使用上の注意（警告欄も含む）の改訂、「緊急安全性情報」の作成及び医療機関等への配布を指示した。

（2）アストラゼネカ株式会社

①「緊急安全性情報」を配布し、以下の使用上の注意の改訂内容を医療機関等に対して、速やかに伝達する。

②使用上の注意の改訂内容

ア）本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行う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。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること。（「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照）（「警告」に追加）

イ）急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（ A-aDO_2 ）、肺拡散能力（ DLco ）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」に追加）

ウ）本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に説明するとともに臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。（「重要な基本的注意」に追加）

エ）急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行う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。（「重大な副作用」に急性肺障害を追加）

【参考：本件に係る製薬企業の照会先】

アストラゼネカ株式会社 広報部

電話：06-6453-8011（担当：村本、児玉）

重要

平成 14 年 10 月

No 02-03

緊急安全性情報

イレッサ®錠 250（ゲフィチニブ）による 急性肺障害、間質性肺炎について

本年 7 月 16 日の発売以降 10 月 11 日まで（推定使用患者数およそ 7000 人以上）に本剤との関連性を否定できない間質性肺炎を含む肺障害が 22 例（うち本剤との関連性を否定できない死亡例が 11 例）報告されています。これらの症例の中には服薬開始後早期（7 日未満：5 例、7 日～14 日：7 例）に症状が発現し、急速に進行する症例がみられました。間質性肺炎につきましては、治療段階でも本剤との因果関係を否定できない症例が報告されていることから、既に「使用上の注意；重大な副作用の項」欄に記載し、本副作用について注意を喚起しておりましたが、この度あらためて警告欄等に記載し注意喚起を行うことと致しました。

本剤の使用にあたっては、下記の点に十分ご注意ください。また、本剤によると思われる急性肺障害、間質性肺炎の発現が疑われた場合には、弊社医薬情報担当者にご連絡ください。

1. 本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部 X 線検査等を行う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。
2. 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部 X 線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（ A-aDO_2 ）、肺拡散能力（ DLco ）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
3. 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。

警告欄を新設し、使用上の注意を内面の通り改訂いたしましたので併せてご連絡致します。

お問い合わせ先：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

（電話：06-6453-7449）

「警告」及び「使用上の注意」

「警告」及び「使用上の注意」を下記の通り改訂いたしました。なお、改訂理由は市販後の急性肺障害、間質性肺炎の症例報告に基づくものです。

[下線部：改訂箇所]

【警告】

本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行う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。なお、患者に対し副作用の発現について十分説明すること。（「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照）

【使用上の注意】

2. 重要な基本的注意

- (1) 急性肺障害、間質性肺炎等の重篤な副作用が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸状態、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、定期的に胸部X線検査を行うこと。また、必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行い、急性肺障害、間質性肺炎等が疑われた場合には、直ちに本剤による治療を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤を投与するにあたっては、本剤の副作用について患者に十分に説明するとともに、臨床症状（息切れ、呼吸困難、咳および発熱等の有無）を十分に観察し、これらが発現した場合には、速やかに医療機関を受診するように患者を指導すること。
- (3) AST (GOT)、ALT (GPT) 等の肝機能検査値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状態に応じて肝機能検査を実施することが望ましい。また、重度の肝機能検査値変動がみられた場合には投与の中止を考慮すること。
- (4) 下痢及び皮膚の副作用があらわれた場合には、患者の状態に応じて休薬あるいは対症療法を施すなど適切な処置を行うこと。
- (5) 無酸症など著しい低胃酸状態が持続する状態では、本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。（「相互作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」の項参照）
- (6) 臨床試験において無力症が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意するよう指導すること。
- (7) 非臨床試験において本剤によるQT延長の可能性が示唆されていることから、必要に応じて心電図検査を実施すること。（「その他の注意」の項（1）参照）

4. 副作用

(1) 重大な副作用

1) 急性肺障害、間質性肺炎（頻度不明^{注1)}）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行う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。

2) 重度の下痢（1%未満）、脱水を伴う下痢（1～10%未満）：重度の下痢又は脱水を伴う下痢があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。

3) 中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑（頻度不明^{注1)}）：中毒性表皮壊死融解症及び多形紅斑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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 肝機能障害（1～10%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は1～2ヵ月に1回、あるいは患者の状況に応じて肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、重度の肝機能検査値変動が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項（3）参照）

注 1) 第Ⅱ相国際共同臨床試験及び米国第Ⅱ相臨床試験（いずれも本剤 250mg/日投与群）以外でのみ認められた副作用は頻度不明とした。

（改訂箇所のみ掲載しております。）

緊急安全性情報

No.	患者	経過及び処置
1	性・年齢 男・66歳 使用理由 (合併症) 非小細胞肺癌 (脳転移) 投与量 250mg/日 7日間 投与開始 約19週前 約18週前 約17週前 約8週前 約7週前 約6週前 投与開始日 7日目 8日目 (中止日) 中止翌日 中止6日後	左脳腫瘍にて他院受診。頭部CTで脳転移を認めた。肺X線像及びCTにて肺癌が疑われた。検査にて脳転移検出。治療目的で入院。左下葉原発の肺癌で両脚に散在性に転移を認めた。 脳転移部にγナイフ施行、入院。 両肺よりラ音聴取。LDH正常。KL-6: 2510U/mL。 血液ガス: O₂ 1L投与下で Sat. 95% (room air) バクリタキセル+カルボプラチン治療を2コース実施。28%縮小。 ビノレリン治療を開始したが血管炎のため1回で中止。 左胸水に対しドレーン挿入。その4日後、ビシバニール胸腔内投与。 ドセタキセル (weekly) 投与開始。 本剤の投与を開始。 KL-6: 4280U/mL。血液ガス Sat. 80-90台。FiO₂ 100%吸入下で Sat. 90%。 夜より咳嗽出現。 呼吸音出現し、本剤投与中止。PaO₂の低下と胸部X線、調状影の念発な増加を認め、肺炎、間質性肺炎、急性リンパ管炎等を考え、ピバネム、酸素投与、メチルプレドニゾン1000mgのバルス療法開始。 O₂ 100%とするも効果乏しく。呼吸器改善のため強固モルヒネ投与。 死亡。
	既往歴	なし
	併用薬	ランソプラゾール、酸化マグネシウム、トリアゾラム、エチゾラム
2	性・年齢 男・67歳 使用理由 (合併症) 非小細胞肺癌 (脳転移) (多発性筋炎) (アルコール性肝硬変) (肺アスペルギルス症) 投与量 250mg/日 8日間 投与開始 約4年前 約3年半前 約3ヶ月半前 5日前 前日 投与開始日 3日目頃 5日目 7日目 8日目 (中止日) 中止翌日 中止3日後 中止4日後	肺癌(adeno alveolar cell type)と診断。 右下葉切除術施行。 約3ヶ月間にわたり化学療法(塩酸ゲマシタシン 800mg/m²、ドセタキセル 50mg/m²)4コース施行。 38℃台の発熱発現。γ-GT 700mg/日点滴静注開始。 CRP: 9.72。PaO₂: 80torr(N/C:1.5L)。 解熱傾向にあり。CRP: 7.8。 本剤の投与を開始。 両下肢と背部に円板状の直径5cm×5cm程度の皮疹出現。 CRP: 9.5。PaO₂: 72torr(N/C:1.5L)。グリブ 600mg/日点滴静注併用開始。 CRP: 6.7。PaO₂: 66torr(N/C:1.5L)。 38℃の発熱発現。PaO₂: 108torr(N/C: 5L)。CRP: 8.73。 胸部X線にて左中野に硬変像出現。血中Asp-M 抗体(+)であり、真菌感染に対しトリコラール 200mg/日投与を再開。γ-GT 700mg/日の投与は硫酸ナトリウムに変更。タワより酸素化悪化。トリコラール 10Lにて SpO₂: 90-94%。 胸部X線にて左全肺野に淡いすりガラス影が出現。 胸部CTにて左全肺野に非区域性の淡いすりガラス影が出現。 薬剤性間質性肺炎を疑い、トリコラール 2g/日4回開始。真菌に対してはトリコラールの投与を中止し、フルカン 150mg/日より点滴静注開始。本剤の投与を中止。 フルカン 150mg/日にて SpO₂: 88%。患者の苦痛が強く、塩酸モルヒネ、ロキソニンによる鎮静開始。 死亡。
	既往歴	7年-8年(焼酎1台) 喫煙歴(20本×40年) 高血圧
	併用薬	センノシド、エチゾラム、アロプリノール、メコバロミン、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ファモチジン、エスタゾラム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、フドスチン、塩酸タムロシン、アルファカルシドール、エバステン、リン酸コデイン

平成14年10月15日

(照会先)
医薬局安全対策課
稲生 2750、岸 2758
池田 2755

リバビリン併用療法による脳出血について

1. 製品概要

一般名: リバビリン

販売名: レベトールカプセル (平成13年11月承認、同年12月販売開始)

企業名: シェリング・プラウ株式会社

販売実績: 約100億円 (平成13年12月～平成14年9月)

推定使用患者数: 約29,000人

2. 経緯

- (1) 本剤の販売開始以降、インターフェロン α -2bとの併用療法中に死亡例を含む脳出血を発現したとする4例の症例 (うち転帰死亡2例) 及び硬膜下血腫1例 (転帰死亡) が報告されたことから、ハイリスクと思われる高血圧症、糖尿病の患者に投与する際に注意する等の使用上の注意の改訂指示を本年9月10日付で通知し、併用療法における脳出血について、より一層の注意喚起を行った。
- (2) しかしながら、これ以降新たに11例の脳出血等に関する企業報告があり、うち9例は9月10日に注意喚起を行う以前に発現した症例であったことから、輸入販売元であるシェリング・プラウ株式会社の市販後安全対策の体制、すなわち本剤の適正使用情報の提供及び副作用情報の収集等が不適切であった蓋然性が高いと考えられる。

3. 対応

シェリング・プラウ株式会社に対し、再度、市販後安全対策として実施する適正使用情報の提供の徹底を指示するとともに、日本製薬団体連合会に対し、市販後の医療関係者に対する適正使用情報の提供の徹底と副作用情報の収集等に遺漏無きよう傘下企業に周知を図るよう通知する。