医薬品安全性情報 Vol.5 No.06（2007/03/22）

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

- 喘息および慢性閉塞性肺疾患における formoterol と salmeterol について MHRA によるレビュー〔英 MHRA〕.....2
- ADHD 治療薬：心血管有害事象と精神医学的有害事象について表示改訂と Medication Guide〔米 FDA〕.....5
- Interferon gamma-1b：特発性肺線維症の臨床試験でベネフィット示されず〔米 FDA〕.....7
- Pioglitazone：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試験結果について〔米 FDA〕.....9
- 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：癌患者対象の臨床試験で死亡率の増加，外科手術患者対象の臨床試験で静脈血栓症の増加（医療従事者向）〔米 FDA〕.....12
- 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：癌患者，慢性腎性貧血患者，外科手術の患者での安全性に関する公衆衛生勧告〔米 FDA〕.....15
- Entecavir［‘Baraclude’］（HBV 治療薬）：HIV および HBV 共感染患者での HIV 耐性変異株の出現〔EU EMEA〕.....16
- WHO Pharmaceutical Newsletter No.1，2007〔WHO〕
  - Buflomedil：自殺リスクのため高用量錠剤を回収（仏）.....18
  - Methadone：QT 延長およびトルサード ド ポアンのリスク（仏）.....19

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（2007/03/14 現在）

Vol.5（2007） No.06（03/22）R01

【 英 MHRA 】

• 喘息および慢性閉塞性肺疾患における formoterol と salmeterol について MHRA によるレビュー

MHRA review of formoterol and salmeterol in asthma and chronic obstructive pulmonary disease

Safety warnings, alerts and recalls

通知日：2007/02/19

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030319&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=217

喘息および慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療のため使用される長時間作用型 beta-2 刺激薬に関する重要な臨床研究のデータが数ヶ月前から入手可能となった。当該研究に関する詳細情報は以下で閲覧可能である。

Asthma: Long-acting beta-2 agonists

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=1016

2006 年 12 月，MHRA は長時間作用型 beta-2 刺激薬 formoterol および salmeterol の 2 剤の使用と安全性に関する情報を更新した。更新情報には，CHM（Commission on Human Medicines）および Pharmacovigilance Expert Advisory Group（薬剤監視専門家グループ，PEAG）が，喘息および COPD における長時間作用型 beta-2 刺激薬の使用のリスクとベネフィットの全般的なバランスについて徹底したレビューを勧告したことも記載されている。

レビューは，喘息や COPD における長時間作用型 beta-2 刺激薬の使用について検討し，最近完了した研究を考慮して結論を出す予定である。

・Formoterol は以下の商品の成分である：［‘Atimos Modulite’］，［‘Foradil’］，［‘Oxis’］，［‘Symbicort’］（budesonide との合剤）

・Salmeterol は以下の商品の成分である：［‘Serevent Accuhaler’］，［‘Serevent Diskhaler’］，［‘Serevent Evohaler’］，［‘Seretide Accuhaler’］（fluticasone propionate との合剤），［‘Seretide Evohaler’］（fluticasone propionate との合剤）

◆Formoterol と salmeterol について具体的に何を調査する予定なのか？

MHRA は，formoterol および salmeterol に関してすでに入手している多数の情報をもとに作業を進める予定である。これらの薬剤の安全性や適正使用に関する詳細な検討では，特に以下のよう

な問題に焦点を当てる。

・長時間作用型 beta-2 刺激薬の安全性や有効性に関する新規の研究の決定
・喘息の場合について，ステロイド吸入剤が formoterol や salmeterol の効果にどのように影響するかについての調査
・Formoterol と salmeterol に作用機序に何らかの違いがあるかの判断
・Formoterol と salmeterol の臨床的作用が用量の違いによりどのように変化するか
・英国の臨床現場でこれらの薬剤がどのように使用されているか，また，これらの薬剤が上市されて以来，喘息や COPD の管理がどのように変化してきているか
・患者の遺伝的背景は長時間作用型 beta-2 刺激薬への反応に大きく影響するか

◆誰が formoterol と salmeterol に関する情報を検討するのか

CHM とその専門家諮問グループによる独立した臨床医および科学者が，MHRA の検討を指導する予定である。

検討課題となった特定のある種の問題について，長時間作用型 beta-2 刺激薬の製造業者に対し情報の補足を要請する予定である。MHRA の調査官が，現在継続中の追加的な研究の検討を行う。

英国胸部学会（British Thoracic Society）およびスコットランド大学間共通ガイドラインネットワーク（Scottish Intercollegiate Guidelines Network，SIGN）が，喘息に関する英国のガイダンスを更新している。MHRA は長時間作用型 beta-2 刺激薬に関する検討について，両団体に通知する予定である。

◆患者に対して

専門家によるデータの評価を入手し次第，また長時間作用型 beta-2 刺激薬の臨床的ベネフィットとリスクが明らかになり次第，MHRA はその知見を患者代表に通知する予定である。患者にどのような新規の通知をする際にも，患者代表に助言を求める。

◆現在はどのような状態なのか

2006 年 12 月に更新情報を発表したのに加えて，2006 年 12 月の通知が製品情報に確実に反映されるよう，MHRA は formoterol と salmeterol の製造業者と作業中である。

◆どのくらいの早さで検討が進むのか

作業はすでに開始されている。2007 年 3 月末までに要求した情報が得られるよう，2007 年 2 月から長時間作用型 beta-2 刺激薬に関する詳細な情報を製造業者に要請している。

長時間作用型 beta-2 刺激薬の検討では上記の問題のそれぞれを調査し，情報は一連の会議において専門家のアドバイザーが検討する。

臨床診療に影響を与える重大な問題が特定された場合はどの時点でも，MHRA は医療従事者や患者に通知する。

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.1 No.26（2003/10/03）
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〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/26031003.pdf

・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

・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

・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.5（2007） No.06（03/22）R02

【 米 FDA 】

• ADHD 治療薬：心血管有害事象と精神医学的有害事象について表示改訂と Medication Guide

FDA Directs ADHD Drug Manufacturers to Notify Patients about Cardiovascular Adverse Events and Psychiatric Adverse Events

FDA News

通知日：2007/02/21

http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01568.html

米国 FDA は本日 2 月 21 日付けで，注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療に承認されているすべての医薬品の製造業者に対して，Patient Medication Guide を作成するよう指示した。これはこの薬剤に関連する心血管リスクや精神医学的症状のリスクの可能性を患者に警告し，可能である予防措置について助言することを目的とする。

Patient Medication Guide は，薬剤の交付時に患者，家族や介護者に配布される説明書である。本ガイドには，重篤な有害事象を予防するため FDA が承認した患者用情報が記載されている。ADHD 製剤を投与される患者は薬剤を服用する前に情報を読み，質問や心配がある場合は医師に相談すべきである。

ADHD は学齢期の児童の約 3～7%，成人の約 4%に生じる疾患である。主な症状は 3 つで，注意欠陥性，多動性および衝動性である。ADHD の患者は学校生活に問題を生じがちで，家族や友人との関係に困難を来すことがあり，自己の評価が低い場合がある。

FDA は，通常量の ADHD 治療薬を服用している患者での重篤な心血管有害事象の報告について検討した結果，重篤な心疾患や心臓欠陥のある患者における突然死および，ある種のリスクファクターのある成人での卒中発作や心臓発作の発生が明らかになった。

また，FDA の別の検討では，ADHD 治療薬について幻聴，猜疑心が強くなるまたは躁状態になるなど薬剤関連の精神医学的有害事象のリスクがわずかに（約 1,000 分の 1）増加したことが明らかになった。このような有害事象は精神科疾患の既往のない患者でも生じた。

FDA は ADHD 治療薬の投与を検討している小児，青年または成人に対し，特に心血管疾患や精神医学的疾患についての詳細な病歴（これらの疾患の家族歴を含む）や現在の状態の評価を考慮した治療計画を，医師や他の医療従事者と共に作成することを推奨している。

FDA は現在行っている規制措置の一環として，2006 年 5 月，ADHD 治療薬の製造業者に対し，医師向けの製品ラベリングを改訂し，心血管有害事象および精神医学的有害事象についての懸念を反映するよう指示した。これらの変更は FDA の Pediatric Advisory Committee（小児科諮問委員会）およびリスク管理諮問委員会（Risk Management Advisory Committee）による勧告にもとづくものである。患者がこれらのリスクを理解するために役立つよう，ラベリング改訂作業の一環としてさらにそれぞれの製品に対して Patient Medication Guide を作成する。

ラベリングの改訂および新たな Patient Medication Guide の対象となっている医薬品は以下の 15 品目である。

・[‘Adderall’]（amphetamine 塩類の混合製剤）錠
・[‘Adderall XR’]（amphetamine とその塩の混合製剤）徐放カプセル
・[‘Concerta’]（methylphenidate hydrochloride）徐放錠
・[‘Daytrana’]（methylphenidate）経皮吸収システム
・[‘Desoxyn’]（methamphetamine hydrochloride）錠
・[‘Dexedrine’]（dextroamphetamine sulfate）スパンスルカプセルおよび錠
・[‘Focalin’]（dexmethylphenidate hydrochloride）錠
・[‘Focalin XR’]（dexmethylphenidate hydrochloride）徐放カプセル
・[‘Metadate CD’]（methylphenidate hydrochloride）徐放カプセル
・[‘Methylin’]（methylphenidate hydrochloride）内用液
・[‘Methylin’]（methylphenidate hydrochloride）チュアブル錠
・[‘Ritalin’]（methylphenidate hydrochloride）錠
・[‘Ritalin SR’]（methylphenidate hydrochloride）徐放錠
・[‘Ritalin LA’]（methylphenidate hydrochloride）徐放カプセル
・[‘Strattera’]（atomoxetine hydrochloride）カプセル

各製剤の Patient Medication Guide のドラフトは以下で閲覧可能である。
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ADHD/default.htm.

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.05（2006/03/09）
Atomoxetine[‘Strattera’]：発作と QT 延長，リスク/ベネフィットレビュー〔英 MHRA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/5060309.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.12（2006/06/15）
注意欠陥多動性障害（ADHD）用薬：重篤な心関連有害事象〔カナダ Health Canada〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/12060615.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.18（2006/09/07）
Dextroamphetamine[‘Dexedrine’]：重篤な心血管系有害事象，精神症状，成長抑制等（重要な処方情報改訂）〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/18060907.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.20（2006/10/05）
ADHD 薬：小児のまれな精神医学的な副作用（激越，幻覚）〔カナダ Health Canada〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/20061005.pdf

◎Amfetamine〔アンフェタミン，Amphetamine（USAN），非カテコラミン・アドレナリン作用薬，ADHD 治療薬〕海外：発売済

Vol.5（2007） No.06（03/22）R03

【 米 FDA 】

• Interferon gamma-1b：特発性肺線維症の臨床試験でベネフィット示されず

Interferon gamma-1b〔marketed as[‘Actimmune’]〕

FDA Public Health Advisory，FDA ALERT（Information for Health Professionals）

通知日：2007/03/09

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/interferon_gamma_1b.htm

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/interferon_gamma1bHCP.pdf

公衆衛生勧告/医療従事者向安全性警告

2007 年 3 月 5 日，InterMune 社は，特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）に対する interferon gamma-1b[‘Actimmune’]の INSPIRE 試験の早期中止を報告した。中間解析において，[‘Actimmune’]の投与を受けた IPF 患者でベネフィットが示されなかったためである。INSPIRE 試験は，[‘Actimmune’]もしくはプラセボの注射を受けた患者での生存率を比較した。解析では，プラセボ投与の患者では 12.7%が死亡したのに比較して[‘Actimmune’]投与の患者では 14.5%が死亡したことが示された。これまで[‘Actimmune’]は，IPF の治療に対して承認されていない。

[‘Actimmune’]は，免疫賦活因子である interferon gamma-1b の遺伝子組換え製剤である。[‘Actimmune’]は，慢性肉芽腫症患者での重症感染の頻度と重篤度の軽減，および重篤な悪性大理石骨病*1 の進行を遅らせるための適応で FDA に承認されている。これらの遺伝性疾患は共に生命を脅かす疾患である。

IPF は，病因が解明されていない慢性進行性の間質性肺疾患であり，肺実質の線維症が特徴である。IPF の進行は多様で，予測不可能である。数ヶ月間で急速に致命的な進行の経過を辿ることがあり，また長期にわたって徐々に肺機能が悪化することもある。生存期間の中央値は，症状の発現後 3～5 年である。

FDA は，以下の勧告を行う。

- IPF に対し［‘Actimmune’］治療中の患者は，［‘Actimmune’］治療を継続すべきかについて主治医と相談すること。
- 医師は，［‘Actimmune’］でIPFを治療中の患者に対し，本試験の結果について説明すること。
- 医師は，［‘Actimmune’］で IPF を治療中の患者に対し，治療を継続すべきかを注意深く検討すること。

FDA は今後，INSPIRE 試験の結果を評価し，さらに重要な情報が示された場合，医療従事者および患者に通知する予定である。

◇データ概要

INSPIRE 試験は，二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験で，軽度～中等度の肺機能障害のあるIPF患者における［‘Actimmune’］の安全性と有効性を評価することを目的とした。一次評価項目は生存期間で，患者826人が無作為化され，総死亡数115人で，プラセボ群の12.7%が死亡したのに比較して［‘Actimmune’］群では 14.5%が死亡した。本試験において InterMune 社は，［‘Actimmune’］の使用が全身症状，好中球減少症，場合によっては肺炎の可能性を含むいくつかの副作用と関連することを報告した。

2007 年 2 月 28 日，独立データ監視委員会（independent data monitoring committee：DMC）は，［‘Actimmune’］の治療によるベネフィットが得られないことを理由に INSPIRE 試験の早期終了を勧告した。

参考情報

＊1：大理石骨病（骨化石症とも呼ぶ）は，全身性骨硬化性疾患の代表的なもので，破骨細胞の機能不全により，骨のリモデリングとモデリングに異常を起こし，びまん性の骨硬化を生じる疾患である。この病気は軽度のものから重度のものまでさまざまで，生命にかかわる場合もある。骨折，貧血，感染症，出血等の症状が現れる。

◎Interferon gamma-1b〔インターフェロンガンマ-1b，免疫賦活剤，慢性肉芽腫症・大理石骨病治療薬〕海外：発売済

Vol.5（2007） No.06（03/22）R04

【 米 FDA 】

• Pioglitazone：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試験結果について

Observation of an Increased Incidence of Fractures in Female Patients Who Received Long-Term Treatment with［‘Actos’］（pioglitazone HCl） Tablets for Type 2 Diabetes Mellitus

FDA MedWatch

通知日：2007/03/09

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

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Actosmar0807.pdf

FDA と Takeda Pharmaceuticals North America 社は，協議の上，pioglitazone の安全性に関する以下の通知を行った。なお，参考情報に示すように，rosiglitazone に関し同様の報告があった。

医療従事者向けドクターレター

Takeda Pharmaceuticals North America 社は，2 型糖尿病の治療に用いられる pioglitazone 含有製品に関する最新の安全性データについて通知する。Pioglitazone 含有製品には，pioglitazone の単剤製剤である［‘Actos’］錠，pioglitazone と他の糖尿病治療薬の合剤である［‘Acto plus met’］（pioglitazone/metformin）錠および［‘Duetact’］（pioglitazone/glimepiride）錠がある。

世界各国における上市から現在までの累積投与数は，［‘Actos’］では 700 万人・年以上，［‘Acto plus met’］では 40,000 人・年である。

Takeda Pharmaceuticals North America 社は最近，安全性情報評価の一環として，骨折に関する pioglitazone の臨床試験データベースの解析を実施し，pioglitazone 投与患者と対照薬（プラセボまたは実薬）投与患者の比較を行った。Pioglitazone の最長投与期間は 3.5 年であった。Pioglitazone 投与群 8,100 例以上，対照薬投与群 7,400 例以上が解析対象となり，各群の累積投与数は 12,000 人・年を少し下回る程度であった。

男性では骨折リスク増加は認められなかったが，pioglitazone 投与群の女性患者では，対照薬投与群の患者よりも骨折リスク増加の報告数が多かった。

Pioglitazone 投与群の女性患者の骨折の大半は，遠位上肢（前腕，手および手首）または遠位下肢（足，足首，腓骨および脛骨）であった。骨折発生率は pioglitazone 投与群で 100 人・年あたり 1.9 件，対照薬投与群で 100 人・年あたり 1.1 件と算出された。したがって，pioglitazone のこのデータセットで観察された女性の骨折のリスク差は，使用患者数 100 人・年あたり 0.8 件の増加となる。

現在のところ，この所見に対する説明はついていない。このデータベースの pioglitazone に関する試験は，骨への影響を調べていない，あるいは調べるようなデザインになっておらず，骨折のデータは有害事象として収集されたものである。既存のデータセットを用いた限界があるため，交絡

変数として複数の既知の骨折リスク因子を除外することはできない。現在，これらの所見のさらに詳細な評価を実施中である。

2 型糖尿病女性患者の治療にあたっては，pioglitazone を投与中であるか pioglitazone の投与開始を検討している場合には，骨折リスクを考慮する必要がある。

◆その他の重要な安全性情報

［‘Actos’］は，2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善のために，食事療法および運動療法との併用で補助的に使用される薬剤として適応がある。［‘Actos’］は，食事療法と運動療法に加えて一種類の薬剤を投与して無効であった場合に，単剤療法および sulfonylurea，metformin，インスリンとの併用療法として使用することが承認されている。

- Pioglitazone は，その他のチアゾリジン誘導体（thiazolidinediones）と同様，単剤投与またはインスリン等の糖尿病薬と併用投与した場合に体液貯留を引き起こすことがある。体液貯留は心不全を悪化させる可能性があり，患者の心不全の徴候および症状を観察する必要がある。臨床試験では，心疾患の既往を有する少数の患者において，pioglitazone をインスリンと併用した場合にうっ血性心不全（CHF）の発現が報告された。市販後調査では，心疾患の既往の有無にかかわらず，CHF が報告されている。Pioglitazone の臨床試験では，NYHA 心機能分類 Class III および IV の患者は試験対象ではなかった。そのため［‘Actos’］は，こうした患者には適応となっていない。Pioglitazone 投与を受けたことのない収縮期心不全（NYHA Class II）患者では，承認されている最低用量から投与を開始すべきである。また，患者の CHF の悪化の徴候および症状をモニタリングすべきである。

- Pioglitazone の市販後調査では，肝炎のほか，肝酵素値が正常値上限（ULN）の 3 倍以上へ上昇したことも報告されている。ごくまれに肝不全に関する報告もあり，これには死亡転帰を伴うものと伴わないものがあったが，因果関係については確認されていない。［‘Actos’］による治療開始時と，その後は医療従事者の臨床判断に従って定期的に，全ての患者について血清 ALT 等の肝酵素値の測定を行うべきである。ベースライン時の ALT が ULN の 2.5 倍を超えている場合，あるいは患者に活動性肝疾患の臨床エビデンスを認める場合には，［‘Actos’］による治療を開始してはならない。

- ［‘Actos’］の投与により，低血糖症，浮腫，貧血，体重増加のほか，無排卵の閉経前女性では排卵も生じる可能性がある。このため，閉経前女性には適切な避妊を行うよう勧めること。チアゾリジン誘導体の治療を受けた糖尿病患者の一部に黄斑浮腫が報告されているが，因果関係は明らかではない。糖尿病患者には定期的に眼の検査を実施し，視覚に何らかの変化を認めた場合には直ちに担当の医療従事者に報告するよう指導すること。

・ 米国で行われたプラセボ対照［‘Actos’］単剤療法臨床試験において，最もよく認められた（≧5%）有害事象は，上気道感染，頭痛，副鼻腔炎，筋痛，歯の障害，糖尿病の悪化，咽頭炎であった。

・ 1型糖尿病患者に［‘Actos’］を使用すべきではない。また，2型糖尿病の管理には，栄養カウンセリング，必要に応じた体重の減量，および運動も含める必要がある。

参考情報

◇関連情報〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.05（2007/03/08）〕

・ Rosiglitazone 長期投与の無作為化比較試験（ADOPT 試験）において，rosiglitazone 投与を受けた 2 型糖尿病女性患者での骨折発生率増加を示す臨床試験結果について，2007 年 2 月に米 FDA およびカナダ Health Canada より安全性情報が出されている。
・ ADOPT 試験では，4,360 例を rosiglitazone 群，metformin 群，glyburide 群の 3 群に無作為化し，糖尿病の進行を 4～6 年追跡調査した。女性患者 100 人・年あたりの骨折は，rosiglitazone 群で 2.74 件，metformin 群で 1.54 件，glyburide 群で 1.07 件であった。女性患者にみられた骨折部位の大半は，上腕（上腕骨），手，足であった。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。

※チアゾリジン系糖尿病治療薬は，核内受容体スーパーファミリーのメンバーのひとつで転写因子であるペルオキシゾーム増殖活性化受容体（PPARγ）のアゴニストとして作用し，2 型糖尿病の特徴の一つであるインスリン抵抗性を改善すると考えられている。インスリン抵抗性の改善は，骨格筋で糖取り込みを亢進させて血糖値を下げる作用等によるとされている。

なお，rosiglitazone と pioglitazone で報告された 2 型糖尿病女性患者で手，足における骨折増加のメカニズムは，現在のところ明らかでない。

◎Pioglitazone〔ピオグリタゾン，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：発売済　海外：発売済

Vol.5（2007） No.06（03/22）R05

【 米 FDA 】

• 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：癌患者対象の臨床試験で死亡率の増加，外科手術患者対象の臨床試験で静脈血栓症の増加（医療従事者向）

Erythropoiesis Stimulating Agents（ESA）: Aranesp（darbepoetin alfa），Epogen（epoetin alfa），and Procrit（epoetin alfa）

FDA ALERT（Information for Health Professionals）

通知日：2007/03/09

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

医療従事者向け安全性警告

FDA は，赤血球造血刺激剤（ESA）〔darbepoetin alfa［‘Aranesp’］，epoetin alfa［‘Epogen’］，epoetin alfa［‘Procrit’］〕の新たな安全性情報を提供するために，本警告を発表する。癌患者の新たな臨床試験 4 件を分析した結果，ESA の使用による重篤かつ生命を脅かす副作用の発生率および/または死亡率が高いことが判明した。これらの臨床研究は，ESA の未承認の用量，ESA の適応が未承認の患者集団，未承認の新規開発中の ESA の評価に関するものであった。また，別の試験では，整形外科手術を予定している患者に承認用量の［‘Procrit’］を投与したところ，深部静脈血栓症の発生率が高かった。この新たな情報は，2006 年 11 月に報告された慢性腎不全患者に対する ESA の未承認用量の臨床試験 2 件で判明したリスクとも一致する。

すべての ESA は同じ作用機序を持つ。したがって，FDA はこれらの新たな懸念がすべての ESA に適用されると信じており，ESA 製剤の安全な使用法について再評価を行っている。FDA および［‘Aranesp’］，［‘Epogen’］，［‘Procrit’］の製造業者である Amgen 社は，ESA 製剤の処方情報を変更した。新たなラベリングには，すべての ESA 製剤に対して新たな枠組み警告，警告の改訂，用法用量欄の変更を含んでいる。

◆新たな枠組み警告

- 輸血の必要を避けるのに最低限必要なヘモグロビン濃度まで徐々に増加させるような最小用量の［‘Aranesp’］，［‘Epogen’］，［‘Procrit’］を用いて，重篤な心血管系，動脈系，静脈系の血栓塞栓症の発生を避けること。
- ［‘Aranesp’］，［‘Epogen’］，［‘Procrit’］およびその他の ESA を目標ヘモグロビン濃度が 12 g/dL を超えるように投与した場合，死亡のリスクおよび重篤な心血管系障害のリスクが増加した。
- 癌患者に目標ヘモグロビン濃度が 12 g/dL 以上となるように ESA を投与した場合，
  1）放射線療法を受けている頭頸部の進行癌患者では腫瘍の進行が速かった。
  2）化学療法を受けている転移性乳癌患者では，疾患進行による全般的な生存期間の短縮および死亡の増加がみられた。

3）化学療法または放射線療法を受けていない活動性の癌を有する患者の場合，死亡リスクが増加した。これらの患者には ESA は適応外である。

・ 同種赤血球輸血を減らす目的で epoetin alfa を外科手術前に投与した患者で，深部静脈血栓症の発生率が高かった。［‘Aranesp’］はこの適応には承認されていない。

◆警告欄への追加記載事項

・ 死亡および心血管系イベントの増加：新たな臨床試験で慢性腎不全患者，化学療法を受けている癌患者，外科手術を受ける予定の患者での血栓の発生率増加を記載する。
・ 腫瘍増殖進行の可能性：本項は新設され，新たなデータを記載し，腫瘍進行率増加のエビデンスがあることを強調する。
・ 高血圧：管理不良の高血圧の患者に対して ESA を投与しないよう推奨し，管理良好な高血圧患者に対してはリスクおよび血圧管理のガイダンスを記載する。

◆データ概要

◇放射線療法を受けている癌患者の臨床試験

Amgen 社は，デンマーク Danish Head and Neck Cancer Study Group（DAHANCA10）試験の中間結果を 2006 年 12 月に FDA に報告した。この頭頸部の進行癌患者を対象としたオープンラベルの無作為化試験では，放射線療法のみの群と放射線療法に［‘Aranesp’］を併用した群を比較し，放射線療法期間中のヘモグロビン濃度を 14.0～15.5 g/dL に保ち貧血を治療することにより，癌の局所制御率の改善がみられるかを評価した。DAHANCA10 試験のデータ監視委員会の解析では，［‘Aranesp’］投与群の 3 年間の局所制御率は，非投与群と比較して有意に劣っていた（p=0.01）。全生存期間も［‘Aranesp’］非投与群の方が良好であったが，統計的に有意な差ではなかった（p=0.08）。データ監視委員会は 2006 年 12 月 1 日に本試験の中止を勧告した。

本試験は，以前に Henke らが報告した試験とデザインおよび結果が類似しており，Henke らの試験で報告された腫瘍増殖および死亡の増加の情報は，2004 年のラベリング改訂時に記載されている。

◇化学療法を受けていない癌患者の臨床試験

FDA は 2007 年 1 月に，989 人の化学療法を受けていない癌の貧血患者による 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報告を受けた。［‘Aranesp’］投与群の目標ヘモグロビン値は 12 g/dL であった。FDA に報告された試験結果では，［‘Aranesp’］投与により赤血球輸血の必要性は減少せず，死亡数の増加がみられた〔ハザード比 1.25， 95%CI［1.04～1.51］〕。

また FDA は，化学療法を受けていない肺非小細胞癌（非小細胞肺癌）患者の貧血に対する epoetin alfa 投与が患者の QOL（生活の質）を改善するかどうかを評価した二重盲検プラセボ対照比較試験の最終結果の報告を 2007 年 2 月に受けた。Epoetin alfa の用量はヘモグロビン濃度が

12～14 g/dL を維持するように設定し，毎週 40,000 IU を投与した。300 人の患者の登録を計画していたが，データ監視委員会において epoetin alfa の投与を受けた患者の死亡率が高いことが判明したため，70 人のみの患者を登録した後，2003 年 12 月に登録を中止した。Epoetin alfa の投与を受けた患者の死亡までの時間の中央値は 68 日であり，プラセボ群の患者の中央値である 131 日よりも有意に短かった（p=0.04）。主な死因は病状の進行と報告された。また，epoetin alfa 投与による赤血球輸血の必要性の減少または QOL の改善効果は有意ではなかった。

◇開発中の ESA 製剤の癌患者への臨床試験

Hoffmann-La Roche 社は，新規の ESA 製剤に安全性の懸念があり，臨床試験を一時中止していることを 2007 年 2 月に FDA に報告した。この試験は，初回化学療法を受けている肺非小細胞癌の貧血患者（IIIB または IV 期）に対するペグ化*1した epoetin beta 製剤の多施設共同無作為化用量設定試験であった。開発中製剤の 3 つの用量の効果を［‘Aranesp’］（FDA が承認した用量に従い投与を実施）と比較した。ペグ化した epoetin beta の用量はヘモグロビン濃度が 11～13 g/dL を維持するように設定した。153 人の患者の無作為化比較試験の中間解析では，本試験の 4 群間で死亡数の不均衡が認められた。

◇外科手術を受ける患者への臨床試験

FDA は，選択的脊髄手術を受ける成人患者を対象とした epoetin alfa［‘Procrit’］に関するオープンラベルの多施設共同無作為化比較試験の予備的解析結果の報告を 2007 年 2 月に受けた。この試験は，681 人の患者を対象に epoetin alfa［‘Procrit’］投与と標準療法の効果を比較した非劣性試験であった。［‘Procrit’］は承認された用法用量に従って，治療前のヘモグロビン濃度が 10～13 g/dL の患者に投与した。［‘Procrit’］を投与した患者における深部静脈血栓症の発生率は 4.7%（16 人）であり，通常の方法により出血を少なくするように注意を払った患者（発生率 2.1%，7 人）の 2 倍以上であった。

参考情報

＊1：ペグ化：ポリエチレン・グリコール（PEG）を共有結合させる。血中消失半減期の延長と薬物濃度の維持を目的として導入される。実用化されている例としてはペグ化インターフェロンがある。

◎Darbepoetin alfa〔ダルベポエチン アルファ，エリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤），erythropoiesis-stimulating agent（ESA）〕国内：申請中（2006/09/29 現在） 海外：発売済

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

Vol.5（2007） No.06（03/22）R06

【 米 FDA 】

• 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：癌患者，慢性腎性貧血患者，外科手術の患者での安全性に関する公衆衛生勧告

Erythropoiesis-Stimulating Agents（ESAs）: Epoetin alfa（marketed as Procrit, Epogen）, Darbepoetin alfa（marketed as Aranesp）

FDA Public Health Advisory, FDA NEWS

通知日：2007/03/09

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007.htm

http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01582.html

公衆衛生勧告の骨子

赤血球造血刺激剤（ESA）の最近の臨床試験の報告では，投与を受けた患者において重篤で生命の危険がある副作用の発生率が高く，死亡率も高いことが示された。ESA は骨髄を刺激して赤血球の産生を促進する。FDA は輸血を減らす目的で，慢性腎不全患者，化学療法を受けている癌患者，大きな外科手術を予定している患者（心臓の手術を除く），AZT（zodovudine）治療を受けている HIV 患者への適応を承認している。ESA には複数の製剤〔epoetin alfa（[‘Procrit’]，および[‘Epogen’]），darbepoetin alfa[‘Aranesp’]〕があるが，いずれも同じ作用機序をも持ち，これらの臨床試験における知見はすべての ESA に適用されると考えられる。FDA は現在 ESA 製剤の安全な使用について再評価を行っている。

ESA を現在使用している患者，または使用を考えている患者は，下記の内容について留意すること。

- 放射線療法を受けている頭頸部の進行癌患者および化学療法を受けている転移性乳癌の患者では，12 g/dL を超えるヘモグロビン値を維持する用量で ESA を投与された場合，死亡率が高く，癌の増殖が促進されたとの報告がある。
- 化学療法を受けていない貧血の癌患者が ESA を投与された場合，死亡率が高く，輸血の減少もみられなかったとの報告がある。
- 慢性腎不全患者が 12 g/dL を超えるヘモグロビン値を維持する用量で ESA を投与された場合，死亡率が高く，血栓，卒中発作，心不全の発生率も高かったとの報告がある。
- 大きな外科手術を予定している患者が ESA を投与された場合，血栓の発生率が高かったとの報告がある。

ESA を処方する医師は，以下について留意すること。

- 輸血の必要を避けるために必要な最小のヘモグロビン値を維持するように，ESA の用量を調節すること。
- 患者のヘモグロビン値を監視し，ヘモグロビン値が 12 g/dL を超えないように注意すること。

・ ESA の投与は，患者の輸血を減らすために行うことを理解すること。
・ ESA が化学療法の転帰の改善（腫瘍縮小の促進，腫瘍増殖の抑制，患者の延命等）に寄与しないことを理解すること。
・ ESA を処方する際は，輸血のリスクと ESA 投与のリスクの双方について検討すること。
・ ESA を単に呼吸困難，浮動性めまい，疲労感，活力の低下，QOL（生活の質）の低下等の貧血症状の改善を目的として用いるべきではないことを理解すること。

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

◎ Darbepoetin alfa〔ダルベポエチン アルファ，エリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤），erythropoiesis-stimulating agent（ESA）〕国内：申請中（2006/09/29 現在） 海外：発売済

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5（2007） No.06（03/22）R07

【 EU EMEA 】

• Entecavir［‘Baraclude’］（HBV 治療薬）：HIV および HBV 共感染患者での HIV 耐性変異株の出現

Entecavir［‘Baraclude’］：Occurrence of a resistant HIV variant in a patient co-infected with HIV and HBV

Public Statement

通知日：2007/03/05

http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/7990207en.pdf

医療従事者向

欧州医薬品委員会（CHMP）は，entecavir［‘Baraclude’］に関して通知する。［‘Baraclude’］は，高活性抗レトロウイルス療法（highly active anti-retroviral 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）の共感染者の治療に対して評価されていない。

［‘Baraclude’］の医薬品市販承認取得者（MAH）は，HAART 療法を受けていない HIV および HBV の共感染者で，［‘Baraclude’］治療中に HIV に M184V 耐性変異株が選択された症例報告に関する情報を EMEA に伝えた。

この症例は，HAART 療法を受けていない HIV および HBV の共感染者 3 例のうちでの報告で，患者は，慢性 HBV 感染の治療として［‘Baraclude’］の投与を受けている間に HIV RNA の 1-$\log_{10}$ の減少が記録されている。この問題を解明するため，さらに研究を進めているところである。

この新規のデータに基づき，EMEA は医療従事者に対して以下の助言を行なう。

- ［‘Baraclude’］は，HIV および HBV の共感染で効果的な 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。
- HAART 療法を受けていない HIV および HBV の共感染者で［‘Baraclude’］治療を考慮する場合には，HIV 耐性株出現のリスクを承知すべきである。
- 十分なデータが入手できるようになるまで，効果的な HIV 治療を同時に受けていない場合，特別な事情を除いて［‘Baraclude’］使用を考慮すべきではない。

EMEA は，医薬品市販承認取得者（MAH）に対し［‘Baraclude’］の製品情報にこれらの知見を反映させるよう要請した。

参考情報

◇HIV/HIB 共感染者における entecavir の治療により，HIV に M184V 耐性変異株が選択されることに関する安全性警告

・米 FDA：医薬品安全性情報　Vol.5 No.55（200703/08）

・カナダ Health Canada：医薬品安全性情報　Vol.5 No.55（200703/08）

◎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 型慢性肝炎治療薬〕

海外：発売済　国内：発売済

Vol.5（2007） No.06（03/22）R08

【WHO】

• Buflomedil：自殺リスクのため高用量錠剤を回収（仏）

Buflomedil: Higher dose tablets withdrawn due to risk of suicide

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2007

通知日：2007/02/28

http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2007news1.pdf

フランスの規制当局 Afssaps（Agence francaise de securite sanitaire des produits de sante, フランス保健製品衛生安全庁）は，buflomedil の 300 mg 錠の市場からの回収，および buflomedil の 150 mg 錠の製品概要（SPC）の強化を決定した。Afssaps は，偶発的または自発的な buflomedil の過量摂取における心血管系および神経系への毒性に関する 2 つの調査結果を受けて，buflomedil（主に末梢血管疾患の治療に用いられる）のベネフィット/リスク評価に着手した。Afssaps は，buflomedil を自殺に用いた場合には神経系および重篤な心臓の有害事象が 15～90 分以内に起きており，buflomedil は治療係数が低い（治療域が狭い）ため過量摂取の臨床症状は重篤であると述べている。また，過量摂取の事例は対処が困難であり，致死に至る例も多い。Buflomedil の自発的な過量摂取は 300 mg 用量が大半を占めているとAfssaps はつけ加えている。Afssaps によれば，buflomedil の 300 mg 錠は毒性用量の 3 g に容易に達し得るため，buflomedil の 300 mg 錠のベネフィット/リスク比は低いと考えられるとしている。Afssaps は buflomedil の 300 mg 錠製品の市場からの回収，および buflomedil の 150 mg 錠の SPC に以下の情報を含めることを決定した。

・適応が末梢閉塞性動脈疾患またはレイノー病*1 の症状の改善に限定されること
・重篤な腎不全（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分未満）の患者への禁忌
・中程度の腎不全（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分以上，90 mL/分以下）で低体重（50 kg 未満）の患者への用量設定
・治療前および治療中におけるクレアチニン・クリアランスの管理
・Buflomedil の治療域が狭いことに関する情報

※WHO 副作用データベースへの神経障害の報告（1999 年～）は 1 件である。

文 献

1）Reactions 1131: 2, 9 December 2006

参考情報

＊1：レイノー病について

寒気や精神的ストレス等により，突発的，一過性に指やつま先の細小動脈が普段より激しく収縮

し，指が蒼白，チアノーゼを起こす状態で原因が明らかな場合（自己免疫疾患等）にはレイノー現象という用語を使用し，原因が明らかでない場合にレイノー病という用語を使用する。

レイノー病の 60～90%は，15～40 歳の女性に発症する。白血球，赤沈，抗核抗体，血清補体価，尿検査，胸部X線写真は正常のことが多い。

治療は誘因除去や生活指導が基本であり，度々発作が起き持続する場合や寒冷時等に限って，血小板凝集抑制剤や血管拡張剤等の薬物療法を行う。

◎Buflomedil〔ブフロメジル，alfa 遮断剤（血小板凝集抑制作用，末梢血管拡張作用），末梢閉塞性動脈疾患治療薬，レイノー病治療薬〕海外：発売済

Vol.5（2007） No.06（03/22）R09

【WHO】

• Methadone：QT 延長およびトルサード ド ポアンのリスク（仏）

Methadone: Risk of QT prolongation and Torsades de pointes

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2007

通知日：2007/02/28

http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2007news1.pdf

フランスの規制当局 Afssaps（保健製品衛生安全庁）は，薬物乱用患者の治療にあたっている医療従事者および介護者に向けて安全性情報を通知した。Methadone はオピオイド中毒に対する治療薬あるいは中等度～重度の疼痛に対する鎮痛薬として使用される。通知では，methadone の使用に関連して，QT 延長およびトルサード ド ポアン（多形性心室頻拍）が起こると警告している。当局は，これらの副作用が QT 延長のリスクのある患者，または高用量（> 120 mg/日）の methadone を投与された患者に通常みられると勧告している。本情報について，methadone の製品概要（SPC）の改訂が行われた。下記の QT 延長のリスク要因のある患者に対しては心電図の測定が推奨されている。

- 先天性または後天性の QT 延長の病歴がある。
- 突然死の家族歴がある。
- Methadone の用量が 120 mg/日を超える。
- QT 間隔を延長することが知られている薬剤，低カリウム血症，徐脈を誘発する薬剤，または methadone の代謝を阻害する薬剤を投与されている。

製品概要の相互作用および禁忌の項の改訂が行われ，併用を避けるべき薬剤，特殊な臨床モニタリングや心電図測定を要する薬剤，methadone の用量調節が望ましい薬剤が記載された。これ

らの薬剤のリストは Afssaps のインターネットのホームページ（www.afssaps.sante.fr）で見ることができる。

※ニュージーランドの情報に基づく WHO の医薬品ニュースレター, No. 5, 2005 も参照のこと。
※WHO 副作用データベースへの不整脈の報告（1986 年～）は 32 件である。

文 献

1）Lettre d'information aux medicines prescripteurs, cardiologues, pharmaciens et acteurs de soins auprès de patients usagers de drogue. Afssaps, 2 January 2007
www.afssaps.sante.fr

参考情報

◇Methadone による QT 延長とトルサード ド ポアンの可能性に関する関連情報
・スウェーデン MPA：医薬品安全性情報　Vol.2 No.18（2004/09/24）
・ニュージーランド NZ MEDSAFE：医薬品安全性情報　Vol.3 No.23（2005/12/01）
・英 MHRA：医薬品安全性情報　Vol.4 No.15（2006/07/27）
・米 FDA：医薬品安全性情報　Vol.4 No.25（2006/12/14）

◎Methadone〔メサドン, オピオイド中毒治療剤, オピオイド系鎮痛剤〕海外：発売済

以上

連絡先
安全情報部第一室：竹村　玲子, 山本　美智子