

平成 21 年 11 月 18 日

ネクサバル錠投与後の肝不全、肝性脳症について

1. 品目の概要

- 一般名：ソラフェニブトシル酸塩
- 販売名：ネクサバル錠 200mg
(製造販売元；バイエル薬品株式会社)
- 適応症：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌
- 販売開始：平成 20 年 4 月（ただし、切除不能な肝細胞癌への適応については、平成 21 年 5 月より）
- 使用患者数：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌では、約 3, 500 人
切除不能な肝細胞癌では、約 2, 000 人

2. ネクサバル錠投与後の肝不全、肝性脳症について

ネクサバル錠投与後の肝不全^(注1)、肝性脳症^(注2)については、適応である肝癌の悪化によっても生じるため、本剤との因果関係が必ずしも明らかではなく、これまで添付文書には一般的な肝障害に係る記載がされていたところである。平成 21 年 10 月末までに、本剤投与後の肝不全が 7 例、肝性脳症（肝性昏睡、脳症、代謝性脳症含む）が 28 例、肝不全・肝性脳症の併発が 1 例（計 36 例）報告された。そのうち、肝不全 6 例、肝性脳症 5 例、肝不全・肝性脳症の併発 1 例（計 12 例）が死亡しており、本剤投与開始から、比較的早期に肝不全又は肝性脳症が発現した報告例があったことから、今般、注意喚起を行うこととした。

3. 安全対策

本日、企業に対して、別紙のとおり使用上の注意の改訂を指示するとともに、医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供するように指導した。

(注 1) 肝不全：肝臓の機能が極度に低下する状態のこと。

(注 2) 肝性脳症：肝臓の機能の低下に伴い、血液中にアンモニアなどの有害な物質が増加し、意識障害などを起こす状態のこと。

【医薬品名】 ソラフェニブトシル酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【重要な基本的注意】 の項の肝機能障害、黄疸に関する記載を

「AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

なお、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので、これらの患者に投与する際は、血中アンモニア値等の検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。」

と改め、【副作用】の「重大な副作用」の項の肝機能障害・黄疸に関する記載を

「肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症：AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症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本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

なお、肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので、これらの患者に投与する際は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。」

と改める。

〈参考〉 医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。

2009年11月

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

ネクサバル[®]錠200mg 安全性情報

[製造販売元] バイエル薬品株式会社

ネクサバル錠投与後の肝不全、肝性脳症について

ネクサバル錠200mg（ソラフェニブトシル酸塩）は、『根治切除不能又は転移性の腎細胞癌』の効能・効果にて2008年4月より販売開始し、その後、2009年5月に『切除不能な肝細胞癌』の効能・効果が追加されました。販売開始から本年10月末までの約1年7カ月に約3,500例の腎細胞癌患者、また約2,000例の肝細胞癌患者に投与されています。その間、本剤投与後の肝不全を7例、肝性脳症（肝性昏睡、脳症、代謝性脳症含む）を28例、肝不全・肝性脳症の併発1例（計36例）を報告しております。そのうち肝不全6例、肝性脳症5例、肝不全・肝性脳症の併発1例（計12例）が死亡しており、発現から数日以内に死亡に至った症例も認められます。また肝性脳症28例、肝不全・肝性脳症の併発1例（計29例）のうち、18例において投与開始から2週間以内と比較的早期に発現していました。

肝不全7例のうち、肝細胞癌患者は6例、腎細胞癌患者は1例
肝性脳症28例のうち、肝細胞癌患者は27例、腎細胞癌患者は1例（ただし肝硬変を合併）
肝不全・肝性脳症の併発1例は肝細胞癌患者

本剤は、現行の「使用上の注意」において、肝機能障害・黄疸に関して既に注意喚起を行っていますが、このような状況を考慮し、本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、「肝不全」ならびに「肝性脳症」に関する情報を追記しました。なお、これらの副作用について集積した症例の患者背景等を引き続き検討しております。

本剤のご使用にあたっては、以下の事項にご留意ください。また、本剤との関連性が疑われる肝不全や肝性脳症があらわれた場合には、直ちに弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

1. 本剤の投与にあたっては、定期的な肝機能検査を含め観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の減量・休薬又は投与を中止し、適切な処置を講じてください。
2. 主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者に肝不全、肝性脳症の発現が報告されています。肝不全、肝性脳症の発現については、以下の点にご留意ください。
 - ・肝細胞癌患者への投与例のうち、本剤投与開始前のChild-Pugh分類がAと、肝予備能が比較的保たれている患者においても報告があり、発現から数日以内で死亡に至った例も報告されていること。
 - ・肝性脳症に関しては、本剤投与開始から2週間以内と比較的早期の発現例があること。
3. 肝細胞癌又は肝硬変のある患者に投与する際には、血中アンモニア値等を含めた肝機能検査を行うとともに、意識障害等の臨床症状を十分に観察し、肝性脳症の発現にご留意ください。

「使用上の注意」の改訂内容は4ページをご参照ください。

[症例の概要]

症例 1

患者背景		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	転帰
女 60歳代	肝細胞癌 (肺転移, C型肝炎)	800mg 9日間	<p>投与179日前 投与15日前</p> <p>投与1日目 (投与開始日)</p> <p>投与5日目</p> <p>投与6日目</p> <p>投与7日目</p> <p>投与9日目 (投与中止日)</p> <p>中止1日後</p> <p>中止3日後</p>	<p>死亡</p> <p>ゾピクロン7.5mg/日の投与開始。 リザーバーCT, シスプラチン100mg+ヨード化ケ シ油脂脂肪酸エチルエステル, その後, フルオロ ウラシル動注1250mg/48hr (2回目)。</p> <p>本剤投与開始前のChild-Pugh分類:A, ECOG- PS:0-1, これまでに脳症のエピソードなし。 本剤投与前の肝腫瘍評価:1cmを超える腫瘍の 個数:多数一塊, 最大径:16cm。</p> <p>本剤800mg/日の投与開始。以後, 投与9日目ま で, 毎日2~4回排便あり。</p> <p>23:10 ベッドサイドにて尻餅。</p> <p>前日に尻餅をついた記憶なし。</p> <p>23:30 廊下で転倒。左眼瞼周囲に1cm長の裂傷。 頭部CT異常なし。</p> <p>ゾピクロンの投与中止。不眠を訴える。(翌日 まで)</p> <p>夕食後, 会話可能であったが, 23:30以降, 就 寝したまま起きてこず。以後, 本剤の投与中止。 6:00 オムツ交換を促すも覚醒せず。傾眠状態 と判明。バイタルサインに異常なし。JCS:III- 200。</p> <p>8:45 主治医診察にて, JCS:III-200-300と判 断。頭部CTに異常なし。アンモニア値は高値。 腹部CT変化なし。極少量の腹水あり。口臭(ア ンモニア臭)強い。</p> <p>9:45 肝性脳症と判断し, 輸液生食500mL, 肝 不全用アミノ酸製剤500mL点滴等を行うが, 覚 醒せず。肝性脳症の昏睡度4:昏睡, 痛みや刺激 に対する反応あり。その後も覚醒せず。 肝性昏睡が発現。</p> <p>3:07 肝性脳症, 肝性昏睡のため, 死に至る。</p>

臨床検査値

	基準値	投与 72日前	投与 44日前	投与 16日前	投与 6日目	投与 8日目	中止 1日後
AST(GOT) (IU/L)	10-42		120	97	174	374	447
ALT(GPT) (IU/L)	6-40		29	18	33	47	54
LDH (IU/L)	120-270		392	391	529	991	1382
ALP (IU/L)	136-410		1250	1083	1113	1125	1244
γ-GTP (IU/L)	8-48		254	206	140	136	153
総ビリルビン (mg/dL)	0.2-1.2	1.0	1.0	1.4	2.8	2.7	3.8
アルブミン (g/dL)	3.8-5.1	3.6	3.9	4.1	4.0	3.7	3.8
PT-INR		1.22	1.13	1.17		1.37	1.56
アンモニア (単位不明)	70-180					150	259

併用薬:ゾピクロン(併用被疑薬), 酸化マグネシウム, イソロイシン・ロイシン・バリン, ベタメタゾン

症例 2

患者背景		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	転帰
男 70歳代	肝細胞癌 (肺転移)	800mg 7日間	<p>日付不明 フルオロウラシル250mg/日+シスプラチン10mg/日を5投2休。テガフル・ウラシル配合剤内服などを施行。</p> <p>本剤投与開始前のChild-Pugh分類：A, ECOG-PS：0。</p> <p>投与1日目 (投与開始日) 本剤800mg/日の投与開始。</p> <p>投与6日目 高血圧が発現。</p> <p>投与7日目 (投与中止日) 手足症候群(グレード2), 肝性脳症(昏睡度2)が発現。やや傾眠状態。「ぼーっとする」と羽ばたき振戦軽度。アンモニア値144μg/dLと上昇あり。今まで高アンモニア血症を呈したことはない。同日より肝不全用アミノ酸製剤点滴静注, ラクチオール水和物内服開始。本剤は投与中止。</p> <p>肝不全用アミノ酸製剤500mL点滴静注後, 自覚症状は改善。ECOG-PS：0。</p> <p>中止4日後 本剤投与と同時に保湿クリームを塗っていたが, 足底にはあまり塗っていなかったようで, 同日に突然足底が痛くなる。また, 元来, 高血圧のない患者だが, 同日に血圧が180mmHgまで上昇し, ニフェジピン20mgを投与。</p> <p>中止5日後 アンモニア値58μg/dLと正常化。脳症の症状も見られず。肝不全用アミノ酸製剤の内服へ切り替え。</p> <p>中止13日後 手足症候群が軽快。高血圧, 肝性脳症は回復。アンモニア値33μg/dLと正常値で推移しているため, 肝性脳症に対する治療は終了。</p>	回復

臨床検査値

	投与 5日前	投与 5日目	投与 7日目 (投与中止日)	中止 2日後	中止 5日後	中止 10日後	中止 13日後
AST(GOT) (IU/L)	30	47	63	56	58	37	33
ALT(GPT) (IU/L)	14	21	27	21	25	19	16
LDH (IU/L)	198	310	388	356	376	268	241
ALP (IU/L)	272	334	348	288	310	285	290
γ -GTP (IU/L)	19	24	24	21	24	21	21
総ビリルビン (mg/dL)	0.81	2.08	2.70	2.76	2.26	0.98	1.01
アルブミン (g/dL)	3.1	4.0	3.8	3.1	3.2	3.1	3.2
PT-INR	1.15	1.11	1.14	1.10	1.16	1.22	1.13
アンモニア (μ g/dL)			144	157	58	72	33

併用薬：メナテレノン, ウラジロガシエキス, ウルソデスオキシコール酸, 酸化マグネシウム, ロルメタゼパム, 十全大補湯

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

改訂内容

改訂後	改訂前
<p>■ 使用上の注意</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(5)AST(GOT), ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸, <u>肝不全</u>があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること. <u>なお, 主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので, これらの患者に投与する際は, 血中アンモニア値等の検査を行うとともに, 意識障害等の臨床症状を十分に観察すること.</u> [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>9)肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満), <u>肝不全(頻度不明), 肝性脳症(頻度不明)</u>: AST(GOT), ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸, <u>肝不全, 肝性脳症</u>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本剤を減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと. <u>なお, 肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので, これらの患者に投与する際は, 意識障害等の臨床症状を十分に観察すること.</u></p>	<p>■ 使用上の注意</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(5)AST(GOT), ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること. [「重大な副作用」の項参照]</p> <p>4. 副作用</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>9)肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満): AST(GOT), ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸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本剤を減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと.</p>

_____ : 下線部追加改訂箇所

●改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU) No. 185 (2009年12月)に掲載される予定です。

お問い合わせ先
 バイエル薬品株式会社 くすり相談
 フリーダイヤル 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
 大阪市北区梅田二丁目4番9号