

# 医薬品安全性情報 Vol.10 No.06 (2012/03/15)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

### I. 各国規制機関情報

#### 【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2012年1月) ..... 2

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Orlistat含有医薬品:良好なベネフィット/リスク・バランスを確認 ..... 6
- Aprotinin含有医薬品:販売一時停止を解除 ..... 8
- Aliskiren含有医薬品:EMAが新たな禁忌と警告を勧告 ..... 10

#### 【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol. 5, No. 7, 2012
  - 青色色素:リンパ節造影での使用による重篤なアレルギー反応のリスク ..... 12

#### 【カナダ Health Canada】

- Vandetanib[‘Caprelsa’]:QTc延長, トルサード ド ポアント, 突然死の重大なリスク ..... 13

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.10 (2012) No.06 (03/15) R01

【 米 FDA 】

● FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2012年1月)

**2012 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—January**

**FDA MedWatch**

通知日:2012/02/17

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm289859.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリストを掲載している<sup>A</sup>。

略号: BW (boxed warning) : 枠組み警告, C (contraindications) : 禁忌, W (warnings) : 警告,

P (precautions) : 使用上の注意, AR (adverse reactions) : 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide) : 患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information) : 患者カウンセリング情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Accupril (quinapril hydrochloride) 5 mg, 10 mg 20 mg, 40 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Accuretic (quinapril HCl/ hydrochlorothiazide) 10/12.5 mg, 20/12.5 mg, 20/25 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Altace (ramipril) 1.25, 2.5, 5, and 10 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Avalide (irbesartan/hydrochlorothiazide) Tablets, 150/12.5 mg and 300/12.5 mg * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Avapro (irbesartan) 75 mg, 150 mg, and 300 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Azor (amlodipine/olmesartan) 5/20 mg, 10/20 mg, 5/40 mg, and 10/40 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Benicar HCT (olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide) 20/12.5 mg, 40/12.5 mg, and 40/25 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○

<sup>A</sup> FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目と小見出しや、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Diovan (valsartan) 40 mg, 80 mg, 160 mg, and 320 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) 80/12.5 mg, 160/12.5 mg, 160/25 mg, 320/12.5 mg, and 320/25 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Exforge (amlodipine/valsartan) 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg, and 10/320 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) 5/160/12.5 mg, 10/160/12.5 mg, 5/160/25 mg, 10/160/25 mg, and 10/320/25 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Lotensin (benazepril) 5 mg, 10 mg, 20 mg, and 40 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Lotensin HCT (benazepril/hydrochlorothiazide) 5/6.25 mg, 10/12.5 mg, 20/12.5 mg, and 25/25/mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Lotrel (amlodipine besylate and benazepril hydrochloride) 2.5/10 mg, 5/10 mg, 5/20 mg, 10/20 mg, 5/40 mg, and 10/40 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Mavik (trandolapril) 1 mg, 2 mg and 4 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Micardis (telmisartan) 20 mg, 40 mg, and 80 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Micardis HCT (telmisartan/hydrochlorothiazide) 40/12.5 mg, 80/12.5 mg, and 80/25 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Tarka (trandolapril/verapamil hydrochloride) 2/180 mg, 1/240 mg 2/240 mg and 4/240 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Teveten (eprosartan mesylate) 400 mg and 600 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Teveten HCT (eprosartan mesylate/hydrochlorothiazide) 600/12.5 mg and 600/25 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○
Tribenzor (olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide) 20/5/12.5 mg, 40/5/12.5 mg, 40/5/25 mg, 40/10/12.5 and 40/10/25 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○		○	○		○

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Univasc (moexipril hydrochloride) 7.5 mg and 15 mg Tablets Uniretic (moexipril hydrochloride/hydrochlorothiazide) 7.5/12.5 mg, 15/12.5 mg and 15/25 mg Tablets * Anti-Hypertensive Drugs	○			○		○
Ceftriaxone for Injection and Dextrose Injection in Duplex Container		○	○		○	
Evoclin (clindamycin phosphate) Foam		○	○	○	○	PPI
Mavik (trandolapril) 1 mg, 2 mg, and 4 mg Tablets		○	○	○	○	
Micardis (telmisartan) 20 mg, 40 mg, and 80 mg Tablets		○			○	
Micardis H CT (telmisartan/hydrochlorothiazide) 40/12.5 mg, and 80/12.5 mg, and 80/25 mg Tablets		○	○		○	
Micardis HCT (telmisartan/hydrochlorothiazide) Tablets		○	○		○	
Twynsta (telmisartan/amlodipine) Tablets		○			○	PPI
Xenical (orlistat) Capsules		○	○	○		
Chantix (varenicline) Tablets 0.5 mg and 1 mg			○	○	○	
Erbitux (cetuximab)			○	○		
Fanapt (iloperidone) Tablets			○	○		
Fazaclo (clozapine) Orally Disintegrating Tablets			○	○	○	
Gralise (gabapentin) Tablets, 300 mg and 600 mg			○	○		
Morphine Sulfate Oral Solution, 10 mg/5 mL, 20 mg/5 mL, and 100 mg/5 mL			○	○	○	MG
Morphine Sulfate Tablets, 15 mg and 30 mg			○	○	○	PCI
Nexium (esomeprazole sodium) For Injection			○	○	○	
Nexium (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules, 20 mg and 40 mg; Delayed-Release Oral Suspension, 10 mg, 20 mg, and 40 mg			○	○	○	MG
Perforomist (formoterol fumarate) Inhalation Solution			○	○	○	
Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) Capsules			○	○		MG
Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) Delayed-Release Tablets			○	○	○	MG

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Vytorin (ezetimibe/simvastatin) Tablets			○	○	○	
Amturnide (amlodipine/aliskiren/hydrochlorothiazide) 150/5/12.5 mg, 300/5/12.5 mg, 300/5/25 mg, 300/10/12.5 mg and 300/10/25 mg Tablets *Renin Inhibitors				○	○	
Droxia (hydroxyurea capsules, USP) 200 mg, 300 mg, 400 mg and Hydrea (hydroxyurea capsules, USP) 500 mg				○		
Marcaine and Marcaine with Epinephrine Injection Marcaine Spinal Injection Bupivacaine hydrochloride and epinephrine bitartrate injection				○		
Multaq (dronedaron hydrochloride) 400 mg Tablets				○		
Parlodel S napTabs ( bromocriptine mesylate ) Tablets and Capsules				○		
Tekamlo (aliskiren/amlodipine) 150 mg/5 mg, 150 mg/10 mg, 300 mg/5 mg and 300 mg/10 mg Tablets *Renin Inhibitors				○	○	
Tekturna (aliskiren) 150 mg, 300 mg Tablets *Renin Inhibitors				○ <sup>B</sup>	○ <sup>B</sup>	
Tekturna HCT (aliskiren/hydrochlorothiazide) 150/12.5 mg, 150/25 mg, 300/12.5 mg, and 300/25 mg Tablets *Renin Inhibitors				○	○	
Valturna (aliskiren and valsartan) 150/160 mg and 300/320 mg Tablets *Renin Inhibitors				○	○	
Zetia (ezetimibe) Tablets				○		
Zyban (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablets				○		
Astelín (azelastine) Nasal Spray					○	
Enablex (darifenacin) extended-release tablets					○	
Fibricor (fenofibric acid) Tablets					○	
Lupron Depot (leuprolide acetate for depot suspension), 11.25 mg Lupron Depot (leuprolide acetate for depot suspension), 3.75 mg					○	
Synarel (nafarelin acetate) nasal solution, 2 mg/mL					○	

<sup>B</sup> 原文には記載がない(訳注)。

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
VESIcare (solifenacin succinate) Tablets					○	
Vidaza (azacitidine) for Injection					○	
Welchol (colesevelam HCL) Tablets and Welchol (colesevelam HCl) for Oral Suspension					○	
Zonegran (zonisamide) Capsules					○	

### 参考情報

#### \* Anti-Hypertensive Drugs

表中のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)に関する枠組み警告を含む表示改訂。

#### \*Renin Inhibitors

表中のレニン阻害薬に関する表示改訂。

### Vol.10(2012) No.06(03/15) R02

#### 【 EU EMA 】

#### • Orlistat含有医薬品:良好なベネフィット/リスク・バランスを確認

**European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of orlistat-containing medicines**

#### Press release

通知日:2012/02/16

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/02/human\\_pharm\\_detail\\_000053.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/02/human_pharm_detail_000053.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/02/WC500122878.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122878.pdf)

(抜粋)

EMAの医薬品委員会(CHMP)は、orlistat含有医薬品と重度の肝障害リスクについてのレビューを終了し、体格指数(BMI)が28 kg/m<sup>2</sup>以上の肥満または過体重の患者に対する治療では、引き続きベネフィットがリスクを上回っていると結論した。また、非常にまれな肝臓への副作用に関する情報がすべてのorlistat含有医薬品で同一になるよう、製品情報を統一することを推奨した。

CHMPはEC(欧州委員会)の要請で、orlistat含有医薬品との関連が疑われる重度の肝障害に

ついて2011年8月よりレビューを行っていた\*1。

このレビューは、中央審査方式で承認された処方箋薬[‘Xenical’], 低用量のOTC薬[‘Alli’], および各国レベルで承認されたorlistat含有ジェネリック製品を対象として行われた。

[‘Xenical’]の使用患者で, [‘Xenical’]との関連が疑われる重度の肝障害が, 1997年～2011年1月に計21例報告された。[‘Alli’]との関連が疑われる9例の肝不全が, 2007年5月([‘Alli’]の市販開始時)～2011年1月に報告された。ただ, これらの症例数に関しては, [‘Xenical’]および[‘Alli’]合わせて, 世界中で5, 300万人以上, EU内で2,000万人以上により累積使用されてきたことを考慮する必要がある。

CHMPは, 市販後調査, 販売承認の根拠となった試験データ, 住民ベースの公表研究, およびCHMPの要請で製造販売承認取得者が実施した解析(重度の肝障害報告の観測件数とそれらの患者で推定される肝障害のバックグラウンド発現率とを比較)の結果など, orlistatに伴う肝障害や他の副作用のリスクに関して入手可能なすべてのデータをレビューした。

CHMPは, orlistatが重度の肝障害のリスクを上昇させるという強力なエビデンスは得られなかったこと, またorlistatには肝障害を引き起こすような明確な作用機序は知られていないことを考慮した。CHMPは, 膨大なorlistat使用者数を考えれば, orlistat使用患者での重度の肝有害反応の報告は少数であり, これらの患者に推定されるバックグラウンド発現率を下回っていると結論した。報告された肝障害のタイプには一定のパターンは見られず, またほとんどの場合, 併存疾患や併用薬など, 肝障害リスクを上昇させる可能性のある他の因子も存在していた。Orlistatとの因果関係が否定しきれない重篤な肝障害が非常にまれに発生する可能性はあるが, CHMPは, そのようなまれな症例は因果関係を示すエビデンスとして適切ではないと考えている。またCHMPは, 公表された住民ベースの研究が肥満と肝疾患リスク上昇との関連を示唆していることにも言及している。

---

---

## 参考情報

\*1:レビュー開始については, 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.9 No.23 (2011/11/10), およびEU EMAの下記Press release参照。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/09/news\\_detail\\_001345.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001345.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

## 薬剤情報

©Orlistat〔オルリスタット, 抗肥満薬(リパーゼ阻害剤)〕海外:発売済

Vol.10 (2012) No.06 (03/15) R03

【 EU EMA 】

● Aprotinin含有医薬品:販売一時停止を解除

European Medicines Agency recommends lifting suspension of aprotinin

Press release

通知日:2012/02/17

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/02/human pha\\_detail\\_000056.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/02/human pha_detail_000056.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/02/WC500122914.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122914.pdf)

(抜粋)

EMAは、EU内でのaprotinin含有医薬品の販売一時停止<sup>A</sup>を解除するよう推奨した。これはすべての抗線溶薬のベネフィットとリスクの十分なレビューによるもので<sup>B</sup>、販売一時停止の根拠となったBART試験<sup>\*1, C</sup>の結果に信頼性がないことが見出されたためである。

Aprotininは、2008年に販売が停止されるまで、冠動脈バイパス術を受ける患者に対し、過剰な失血の予防を適応として承認されていた。

EMAの医薬品委員会(CHMP)は今回、大出血のリスクの高い患者が単独冠動脈バイパス術<sup>D</sup>を受ける場合、aprotininの失血予防のベネフィットはリスクを上回ると結論した。医師は、aprotinin治療のベネフィット/リスクを慎重に評価するとともに、他の治療法も検討した上で、この限定された患者集団にのみ用いるべきである。

今回のレビューは、BART試験の最終結果の発表後に開始され、BART試験の結果とともに、他の臨床試験の結果、科学文献データ、抗線溶薬の販売会社が提出した副作用報告や関連情報も含めて検討したものである。また、CHMPの科学諮問グループの見解も考慮した。

CHMPは、BART試験の実施方法にいくつかの問題点があったことを見出し、以前の結論に疑いを抱いた。問題点は、ヘパリンなどの抗凝固薬のアンバランスな使用、抗凝固薬使用の不適切なモニタリング、最初の解析で一部の患者データの除外方法などであった。CHMPは、BART試験の結果は他の試験では再現されていないこと、および入手可能なデータ全体では、限定された適応内でaprotininの使用はベネフィットがリスクを上回っていることを見出した。

CHMPは、販売中止解除の条件として、ヘパリンの過少投与のリスクについて医師に警告すること、およびEU内でaprotininの使用に関する情報を記録する登録システムを作成することを勧告した。

今回のレビューでは、抗線溶薬のaminocaproic acidとtranexamic acidも対象とした。この両薬は1960年代以降、歯科手術や外科手術を受ける患者や、出血による合併症のリスクのある患者に使

<sup>A</sup> 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.5 No.25 (2007/12/13)参照。

<sup>B</sup> Aprotinin, aminocaproic acid, および tranexamic acid についてレビューが行われた。

<sup>C</sup> Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population study (心臓手術患者における抗線溶薬による出血防止の無作為化試験)

<sup>D</sup> 冠動脈バイパスのみの手術であり、大動脈弁置換術などを同時に施行しないもの。

用されてきた。CHMPは、この両薬に新たな安全性の問題はないとしながらも、使用すべき状況のいくつかについては情報が不十分であるとした。したがってCHMPは、現在入手可能なエビデンスにもとづき、この両薬を使用すべき状況のリストを作成するよう推奨した。

またCHMPは、小児に対するtranexamic acidの最適な用法・用量について、さらに情報を収集するための研究を実施するよう求めた。

**注:**

- このレビューは、指令2001/83/ECの第31条修正条項にもとづき、ドイツが開始した。
- EMEAによる2007年のaprotinin含有医薬品の販売承認一時停止勧告に関する情報は、aprotininの下記サイト(第107条にもとづく手続きを記載)を参照。  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Aprotinin/human\\_referral\\_000121.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Aprotinin/human_referral_000121.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a)
- CHMPは、年齢を問わず、局所性または全身性の線維素溶解により出血を起こしている患者へのaminocaproic acidの使用は、エビデンスにもとづいていると結論した。
- CHMPは、成人および1歳以上の小児で、全身性または局所性の線維素溶解による出血の予防および治療へのtranexamic acidの使用はエビデンスにもとづいていると結論した。

---

---

**参考情報**

**\*1: BART試験**

複雑で高リスクの心臓手術患者での術後の大量出血低減について、抗線溶薬の使用を評価した試験。Aprotininが、tranexamic acid やaminocaproic acidと比較された。他の2剤と比較してaprotinin群で死亡数が多かったため、試験は中止された。

結果は以下を参照。

Fergusson DA et al. (2008) A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 358(22): 2319-2331.

※カナダ(Health Canada)からも、2011年9月21日付 Advisories and Warningsで、aprotininの販売一時停止の解除を通知している。医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.9 No.22 (2011/10/27)および下記サイト参照。

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2011/2011\\_124-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2011/2011_124-eng.php)

**◆関連する医薬品安全性情報**

【EU EMEA】Vol.5 No.25 (2007/12/13)

## 薬剤情報

◎Aprotinin〔アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 抗線溶薬(抗プラスミン薬), 止血剤〕

国内:販売一時停止(2007/11/07 発表) 海外:販売一時停止(2007/11/05 発表)

※現時点では, 米国 FDA における販売一時停止解除の報告はない。

## Vol.10 (2012) No.06 (03/15) R04

### 【 EU EMA 】

● Aliskiren含有医薬品:EMAが新たな禁忌と警告を勧告

**European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines**

**Press release**

通知日:2012/02/17

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/02/WC500122913.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122913.pdf)

Aliskirenとアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬との併用, およびaliskirenとアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)との併用は, 今後, 患者に推奨しない。糖尿病または中等度～重度の腎障害を有する患者には, これらの併用を禁忌とする。



EMAは, aliskiren含有医薬品のレビューを終了し, 糖尿病または中等度～重度の腎障害を有し, ACE阻害薬もしくはARBを使用している患者にはaliskirenを禁忌とするよう勧告した。さらにEMAは, aliskirenとACE阻害薬もしくはARBとの併用は, 有害転帰の可能性を否定できないため, 他のすべての患者にも推奨しない旨の警告を追加するよう勧告した。

Aliskiren含有医薬品は, 本態性高血圧症の治療を適応として承認されている。「本態性」とは, 高血圧の原因が明らかでないことを示す。

### ◇医師および患者への助言

医師は, 糖尿病(1型, 2型)または中等度～重度の腎障害を有し, かつACE阻害薬もしくはARBを使用している患者にaliskiren含有医薬品を処方することを中止し, 必要に応じて他の降圧治療を検討すべきである。

ACE阻害薬もしくはARBとaliskiren含有医薬品とを併用しているその他の患者はすべて, 治療継続のベネフィット/リスク・バランスを十分に考慮すべきである。

患者は, 次回の診察予定日に(緊急ではない), 担当医師と治療について相談すべきである。

医師の指示を受けずに降圧薬を中止することにはリスクが伴うため、患者は受けているいかなる治療も医師に相談することなく中止すべきではない。

Aliskirenの臨床試験に参加している患者は、試験施設に連絡を取り、使用薬について指導を受けること。

今回の勧告は、EMAの医薬品委員会(CHMP)が入手可能な安全性データをすべてレビューした後に行ったものである。EMAは2011年12月に、製造販売承認取得者からALTITUDE試験<sup>\*1</sup>の早期中止決定の知らせを受けた後、レビューを開始した。ALTITUDE試験はプラセボ対照第III相試験であり、2型糖尿病患者で、腎障害および/または心血管疾患を伴う患者を対象として行われた。大半の患者では動脈圧は十分コントロールされていた。被験者はACE阻害薬、ARBのいずれかに加え、aliskirenを投与された。

当時は入手可能な情報が限られていたが、CHMPは2011年12月に暫定的勧告として、医師に対し、ACE阻害薬またはARBを使用している糖尿病患者にaliskiren含有医薬品を処方しないよう助言した<sup>\*2</sup>。

その後、ALTITUDE試験に関してさらに詳しいデータと解析結果が得られるとともに、その他の研究データや、有害反応が疑われる症例の自発報告データもすべて入手可能となり、CHMPがレビューを行った。データから、特に糖尿病患者と腎機能障害を有する患者に、ACE阻害薬もしくはARBとaliskirenとを併用した場合、有害転帰(低血圧、失神、脳卒中、高カリウム血症、急性腎不全を含む腎機能の変化)のリスクが示唆された。他の患者集団については、エビデンスが比較的少なかったが有害転帰の可能性を否定できないため、CHMPは今後これらの併用を推奨しない。

EUの医療従事者には、aliskiren含有医薬品の処方情報の変更を通知するレターが近々送付される予定である<sup>\*3</sup>。

#### 注:

EUでは2007年以降、次の8種のaliskiren含有医薬品が承認されている。[‘Rasilamlo’], [‘Rasilez’], [‘Rasilez H CT’], [‘Rasitrio’], [‘Riprazo’], [‘Riprazo H CT’], [‘Sprimeo’], [‘Sprimeo HCT’]。このうち[‘Rasilamlo’], [‘Rasilez HCT’], [‘Rasitrio’], [‘Riprazo HCT’], [‘Sprimeo HCT’]はaliskirenと他の降圧薬との合剤である。Aliskiren含有医薬品は錠剤としてエストニア、ラトビア、リトアニア、ルーマニアを除くEUの全加盟国で販売されている。

---

---

#### 参考情報

\*1: ALTITUDE試験の概要および中間解析結果は、医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.10 No.03 (2012/02/02)の記事を参照。

\*2: ALTITUDE試験の早期中止後にCHMPが行った暫定的助言については、医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.03 (2012/02/02)、および下記サイトを参照。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/12/news\\_detail\\_001417.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001417.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true)

\*3:同日付で英 MHRA のサイトに Novartis 社から医療従事者向け情報が提供されている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con146473.pdf>

## 薬剤情報

©Aliskiren [アリスキレンフマル酸塩, Aliskiren Fumarate (JAN), 血圧降下剤, レニン阻害薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

## Vol.10 (2012) No.06 (03/15) R05

### 【 英 MHRA 】

- 青色色素:リンパ節造影での使用による重篤なアレルギー反応のリスク

#### Blue dyes in lymph-node imaging: risk of serious allergic reactions

#### Drug Safety Update Vol. 5, No. 7, 2012

通知日: 2012/02/10

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con143623.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON143611>

(抜粋)

術中造影で用いる青色色素(パテントブルーV, イソスルファンブルーなど)は, アナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応の発現と関連がある。外科医に対し, 青色色素の投与後少なくとも 1 時間は, アレルギー反応に十分対応できる人員および救急施設を確保しておくよう注意喚起する。



EU から輸入されたパテントブルーV などの青色色素は, 乳癌手術中のセンチネルリンパ節生検でのリンパ節同定に用いられる。英国ではパテントブルーV は販売承認を得ていない。

臨床試験 (ALMANAC 試験)<sup>1)</sup> およびフォローアップのプログラム (NEW ST ART プログラム) にもとづくと, 重篤なアレルギー反応の発現率は 0.1% と推定される。MHRA は 1975 年以降, パテントブルーV によるアレルギー反応の報告を 70 件受けている。これらの報告のうち 58 件は 2007 年以降に報告され, 26 件は重篤なアレルギー反応の報告であった。英国でのパテントブルーV の使用は現在増加しており, 重篤なアレルギー反応の報告数も増加することが考えられる。

医薬品委員会 (CHM: Commission on Human Medicines) の医薬品安全性監視専門家諮問グループ (Pharmacovigilance Expert Advisory Group) は, アレルギー反応またはアナフィラキシーを発現した可能性のある患者に緊急処置ができる態勢を整えておくよう助言した。

## 文 献

1) Mansel RE, et al. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:599–609.

---

---

## 参考情報

※本記事と同日付で、Guerbet 社から医療従事者向け情報が提供されている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con146470.pdf>

---

**Vol.10 (2012) No.06 (03/15) R06**

**【 カナダ Health Canada 】**

● **Vandetanib [‘Caprelsa’]: QTc延長, トルサード ド ポアント, 突然死の重大なリスク**

**Serious risks of QTc prolongation, Torsade de Pointes, and sudden death for CAPRELSA (vandetanib)**

**Advisories, Warnings and Recalls for Health Professionals**

通知日: 2012/02/13

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/caprelsa\\_hpc-cps-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/caprelsa_hpc-cps-eng.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2012/caprelsa\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/caprelsa_hpc-cps-eng.php)

(Web 掲載日: 2012/02/15)

◇ **AstraZeneca Canada 社からの医療従事者向け情報 (抜粋)**

AstraZeneca Canada社はHealth Canadaと協議の上、vandetanib [‘Caprelsa’]の安全性に関する重要な情報を提供する。[‘Caprelsa’]は、症候性または進行性の甲状腺髄様癌の成人患者で、切除不能な局所進行性または転移性の病変を有する患者の単剤治療を適応として、最近Health Canadaにより承認された。[‘Caprelsa’]による治療には重大なリスクが伴うため、無症候性または緩徐進行性<sup>A</sup>の甲状腺髄様癌の患者への同薬の使用は、リスクとベネフィットの評価にもとづき慎重に検討すべきである。

---

<sup>A</sup>原文は indolent, a symptomatic or slowly progressive disease

- [‘Caprelsa’]は、QTc 間隔を延長させる可能性があり、臨床試験でトルサード ド ポイントおよび突然死の症例が報告されている。
- [‘Caprelsa’]は供給制限プログラムを通してのみ入手できる。Caprelsa 供給制限プログラムに登録している処方者のみが、[‘Caprelsa’]を処方できる。
- 医師は、[‘Caprelsa’]を処方するために、オンラインでの教育を受けることが義務付けられている。内容は、重要な安全性問題に関する詳細な説明、患者のスクリーニング法と選択の基準、用法・用量の手引き、心電図検査および電解質のモニタリングの要件、薬物相互作用の情報、患者登録プロセスの概要などである。

[‘Caprelsa’]の使用患者については、QTc 延長に加えて、トルサード ド ポイント、突然死、発疹およびその他の皮膚反応、下痢、高血圧、視覚異常も報告されている。

---

---

#### 薬剤情報

◎Vandetanib [バンデタニブ, EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 開発中  
(Phase III, 2012/01/06 現在) 海外: 発売済

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子