

## 企業における「今後の対応」への取組状況

## 1. 医療機関への有効性及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。

12月26日から現在までに医療機関、薬局等に対して行われた適正使用に資する情報提供の具体的対応は以下のとおり。

- ① 「ゲフィチニブ安全性問題検討会の結果」に基づく「添付文書改訂のお知らせ」(12/27より)(別添1)
- ② 「イレッサ錠250の使用に関する同意文書(案)」を改訂し提供(12/27より)
- ③ 「イレッサを服用される患者さんご家族へ」(1/17より)
- ④ 「イレッサ錠250についてのご説明」(1/17より)
- ⑤ 「ゲフィチニブ(イレッサ錠250)海外臨床試験(ビノレルビン併用試験)における安全性に関するご報告」(1/27より)(別添2)
- ⑥ 「イレッサ患者用指導箋(薬袋用)」(1/29より)
- ⑦ 「イレッサ処方時チェックシート」(1/29より)
- ⑧ 「イレッサ適正使用の為に」(1/29より)(別添3)
- ⑨ 「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」及びサマリー(2/3より)(別添4)
- ⑩ 「『イレッサ錠250』(ゲフィチニブ)の適正使用のお願い」文書の案内(2/17より)(別添5)
- ⑪ 「血尿、出血性膀胱炎」の改訂に基づく「添付文書改訂内容」(3/20より)(別添6)
- ⑫ 「イレッサ錠250の使用に関する同意文書(案)」を改訂(3/20より)
- ⑬ 「ゲフィチニブ(イレッサ)によると疑われる急性肺障害、間質性肺炎の検討を目的とした専門家会議最終報告」(抜粋)(4/1より)(別添7)
- ⑭ 「イレッサ処方時チェックシート」(4/3より)(別添8)
- ⑮ 「イレッサを服用される患者さんご家族へ」を改訂(4/3より)
- ⑯ 「イレッサ錠250についてのご説明」を改訂(4/3より)
- ⑰ 「イレッサ患者用指導箋(薬袋用)」を改訂(4/15より)
- ⑱ 「イレッサ錠250の使用に関する同意文書(複写式)」を改訂(予定)(別添9)
- ⑲ 「イレッサを服用される患者さんご家族へ」を改訂(予定)(別添10)
- ⑳ 「イレッサ錠250についてのご説明」を改訂(予定)(別添11)
- ㉑ 「イレッサ患者用指導箋(薬袋用)」を改訂(予定)(別添12)

2. 患者・家族等に対して本剤の安全性に関する理解を促し、間質性肺炎等発生時の処置が手遅れとならないよう受診を促すため、「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、直接の注意喚起を徹底すること。

「イレッサを服用される患者さんご家族へ」及び「イレッサ錠250についてのご説明」を改訂し、適正使用のために以下を記載した。また、「イレッサ患者用指導箋(葉袋用)」を新規に作成し、以下の内容の間質性肺炎等の死亡例を具体的に記載し、イレッサ服用中に注意すべき症状や、生活上の注意点を記載し、処方毎にそれらを確認できるようにした。

- ・ このお薬を服用中にかぜの様な症状:息切れ、呼吸がしにくい、咳および発熱等の症状があらわれたときは、すみやかに医療機関を受診すること
- ・ このような初期症状があらわれる急性肺障害や間質性肺炎という副作用は、早く見つけて、早く処置を行わないと、致命的な経過をたどること
- ・ これらの副作用については投与初期に発生し致命的な経過をたどる例も報告されていること
- ・ 特に投与開始後4週間は入院またはそれに準ずる管理の下で重篤な副作用の発現を十分注意する必要があること
- ・ これらの副作用は100人の患者さんが服用した場合に2人の割合でみられている
- ・ 発売後6ヶ月間で約22,000人の患者さんにイレッサは投与され、そのうち重篤な副作用として449人に急性肺障害、間質性肺炎がみられており、そのうち161人が死亡されている(2003年1月15日市販直後調査報告より)

間質性肺炎による副作用の発現経過を具体的に紹介

- ・ 投与7日目に38°Cの発熱が確認され、次の日に肺での酸素交換が十分でなくなったため、治療が開始されましたが4日目に死亡されたような急激に悪化した例や、投与4ヶ月目に症状がないまま定期検診時に胸部X線のみで間質性肺炎を確認し、イレッサ投与中止、治療1ヵ月後に死亡されたようなゆっくりと進行する例など様々です。小さな症状の変化や投与時の検診により、早期発見、早期治療により改善された例もあります。

3. 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期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を設置し、それらの検討結果について逐次報告すること。

1) 承認条件の実施状況等について

【承認条件】

- ① 非小細胞肺癌(手術不能又は再発)に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的としたサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。
- ② 本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること、また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること。

1. 承認条件①(市販後臨床試験)

1又は2レジメン以上の化学治療歴を有する進行又は転移性(ⅢB期又はⅣ期)又は再発性小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する他施設共同非盲検無作為化群間比較第Ⅲ相試験

2. 承認条件②(作用機序(間質性肺炎の発生機序を含む)の解明

会社による委託研究等としてゲフィチニブの作用機序(間質性肺炎の発生機序を含む)の解明に関係した15の試験が開始され、他に5試験が計画中である。

- 2) 肺癌薬物療法専門家、呼吸器領域における間質性肺炎等の診断・治療の専門家、放射線医師等からなる専門家会議を結成し、既に4回開催している。専門家会議では間質性肺炎等の発症例を分析・検討し、予後に関する危険因子の特定、事象の早期発見方法、事象の対処方法、及び本薬使用の際の安全性向上のための施策を検討している。

なお、開催した専門家会議の日時および検討内容の概略は以下のとおりである  
第1回(2002年12月5日)

- 販売初期に発症した間質性肺炎等の症例検討
- 間質性肺炎等の発生機序並びに本剤との因果関係の評価基準(アルゴリズム)作成の検討

第2回(2002年12月28日)

- 前回に引き続く症例検討とそれに基づくリスクファクターや特異傾向の検討
- プロスペクティブなケースコントロールスタディの骨子検討

第3回(2003年1月23日)

- この時点までに症例検討された結果の中間報告とりまとめ

第4回(2003年3月2日)

- 専門家会議での最終結果についての討議
- 一連の結果を踏まえてのプロスペクティブなケースコントロールスタディの立案と実施計画

4. 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。

1)10月15日の「緊急安全性情報」発出等を踏まえて採られてきた安全対策業務の継続的な見直しを行い、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等について検討を行い、12月10日より以下を実施した。

- ・ イレッサ専用詳細調査票を作成し、急性肺障害、間質性肺炎等の副作用第一方報告入手時に当該調査票への記入を医師に依頼。当該調査票は1週間を目途に回収する。なお、当該詳細情報収集について、全MRIに研修(12月10日、11日開催)の上周知徹底した。
- ・ 詳細調査回収が遅れている先には、担当MRの他、開発担当モニターまたはイレッサ専任MRとの同行訪問により回収を徹底することとした。

その後、12月26日の医薬安発第1226004号通知発出を踏まえて、上記に加え、これまでの情報・提供の実施方法も含め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等について再検討し、以下を実施した。

- ・ 医療機関に対し更に適正使用の徹底と安全対策を確実なものとするため、市販直後調査終了から6ヶ月間は自主的にその実施を継続している。それにより、副作用等の情報を迅速に収集すると共に、医療機関に対し確実な情報提供、

注意喚起を行い、適正使用に関する理解を促す。(別添13)

2)説明と同意、投与開始後4週間は入院又はそれに準ずる管理の状況把握

MRは、適正使用情報等を医療施設に配布しその内容を医師・薬剤師等に説明した場合、電子的な日報システムを使用してモニタリングを実施しているが、今回新たに説明と同意の実施状況や4週入院またはそれに準ずる管理の下での使用状況を記録することにした。(別添14)

3)プロスペクティブな調査の概要

調査実施計画書並びに実施要綱等を作成し調査を開始した。(別添15)

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。

# 添付文書改訂のお知らせ

2002年12月

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

(一般名:ゲフィチニブ)

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【警告】及び【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 있습니다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(2002年12月改訂)をご参照下さいませようお願い申し上げます。

記

### 1. 添付文書の改訂内容

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14年12月26日付)

改訂後 (下線部は追加箇所)	改訂前
<p><b>【警告】</b>  <u>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。</u>            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。<u>また、急性肺障害や間質性肺炎が本剤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うこと。</u>            本剤は、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師が使用するるとともに、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うこと。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」および「重大な副作用」の項参照)</p> <p><b>【使用上の注意】</b>            1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)  <u>(1) 急性肺障害、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 [間質性肺炎が増悪し、致命的となる症例が報告されている。]</u>  <u>(2) 肝機能障害のある患者 [本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている (「副作用」の項参照)。また、代謝及び排泄機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]</u></p>	<p><b>【警告】</b>            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)</p> <p><b>【使用上の注意】</b>            1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)            肝機能障害のある患者 [本剤投与中に肝機能検査値の上昇がみられている (「副作用」の項参照)。また、代謝及び排泄機能が低下しているため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。]</p>

2. 改訂理由

本剤との関連性が完全には否定できない有害事象—急性肺障害、間質性肺炎について、この度、下記のような理由にて【警告】及び【使用上の注意】の記載を見直し、改訂することになりました。

(1)【警告】に急性肺障害及び間質性肺炎に関する注意事項を追記

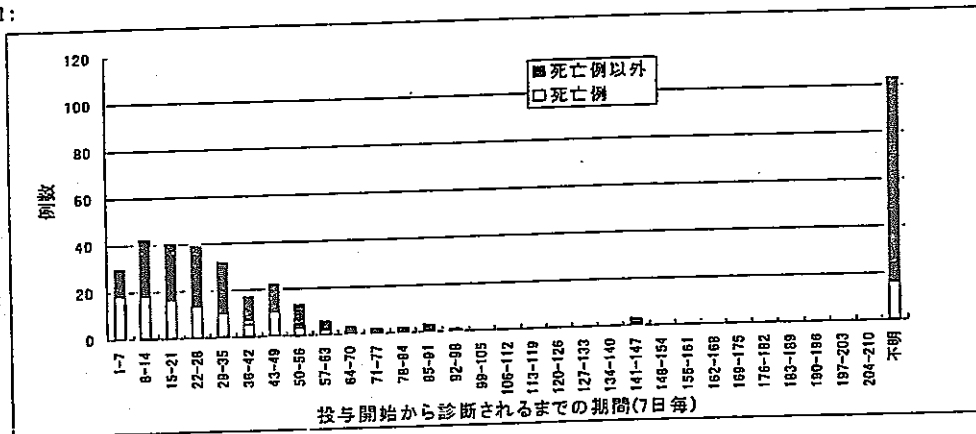
本剤の投与により急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあることは、従来より、【警告】及び【使用上の注意】の「重大な副作用」の項に記載しておりました。しかし、今後より一層安全に使用して戴くためにインフォームド・コンセントや情報提供の徹底が必要であること、またより適切な管理の下で本剤を使用して戴くことで更なる安全確保を図るために、下記①～③の注意事項を追記しました。

- ① 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。
- ② 急性肺障害や間質性肺炎が本剤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うこと。
- ③ 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。

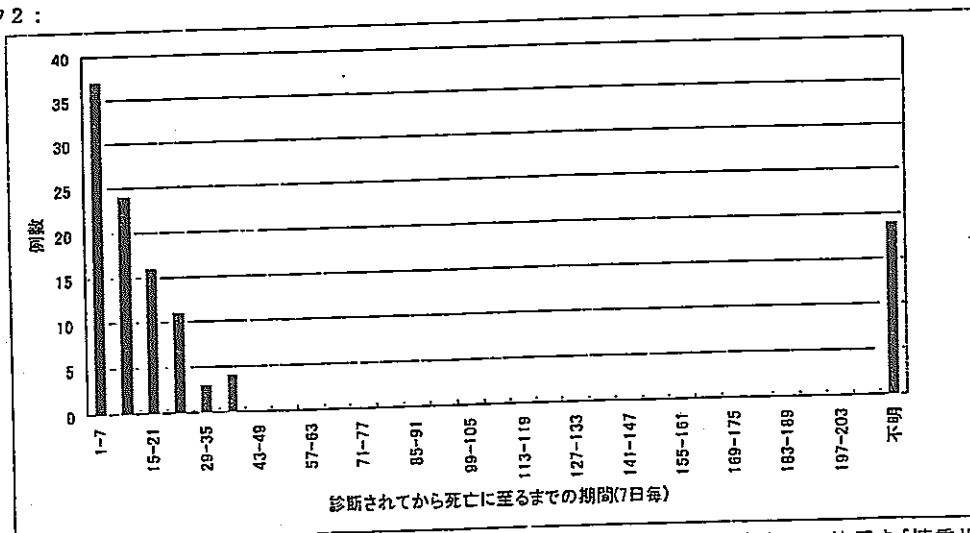
【参考：本剤との関連性を否定できない急性肺障害、間質性肺炎の状況】

2002年7月16日の発売以降2002年12月13日迄(推定患者数およそ19000人)に本剤との関連性を否定できない急性肺障害及び間質性肺炎が358例(うち死亡例114例)報告されています。これら358例の急性肺障害及び間質性肺炎発現例のうち、約43%が投与開始4週間以内に発現しています(グラフ1参照)。また、症状発現(診断後)から急激に致命的な経過をたどる症例も多く集積されています(グラフ2及び【症例概要】(1)参照)。

グラフ1:



グラフ2:



- (2) 急性肺障害、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、死亡に至る症例があるため、急性肺障害、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に対しては慎重投与が必要としました (【症例概要】(2)参照)。

[症例概要] (企業報告)(1)

患者		投与量 投与期間	副作用						
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置						
女性・60歳代	肺癌 (肺炎) (慢性関節リウマチ)	250 mg/日 8日間	<p>【副作用名: 間質性肺炎】</p> <p>投与約9ヶ月前、肺癌発症。</p> <p>投与約7ヶ月前、左下葉部分切除術及び左第9肋骨切除術施行。術中胸膜播種を認めたため、胸腔内シスプラチン散布施行。</p> <p>投与約5ヶ月前、塩酸ゲムシタビン 1500mg/週、計9回施行(4ヶ月間)。この間、肺癌の再発、増大あり。</p> <p>投与約1ヶ月前、トセキセル水和物 80mg、カルボプラチン 450mgへ変更。</p> <p>投与約2週間前、発熱、食欲不振、左胸痛増悪。</p> <p>投与7日前、入院。肺炎の合併を疑い、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム 1g×2の投与開始。SpO<sub>2</sub>:97%前後(経鼻 2L O<sub>2</sub>)。血液培養(-)</p> <p>投与4日前、血液培養(-)</p> <p>左胸膜に多発腫瘍を認め、Disseminationと考える。前回CTと比較して著明に悪化。左下肺野に肺炎像、右肺に占拠性病変があり、転移と考える。</p> <p>投与開始日、本剤の投与を開始。癌性疼痛に対し、モルヒネ製剤投与開始。</p> <p>投与4日目、SpO<sub>2</sub>:93%前後。傾眠傾向。</p> <p>投与6日目(発現日)、SpO<sub>2</sub>:94%。胸部レントゲンにて両肺透過性低下が疑われる。</p> <p>投与7日目(発現2日目)、排便後、呼吸困難出現。SpO<sub>2</sub>:88%(経鼻 2L O<sub>2</sub>より 6L O<sub>2</sub>へ上昇)。血液培養(-)</p> <p>投与9日目(発現4日目)、意識状態低下(JCS2桁)、SpO<sub>2</sub>:85%(経鼻 6L O<sub>2</sub>)。胸部CT所見:左胸膜の播種と考える腫瘍は更に増大。右肺の転移巣の増大(+)、両肺背側部に網状の間質陰影の出現を認め、間質性肺炎を疑う。右少量の胸水出現(+)。縦隔:少量の心嚢水は前回より減少。本剤投与中止。</p> <p>投与10日目(発現5日目)、SpO<sub>2</sub>:80%(98%インスピロン)、血圧 80mmHg。塩酸トパシ 5mL/hrへ変更。</p> <p>投与11日目(発現6日目)、JCS200、体温 40℃、SpO<sub>2</sub>:80%以下、尿量減少。</p> <p>投与12日目(発現7日目)、JCS300、血圧 60mmHg台。死亡。</p> <p style="text-align: right;">(転帰:死亡)</p>						
既往歴: 高血圧 脳動脈瘤 大動脈解離(type B) アルコール少量 喫煙(2年前まで10本/日)									
併用薬: プレドニゾン、ロキソプロフェンナトリウム、サラソルファピリジン、メトレキサート、プロマゼパム、ファモチジン、セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム、センソシド、酸化マグネシウム、マイレン酸プロクロルベラジン、硫酸モルヒネ、塩酸モルヒネ									
臨床検査の推移	検査項目(単位)	投与約1ヶ月前	投与7日前	投与6日前	投与前日	投与6日目(発現日)	投与7日目(発現2日目)	投与9日目(発現4日目)	投与10日目(発現5日目)
	体温(℃)	—	—	—	37.4	38.1	—	—	39.6
	白血球数(/mm <sup>3</sup> )	5300	—	—	20400	32700	—	—	62300
	好中球(%)	79.6	—	—	—	—	—	—	—
	好酸球(%)	1.1	—	—	4.0	1.5	—	—	4.0
	リンパ球(%)	15.7	—	—	8.0	5.5	—	—	34.1
	赤血球(×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	292	—	—	293	268	—	—	10.1
	ヘモグロビン(g/dL)	8.8	—	—	8.5	7.9	—	—	34.5
	ヘマトクリット(%)	28.0	—	—	28.7	27.1	—	—	47.6
	血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	22.4	—	—	36.9	26.6	—	—	267
	LDH(U/L)	—	—	—	141	—	—	—	21.4
	CRP(mg/dL)	—	—	—	12.4	15.2	—	—	—
	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	—	57.4	84.4	—	—	74.7	42.2	—
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	—	35.6	42.3	—	—	43.0	61.7	—	



[症例概要] (企業報告) (2)

患者		投与量 投与期間	副作用					
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
女性・70歳代	原発性肺癌 (特発性間質性肺炎)	250 mg/日 7日間	<p>【副作用名:呼吸不全】 投与約8ヶ月前、肺癌疑いとされる。特発性間質性肺炎あり。肺癌に対し積極的治療できず、対症療法となっていた。 本剤の投与開始。 投与6日目(発現日)、21:15 SpO<sub>2</sub>:86%へ低下。O<sub>2</sub> 7Lへ上昇。21:20 SpO<sub>2</sub>:91%へ上昇。 投与7日目(発現2日目)、家族からの呼吸困難に対する鎮静希望を受け、21:00 ミダゾラム 5mg 静注、乳酸リンゲル 500mL+ミダゾラム 10mg 点滴静注を開始。21:20 SpO<sub>2</sub>:60%台へ低下。点滴静注中止。その後、SpO<sub>2</sub>:94まで回復。本剤投与中止。 投与中止翌日(発現3日目)、朝 SpO<sub>2</sub>:93%(O<sub>2</sub>マスク 10L)、昼 SpO<sub>2</sub>:84%(O<sub>2</sub>マスク 10L)、夕 SpO<sub>2</sub>:53%(O<sub>2</sub>マスク 10L)。死亡。</p> <p style="text-align: right;">(転帰:死亡)</p>					
既往歴: 左前頭洞のう腫 (アルコール歴、喫煙歴なし)								
併用薬:ミダゾラム、ファモチジン、塩酸ミノサイクリン、塩酸プロムベキシジン、パニペナム・ベタミプロン、マイレノ酸イルソグラジン、高カロリー輸液用総合ビタミン剤、塩化マンガン・硫酸亜鉛配合剤、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム								
臨床検査の 推移	検査項目(単位)	投与 約2ヶ月前	投与 約1ヶ月前	投与4日前	投与3日前	投与前日	投与4日目	投与5日目
	体温(℃)	—	—	—	—	36.8	37.1	—
	白血球数(/mm <sup>3</sup> )	7000	—	7500	—	—	12900	—
	好中球(%)	68.3	—	68.9	—	—	77.9	—
	好酸球(%)	5.1	—	5.2	—	—	0.3	—
	リンパ球(%)	19.8	—	19.4	—	—	15.8	—
	赤血球(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	417	—	385	—	—	443	—
	ヘモグロビン(g/dL)	13.2	—	12.1	—	—	13.8	—
	ヘマトクリット(%)	40.3	—	37.4	—	—	43.6	—
	血小板数(×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	24.2	—	25.5	—	—	30.2	—
	LDH(IU/L)	168	—	188	—	—	205	—
	CRP(mg/dL)	1.11	—	1.15	—	—	0.41	—
	カンジダ培養	—	(+)	—	(+)	—	—	—
	真菌培養	—	(+)	—	(+)	—	—	—
	アスペルギルス培養	—	(-)	—	(-)	—	—	—
緑膿菌培養	—	—	—	(-)	—	—	(+)	
MRSA	(-)	—	—	(-)	—	—	—	

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  
〒531-0076 大阪市北区大淀中1丁目1番88号