

# 医薬品安全性情報 Vol.5 No.23 (2007/11/15)

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>

### 各国規制機関情報

- Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: BART 試験中止に対する MHRA の対応[英 MHRA] .....2
- Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: リスク・ベネフィットの再評価のため世界的に販売を一時停止 [英 MHRA] .....3
- Lumiracoxib: 肝有害事象に関する更新情報[英 MHRA] .....3
- Pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品: 包装単位を 720 mg に制限[英 MHRA] .....5
- Pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品: 720 mg/180 mg を超える製品の処方箋医薬品 (POM) への変更に関するパブリックコメント募集[英 MHRA] .....7
- Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: 現在進行中の安全性レビューの早期伝達[米 FDA] .....9
- Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: 販売一時停止について FDA と Bayer 社が合意[米 FDA] ...11
- Modafinil (ナルコレプシー治療薬): 重篤な皮膚反応, 血管浮腫等の過敏症反応, 精神障害に関する警告を添付文書に追加[米 FDA] .....12
- Mycophenolate mofetil[‘CellCept’]: 早期流産および先天異常のため薬剤胎児危険度分類を C から D に変更[米 FDA] .....13
- Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: Bayer 社がカナダにおける販売を一時停止 [カナダ Health Canada] .....15
- Rosiglitazone 含有医薬品 [[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’]]: 心臓の安全性の懸念のため使用を制限 [カナダ Health Canada] .....16
- エリスロポエチン製剤: 癌患者の死亡率, 慢性腎疾患患者の死亡率および心血管事象についてレビューを終了 [EU EMEA] .....18

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。

各国規制機関情報(2007/11/15 現在)

Vol.5(2007) No.23(11/15)R01

【 英 MHRA 】

• Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: BART 試験中止に対する MHRA の対応

MHRA response to the termination of the BART Study on the use of aprotinin [‘Trasylol’]

Safety warnings and messages for medicines

通知日:2007/10/29

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032878&ssTargetNodeId=221](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032878&ssTargetNodeId=221)

Aprotinin[‘Trasylol’]は、冠動脈バイパス(CABG)手術中の大量失血の予防を適応としている。Aprotinin の安全性については、腎臓の有害事象、および心臓/脳障害や死亡のリスク増加の可能性に関する新たなエビデンスのため、2006年以降欧州で再評価を行っている。腎機能障害のエビデンスにもとづき、aprotinin の使用を、冠動脈バイパス手術中に心肺バイパスを行う際、失血や輸血のリスクが高い患者の失血予防に制限する措置が2006年に欧州でとられた。Bayer Healthcare社は、2006年9月に新規処方勧告に関する医療従事者向けドクターレター「[‘Trasylol’](aprotinin 注射剤): 適応制限および腎障害リスクに関する新規処方勧告」を送付した\*1。

死亡や心臓/脳障害のリスク増加のエビデンスについては結論が出ておらず、さらにデータが得られるまで規制措置はとらない。

MHRA は先週、北米で実施された臨床試験の BART 試験で、aprotinin 投与群が対照薬(ε-aminocaproic acid および tranexamic acid)投与群よりも死亡者数が多い可能性があるため、試験が早期中止されたとの情報を得た。本試験では、2つの対照薬よりも aprotinin の方が重篤な出血が減少する傾向が認められたにもかかわらず、死亡者数は増加する傾向が認められた。

MHRA は、上記知見に関する情報収集を行っており、aprotinin のリスク・ベネフィット・バランスを適切に評価し、データから明らかになればさらに規制措置をとる予定である。処方者は当面の間、処方情報に記載されている aprotinin の使用に関する現行の規制および警告の内容に留意すること。

---

参考情報

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.21 (2007/10/19)

©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: 発売済 海外: 発売済

**Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R02**

**【 英 MHRA 】**

- **Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]**: リスク・ベネフィットの再評価のため世界的に販売を一時停止  
[‘Trasylol’] (aprotinin): **Worldwide suspension of marketing pending full review of risks and benefits**

**Safety warnings and messages for medicines**

通知日: 2007/11/06

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032944&ssTargetNodeId=221](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032944&ssTargetNodeId=221)

(抜粋)

Aprotinin[‘Trasylol’]の医薬品市販承認取得者(MAH)である Bayer 社および Nordic Pharma 社は、安全性の懸念から、同薬の販売を世界的に一時停止した。英国医薬品委員会(CHM)は今週、英国における規制措置および処方上の推奨について勧告を行う予定である。この間、aprotinin の使用にあたっては、各患者について、冠動脈バイパス(CABG)の再手術のように手術中の失血のリスクが特に高い症例であるか、代わりとなる治療選択肢はないか等を慎重に検討し、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合に限り使用することを推奨する。

Aprotinin については、総合的なリスクとベネフィットのバランスの再評価を現在行っている。評価には、BART 試験のデータの入手が必要であるが、入手には少なくとも 3 カ月かかる可能性がある。情報を入手次第、必要に応じて勧告を通知する予定である。

---

◎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: 発売済 海外: 発売済

**Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R03**

**【 英 MHRA 】**

- **Lumiracoxib: 肝有害事象に関する更新情報**

**Lumiracoxib and liver adverse reactions**

**Safety Information**

通知日: 2007/10/24

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032831&ssTargetNodeId=221](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032831&ssTargetNodeId=221)

2007 年 8 月, 変形性関節症(骨関節炎)治療薬の lumiracoxib[‘Prexige’]の製造業者は,

MHRA および他の欧州規制当局との協議を受けて、lumiracoxib に新たな処方制限(下記参照)を設けたことを医療従事者に通知した\*<sup>1</sup>。これは、まれではあるが重篤な肝障害の報告があったため、報告の大半は、EU で承認されている 1 日量(100 mg)より多い量の服用に関連していた。8 月以降、MHRA および他の欧州規制当局は、lumiracoxib の総合的なリスクとベネフィットのレビューを慎重に行っており、各国の肝有害事象報告の監視を続けている。今後数カ月をかけて引き続きレビューを行い、新たな勧告が必要であれば、医療従事者および患者に速やかに通知する。

#### ◆肝障害の減少を目的とした処方制限の要点

- Lumiracoxib は、肝疾患の現症あるいは既往のある患者、肝障害を起こす可能性のある他の薬剤を使用している患者、あるいは、薬物性肝障害の既往がある患者に対して使用しないこと。
- Lumiracoxib の治療前、治療中(月 1 回)、および、肝障害が疑われる場合に、血液検査により肝機能を評価すること(詳細は 2007 年 8 月のドクターレターを参照\*<sup>1</sup>)。
- Lumiracoxib で治療中の患者は、次の診療時に治療について再検討すること。治療を継続する場合は、肝機能検査を行うこと。
- Lumiracoxib は、治療に必要な最短期間の投与を行い、1 日量は 100 mg を超えないこと。

#### ◆Q&A (抜粋)

##### ◇Lumiracoxib および服用患者数

Lumiracoxib[‘Prexige’]は COX-2 選択的阻害薬で、変形性膝関節症、変形性股関節症の疼痛症状に適応がある。Lumiracoxib は、2005 年 7 月 1 日にブラジルで最初に発売され、30 カ国で販売されてきた。2005 年 7 月の発売以来、全世界で約 850 万件の処方が行われている。英国内では、2006 年 7 月～2007 年 6 月に約 5,500 人が lumiracoxib を 1 回以上処方されている。

##### ◇肝障害に関連する各国の規制措置

2007 年 8 月 10 日、肝不全の報告にもとづいて、オーストラリアで販売承認が取り消しとなった\*<sup>2</sup>。この時点で、オーストラリア人患者の死亡 2 例、肝移植 2 例を含む 8 例の重篤な肝障害が報告されており、大半が lumiracoxib 200 mg/日による長期治療を受けていた。その直後に、ニュージーランドは急性疼痛の短期治療の適応があった 200 mg 錠と 400 mg 錠の販売承認を取り消したが、変形性関節症に対して 1 日量 100 mg とする適応での販売は継続とした。

トルコは 100 mg 錠の販売を一時停止して、安全性の検討を行っている。カナダは、10 月に 100 mg 錠の販売承認を取り消した\*<sup>3</sup>。

##### ◇全世界における重篤な肝障害の報告数

2007 年 10 月 17 日までに、全世界で lumiracoxib の使用と関連する(あるいは関連の可能性がある)19 例の重篤な肝障害[重篤の定義となる事象:肝不全、トランスアミナーゼ $>3 \times \text{ULN}$ (基準値上限)かつビリルビン $>2 \times \text{ULN}$ , 致命的転帰および肝移植]の副作用報告があり、肝不全 13 例、

死亡 2 例, 肝移植 3 例が含まれた。19 例中 11 例は, 欧州で承認されている 1 日量 100 mg よりも多い量の服用に関連していた。 8 例は 100 mg の用量に関連しており, うち 1 例で肝移植が必要となった。さらに, 重篤ではない症例も数例報告されている。

#### ◇英国における肝障害の副作用報告数

英国では, 2006 年 3 月～2007 年 10 月に, lumiracoxib に関連する Yellow Card 副作用報告 22 例を受けた。うち 2 例は血液検査で判明した肝障害の報告であり, 重篤例や入院を必要とした症例はない。英国では, lumiracoxib による致命的な副作用の報告はない。

ただし, すべての副作用が報告されるわけではないため, 副作用報告は, 副作用と薬剤に因果関係があることを必ずしも意味しない。副作用として報告された症状の原因が, 併用薬や患者の基礎疾患である可能性も考慮しなければならない。

---

#### 参考情報

\*1:【英 MHRA】〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.18 (2007/09/06)〕

\*2:【豪 TGA】【NZ MEDSAFE】〔同上〕

\*3:【カナダ Health Canada】〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.21 (2007/10/18)〕

◎Lumiracoxib〔ルミラコキシブ, COX-2 阻害剤〕国内:PhaseII 中断(2006/08/10 現在) 海外:発売  
済(豪:回収 2007/08/10; NZ:400 mg 錠を回収・100mg を販売継続 2007/08/21; カナダ:回収  
2007/10/03)

#### Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R04

#### 【英 MHRA】

- Pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品:包装単位を 720 mg に制限

#### Nasal decongestants get new sales restrictions

#### Press Release

通知日:2007/08/29

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032216&ssTargetNodeId=389](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032216&ssTargetNodeId=389)

MHRA は 2007 年 8 月 29 日, 風邪の症状に用いられる, pseudoephedrine および ephedrine を含有する OTC の鼻うっ血除去薬に対し, 規制を強化する措置を講ずることを表明した。この措置は, pseudoephedrine/ephedrine が OTC 薬から抽出されて覚醒剤である methylamphetamine の密造に

用いられることに対する懸念の高まりを受けて行われたパブリックコメント募集<sup>\*1</sup>の結果にもとづくものである。

パブリックコメント募集は2007年6月29日まで行われ、その後、医薬品委員会(CHM)は寄せられたコメントや提案への対応を検討した。その結果、CHMは、pseudoephedrine/ephedrineの大容量の販売を取りやめ、最大包装単位を720 mg (60 mgの錠剤またはカプセル12個、あるいは30 mgの錠剤またはカプセル24個)<sup>\*2</sup>として、販売は1名につき1箱までとすることを勧告した。また、販売は薬剤師が行うことを勧告した。

今後、CHMに専門家グループを設置し、提案された措置に関する実際面のアドバイスをを行うとともに、措置の影響を定期的にモニターして評価を行う。また、pseudoephedrine/ephedrine含有OTC鼻うっ血除去薬およびその代替薬の有効性および安全性に関して、全面的な検討を行う。

上述の措置によってこれらのOTC薬がmethamphetamineの密造に用いられるリスクが回避されない場合、24カ月以内(あるいは必要があればこれより早期)に、pseudoephedrine/ephedrine含有医薬品の法的区分を薬局販売医薬品(P:Pharmacy)から処方箋医薬品(POM:Prescription Only Medicine)に分類変更する。

---

#### 参考情報

\*1:Pseudoephedrine および ephedrine を含有する製剤の法的区分を薬局販売医薬品(P:Pharmacy)から処方箋医薬品(POM:Prescription Only Medicine)に分類変更し、最大包装単位を720 mg とすることについて意見が募集された(諮問文書 MLX337) [医薬品安全性情報 Vol.5 No.11 (2007/05/31)]。

\*2:英国で pseudoephedrine は、最大日用量 240 mg で薬剤師の管理の下に購入可能な薬局販売医薬品(P:Pharmacy)としての販売を認められており、3日分の用量の販売となる。また、ephedrine は最大日用量 60 mg で薬局販売医薬品(P)としての販売を認められており、2007年10月2日付の諮問文書 MLX343 には、ephedrine 含有製品に関しては、最大包装単位を180 mg に規制する提案がなされている[医薬品安全性情報 Vol.5 No.23 (2007/11/15), 同報]。

**Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R05**

**【 英 MHRA 】**

- **Pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品：720 mg/180 mg を超える製品の処方箋医薬品 (POM) への変更に関するパブリックコメント募集**

**Public consultation (MLX 343): Proposals to make the sale and supply of products containing more than 720mg pseudoephedrine and 180mg ephedrine subject to a prescription**

**MHRA News**

通知日: 2007/10/02

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032570&ssTargetNodeId=373](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032570&ssTargetNodeId=373)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2032571&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032571&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

MHRA は、pseudoephedrine 含量が 720 mg を超える製品および ephedrine 含量が 180 mg を超える製品を処方箋医薬品 (POM: Prescription Only Medicine) とする提案について、パブリックコメントを募集する (2007 年 10 月 2 日付諮問文書 MLX 343)。Pseudoephedrine および ephedrine がクラス A 規制薬物の覚醒剤である methylamphetamine の密造に乱用されているとの懸念から、2007 年 8 月 29 日に、OTC 薬の 1 包装単位中の合計含量が pseudoephedrine は 720 mg 以下、ephedrine は 180 mg 以下に制限されることとなった\*<sup>1</sup>。今回の提案は、上記の包装単位の制限を法律で規制するためのものである。コメント提出期限は 2007 年 11 月 13 日である。

◆ **諮問文書 MLX 343 (抜粋)**

◇ **背景**

Pseudoephedrine と ephedrine は鼻うっ血除去薬で、単剤、または鎮痛薬やその他の成分と配合して、風邪の症状に対して使用される。現在は、ほとんどの製品が OTC 薬 [薬剤師の管理下で購入可能な薬局販売医薬品 (P: Pharmacy)] であり、一部に処方箋医薬品 (POM) もある。製品の剤形は、固形剤から液剤まで幅広い。近年、pseudoephedrine や ephedrine を含有する OTC 薬が、methylamphetamine の密造に乱用される懸念が増している。英国内での乱用拡大を懸念して、methylamphetamine は 2007 年 1 月にクラス A 規制薬物に分類が引き上げられ、さらに 2007 年 3 月に pseudoephedrine/ephedrine 含有 OTC 薬の販売規制について、諮問文書 MLX 337 でパブリックコメントが募集された\*<sup>2</sup>。

◇ **諮問文書 MLX 337 のパブリックコメント募集による規制措置**

諮問文書 MLX 337 では、pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品を薬局販売医薬品 (P) から処方箋医薬品 (POM) に変更して、入手を規制することが提案された。MHRA の医薬品委員会 (CHM) は 2007 年 8 月 29 日に、パブリックコメントの結果にもとづいて勧告を行ったが、その概要

(抜粋)は以下の通りである。

- Pseudoephedrine/ephedrine 含有 OTC 薬の販売規制を新たに導入する。
  - (1) 1 包装単位中の合計含量を, pseudoephedrine は 720 mg 以下, ephedrine は 180 mg 以下に制限する\*<sup>3</sup>。
  - (2) 1 回の販売量は 1 包装単位に制限する。
- 上記の規制では OTC 薬からの methylamphetamine 密造を撲滅できない場合, pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品の法的区分を, 2 年以内(2009 年 7 月まで)に薬局販売医薬品(P)から処方箋医薬品(POM)に変更する。
- 鼻うっ血除去薬(pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品およびその代替医薬品)について, 有効性および安全性に関する全面的なレビューを行う。

#### ◇諮問文書 MLX 343 における提案

- 現行法にもとづけば, 新たに導入される包装単位の制限に伴う販売承認の修正申請は, 各製造業者が任意で行うことになる。
- MHRA は, 新たに導入される包装単位と販売量の制限を確実に施行するため, 「処方箋医薬品指定 1997」(POM Order)を改訂し, pseudoephedrine 含量が 720 mg を超える製品および ephedrine 含量が 180 mg を超える製品を, 処方箋医薬品(POM)に指定することを提案する。移行期間を設け, 施行日は 2008 年 4 月 1 日とする。
- これにより, pseudoephedrine 含量が 720 mg を超える製品および ephedrine 含量が 180 mg を超える製品が処方箋なしでは入手できなくなるとともに, 製造業者に販売承認の修正申請を期限内に行うよう促し, 薬局が包装単位と販売量の制限を守らない場合は違法行為となる。

---

#### 参考情報

- \*1:Pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品:包装単位を 720 mg に制限[医薬品安全性情報 Vol.5 No.23 (2007/11/15), 同報]。
- \*2:Pseudoephedrine/ephedrine 含有医薬品:薬局販売医薬品(P)から処方箋医薬品(POM)への分類変更に関するパブリックコメント募集[医薬品安全性情報 Vol.5 No.11 (2007/05/31)]。
- \*3:英国では, pseudoephedrine は最大日用量 240 mg, ephedrine は最大日用量 60 mg が, 薬剤師の管理下で購入可能な薬局販売医薬品(P:Pharmacy)として販売が認められている。720 mg および 180 mg は, それぞれの 3 日分となる。  
[[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2015071&ssTargetNodeId=728](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2015071&ssTargetNodeId=728)]

◎Pseudoephedrine〔プソイドエフェドリン, アドレナリン受容体刺激薬, 充血除去薬〕  
国内:発売済(OTC 薬のみ) 海外:発売済

◎Ephedrine〔エフェドリン, アドレナリン受容体刺激薬, 充血除去薬, 気管支拡張・鎮咳薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

※Pseudoephedrine はエフェドリンの4種類の立体異性体の1つで, 鼻粘膜血管収縮作用があるが, 気管支拡張作用はほとんどない。

Ephedrine は, 海外では主に充血除去薬(alfa-1 刺激による血管収縮作用による)として使用されているが, 国内では気管支拡張・鎮咳薬(beta-2 刺激作用による)としての適応もある。

## Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R06

### 【 米 FDA 】

• Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: 現在進行中の安全性レビューの早期伝達

**Aprotinin injection[‘Trasylol’]: Early communication about an ongoing safety review**

**Early Communication**

通知日: 2007/10/25

[http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/aprotinin.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/aprotinin.htm)

FDA は 2007 年 10 月 19 日に, 「心臓手術患者群における抗線維素溶解薬による出血予防の無作為化試験」[Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population study (BART 試験)] のデータ安全性モニタリング委員会 (DSMB, Data Safety Monitoring Board) が, aprotinin [Bayer 社が[‘Trasylol’]として販売] 投与群への患者登録を中止するよう勧告したとの報告を受けた。BART 試験の予備的知見では, 他の抗線維素溶解薬 ( $\epsilon$ -aminocaproic acid および tranexamic acid) に比べて, aprotinin は死亡リスクが高まることが示唆されている。

BART 試験は,  $\epsilon$ -aminocaproic acid および tranexamic acid に比べて, aprotinin が心臓手術における大量出血の発生を減少させる効果に優れているとの仮説を検証するよう計画された。本試験では, 出血リスクが高い心臓手術を受けるカナダの成人患者 3, 000 人の登録を予定していた。

DSMB が実施した中間解析で得られた情報は十分でないものの, FDA は以下の情報を受けた。

- Aprotinin 投与群の術後 30 日における死亡率は,  $\epsilon$ -aminocaproic acid 投与群や tranexamic acid 投与群と比較して, 統計的に有意な差に近かった。
- Aprotinin 投与群の死亡率は, 全試験期間を通じて対照薬投与群より高い傾向が認められた。
- Aprotinin 投与群は, 対照薬投与群と比較して重篤な出血の減少が認められたが, 出血による死亡者数はむしろ多かった。
- DSMB は, aprotinin 投与群への患者登録をこれ以上継続しても, 試験の知見に大きな変化

はもたらさないであろうと結論した。

BART 試験の知見をより詳細に評価するためには、追加データの収集および解析の実施が必要である。しかし上記の予備的データは、aprotinin が他の抗線維素溶解薬に比べて死亡リスクを高めることを示唆する複数の観察研究の知見を支持している。これらの観察研究については、2007年9月12日の心血管薬・腎臓薬諮問委員会と医薬品安全性・リスク管理諮問委員会の合同会議で議論された。

FDA は、上記の BART 試験の予備的知見を考慮して、[‘Trasylol’]のリスク・ベネフィットの全面的な再評価実施を予定している。この再評価により、添付文書の改訂または他の規制措置が必要となる可能性がある。再評価が完了するまで、[‘Trasylol’]の使用を検討している医師は、同薬の添付文書に記載されているリスク・ベネフィットを考え、他の抗線維素溶解薬に比べて[‘Trasylol’]投与により死亡リスクが高まることを示唆するデータが増えていることに留意すること。

[‘Trasylol’]は現在、冠動脈バイパス(CABG)手術の一環として心肺バイパス手術を受ける患者のうち失血と輸血のリスクが高い患者に対し、周術期の失血と輸血の必要性を減らす予防的使用に適応がある。

この早期伝達は、進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知する FDA の責務に従って行ったものである。FDA は、BART 試験を実施した研究者および[‘Trasylol’]の製造業者と協力し、同薬の使用に伴うリスク・ベネフィットの全面的な再評価を行う予定である。FDA は、再評価が完了次第、国民にその結論および勧告を通知する。

FDA は医療従事者に対し、[‘Trasylol’]の使用に伴う重篤な副作用または予期しない副作用を、Bayer 社または FDA の MedWatch 有害事象報告プログラムに報告するよう強く望む。

---

#### ◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.4 No.05 (2006/02/28), Vol.4 No.21 (2006/10/19)

©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: 発売済 海外: 発売済

**Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R07**

**【 米 FDA 】**

**• Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]:販売一時停止について FDA と Bayer 社が合意**

**FDA requests marketing suspension of aprotinin [‘Trasylol’]**

**FDA News**

通知日:2007/11/05

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01738.html>

FDA は 2007 年 11 月 5 日, Bayer Pharmaceuticals 社が心臓手術における出血予防に用いられる aprotinin[‘Trasylol’]の販売の一時停止に同意したことを通知する。同薬のカナダにおける臨床試験の予備解析で死亡リスクの増加が示唆されたため, FDA は同社に対し, 詳細なレビューが完了するまで販売を一時停止するよう要請していた。

この販売一時停止の要請は, 上記試験の予備的データで重大な結果が示唆されたため, 患者の安全性を考慮して行われた。FDA は, まだすべての試験データを受け取っていないものの, Bayer 社, 試験を実施した Ottawa Health Research Institute の研究者, 他の規制機関と協力し, [‘Trasylol’]のリスク・ベネフィットを検討するため, 徹底的なデータ解析を行う予定である。データ解析が完了するまでは, 心臓手術を受ける患者のうち, [‘Trasylol’]のベネフィットがリスクを上回る患者群を特定することはできないが, [‘Trasylol’]のベネフィットがリスクを明らかに上回ると医師が判断した場合に限り, 同薬を供給する予定である。

FDA は 2 週間前, Ottawa Health Research Institute の研究者が[‘Trasylol’]の試験を早期中止したとの連絡を受けた。中止の理由は, 対照の 2 つの抗線維素溶解薬に比べて, [‘Trasylol’]が患者の死亡リスクを増加させる可能性が認められたためである。これを受け, FDA は 10 月 26 日に aprotinin の現在進行中の安全性レビューについて早期伝達を行った\*<sup>1</sup>。また, 2006 年に [‘Trasylol’]の添付文書を改訂し, 安全性に関する警告を強化するとともに, 承認適応を冠動脈バイパス(CABG)手術中に失血と輸血リスクが高い患者のみに限定した\*<sup>2</sup>。

---

**参考情報**

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.23 (2007/11/15), 同報

\*2: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.26 (2006/12/26)

©Aprotinin[アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 抗線溶解薬(抗プラスミン薬), 止血剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R08

【 米 FDA 】

- **Modafinil** (ナルコレプシー治療薬) : 重篤な皮膚反応, 血管浮腫等の過敏症反応, 精神障害に関する警告を添付文書に追加

**Modafinil [‘Provigil’]: Updated safety information**

**FDA MedWatch, Dear Healthcare Professional Letter**

通知日: 2007/10/24

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Provigil>

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Provigil\\_dhcpletter091207\\_final.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Provigil_dhcpletter091207_final.pdf)

◆ **FDA MedWatch**

FDA および Cephalon 社は, modafinil [‘Provigil’] の添付文書の「警告」欄の更新について, 医療従事者に通知する。Modafinil は, 成人患者の過度の眠気 (ナルコレプシー, 閉塞性睡眠時無呼吸/減呼吸症候群, 交代勤務睡眠障害に伴う) に対する覚醒効果の適応がある。今回の添付文書の改訂では, スティーブンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群: SJS) を含む重篤な皮膚反応, 過敏症反応, 精神障害に関する警告が追加された。

市販後報告では, 成人および小児において, まれではあるが重篤または生命を脅かす皮膚反応 [中毒性表皮壊死症 (TEN: Toxic Epidermal Necrolysis), 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) を含む] が報告されている。また, 血管浮腫や多臓器過敏症反応も報告されている。

医師は患者に対し, 発疹やその他の過敏症反応が起きた場合は直ちに modafinil の服用を中止し, 医師の診察を受けるよう指導すること。また, 小児患者に対する modafinil の適応は承認されていないことに留意すること。

Modafinil で治療した患者で, 精神障害の有害事象 (不安, 躁病, 幻覚, 自殺念慮を含む) も報告されており, 精神病, うつ病, 躁病の既往がある患者には慎重に投与すること。

◆ **医療従事者向けドクターレター (Cephalon 社)**

- Modafinil の臨床試験では, 小児患者 (17 歳未満) における発疹による投与中止は約 0.8% (1,585 人中 13 人) であり, スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) の可能性がある症例 1 例, 明確な多臓器過敏症反応の症例 1 例が含まれた。数例では, 発熱およびその他の異常 (嘔吐や白血球減少症など) を伴っていた。

プラセボ群の小児患者 380 人において, 発疹による投与中止は認められなかった。なお, 成人を対象とした modafinil の臨床試験では, 重篤な発疹の報告はなかった (4,264 人中 0 人)。

- Modafinil が起こす発疹には良性のものもあるが, どのような発疹が重篤化するかについて確実に予測することは不可能である。したがって, 発疹の徴候が現れた場合, 発疹が modafinil によるものでないことが明らかでない限り, 通常は投与を中止すること。ただし, 投与を中止しても

生命を脅かす反応等に進行する場合がある。

- Modafinil の市販後報告で、血管浮腫が報告されている。患者は、血管浮腫やアナフィラキシーが疑われる徴候/症状(顔面、眼、唇、舌、喉頭の腫脹、嚥下困難や呼吸困難、嘔声など)を自覚した場合、直ちに modafinil 服用を中止し、医師の診察を受けること。
- 市販後報告では、多臓器過敏症反応(少なくとも 1 例の死亡報告を含む)が報告されており、modafinil による治療開始と強い時間的関連性が認められている。多臓器過敏症反応が疑われる場合は、modafinil の使用を中止すること。

医師は、modafinil の使用にあたり、添付文書を注意深く読むこと。添付文書には、上記以外の安全性情報も記載されている。また、患者に modafinil の患者向け情報パンフレットを渡して、服用前に読むよう指導すること。

---

©Modafinil [モダフィニル, ナルコレプシー治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

#### Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R09

##### 【 米 FDA 】

- **Mycophenolate mofetil [‘CellCept’]: 早期流産および先天異常のため薬剤胎児危険度分類を C から D に変更**

**Mycophenolate mofetil [ ‘ CellCept ’ ] : Important changes in the [ ‘ CellCept ’ ] (mycophenolate mofetil) prescribing information - Use of [ ‘ CellCept ’ ] is associated with increased pregnancy loss and congenital malformations/change from Pregnancy Category C to Pregnancy Category D**

**FDA MedWatch, Dear Healthcare Professional Letter**

通知日: 2007/10/29

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#CellCept2>

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/CellCept\\_dearhcproct07.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/CellCept_dearhcproct07.pdf)

##### ◆FDA MedWatch

Roche 社と FDA は、臓器移植後の拒絶反応に用いる免疫抑制剤 mycophenolate mofetil [‘CellCept’]の使用が、妊娠前期の流産のリスク増加、および先天異常(特に口唇口蓋裂を含む外耳と顔の異常、四肢遠位部、心臓、食道、腎臓の異常)のリスク増加と関連することについて、医療従事者に通知する。米国の National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR:妊娠中に [‘CellCept’]を服用した女性について、胎児の転帰をモニタリングする目的で設立された登録プロ

グラム)が公表した市販後データ, およびその他の妊娠中に mycophenolate mofetil の全身投与を受けた女性の市販後報告にもとづき, [‘CellCept’]の薬剤胎児危険度分類をC(胎児リスクの可能性を除外できない)から D(胎児リスクに確かなエビデンスがある)に変更した。これに伴い添付文書を改訂したが, 改訂項目には「枠組み警告, 警告(妊婦への投与および妊娠の回避), 使用上の注意(患者向け情報), 副作用(市販後報告)」が含まれている。

妊娠する可能性がある女性は, [‘CellCept’]による治療開始前 1 週間以内に, 血清または尿の妊娠反応が陰性であることを確認すること。また, [‘CellCept’]を服用し妊娠する可能性がある女性(思春期および閉経前後を含む)は, 避妊に関するカウンセリングを受け, 効果的な避妊法を用いること。医療従事者および患者は, [‘CellCept’]により経口避妊薬の血中濃度が下がり, 理論的には避妊効果が弱まる可能性があることに留意すること。

#### ◆医療従事者向けドクターレター(抜粋)

National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) は, 臓器移植を受けた女性患者 24 人が報告した mycophenolate mofetil を服用中の妊娠 33 件について, 前向きに追跡したデータを 2006 年 12 月に公表した。33 件の妊娠のうち 15 件(45%)は自然流産し, 18 件は生産児を出産した。生産児 18 人のうち 4 人(22%)には形態的先天異常が認められた。

妊娠中に mycophenolate mofetil の全身投与を受けた女性 77 人の市販後報告(1995~2007 年)では, 自然流産が 25 件, 生産児や胎児の先天異常が 14 件報告されている。この 14 件のうち, 6 件は耳の異常であった。これらの市販後報告は自発報告であるため, 特定の副作用の頻度を必ずしも推定できるとは限らない。似たような形態的先天異常は, 動物を用いた前臨床生殖毒性試験でも観察されている。

[‘CellCept’]開発中に, 同薬による先天異常の可能性を評価するため, 動物を用いた生殖毒性試験が実施された。その結果, 母体に毒性がみられない用量で, 胚吸収や胎子の先天異常の頻度が増加した。雌のラットおよびウサギには, 体表面積換算にもとづき, ヒト(腎臓または心臓移植患者)における推奨用量の 0.02~0.9 倍の mycophenolate mofetil が投与された。ラットの胎子には無眼球症, 無顎症, 水頭症を含む先天異常がみられ, ウサギの胎子には心臓転位, 異所性腎, 横隔膜ヘルニア, 臍ヘルニアを含む先天異常が認められた。

---

©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。

**Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R10**

**【 カナダ Health Canada 】**

- **Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: Bayer 社がカナダにおける販売を一時停止**

**Manufacturer temporarily suspends marketing of aprotinin[‘Trasylol’] in Canada**

**Advisories, Warnings and Recalls**

通知日: 2007/11/05

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007\\_157\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_157_e.html)

Aprotinin[‘Trasylol’]の臨床試験(BART試験)の予備解析で死亡リスクの増加が示唆されたため、Bayer社はHealth Canadaの要請を受け、予備解析のレビューが完了するまで同薬の販売を一時停止した。Bayer社はHealth Canadaと協力し、[‘Trasylol’]のベネフィットがリスクを明らかに上回ると医師が判断した症例に限り、同薬を供給する予定である。

[‘Trasylol’]は、心臓バイパス手術中の患者の出血を抑制し、輸血の必要を減らすため使用される。Health Canadaは、同薬の市販後安全性情報のレビューを続けており、安全性プロファイルの評価を精力的に行っている。レビューの対象には、上記の臨床試験のデータも含まれる。Health Canadaは、[‘Trasylol’]に関する情報および勧告について、今後も医療従事者および国民に通知していく予定である。過去に通知した医療従事者向け安全性情報としては下記のものがある\*<sup>1</sup>。

2007年3月27日:

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/trasylol\\_nth-aah\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/trasylol_nth-aah_e.pdf)

2006年2月28日:

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/trasylol\\_hpc-cps\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/trasylol_hpc-cps_e.pdf)

---

**参考情報**

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.08 (2007/04/19), Vol.4 No.05 (2007/03/19)

©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: 発売済 海外: 発売済

**Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R11**

**【カナダ Health Canada】**

- **Rosiglitazone 含有医薬品** [[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’]]: **心臓の安全性の懸念のため使用を制限**

**New restrictions on the use of rosiglitazone products due to cardiac safety concerns**  
[[‘Avandia’], [‘Avandamet’]and [‘Avandaryl’]]

**For Health Professionals**

通知日:2007/11/01

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/avandia\\_hpc-cps\\_5\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/avandia_hpc-cps_5_e.pdf)

(Web 掲載日:2007/11/06)

◆ **医療従事者向けドクターレター (抜粋)**

GlaxoSmithKline 社は、Health Canada と協議の上、rosiglitazone 含有医薬品の[‘Avandia’] (rosiglitazone), [‘Avandamet’] (rosiglitazone/metformin), [‘Avandaryl’] (rosiglitazone/glimepiride)による2型糖尿病の治療に対する新たな使用制限について通知する。

うっ血性心不全、心筋梗塞およびこれらに関連する有害事象報告、文献報告<sup>1-4)</sup>、その他の入手可能な情報を検討した結果、rosiglitazone 含有医薬品の製品モノグラフを改訂し、以下の使用制限を新たに追加する。

- Rosiglitazone[‘Avandia’]の2型糖尿病に対する単剤投与は、metformin の使用が忍容性に問題があるまたは禁忌の場合を除き、承認適応から除外した。
- Rosiglitazone とスルホニル尿素薬の併用投与は、metformin の使用が忍容性に問題があるまたは禁忌の場合を除き、承認適応から除外した。
- すべてのステージの心不全の患者(NYHA 心機能分類 I~IV を含む)に対して rosiglitazone 含有医薬品の投与を今後禁忌とする\*<sup>1</sup>。

さらに、下記の点に留意すること。

- Rosiglitazone は、インスリンとの併用を適応としていない。 Rosiglitazone とインスリンの併用は、心不全リスクの増加と関連がある。
- Rosiglitazone は、3 剤併用療法 (rosiglitazone/metformin/スルホニル尿素薬の併用など)を適応としていない。 3 剤併用によるうっ血性心不全、その他の体液貯留に関連する有害事象の増加が報告されている。

## ◇2 剤併用療法に関する注意点

単剤投与と食事療法/運動療法との組み合わせでは良好な血糖値管理が得られない場合、2 剤併用療法として rosiglitazone を以下の条件で使用できる。

- ・ 基本的に metformin と併用する。
- ・ Metformin が忍容性に問題があるまたは禁忌の場合は、スルホニル尿素薬と併用する。

Rosiglitazone は、他剤の単剤投与に追加することができるが、他剤の単剤投与を行っている患者の代替の単剤治療薬として用いるべきではない。

## 文 献

- 1) Singh, S., Loke, Y.K., & Furberg, C.D. Long-term Risk of Cardiovascular Events with Rosiglitazone: A Meta-analysis. *JAMA* (2007) 298:1189.
- 2) Nissen, S.E. & Wolski, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM* (2007) 356:2457.
- 3) Home, P.D., et al. & The RECORD Study Group. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An Interim Analysis. *NEJM* (2007) 357:28.
- 4) Kahn, S.E., et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy (The ADOPT Study). *NEJM* (2006) 355:2427.

---

## 参考情報

\*1:2007年6月のHealth Canadaの通知では、NYHA心機能分類がIIIまたはIVの患者に対しては投与禁忌としたが、IまたはIIの患者に対しては慎重投与としていた。〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.12(2007/06/14)〕

## ◇関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】、【米 FDA】、【EU EMEA】〔Vol.5 No.11 (2007/05/31)〕

【米 FDA】〔Vol.5 No.18 (2007/09/06)〕

【英 MHRA】、【EU EMEA】〔Vol.5 No.22 (2007/11/01)〕

◎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 型糖尿病治療薬〕

国内:申請準備中(2007/11/12 現在) 海外:発売済

## 【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.23 (11/15) R12

【 EU EMEA 】

- エリスロポエチン製剤: 癌患者の死亡率, 慢性腎疾患患者の死亡率および心血管事象についてレビューを終了

**Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease**

**Public Statement**

通知日: 2007/10/23

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>

(Web 掲載日: 2007/10/29)

EMEA は、エリスロポエチン製剤 (epoetin) の安全性についてレビューを終了した\*<sup>1</sup>。エリスロポエチン製剤は、慢性腎疾患の患者および化学療法を受けている非骨髄性悪性腫瘍の患者の貧血の治療に使用される。レビューを実施した理由は、最近行われた複数の臨床試験において、エリスロポエチン製剤による貧血の治療を受けた癌患者の死亡率増加が認められ、また、2 つの臨床試験およびメタアナリシスにおいて、高目標ヘモグロビン濃度の治療を受けた慢性腎疾患の患者の死亡率および心血管系事象の発現率の増加が示唆されたためである。

EMEA の医薬品委員会 (CHMP) および医薬品安全性監視作業部会 (PhVWP) は、入手可能なすべてのデータをレビューした結果、エリスロポエチン製剤の承認適応におけるベネフィットはリスクを上回っていると結論した。しかし、同時に製品情報の以下の項目を変更するよう勧告した。

- ・「4.1. 適応」: 「エリスロポエチン製剤は、症状が認められる場合に限り、貧血の治療に使用すること」を記載する。
- ・「4.2. 用量」: すべてのエリスロポエチン製剤の目標ヘモグロビン濃度を 10~12 g/dL の範囲に統一し、警告として「12 g/dL を超えないこと」と明記する。
- ・「4.4. 警告および使用上の注意」: 臨床試験で目標ヘモグロビン濃度を高く設定した場合、わずかではあるが原因不明の死亡率増加が認められること、また、貧血症状を改善し輸血を避けるのに必要なレベルを超えてヘモグロビン濃度を高く設定することの明確なベネフィットが示されていないことを説明に追加する。
- ・「5.1. 薬力学的特性」: 臨床試験で一般的な癌に伴う貧血症状のある患者にエリスロポエチン製剤を投与した場合、同剤を投与しなかった患者に比べ死亡率が有意に増加したとの新規情報を追加する。

医師は、エリスロポエチン製剤の使用にあたって、適応と用量に関する推奨事項について、各製剤の承認を受けた製品概要 (Summary of Product Characteristics) の記載に厳格に従うことが求められる。

#### ◇今後の方針

CHMP は、エリスロポエチン製剤の作用について科学的知見をさらに得る必要があると結論した。化学療法を受けている貧血患者の生存率に対する有害作用はないとする暫定的結論を確認するため、エリスロポエチン製剤の医薬品市販承認取得者(MAH)に対し、すべての患者レベルのデータを提供するよう要請した。また、腫瘍の種類や進行段階の違いによるエリスロポエチンの作用を評価する研究を行うことについても要請した。

CHMP は、今後もエリスロポエチン製剤に関する追加データの収集を続け、EU 域内で現在承認されている適応について安全性プロファイルのレビューを続ける予定である。

#### 文 献

1. Ajay K Singh et al. for the CHOIR Investigators. Correction of anaemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2058-98
2. Tilman B Drüeke et al. for the CREATE Investigators. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anaemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84
3. Phrommintikul A et al.: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-88

---

#### 参考情報

\*1: EMEA は以前、中央審査方式で承認されているすべてのエリスロポエチン製剤〔darbepoetin alfa[‘Aranesp/Nespo’], epoetin delta[‘Dynepo’], epoetin beta[‘NeoRecormon’]〕の安全性についてレビューを行うことを発表していた〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.10(07/05/17)〕。

#### ◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.06 (07/03/22)

【カナダ Health Canada】Vol.5 No.10 (07/05/17)

◎Darbepoetin Alfa〔ダルベポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Epoetin Beta〔エポエチン ベータ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Epoetin Delta〔エポエチン デルタ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

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(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 芦澤 一英