DRUG INFORMATION

２００８　Ｎｏ．２３　　平成２０年９月２６日発行

１．厚生労働省　医薬品・医療機器等安全性情報　No.250 ……1

［１］インターフェロン製剤（「C 型慢性肝炎における
ウイルス血症の改善」の効能効果を有する製剤）に
よる間質性肺炎について……3

［２］使用上の注意の改訂について（その 200）
ゲフィチニブ他（9 件）……11

［３］市販直後調査の対象品目一覧……15

（参考資料）
ゲフィチニブに係る国内第 III 相試験等の結果
及びゲフィチニブの使用等に関する意見……18

岐阜大学医学部附属病院・薬剤部
医薬品情報管理室
（内線７０８３）

※　Drug Information は医学部・附属病院 HP の下記アドレスにて提供しています。
http://www1.med.gifu-u.ac.jp/web/drug-info/

電子メールによる連絡を希望される方は下記までご連絡下さい。
di8931@gifu-u.ac.jp（担当：安田）

医薬品・医療機器等安全性情報

Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information

No. 250

目次

1．インターフェロン製剤（「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能効果を有する製剤）による間質性肺炎について …… 3

2．使用上の注意の改訂について（その200）

ゲフィチニブ他（9件）…… 11

3．市販直後調査の対象品目一覧 …… 15

（参考資料）

ゲフィチニブに係る国内第Ⅲ相試験等の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見 …… 18

この医薬品・医療機器等安全性情報は，厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに，医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために，医療関係者に対して情報提供されるものです。

医薬品・医療機器等安全性情報は，医薬品医療機器情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）又は厚生労働省ホームページ（http://www.mhlw.go.jp/）からも入手可能です。

平成20年（2008年）9月

厚生労働省医薬食品局

◉連絡先

〒100-8916 東京都千代田区霞が関1－2－2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ 03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755，2753，2751

（Fax）03-3508-4364

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No.250

厚生労働省医薬食品局

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	**インターフェロン製剤（「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能効果を有する製剤）による間質性肺炎について**	㊩ ㊟	インターフェロン製剤による間質性肺炎については，添付文書の「警告」の項に間質性肺炎発現の可能性について患者に十分説明する旨及び「重大な副作用」の項に間質性肺炎に係る十分な観察や処置の必要性について記載するなど，注意喚起を図ってきたところである。 今般，間質性肺炎の既往歴がある患者への投与について更なる注意喚起を図るため，関係企業に対し，平成20年８月８日に使用上の注意の改訂指示等を行ったので，その安全対策の内容等について紹介する。	3
2	**ゲフィチニブ他（９件）**		使用上の注意の改訂について（その200）	11
3	**市販直後調査対象品目**		平成20年９月１日現在，市販直後調査の対象品目を紹介する。	15

㊗：緊急安全性情報の配布　㊩：使用上の注意の改訂　㊟：症例の紹介

厚生労働大臣への副作用等報告は，医薬関係者の業務です。

医師，歯科医師，薬剤師等の医薬関係者は，医薬品や医療機器による副作用，感染症，不具合を知ったときは，直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお，薬種商販売業や配置販売業の従事者も医薬関係者として，副作用等につき，報告することが求められています。

1

インターフェロン製剤（「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能効果を有する製剤）による間質性肺炎について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え）	ペガシス皮下注90μg，同皮下注180μg （中外製薬）
	インターフェロン アルファ（BALL-1）	オーアイエフ250万IU，同500万IU，同1000万IU（大塚製薬）
	インターフェロン アルファ（NAMALWA）	スミフェロン300，同600，同DS300，同DS600（大日本住友製薬）
	インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）	イントロンA注射用300，同A注射用600，同A注射用1,000（シェリング・プラウ）
	インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）	アドバフェロン皮下注900，同皮下注1200，同皮下注1800（アステラス製薬）
	インターフェロン ベータ	IFNβモチダ注射用100万単位，同注射用300万単位，同注射用600万単位（持田製薬），フエロン（東レ）
	ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）	ペグイントロン皮下注用50μg/0.5mL用，同皮下注用100μg/0.5mL用，同皮下注用150μg/0.5mL用 （シェリング・プラウ）
薬効分類等	その他の生物学的製剤	
	ペグインターフェロン アルファ-2a（遺伝子組換え） 1．C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2．リバビリンとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 （1）セログループ1（ジェノタイプⅠ(1a)又はⅡ(1b)）でHCV-RNA量が高値の患者 （2）インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 **インターフェロン アルファ（BALL-1）** ・HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善（オーアイエフ250万IU，同500万IUのみ） ・C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く） ・慢性骨髄性白血病（オーアイエフ250万IU，同500万IUのみ） ・腎癌（オーアイエフ500万IUのみ） **インターフェロン アルファ（NAMALWA）** ・腎癌，多発性骨髄腫，ヘアリー細胞白血病 ・慢性骨髄性白血病	

効　能　効　果	・HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 ・C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善（血中HCV RNA量が高い場合を除く） ・亜急性硬化性全脳炎におけるイノシン　プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制（スミフェロン300のみ） ・HTLV-I脊髄症（HAM）（スミフェロン300，同DS300のみ） **インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）** ・次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 1．本剤単独の場合 （1）血中HCV RNA量が高値ではない患者 2．リバビリンとの併用の場合 （1）血中HCV RNA量が高値の患者 （2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者 ・HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 ・腎癌，慢性骨髄性白血病，多発性骨髄腫 **インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）** ・C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 **インターフェロン ベータ** ・皮膚悪性黒色腫 ・膠芽腫，髄芽腫，星細胞腫 ・HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 ・C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 ・亜急性硬化性全脳炎患者におけるイノシン プラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制（IFNβモチダのみ） ・C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（HCVセログループ1の血中HCV-RNA量が高い場合を除く）（フエロンのみ） **ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）** リバビリンとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 （1）血中HCV RNA量が高値の患者 （2）インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者

1．はじめに

インターフェロン製剤によるウイルス性肝炎治療にあたっての副作用等に係る全般的な留意事項等については，医薬品・医療機器等安全性情報No.245（平成20年３月）において，改めて注意喚起したところである。

また，インターフェロン製剤による間質性肺炎については，添付文書の「警告」の項に間質性肺炎発現の可能性について患者に十分説明する旨及び「重大な副作用」の項に間質性肺炎に係る十分な観察や処置の必要性について記載するなど，注意喚起を図ってきたところである。

今般，間質性肺炎の既往歴がある患者への投与について更なる注意喚起を図るため，関係企業に対し，平成20年８月８日に使用上の注意の改訂指示等を行ったので，その安全対策の内容等について紹介する。

2．間質性肺炎に関する安全対策について

関係企業により取りまとめられたインターフェロン製剤（C型代償性肝硬変を含むC型肝炎の治療に対するものに限る。）による間質性肺炎に関する副作用報告の件数及び推計使用者数（平成16年４月から平成20年５月まで）を**表**に示す。なお，これらの副作用報告については，因果関係を個別に評価したも

のではない。

表　インターフェロン製剤による間質性肺炎に関する副作用報告の件数及び推計使用者数
（平成16年４月から平成20年５月まで）

一般名 〈販売名〉	総数[注1)] （　）内はうち死亡数	既往歴・合併症あり[注2)] （　）内はうち死亡数	既往歴・合併症なし （　）内はうち死亡数	推計使用者数[注3)]
ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え） 〈ペガシス〉	124（13）人	11（1）人	113（12）人	42,600人
インターフェロンアルファ(BALL-1) 〈オーアイエフ〉	3（1）人	2（0）人	1（1）人	1,300人
インターフェロンアルファ(NAMALWA) 〈スミフェロン〉	2（0）人	0（0）人	2（0）人	8,000人
インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え） 〈イントロンA〉	11（1）人	0（0）人	11（1）人	9,000人
インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え） 〈アドバフェロン〉	1（0）人	0（0）人	1（0）人	4,000人
インターフェロンベータ 〈IFNβモチダ〉	0（0）人	0（0）人	0（0）人	1,100人
インターフェロンベータ 〈フエロン〉	4（1）人	1（0）人	3（1）人	8,800人
ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え） 〈ペグイントロン〉	78（6）人	1（0）人	77（6）人	94,000人

注１）関係企業から間質性肺炎等の間質性肺疾患として報告された副作用報告の総数
注２）既往歴又は合併症として，間質性肺疾患，肺線維症，胸部X線間質陰影等の記載があった副作用報告数（間質性肺炎発現により投与中止後，再投与により再発した事例を含む）
注３）関係企業が推計したC型代償性肝硬変を含むC型肝炎治療に係るおおよその使用者数

これらのインターフェロン製剤による間質性肺炎に関する副作用報告状況等について，専門家による検討を行った結果，ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）製剤については，間質性肺炎に関する副作用報告が死亡例も含めて多く，また，既往歴又は合併症として間質性肺炎のある患者が多かったことから，本年８月８日，関係企業に対し，使用上の注意を改訂し，「禁忌」の項に「間質性肺炎の既往歴のある患者」を追記するよう指示を行った。

他のインターフェロン製剤についても，既往歴又は合併症として間質性肺炎のある患者は比較的少なかったものの，間質性肺炎に関する副作用が引き続き報告されていることから，本年８月８日，関係企業に対し，使用上の注意を改訂し，「慎重投与」の項に「間質性肺炎の既往歴のある患者」を追記するとともに，「重要な基本的注意」の項に当該患者に使用するにあたっては，定期的に検査を行うなど，十分に注意する旨追記するよう指示を行った。

医療関係者におかれては，インターフェロン製剤による治療にあたっては，間質性肺炎を合併している患者に対して使用しないことはもちろんのこと，間質性肺炎の既往歴を十分に確認するとともに，当該製剤の投与中においては，間質性肺炎の発現に十分注意するよう，更なる注意をお願いする。

《**使用上の注意**（下線部追加改訂部分）》

ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え）

［警　　告］

警告

本剤の投与により間質性肺炎，自殺企図があらわれることがあるので，「使用上の注意」に十分留意し，患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

［禁　　忌］

間質性肺炎の既往歴のある患者

［副作用（重大な副作用）］

＜本剤単独の場合＞

間質性肺炎，肺浸潤，呼吸困難：発熱，咳嗽，呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合は，速やかに胸部X線等の検査を実施し，本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。なお，間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため併用しないこと。

＜リバビリンとの併用の場合＞

間質性肺炎，肺浸潤，呼吸困難：発熱，咳嗽，呼吸困難等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合は，速やかに胸部X線等の検査を実施し，本剤の投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合には直ちに連絡するように患者に対し注意を与えること。

インターフェロンアルファ（BALL-1）
インターフェロンアルファ（NAMALWA）
インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）
インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）
インターフェロンベータ
ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）

［警　　告］

警告

本剤の投与により間質性肺炎，自殺企図があらわれることがあるので，「使用上の注意」に十分留意し，患者に対し副作用発現の可能性について十分説明すること。

［慎重投与］　間質性肺炎の既往歴のある患者

［重要な基本的注意］　間質性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線等の検査を実施すること。特に，間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては，定期的に聴診，胸部X線等の検査を行うなど，十分に注意すること。

［副作用（重大な副作用）］　ペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）の例

（各製剤により文言は若干異なる）

間質性肺炎，肺線維症，肺水腫：発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状，また，胸部X

線異常があらわれた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また，咳嗽，呼吸困難等があらわれた場合にはただちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。なお，他のインターフェロンアルファ製剤において，間質性肺炎は小柴胡湯との併用例で多く報告されているため，併用を避けること。

症例の概要

No.	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
1	女 50代	C型慢性肝炎 （糖尿病，高血圧）	180μg （週1回） 11週間 ↓ 90μg （週1回） 7週間	**間質性肺炎** 副作用歴：インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）＋リバビリン（貧血），インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）（間質性肺炎） 既往歴：間質性肺炎 HCV Serotype：グループ1 HCV Genotype：1b HCV-RNA定量：3600KIU/mL（本剤投与開始時） 肝生検実施（本剤投与2年2ヵ月前）：組織診断名（F4A3） インターフェロン製剤の前治療歴：あり（インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）＋リバビリン，インターフェロンベータ，インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）） 喫煙歴：元喫煙者（38年間） 漢方薬，健康食品等使用歴：なし 投与3年8ヵ月前　インターフェロン製剤による治療開始。 投与1年10ヵ月前　インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）1800万国際単位，週3日にて投与開始（約5ヵ月間）。 投与1年6-7ヵ月前　インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）投与中に咳，労作時呼吸困難を訴えた。これが間質性肺炎の発現と思われる。胸部X線画像を見る限りでは重篤なものではなく，治療はインターフェロンの中止のみで，入院治療なし，ステロイド等の処置は行わず，症状は改善。 投与1年5ヵ月前　KL-6 2766U/mL，その後は1000台を推移。 胸部X線所見：肺野下部にわずかに影を確認。 投与7ヵ月前　KL-6 1483U/mL。 投与5日前　KL-6 1203U/mL。 投与開始日　C型慢性肝炎治療のため本剤（ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え））投与開始（180μg/週）。 〔本剤投与開始時の所見〕 ・症状：異常なし（ただし，インターフェロンアルファコン-1（遺伝子組換え）による間質性肺炎発症後から呼吸困難（呼吸苦）が続いていた可能性あり） ・聴診，胸部X線所見，胸部CT所見：未実施 ・SP-D，CA19-9，その他呼吸機能検査：未実施 投与85日後　全身倦怠感及び労作時呼吸困難が発現し，患者からの辛いという訴えにより本剤減量（90μg/週）。胸部X線，CT所見等なし。 投与136日後（投与中止日）　本剤最終投与。 中止10日後　間質性肺炎発現のため，救急にて搬送。乾性咳，呼吸困難あり。内科紹介となる。 ・聴診：ベルクロ・ラ音 ・胸部X線所見：異常あり（両側肺野にびまん性間質影）

・胸部CT所見：異常あり（両側肺野にびまん性スリガラス陰影，末梢に網状陰影）
ミノサイクリン塩酸塩200mg/日点滴静注の投与開始（5日間）。

中止11日後　KL-6 4511U/mL。間質性肺炎に対し，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム500mg/日点滴静注の投与開始（2日間）。パニペネム・ベタミプロン配合剤1.0g/日点滴静注の投与開始（8日間）。

中止14日後　間質性肺炎に対し，プレドニゾロン経口（60mg/不均等投与）開始（5日間）。

中止18日後　KL-6 6975U/mL。クラリスロマイシン400mg/日投与開始（2日間）。

中止19日後　間質性肺炎に対し，プレドニゾロン経口（50mg/不均等投与）。

中止20日後　間質性肺炎に対し，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム1000mg/日点滴静注の投与開始（3日間）。メシル酸パズフロキサシン1000mg/日点滴静注の投与開始。
胸部X線上，両側びまん性陰影悪化あり。IVH施行。

中止21日後　ミカファンギンナトリウム150mg/日点滴静注の投与開始。

中止23日後　間質性肺炎に対し，プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム60mg/日静注（3日間）。

中止24日後　肺炎発現。間質性肺炎に真菌，ニューモシスチスカリニ感染あるいは細菌性感染による肺炎を併発したと考えられる。SpO_2 70%台へ低下，CRP上昇，発熱あり。胸部X線上，びまん性間質性肺炎の陰影に加えて左下肺野に浸潤影あり。
下行大動脈のシルエットサイン（+），MRSA：2+。セフタジジム水和物2g点滴静注の投与開始。人工呼吸器設置（FiO_2 1.0のままで）。

中止25日後　β-Dグルカン 331.2pg/mL，ストレプトコッカス オラーリス陽性。

中止26日後　死亡。

臨床検査値

	投与 1年5ヵ月前	投与 7ヵ月前	投与 5日前	投与 開始日	投与 85日後	投与136日後 (投与中止日)	中止 7日後	中止 10日後
KL-6（U/mL）	2766	1483	1203	—	—	—	—	—
LDH（IU/L）	—	—	—	285	402	399	494	517
CRP（mg/dL）	—	—	—	0.32	0.17	0.49	1.05	2.82
白血球数（/mm^3）	—	—	—	6200	3700	3700	5200	5200

	中止 11日後	中止 18日後	中止 20日後	中止 21日後	中止 22日後	中止 24日後	中止 25日後
KL-6（U/mL）	4511	6975	—	—	—	—	—
LDH（IU/L）	—	594	237	1038	879	792	882
CRP（mg/dL）	—	2.62	1.20	1.50	1.22	2.37	5.82
白血球数（/mm^3）	—	8400	25300	16800	13600	21200	18200

併用薬：ウルソデオキシコール酸，テプレノン，酸化マグネシウム，グリベンクラミド，テルミサルタン，テオフィリン

No.	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
2	女 70代	C型慢性肝炎 （肝機能異常，甲状腺機能低下症，筋痙縮，間質性肺炎）	90μg （週1回） 25週間	**間質性肺炎** 既往歴：間質性肺炎，気管支拡張症，肝機能異常 HCV Genotype：1b 肝生検実施（投与1日前）：組織診断名（F3A2） 前治療：肝保護製剤（本剤投与4日前まで16年間投与），インターフェロン治療歴なし。 喫煙歴：なし 漢方薬，健康食品等使用歴：なし 投与1年4ヵ月前　X線所見，異常なし。 投与開始日　C型慢性肝炎治療のため本剤（ペグインターフェロンアルファ-2a（遺伝子組換え））投与開始（90μg/週）。 〔本剤投与開始時の所見〕 ・症状：未実施 ・聴診：未実施 ・胸部X線：あり（実施日：投与開始月） 所見：異常あり，軽度（間質性肺炎） ・胸部CT：未実施 ・KL-6，SP-D，CA19-9：未実施 ・その他呼吸機能検査：未実施 投与7日後　本剤2回目投与。急激な好中球減少発現（非重篤）。 投与14日後　好中球減少軽快。本剤3回目投与。 投与35日後　他院にて本剤投与開始。月1回，当院でフォロー。 体重64.5kg。4回投与した頃より体重が毎日1kg増加。足がつるようになった。 スピロノラクトン50mg，フロセミド20mg，芍薬甘草湯7.5g投与。 投与約60日後　間質性肺炎の悪化発現。 投与約70日後　階段の昇降で脈拍が多くなった。軽い咳があった。体重増加，脱毛発現（非重篤）。 投与84日後　湿疹（全身），全身，特に両下肢の浮腫発現（非重篤）。 投与175日後（投与中止日）　全身浮腫，体重の増加，全身湿疹著明となり，下肢が大きくなり，歩行が困難となり本剤投与中止。肝保護製剤の注射に変更。 中止約1ヵ月後　喀痰，咳嗽，脱毛が出現。 中止約2ヵ月後　咳（朝，夜），白い喀痰が出現。軽い咳と白い痰が増え，少し呼吸困難。発熱なし。 中止約3ヵ月後　喀痰，咳，脱毛が増強。 中止99日後　胸部X線，胸部CTにて間質性肺炎が認められた。 症状：乾性咳嗽（軽い），軽度な頻脈がある。 〔間質性肺炎発現時の所見〕 ・症状：あり（乾性咳，喀痰，呼吸困難，易疲労感） ・聴診：あり（ベルクロ・ラ音） ・胸部X線，胸部CT：異常あり（間質性肺炎） ・KL-6，SP-D，CA19-9，その他呼吸機能検査：未実施 中止109日後　湿疹（全身）回復。 中止119日後　当院呼吸器科に入院し精査加療となった。 気管支拡張症のため，エリスロマイシン及びカルボシステイン内服，排痰訓練にて喀痰減少，呼吸困難も改善した。 中止129日後　脱毛軽快。全身，特に両下肢の浮腫，体重増加未回復。 中止131日後　増悪傾向を認めるため，ステロイド治療を勧めたが希望されず，経過観察とする。退院。 中止167日後　間質性肺炎の悪化軽快。

臨床検査値

	投与１日前	投与28日後	投与38日後	投与56日後	投与112日後	投与140日後
KL-6（U/mL）	—	—	—	—	—	—
LDH（IU/L）	264	286	318	392	298	255
CRP（mg/dL）	＜0.25	＜0.25	＜0.25	＜0.25	＜0.25	＜0.25
白血球数（/mm^3）	2300	1900	1500	2000	1900	2100

	投与168日後	投与175日後 （投与中止日）	中止22日後	中止99日後	中止112日後	中止150日後
KL-6（U/mL）	—	—	—	—	3030	—
LDH（IU/L）	267	—	298	—	253	286
CRP（mg/dL）	＜0.25	—	＜0.25	—	＜0.25	＜0.25
白血球数（/mm^3）	1900	2700	2000	3200	3900	3400

併用薬：ウルソデオキシコール酸，レボチロキシンナトリウム，芍薬甘草湯

2

使用上の注意の改訂について
（その200）

平成20年８月８日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意（本号の「１ インターフェロン製剤（「C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善」の効能効果を有する製剤）による間質性肺炎について」で紹介したものを除く。）について，改訂内容，主な該当販売名等をお知らせいたします。

〈その他の腫瘍用薬〉

１ ゲフィチニブ

［販　売　名］　イレッサ錠250（アストラゼネカ）

［その他の注意］　国内で実施した１又は２レジメンの化学療法治療歴を有する，進行/転移性（ⅢB期/Ⅳ期）又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に本剤（250mg/日投与）とドセタキセル（60mg/m^{2}投与）の生存期間を比較する第Ⅲ相製造販売後臨床試験において，全生存期間の中央値は，イレッサ群で11.5ヵ月，ドセタキセル群で14.0ヵ月であり（ハザード比：1.12，95.24%信頼区間：0.89－1.40），全生存期間における本剤のドセタキセルに対する非劣性は示されなかった。

参考資料参照

〈総合感冒剤〉

２ サリチルアミド・アセトアミノフェン・無水カフェイン・メチレンジサリチル酸プロメタジン

［販　売　名］　PL顆粒，幼児用PL顆粒（塩野義製薬）他

［副作用（重大な副作用）］　**再生不良性貧血，汎血球減少，無顆粒球症，溶血性貧血，血小板減少**：再生不良性貧血，汎血球減少，無顆粒球症，溶血性貧血，血小板減少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，適切な処置を行うこと。

劇症肝炎，肝機能障害，黄疸：劇症肝炎，肝機能障害，黄疸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し，適切な処置を行うこと。

〈血圧降下剤〉

３ アラセプリル，塩酸イミダプリル，カプトプリル，塩酸キナプリル，シラザプリル，塩酸テモカプリル，塩酸デラプリル，トランドラプリル，ペリンドプリルエルブミン，リシノプリル

［販　売　名］　セタプリル錠12.5mg，同錠25mg，同錠50mg（大日本住友製薬）他

タナトリル錠2.5，同錠5，同錠10（田辺三菱製薬）他

カプトリル細粒，同錠12.5mg，同錠25mg，同-R（第一三共）他
コナン錠5mg，同錠10mg，同錠20mg（田辺三菱製薬）他
インヒベース錠0.25，同錠0.5，同錠1（中外製薬）他
エースコール錠1mg，同錠2mg，同錠4mg（第一三共）
アデカット7.5mg錠，同15mg錠，同30mg錠（武田薬品工業）他
オドリック錠0.5mg，同錠1mg（日本新薬），プレラン0.5mg錠，同1mg錠（サノフィ・アベンティス）他
コバシル錠2mg，同錠4mg（協和発酵工業）他
ゼストリル錠5，同錠10，同錠20（アストラゼネカ），ロンゲス錠5mg，同錠10mg，同錠20mg（塩野義製薬）他

［妊婦，産婦，授乳婦等への投与］ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。

〈血圧降下剤〉
4 マレイン酸エナラプリル

［販　売　名］ レニベース錠2.5，同錠5，同錠10（萬有製薬）他

［副作用（重大な副作用）］ **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）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，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

［妊婦，産婦，授乳婦等への投与］ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。

〈血圧降下剤〉
5 塩酸ベナゼプリル

［販　売　名］ チバセン錠2.5mg，同錠5mg，同錠10mg（ノバルティスファーマ）他

［副作用（重大な副作用）］ **肝炎，肝機能障害，黄疸**：肝炎，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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

無顆粒球症，好中球減少：無顆粒球症，好中球減少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，適切な処置を行うこと。なお，アンジオテンシン変換酵素阻害剤で，腎障害のある患者，自己免疫疾患を有する患者（特に全身性エリテマトーデス）又は免疫抑制剤の投与を受けている患者であらわれやすいとの報告がある。

膵炎：膵炎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，適切な処置を行うこと。

［妊婦，産婦，授乳婦等への投与］ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また，投与中に妊娠が判明した場合には，直ちに投与を中止すること。

〈その他の外皮用薬〉
6 タクロリムス水和物（成人用軟膏剤）

［販　売　名］ プロトピック軟膏0.1%（アステラス製薬）

［警　　告］

警告

マウス塗布がん原性試験において，高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また，本剤使用例において関連性は明らかではないが，リンパ腫，皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては，これらの情報を患者に対して説明し，理解したことを確認した上で使用すること。

〈その他の外皮用薬〉

7 タクロリムス水和物（小児用軟膏剤）

［販 売 名］　プロトピック軟膏0.03%小児用（アステラス製薬）

［警　　告］

警告

マウス塗布がん原性試験において，高い血中濃度の持続に基づくリンパ腫の増加が認められている。また，本剤使用例において関連性は明らかではないが，リンパ腫，皮膚がんの発現が報告されている。本剤の使用にあたっては，これらの情報を患者又は代諾者に対して説明し，理解したことを確認した上で使用すること。

〈主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの〉

8 アモキシシリン水和物

［販 売 名］　サワシリン細粒10%，同錠250，同カプセル250（アステラス製薬），パセトシン細粒10%，同錠50，同錠250，同カプセル125，同カプセル250（協和発酵工業）他

［副作用（重大な副作用）］　皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，頭痛，関節痛，皮膚や粘膜の紅斑・水疱，膿疱，皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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。

〈その他の抗生物質製剤〉

9 ランソプラゾール・アモキシシリン水和物・クラリスロマイシン

［販 売 名］　ランサップ400，同800（武田薬品工業）

［副作用（重大な副作用）］　皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群），急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発熱，頭痛，関節痛，皮膚や粘膜の紅斑・水疱，膿疱，皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等の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。

〈合成抗菌剤〉

10 メシル酸ガレノキサシン水和物

［販 売 名］　ジェニナック錠200mg（富山化学工業）

［副作用（重大な副作用）］

徐脈，洞停止，房室ブロック：徐脈，洞停止，房室ブロック（初期症状：嘔気，めまい，失神等）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し，適切な処置を行うこと。

無顆粒球症：無顆粒球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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

横紋筋融解症：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とし，急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解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投与を中止し，適切な処置を行うこと。

3

市販直後調査の対象品目一覧

（平成20年９月１日現在）

一般名 販売名	製造販売業者名	市販直後調査開始年月日
モンテルカストナトリウム キプレス錠10mg*1	杏林製薬（株）	平成20年１月25日
モンテルカストナトリウム シングレア錠10mg*1	萬有製薬（株）	平成20年１月25日
ソラフェニブトシル酸塩 ネクサバール錠200mg	バイエル薬品（株）	平成20年２月25日
ガルスルファーゼ（遺伝子組換え） ナグラザイム点滴静注液５mg	アンジェスMG（株）	平成20年４月14日
トシリズマブ（遺伝子組換え） アクテムラ点滴静注用200mg*2	中外製薬（株）	平成20年４月16日
シルデナフィルクエン酸塩 レバチオ錠20mg	ファイザー（株）	平成20年４月18日
ナラトリプタン塩酸塩 アマージ錠2.5mg	グラクソ・スミスクライン（株）	平成20年４月18日
モンテルカストナトリウム キプレス錠５mg	杏林製薬（株）	平成20年４月18日
モンテルカストナトリウム シングレア錠５mg	萬有製薬（株）	平成20年４月18日
酢酸亜鉛水和物 ノベルジンカプセル25mg，同カプセル50mg	ノーベルファーマ（株）	平成20年４月22日
ブロナンセリン ロナセン錠２mg，同錠４mg，同散２％	大日本住友製薬（株）	平成20年４月22日
エノキサパリンナトリウム クレキサン皮下注キット2000IU	サノフィ・アベンティス（株）	平成20年４月24日
バレニクリン酒石酸塩 チャンピックス錠0.5mg，同錠１mg	ファイザー（株）	平成20年５月８日
— アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液	（株）大塚製薬工場	平成20年５月12日

トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え） リコモジュリン点滴静注用12800	旭化成ファーマ（株）	平成20年5月12日
人血清アルブミン（遺伝子組換え） メドウェイ注25%，同注5%	田辺三菱製薬（株）	平成20年5月19日
タクロリムス水和物 タリムス点眼液0.1%	千寿製薬（株）	平成20年5月20日
フォンダパリヌクスナトリウム アリクストラ皮下注1.5mg，同皮下注2.5mg*3	グラクソ・スミスクライン（株）	平成20年5月20日
シタフロキサシン水和物 グレースビット錠50mg，同細粒10%	第一三共（株）	平成20年6月2日
スニチニブリンゴ酸塩 スーテントカプセル12.5mg	ファイザー（株）	平成20年6月13日
トシリズマブ（遺伝子組換え） アクテムラ点滴静注用80mg，同点滴静注用400mg	中外製薬（株）	平成20年6月13日
デフェラシロクス エクジェイド懸濁用錠125mg，同懸濁用錠500mg	ノバルティスファーマ（株）	平成20年6月16日
アダリムマブ（遺伝子組換え） ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8mL	アボットジャパン（株）	平成20年6月18日
イルベサルタン アバプロ錠50mg，同錠100mg	大日本住友製薬（株）	平成20年7月1日
イルベサルタン イルベタン錠50mg，同錠100mg	塩野義製薬（株）	平成20年7月1日
ファムシクロビル ファムビル錠250mg	旭化成ファーマ（株）	平成20年7月1日
ラルテグラビルカリウム アイセントレス錠400mg	萬有製薬（株）	平成20年7月7日
ノルエチステロン・エチニルエストラジオール ルナベル配合錠	ノーベルファーマ（株）	平成20年7月8日
アルガトロバン水和物 スロンノンHI注10mg/2mL*4	第一三共（株）	平成20年7月16日
アルガトロバン水和物 ノバスタンHI注10mg/2mL*4	田辺三菱製薬（株）	平成20年7月16日
塩酸サプロプテリン ビオプテン顆粒2.5%*5	アスビオファーマ（株）	平成20年7月16日
リセドロン酸ナトリウム水和物 アクトネル錠17.5mg*6	味の素（株）	平成20年7月16日
リセドロン酸ナトリウム水和物 ベネット錠17.5mg*6	武田薬品工業（株）	平成20年7月16日
ジアゾキシド アログリセムカプセル25mg	シェリング・プラウ（株）	平成20年7月22日
イットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え） ゼヴァリン イットリウム（^{90}Y）静注用セット	バイエル薬品（株）	平成20年8月4日

インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え） ゼヴァリン インジウム（^{111}In）静注用セット	バイエル薬品（株）	平成20年８月４日
塩酸レボブピバカイン ポプスカイン0.75%注75mg/10mL，同0.75%注150mg/20mL，同0.25%注25mg/10mL，同0.25%注バッグ250mg/100mL，同0.75%注シリンジ75mg/10mL，同0.25%注シリンジ25mg/10mL	丸石製薬（株）	平成20年８月５日
セツキシマブ（遺伝子組換え） アービタックス注射液100mg	メルク（株）	平成20年８月19日

＊１：効能追加された「アレルギー性鼻炎」
＊２：効能追加された「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む），多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎，全身型若年性特発性関節炎」
＊３：効能追加された「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い，腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」
＊４：効能追加された「ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型における血栓症の発症抑制」
＊５：効能追加された「テトラヒドロビオプテリン反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損に基づく高フェニルアラニン血症（テトラヒドロビオプテリン反応性高フェニルアラニン血症）における血清フェニルアラニン値の低下」
＊６：効能追加された「骨ページェット病」

参考資料

ゲフィチニブに係る国内第Ⅲ相試験等の結果及び ゲフィチニブの使用等に関する意見

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成20年８月１日開催）における「ゲフィチニブに係る国内第Ⅲ相試験等の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見」の検討結果を紹介します。なお，当該調査会の資料等は，厚生労働省ホームページ（http://www.mhlw.go.jp/）に掲載してますので，そちらも併せて御参照ください。

平成２０年８月１日
（薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会
安全対策調査会）

ゲフィチニブに係る国内第Ⅲ相試験等の結果及び ゲフィチニブの使用等に関する意見

○　平成19年２月１日、本調査会において、企業から提出された「1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する、進行／転移性（ⅢＢ期／Ⅳ期）又は術後再発の非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多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験」（以下「国内第Ⅲ相試験」という。）の結果について検討を行った。

○　検討の結果、ゲフィチニブの副作用の発現状況については、最新の添付文書等に記載されているものと同程度であることを考慮すると、安全性に関しては、引き続き、少なくとも投与開始後４週間は入院又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など、添付文書に記載されている安全対策を継続しつつ、肺癌化学療法に十分な経験をもつ医師による使用を徹底するなど、現在の安全対策を継続することが適当であるとされた。

○　有効性に関しては、ゲフィチニブの臨床的有用性を評価するためには、投与初期における生存率については、ドセタキセル群がゲフィチニブ群よりも優れていることが示唆されたこと等の結果を確認するとともに、患者背景、後治療の影響、未整理のデータなどについて更に詳細な解析を行い、その結果について検討する必要があるとされた。

○　本日、本調査会において、企業から提出された国内第Ⅲ相試験に係る上記の詳細な解析の結果等について検討を行った。また、企業から提出された「プラチナ製剤を含むレジメンによる治療歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブとドセタキセルの多施設共同非盲検無作為化並行群間比較第Ⅲ相試験」（以下「INTEREST試験」という。）の結果についても、併せて検討を行った。

○　国内第Ⅲ相試験及びINTEREST試験の結果及びゲフィチニブの使用等に関する意見は、次のとおりである。

第１　国内第Ⅲ相試験及びINTEREST試験の結果について

１　国内第Ⅲ相試験について

○　全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性を示すことはできなかった（ハザード比＝1.12（95.24％信頼区間0.89～1.40））。後治療が全生存期間に何らかの影響を与えた可能性が考えられるが、その影響を正確に評価することは困難と考えられた。

○　主要評価項目である全生存期間について、各サブグループにおいて治療群間を比較した場合、ドセタキセルと比較してゲフィチニブの効果がより高いサブグループは明らかにならなかった。また、ＥＧＦＲ遺伝子変異については、死亡例が非常に少ないため、全生存期間に関して評価を行うことは困難であった。

○　以上の結果等を踏まえると、平成１９年２月１日の安全対策調査会における検討結果（1又は2レジメンの化学療法歴（少なくとも1レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先してゲフィチニブの投与を積極的に選択する根拠はない）を変更する必要はないと考えられた。

２　INTEREST試験について

○　INTEREST試験は、アジア地域を含む24カ国（注1）が参加して行われた試験（注2）である。

注1）日本は不参加。アジア地域（中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン及びタイ）の登録症例の割合は21％

注2）INTEREST試験の無作為割付症例数：1,466例、国内第Ⅲ相試験の無作為割付症例数：490例

○　全生存期間におけるゲフィチニブ群のドセタキセル群に対する非劣性が示された（ハザード比＝1.020（96％信頼区間0.905～1.150））。なお、ハザード比は、アジア人（1.04）とアジア人以外（1.01）で類似していた。

第２　ゲフィチニブの使用等について

○　国内第Ⅲ相試験及びINTEREST試験の結果などを踏まえると、少なくとも投与開始後４週間は入院又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など、現在の安全対策が継続されることにより、本剤は手術不能又は再発非小細胞肺癌の治療において臨床的に有用なものである。

○　上記第１の１の国内第Ⅲ相試験の結果などを踏まえると、平成１９年２月１日の安全対策調査会の検討結果のとおり、引き続き、１又は２レジメンの化学療法歴（少なくとも１レジメンは白金製剤を含む。）を有する手術不能又は再発非小細胞肺癌の患者の治療に際し、一般的に、ドセタキセルに優先して本剤の投与を積極的に選択する根拠はない旨について、国内第Ⅲ相試験の結果とともに、患者に十分な説明が行われるよう企業に対し、医薬関係者に情報提供するよう指導することが適当である。

なお、上記の情報提供のため、国内第Ⅲ相試験の結果（概要）については、添付文書の「その他の注意」欄に記載することが適当である。

○　厚生労働省は、引き続き、国内外における本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集し、必要な対応を行うことが適当である。