

平成 14 年 9 月 9 日

各 位

## 「注射用エラスポール®100」の海外治験一時中断について

本年 6 月、国内において新発売した全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害治療剤「注射用エラスポール®100」について、本剤の導出先である米国イーライ・リリー社より現在実施中の海外の臨床試験を一時中断したとの連絡がありました。

この判断は最終確認がされていない不確定なデータでなされており、現在も盲検下でデータが収集され、今後解析されることとなりますが、弊社といたしましては、本剤の適正使用の推進の観点から、現時点の情報を医療関係者に伝達させていただくことにしましたのでお知らせいたします。

尚、医療関係者への情報伝達活動は本日、9 月 9 日（月）より開始しております。

※医療関係者への情報伝達資料を添付しておりますので、ご参照下さい。

以 上

小野薬品工業株式会社  
広報室

TEL : 06-6222-5551

FAX : 06-6222-2875

市販直後調査

平成14年6月～平成14年12月

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。—

## 注射用 エラスポール<sup>®</sup> 100

海外治験一時中断についてのお知らせ

2002年9月

 **小野薬品工業株式会社**

# 「注射用エラスポール®100」の海外治験一時中断についてのお知らせ

本年6月に新発売させていただきました「注射用エラスポール®100」につきまして、本剤の導出先である Eli Lilly 社より、現在実施中の海外の臨床試験を一時中断したとの連絡がありました。この判断は最終確認がされていない不確定なデータでなされており、現在も盲検下でデータが収集され、今後解析されることとなりますが、弊社といたしましては現時点の情報を伝達させていただくこととしました。なお、結果が判明次第再度お知らせさせていただきます。

先生におかれましては、本剤のご使用に際して、国内で承認されています効能・効果、用法・用量、また使用上の注意などを再度ご確認頂きますようお願い申し上げます。

以下に詳細を説明させていただきます。

## 一時中断に至った経緯

Eli Lilly 社は、欧米を中心とした6ヵ国において、急性肺障害患者を対象とした第Ⅱ相二重盲検比較試験を実施していました。なお、すでにご承知のようにこの急性肺障害は30%~50%の患者さんが死亡するとされる重篤な疾患であり、有効な治療薬が求められている疾患であります。

当該試験はプラセボ群を対照として最大14日間投与で、投与開始から28日間の死亡率および人工呼吸器非装着日数(VFD: Ventilator Free Days)を主評価項目として実施されました。目標症例数(620例)の約半数が集積された時点で、当初から予定されておりました第三者機関である効果安全性評価委員会<sup>※1)</sup>による中間集計が行われました。

その結果、投与開始から28日間の死亡率および安全性において両群間に差はありませんでした。しかし、最終確認がされていない不確定なデータ<sup>※2)</sup>ではあります。投与開始から180日後(投与終了後から約170日間)までの長期予後調査で、エラスポール群はプラセボ群に比べ死亡率がやや高いことから、効果安全性評価委員会は Eli Lilly 社に臨床試験の一時中断を提言しました。この提言を受けて Eli Lilly 社は、当面この試験を中断し、盲検下でデータを収集し、詳細な解析を行った上で今後の方針を決定することを決定しました。

## 日本における成績

国内で実施されました第Ⅲ相二重盲検比較試験では、投与開始30日、90日後のいずれにおいてもプラセボ相当の低用量群に比べエラスポール(承認用量)群の死亡率が上回ることはありませんでした。また、180日間追跡調査でも同様でした。

第Ⅲ相二重盲検比較試験に参加した症例の投与開始から180日間の予後調査(死亡例数)

投与群	症例数	0~30日	30~60日	60~90日	90~180日	計
低用量群 <sup>*)</sup>	108	30(27.8%)	11(38.0%)	0(38.0%)	6(52.8%)	47
承認用量群 <sup>**)</sup>	113	25(22.1%)	4(25.7%)	7(31.9%)	3(46.4%)	39

なお、180日調査に際して、低用量群、承認用量群でそれぞれ19例、29例が現在未調査であり、9月2日時点での死亡確認例数を示す。(%)は累積死亡率) \* : 0.004mg/kg/hr \*\* : 0.2mg/kg/hr

## 今後の対応

今回、海外の臨床試験で見られた投与終了後の長期予後の懸念については、現在、データを盲検下で収集中であり、明確なことはわかりません。しかし、今後、海外臨床試験のデータが確定され、明確なものになれば、今回の原因が特定されるものと考えています。結果が判明次第、再度お知らせさせていただきます。

また、承認条件に付されている「生存率に対する影響を明確にし、投与期間および対象疾患の適切性を確認する市販後臨床試験」を実施し、有効性や安全性についての検証を行います。

注 1) ; 安全性データおよび重要な有効性を評価し、治験依頼者に治験の継続、変更、または中止を提言する第三者機関

注 2) ; 現在入手しているデータはカルテなどとの照合が終了していません。

また、投与初期の症例もあり、全例が 180 日間の予後調査を終了しておりません。従って、現在のところデータは不確定な状況です。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

商品名	〔和名〕 注射用エラスポール <sup>®</sup> 100 〔洋名〕 ELASPOL <sup>®</sup>	日本標準商品 分類番号	87399																		
一般名	シベレスタットナトリウム水和物 (sivelestat sodium hydrate) (JAN)	承認番号	21400AMZ00462																		
組成・性状	販売名	注射用エラスポール 100	薬価収載	2002年6月																	
	成分・含量(1バイアル中)	シベレスタットナトリウム水和物 100mg																			
	添加物(1バイアル中)	D-マンニトール 200mg, pH調節剤	販売開始	2002年6月																	
	剤形	注射剤(バイアル)																			
	pH	7.5~8.5 (本品1バイアルを注射用水10mLに溶かした液)	国際誕生	2002年4月																	
	浸透圧比	約0.6 (本品1バイアルを注射用水10mLに溶かした液)																			
色調	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品																				
効能・効果	<p>全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善</p> <p>—〈効能・効果に関連する使用上の注意〉—</p> <p>本剤は下記の1.および2.の両基準を満たす患者に投与すること。</p> <p>1. 全身性炎症反応症候群に関しては、以下の項目のうち、2つ以上を満たすものとする。</p> <p>① 体温<math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> または <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math>、 ② 心拍数<math>&gt;90</math>回/分、 ③ 呼吸数<math>&gt;20</math>回/分または <math>\text{PaCO}_2 &lt; 32</math> mmHg、 ④ 白血球数<math>&gt;12,000/\mu\text{L}</math>、<math>&lt;4,000/\mu\text{L}</math> または 桿状球<math>&gt;10\%</math></p> <p>2. 急性肺障害に関しては、以下の全項目を満たすものとする。</p> <p>① 肺機能低下(機械的人工呼吸管理下で <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2</math> 300 mmHg 以下)が認められる。 ② 胸部X線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。 ③ 肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧 <math>\leq 18</math> mmHg、測定されない場合には、左房圧上昇の臨床所見を認めない。</p>																				
用法・用量	<p>通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1日量(シベレスタットナトリウム水和物として 4.8 mg/kg)を 250~500 mL の輸液で希釈し、24時間(1時間当たり 0.2 mg/kg)かけて静脈内に持続投与する。投与期間は14日以内とする。</p> <p>—〈用法・用量に関連する使用上の注意〉—</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤の投与は肺障害発症後72時間以内を開始することが望ましい。(「臨床成績」の項3.参照)</li> <li>● 症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。なお、本剤投与5日後の改善度が低い場合には、その後の改善度(14日後)も低いことが示されている。(「臨床成績」の項4.参照)</li> <li>● 調製時：アミノ酸輸液との混注は避けること。また、カルシウムを含む輸液を用いる場合(本剤の濃度が 2 mg/mL 以上)や輸液で希釈することにより pH が 5 以下となる場合は沈殿が生じることがあるので注意すること。(「適用上の注意」の項参照)</li> </ul>																				
使用上の注意	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与は一般的な急性肺障害の治療法(呼吸管理、循環血液量の補正、抗菌剤等)に代わるものではないので、原疾患に対する適切な治療を実施すること。</p> <p>(2) 4臓器以上の多臓器障害を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること。(「臨床成績」の項5.参照)</p> <p>(3) 熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者および高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること(使用経験が少ない)。</p> <p>2. 副作用</p> <p>副作用集計の対象となった580例中93例(16.0%)に副作用が認められ、主な副作用はAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常49例(8.4%)、アルカリフォスファターゼの上昇36例(6.2%)、ビリルビンの上昇11例(1.9%)、白血球減少9例(1.6%)、好酸球増加7例(1.2%)であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 呼吸困難 呼吸困難(0.3%)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 白血球減少 白血球減少(0.5%)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>発疹等</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、<math>\gamma</math>-GTP、アルカリフォスファターゼの上昇</td> <td>ウロビリノーゲン陽性、LDH上昇</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>好酸球増加</td> <td>血小板減少、血小板増多、貧血、出血傾向</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN上昇、多尿、尿蛋白増加</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>総蛋白減少</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 投与中は授乳を避けること。〔動物実験において乳汁中への移行が認められている。〕</p> <p>4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p> <p>5. 適用上の注意</p> <p>調製時：カルシウムを含む輸液を用いるときは、本剤の濃度を 1 mg/mL 以下として使用すること。(本剤の濃度が 2 mg/mL 以上では沈殿が生じることがある。) また、輸液で希釈することにより pH が 5 以下となる場合には、沈殿が生じることがあるので注意すること。アミノ酸輸液を用いると分解が生じることがあるので、アミノ酸輸液との混注は避けること。なお、本剤との配合試験の結果、配合不可の輸液は、強力モリアミン、アミゼットB、アミパレン、アミノレパン、モリブロンFであった。また、生理食塩液、ブドウ糖注射液5%、ソリタ-T3号は配合可能であった。</p>				1~10%未満	1%未満	過敏症		発疹等	肝臓	ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、アルカリフォスファターゼの上昇	ウロビリノーゲン陽性、LDH上昇	血液	好酸球増加	血小板減少、血小板増多、貧血、出血傾向	腎臓		BUN上昇、多尿、尿蛋白増加	その他		総蛋白減少
	1~10%未満	1%未満																			
過敏症		発疹等																			
肝臓	ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、アルカリフォスファターゼの上昇	ウロビリノーゲン陽性、LDH上昇																			
血液	好酸球増加	血小板減少、血小板増多、貧血、出血傾向																			
腎臓		BUN上昇、多尿、尿蛋白増加																			
その他		総蛋白減少																			
承認条件	<p>1. 生存率に対する影響を明確にし、投与期間及び対象疾患の適切性を確認するための市販後臨床試験を実施すること。</p> <p>2. 海外で実施中のARDS Networkに準拠した臨床試験の成績が得られしだい速やかに報告するとともに、再審査の申請資料として提出すること。</p>																				
取扱い上の注意	<p>1. 注意：要指示医薬品—医師等の処方せん・指示により使用すること。 本剤は指定医薬品である。</p> <p>2. 貯法：しゃ光、室温保存</p> <p>3. 使用期限：外箱に表示(3年)</p>																				
包装	注射用エラスポール 100(100mg)：10バイアル、30バイアル																				

●その他、詳細は製品添付文書をご参照ください。 ●禁忌、使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

2002年5月初版作成

製造発売元



小野薬品工業株式会社

〒541-8526 大阪市中央区道修町2丁目1番5号

(2002年9月6日作成)

## 「注射用エラスポール®100」を使用するにあたってのお願い

小野薬品工業株式会社

1. 本剤の効能・効果（対象疾患）である「全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害」の選択にあたりましては、以下の1. 及び2. の両基準を満たす患者さんを対象としてご投与下さいますようお願い申し上げます。

1. 全身性炎症反応症候群に関しては、以下の項目のうち、2つ以上を満たすものとする。

- ①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$ 、
- ②心拍数 $>90$ 回/分、
- ③呼吸数 $>20$ 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ 、
- ④白血球数 $>12,000/\mu\text{L}$ 、 $<4,000/\mu\text{L}$   
または桿状球 $>10\%$

2. 急性肺障害に関しては、以下の全項目を満たすものとする。

- ①肺機能低下（機械的人工呼吸管理下で $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$  300mmHg以下）が認められる。
- ②胸部X線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。
- ③肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧 $\leq 18\text{mmHg}$ 、測定されない場合には、左房圧上昇の臨床所見を認めない。

上記項目の内、「左房圧上昇の臨床所見」とは左心不全のことを指します。冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症）の合併および既往や、大動脈弁疾患、僧帽弁閉鎖不全、心筋症、高血圧性心臓病などの確定診断がなされた患者においては、心エコーや心電図などで左心不全兆候がないことを確認してからご投与下さい。

2. 本剤を投与する際には以下の内容にご留意いただき、適切な患者さんにご投与いただきますようお願い申し上げます。

1. 本剤の投与は肺障害発症後72時間以内に開始することが望ましい。

二重盲検比較試験において、肺機能改善度の「中等度改善」以上は、本剤の投与開始が肺障害発症後72時間以内の患者で72.5% (66/91例)、72時間を超える患者で54.5% (12/22例)と、72時間以内に投与することによってより高い有効率が得られております。

2. 4臓器以上の多臓器障害を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること。

用量設定試験において、全般改善度の「中等度改善」以上は、投与前の臓器障害数が肺を含め3臓器以下の患者で63.2% (24/38例)、4臓器以上の患者で33.3% (5/15例)です。（なお、本試験では肺以外の臓器障害の診断基準を定めていません。）また、4臓器以上の多臓器障害患者においては、肺以外の臓器障害の影響が大きく本剤の肺機能改善効果は十分確認されておられません。

3. 熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者および高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者に対する有効性は確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合に投与すること（使用経験が少ない）。

熱傷、外傷は受傷時の重症度や直接的な肺への障害の有無が病態の経過を大きく左右すること、また、高度の慢性呼吸器疾患を合併する患者は急性肺障害発症前より肺は既に障害を受けており、肺機能は低下した状態にあるので、本剤の肺機能改善効果は十分確認されておりません。

3. 本剤投与中には以下の点にご留意いただきますようお願い申し上げます。

1. 本剤の投与は一般的な急性肺障害の治療法（呼吸管理、循環血液量の補正、抗菌剤等）に代わるものではないので、原疾患に対する適切な治療を実施すること。

本剤は原疾患に対する治療を行う為の薬剤ではございませんので、原疾患に対する適切な治療を実施下さいますようお願い申し上げます。

2. 症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。なお、本剤投与5日後の改善度が低い場合には、その後の改善度（14日後）も低いことが示されている。

二重盲検比較試験を含む14日間投与で実施した臨床試験において、投与5日後の肺機能改善度を基準とした投与10日後、投与14日後の「中等度改善」以上は次のとおりです。

投与5日後を基準とした肺機能改善度の推移

5日後 肺機能改善度	10日後 肺機能改善度 (中等度改善以上)	14日後 肺機能改善度 (中等度改善以上)
著明改善	100.0% (56/56例)	100.0% (56/56例)
中等度改善	90.0% (36/40例)	90.0% (36/40例)
軽度改善	64.5% (20/31例)	80.6% (25/31例)
不変	27.8% (10/36例)	34.3% (12/35例)
悪化	0.0% (0/12例)	0.0% (0/12例)
計	69.7% (122/175例)	74.1% (129/174例)

5日後不変の36例中の1例は副作用のため中止され、14日後は未評価です。

上記のように投与5日後に肺機能改善度が悪化であった症例はその後にも改善しなかったことをふまえ、ご投与の継続の可否をご判断下さい。