

添付文書改訂のお知らせ

《2019年12月》

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤
オシメルチニブメシル酸塩錠

タグリッソ[®]錠40mg
タグリッソ[®]錠80mg
TAGRISSO[®] Tablets 40mg・80mg

製造販売元
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

この度、タグリッソ錠の「重大な副作用」の項を、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知により改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。
なお、新しい添付文書を封入した製品をお届けするのに日数を要すると存じますので、すでにお手元に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(2019年12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. 主な改訂箇所

「重大な副作用」の項にうっ血性心不全、左室駆出率低下を追記します。

2. 行政指導による改訂(厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知令和元年12月)

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前
11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患(3.6%) 間質性肺炎、肺臓炎等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、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 11.1.2 QT間隔延長(6.1%) 11.1.3 血小板減少(9.5%)、好中球減少(7.2%)、白血球減少(10.0%)、貧血(5.2%) 11.1.4 肝機能障害(8.4%) ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。 11.1.5 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明) 11.1.6 うっ血性心不全(頻度不明)、左室駆出率低下(頻度不明)	11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患(3.6%) 間質性肺炎、肺臓炎等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、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。 11.1.2 QT間隔延長(6.1%) 11.1.3 血小板減少(9.5%)、好中球減少(7.2%)、白血球減少(10.0%)、貧血(5.2%) 11.1.4 肝機能障害(8.4%) ALT、AST、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。 11.1.5 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

<改訂理由>

厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知(令和元年12月)に基づく改訂

国内症例の集積状況を踏まえ、うっ血性心不全、左室駆出率低下について、重大な副作用として注意喚起を行うことと致しました。

[症例概要]

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 70代	非小細胞肺癌 (なし)	80mg 206日間	<p>〇うっ血性心不全、心(左室)駆出率低下</p> <p>アレルギー歴、医薬品副作用歴、家族歴、薬剤以外の併用療法、放射線照射、心疾患の診断の前に投与された薬剤、過去の副作用歴、タバコ使用歴、飲酒歴:無</p> <p>投与1年8ヶ月前 呼吸困難、胸水指摘。心エコー:異常なし、EF:59% 非小細胞肺癌と診断。</p> <p>投与604日前 BNP:25.5pg/mL 投与558日前 BNP:10.0pg/mL 投与551日前 初診、右胸水精査のため、他院より紹介される。 胸水検査および、胸膜腫瘍生検で、原発性肺腺癌 stageIV、 cT1cN0M1aと診断。腫瘍の部位:肺(右下葉)、胸水 EGFR遺伝子変異(Exon19欠失)陽性で、ゲフィチニブ250mg 開始。</p> <p>投与537日前 開始。</p> <p>投与約2週間前 胸水増加あり、PD(進行)の判定。胸水穿刺困難であったため、血漿検査でT790M陽性。</p> <p>投与1日前 ゲフィチニブ中止。 ECG(不整脈、虚血等):異常なし</p> <p>投与開始日 2nd lineとして、本剤80mg/日開始。</p> <p>日時不明 その後、特に有害事象なく経過していた。PR(部分奏効)で推移。</p> <p>投与190日目 胸部X線:異常なし、SpO₂:96%(room air)</p> <p>投与7ヶ月目 労作時呼吸苦発現。</p> <p>投与204日目 症状悪化にて、受診。精査入院となった。 レントゲン、CTで右胸水貯留、心拡大、うっ血性心不全、心(左室)駆出率低下発現。 症状:息切れ・呼吸困難、起座呼吸/発作性夜間呼吸困難、胸水増加。 身体所見:四肢冷感 心不全の重症度分類:II度(軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。)</p> <p>投与206日目 癌の進行の兆候:なし 再診。BNP:763.6pg/mL、SpO₂:92%(room air)、心エコーで左室拡大、全周性収縮能低下、EF:19%、ECG(不整脈、虚血等):異常なし 循環器科受診のもと入院。同日より、酸素投与。利尿剤(フロセミド20mg×1日/回)静注開始。(入院前のEF測定なく不明)。 CPK-MB:6U/L、トロポニンI:20pg/mL、血糖値:120mg/dL 本剤内服は中止。</p> <p>投与207日目 (投与中止日)</p> <p>投与中止1日後 βブロッカー(カルベジロール錠1.25mg)内服併用開始。</p> <p>投与中止9日後 EF:19%</p> <p>投与中止10日後 フロセミド20mg×1日/回→トラセミドOD錠4mgへ切り替え。</p> <p>投与中止13日後 症状改善、胸水消退、心臓カテーテル検査で問題なし。</p> <p>投与中止14日後 退院(EF:19%)。</p> <p>投与中止27日後 EF:25%、BNP:252.2pg/mL</p> <p>投与中止46日後 BNP:227.1pg/mL</p> <p>投与中止69日後 うっ血性心不全は軽快。心(左室)駆出率低下は軽快。 EF:21%、BNP:91.3pg/mL</p> <p>投与中止90日後 BNP:48.3pg/mL</p> <p>投与中止111日後 EF:33%</p> <p>投与中止139日後 BNP:70.8pg/mL</p> <p>投与中止150日後 EF:32%</p>

臨床検査値

検査項目(単位)	投与 604日前	投与 558日前	投与 1日前	投与 204日目	投与 206日目	投与中止 27日後	投与中止 69日後
最高体温(Cel)	-	36.2	36.2	-	36.6	36.3	36.2
脈拍(times/min)	-	70	80	-	66	60	66
収縮期血圧(mmHg)	-	120	110	-	98	102	112
拡張期血圧(mmHg)	-	60	60	-	60	60	80
白血球数(/mm ³)	-	6300	6400	6700	5600	4500	4300
赤血球数(10 ^{*4} /mm ³)	-	494	435	368	383	368	382
ヘモグロビン(g/dL)	-	14.5	12.9	11.0	11.5	11.0	11.3

ヘマトクリット(%)	-	44.4	38.9	33.9	35.3	32.8	35.0
血小板数(10 ⁴ /mm ³)	-	28.5	27.4	16.7	17.3	16.1	18.8
CEA(ng/mL)	-	-	-	1.7	-	-	-
KL-6(U/mL)	-	-	-	301	-	-	-
総蛋白(g/dL)	-	7.1	7.3	6.3	6.5	6.5	6.6
アルブミン(g/dL)	-	3.8	4.2	3.6	3.7	3.7	3.8
総ビリルビン(mg/dL)	-	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6
直接ビリルビン(mg/dL)	-	0.1	-	-	-	-	-
Na(meq/L)	-	-	139	140	140	140	138
K(meq/L)	-	-	4.4	3.7	4.0	4.0	4.7
Cl(meq/L)	-	-	108	108	107	105	106
BUN(mg/dL)	-	12	13	10	8	9	14
血清クレアチニン(mg/dL)	-	0.53	0.60	0.69	0.60	0.60	0.75
Ca(mg/dL)	-	-	9.5	8.9	8.8	-	-
eGFR(mL/min/1.73m ²)	-	-	73.2	62.8	73.2	-	-
AST(U/L)	-	68	24	24	25	17	25
ALT(U/L)	-	69	14	14	14	7	14
LDH(U/L)	-	294	275	228	229	195	191
ALP(U/L)	-	504	329	196	219	191	236
γ-GTP(U/L)	-	121	29	-	30	-	-
CPK(U/L)	-	-	-	126	121	72	58
CPK-MB(U/L)	-	-	-	-	6	-	-
アミラーゼ(U/L)	-	-	-	81	83	-	-
CRP(mg/dL)	-	0.34	0.10	0.04	0.19	0.02	0.05
SP-D(ng/mL)	-	-	-	21.7	-	-	-
SLX(U/mL)	-	-	-	34	34	34	36
血糖(mg/dL)	-	108	112	-	120	-	-
赤芽球(/100WBC)	0.0	-	-	-	-	-	-
HbA1c(%)	5.6	-	-	-	-	-	-
TSH(μU/L)	4.18	-	-	-	3.430	-	-
FT3(pg/mL)	2.75	-	-	-	1.80	-	-
遊離T4/FT4(ng/dL)	1.22	-	-	-	1.40	-	-

その他の検査結果

体重:43.7kg, BMI:18.5-24.9

<投与開始597日前>

心臓エコー検査

【左室】LVDd:44mm, LVDs:30mm, IVST:9mm, LVPWT:9mm, EF(simpson's):59%, FS:32%

【左房】LAD:25mm

【左室流入血液形】E波:57cm/sec, A波:98cm/sec, E/A:0.58, DCT:169msec

【大動脈】LVOT(弁輪径):20mm, バルサルバ洞径:33mm, ST-junction径:26mm, 上行Ao径:31mm

【大動脈弁】AR:slight, LV-Ao maxPG:7mmHg, LV-Ao meanPG:3mmHg

【僧帽弁】MR(-):slight

【三尖弁】TR:slight, 推定収縮期RV圧:25mmHg, 推定RA圧:5mmHg

【IVC】IVC径:6mm, 呼吸性変動:±

【P-Valve】PR:slight

【心嚢液】+

【胸水】右:+++、左:-

【所見】

LV壁運動。後中隔の基部、下壁の中部、心尖部はhypokinesis。EFとしては正常下限~59%程度。

Cavity size:W,N,L

AV:弁尖石灰化(+), 開放制限(-), AR:slight, 接合部中央より

MR:slight

TR:slight, 推定収縮期RV圧:20+(RA:5)=25mmHg

PR:slight, 推定PA拡張末期圧:6+(RA:5)=11mmHg

IVC=6mm 呼吸性変動(±)

心嚢液:RA側9mm collapse(-)

胸水:Rt(+++), Lt(-), 脾臓にecho free space(+)

<投与中止9日後>

心臓エコー検査

病名:うっ血性心不全

【所見】

EF:19%、E/A:1.0、Dct:171msec

左房:拡大(-)、36.0mm39.4×56.0mm(4CV)MR:mild

左室:拡大(+)、59.2mmAR:mild

右房:拡大(-)、32.0×44.0mm(4CV)TR:mild

右室:拡大(-)、PR:mild

IVC:拡張なし、呼吸変動あり、12.1mm(呼気)、RVSP:18.5mmHg

僧房弁:両弁尖に肥厚(+)、LV inflow:0.8m/s

大動脈弁:弁輪部および三尖に肥厚(+)、Ao Vmax:1.1m/s、Ao max PG:4.8mmHg、Ao mean PG:3.0mmHg、

AVA(doppler):1.75cm²、1.30cm²/m²

LVH:左室肥大なし、LVOT Vmax:0.7m/s、max PG:1.8mmHg

LV Wallmotion:diffuseにsevere hypokinesis

心嚢液:なし、胸水:なし、血栓:なし、疣贅:なし、Shunt:なし

【コメント】検査時心電図:N.S.R

【超音波診断】DCM like であり、LV収縮能は高度低下している。LV拡大を認める。右心系負荷所見は認めず。

【M mode法/2D】M MODE

LAD:39.2mm、AOD:31.9mm、LVIDd:63.5mm、LVIDs:57.8mm、IVST:7.3mm

PWT:7.3mm、EDV:205ml、ESV:165ml、SV:39ml、EF:19%、FS:9%

IVC(呼気):12.1mm

【Simpson法Biplane】LV EDV:155ml、LV ESV:130ml、SV:25ml、EF:16%

【LV inflow】E波:77cm/s、A波:78cm/s、E/A:1.0、Dct:171msec

【TDI】e' (late):6.0cm/s、E/e':12.8

【LV outflow】Vmax:0.7m/s、max PG:1.8mmHg、mean PG:0.9mmHg、VTI:11.9cm、Dimension:1.9cm

【Aortic Valve】Vmax:1.1m/s、max PG:4.8mmHg、mean PG:3.0mmHg、VTI:20.0cm、AVA(ドブラ)(3-5):1.75cm²、AVA Index(ドブラ):1.30cm²/m²

【Tricuspid Valve】TRPG:18.5mmHg

【Pulmonary Valve】Vmax:0.5m/s

併用被疑薬:なし

併用薬:レチノール・カルシフェロール配合剤、ニプラジロール、フルオロメトロン

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報No.285(2019年12月発行予定)」に掲載されます。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。

問合せ先

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

〒530-0011大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

<https://www.astrazeneca.co.jp>