

平成 16 年 1 月 2 日

連絡先

医薬食品局安全対策課
平山・鬼山（内線 2747・2753）
医薬食品局審査管理課
川原・紀平（内線 2733・2738）

ジクロールボス（DDVP）蒸散剤の安全対策について

1. ジクロールボス殺虫剤安全性検討会の開催

11月1日、ジクロールボス（DDVP）を含有し、その蒸散による効果を目的とする殺虫剤（以下、「ジクロールボス蒸散剤」という。）の安全性の評価及び市販後安全対策を検討するため、薬事・食品衛生審議会に属する殺虫剤の承認審査の専門家及び医薬品の安全対策の専門家による検討会を開催した。

2. ジクロールボス殺虫剤安全性検討会の検討結果

- ① ジクロールボス蒸散剤は、ハエ・カの発生期に一定期間使用される製品であり、かつ、用法及び用量の制限や使用上の注意の記載により恒常的に曝露される状況を回避することが可能であることから、ADI（1日摂取許容量：ヒトが一生涯にわたって毎日摂り続けても安全と考えられる量）を基準にして安全性を論じることは必ずしも適当ではない。
- ② 一方、一定期間使用されるという製品の特性を勘案すると、本剤の安全性については、現在の殺虫剤の承認審査において用いられているMOE（本剤の場合、ラットにおける90日間反復吸入毒性試験による無毒性量と曝露量の比）を指標として評価する方が、より科学的かつ使用実態に即しており適当である。
- ③ 安全性評価のための曝露量としては、本剤の実際の使用環境に即したデータに加えて、「一般用医薬品及び医薬部外品としての殺虫剤の室内空气中濃度測定方法ガイドライン」（平成15年7月28日付薬食審査発第0728001号医薬食品局審査管理課長通知）に基づき、テストチャンバーを用いることにより得られた高い室内濃度のデータについても検討した。
- ④ 吊り下げタイプの製剤については、テストチャンバーを用いることにより得られたデータから高い室内濃度で毎日24時間曝露した場合には、安全域を上回るおそれがあると考えられたため、念のため、本剤の使用場所を人が長時間留まらない場所に限定することとした。
- ⑤ 殺虫機使用タイプの製剤については、使用後に十分な換気を行うことになっており、

安全性上の問題はないと考えられるが、使用上の注意をより徹底させることとした。

3. 今後の安全対策について

検討会の結果を踏まえ、以下の措置を講じることとした。

① 「用法及び用量」の一部変更及び「使用上の注意」の改訂

ア 吊り下げタイプについて

- ・ 居室（客室、事務室、教室、病室を含む）では使用しないこと。
- ・ 飲食する場所（食堂など）及び飲食物が露出している場所（調理場、食品倉庫、食品加工場など）では使用しないこと。

イ 殺虫機使用タイプについて

- ・ 専用の機械を8時間使用後、1時間放置し、その後に十分に換気をしてから入室すること。

② 適正使用に関する情報提供

薬剤師等の専門家が、劇薬の譲渡に係る書類を受け取りジクロルボス蒸散剤を販売する際、購入者に適正使用情報を十分に説明できるようにするため、

- 1) 関係企業に消費者向け説明文書の作成と薬局・販売業者等への配布を行うよう指示した。
- 2) 日本薬剤師会等の関係団体に対して、薬剤師等が本剤の適正使用情報の提供を行うよう協力を依頼した。

平成 17 年 1 月 14 日

連絡先

医薬食品局安全対策課

森口（内線 2755）

鬼山（内線 2753）

抗生物質「テリスロマイシン」による意識消失等に関する安全対策について

1. 品目の概要

○販売名：ケテック錠 300mg

製造元 アベンティスファーマ（株）

販売元 三共（株）、藤沢薬品工業（株）

○適応症：咽頭・喉頭炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎、
歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

○販売開始年月：平成 15 年 12 月

○推定使用患者数：累計で約 340 万人

2. 経緯

① 平成 16 年 11 月 4 日、意識消失に関する副作用報告が集積されたことから、当該
症例を評価・検討し、使用上の注意に次の事項を追記する改訂を指示

・重要な基本的注意

自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること

・重大な副作用

意識消失

② 平成 16 年 12 月 21 日、当該改訂を含む医薬品医療用具等安全性情報の発刊

③ 使用上の注意の改訂後、平成 16 年 12 月末までに、新たに 8 例（累計 15 例、う
ち 4 例は自動車事故）の意識消失に関する副作用報告

3. 安全対策

平成 16 年 12 月 29 日、当面の措置として「危険を伴う機械の操作を控えるよう指導する」旨医薬関係者に情報提供するよう指導していたが、本日、正式に別紙のとおり使用上の注意の改訂指示を通知するとともに、医薬関係者に対して適正使用情報の提供を徹底するように指導した。

別紙

【医薬品名】 テリスロマイシン

【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] の項の意識消失、視調節障害、霧視等に関する記載を

「意識消失、視調節障害、霧視等があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。投与にあたっては、これらの副作用が発現する可能性があることを患者等に十分に説明し、これらがあらわれた場合には、直ちに投与を中止し、医師の診察を受けるよう指導すること。」

と改める。

平成17年1月20日

(照会先)
医薬食品局安全対策課
森口 (内線2755)
田宮 (内線2753)
TEL 5253-1111 (代表)

ゲフィチニブ検討会における検討の結果について

本日、開催された標記会議における検討結果について、別紙のとおり、お知らせ
します。

ゲフィチニブ ISEL 試験の初回解析結果に関する意見

平成 17 年 1 月 20 日

ゲフィチニブ検討会

1. 現在までに得られている解析結果においては、

(1) 全症例を対象とした場合、本剤投与群とプラセボ投与群との比較で腫瘍縮小効果（奏効率）では統計学的に有意な差が認められたが、主要評価項目である生存期間について統計学的に有意な差は認められなかったこと

(2) 東洋人を対象としたサブグループ解析及び非喫煙者を対象としたサブグループ解析において、本剤の投与が生存期間の延長に寄与することが示唆されたこと

が示されているが、現時点では、解析結果の頑健性が確認できていないこと、副作用発現状況を含めた安全性、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子の変異、その他の評価項目に関する解析が終了していない等、本試験結果の日本における本剤の臨床的有用性に対する影響を判断するためには、現在実施中の各評価項目の詳細な解析結果を待つ必要がある。

2. しかしながら、

(1) サブグループ解析の結果から、日本人は含まれていないものの東洋人においては本剤の投与が生存期間の延長に寄与することが示唆されること

(2) 非小細胞肺癌における EGFR 遺伝子の変異が腫瘍の本剤に対する反応性に関わっているとの報告や当該遺伝子の変異の割合が米国に比し日本で高いとの報告があること

を考慮すると、現時点で本剤の使用を制限する等の措置を講じる必要性に乏しく、引き続き、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、本剤の適正使用を進めることが適当である。

3. 昨年 1 2 月から企業が行っている ISEL 試験の初回解析結果に関する医療機関等への情報提供については、今後も定期的を実施するとともに、本剤の使用に際しては、患者に対して、東洋人かつ喫煙者のサブグループ解析において本剤による生存期間の延長が認められなかったこと等本試験結果の内容について十分に説明し、同意を得た上で投与することが重要である。

4. 本剤の日本人患者における生存期間に対する有効性を評価するためには、現在実施中のドセタキセルを対照とした非盲検無作為化群間比較試験の結果が必要であり、企業は早急な試験の完了に向けて努力するべきである。

5. 企業は、EGFR 遺伝子の変異と本剤の治療成績及び副作用の発現との関連についての研究を早急に進めるとともに、得られた成果については積極的に公表し、医薬関係者及び患者に対して情報提供するべきである。

病院

先生 御侍史

イレッサ[®]錠 250mg の進行非小細胞肺癌における ISEL 試験の結果についてのお知らせ

12月17日（英国時間）、生存期間を主要評価項目とする臨床試験 709（ISEL：1692例）で、全症例及び腺癌患者を対象とした初回の解析において、イレッサはプラセボとの比較で、有意に生存期間の延長を示すことができなかったことが確認されました（全症例対象：ハザード比 0.89、 $p=0.11$ 、生存期間中央値 5.6 カ月 vs 5.1 カ月、腺癌対象：ハザード比 0.83、 $p=0.07$ 、生存期間中央値 6.3 カ月 vs 5.4 カ月）。腫瘍縮小効果（奏効率）は統計学的に有意でしたが、その効果は、生存期間の延長に統計学的に寄与しませんでした。なお、サブグループ解析においては、東洋人及び非喫煙者においては生存期間の延長に寄与することが示唆されました。

「本試験は十分に検討されたデザインで、そのデータは頑健であり、今回得られた知見に関して方法論的な面からの説明は難しい。ISEL 試験の全ての結果は、2005 年の上半期に公表される。」と ISEL 試験の責任医師である Professor Nick Thatcher がコメントしております。

弊社ではイレッサは臨床の現場において、ある患者タイプに対しては明らかにベネフィットがあると考えております。今後引き続き EGFR 発現及びその他のバイオマーカーを含む試験結果をより理解するために詳細な検討を続けます。

弊社としては、これらのデータの解釈について積極的に厚生労働省と検討を行うこととしております。また、本剤の投与を望む患者様に、本剤を提供しつづける用意があります。この結果に基づき、現在、イレッサを処方されている患者様と大至急、継続についてご相談ください。

なお、ISEL 試験の結果については、添付資料をご覧ください。

2004年12月18日

アストラゼネカ株式会社

代表取締役社長 加藤 益弘

ISEL 試験 結果サマリー

ISEL 試験の概要

- 試験期間：2003年7月15日～2004年8月2日
- 対象患者：1692（1129 イレッサ、563 プラセボ）
210 施設、28 カ国
- 主要評価項目：生存
- 副次的評価項目：治療変更までの期間、奏効率、QOL、EGFR 発現、EGFR 遺伝子の変異と
その他バイオマーカー、安全性

結果

全症例及び腺癌を対象とした場合のいずれにおいても有意差は示されませんでした。

- 全症例を対象とした場合のハザード比は 0.89（95%信頼区間：0.78～1.03、p=0.11）
- 腺癌患者を対象とした場合のハザード比は 0.83（95%信頼区間：0.67～1.02、p=0.07）

Table 1: 喫煙有無と人種別の生存期間

N HR (95% CI) Medians: ゲフィニ チブ vs プラセボ	喫煙歴なし	喫煙者	全症例
東洋人	N=141 0.35 (0.20, 0.61) not reached vs 4.5 ヶ月	N=201 0.87 (0.59, 1.28) 5.7 ヶ月 vs 6.3 ヶ月	N=342 0.66 (0.48, 0.91) 9.5 ヶ月 vs 5.5 ヶ月
非東洋人	N=233 0.96 (0.65, 1.41) 7.3 ヶ月 vs 7.1 ヶ月	N=1117 0.94 (0.80, 1.10) 4.8 ヶ月 vs 4.8 ヶ月	N=1350 0.93 (0.81, 1.08) 5.2 ヶ月 vs 5.1 ヶ月
全症例	N=374 0.67 (0.49, 0.91) 8.9 ヶ月 vs 6.1 ヶ月	N=1318 0.93 (0.80, 1.07) 5.0 ヶ月 vs 5.0 ヶ月	

Figure 1: 生存曲線 (全症例)

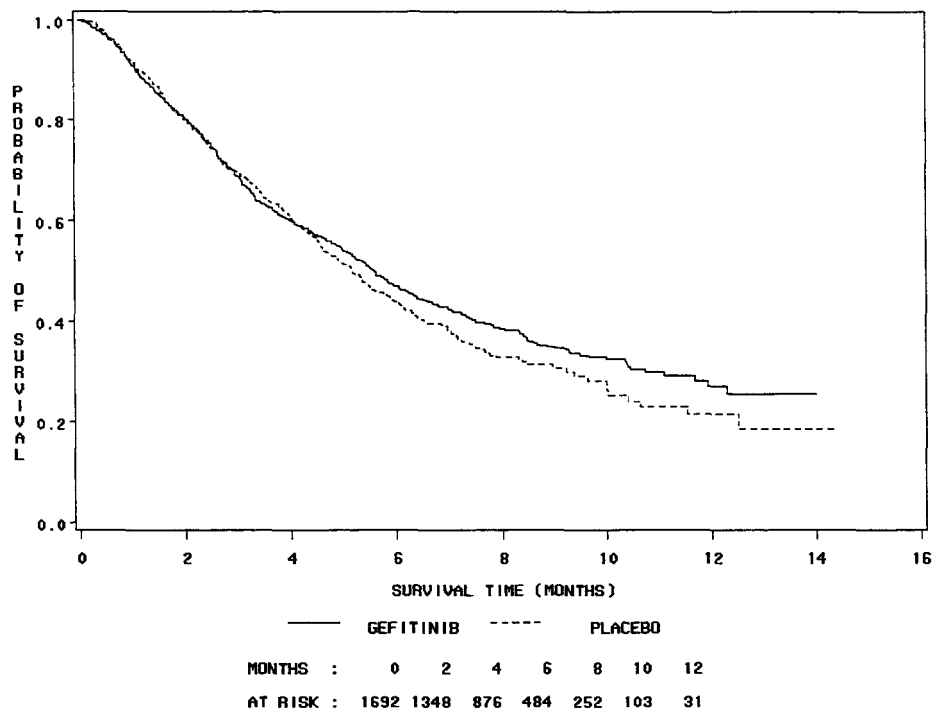


Figure 2: 腺癌患者における生存曲線

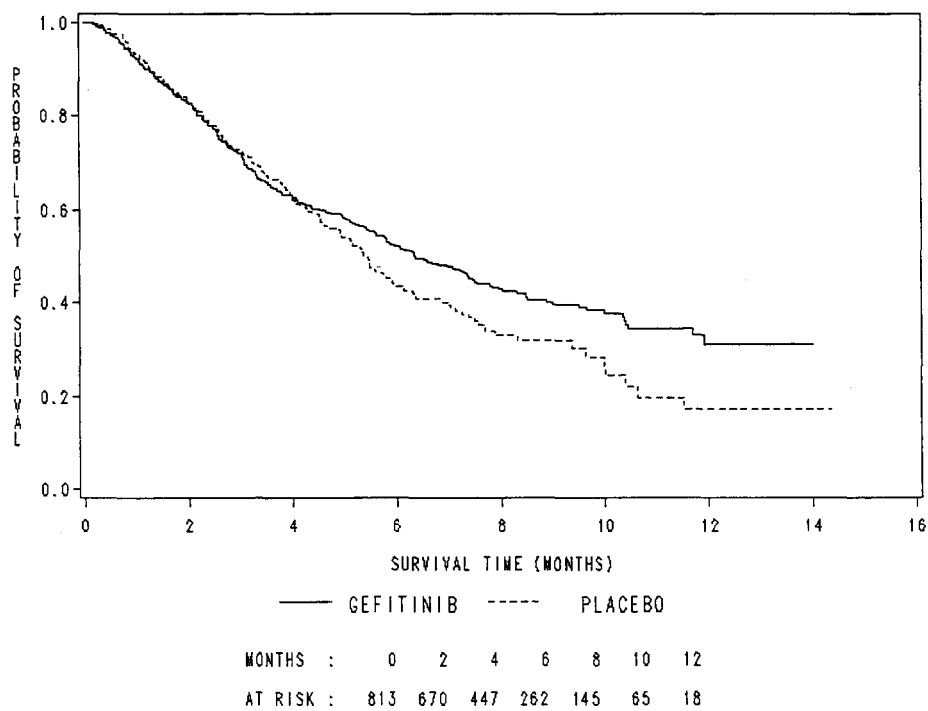
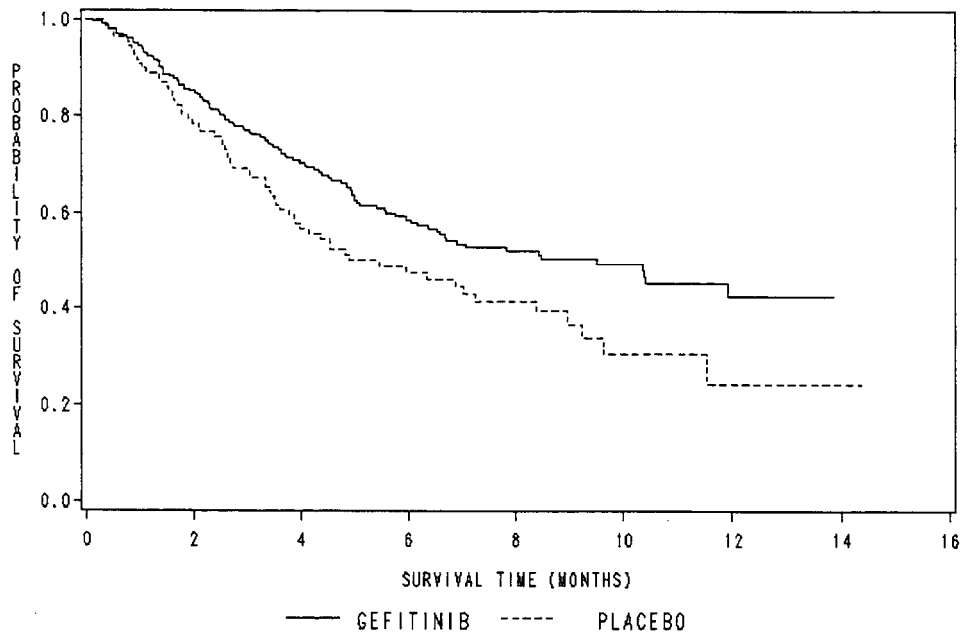


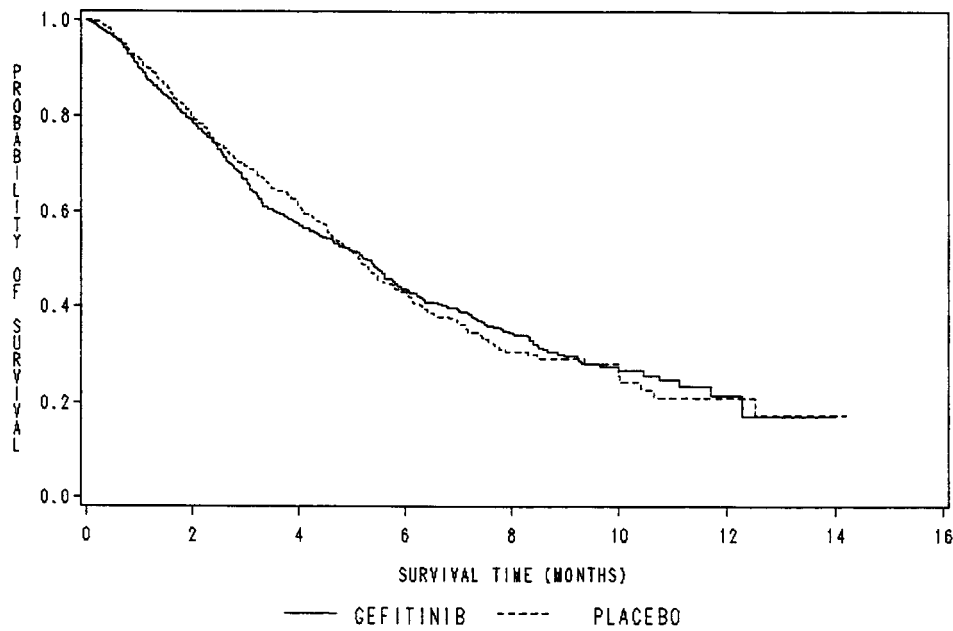
Figure 3: 東洋人患者における生存曲線



MONTHS :	0	2	4	6	8	10	12
AT RISK :	342	284	201	130	86	48	15

東洋人患者 n=342, HR = 0.66 (95%CI: 0.48, 0.91)

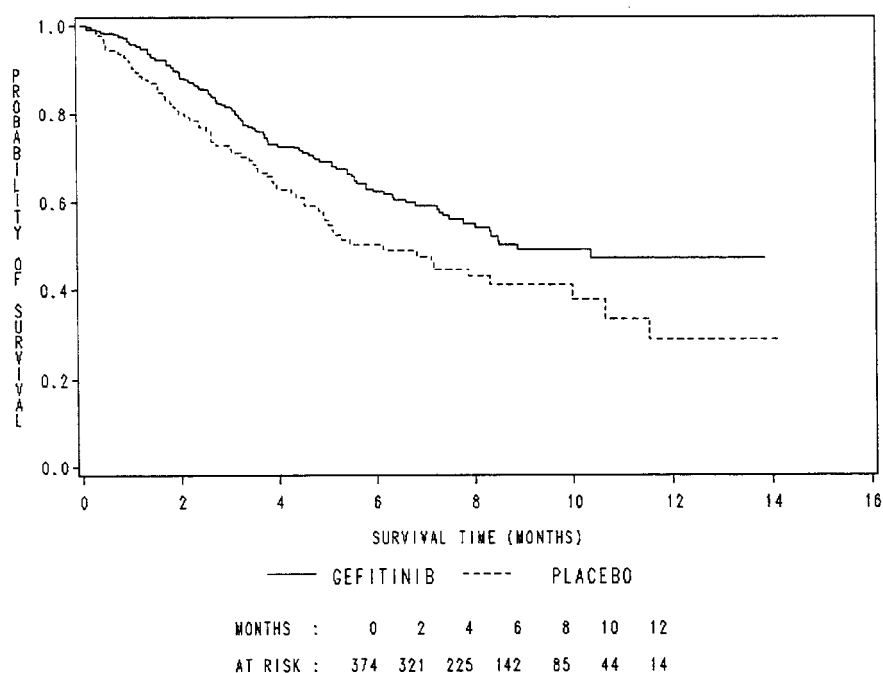
Figure 4: 非東洋人患者における生存曲線



MONTHS :	0	2	4	6	8	10	12
AT RISK :	1350	1064	675	354	166	55	16

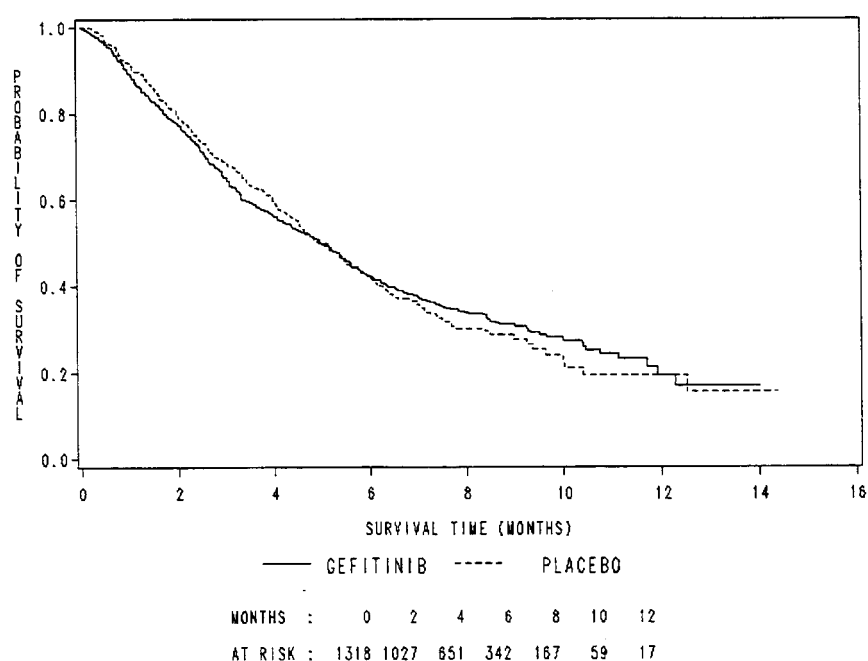
非東洋人患者 n=1350, HR = 0.93 (95%CI: 0.81, 1.08)

Figure 5: 非喫煙者患者における生存曲線



非喫煙患者 n=374, HR = 0.67 (95%CI: 0.49, 0.91)

Figure 6: 喫煙患者における生存曲線



喫煙患者 n=1318, HR = 0.93 (95%CI: 0.80, 1.07)

試験結果の纏め

1. 全症例および腺癌患者において主要評価項目が達成できなかった
2. 東洋人患者において生存期間延長が示唆された
3. 喫煙歴がない患者において生存期間延長が示唆された
4. 副次的評価項目（安全性、バイオマーカー等）は解析中である

平成 17 年 2 月 7 日

連絡先

医薬食品局安全対策課
平山（内線 2747）
後藤（内線 2751）
鬼山（内線 2753）
佐々木（内線 2751）

簡易血糖自己測定器・自己血糖検査用グルコースキット（補酵素として PQQ を利用している GDH 法）に関する安全対策について

1. 経緯

- ① 平成 16 年 9 月 29 日、マルトースを含有する輸液を投与中の患者に対して当該機器・キットを使用し、その測定結果を基にインスリンが投与され低血糖を起こした副作用が 2 例報告されたことから、マルトースを含有する輸液等を投与中の患者には使用しない旨の使用上の注意の改訂を指示した。
- ② 平成 16 年 10 月、当該改訂に関連する記事を医薬品医療用具等安全性情報 No.206 に掲載し注意喚起を図る。
- ③ 使用上の注意の改訂後、新たに 3 例の低血糖に関する副作用が報告された。

2. 本事案の問題点及び安全対策

平成 16 年 9 月 29 日、製造業者に対して、使用上の注意の改訂を指示したものの、医療現場における医療関係者には、適正使用情報の周知徹底が図られなかったことが問題と考えられる。

今回は、医療現場における様々な医療関係者に対する適正使用の周知徹底と使用する機器へのシール貼付による患者個々への注意喚起など適正使用情報の十分な提供を目的とした、別添の通知を都道府県あてに発出したので、情報提供する。

また、同様な通知を各病院団体及び医療関係者が所属する学会等にも通知した。（通知先は下記参照）

なお、製造業者等には、使用上の注意の改訂と適正使用情報の速やかな提供を指示している。

[通知先]

日本病院会、全日本病院協会、日本医療法人協会、日本精神病院協会、全国自治体病院協議会、日本医師会、日本臨床検査医会、日本臨床検査医学会、日本透析医学会、日本救急医学会、日本歯科医師会、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本看護協会、日本糖尿病学会、日本糖尿病協会、日本糖尿病教育・看護学会、日本糖尿病療養指導士認定機構、日本臨床衛生検査技師会、日本衛生検査所協会



医政総発第 0207001 号
薬食安発第 0207005 号
平成 17 年 2 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局総務課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

簡易血糖自己測定器及び自己血糖検査用グルコースキット（グルコース脱水素酵素法のうち補酵素にピロロキノリンキノンを使用するもの）の安全対策について

「グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた血糖測定器」及び「血糖検査用グルコースキット」の安全対策については、平成16年9月29日付事務連絡により、警告の項に「マルトースを含む輸液等を投与中の患者、イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者、ガラクトース負荷試験を実施中の患者及びキシロース吸収試験を実施中の患者については、実際の血糖値より高い値を示すため、使用しない」旨を追記し、「使用上の注意」の改訂を行い注意喚起を図ってきたところです。

しかしながら、その後もマルトースを含む輸液を投与中の患者に当該機器及びキットを使用し、その測定値に基づきインスリンを投与した結果、当該患者に低血糖が発現したという症例が報告されました。当該事例は、医療機関における不適正使用によると思われることから、別添1及び別添2のとおり、日本医療機器関係団体協議会会長及び日本製薬団体連合会安全性委員会委員長あて通知したのでお知らせするとともに、下記の安全対策について、貴管下の医療施設に対して周知徹底方よろしくお願い致します。

なお、当該安全対策については、当該機器及びキットの適切な使用方法を医療関係者及び患者自身が理解する必要があることから、医療関係者に対する適正使用情報の周知徹底並びに当該機器及びキットを使用する患者に対する十分な教育等についても御協力いただきますよう、重ねてお願い致します。

記

1. 当該機器の使用方法的周知徹底について

- ・当該機器及びキットは、原則として患者自身が自宅等で血糖を測定する場合に使用するものであること。

2. 当該機器へのシール等の貼付又は配布について

- ・当該機器を使用する患者自身に注意を喚起するため、関連企業が作成した「注意喚起シール」を当該機器に貼付又は患者に対して配布し貼付するよう指導すること。

3. 糖尿病教室等での患者教育について

- ・当該機器及びキットは、マルトースを含む輸液等を投与中に使用した場合、実際の血糖値より高い値を示すことを、解りやすい資料（テキスト）を用いて患者に対して指導すること。

(別添1)

薬食安発第0207003号

平成17年2月7日

日本医療機器関係団体協議会会長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

簡易血糖自己測定器（グルコース脱水素酵素法のうち補酵素に
ピロロキノリンキノンを使用するもの）の安全対策について

グルコース脱水素酵素（GDH）法を用いた簡易血糖自己測定器の安全対策について、平成16年9月29日付事務連絡により、警告の項に「マルトースを含む輸液等を投与中の患者、イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者、ガラクトース負荷試験を実施中の患者及びキシロース吸収試験を実施中の患者については、実際の血糖値より高い値を示すため、使用しない」旨を追記する「使用上の注意」の改訂を行い注意喚起を図ってきたところです。

しかしながら、その後もマルトースを含む輸液を投与中の患者に本機器を使用し、その測定値に基づきインスリンを投与した結果、当該患者に低血糖が発現したという症例が複数報告されました。当該事例は、医療機関における不適正使用によると思われることから、更なる安全対策が必要と考えますので、速やかに下記の措置を講じるよう製造業者、輸入販売業者、外国製造承認取得者又は国内管理人（以下、「製造業者等」とする。）に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

1. グルコース脱水素酵素法のうち補酵素にピロロキノリンキノンを使用した簡易血糖自己測定器を扱う製造業者等は、自社が製造又は輸入している本機器の添付文書について自主点検を行い、以下の事項について追記等の改訂を速やかに行い、併せて本機器を使用する医療機関に対し注意喚起を行うこと。

警告の項を

「実際の血糖値より高い値を示すため、以下の患者には使用しないこと。

輸液等を投与中の患者(マルトースを含む輸液を投与中の患者で実際の血糖値より高い値を示すため)

イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者

ガラクトース負荷試験を実施中の患者

キシロース吸収試験を実施中の患者」

と改め、

「医療機関において、輸液を投与中の患者に本機器を使用し、その測定値に基づきインスリンを投与した結果、患者に低血糖症状が生じた事例が報告されていることから、本機器は、原則として患者自身が自宅等で血糖を測定する場合に使用すること。」
を追記する。

2. 適正使用情報の提供等について

- 1) 医療関係者に対して、早急に適正使用情報の周知徹底を図ること。
- 2) 医療関係者が、当該機器を使用する患者に適正使用情報を理解させるために必要な資料を作成し、提供すること。

以 上

(別添2)

薬食安発第0207001号
平成17年2月7日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

自己血糖検査用グルコースキット（グルコース脱水素酵素法のうち補酵素に
ピロロキノリンキノンを使用するもの）の安全対策について

「血糖検査用グルコースキット」の安全対策について、平成16年9月29日付事務連絡により、警告の項に「マルトースを含む輸液等を投与中の患者、イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者、ガラクトース負荷試験を実施中の患者及びキシロース吸収試験を実施中の患者については、実際の血糖値より高い値を示すため、使用しない」旨を追記する「使用上の注意」の改訂を行い注意喚起を図ってきたところです。

しかしながら、その後もマルトースを含む輸液を投与中の患者に当該血糖測定器を使用し、その測定値に基づきインスリンを投与した結果、当該患者に低血糖が発現したという症例が複数報告されました。当該事例は、医療機関における不適正使用によると思われることから、更なる安全対策が必要と考えますので、速やかに下記の措置を講じるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成16年4月1日薬食安発第0401001号安全対策課長通知（以下「安全対策課長通知」という。）に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を貴委員会において取りまとめの上、平成17年3月14日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部医薬品安全課を窓口として、同部長あてご報告をお願いします。

記

1. 使用上の注意の改訂

[警告]の項を

「実際の血糖値より高い値を示すため、以下の患者には使用しないこと。

輸液等を投与中の患者(マルトースを含む輸液を投与中の患者で実際の血糖値より高い値を示すため)

イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者
ガラクトース負荷試験を実施中の患者
キシロース吸収試験を実施中の患者」

と改め、

「医療機関において、輸液を投与中の患者に本キットを使用し、その測定値に基づきインスリンを投与した結果、患者に低血糖症状が生じた事例が報告されていることから、本キットは、原則として患者自身が自宅等で血糖を測定する場合に使用すること。」

を追記する。

2. 適正使用情報の提供等について

- (1) 医療関係者に対して、早急に適正使用情報の周知徹底を図ること。
- (2) 医療関係者が、当該キットを使用する患者に適正使用情報を理解させるために必要な資材を作成し、提供すること。