

イレッサ®適正使用 のために

イレッサ®処方の際、
イレッサ®が有するエビデンスを
ご確認ください。

イレッサ®錠250

AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

IR024イ
2003年1月作成

【警告】

イレッサ®による治療を開始するにあたり、患者さんにイレッサ®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してください。

イレッサ®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、適切な処置を行ってください。

また、急性肺障害や間質性肺炎がイレッサ®の投与初期に発生し、致命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ってください。

イレッサ®は、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、投与に際しては緊急時に十分に措置できる医療機関で行ってください。

イレッサ®の効能・効果 「手術不能又は再発非小細胞肺癌^{a)}」

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

a): 術後補助療法における適応および他の癌に対する適応は認められておりません。

■イレッサ®が有するエビデンス

2003.1 現在

非小細胞肺癌に対する化学療法		イレッサ®の有効性及び安全性
初回治療 (1stライン)	単独投与	有効性は確立していない。
	化学療法との併用	第Ⅱ相臨床試験 ¹⁾ にて検討。併用により追加効果(生存率、裏効率、QOL等)はみられなかった(予期せぬ毒性の発現はみられていない)。
	放射線療法との併用	有効性及び安全性は確立していない。
既治療 (2nd, 3rdライン以降)	単独投与	第Ⅱ相臨床試験 ²⁾ において、臨床的有用性が示されている。
	化学療法との併用	2ndライン以降の併用療法における有効性及び安全性は確立されていない。第Ⅱ相臨床試験 ¹⁾ にて、化学療法剤 ³⁾ との併用時、予期せぬ毒性の発現はみられていない。
	放射線療法との併用	有効性及び安全性は確立していない。
高齢者		第Ⅱ相臨床試験 ²⁾ において、65歳以上と65歳未満で血漿中濃度および副作用発現率ならびにその程度に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
Performance Status (PS)	PS 0-2	第Ⅱ相臨床試験 ²⁾ (既治療における単独投与)のみで、臨床的有用性が示されている。
	PS 3, 4	有効性及び安全性は確立していない。

- 1): 第Ⅱ相臨床試験(INTACT1: シスプラチン+ゲムシタピン±イレッサ®, INTACT2: カルボプラチン+パクリタキセル±イレッサ®)
- 2): 第Ⅱ相国際共同臨床試験(IDEAL1: 2nd・3rdライン)および米国第Ⅱ相臨床試験(IDEAL2: 3rdライン以降)
- 3): シスプラチン+ゲムシタピン、カルボプラチン+パクリタキセル

イレッサ®の用法・用量、警告、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等につきましては、添付文書をご参照ください。



ゲフィチニブ（イレッサ[®]錠 250）の急性肺障害・間質性肺炎に関する 専門家委員会中間報告サマリー

経緯

ゲフィチニブ（イレッサ[®]錠 250）は 2002 年 7 月 5 日に承認され新しい作用機序の抗癌剤として発売された。2002 年 12 月までに約 19,000 人以上に投与され、同年 12 月 13 日時点で 358 人（約 1.9%）に急性肺障害・間質性肺炎（Interstitial lung disease、以下 ILD と略す）が発生し、うち 114 人（約 0.6%）が死亡した。

アストラゼネカ社としてはこの事態を深刻に受け止め、本剤使用での更なる安全確保を目的として ILD の早期発見・診断と処置の検討を主たる目的とした臨床腫瘍学専門家、呼吸器内科専門家、放射線診断専門家、病理診断専門家からなる専門家委員会（アストラゼネカ社内の専門家も協力）を組織し、過去 3 回の会議を開催した。また 2003 年 2 月に第 4 回目の開催が予定されている。検討は会議外でも継続的に行われ、レトロスペクティブに ILD 発症例を精査し、危険因子の仮説構築と安全性向上への提言を行うとともに、仮説検証のための試験計画の検討等も開始されている。なお本報告書は、2003 年 1 月 23 日に臨時開催された第 3 回会議までに得られた結果を要約したものである。

専門家会議委員医師（敬称略）は以下のとおり。

工藤 翔二	日本医科大学 第 4 内科学教室 主任教授
西條 長宏	国立がんセンター中央病院 薬物療法部 部長
貫和 敏博	東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野 教授 (2002 年 12 月 19 日退会)
永井 厚志	東京女子医科大学呼吸器センター 呼吸器内科 教授
久保 恵嗣	信州大学 内科学第 1 教室 教授
酒井 文和	東京女子医科大学 放射線医学 教授
上甲 剛	大阪大学医学部保健学科 医用物理学講座 教授 (2003 年 1 月 1 日入会)
楠本 昌彦	国立がんセンター中央病院 放射線診断部 医長
福田 悠	日本医科大学 病理学第 1 教室 主任教授
吉村 明修	日本医科大学 第 4 内科学教室 講師 (2002 年 12 月 21 日入会)
弦間 昭彦	日本医科大学 第 4 内科学教室 講師 (2002 年 12 月 21 日入会)

中間検討の要約

これまでに収集されたゲフィチニブ服用中に ILD を発症した 79 例について検討が行われ、詳細調査情報の解析結果から以下の結論に至った。

- 1) ILD 発症症例の特徴は日本、海外とも年齢、性別、喫煙歴ならびに前治療別の集計に大きな差はなく、発症頻度を除くその他の発症の傾向に日本と海外に差があるとは現時点までの解析では決定付けられない。
- 2) ゲフィチニブによる ILD の CT 所見は、斑状、びまん性すりガラス陰影または浸潤影を主体とする所見が中心であった。画像のパターンは、基本的には従来報告されている薬剤性肺障害の所見と違った特徴は指摘できなかった。
- 3) 臨床的にゲフィチニブによる急性肺傷害とされ死亡した症例の剖検例の病理像は、びまん性肺胞傷害（Diffuse alveolar damage、以下 DAD と略す）であった。
- 4) 発症した ILD の予後に関連する可能性ある危険因子として、a) 男性、b) 基礎にある特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis、以下 IPF と略す）等、c) 喫煙歴を有する、d) 放射線治療歴を有する、e) 扁平上皮癌、f) Performance Status（以下 PS と略す）2 以上、g) 化学療法（Gemcitabine）による前治療歴を有さない、h) 合併症有（糖尿病）の関連性が示唆されると考えられた。今後更に詳細情報入手例数を約 150 例にまで増やすことによって上記解析結果の妥当性を検証していくことで合意が得られた。



2003年2月吉日

アストラゼネカ株式会社
市販後調査管理責任者
吉田 茂

「イレッサ®錠 250」(ゲフィチニブ) 適正使用のお願い

謹啓

時下益々ご健勝のことと、お慶び申し上げます。

平素は格別のお引き立てを賜り、厚くお礼申し上げます。

本剤は、既治療の進行非小細胞肺癌患者における単独使用の臨床試験成績を基に有効性、安全性が評価され、「手術不能又は再発非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されております。既治療非小細胞肺癌患者における化学療法との併用においては、安全性・有効性は確認されておられませんので、本剤は単独で
ご使用いただきますよう、改めてお願い申し上げます。

今後とも本剤の適正使用にご協力を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

参考情報を裏面に記載しておりますので、併せてご参照ください。

【参考情報】

国内において、ピノレルピンとの併用例で血液毒性の報告(死亡例)がございました。ピノレルピンとの併用例で相互作用によるものかどうかは今後とも検討の必要がございますが、併用例での血液毒性発現の症例として、ご案内させていただきます。

既治療非小細胞肺癌患者における化学療法との併用においては、安全性・有効性は確認されておりませんので、本剤は単独でご使用いただきますよう、改めてお願い申し上げます。

【症例概要】 (企業報告)

患者 性・年齢	投与量 投与期間	(副作用)							
		経過及び処置							
男・75歳	250mg/日 41日間	(白血球減少、好中球減少、血小板減少)							
使用理由 (合併症)	肺癌	(投与開始約2年前) (投与開始約7ヶ月前) (投与開始約4ヶ月前) (投与開始約3ヶ月前) (投与開始約1ヶ月前) 投与開始日 投与 34 日目 投与 36 日目 投与 41 日目 (投与中止日) 投与中止 2 日後 投与中止 6 日後 投与中止 9 日後 投与中止 10 日後 投与中止 11 日後 投与中止 12 日後	右下葉に異常陰影あり。肺炎として治療されていた。 ARDS (成人呼吸窮迫症候群) 発症。ステロイドパルス及び人工呼吸器管理にて軽快。 経気管支生検にて肺腺癌と診断 (T2N0M0 stage I B)。 右下葉切除術施行。 胸部 X 線及びCT上、再発を確認。 本剤の投与を開始。 胸部CT上、PD。 酒石酸ピノレルピン 25mg/m ² 投与(day1)。 口内炎のため、本剤投与中止。 酒石酸ピノレルピン 25mg/m ² 投与(day8)。 未明より39℃の発熱。白血球数 1000、好中球 0%。抗生剤及びG-CSF (レノグラスチム 100μg 皮下注) 投与開始。 呼吸状態悪化。胸部 X 線上、肺炎の併発あり。レノグラスチムを 250 μg 静注に変更。 白血球数 400、好中球 4.4%。呼吸不全が進行し、挿管。 人工呼吸器装着。 17 時頃より尿量減少。血圧低下。血小板減少発現。 12 時 06 分 死亡。						
既往歴	なし								
併用薬	酒石酸ピノレルピン								
臨床検査 値の推移		投与 17 日前	投与 3 日前	投与 36 日目	投与中止 2 日後	投与中止 6 日後	投与中止 8 日後	投与中止 10 日後	投与中止 11 日後
	白血球数(/mm ³)	8400	6300	5600	3600	1000	300	400	200
	好中球(%)	59.9	56.1	66.4	43.0	0.0	3.5	4.4	6.5
	好酸球(%)	0.3	0.4	0.2	—	0.0	0.2	0.0	0.0
	好塩基球(%)	0.4	0.2	0.3	—	0.0	0.0	0.0	0.0
	単球(%)	11.0	6.3	7.5	—	1.5	1.9	1.0	12.5
	リンパ球(%)	28.4	37.0	25.6	—	97.5	94.4	94.6	81.0
	血小板数(x10 ⁴ /mm ³)	26.0	16.2	20.6	—	17.0	13.0	9.3	3.8
	LDH(IU/L)	126	—	—	—	187	144	—	—
CRP(mg/dL)	0.38	0.11	1.5	—	19.0	32.1	37.9	—	
担当医の 見解	イレッサ投与 36 日目から投与中止日まで 6 日間、イレッサと酒石酸ピノレルピンが同時併用となっている。day8 の酒石酸ピノレルピン投与前は白血球数 3600、好中球 43.0%と充分であり、かつ単剤での投与量として、25mg/m ² は問題ないため、このような重篤な血液毒性は 6 日間であるにせよ、2 剤の併用が最も疑わしいと思われる。								

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

使用上の注意改訂のお知らせ

〈2003年3月改訂〉

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

ゲフィチニブ錠
IRESSA[®] Tablets 250

製造・販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大淀中1丁目1番88号

この度、イレッサ[®]錠250 (ゲフィチニブ) の【使用上の注意】の改訂を行いましたのでお知らせいたします。
なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに若干の日数を要すると存じますので、すでにお手元にご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 (2003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. 使用上の注意の改訂内容

(1)行政指導による改訂 (厚生労働省医薬局安全対策課長通知 平成15年3月19日付)

改訂後 (下線部は追加箇所)	改訂前
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 ^{※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 ^{※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、あるいは患者の状態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 5)血尿、出血性膀胱炎 (頻度不明 ^{※1}): 血尿、出血性膀胱炎があらわれることがあるので、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. 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 ^{※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 ^{※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、あるいは患者の状態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

(2)自主改訂による改訂

改訂後 (下線部は追加箇所)				改訂前			
4. 副作用				4. 副作用			
(2)その他の副作用				(2)その他の副作用			
発現部位	10%以上	1~10%未満	頻度不明 ^{※1}	発現部位	10%以上	1~10%未満	頻度不明 ^{※1}
全身		無力症		全身		無力症	
皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、さ瘡等の皮膚症状	爪の障害	脱毛	皮膚	発疹、そう痒症、皮膚乾燥、さ瘡等の皮膚症状	爪の障害	
眼 ^{※2}		結膜炎、眼瞼炎	角膜びらん ^{※3}	眼 ^{※2}		結膜炎、眼瞼炎	角膜びらん ^{※3}
消化器	下痢、嘔気	嘔吐、食欲不振、口内炎		消化器	下痢、嘔気	嘔吐、食欲不振、口内炎	
肝臓		肝機能障害 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等)		肝臓		肝機能障害 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等)	
その他			INR上昇 ^{※4} 、出血 ^{※4}	その他			INR上昇 ^{※4} 、出血 ^{※4}
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及び市販後の副作用は頻度不明とした。 注2) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。 注3) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。 注4) ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。〔相互作用〕の項参照				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。 注2) 眼に異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行うなど適切な処置を行うこと。 注3) 症状は可逆的である。異所性睫毛に伴い起こる場合もある。 注4) ワルファリンとの併用時にこれらの症状があらわれたとの報告がある。〔相互作用〕の項参照			

(次頁に続く)

2. 改訂理由

(1)血尿・出血性膀胱炎 [4. 副作用 (1)重大な副作用]

[厚生労働省医薬局安全対策課長通知 平成15年3月19日付]

国内で2003年2月末時点で血尿9例(うち重篤例3例)及び出血性膀胱炎4例(うち重篤例3例)が報告されているため、注意喚起の必要があると判断し、重大な副作用の項に追記いたしました。なお、ご参考までに以下に症例の概要を紹介します。

[症例概要] (企業報告) (1)

患者	投与量 投与期間	副作用			
		経過及び処置			
性別 年齢	250mg/日 50日間	本剤投与開始 約27ヶ月前 約26ヶ月前 約12ヶ月前 約4ヶ月前 本剤投与開始日 投与43日目 投与50日目 (投与中止日) 投与中止4日後 投与中止10日後 投与中止15日後	副作用名：出血性膀胱炎		
男性 69歳			腰痛をおぼえ精査したところ、肺癌骨転移の診断を得た。		
使用理由 (合併症)			カルボプラチン+パクリタキセルによる化学療法を6コース施行。		
肺腺癌 (脳転移) (骨転移) (狭心症) (高血圧症)			脳転移と診断され、ガンマナイフ治療施行。化学療法は2nd lineとして塩酸ゲムシタピン単独療法6コース施行。		
既往歴			3rd lineとして塩酸イリノテカン単独療法施行。5コース施行したところで原発巣の増大を認めた。		
胸膜炎			本剤投与開始。 排尿痛、肉眼的血尿出現。 泌尿器科緊急受診。著明な膀胱炎が指摘され、同日泌尿器科入院。 プレドニゾン30mg内服にて治療開始。 本剤投与中止。 プレドニゾン20mgに減量。 プレドニゾン10mgに減量。 出血性膀胱炎軽快。		
併用薬	ベシル酸アムロジピン、硝酸イソソルビド、ニコランジル				
臨床検査値	投与開始13日前	投与中止日	投与中止8日目	投与中止11日目	
白血球 (/mm ³)	4400	7600	—	7400	
赤血球 (×10 ⁴ /mm ³)	423	439	—	414	
ヘモグロビン (g/dL)	12.1	12.7	—	11.9	
ヘマトクリット (%)	37.4	38.0	—	36.3	
血小板 (×10 ⁴ /mm ³)	27.5	23.2	—	23.9	
総蛋白 (g/dL)	6.7	7.0	—	5.2	
GOT [AST] (IU/L)	19	57	—	15	
GPT [ALT] (IU/L)	10	119	—	24	
LDH (IU/L)	409	258	—	169	
BUN (mg/dL)	13.9	27.2	—	24.3	
クレアチニン (mg/dL)	0.8	1.1	—	0.7	
尿酸 (mg/dL)	8.2	4.9	—	—	
Na (mEq/L)	144	146	—	141	
K (mEq/L)	4.3	3.7	—	3.7	
Cl (mEq/L)	107	110	—	104	
CRP (mg/dL)	0.4	<0.1	—	<0.1	
尿潜血	(-)	—	(-)	—	
尿沈渣	正常	—	正常	—	

[症例概要] (企業報告) (2)

患者	投与量 投与期間	副作用				
		経過及び処置				
性別 年齢	250mg/日 99日間	本剤投与開始 約7ヶ月前 約5ヶ月前 約3ヵ月半前 約3ヶ月前 10日前 本剤投与開始日 投与44日目 投与50日目 投与55日目 投与65日目 投与82日目 投与85日目 投与96日目 投与99日目	副作用名：血尿			
男性 74歳			近医で喉頭ポリープ指摘。			
使用理由 (合併症)			当院耳鼻咽喉科受診。胸部X線で異常影を認め、CTで右上葉に直径5cm大の腫瘍あり。気管支鏡検査施行。経気管支肺生検にて右肺上葉扁平上皮癌(低分化)(P-T ₁ N ₀ M ₀ Stage III B)と診断。			
肺癌 (前立腺肥大)			全身麻酔下で右上葉切除・右S ⁶ 部分切除、肺動脈形成術施行。その後、外来で経過観察。胸腹部CTで右肺内及び肝左葉に転移出現。			
既往歴			本剤投与開始。 排尿時に凝血塊出現。			
左足関節骨折 喉頭パピローマ 喫煙歴(約40年間) アルコール歴			当院泌尿器科に受診し、膀胱鏡で薬剤性膀胱炎と診断。塩酸セフカペンピボキシル300mg及び排尿時痛のためジクロフェナクナトリウム50mg内服開始。			
			泌尿器科再診。血尿変わらず。塩酸セフカペンピボキシルのみ内服継続し、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム90mg追加投与。			
併用薬	プロチゾラム、塩酸パロキセチン水和物、センノシド、酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム、コハク酸シベンゾリン、フルニトラゼパム、フェニルプロパノールアミン配合剤、塩酸ロベラミド					
臨床検査値	投与7日前	投与50日目	投与65日目	投与82日目	投与96日目	
白血球 (/mm ³)	9400	5700	8100	13900	-	
赤血球 (×10 ⁶ /mm ³)	406	415	406	436	-	
ヘモグロビン (g/dL)	12.7	12.9	12.8	13.7	-	
ヘマトクリット (%)	38.6	39.6	38.7	41.8	-	
血小板 (×10 ⁴ /mm ³)	33.7	24.6	23.5	30.0	-	
総蛋白 (g/dL)	7.4	6.9	-	7.4	-	
GOT [AST] (IU/L)	15	147	64	33	-	
GPT [ALT] (IU/L)	6	235	115	40	-	
LDH (IU/L)	395	-	343	433	-	
BUN (mg/dL)	15.8	22.5	16.4	22.5	-	
血清クレアチニン (mg/dL)	1.2	1.2	1.1	1.1	-	
CRP (mg/dL)	2.9	-	-	1.7	-	
尿潜血	-	(3+)	(+)	(2+)	(±)	
尿沈渣	-	赤血球多数	赤血球：5-9/HPF	赤血球：30-49/HPF	赤血球：5-9/HPF	

(2)脱毛 [4. 副作用 (2)その他の副作用]

海外臨床試験において脱毛の副作用報告があり、また、国内でも2003年2月末時点で5例報告されたため、注意喚起の必要があると判断し追記いたしました。ご参考までに以下に症例の概要を紹介いたします。

[症例概要] (企業報告)

患者	投与量 投与期間	副作用	
		経過及び処置	
性別 年齢	250mg/日 投与継続	本剤投与開始 約8ヶ月前 約3ヶ月前 本剤投与開始日 投与78日目 投与156日目	副作用名：脱毛 右肺非小細胞肺癌にて手術。 再発。両肺多発性転移、両側鎖骨上リンパ節転移の他、遠隔転移は認めない。 本剤投与開始。 脱毛発現。 脱毛の転帰は不変。 化学療法および放射線療法は未実施。
男性 59歳			
使用理由 (合併症)			
右肺非小細胞 肺癌術後再発 (合併症なし)			
既往歴			
なし			
併用薬	なし		