医薬品安全性情報 Vol.4 No.26（2006/12/26）

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/jindex.html

各国規制機関情報

- 喘息薬 長時間作用型 beta-2 刺激薬：安全性と使用上の助言〔英 MHRA〕.....2
- 医療従事者および一般国民の医薬品・医療機器に関する意識調査〔英 MHRA〕.....5
- Heparin Sodium 注射液：ヘパリン起因性血小板減少症の可能性〔米 FDA〕.....7
- Aprotinin 注射液：腎機能不全およびアナフィラキシー反応〔米 FDA〕.....8
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2006 年 10 月）〔米 FDA〕.....12
- Gefitinib［‘Iressa’］：頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）患者における延命効果の欠如と腫瘍出血の発生率増加〔カナダ Health Canada〕.....15

注 1）［‘○○○’］○○○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。

各国規制機関情報（2006/12/18 現在）

Vol.4（2006） No.26（12/26）R01

【 英 MHRA 】

• 喘息薬 長時間作用型 beta-2 刺激薬：安全性と使用上の助言

Asthma: Long-acting beta2 agonists

General safety information and advice, Product-specific information and advice

通知日：2006/12/11

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025447

Asthma UKによれば，英国では約520万人が喘息治療を受けており，5家族につき1人が喘息患者ということになる。約260万人が重症症状を有し，そのうち約50万人がコントロールの難しい喘息患者である。

喘息は急性か慢性かに分類される。急性喘息は，基礎疾患である喘息（持続する息切れ，速脈，肺からの呼気流量の低下を特徴とする）が悪化した状態であり，緊急治療を必要とする。慢性喘息では，症状をコントロールした状態に保つために継続治療が必要である。軽度の慢性喘息患者は予後が良好で，疾患が重症化することは稀である。以下，慢性喘息管理における治療薬，特に長時間作用型beta-2刺激薬についての安全性に関するこれまでのMHRAの見解である。

◆安全性

MHRAは，英国で認可されたすべての医薬品および医療用具の安全性をモニターし，必要があれば公衆保護のための措置を取る。MHRAは，独立機関であるCommission on Human Medicines〔CHM，旧称Commission on Safety of Medicines（CSM）〕および薬剤監視専門家グループPharmacovigilance Expert Advisory Group（PEAG）に専門的な助言を求める。

2003年にCurrent Problems in Pharmacovigilanceに掲載された記事〔関連情報1）〕では，慢性喘息患者への長時間作用型beta-2刺激薬は吸入ステロイド薬との併用に限るよう，医療従事者に注意喚起している。Salmeterolおよびformoterolの処方情報の分析結果からは，これらの薬物を処方された患者の一部で吸入ステロイド薬の同時服用が行われていない可能性のあることが明らかになっている。

2005年11月，MHRAは，ウェブサイト上に最新処方勧告を一連のQ&Aとともに掲示した〔関連情報2）〕。

2006年，米国における大規模試験SMART（Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial）の最終的な結果が発表された。この試験では，長時間作用型beta-2刺激薬の使用経験がない喘息患者26,355例を登録し，これらの患者を，通常の喘息治療に加えて吸入salmeterolまたは吸入プラセボ（偽薬治療）のいずれかを投与する群に無作為に割り付けた。

SMARTの結果，プラセボ群に比べsalmeterol群で，呼吸器関連の死亡，喘息関連の死亡，複

合的な喘息関連の死亡，または生命を脅かすイベントが多いことが明らかになった。これらのイベントが発現する理由は不明であるが，この所見はアフリカ系米国人の患者で著明であった。しかしながら，吸入ステロイド薬とsalmeterolを併用する率はかなり低く，治療開始時から吸入ステロイド薬を使用していない患者は転帰が不良であった。CSMは，これらの所見を検討した結果，2005年10月，長時間作用型beta-2刺激薬を投与されている患者について治療開始時から綿密なモニタリングを行うこと，SMARTで得られた所見をCurrent Problems in Pharmacovigilanceに報告すべきであることを勧告した。

2006年5月にCurrent Problems in Pharmacovigilanceに掲載された記事〔関連情報3)〕は，医療従事者に以下のような注意喚起を行っている。長時間作用型beta-2刺激薬を投与する患者には吸入ステロイド薬も同時に処方すべきである；喘息の悪化を認める患者にはsalmeterolおよびformoterolの投与を開始すべきではない；また，治療初期は患者の綿密なモニタリングを行うべきである。

2006年6月，Shelly Salpeterら（米国）は，長時間作用型beta-2刺激薬またはプラセボに無作為に割り付けた計33,826例の患者を対象に実施された19件の無作為化プラセボ対照試験の分析結果について報告した。このメタアナリシスの結果，長時間作用型beta-2刺激薬であるsalmeterolとformoterolは，プラセボに比べて，入院を要したり（成人，小児とも），生命を脅かす喘息の悪化を引き起こす頻度が高かった。

CHMとPEAGは，2006年7月にこの解析結果について検討し，長時間作用型beta-2刺激薬の安全性と最適使用に関するコミュニケーション，研究，および解析が必要であるとの結論に達した。また，欧州では長時間作用型beta-2刺激薬の安全性についても検討されており，これに関する専門家委員会は英国の助言に大筋で同意している。EUでは，英国の助言と歩調を合わせて長時間作用型beta-2刺激薬の最新の製品情報を入手している。

◆最新の助言

MHRAは，喘息薬の安全性について綿密なモニタリングを続ける予定である。喘息治療の結果起きると考えられるすべての副作用は，Yellow Card Schemeを通じてMHRAに報告することができる。長時間作用型beta-2刺激薬の使用に伴うリスクとベネフィットの評価の実施が予定されているが，現時点では長時間作用型beta-2刺激薬のベネフィットはリスクを上回っており，重要なことは患者が処方された通りに喘息薬を使用することである。患者は，自身の喘息治療に関するあらゆる懸念について担当医と話し合うべきである。

安全な使用を期して，CHMは，慢性喘息の管理に長時間作用型beta-2刺激薬（formoterolとsalmeterol）の使用について次のように助言している。

- 標準用量の吸入ステロイド薬の定期吸入により喘息が適切に管理されない場合にのみ，同薬を追加する。
- 喘息の急激な悪化を認める患者に対しては投与を開始しない。
- 投与は低用量から開始し，効果について適切なモニタリングを行った後に増量を検討する。

・ベネフィットが得られない場合には投与を中止する。
・臨床的な適切性を再検討する。すなわち，長期間にわたる良好な喘息の管理が達成された場合には，ステップダウン治療を行うべきである。

患者は，長時間作用型 beta-2 刺激薬による治療開始後のあらゆる症状の悪化について，報告することが求められている。

参考情報

◇関連情報

1）医薬品安全性情報 Vol.1 No.26 （2003/10/03）
喘息管理における［‘Serevent’］(salmeterol)と［‘Oxis’］(formoterol)
Current Problems in Pharmacovigilance Vol.29〔英 MHRA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/26031003.pdf

2）医薬品安全性情報 Vol.3 No.23（2005/12/01）
［‘Serevent’］(salmeterol)，［‘Oxis’］，［‘Foradil’］(formoterol)：喘息関連リスクに関する注意喚起〔英 MHRA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/23051201.pdf

3）医薬品安全性情報 Vol.4 No.15（2006/07/27）
長時間作用型 beta-2 刺激薬 salmeterol および formoterol：吸入ステロイド薬と併用すること
Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31〔英 MHRA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/15060727.pdf

◎Salmeterol〔サルメテロール，beta-2 刺激剤（気管支拡張剤）〕国内：発売済 海外：発売済
◎Formoterol〔ホルモテロール，beta-2 刺激剤（気管支拡張剤）〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.4（2006） No.26（12/26）R02

【 英 MHRA 】

• 医療従事者および消費者の医薬品・医療機器に関する意識調査

Ipsos MORI research finds public confidence

Press release

通知日：2006/12/12

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025483&ssTargetNodeId=389

◆医薬品・医療機器に対する満足度は高い

MHRA は医薬品，医療機器や医療器具に関連するリスクとベネフィットについて，国民や医療従事者の意識を調査するため，Ipsos MORI 社に調査プログラムを委託した。プログラムでは，これらの製品が正しく規制されているか，また，これらの製品のリスクとベネフィットのコミュニケーションに関する見解も調査された。調査は定量的調査および医療従事者および一般国民双方の討論により行われた。

◇一般国民からの主な知見

国民の意見は主に個々人の経験や友人・家族の経験に基づくが，医薬品の服用に対する姿勢は一般に慎重であることが示された。グループのほとんどの人が，医薬品とその副作用についてのリーフレットを読むと述べている。自分自身が副作用を体験するまでは，実際には分からないと述べる人もいる。また医薬品や医療機器への信頼は医師への全般的な信頼からきており，国民は安心してリスクとベネフィットの比較評価を医師に任せていることも討論により示された。

調査では以下が示された。

・英国の成人の約 90%が，医薬品（88%）や医療機器（83%）の安全性を信頼している。

・MHRA を規制当局として認識しているのは国民のわずか 2%である。医薬品の副作用報告を希望する場合，大部分の人（76%）は医師に相談するが，医療機器での問題報告を希望する場合，医師に相談するのは 47%にとどまる。

・5 分の 1 を超える人（23%）が，医薬品を服用するかしないかを判断する前に医薬品のリスクやベネフィットを常に比較評価すると述べているが，医療機器について同様の比較評価をする人は 18%である。

・医薬品のリスクとベネフィットについての情報を収集する際，医師に尋ねる人が 61%，薬剤師に尋ねる人が 41%である。約 90%の人がこの種の情報の取得について安心して医師に委ねている。薬剤師もまた情報提供に対して信頼されている（64%）。

◇医療従事者からの主な知見

薬剤師，病院勤務医および看護師によると，特定の医薬品や医療機器について面倒な問題も

なく使用した経験が信頼を得るのに重要であったと述べた。外科医は同僚の推薦により製品への信頼を得ていた。概して一般開業医は医薬品や医療機器への信頼度が高いが，使用者の過誤が最も大きなリスクをもたらすと感じていた。

調査では以下が示された。

・約 90%の医師は，この国で医薬品は適切に規制されていると考えている。

・MHRA が医薬品を規制していることを認知している医師は 20% 以下であったが，薬剤師は半数（52%）が認知していた。

・問題報告については非常にさまざまである。一般開業医と薬剤師の 80%以上が医薬品の副作用報告のために MHRA へ連絡するか Yellow Card scheme を使用すると述べているが，病院勤務医では 60% にとどまり，看護師では 4 分の 1 であった。医療機器による事故について MHRA に報告すると答えたのは外科医のわずか 20%であった。

・医療従事者は，医薬品のリスクとベネフィットに関する最も信頼する情報源として薬剤師を挙げた。

注）この研究プログラムは英国の国民および医療従事者の 2 つのグループを対象とした質的および量的研究を含んでいる。

◇参照情報

・General Public Qualitative Research（一般国民）
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2025476&RevisionSelectionMethod=Latest

・General Public Quantitative Research（一般国民）
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2025477&RevisionSelectionMethod=Latest

・HCP（Healthcare professional） Qualitative Research（医療従事者）
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2025478&RevisionSelectionMethod=Latest

・HCP Quantitative Research（医療従事者）
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2025479&RevisionSelectionMethod=Latest

Vol.4（2006） No.26（12/26）R03

【 米 FDA 】

• Heparin Sodium 注射液：ヘパリン起因性血小板減少症の可能性

Heparin Sodium Injection

FDA MedWatch, Labeling Changes

通知日：2006/10

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Heparin

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Heparin_PI.pdf

（Web 掲載日：2006/12/08）

FDA は heparin の処方情報の警告欄改訂を医療従事者に通知し，遅延性のヘパリン起因性血小板減少症（HIT*[1]）の発症の可能性について臨床医に通知する。HIT は血小板の不可逆的な凝集をもたらす抗体を介した重篤な反応である。追加内容を以下に記載する。

◇ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）とヘパリン起因性血小板減少症およびそれに伴う血栓症（HITT）

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）は，血小板の不可逆的な凝集をもたらす抗体を介した重篤な反応である。HIT は静脈血栓や動脈血栓を発症し，ヘパリン起因性血小板減少症およびそれに伴う血栓症（HITT*[2]）に進行する可能性がある。血栓事象は HITT の初期症状である可能性もある。重篤な血栓塞栓事象には，深部静脈血栓症，肺塞栓症，大脳静脈血栓症，虚血肢，卒中発作，心筋梗塞，腸間膜血栓，腎動脈血栓症，皮膚壊死，切断に至る可能性のある四肢の壊疽等があり，死亡する可能性もある。どのレベルの血小板減少症でも綿密にモニターすべきである。血小板数が 100,000/mm^3を下回るか，血栓症を繰り返し発症した場合には，ヘパリン製剤の投与を直ちに中止すべきである。患者が引き続き抗凝固剤の投与を必要とする場合は，代替となる抗凝固剤を検討すべきである。

◇遅延性の HIT または HITT の発症

ヘパリン起因性血小板減少症またはヘパリン起因性血小板減少症および（それに伴う）血栓症は，最長でヘパリン投与中止の数週間後に発症する可能性がある。ヘパリン投与中止後に血小板減少症や血栓症を発症した患者については，HIT または HITT について評価を行うべきである。

＊1：Heparin-induced Thrombocytopenia

＊2：Heparin-induced Thrombocytopenia and Thrombosis

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.12（2005/06/23）
ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の治療における[‘Refludan’]（lepirudin）から経口抗凝固剤への移行時の用量・用法についての重要な情報〔カナダ Health Canada〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/12050623.pdf

◎Heparin〔ヘパリン，血液凝固阻止剤〕 国内：発売済　海外：発売済

Vol.4（2006） No.26（12/26）R04

【 米 FDA 】

• Aprotinin 注射液：腎機能不全およびアナフィラキシー反応

Information for Healthcare Professionals：Aprotinin Injection

FDA MedWatch, FDA Information for Healthcare Professionals

通知日：2006/12/15

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Trasylol

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/aprotininHCP.pdf

FDA 警告（2006/02，2006/09 更新，2006/12 更新）

この警告では[‘Trasylol’]の処方情報において，重要な改訂が行われたこと通知する。[‘Trasylol’]の新規ラベリング（2006 年 12 月）は，適応，腎機能障害について新たな警告，アナフィラキシー反応について警告の改訂，および新たな禁忌に関して改訂された。[‘Trasylol’]は，今後，冠動脈バイパス術（CABG）での心肺バイパスを行う際，出血または輸血のリスクの増大している患者において，周術期の出血および輸血を減らすための予防薬としてのみ適応となる。[‘Trasylol’]は心肺バイパスを速やかに開始できる手術でのみ投与されるべきである。[‘Trasylol’]は過去 12 ヶ月以内に aprotinin の投与歴があるまたは投与が疑われるどの患者についても投与されるべきではない。

FDA は aprotinin に関して入手できるすべての安全性および有効性情報において，最近追加された疫学的な安全性試験データを評価中である。このレビューにより処方情報（製品ラベリング）の改訂等の対処が行われる可能性がある。

この情報は[‘Trasylol’]について FDA が入手できる最新の情報の解析を反映している。新たな情報や分析結果を入手次第，FDA は書面を更新する予定である。

［‘Trasylol’］の新規のラベリングには適応，腎機能不全についての新規の警告，アナフィラキシー反応についての警告の改訂や新たな禁忌が記載されている。新規のラベリング改訂を以下に要約する。

◇適応および用法―以前より限定的に

［‘Trasylol’］は，CABG での心肺バイパスに関連して**出血や輸血のリスクが増大している**患者でのみ，使用の適応がある。心肺バイパスを速やかに開始できる手術でのみ，本剤を用いるべきである。

◇腎機能に関する新たな警告

［‘Trasylol’］投与は腎機能不全のリスクを増大し，周術期の透析の必要性を増大する可能性がある。

◇Aprotinin 投与歴に対する新たな禁忌等，アナフィラキシー反応に関してより強い警告

アナフィラキシー反応（致死的な反応を含む）は，［‘Trasylol’］投与に関連する重大なリスクの一つである。アナフィラキシー反応のリスクが増大するため，過去 12 ヶ月以内に aprotinin を投与されたか投与が疑われる患者については，本剤の投与は禁忌である。

◇医師への勧告

CABG を受けた患者への標準的治療法ガイドラインとも一致するが，［‘Trasylol’］投与の際は特に腎臓，心臓や中枢神経系の毒性の発現に対して患者を注意深くモニターすること。

- 出血減少の臨床的ベネフィットは医学的管理に不可欠であり，かつベネフィットがリスクの可能性を上回る場合に限って［‘Trasylol’］を使用すること。
- 本書面の末尾に述べているように，［‘Trasylol’］に関連する重篤な予期せぬ有害事象は速やかに医薬品製造業者（Bayer 社）または FDA MedWatch プログラムまで報告すること。
- ［‘Trasylol’］の試験用量の投与の際でも，アナフィラキシー反応に対して患者を綿密にモニターすること。［‘Trasylol’］またはその他の aprotinin 含有製剤〔例 ［‘Tissucol’］や［‘Tisseel’］などのフィブリン接着剤〕の投与歴のある患者では，アナフィラキシー反応発生の頻度が比較的高い。過敏症の徴候で最も報告が多いのは低血圧であった。

新しい処方情報は下記を参照。

http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/020304s022lbl.pdf

◆データの概要

［‘Trasylol’］について 2 件の新規の安全性試験の結果が，2006 年 1 月に 2 つの論文で発表された。これらにより［‘Trasylol’］投与後に死亡および重篤かつ/または生命を脅かす腎・心有害事

象のリスクが増大することが示された。

NEJM 誌に発表された研究結果の概要

2006年1月26日のNew England Journal of Medicine（NEJM）誌に，多国籍多施設でのCABGを受ける患者を対象とした観察研究の結果が発表された[1)]。

この観察研究では，血行再建術を受ける患者4,374 人において，3つの薬剤（aprotinin 1,295人，aminocaproic acid 883人，tranexamic acid 822人）投与群と非投与群（1,374 人）を対象に腎事象，心血管事象，脳血管事象など重篤な転帰について解析している。Aminocaproic acidおよびtranexamic acidは抗プラスミン剤で，CABG以外での失血予防目的でFDAから承認されている。個々の患者での薬剤の使用に関しては，無作為に割り付けず医師の判断に任された。その結果，aprotininはより重症な患者に使用される結果となったが，4群の比較にあたっては，各薬剤群への割付の不均衡を統計的な手法によって調整した。また，患者を基本手術（primary surgery）と複合手術（complex surgery）に分類して別途解析した。基本手術群の患者は，心臓手術または血管手術歴がない患者で，手術を受けるかどうか選択でき，かつ冠動脈再建または血管形成術のみを受けた患者とし，複合手術群の患者はそれ以外の患者とした。

調整した解析では，［‘Trasylol’］を投与された基本手術患者群は無治療群と比べ，透析またはクレアチニン増加，心筋梗塞または心不全，卒中発作，脳症または昏睡のリスクが高かった。また，［‘Trasylol’］を投与された複合手術患者群は，無治療群と比べ，透析またはクレアチニン増加のリスクは高かったが，心合併症，卒中発作，脳症または昏睡に関するリスクは高くなかった。［‘Trasylol’］の投与によって腎事象のリスクが増加した。失血に関する有効性は，3剤〔［‘Trasylol’］，aminocaproic acidまたはtranexamic acid〕においてほぼ同等であったと報告されている。

Transfusion 誌に発表された新たな研究結果

2006 年 1 月 20 日，Transfusion 誌に，単一施設で心肺バイパスを用いた心臓手術を受けた 898 人の患者の前向き観察研究の結果について発表された [2)]。これらの患者は 10,870 人の患者グループから選ばれ，586 人（5.4%）は aprotinin を，残りの患者 10,284 人は tranexamic acid の投与を受けた。Aprotinin 投与を受けた 586 人のうち 449 人を，傾向スコアを用いて tranexamic acid の投与を受けた患者 449 人とマッチングさせた。治療薬の選択は無作為に割り付けず，患者の担当医により行われた。投与開始時に測定した指標は，二つの患者群で同様であった。腎機能障害の発現率は tranexamic acid を処方された患者に比べ，［‘Trasylol’］を処方された患者で高かった。二つの患者群における他の有害事象および赤血球輸血の発現率は同程度であった。

市販前の臨床試験

［‘Trasylol’］の安全性と有効性を裏付ける市販前の臨床試験において，合計約 3,000 人の患者が登録された（［‘Trasylol’］投与患者は 2,002 人）。6 件のプラセボ対照試験を含むこれらの臨床

試験では一貫して，［‘Trasylol’］が周術期の出血や輸血の必要性を減少させることが示されている。腎臓や心血管の重篤な有害事象や死亡のリスクは，［‘Trasylol’］投与患者とプラセボ投与患者間で同程度であった。約 800 人の被験者によるある試験では，［‘Trasylol’］投与患者はプラセボ投与患者に比較して冠動脈のグラフト閉塞の割合が高いことが示された。しかしこの冠動脈の閉塞（開通性）の差は，2 つの群での心筋梗塞のリスクや死亡率のリスクの差には関連していなかった。市販前の副作用のシグナルの多くはアナフィラキシーのリスクで，特に［‘Trasylol’］再投与群で見られた。［‘Trasylol’］のラベルには，アナフィラキシーに関する枠組み警告が記載されている。

市販後自発報告

［‘Trasylol’］に関連する可能性のある 291 件の過敏症（死亡の転帰をとった 52 症例を含む）が Bayer 社に報告されている。291 症例のうち 139 症例は試験用量の投与であった。試験用量のみで発生した過敏症反応が 81 症例あり，このうち 19 症例は致死的であった。また治療用量で発生したアナフィラキシーのうち 38 症例（うち死亡 9 症例）は，試験用量では過敏反応を示さなかった。

2006 年 9 月 27 日に FDA に報告された新規の研究

2006 年 9 月 21 日，FDA の心血管用薬および腎臓用薬諮問委員会（Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee）の会合において，公表された 2 件の観察研究およびその他の情報が検討され，その後，Bayer 社は契約研究組織を使って行った他の観察研究について FDA に報告している。この研究は CABG を受けた患者の 67,000 件について，病院の既存データを用いて調査したものである。30,000 人の患者が［‘Trasylol’］を投与されており，37,000 人の患者はその他の薬剤を投与されていた。疫学的，統計的手法等を用いて解析した結果，［‘Trasylol’］を投与された患者で死亡，腎不全，うっ血性心不全や卒中発作のリスクが増大したとの報告が出された。

文 献

1） Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med. 2006 Jan 26;354（4）:353-65.

2） Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. Transfusion. 2006 Mar;46（3）:327-38.

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.04（2006/02/23）
［‘Trasylol’］（aprotinin 注射剤）：腎毒性と虚血性事象〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/4060223.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.21（2006/10/19）
Aprotinin 注射剤［‘Trasylol’］：腎障害，うっ血性心不全，卒中発作のリスク上昇の可能性〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/21061019.pdf

◎Aprotinin〔アプロチニン，蛋白分解酵素阻害剤，止血剤〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.4（2006） No.26（12/26）R06

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2006 年 10 月）

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－October 2006

FDA MedWatch

通知日：2006/12/14

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/oct06_quickview.htm

この概要は，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の改訂を含む。**表**には医薬品名と改訂箇所のリスト，また詳細版には改訂になった項目とその小見出し，禁忌または警告，および新規または更新された安全性情報が掲載されている。

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

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Avastin（bevacizumab）for Intravenous Use	○		○	○	○	
ChloraPrep with Tint（2% chlorhexidine gluconate（w/v）topical solution）26-mL Applicator	○		○			
Coumadin Tablets（warfarin sodium tablets, USP）Crystalline Coumadin for Injection（warfarin sodium for injection, USP）	○			○	○	MG
Remicade（infliximab）for IV Injection	○	○	○	○	○	MG
Seroquel（quetiapine fumarate）Tablets	○		○	○	○	MG
Allegra（fexofenadine hydrochloride）Tablets and Oral Suspension		○		○	○	
Opana（oxymorphone hydrochloride）Injection		○	○	○	○	
0.9% Sodium Chloride Irrigation, USP		○	○	○	○	
Vicoprofen（hydrocodone bitartrate and ibuprofen tablets）		○	○	○		MG
Depacon（valproate sodium injection）			○			
Depakene（valproic acid capsules and oral solution, USP）			○			
Depakote（divalproex sodium）Delayed-Release Tablets			○			
Depakote ER（divalproex sodium）Extended-Release Tablets			○			
Depakote（divalproex sodium coated particles in capsules）Sprinkle Capsules			○			
Heparin Sodium Injection, USP			○	○	○	
Hep-Lock（heparin lock flush solution, USP）			○	○	○	
Hep-Lock U/P Preservative-Free（heparin lock flush solution, USP）			○	○	○	
Strattera（atomoxetine HCl）Capsules			○			MG
Taxotere（docetaxel）Injection Concentrate			○	○	○	PPI
Vytorin（ezetimibe/simvastatin tablets）			○	○	○	PPI
Abilify（aripiprazole）Tablets and Oral Solution Abilify Discmelt（aripiprazole）Orally Disintegrating Tablets				○		
Avandaryl（rosiglitazone maleate and glimepiride）Tablets				○	○	PPI
Byetta（exenatide injection）				○	○	PPI
Cubicin（daptomycin for injection）				○		
Factive（gemifloxacin mesylate）Tablets				○		PPI
Ferrlecit（sodium ferric gluconate complex in sucrose injection）				○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Flovent HFA（fluticasone propionate）Inhalation Aerosol				○		PPI
Gleevec（imatinib mesylate）Tablets				○	○	
Gleevec（imatinib mesylate）Tablets				○		
Namenda（memantine hydrochloride）Tablets and Oral Solution				○		
Neulasta（pegfilgrastim）				○		PPI
Neupogen（filgrastim）				○		PPI
Nexium（esomeprazole magnesium）Delayed-Release Capsules Nexium（esomeprazole magnesium）for Delayed-Release Oral Suspension				○		
Prinivil（lisinopril）Tablets				○		
Prinzide（lisinopril/hydrochlorothiazide）Tablets				○		
Risperdal Consta（risperidone）Long Acting Injection				○		
Risperdal（risperidone）Tablets and Oral Solution Risperdal M-TAB（risperidone）Orally Disintegrating Tablets				○		
Viagra（sildenafil citrate）Tablets				○		
Aricept（donepezil hydrochloride）Oral Solution					○	
Aricept（donepezil hydrochloride tablets） Aricept ODT（donepezil hydrochloride）Orally Disintegrating Tablets					○	
Cialis（tadalafil）Tablets					○	
Hepsera（adefovir dipivoxil）Tablets					○	PPI
Rapamune（sirolimus）Oral Solution and Tablets					○	
Yaz（drospirenone and ethinyl estradiol）Tablets					○	PPI
Humatrope（somatropin［rDNA origin］for Injection）						PPI
Intron A（interferon alfa-2b, recombinant）for Injection						MG
Topamax（topiramate）Tablets Topamax（topiramate capsules）Sprinkle Capsules						PPI

Vol.4（2006） No.26（1226）R07

【 カナダ Health Canada 】

- **Gefitinib［‘Iressa’］:頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）患者における延命効果の欠如と腫瘍出血の発生率増加**

Lack of Survival Benefit and Increased Incidence of Tumour Haemorrhage in Association with ［‘Iressa’］ in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck（SCCHN）

For Health Care Professional

通知日:2006/12/12

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/iressa_4_hpc-cps_e.html

AstraZeneca 社は，Health Canada との協議を受けて，gefitinib［‘Iressa’］に関する新しい安全性情報を通知する。［‘Iressa’］は上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤である。［‘Iressa’］は，過去 2 回の化学療法が奏効しなかった局所進行肺非小細胞癌の患者の治療に適応があるが，Health Canada は使用を，［‘Iressa’］によるベネフィットが現在得られている患者で，腫瘍に EGFR の発現を認めるか発現の有無が不明な患者に限定してきた。継続して同薬の処方を受けるには，患者は薬剤師を介して Iressa Patient Registry（IPR）プログラムへの登録を受ける必要がある。頭頸部癌は［‘Iressa’］の承認適応症に含まれないが，治療によるベネフィットが得られる場合には，頭頸部癌患者の登録も可能であった。

このレターの目的は，IPR に関与する医療従事者に対し，頭頸部扁平上皮癌（squamous cell carcinoma of the head and neck，SCCHN）患者を対象とした［‘Iressa’］試験である「既治療の頭頸部扁平上皮癌患者において［‘Iressa’］250 mg および 500 mg による治療と methotrexate による治療を比較する第 III 相無作為層別化，並行群間，多施設共同比較試験（1839IL/0704，IMEX）」の最重要結果を通知することである。

- ・IMEX 試験の結果から，methotrexate と比較した場合，頭頸部扁平上皮癌患者において［‘Iressa’］250 mg および 500 mg に生存率の向上が認められないことが明らかとなった。
- ・IMEX 試験の結果から，methotrexate 治療と比較した場合，［‘Iressa’］250 mg および 500 mg による治療を受けた患者において，新規の安全性の問題と考えられる腫瘍出血が明らかとなった。
- ・［‘Iressa’］を服用する頭頸部癌患者の担当医は，患者に IMEX 試験の結果を伝え，必要があれば代わりの治療選択肢について患者と話し合うべきである。

IMEX 試験の目的は，難治性 SCCHN の再発を認める患者集団において［‘Iressa’］250 mg と 500 mg の有効性および安全性/忍容性を methotrexate と比較検討することであった。世界各国の約 100 ヶ所の医療施設から合計 486 例の患者を募集し，このうち 483 例で安全性評価が可能であった。この試験は，全生存期間を主要エンドポイントとして，methotrexate に対する［‘Iressa’］の

優位性を実証するようデザインされた。同試験の結果，［‘Iressa’］250 mg または 500 mg は，奏効率からみて抗腫瘍活性の証拠がいくらか認められたものの，methotrexate に比較して生存期間の改善効果は認められなかった。数値上は，methotrexate に無作為割り付けされた患者で生存期間の優位性が認められたが，統計的有意には達しなかった。生存期間の中央値は，再発癌に有効な単剤療法を行った場合の既発表データと一致しており，以下の通りであった。

・［‘Iressa’］250 mg 対 methotrexate の全生存期間：全生存期間中央値 5.6 対 6.7 ヶ月〔HR 1.22；95%CI［0.95～1.57］； p=0.1205〕
・［‘Iressa’］500 mg 対 methotrexate の全生存期間：全生存期間中央値 6.0 対 6.7 ヶ月（HR 1.12；95%CI［0.87～1.43］； p=0.3899）

IMEX 試験の安全データの解析から，［‘Iressa’］250 mg および 500 mg による治療を受けた患者において，新たな安全性の問題と考えられる“腫瘍出血”が明らかとなった。腫瘍出血の発生率は，methotrexate 治療を受けた患者で 1.9%（159 例中 3 例）であるのに対し，［‘Iressa’］250 mg と 500 mg による治療を受けた患者では，それぞれ 8.9%（158 例中 14 例）と 11.4%（166 例中 19 例）であった。これらの腫瘍出血の大半は，報告する医師により軽度ないし中等度（CTC グレード 1 または 2）と判断されており，試験治療中に消失した。腫瘍出血を認めた患者 36 例中，腫瘍出血が原因で死亡したのは 3 例であった。これら 3 例中 2 例は［‘Iressa’］250 mg の投与を受けており，残る 1 例は［‘Iressa’］500 mg の投与を受けていた。報告した医師は，これら 3 例について，［‘Iressa’］治療との因果関係があるとは判断しなかった。

AstraZeneca 社は，これらの調査結果の重大性を完全に把握するために IMEX 試験のデータの包括的レビューに着手した。Health Canada は，IPR プログラムに関与する医療従事者の一員として，AstraZeneca 社の協力のもと，医療従事者に対し IMEX 試験の結果を認識し，SCCHN の治療のために［‘Iressa’］の投与を受けているすべての患者にこれらの結果を伝えるよう要請した。

◎Gefitinib〔ゲフィチニブ，抗悪性腫瘍剤，EGFR（受容体型チロシンキナーゼ）阻害剤〕

国内：発売済 海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先
安全情報部第一室:竹村　玲子, 山本　美智子