

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.08 (2008/04/17)

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

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

- Moxifloxacin[‘Avelox’]:重篤な副作用に関する重要な情報 .....2
- Alemtuzumab[‘MabCampath’]:B 細胞性慢性リンパ性白血病患者における fludarabine + rituximab 寛解導入療法後の alemtuzumab 投与に伴う感染症による死亡 6 例の報告 .....4
- Mycophenolate mofetil[‘CellCept’]:進行性多巣性白質脳症(PML)の報告 .....6

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

- Epoetin alfa[‘Epogen’]/[‘Procrit’], darbepoetin alfa[‘Aranesp’]:癌患者における死亡率上昇および腫瘍進行について添付文書を改訂 .....8
- Heparin sodium: Covidien 社が heparin 含有プレフィルドシリンジ製剤を自主回収 .....11
- Heparin sodium:有害事象報告に関する情報 .....12
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2007年6月) .....15

### 【カナダ Health Canada】

- Telbivudine[‘Sebivo’]:インターフェロンとの併用による末梢性ニューロパシーのリスク .....17

### 【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Heparin sodium: heparin 製品(低分子 heparin)に関する安全性情報 .....18

### 【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Articles Vol. 28 No. 1
  - エビデンス, リスクと患者 .....19

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 (2008/04/04 現在)

Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R01

【 英 MHRA 】

● Moxifloxacin[‘Avelox’]: 重篤な副作用に関する重要な情報

**Important information regarding serious adverse reactions and safety measures**

**Safety information for healthcare professionals sent in February 2008**

通知日: 2008/02

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON014103&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014103&RevisionSelectionMethod=Latest)

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON014108>

(Web 掲載日: 2008/03/03)

◆ Bayer 社からの医療従事者向けドクターレター

Bayer社は、MHRAなどEU規制当局との合意にもとづき、moxifloxacin[‘Avelox’]に関する重要な安全性情報を通知する。Moxifloxacinの使用に伴う有害反応の最近の評価結果にもとづき、以下の情報および勧告を行う。

- ・ Moxifloxacinによる治療には、生命を脅かす肝不全に至る可能性のある劇症肝炎のリスク、およびスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN) 等の生命を脅かす可能性のある水疱性の皮膚反応のリスクがある。
- ・ 肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスC) の患者およびトランスアミナーゼが基準値上限 (ULN) の5倍を超える患者については、臨床データが少ないため、moxifloxacinの使用は禁忌である。
- ・ 患者には、これらの副作用を示す早期の徴候および症状が現れた場合は、使用を中止し、担当医に連絡するよう指導すること。
- ・ 製品情報を改訂した。
- ・ 医療従事者に対し、moxifloxacinの使用に伴い副作用が疑われるどのような場合も報告するよう要望する。

◇ 背景

Moxifloxacinは肝機能障害を引き起こすことが知られており、また、SJSに関する記載を追加するために2002年に製品情報を改訂した。Moxifloxacinの使用に伴って報告された肝毒性、ならびにSJSおよびTEN等の水疱性の皮膚反応に関し、世界各国の死亡例を含む重篤症例のレビューが最近行われた。

#### ◇安全性に関する懸念

Moxifloxacinの使用に関連する可能性のある肝障害は、肝細胞障害型よりも、胆汁うっ滞型または混合型が多くみられた。使用開始から通常3～10日後に症状が発現した。遅発性の肝毒性の症例 (isolated cases)も確認されており、moxifloxacinによる治療の中止から通常5～30日後に発現した。8件の致死的な肝障害に関する報告は、moxifloxacinによる治療と関連する可能性があると考えられた。Moxifloxacinの再投与により副作用が再発現 (positive re-challenge)した症例があったことから、因果関係のさらなるエビデンスが得られた。しかし、重篤な肝障害が認められた患者の大半では、転帰として「改善」または「回復」が報告されている。

TENは、moxifloxacinと因果関係の可能性があると考えられた数症例において報告されており、うち2例は死亡例であった。これに加え、SJSの個別症例が計35例報告されており、うち3例は死亡例、7例は生命を脅かすと考えられた例であった。この10例の重度のSJS症例のうち、3例はTENに進行したと記載されていた。

Moxifloxacinの使用患者数が多いため、生命を脅かす肝障害およびTENの発現率はともに非常に低くなるが、これらの報告から明確な発現頻度を算出することはできない。

Bayer社は、このレビューの結果にもとづき、EU全域においてmoxifloxacinの製品情報を改訂した。

#### ◇医療従事者への勧告

Moxifloxacinは、肝機能障害 (Child-Pugh分類クラスC) の患者およびトランスアミナーゼ $>5 \times$  ULNの患者には禁忌であることに留意すること。

また、moxifloxacinの使用患者について、重度の肝障害、ならびにSJSまたはTEN等の水疱性の皮膚反応の早期の徴候および症状に十分注意すること。患者には、関連する徴候または症状 (黄疸を伴う無力症の急激な発症、暗色尿、出血傾向、肝性脳症など) が現れた場合は、直ちに使用を中止し、医師に連絡をとるよう指導すること。

Moxifloxacinを処方する場合、特に重症度の低い感染症の治療においては、抗菌薬の適切な使用に関する公式ガイダンスを参照すること。

---

©Moxifloxacin [モキシフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R02

【 英 MHRA 】

- Alemtuzumab [‘MabCampath’]: B 細胞性慢性リンパ性白血病患者における fludarabine + rituximab 寛解導入療法後の alemtuzumab 投与に伴う感染症による死亡 6 例の報告

**Important safety information: six infection-related deaths reported after treatment with [‘MabCampath’] (alemtuzumab) following fludarabine+ rituximab induction in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL)**

**Safety information for healthcare professionals sent in February 2008**

通知日: 2008/02/11

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON014104&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014104&RevisionSelectionMethod=Latest)

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON014108>

(Web 掲載日: 2008/03/03)

◆ Bayer Schering Pharma AG 社および Genzyme Europe BV 社からの医療従事者向けドクターレター

◇ 概要

Bayer Schering Pharma AG 社と Genzyme Europe BV 社は、治療歴のない症候性の B 細胞性慢性リンパ性白血病 (B-CLL) 患者に fludarabine + rituximab 併用療法を行った後、alemtuzumab による寛解後地固め療法を行った臨床試験 (CALGB10101) において、感染症による死亡が 6 例報告されたことを通知する。

Alemtuzumab [‘MabCampath’] は、fludarabine を用いた併用化学療法が適応とならない B 細胞性慢性リンパ性白血病患者の治療薬として承認されているが、fludarabine + rituximab 寛解導入療法後の地固め療法としては、臨床試験を除き使用すべきではない。

Fludarabine, rituximab, [‘MabCampath’] はいずれも免疫抑制作用をもつことが知られている。この臨床試験で発生した致死的な感染性合併症の原因としては、本試験に特有の要因の他に、十分な回復期間を置かずに (寛解導入療法と地固め療法との間隔が十分でない状態) これらの薬剤を順次投与したことにより、長期にわたる免疫抑制があった可能性が考えられる。

この「医療従事者向けドクターレター」の情報は、EMEA の CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use, 医薬品委員会) の承認を受けている。

◇ 安全性に関する詳細情報

5 例の致死的な感染症として、ウイルス性髄膜炎、リステリア髄膜炎、レジオネラ肺炎、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、ニューモシスティスジロヴェン肺炎 (PCP) が報告され、いずれの例でも患

者は寛解導入療法後に完全寛解(CR)していた。また、寛解導入療法後に部分寛解(PR)した1例では、致死的な EBV (Epstein-Barr Virus) 関連リンパ増殖性障害が報告された。Bayer Schering Pharma AG 社と Genzyme 社はその後、放射線非照射の血液製剤の投与を受けた患者において、輸血後移植片対宿主病 (TAGVHD) が原因と考えられる非感染性の死亡例が発生したという報告を受けた。

上記の死亡例については、3剤の投与 (fludarabine + rituximab 寛解導入療法と alemtuzumab による地固め療法) を受けた最初の患者 51 例に関する報告として、2007 年の米国血液学会 (ASH) 年次総会の要旨中<sup>A</sup>に発表されている。

CALGB10101 試験の寛解導入療法では、fludarabine については各クールの 1~5 日目に 25 mg/m<sup>2</sup> を静注、rituximab については第 1 クールの 1 日目に 50 mg/m<sup>2</sup>、3 日目に 325 mg/m<sup>2</sup>、5 日目に 375 mg/m<sup>2</sup> を静注、第 2~6 クールの 1 日目に 375 mg/m<sup>2</sup> を静注した。1 クールは 28 日間とし、最大 6 クールまで投与した。Fludarabine の最終投与から約 4 カ月後、安定病態にあるか治療が奏効した患者には、alemtuzumab による地固め療法 [1 週目は 1 日目に 3 mg、3 日目に 10 mg、5 日目に 30 mg と隔日で漸増して皮下投与し (米国血液学会の要旨より)<sup>B</sup>、その後 6 週間は 30 mg を週 3 回皮下投与] を行った。

完全寛解の患者で毒性が認められたため、臨床試験の内容を一部変更し、[‘MabCampath’] による地固め療法は部分寛解の患者に限定するとともに、感染やその他の毒性に関する慎重なモニタリングを行った。発表者らは、寛解導入療法後に完全寛解した患者には、[‘MabCampath’] による地固め療法を安全に実施することはできず、また、fludarabine + rituximab 寛解導入療法後に部分寛解した患者には、重篤な感染症への罹患および死亡の懸念があるため、臨床試験以外で [‘MabCampath’] による地固め療法を実施すべきではないと結論している。

慢性リンパ性白血病患者に対する [‘MabCampath’] による地固め療法については、活発な研究が行われている。また、CALGB10101 試験のデザインでは、このレジメンで用いられた各薬剤 (alemtuzumab を含む) の相対的な寄与を直接評価することはできなかった。Fludarabine, rituximab, [‘MabCampath’] はいずれも免疫抑制作用をもつことが知られている。この臨床試験で発生した感染性合併症の原因としては、十分な回復時間を置かずにこれらの薬剤を順次投与したことにより、長期にわたる免疫抑制があった可能性が考えられる。ただし、寛解導入療法のレジメンや薬剤の用量、投与スケジュールも感染性合併症のリスクに影響を及ぼすと考えられる。

ここで取り上げた米国血液学会の要旨に記載されているプロトコールでは、地固め療法として [‘MabCampath’] を使用しているが、この用法は現行の [‘MabCampath’] の EU 製品概要 (SPC) および添付文書では承認されていない。承認適応に従い、fludarabine 併用化学療法が適応とならない B 細胞性慢性リンパ性白血病患者に [‘MabCampath’] を使用する場合は、リスク/ベネフィットのプロファイルに変化はない。臨床試験以外では [‘MabCampath’] を地固め療法として使用すべきではない。

<sup>A</sup> CALGB10101 試験の要旨は次の米国血液学会のサイトを参照のこと。 <http://www.hematology.org/>

<sup>B</sup> このレターの原文では「1 週目は 1~3 日目に 30 mg まで漸増して皮下投与」とされている。

- 
- ◎Alemtuzumab〔アレムツズマブ, ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕  
海外: 発売済
  - ◎Fludarabine〔フルダラビン, 代謝拮抗薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
  - ◎Rituximab〔リツキシマブ, 抗 CD20 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済  
海外: 発売済

**Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R03**

**【 英 MHRA 】**

- **Mycophenolate mofetil [‘CellCept’]: 進行性多巣性白質脳症 (PML) の報告**

**Reports of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in mycophenolate mofetil [‘CellCept’] treated patients**

**Safety information for healthcare professionals sent in February 2008**

通知日: 2008/02/18

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON014106&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014106&RevisionSelectionMethod=Latest)

(Web 掲載日: 2008/03/03)

◆ **F. Hoffmann-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター**

F. Hoffmann-La Roche 社は, EMEA (European Medicines Agency) との合意を受け, mycophenolate mofetil [‘CellCept’] に関する新たな安全性情報を通知する。

- ・ [‘CellCept’] を使用した患者で, 進行性多巣性白質脳症 (PML: progressive multifocal leukoencephalopathy) の発症がまれに報告されている。これらの症例報告では, 交絡因子として特に基礎疾患の性質, 他の免疫抑制剤の併用, [‘CellCept’] 使用から PML 発症までの潜伏期間が認められた。しかしながら, 一部の症例で観察された時間的關係から, [‘CellCept’] が PML の発症に関与したことは否定できない。
- ・ [‘CellCept’] の製品概要 (SPC) を, 上記の新しい情報を追加するため改訂した。
- ・ 医師は, [‘CellCept’] を使用後に神経症状が報告された患者に対し, PML を発症していないか検討し, 临床上必要であれば, 診断や治療を行うことができる適切な専門医への紹介を考慮すること。また, PML を発症した患者に対し, 免疫抑制剤の総量を減らすことを検討すること。ただし, 臓器移植を受けた患者における免疫抑制の軽減は, 移植臓器の拒絶反応を起こすリスクを伴う。

進行性多巣性白質脳症 (PML) はまれにみられる中枢神経系の進行性脱髄性疾患であり、死亡または重篤な障害に至ることが多い。PML はポリオーマウイルスの JC ウイルスが再活性化することにより起こるが、JC ウイルスは世界中で成人の 70~90% に潜伏感染している。通常、JC ウイルスは潜伏したままであり、免疫不全状態の患者に限り PML が発症する。JC ウイルスの再活性化による PML の発症には T 細胞の異常が重要であるとの報告があるものの、潜伏感染している JC ウイルスを再活性化させる要因の解明は十分に進んでいない。PML を発症した患者では通常、中枢神経系の局所的な異常、および頭部 X 線 CT で mass effect を伴わない白質病変の所見が認められる。

PML は、臓器移植を受けて各種の免疫抑制剤を使用している患者において報告がある。臓器移植患者で報告された PML の全症例のうち 75% が亜急性に発症しており、最も頻繁に認められた徴候は不全片麻痺、無感情、錯乱であった。臓器移植患者が中枢神経系症状を呈した場合は、PML を発症していないか検討すること。

PML は臓器移植患者以外の免疫不全状態にある患者でも報告されており、これらには HIV 陽性患者、癌患者、全身性エリテマトーデス (SLE) 等の自己免疫疾患患者が含まれる。自己免疫疾患患者における PML の発症率は不明であるが、文献には多くの症例報告がある。Prednisone, azathioprine, cyclophosphamide 等の免疫抑制剤を使用している SLE 患者で、PML が報告されている。

#### ◇[‘CellCept’]と PML

EMA の CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use, 医薬品委員会) は、[‘CellCept’] による治療を受けた患者における PML の症例報告に関するデータのレビューを行った。

Mycophenolate mofetil [‘CellCept’] は販売開始後 10 年以上経過した免疫抑制剤であり、腎臓、心臓、肝臓移植を受けた成人、腎臓移植を受けた児童および青少年 (2~18 歳) の患者における急性移植拒絶反応の予防を適応とし、ciclosporin および副腎皮質ステロイド剤と併用して使用される。

[‘CellCept’] による治療を受けた腎臓、心臓、肺移植患者および SLE 患者において、PML がまれに報告されている。EU 域内では、SLE の治療に [‘CellCept’] を用いることは承認されていない。臓器移植患者の PML に関する症例報告では、患者はいずれも男性 (33~62 歳) であり、他の免疫抑制剤 (tacrolimus, basiliximab, prednisone, ciclosporin 等) を併用していた。SLE 患者における PML に関する症例報告は、いずれも女性 (40~53 歳) で SLE に長期間罹患しており、他の薬剤 (ciclosporin, cyclophosphamide, 副腎皮質ステロイド剤等) を併用していた。脳脊髄液や脳の生検組織中に JC ウイルスが検出され、PML と確定診断された。報告症例の転帰は、回復から症状改善、死亡までさまざまであった。

[‘CellCept’] を使用後に神経症状が報告された患者に対し、PML を発症していないか検討するとともに、診断や治療を行うことができる適切な専門医への紹介を考慮すること。また、PML を発症した患者に対し、免疫抑制剤の総量を減らすことを検討すること。ただし、臓器移植を受けた患

者における免疫抑制の軽減は、移植臓器の拒絶反応を起こすリスクを伴う。しかし、免疫抑制剤の減量以外に、PML を確実に予防したり、PML を発症した患者を適切に治療する介入法はない。

◎Mycophenolate Mofetil [ミコフェノール酸モフェチル, Mycophenolic Acid (INN), プリン拮抗薬, 免疫抑制剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Mycophenolate Mofetil は体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。

**Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R04**

**【 米 FDA 】**

• Epoetin alfa [‘Epogen’]/[‘Procrit’], darbepoetin alfa [‘Aranesp’]: 癌患者における死亡率上昇および腫瘍進行について添付文書を改訂

**Additional trials showing increased mortality and/or tumor progression with [‘Epogen’]/[‘Procrit’] and [‘Aranesp’]**

**FDA MedWatch**

通知日: 2008/03/07

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/epo\\_DHCP\\_03102008.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/epo_DHCP_03102008.pdf)

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#ESA>

(Web 掲載日: 2008/03/12)

◆Amgen 社および Ortho Biotech 社からの医療従事者向けドクターレター

Amgen社およびOrtho Biotech社は2007年11月8日、赤血球造血刺激剤(ESA)投与を受けた癌患者において死亡率上昇および腫瘍進行が示された6つの臨床試験の結果を記載するため、epoetin alfa [‘Epogen’]/[‘Procrit’]およびdarbepoetin alfa [‘Aranesp’]の添付文書を改訂した\*<sup>1</sup>。本レターは医療従事者に対し、添付文書を再度改訂し、さらに2つの臨床試験の結果を追加した(下記の表を参照)ことを注意喚起するものである。

上記の臨床試験の結果にもとづき、[‘Epogen’]/[‘Procrit’]および[‘Aranesp’]の添付文書の「枠組み警告」を下記の通り改訂<sup>A</sup>した。

癌:

- 乳癌, 非小細胞肺癌, 頭頸部癌, 悪性リンパ腫, 子宮頸癌の患者に対し, 目標ヘモグロビン濃度を12 g/dL以上としてESAを投与した臨床試験で, 全生存期間の短縮および腫瘍進行が認められた。

A: 今回の改訂で, 「進行乳癌」が「乳癌」に改められ, 「子宮頸癌」が追加された。

また、添付文書の「警告:死亡率上昇, 腫瘍進行」の項の表を下記の通り改訂<sup>B</sup>した。

試験, 腫瘍 (n:患者数)	目標ヘモグロビン 濃度	達成ヘモグロビン 濃度 (中央値, 25%値, 75%値)	一次評価項目	ESA 投与群の 有害転帰 <sup>C</sup>
<b>化学療法</b>				
試験 1, 転移性乳癌 (n=939)	12~14 g/dL	12.9 g/dL 12.2, 13.3 g/dL	12 カ月時の全生存	12 カ月時の生存率の 低下
試験 2, 悪性リンパ腫 (n=344)	13~15 g/dL(男) 13~14 g/dL(女)	11.0 g/dL 9.8, 12.1 g/dL	ヘモグロビン濃度が 規定値以上に上昇 した患者比率	全生存率の低下
試験 3, 早期乳癌 (n=733)	12.5~13 g/dL	13.1 g/dL 12.5, 13.7 g/dL	無再発 (relapse-free) 生存 および全生存	3 年時の無再発生存率 および全生存率の 低下
試験 4, 子宮頸癌 (n=114)	12~14 g/dL	12.7 g/dL 12.1, 13.3 g/dL	無進行生存, 全生 存および局所制御	3 年時の無進行生存 率, 全生存率および局 所制御率の低下
<b>放射線療法のみ</b>				
試験 5, 頭頸部癌 (n=351)	≥15 g/dL(男) ≥14 g/dL(女)	未公表	局所進行がない 生存	5 年時の局所進行が ない生存期間の短縮 全生存期間の短縮
試験 6, 頭頸部癌 (n=522)	14~15.5 g/dL	未公表	局所制御	局所制御期間の短縮
<b>化学療法および放射線療法を実施せず</b>				
試験 7, 非小細胞肺 癌 (n=70)	12~14 g/dL	未公表	QOL(生活の質)	全生存期間の短縮
試験 8, 非骨髄性悪 性腫瘍 (n=989)	12~13 g/dL	10.6 g/dL 9.4, 11.8 g/dL	赤血球輸血	全生存期間の短縮

B: 今回の改訂で, 試験3および4が追加された。

C: 改訂された添付文書に記載の各試験に関する情報を参考にした。

今回の添付文書の改訂は, 表中の試験3(PREPARE試験)の中間解析, および試験4(GOG 191試験)の追跡調査結果にもとづいて行われた。

試験3(PREPARE試験)は現在も進行中であり, データ収集および追跡調査が継続して行われている。添付文書の「警告:死亡率上昇, 腫瘍進行」の項に, 本試験について記載した下記の文を追加した。

試験3(PREPARE試験)は乳癌患者733人を対象とした無作為化対照試験であり, 術前化学療法に起因する貧血の予防のため[‘Aranesp’]を投与した。追跡調査期間の中央値が約3年の時点で行われた中間解析では, [‘Aranesp’]投与群の方が対照群よりも生存率[86%対90%, ハザード比(HR)1.42, 95%CI[0.93~2.18]]および無再発(relapse-free)生存率[72%対78%, HR 1.33, [0.99~1.79]]が低かった。

試験4(GOG 191試験)<sup>1)</sup>は, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development社の要請によりGynecologic Oncology Group(GOG)が行った試験計画外の安全性データのレビュー結果を受けて, 2003年末に中止された。添付文書の「警告:死亡率上昇, 腫瘍進行」の項に, 本試

験について記載した下記の文を追加した。

試験4(GOG 191試験)は無作為化対照試験で、化学療法および放射線療法を受けている子宮頸癌患者114人(計画では460人)が登録された。患者は、epoetin alfa投与群(目標ヘモグロビン濃度:12~14 g/dL)、または輸血群(必要に応じ輸血、対照群)に無作為に割り付けられた。本試験は、epoetin alfa投与群において対照群よりも血栓塞栓症の発現率が高かったため(19%対9%)中止された。Epoetin alfa投与群は、対照群に比べて局所再発率(21%対20%)および遠隔再発率(12%対7%)が高かった。また、epoetin alfa投与群は対照群よりも、3年時の無進行生存率[59%対62%, HR 1.06, [0.58~1.91]], および3年時の全生存率[61%対71%, HR 1.28, [0.68~2.42]]が低かった。

## 文献

- 1) Thomas G, Ali S, Hoebbers F, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 120 g/dL with erythropoietin vs above 100 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007.

---

## 参考情報

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.24 (2007/11/29)【米 FDA】

## ◇その他の関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.03 (2008/02/07)【米 FDA】

◎Epoetin Alfa〔エポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕

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(赤血球造血刺激剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

**Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R05**

**【 米 FDA 】**

- **Heparin sodium: Covidien 社が heparin 含有プレフィルドシリンジ製剤を自主回収**

**Covidien initiates voluntary recall of pre-filled syringes containing heparin**

**FDA MedWatch**

通知日: 2008/03/28

[http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/covidien03\\_08.html](http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/covidien03_08.html)

(Web 掲載日: 2008/04/02)

Covidien 社(旧 Tyco Healthcare 社)は最近, 原薬供給元の SPL (Scientific Protein Laboratories LLC) 社から, 全米規模で heparin sodium USP 原薬を回収するとの通知を受けた。Covidien 社による自主回収は, 同社が米国で製造販売した以下の 32 ロットである。

製 品	ロット番号
REF # 8881580121 Monoject PreFill™ 10U/mL Heparin Lock Flush Syringe, 10mL	7082274, 7113214
REF # 8881580123 Monoject PreFill™ 10U/mL Heparin Lock Flush Syringe, 3mL	7051524, 7113214
REF # 8881580125 Monoject PreFill™ 10U/mL Heparin Lock Flush Syringe 5mL	7051524, 7082274, 7113164, 7113174
REF # 8881580300 Monoject PreFill™ 10U/mL Heparin Lock Flush Syringe 2.5mL in 3mL syringe	7051444
REF # 8881581125 Monoject PreFill™ 10U/mL Heparin Lock Flush Syringe 5mL, with BLUNTIP plastic cannula	708227
REF # 8881590121 Monoject PreFill™ 100U/mL Heparin Lock Flush Syringe 10mL	7113064
REF # 8881590123 Monoject PreFill™ 100U/mL Heparin Lock Flush Syringe 3mL	7041194, 7072154, 7113034, 8010194
REF # 8881590125 Monoject PreFill™ 100U/mL Heparin Lock Flush Syringe 5mL	7041194, 7102804, 7041204, 7113034, 7051534, 7113044, 7051544, 7113054, 7051554, 7113104, 7071924, 7113114, 7072034, 7113154, 7072044, 8010064, 7072054, 8010114, 7072064, 8010134, 7072154, 8010174, 7082284
REF # 8881591125 Monoject PreFill™ 100U/mL Heparin Lock Flush Syringe 5mL, with BLUNTIP plastic cannula	7082284

Covidien 社は 2008 年 3 月 28 日, 予防的処置として上記ロットの回収を開始した。この製品回収は, Covidien 社が供給を受けた heparin Sodium USP 原薬の 2 ロットに, heparin 様の汚染物質が混在していたとの通知を受けて開始した。

現在までに, Covidien 社は, この問題に関連するいかなる有害事象報告も受け取っていない。

Covidien 社の製品数は非常に少ないが、同社は本件について FDA の指示に従うことを確約している。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.06 (2008/03/19), Vol.6 No.07 (2008/04/03)

◎Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R06

【 米 FDA 】

• Heparin sodium: 有害事象報告に関する情報

Information on adverse event reports and heparin

通知日: 2008/04/08

[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/adverse\\_events.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/adverse_events.htm)

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#AE>

- 下記の表 1 は、過去 15 カ月間(2007 年 1 月 1 日～2008 年 3 月 31 日)に発生して FDA に報告された、heparin 投与後の死亡者数を示している。
  - 左から 1 列目は、報告中の医学的事象発生月を示している。この医学的事象発生月は死亡日とは異なる場合がある。
  - 2 列目は、heparin 投与後の死亡者数(死亡の原因は問わない)を示している。
  - 3 列目は、アレルギーや低血圧の症状が 1 つ以上認められた死亡報告の数を示している。これらの報告が一連の heparin 回収のきっかけとなった。
  - FDA への死亡報告は、2007 年 1 月 1 日以降 103 件あり、うち 91 件(表 1 に記載なし)は 2008 年 1 月 1 日以降の報告である。
  - アレルギーや低血圧の症状が 1 つ以上認められた死亡報告 62 件のうち、56 件(表 1 に記載なし)は 2008 年 1 月 1 日以降の報告である。
  - アレルギー症状や低血圧が認められた報告は、死因がアレルギー症状や低血圧であったことを必ずしも示していない。
  - FDA が受けた死亡報告のうち 41 件にはアレルギーや低血圧の記載がない。これらの患者の死因はさまざまであった。

表 1: FDA に報告された heparin 投与患者の死亡数(2007 年 1 月 1 日～2008 年 3 月 31 日)

医学的事象発生月	死亡報告数*	アレルギー/低血圧の症状が 1 つ以上認められた死亡報告の数
2007 年 1 月	3	1
2007 年 2 月	1	1
2007 年 3 月	4	2
2007 年 4 月	2	2
2007 年 5 月	1	0
2007 年 6 月	3	1
2007 年 7 月	4	2
2007 年 8 月	1	1
2007 年 9 月	1	1
2007 年 10 月	6	2
2007 年 11 月	9	8
2007 年 12 月	20	12
2008 年 1 月	24	16
2008 年 2 月	20	11
2008 年 3 月	0	0
日付不明	4	2
計	103	62

\*本表の報告は全医薬品製造業者の heparin 製品を対象としている。

- ・ 比較のため、FDA は、2006 年に受けた原因を問わない死亡の報告(表 2)のうち、heparin が被疑薬 (potentially suspect drug)として記載されている報告のレビューを行った。
  - 2006 年 1 月 1 日～12 月 31 日に計 55 件の死亡報告を受けており、これは 1 カ月あたり平均 4～5 件である。
  - この 55 件の死亡報告には、さまざまな基礎疾患等 (underlying medical conditions)の報告が含まれていた。
  - この死亡報告中 3 件に、医学的事象としてアレルギー反応や低血圧の記載があり、この有害事象は 2008 年の heparin 回収のきっかけとなった症例と類似していた。

表 2: FDA に報告された heparin 使用患者の死亡数(2006 年 1 月 1 日～2006 年 12 月 31 日)

医学的事象発生年	死亡報告数*	アレルギー/低血圧の症状が 1 つ以上認められた死亡報告の数
2006 年	55	3

\*本表の報告は全医薬品製造業者の heparin 製品を対象としている。

- FDA は, heparin の投与後に生じた有害事象の報告を引き続き受けている。
  - FDA は, これらの有害事象報告を以前に受けた報告と併せて分析する予定である。
  - FDA は, 定期的にウェブサイト上のデータを更新する予定である。
  
- 患者, 消費者, 医師, 看護師, 薬剤師等は, 有害事象を MedWatch program を通して FDA に直接か, あるいは医薬品製造業者に報告することができる。
  - FDA は 1 年あたり約 400,000 件の有害事象報告を受けている。
  - これらの大半 (90% 以上) は医薬品製造業者からの報告である。
  
- 国民は, 有害事象が生じた際, 事象発現からの時間に関わらず, FDA または医薬品製造業者に報告することができる。
  - 事象発現から数カ月以上経過後に, FDA や医薬品製造業者に報告がなされた例もある。
  - ある有害事象に対してメディアに大きく取り上げられた後, 同様の有害事象の報告数が増加することが多い。
  
- 有害事象が報告されたことは, 特定の薬剤がその医学的事象または死亡の原因となったことを必ずしも意味しない。
  - 薬剤と医学的事象との間の因果関係の有無について, これらの報告を分析しなければならない。
  - 薬剤と医学的事象または死亡との間の因果関係については, 個別症例のみで判断できないことが多い。
  - 多くの患者では, 薬剤起因ではなく, 他の重篤な疾患が有害事象の原因となった可能性がある。

---

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.06 (2008/03/19), Vol.6 No.07 (2008/04/03)

©Heparin Sodium [ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R07

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2007 年 6 月)

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—June 2007

FDA MedWatch

通知日: 2007/08/21

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/jun07\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/jun07_quickview.htm)

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報  
の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂された  
項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、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
Tracleer (bosentan) Film-Coated Tablets	○				○	
Desogen (desogestrel and ethinyl estradiol) Tablets		○	○	○	○	PPI
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets and Oral Suspension		○			○	PPI
Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules Prevacid (lansoprazole) for Delayed-Release Oral Suspension Prevacid SoluTab (lansoprazole) Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets		○	○	○	○	PPI
Bactrim (sulfamethoxale and trimethoprim DS [double strength] Tablets and Tablets, USP)			○	○		
Betoptic S (betaxolol hydrochloride ophthalmic suspension) 0.25% as base, Sterile Topical Ophthalmic Drops			○	○	○	
Cipro I.V. (ciprofloxacin)			○	○	○	
Cipro (ciprofloxacin hydrochloride) Tablets Cipro (ciprofloxacin) Oral Suspension			○	○	○	PPI
Cipro XR (ciprofloxacin extended-release tablets)			○	○	○	PPI
Copegus (ribavirin, USP) Tablets			○		○	MG
Duricef (cefadroxil monohydrate, USP) Powder, for Suspension Duricef (cefadroxil monohydrate, USP) Tablets and Capsules			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Floxin (ofloxacin tablets) Tablets			○	○	○	PPI
Lescol (fluvastatin sodium) Capsules Lescol XL (fluvastatin sodium) Extended-Release Tablets			○			
Levaquin (levofloxacin) Tablets and Oral Solution Levaquin (levofloxacin) Injection Levaquin (levofloxacin in 5% dextrose) Injection			○	○	○	PPI
Lyrica (pregabalin) Capsules			○	○	○	PPI
Macrobid Capsules (nitrofurantoin monohydrate/macrocrystals)			○	○		
Pegasys (peginterferon alfa-2a)			○		○	MG
Pulmicort Respules (budesonide inhalation suspension)			○	○	○	
Timolol GFS (timolol maleate ophthalmic gel forming solution), Sterile Topical Ophthalmic Drops			○	○	○	
Vantin (cefepodoxime proxetil) Tablets and Oral Suspension			○	○		
Adderall (mixed salts of a single-entity amphetamine product) Tablets				○		MG
Cardene I.V. (nicardipine hydrochloride)				○		
Cystagon (cysteamine bitartrate) Capsules				○	○	PPI
Kaletra (lopinavir/ritonavir) Tablets and Oral Solution				○		
Methylin Chewable Tablets (methylphenidate HCl chewable tablets)				○		MG
Methylin Oral Solution (methylphenidate HCl oral solution)				○		MG
Omacor (omega-3-acid ethyl esters) Capsules				○	○	
Pentasa (mesalamine) Controlled-Release Capsules				○	○	
Pulmicort Flexhaler (budesonide inhalation powder) for Oral Inhalation Only				○		
Tiazac (diltiazem hydrochloride) Extended-Release Capsules				○		
Omnicef (cefdinir) Capsules Omnicef (cefdinir) for Oral Suspension					○	
Plaquenil (hydroxychloroquine sulfate, USP)					○	
Remicade (infliximab) for I.V. Injection					○	
RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent)					○	
Ansaid (flurbiprofen tablets, USP)						MG
Celebrex (celecoxib) Capsules						MG
Combunox (oxycodone HCl and ibuprofen) Tablets						MG

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Daypro (oxaprozin caplets)						MG

**Vol.6(2008) No.08(04/17) R08**

**【カナダ Health Canada】**

- **Telbivudine[‘Sebivo’]**: インターフェロンとの併用による末梢性ニューロパシーのリスク

**Risk of peripheral neuropathy in patients treated with telbivudine[‘Sebivo’] in combination with interferon**

**For the Public**

通知日: 2008/03/12

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2008/sebivo\\_pc-cp\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2008/sebivo_pc-cp_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/sebivo\\_pc-cp\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/sebivo_pc-cp_e.pdf)

Telbivudine[‘Sebivo’]は、成人の B 型慢性肝炎の治療に用いられる抗ウイルス薬である。Novartis Pharmaceuticals Canada 社は Health Canada と協議の上、[‘Sebivo’]とインターフェロン製剤との併用に関する新たな安全性情報を通知する。

- [‘Sebivo’]とインターフェロン製剤\*との併用は、末梢性ニューロパシー(脱力、しびれ感、ピリピリ感、腕や脚の灼熱感)のリスクを増加させる可能性がある。
- [‘Sebivo’]は Health Canada により単剤使用(単独療法)で承認されており、インターフェロン製剤との併用は承認されていない。

\*: インターフェロン製剤には、未修飾またはペグ化したインターフェロン  $\alpha$  [[‘Pegasys’], [‘Pegatron’], [‘Intron A’], [‘Unitron Peg’], [‘Rebetron’], [‘Roferon A’], [‘Infergen’]], およびインターフェロン  $\beta$  [[‘Rebif’], [‘Betaseron’], [‘Avonex’]]がある。

[‘Sebivo’]とインターフェロン製剤[‘Pegasys’](ペグインターフェロン  $\alpha$ -2a)の併用に関する小規模の臨床試験<sup>A</sup>で、重篤な末梢性ニューロパシーが患者 48 人中 5 人(10%)に発現し、活動不能/動作不能(disabling)となった例もあった。通常、治療開始から約 3 カ月後に末梢性ニューロパシーが発現した。治療中止により末梢性ニューロパシーに回復がみられるかは不明である。また、[‘Sebivo’]を[‘Pegasys’]以外のインターフェロン製剤と併用した場合における末梢性ニューロパシー発現の有無についても不明である。

[‘Sebivo’]とインターフェロン製剤の併用は末梢性ニューロパシー発現のリスクを増加させる可

<sup>A</sup> 本記事中の臨床試験の詳細は、医療従事者向けドクターレター(下記 URL)を参照のこと。  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/sebivo\\_hpc-cps\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/sebivo_hpc-cps_e.pdf)

能性があるため、現在この 2 剤を併用している患者は医師にその旨を知らせること。B 型肝炎を悪化させるリスクがあるため、医師への相談なしに[‘Sebivo’]による治療を中止あるいは変更しないこと。

臨床試験で、telbivudine 単独の使用患者 2,000 人中 5 人(0.3%)に末梢性ニューロパシーの発現が報告されている。末梢性ニューロパシーは[‘Pegasys’]の主要な有害反応である[臨床試験で患者 100 人中平均 1~5 人(1~5%)と報告されている]。Telbivudine と[‘Pegasys’]の併用患者では、それぞれの薬剤の単独使用患者と比較して、末梢性ニューロパシーのリスクが増加する。

---

#### ◇関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.06 (2008/03/19)【EU EMEA】

◎Telbivudine [B 型肝炎治療薬] 海外: 発売済

◎Peginterferon Alfa-2a [ペグインターフェロン アルファ-2a, 長時間作用持続型の IFN 製剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

#### Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R09

#### 【 豪 TGA 】

#### ● Heparin sodium: heparin 製品 (低分子 heparin) に関する安全性情報

#### Urgent safety advisory on use of heparin products

通知日: 2008/04/07

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/medicines/heparin.htm>

(抜粋)

TGA (Therapeutic Goods Administration) は、低分子 heparin (分画により低分子化した heparin) の製品検査を行っている。これまでに Pfizer 社の製品検査を終了し、過硫酸化コンドロイチン (over-sulphated chondroitin) が含まれていないことを確認した。現在は Sanofi-Aventis 社の製品検査を実施中である。

また、TGA の heparin 製品検査プログラムにより、一部の heparin sodium 製剤に dermatan が含まれていることが明らかになった。Dermatan は、heparin や heparin sulphate と同様に glycosaminoglycans として知られるグループに属する。Dermatan は天然に存在する物質であり、ほぼすべての哺乳類の皮膚および結合組織中に存在する。この物質は長年にわたり、オーストラリア内外の一部の heparin 製剤中に存在が確認されている。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.06 (2008/03/19), Vol.6 No.07 (2008/04/03)

◎Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.08 (04/17) R10

【NZ MEDSAFE】

●エビデンス, リスクと患者

**Evidence, Risk and the Patient**

**Prescriber Update Articles Vol. 28 No. 1**

通知日: 2007/10/29

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/EvidenceRisk.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_Nov07.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Nov07.pdf)

[以下の記事はニュージーランドの MEDSAFE が Paul Neeskens 氏の論文 (*Australian Prescriber*; 2007; 30: 47-50) を, 許可を受けて転載したのから抜粋した。]

◆要旨

医薬品は, 死亡等の臨床上のエンドポイント(評価項目)よりも, 血圧やコレステロール値等の代替エンドポイントへの影響により評価されることが多い。これによりリスク因子が治療され, 将来起こりうるイベントが予防できる。臨床試験の患者と同じベネフィットを得るために, 患者は自発的に医薬品を長期間使用する必要がある。しかし, 一般診療の患者は, 臨床試験の患者とは状況が異なることが多い。したがって, 医薬品を処方してリスク因子を治療するだけでなく, 患者の全体像を把握して治療することが重要である。医薬品の処方を決定する際は, 治療による絶対的なベネフィットについて患者と話し合う必要がある。

◆はじめに

リスク因子を治療するために医薬品を処方することは, ほとんどの開業医にとっての日常業務である。リスク因子の薬物療法の根拠となるものは, その薬物療法の有効性の検証として広く認められている臨床試験から得られたエビデンスである。同じリスク因子を有する多くの患者を治療して, 1 人の患者の有害アウトカムが予防できる。ただし, 治療には患者の全体像の把握が不可欠であり, 患者のリスク因子に注目するだけでなく, 患者の個々の状況についても検討しなければならない。

エビデンスにもとづく医療 (EBM) とは, 現時点での最良のエビデンスを誠実, 明確, 賢明に活用して患者の個々の治療法を決定することである<sup>1)</sup>。EBM の理念を実践するには, 臨床試験で得ら

れたエビデンスが何を意味するかを正しく評価しなければならない。

#### ◆エビデンス評価の科学的側面

疾患の解剖学的・病態生理学的メカニズムを解明することは重要であるが、これらは治療の妥当性の根拠となるエビデンスではない。医学は基本的に観察科学であり、臨床試験は治療の介入を行う場合と行わない場合における病状の有意な差を判断することを目標としている。ある程度の統計学の基礎的理解は必要であり、特にリスク因子への介入を評価する際には統計学が必要となる。

#### ◇有意性

$p$  値が 0.05 未満の場合、その結果は統計的に有意である。この任意に選ばれた 0.05 という値は、観察結果が偶然から生じた確率が 5% であることを意味する。 $p$  値は観察結果の信頼性の尺度であるが、効果の大きさを定量化したものではない。

「有意」という言葉は、一貫性なく使われることが多い。臨床試験の結果が統計的に有意であることが、臨床的に意義が高いと誤って解釈されることが時々ある。

#### ◇リスク減少の報告

臨床試験では、治療の介入を行う場合と行わない場合におけるアウトカムの発生率を検討している。絶対リスク減少 (ARR: Absolute Risk Reduction) とは、ある期間における介入群と対照群のアウトカムの差である。

一方、相対リスク減少 (RRR: Relative Risk Reduction) とは、ベースラインの発生率に対する絶対リスク減少の比のことである。相対リスク減少は強い印象を受けることが多いが、実際には小さな差を示しているに過ぎない可能性がある。例えば、ある事象の発生率が介入群で 0.1%、対照群で 0.2% の場合、相対リスク減少は 50% であるが、絶対リスク減少はわずか 0.1% しかない。

用いられているリスクの変化が相対リスクであるか絶対リスクであるか、常に把握する必要がある。治療のベネフィットは相対リスクで示されることが多いが、有害性や有害作用は通常は絶対リスクで示される (表 1)。

#### ◇治療必要例数 (NNT), 障害発生必要例数 (NNH)

治療必要例数 (NNT: Number Needed to Treat) とは、一定期間に 1 人の臨床上的アウトカムを予防するために必要となる、治療を受ける患者の人数である。NNT は絶対リスク減少の逆数 ( $1/ARR$ ) である。例えば、5 年後の ARR が 2% とすると、NNT は 50 ( $1/0.02$ ) である。1 人の臨床上的アウトカムを予防するためには、50 人に 5 年間の治療が必要であり、49 人のアウトカムには変化が起こらないことを意味する。また、49 人のうち何人かは、治療の有害作用による被害を受けると考えられる。

障害発生必要例数 (NNH: Number Needed to Harm) は、あまり公表されていない数値である。これは、基本的に有害作用の絶対発生率の逆数である。10 年間の静脈血栓塞栓症の発生率が、ホルモン補充療法を受けている女性で 4%、同療法を受けていない女性で 2% とすると、同療法に

表 1: 絶対リスクと相対リスク

対照群の 事象発生率	介入群の 事象発生率	相対リスク減少 (RRR)	絶対リスク減少 (ARR)	治療必要例数 (NNT)	p 値*
20%	10%	50%	10%	10	<0.05
4%	2%	50%	2%	50	<0.05
0.2%	0.1%	50%	0.1%	1000	<0.05

\* p 値は観察結果の信頼性の尺度であるが、効果の大きさを定量化したものではない。標本数が大きい場合、影響がわずかであっても p 値は小さくなる。

よる静脈血栓塞栓症の絶対障害発生率は2%であり、NNTは50である。このことは、ホルモン補充療法を受けている女性50人のうち1人で、治療を原因とする静脈血栓塞栓症の発症が予想されることを意味する<sup>2)</sup>。

#### ◇アウトカム

臨床試験のエンドポイントはさまざまであり、アウトカムを評価する指標をよく理解しておく必要がある。死亡、障害、罹患は臨床上的のエンドポイントであるのに対し、血圧、コレステロール、骨密度等のその他の項目は代替または中間指標である。代替エンドポイントは、臨床的なベネフィットの指標となる可能性があるが、そのためには代替エンドポイントが臨床上的アウトカムの原因となることを示すエビデンスが必要である。結局、すべての介入は患者の健康状態の改善、すなわち臨床上的のエンドポイントにより正当と認められるものでなければならない。

#### ◆患者へのリスクの伝達

医師は患者に対し、提案した治療法のベネフィットとリスクについて、よく理解できるように説明すべきである。一生涯続く可能性がある薬物療法の場合はなおさらである。相対リスク減少は、実際には治療法のメリットを定量化していない。

疾患の自然発生率や絶対リスクのデータを用いることで、患者は、疾患に対する自らの姿勢、選択、期待、他の疾患との関係において、治療法のメリットをより適切に評価できるようになる。多くの医薬品で、絶対リスクのアウトカムのデータや NNT が文献に報告されている。

以下に、予防的薬物療法採用の意思決定に絶対リスクのアウトカムのデータを活用する例を2つ示す。

#### ◇高コレステロール血症の60歳の女性患者

公開されているニュージーランド心血管系リスク計算表 (New Zealand cardiovascular risk calculator)<sup>3)</sup> を用いて、絶対リスクが簡単に計算できる。血圧が 130/80、総コレステロール値が 7.5 mmol/L、HDL コレステロール値が 1.1 mmol/L の非喫煙、非糖尿病の女性患者では、5年間に心血管系事象を起こすリスクは7%である。スタチン系薬剤により、心血管系リスクが約3分の1減少することについては、広く認められている。したがって、同薬剤の治療により、5年間の心血管

系リスクは約 5%となる。

ある治療法のメリットについて、治療に伴う労力や副作用の可能性と比較検討する際は、絶対リスク減少について考慮するとよい。高コレステロール血症患者 100 人において、5 年間に心血管系有害事象を起こす患者数は、治療をまったく受けない場合は約 7 人であるのに対し、スタチン系薬剤による治療を受ける場合は約 5 人に減少すると考えられる。

#### ◇ 2 型糖尿病治療のため metformin を服用している過体重の患者

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study: 英国糖尿病前向き研究) では、標準療法 (空腹時血糖値が 15 mmol/L 未満で、高血糖の症状がみられない) と積極的療法 (空腹時血糖値が 6 mmol/L 未満) で、10 年間の糖尿病に起因するエンドポイントに差が認められた<sup>4)</sup>。標準療法では患者の 31% に大血管合併症、9.2% に細小血管合併症が起きたのに対し、metformin を含む積極的療法ではそれぞれ 23%、6.7% であった<sup>5)</sup>。処方者と患者は、低血糖症に対する積極的療法のマイナス面、下痢などの metformin の副作用、空腹時血糖値 6 mmol/L 未満の達成に必要な患者の努力について話し合うべきである。

#### 文 献

- 1) Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't [editorial]. *BMJ* 1996;312:71-2.
- 2) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- 3) The New Zealand cardiovascular risk calculator: assessing cardiovascular risk and treatment benefit.
- 4) UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- 5) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting -enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.

#### 【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 芦澤 一英