医薬品安全性情報 Vol.5 No.05（2007/03/08）

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

- 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：化学療法を受けていない癌患者において死亡率が増加し，輸血の低減示されず〔米 FDA〕 2
- Rosiglitazone maleate［‘Avandia’］錠：長期投与を受けた 2 型糖尿病女性患者の骨折発生率増加を示す臨床試験結果について〔米 FDA〕 5
- Omalizumab［‘Xolair’］（皮下注射用）：アナフィラキシーの報告〔米 FDA〕 7
- 心移植後 12 週時に，mycophenolate mofetil［‘CellCept’］との併用薬をカルシニューリン阻害剤から sirolimus へ切り替えた心移植患者における急性拒絶反応の増加〔米 FDA〕 10
- Entecavir［‘Baraclude’］（HBV 治療薬）： HAART 療法を受けていない HIV および HBV 共感染患者で薬剤耐性 HIV 出現のリスク〔米 FDA〕 13
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2006 年 12 月）〔米 FDA〕 16
- Entecavir［‘Baraclude’］（HBV 治療薬）： HAART 療法を受けていない HIV および HBV 共感染患者で薬剤耐性 HIV 出現のリスク〔カナダ Health Canada〕 18
- Rosiglitazone maleate［‘Avandia’］錠：長期投与を受けた 2 型糖尿病女性患者の骨折発生率増加を示す臨床試験結果について〔カナダ Health Canada〕 18

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（2007/02/28 現在）

Vol.5（2007） No.05（03/08）R01

【 米 FDA 】

● 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：化学療法を受けていない癌患者において死亡率が増加し，輸血の低減示されず

Erythropoiesis Stimulating Agents （ESA）：darbepoetin［‘Aranesp’］, epoetin alfa［‘Epogen’］, and epoetin alfa［‘Procrit’］

FDA CDER, Information for Healthcare Professionals

通知日：2007/02/16

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE2007HCP.htm

医療従事者向

FDA 警告

FDA は，化学療法を受けていない癌患者の貧血治療を目的とした赤血球造血刺激剤（ESA）の使用に関する大規模臨床試験の結果を受け，本警告を発表した。この試験では，患者は，承認済みラベル表示の投与法に従い darbepoetin alfa［‘Aranesp’］（ESA）群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。結果は，［‘Aranesp’］投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が高く，輸血の必要性も低減されなかった。ESA は化学療法を受けていない癌患者の貧血治療薬として，FDA の承認を受けていない。［‘Aranesp’］に関する本試験で得られた知見は，他の ESA にも該当する可能性がある。詳細情報については以下のデータ概要を参照のこと。

◆勧告および考慮すべき事項

◇現在化学療法を受けていない癌患者：

・現在，化学療法を受けていない貧血の癌患者では，ESA 療法によりベネフィットが得られない可能性があり，また，患者に重篤な副作用が起きるおそれがある。

◇治療を受けるすべての患者：

・目標ヘモグロビン値が 12 g/dL を超えてはならないとする投与量に関する勧告を遵守する。

・用量の変更後は，2～6 週間にわたり必ず週 2 回ヘモグロビン値を測定し，用量の変更に応じてヘモグロビン値が安定したことを確認すること。

・ヘモグロビン値の上昇が 2 週間に 1g/dL を超えた場合，ヒトエリスロポエチンを減量すること。

・**慢性腎不全患者**：投与開始後，ヘモグロビン値が安定するまで，週 2 回ヘモグロビン値を測定すること。

・**癌患者および zidovudine 投与 HIV 患者**：投与開始後，ヘモグロビン値が安定するまで，週 1 回ヘモグロビン値を測定すること。

・**心血管系疾患または高血圧の既往のある患者：**血圧を綿密にモニターし，コントロールすること。

◇患者カウンセリング情報

医師およびその他の医療従事者は，患者に対し以下の内容を説明すること：

・赤血球造血刺激剤（ESA）の投与目的は，赤血球数を増加させ，輸血を避けることである。
・赤血球数の増加には，少なくとも 2～6 週間の ESA 投与が必要である。
・ESA の投与は，綿密なモニタリング下で行われない場合，副作用が起きるおそれがある。
・血液検査を受けること。
・血圧は毎日（必要に応じ）測定し，各患者に設定された範囲外への変化を認めた場合には医師に連絡すること。
・以下の症状を認めた場合には，医師に連絡すること。
　◇脚の疼痛および/または腫脹
　◇息切れの悪化
　◇血圧上昇
　◇浮動性めまいまたは意識消失
　◇極度の疲労
　◇血液透析用の血管アクセスポートでの凝血

◆データ概要

◇化学療法を受けていない貧血の癌患者を対象とした試験

FDA は 2007 年 1 月，化学療法を受けていない貧血の癌患者 989 例を対象とした darbepoetin alfa［‘Aranesp’］の多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験の結果について通知を受けた。この試験結果から，［‘Aranesp’］により赤血球輸血の必要性が低減しなかったこと，また，［‘Aranesp’］投与患者の死亡率はプラセボ投与患者よりも高かったことが示された〔ハザード比：1.25，95%CI［1.04～1.51］〕。FDA は，Amgen 社が最終の試験結果を提出した後，このデータをレビューし解析する予定である。本試験に関する追加情報は Amgen 社のドクターレター（http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Aranesp）に記載されている。

◇化学療法/放射線療法を受けている貧血の癌患者を対象とした試験

FDA は以前，ラベル表示に記載される推奨目標ヘモグロビン値（12 g/dL）より高いヘモグロビン値>12 g/dL を目標として赤血球造血刺激剤を投与された化学療法中の癌患者において，死亡率の上昇，腫瘍進行のリスク，血栓塞栓症に注意を喚起した。これらの知見は，2004 年 5 月 4 日に開催された抗腫瘍諮問委員会（Oncology Drug Advisory Committee）の会合で発表された。この諮問委員会の概要情報は http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4037b2.htm で入手可能である。

参考情報

◇関連情報

FDA は赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）の投与に関し，2006 年 11 月 16 日に，腎性貧血の患者においても，2006 年 11 月に New Engl J Med 誌に発表された CHOIR 試験と CREATE 試験の結果に基づき，高ヘモグロビン値での心血管系合併症のリスクがあり，目標ヘモグロビン値が 12 g/dL を超えるべきでない旨勧告している。詳細は以下の関連情報を参照のこと。

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.24（2006/11/30）
赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：高ヘモグロビン値での心血管系合併症のリスク〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/24061130.pdf

◎Darbepoetin alfa〔ダルベポエチン アルファ，ヒトエリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤）〕
海外：発売済 国内：申請中（腎性貧血・透析），PhaseIII（腎性貧血・透析導入前/腹膜透析），PhaseII（癌性貧血）（2006/10 月末現在）

◎Epoetin alfa〔エポエチン アルファ，ヒトエリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤）〕国内：発売済
海外：発売済

◎Epoetin beta〔エポエチン ベータ，ヒトエリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤）〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.5（2007） No.05（03/08）R02

【 米 FDA 】

- **Rosiglitazone maleate［‘Avandia’］錠：長期投与を受けた 2 型糖尿病女性患者の骨折発生率増加を示す臨床試験結果について**

Clinical Trial Observation of an Increased Incidence of Fractures in Female Patients Who Received Long-Term Treatment with Avandia（rosiglitazone maleate） Tablets for Type 2 Diabetes Mellitus

FDA MedWatch

通知日：2007/02

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avandia_GSK_Ltr.pdf

（Web 掲載日：2007/02/20）

医療従事者向

GlaxoSmithKline（GSK）社は，2 型糖尿病の治療薬 rosiglitazone 含有製剤である［‘Avandia’］（rosiglitazone maleate）錠，［‘Avandamet’］（rosiglitazone maleate/ metformin hydrochloride）錠，［‘Avandaryl’］（rosiglitazone maleate/ glimepiride）錠に関する最新の安全性データについて通知する。世界各国で上市から現在までの累積投与数は，［‘Avandia’］錠では 900 万人・年以上，［‘Avandamet’］錠では 100 万人・年，［‘Avandaryl’］錠では 33,000 人・年となっている。

最近，無作為化二重盲検並行群間比較試験である ADOPT 試験（A Diabetes Outcome and Progression Trial）が終了した。同試験では，新たに 2 型糖尿病と診断された患者を対象に，糖尿病の進行を 4～6 年間追跡調査した。主な目的は，4,360 例の無作為化された患者を対象に，rosiglitazone による血糖コントロールと metformin および glyburide 単独投与による血糖コントロールを比較することであった。ADOPT の結果は N Engl J Med 誌*に公表されている。

ADOPT 試験の安全性データをレビューしたところ，既知の rosiglitazone の安全性プロフィールと概ね一致していたが，rosiglitazone 群の女性患者では，metformin 群または glyburide 群の女性患者に比べ，骨折が有意に多かった**（表 1）**。男性患者での骨折発生率については，3 群間でほぼ同じであった。

Rosiglitazone 群の女性患者にみられた骨折部位の大半は，上腕（上腕骨），手，足で**（表 1）**，これらの骨折部位は，閉経後骨粗鬆症に伴う骨折部位（例えば股関節や脊椎）とは異なっていた。同試験では，股関節または脊椎に骨折がみられる女性患者は少なく，3 群間でほぼ同じであった。

GSK 社の要請により，独立安全性委員会は，rosiglitazone に関する別の大規模長期比較対照試験（現在進行中）について，骨折に関する中間解析をレビューした。この試験の主な目的は，2 型糖尿病患者における心血管系エンドポイントを検討することであった。予備解析の結果は，ADOPT 試験の観察所見と一致するものとして GSK に報告された。また，独立安全性委員会は，この試験を変更することなくそのまま継続することを推奨した。この試験の最終結果が得られるのは 2009 年の予定である。

表1:ADOPTでの骨折患者

	Rosiglitazone		Metformin		Glyburide	
男性患者	男性 811 例 2,766.7人・年		男性 864 例 2,957.6人・年		男性 836 例 2,612.8人・年	
	n（%）	100 人・年当たり発生率	n（%）	100 人・年当たり発生率	n（%）	100 人・年当たり発生率
骨折の発生	32（3.95）	1.16	29（3.36）	0.98	28（3.35）	1.07
女性患者	女性 645 例 2,187.2人・年		女性 590 例 1,948.0人・年		女性 605 例 1,630.8人・年	
	n（%）	100 人・年当たり発生率	n（%）	100 人・年当たり発生率	n（%）	100 人・年当たり発生率
骨折の発生*	60（9.30）	2.74	30（5.09）	1.54	21（3.47）	1.29
下肢**	36（5.58）	1.65	18（3.05）	0.92	8（1.32）	0.49
股関節	2（0.31）	0.09	2（0.34）	0.10	0	0
足	22（3.41）	1.01	7（1.19）	0.36	4（0.66）	0.25
上肢***	22（3.41）	1.01	10（1.70）	0.51	9（1.49）	0.55
手	8（1.24）	0.37	4（0.68）	0.21	1（0.17）	0.06
上腕骨	5（0.78）	0.23	0	0	0	0
脊椎	1（0.16）	0.05	1（0.17）	0.05	1（0.17）	0.06
その他	5（0.78）	0.23	4（0.68）	0.21	4（0.66）	0.25

100 人・年当たり発生率＝100 人・年当たりの骨折患者，n＝患者数
*一部の患者では 2 ヶ所以上の部位に骨折がみられた。
**この他の骨折部位として足関節，大腿骨，腓骨，下肢（全般），膝蓋骨および脛骨が含まれた。
***この他の骨折部位として鎖骨，前腕，橈骨，上肢（全般）および手関節が含まれた。

現時点において，以上 2 件の長期臨床試験から得られた知見の臨床的重要性についてまだわからないこともあり，観察された骨折増加のメカニズムは不明である。現在，この観察結果を詳細に評価しているところである。GSK 社は，rosiglitazone を投与された 2 型糖尿病患者（特に女性患者）のケアにおいて，あるいは，rosiglitazone 投与開始を検討している場合には，骨折リスクを考慮すべきであると考えている。

参考情報

＊：Kahn et al., Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med. 2006 Dec 7;355（23）:2427-43.

◎Rosiglitazone〔ロシグリタゾン，チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤，2 型糖尿病治療剤〕
国内：PhaseIII（2006/12/27 現在） 海外：発売済
◎Metformin〔メトホルミン，ビグアナイド系糖尿病治療剤〕国内：発売済 海外：発売済
◎Glimepiride〔グリメピリド，スルホニルウレア系糖尿病治療剤〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.5（2007） No.05（03/08）R03

【 米 FDA 】

• Omalizumab［‘Xolair’］（皮下注射用）：アナフィラキシーの報告

Omalizumab 〔marketed as ［‘Xolair’］〕 Information

FDA CDER, Information for Healthcare Professionals

通知日：2007/02

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

http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01567.html

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/omalizumab/default.htm

（Web 掲載日：2007/02/21）

医療従事者向

FDA 警告（2007 年 2 月）

FDA は，omalizumab［‘Xolair’］投与患者での重篤かつ生命を脅かすアレルギー反応（アナフィラキシー）の新たな報告を受けている。通常，これらの反応は［‘Xolair’］皮下注射後 2 時間以内に発現するが，今回の報告には，［‘Xolair’］投与から 2～24 時間後，またはそれ以降に遅延型アナフィラキシーが生じた患者が含まれていた。アナフィラキシーは，［‘Xolair’］初回投与後にアレルギー反応がみられなかった患者でも生じる可能性がある。これらの報告例におけるアナフィラキシーの症状および徴候には，気管支痙攣，低血圧，失神，蕁麻疹，咽喉または舌の血管浮腫がある。

［‘Xolair’］投与推定患者数約 39,500 例において，投与後のアナフィラキシーは少なくとも 0.1%に発現している。［‘Xolair’］を投与する医療従事者は，生命を脅かすアナフィラキシーに対応する準備をし，［‘Xolair’］投与後少なくとも 2 時間は患者を観察する必要がある。［‘Xolair’］投与患者には，アナフィラキシーの徴候および症状，［‘Xolair’］投与後に遅延型アナフィラキシーが起こる可能性があること，アナフィラキシーが生じた場合の治療法について，十分に説明する必要がある（下記の「患者向け情報」参照）。

［‘Xolair’］は，通年性空気アレルゲンに対する皮膚テスト陽性または *in vitro* 反応を示し，吸入ステロイド薬では症状が十分にコントロールできない中等度～重度の持続性喘息の成人および青少年（12 歳以上）の治療薬として承認されている。［‘Xolair’］のラベルには，［‘Xolair’］投与後にアナフィラキシーを発現する可能性についての警告が記載されている。

◇［‘Xolair’］を投与する医療従事者向けの勧告および注意点

・［‘Xolair’］投与後にアナフィラキシーの特定および治療に関する態勢を整えること。

◇アナフィラキシーは，以前の［‘Xolair’］投与時に忍容性が良好であった場合も含め，あらゆる投与後に生じる可能性があることを認識しておくこと。

◇患者に［‘Xolair’］を投与するときは，注意深く観察を行うこと。

◇［‘Xolair’］注射後には 2 時間以上，患者の観察を行うこと。

◇[‘Xolair’]投与時には，生命を脅かすアナフィラキシーの治療に備え，研修を受けたスタッフ，薬剤および設備を整えておくこと。[‘Xolair’]を投与する医療従事者は，アナフィラキシーの確認および治療に備えておく必要がある。

・[‘Xolair’]投与患者には，アナフィラキシー（[‘Xolair’]投与から 24 時間以上経過後の遅延型アナフィラキシーを含む）が生じる可能性があること，また，アナフィラキシーが生じた場合の治療法について，説明を行うこと。「患者向け情報」の項に詳細を記載する。

・重度過敏症反応をきたした患者には，[‘Xolair’]を中止すること。

・アナフィラキシーまたは過敏症を含む有害事象が発現した場合は，FDA の MedWatch プログラムに報告すること。

・患者の重症度および喘息コントロールの程度に基づき，[‘Xolair’]投与継続の必要性を定期的に見直すこと。

◇患者向け情報：

[‘Xolair’]を処方する医師は，担当患者に対し以下の内容を説明すべきである。

・[‘Xolair’]によりアナフィラキシーが生じる可能性があるため，[‘Xolair’]の投与は診察室で行い，また，投与後 2 時間以上，観察を受ける必要がある。

・アナフィラキシーは重篤かつ生命を脅かすおそれがあり，その症状には以下のようなものがある。

◇喘鳴，咳嗽，胸部絞扼感，または呼吸障害の悪化

◇浮動性めまい，失神，頻拍または心拍低下

◇口および咽喉の腫脹または嚥下困難

◇潮紅，そう痒，蕁麻疹，または温感

◇嘔吐，下痢，または腹部仙痛

・アナフィラキシーは[‘Xolair’]初回投与後だけでなく，反復投与後にも生じる可能性がある。

・アナフィラキシーは[‘Xolair’]投与から 24 時間以上経過後に発現する場合がある。

・遅延型アナフィラキシーは[‘Xolair’]投与後しばらく経ってから生じるため，[‘Xolair’]の投与を受けた患者は医療機関連絡先を携行し，アナフィラキシーの治療を開始するための準備を十分に整えておく必要がある。

・アナフィラキシーの対処法：

◇Epinephrine 自己注射器を用意しておき，使用すべき状況と方法の訓練を受けておく。

◇上記の症状がみられたら，すみやかに医師の診察を受ける。

・[‘Xolair’]投与患者は，主治医の指示がない限り，他の喘息治療薬の用量を減らしたり，使用を中止したりすべきでない。

・[‘Xolair’]投与開始後も，すぐに喘息の改善がみられない場合がある。

◆背景情報とデータ

◇臨床試験成績

市販前臨床試験では，［‘Xolair’］投与被験者3,507例において，アナフィラキシー症例3例が確認されている。アナフィラキシーの報告は，治験薬との関連性における治験責任医師の判断に基づいていた。この 3 例のほかに，蕁麻疹を伴う呼吸困難および／または喘鳴の症例 2 例が報告され，これらはアナフィラキシーとしては報告されていなかったが，市販後症例の定義に用いられたアナフィラキシーの診断基準には該当していた。うち 1 例は［‘Xolair’］初回投与後，局所的な蕁麻疹，呼吸困難，咳嗽，喘鳴をきたし，もう1例は［‘Xolair’］の3回目の投与翌日，蕁麻疹，呼吸困難，ほてりをきたした。

◇市販後症例

2003 年 6 月～2005 年 12 月における推定使用患者数が約 39,500 例に対し，FDA は 48 件のアナフィラキシーの症例報告を受けており、そのレビューの結果，［‘Xolair’］によるアナフィラキシーの発現頻度は投与患者の 0.1%以上と推定された。このレビューに用いられたアナフィラキシー症例の定義は，気道障害を伴い皮膚または粘膜組織の関与がみられるか，または関連症状を伴う/伴わない血圧低下がみられ，また，他に特定できる原因がなく［‘Xolair’］投与との時間的関連性が認められることであった。

これらの報告症例におけるアナフィラキシーの症状および徴候として，気管支痙攣，低血圧，失神，蕁麻疹，咽喉または舌の血管浮腫，呼吸困難，咳嗽，胸部絞扼感，皮膚血管浮腫，全身性そう痒症が挙げられた。一部の患者は酸素吸入および非経口薬物療法を必要とした。気管支痙攣，呼吸困難，咳嗽，または胸部絞扼感を含む肺の障害は，症例の 96%で報告された。低血圧または失神は症例の 13%で報告された。これらの患者の 15%では入院が必要であった。アナフィラキシー症例の大半（71%）は［‘Xolair’］投与後 2 時間以内に発現したが，一部（13%）はこれよりも遅く，最長で投与から約 24 時間後にみられた。症例の 40%では［‘Xolair’］初回投与後にアナフィラキシーがみられ，56%では反復投与後にみられた。一部の症例では，2 年間にわたる投与後にアナフィラキシーが報告された。アナフィラキシーを経験した患者 5 例に［‘Xolair’］が再投与され，全例にアナフィラキシー様の症状が起きた。

◎Omalizumab〔オマリズマブ，抗 IgE モノクローナル抗体，気管支喘息治療薬〕国内：申請中（2006/12/27 現在） 海外：発売済

Vol.5（2007） No.05（03/08）R04

【 米 FDA 】

- **心移植後 12 週時に，mycophenolate mofetil［‘CellCept’］との併用薬をカルシニューリン阻害剤から sirolimus へ切り替えた心移植患者における急性拒絶反応の増加**

Higher than expected incidence of acute rejection in cardiac transplant patients switched from calcineurin inhibitors in combination with CellCept（mycophenolate mofetil） to Rapamune（sirolimus） in combination with CellCept at 12 weeks post heart transplantation

FDA MedWatch

通知日：2007/02/22

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/cellcept_DHCPletter_02-01-2007.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#CellCept

医療従事者向

Roche Laboratories 社は FDA との協議を受け，Heart Spare The Nephron （STN）臨床試験の中止に関する重要な安全性情報を通知する。Heart STN 試験の中止は，心臓移植から 12 週間後に mycophenolate mofetil［‘CellCept’］との併用薬をカルシニューリン阻害剤（CNI）から sirolimus［‘Rapamune’］に切り替えた心臓移植患者において，グレード IIIA の急性拒絶反応の発生率が高かったことによるものである。

当初のカルシニューリン阻害剤の投与中止後に sirolimus と併用した場合の［‘CellCept’］について，安全性および有効性は確立されていない。

Heart STN 臨床試験[1]の目的は，心臓移植から 12 週間後にカルシニューリン阻害剤療法を中止し sirolimus を導入することにより，腎機能へのベネフィットが得られるかどうかを検討することであった。心臓移植後，すべての患者が各施設で免疫抑制療法を受け，［‘CellCept’］とカルシニューリン阻害剤（cyclosporine または tacrolimus）が併用され，またステロイド剤も投与された[2]。

本試験の早期中止時点において，患者 15 例が以下の 2 群のいずれかに無作為に割り付けられた。Sirolimus 切り替え群では，7 例の心臓移植患者の心臓移植後 12 週時に，［‘CellCept’］[3]とステロイド剤の投与を継続しながら，カルシニューリン阻害剤から sirolimus へ切り替えられた。対照投与群では，患者 8 例にカルシニューリン阻害剤，［‘CellCept’］およびステロイド療法が継続された。

Sirolimus/［‘CellCept’］/ステロイド剤投与群に無作為化された患者 7 例のうち，4 例がカルシニュ

---

[1] Roche Study MT18328，Heart STN Study：多国間多施設共同の前向きオープンラベル無作為化比較試験であり，心臓移植患者における CNI/mycophenolate mofetil（MMF）/ステロイド剤併用療法において，CNI を sirolimus［‘Rapamune’］に切り替えた場合の全体的な有効性と安全性（腎機能への影響を含む）が評価された。

[2] 中止された Heart STN 臨床試験では，薬剤切り替え時において，mycophenolate mofetil の体内活性型である MPA（ミコフェノール酸）トラフ値 2.0 μg/mL，sirolimus トラフ値 5～10 ng/mL（HPLC）または 6～12 ng/mL（EMIT）が目標値であった。CNI トラフ値は標準療法に準じてモニターされた。

[3] プロトコールの［‘CellCept’］用量から最小 MPA トラフ値は 2.0 μg/mL と示唆された

ーリン阻害剤投与中止後 5 週間以内にグレード IIIA の拒絶反応を経験した[4]。この 4 件の拒絶反応エピソードのうち 3 件は，米国の同一施設で発生した。これらの患者 4 例中 3 例はステロイド剤投与に対する良好な反応を示し，他の 1 例は血行力学上の障害が認められた後回復した。移植片機能損失が生じた症例はなかった。カルシニューリン阻害剤併用レジメン（カルシニューリン阻害剤，［‘CellCept’］およびステロイド剤）を受けた患者では，同様の拒絶反応エピソードはみられなかった。

F. Hoffmann-La Roche 社はこれらの結果の報告を受け，本臨床試験を中止した。拒絶反応発生率の投与群間差について明確な結論を導くには，本試験の利用可能データは限られている。

Roche Laboratories 社は，確立された報告システムを通じて［‘CellCept’］の安全性を引き続き監視するとともに，あらゆる重篤な有害事象を評価するため規制当局に通知していく予定である。

◆［‘CellCept’］製品情報

適応症・使用法:［‘CellCept’］は，腎臓，心臓，肝臓の同種移植患者における臓器拒絶反応の予防に適応がある。［‘CellCept’］は cyclosporine およびステロイド剤と併用すべきである。

用法・用量:成人の心臓移植患者には，1.5 g の 1 日 2 回静脈内投与（2 時間以上かけて）または 1.5 g の 1 日 2 回経口投与（1 日量 3 g）が推奨される。

警告:

免疫抑制により，感染に対する感受性上昇およびリンパ腫発現の可能性が考えられる。免疫抑制療法および腎臓，心臓または肝臓移植患者の管理に精通する医師のみが［‘CellCept’］を使用すること。本剤投与中の患者は，適切な検査室および医療支援部門を備えた，設備およびスタッフの整った施設で管理しなければならない。維持療法を担当する医師は，患者の経過観察のため，必要な情報を完全に把握しておく必要がある。

禁忌:［‘CellCept’］に対するアレルギー反応が観察されているため，mycophenolate mofetil，mycophenolic acid，本製品のあらゆる成分への過敏症をもつ患者には禁忌である。Polysorbate 80（［‘Tween’］）に対するアレルギー患者では，［‘CellCept’］静脈内投与は禁忌である。

警告:妊婦を対象とした適切かつ十分な対照をおいた臨床試験は実施されていない。しかし，［‘CellCept’］は動物実験で催奇形性が示されているため，妊婦に投与した場合，胎児に危害が及ぶ可能性がある。従って，投与による有益性が胎児への危険性を上回ると判断された場合を除き，［‘CellCept’］は妊婦に投与すべきでない。

妊娠する可能性のある女性の場合，投与開始前 1 週間以内において，血清または尿による妊娠

[4] Sirolimus/［‘CellCept’］/ステロイド剤投与群に無作為化され，グレード IIIA の拒絶反応を経験した患者 4 例のうち，2 例は sirolimus 濃度が低く，1 例は拒絶反応発現前の MPA 値がプロトコールに示された最小トラフ値よりも低かった。

反応（感度 50 mlU/mL 以上）が陰性でなければならない。

［‘CellCept’］療法開始前，投与期間中および投与中止後 6 週間は，子宮摘出の場合を除き，不妊症の既往歴がある場合でも，有効な避妊法を用いなければならない。禁欲法を選択した場合を除き，信頼性の高い避妊法 2 種類を併用しなければならない。投与期間中に妊娠した場合，医師および患者は妊娠継続について検討すべきである。

好中球減少症（ANC＜0.3×10^3/mcL）が発現した場合，［‘CellCept’］投与を中断または減量し，適切な診断検査を実施するとともに，患者を適切に管理すること。

使用上の注意：

心臓移植患者では，［‘CellCept’］投与患者における日和見感染の全発現率が azathioprine 投与患者よりも約 10%高かった。しかし，この差に関連して，［‘CellCept’］投与患者で感染/敗血症による死亡率の増加が認められたわけではなかった。

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報　Vol.4 No.23（2006/11/16）

心移植後 12 週時に，mycophenolate mofetil［‘CellCept’］の併用薬をカルシニューリン阻害剤から sirolimus へ切り替えた心移植患者における急性拒絶反応の増加〔カナダ Health Canada〕

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/23061116.pdf

◎Mycophenolic Acid〔ミコフェノール酸，プリン拮抗薬，免疫抑制剤〕国内：発売済　海外：発売済

Mycophenolate Mofetil（USAN，JAN）は体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。

◎Sirolimus〔シロリムス，免疫抑制剤〕海外：発売済

Sirolimus はマクロライド系抗生物質に属し，イムノフィリン（FKBP）に結合し，さらにその複合体は mTOR（mammalian target of rapamycin）に結合して，T 細胞の増殖を阻害する。

国内では sirolimus 溶出冠動脈ステントとして発売済。

◎Tacrolimus〔タクロリムス水和物，カルシニューリン阻害剤，免疫抑制剤〕国内：発売済

海外：発売済

◎Ciclosporin〔シクロスポリン，Cyclosporine（USAN），カルシニューリン阻害剤，免疫抑制剤〕

国内：発売済　海外：発売済

Vol.5（2007） No.05（03/08）R05

【 米 FDA 】

• Entecavir［‘Baraclude’］（HBV 治療薬）： HAART 療法を受けていない HIV および HBV 共感染患者で薬剤耐性 HIV 出現のリスク

Re: Important Information Regarding［‘Baraclude’］（entecavir） in Patients Co-infected with HIV and HBV

FDA MedWatch

通知日：2007/02

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Baraclude

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Baraclude_DHCP_02-2007.pdf

（Web 掲載日：2007/02/24）

FDA と Bristol-Myers Squibb 社は，entecavir［‘Baraclude’］の処方情報について，微生物学/抗ウイルス活性，および適応および用法/臨床試験についての記述/特定の母集団の項目の改訂を医療従事者に通知した。このラベリングの改訂は，高活性抗レトロウイルス療法（highly active antiretroviral therapy：HAART）を受けていないヒト免疫不全ウイルス（HIV）および慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）の共感染患者で，HBV 感染に対する［‘Baraclude’］治療中に，HIV に M184V 耐性変異株が選択された症例報告を受けたことによる。

医療従事者向

Bristol-Myers Squibb 社は，HAART 療法を受けていなかった HIV および HBV 共感染患者で，HBV 感染に対する entecavir［‘Baraclude’］治療中に，HIV に M184V 耐性変異株が選択された症例報告を受けたことを通知する。現行の治療ガイドライン[1,2]では，HAART 療法に適さない HIV および HBV 共感染の成人患者で，HBV の治療の 1 つの選択肢として［‘Baraclude’］を推奨している。しかし，下記に示された新たに報告された症例の経緯を考慮して，［‘Baraclude’］をこのような状況で使用する場合，BMS 社は以下の警告を行なう。

- ［‘Baraclude’］は，HIV および HBV 共感染で効果的な HIV 治療を同時に受けていない患者での評価はなされていない。
- HIV および HBV 共感染で効果的な HAART 療法を受けていない患者で，［‘Baraclude’］での治療を考えている場合，現行の情報では薬剤耐性 HIV の出現するリスクを除外できない。
- ［‘Baraclude’］をこのような状況で使用する場合には警告を行う。

新たに報告された症例の経緯の詳細は，下記の通りである。

- HIV および HBV 共感染の 31 歳の男性が 2000 年に 1 年未満の間，zidovudine，lamivudine，nevirapine での併用治療を受けた。HAART 療法は中止され，患者は HIV に

関しては臨床的に安定していた。2006 年前半には，CD4 陽性細胞は 500 個/mm^3 以上，HIV-1 RNA は約 35,000 コピー/mL で，HBV に対し［‘Baraclude’］単剤療法が開始された。2 ヶ月以内に，HBV DNA は約 5.5 log_{10} コピー/mL まで減少し，HIV RNA は約 2,000 コピー/mL に減少し，その後ベースライン以下にとどまった。［‘Baraclude’］治療開始時の検査では，薬剤耐性は認められなかったが，［‘Baraclude’］での治療 6 ヶ月後に M184V 変異が検出された。

患者は，HAART 療法を受けていない HIV および HBV 共感染の 3 人の患者のうちの 1 人で，この患者は，慢性 HBV 感染に対し［‘Baraclude’］治療中，HIV RNA の 1-log_{10} コピー/mL の減少が認められた。

BMS 社は，*in vitro* での HIV に対する［‘Baraclude’］活性の検査を行ったところ，実験室株 NL4-3，BRU，LAI に対する EC50 は，培養細胞のアッセイで 1 μM を超えていた [3)]。

さらに，BMS 社は，HAART 療法を受けている HIV および HBV 共感染患者群で，［‘Baraclude’］1 mg の使用を評価した。このデータは，HIV-1 RNA が 400 コピー/mL（平均 CD4 陽性細胞数が 511/mm^3）で安定している 68 人の HIV および HBV 共感染患者での［‘Baraclude’］の活性を評価した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験のデータである。患者は，lamivudine を含む HAART レジメン（lamivudine 用量 300 mg/日）を継続し，さらに 24 週間［‘Baraclude’］1 mg を 1 日 1 回（51 人）かプラセボ（17 人）に割付けられ，続いてさらに 24 週間オープンラベルで，すべての患者が［‘Baraclude’］を投与された。24 週目での HBV DNA は，プラセボ群の 0.11 log_{10} コピー/mL の増加に対し，［‘Baraclude’］治療を受けた患者では平均で-3.65 log_{10} コピー/mL の減少であった。この治療法で，［‘Baraclude’］群とプラセボ群の間に HIV RNA あるいは CD4 陽性細胞数の差は示されなかった [4,5)]。

Bristol-Myers Squibb 社はこの件に関して米国 FDA と綿密に協力し，添付文書を以下のように変更中である。

◇微生物学/抗ウイルス活性の項

「HIV-1 の実験室株 NL4-3，BRU および LAI に対する entecavir の EC_{50} は，培養細胞のアッセイで 1 μM を超えていた。」

◇適応および用法/臨床試験についての記述/特定の母集団の項

「［‘Baraclude’］は，HIV および HBV 共感染で効果的な HIV 治療を同時に受けていない患者での評価はなされていない。」

改訂された添付文書は以下で閲覧可能である。www.baraclude.com.

◆掲載添付文書から一部抜粋

◇重要な安全性情報

- 死亡例を含む，乳酸アシドーシスおよび重度の肝腫大が，ヌクレオシド類縁体の単独または抗 HIV 薬との併用により報告されている。
- ［‘Baraclude’］を含めたB型肝炎治療を中止した患者で，B型肝炎の重篤な急性増悪が報告されている。B 型肝炎治療を中止した患者では，少なくとも数ヶ月間は肝機能の臨床症状と臨床検査値を密接にモニターすべきである。場合によっては，B 型肝炎治療を開始する。

文 献

1） Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October 10, 2006. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Accessed Feb. 5, 2007.

2） Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45:507-539.

3） Innaimo SF, Seifer M, Bisacchi GS, et al. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:1444-1448.

4） BARACLUDE （entecavir） Full Prescribing Information, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, New Jersey. R

5） Pessoa MG, Gazzard B, Huang A, et al. Entecavir in HIV/HBV co-infected patients: safety and efficacy in a Phase 2 study （ETV-038）. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22.25, 2005; Boston, MA. Oral Presentation #123.

◎Entecavir〔エンテカビル，ヌクレオシド系抗ウイルス化学療法剤，B 型慢性肝疾患治療薬〕

国内：発売済 海外：発売済

Vol.5（2007） No.05（03/08）R06

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2006 年 12 月）

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

FDA MedWatch

通知日：2007/01/26

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/dec06_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**
Activella（estradiol/norethindrone acetate）Tablets	○		○	○	○	PPI
Diskets Dispersible Tablets（methadone hydrochloride tablets, USP）	○	○	○	○	○	
Trasylol（aprotinin injection）	○	○	○	○	○	
Crixivan（indinavir sulfate）Capsules		○		○		PPI
Vfend I.V.（voriconazole）for Injection Vfend（voriconazole）Tablets Vfend（voriconazole）for Oral Suspension		○		○		PPI
Colazal（balsalazide disodium）Capsules			○	○	○	PPI
Emtriva（emtricitabine）Capsules and Oral Solution			○	○	○	PPI
Ibuprofen Capsules, 200 mg			○			
Pexeva（paroxetine mesylate）Tablets			○	○	○	
Suprane（desflurane, USP）Volatile Liquid for Inhalation			○	○	○	
Twinject Auto-Injector（epinephrine injection, USP 1:1000）			○			PPI
Byetta（exenatide）Injection				○	○	PPI
Celebrex（celecoxib）Capsules				○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Clarinex（desloratadine）Tablets, Syrup, and RediTabs Tablets				○	○	
Dostinex（cabergoline）Tablets				○	○	
Equetro（carbamazepine）Extended-Release Capsules				○		
Fuzeon（enfuvirtide）for Injection				○	○	PPI
Inderal（propranolol hydrochloride）Tablets				○		
Inderide（propranolol hydrochloride and hydrochlorothiazide）Tablets				○		
Kaletra（lopinavir/ritonavir）Capsules and Oral Solution				○		PPI
Kaletra（lopinavir/ritonavir）Tablets and Oral Solution				○		PPI
Kineret（anakinra）				○		
Singulair（montelukast sodium）Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules				○		
Velcade（bortezomib）for Injection				○	○	PPI
Viracept（nelfinavir mesylate）Tablets and Oral Powder				○		PPI
Evoxac（cevimeline hydrochloride）Capsules					○	
Fosamax（alendronate sodium）Tablets and Oral Solution					○	
Fosamax Plus D（alendronate sodium/cholecalciferol）Tablets					○	PPI
Gliadel Wafer（polifeprosan 20 with carmustine implant）					○	PPI
Santura（trospium chloride）Tablets					○	
Spiriva HandiHaler（tiotropium bromide inhalation powder）for Oral Inhalation Only					○	PPI
Depakote Sprinkle Capsules（divalproex sodium coated particles in capsules）						PPI
Hyzaar（losartan potassium-hydrochlorothiazide tablets）						PPI
PegIntron（peginterferon alfa-2b）Powder for Injection						MG
PegIntron（peginterferon alfa-2b）Redipen Single Dose Delivery System						MG

Vol.5（2007） No.05（03/08）R07

【 カナダ Health Canada 】

- **Entecavir［‘Baraclude’］（HBV 治療薬）： HAART 療法を受けていない HIV および HBV 共感染患者で薬剤耐性 HIV 出現のリスク**

Important information regarding entecavir［‘Baraclude’］ in patients co-infected with HIV and HBV

Information regarding entecavir［‘Baraclude’］

通知日：2007/02/21

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/baraclude_hpc-cps_e.html

医療従事者向

Bristol-Myers Squibb Canada 社は，高活性抗レトロウイルス療法（highly active antiretroviral therapy：HAART）を受けていなかったヒト免疫不全ウイルス（HIV）および慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）共感染患者で，HBV 感染に対する entecavir［‘Baraclude’］治療中に，HIV に M184V 耐性変異を獲得した症例報告を受けたことを通知した。なお，通知内容の詳細は，前掲の FDA の項における Bristol-Myers Squibb 社のものとほぼ同内容である。

◎Entecavir〔エンテカビル，ヌクレオシド系抗ウイルス化学療法剤，B 型慢性肝疾患治療薬〕

国内：発売済 海外：発売済

Vol.5（2007） No.05（03/08）R08

【 カナダ Health Canada 】

- **Rosiglitazone maleate［‘Avandia’］錠：長期投与を受けた 2 型糖尿病女性患者の骨折発生率増加を示す臨床試験結果について**

Increased Incidence of Fractures in Female Patients Who Received Long-Term Treatment with Avandia（rosiglitazone maleate）Tablets for Type 2 Diabetes Mellitus

For Health Professionals

通知日：2007/02/23

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/avandia_hpc-cps_3_e.html

医療従事者向

GlaxoSmithKline（GSK）社は，Health Canada との協議を受けて，rosiglitazone 含有製剤である［‘Avandia’］（rosiglitazone maleate）錠，［‘Avandamet’］（rosiglitazone maleate/metformin

hydrochloride）錠，［‘Avandaryl’］（rosiglitazone maleate/glimepiride）錠に関し，2 型糖尿病患者を対象とした ADOPT 試験において，女性患者での骨折発生率の増加のあったことを通知した。通知された内容の詳細は，前掲の FDA の項におけるものとほぼ同様である。

◎Rosiglitazone〔ロシグリタゾン，チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤，2 型糖尿病治療剤〕
　国内：PhaseIII（2006/12/27 現在）　海外：発売済
◎Metformin〔メトホルミン，ビグアナイド系糖尿病治療剤〕国内：発売済　海外：発売済
◎Glimepiride〔グリメピリド，スルホニルウレア系糖尿病治療剤〕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