

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.20 (2008/10/02)

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>

### I. 各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.2, No.1, 2008
  - 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン: 癌患者の貧血治療に関する新たな助言 .....2
  - 多発性骨髄腫治療薬 lenalidomide[‘Revlimid’], thalidomide[‘Thalidomide Pharmion’]: 薬剤背景と妊娠回避プログラム .....5

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

- Epoetin alfa[‘Epogen’]/[‘Procrit’], darbepoetin alfa[‘Aranesp’]: 癌患者の安全性に関する添付文書改訂, および患者向けの Medication Guide と Patient Instruction for Use の新規作成 8
- 有害事象報告システム(AERS) .....11
- AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について .....12
- 2008 年 1～3 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報 .....14
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2008 年 6 月) .....16

#### 【カナダ Health Canada】

- Nelfinavir mesylate[‘Viracept’]: 妊婦を除く HIV 感染者への使用再開を決定 .....19
- Temsirolimus[‘Torisel’]注射用濃縮液: 過敏反応および infusion reaction (注入に伴う反応) 20

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。

## I. 各国規制機関情報

Vol.6 (2008) No.20 (10/02) R01

【 英 MHRA 】

- 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン: 癌患者の貧血治療に関する新たな助言

**Recombinant human erythropoietins: new recommendations for treatment of anaemia in cancer**

**Drug Safety Update Vol.2, No.1, 2008**

通知日: 2008/08/04

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON023077&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON023077&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON023078>

### ◇要 旨

入手したエビデンスから、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(recombinant human erythropoietin: r-HuEPO)<sup>A</sup>を使用した癌患者において、腫瘍進行のリスク上昇や全生存率低下が示唆されている。癌患者に対する r-HuEPO の使用は、患者も参加した十分なリスク/ベネフィット評価にもとづいて決定すること。また、考慮すべき要因には、癌の種類や病期、貧血の程度、予測生存期間、治療環境、患者の希望を含めること。

### ◇r-HuEPO に関するこれまでの情報

r-HuEPO は、赤血球産生を刺激し、慢性腎疾患患者における症候性貧血の治療を適応としている。一部の r-HuEPO は、非骨髄性癌患者における化学療法に起因する症候性貧血の治療も承認されている。

2007年12月の *Drug Safety Update* の記事<sup>\*1</sup>において、承認された癌の適応の基準を満たしていない癌患者には r-HuEPO を使用すべきでないと助言した。また同時に、貧血症状を適切に管理できる承認された最低用量の使用を徹底させるため、患者を綿密にモニタリングすべきであった。これらの助言は主に、化学療法に起因する癌性貧血患者を対象とし、r-HuEPO 投与群と対照群を比較した 5 つの大規模比較対照試験のデータにもとづいていた。これらの試験では、対照群に比べて r-HuEPO 群において、原因不明の統計的に有意な死亡率上昇が一貫して認められた。ただし、これらの試験では、r-HuEPO が添付文書の推奨方法で使用されていない例〔被験者に化学療法に起因する貧血症状がなかった例や、目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL (7.5 mmol/L) 以上とした例〕があった。したがって、化学療法を受けている癌患者の目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL (7.5 mmol/L) 未満として r-HuEPO を使用する場合、どのようなリスクが起こる可能性があるかにつ

<sup>A</sup> 英国で承認されている r-HuEPO は、epoetin alfa [‘Eprex’], darbepoetin alfa [‘Aranesp’], epoetin beta [‘NeoRecormon’], epoetin delta [‘Dynepo’], methoxy polyethylene glycol-epoetin beta [‘Mircera’] の 5 剤である。これらの他に、EU で承認されている epoetin alfa のバイオシミラー (biosimilar: バイオ医薬品の後発品の総称) も英国で販売される可能性がある [ [‘Abseamed’], [‘Binocrit’], [‘Epoetin alfa Hexal’] ]。

いては不明であった。

今回、癌患者の貧血治療に用いる r-HuEPO に関する新たなデータが得られた。

#### ◇癌患者への r-HuEPO 使用に関する新たなデータ

早期中止された GOG (Gynecologic Oncology Group) 試験<sup>1)</sup>、および未公表の試験の中間解析の結果から、r-HuEPO を使用した癌患者の死亡率や腫瘍進行に関する新たな情報が得られた。

#### 1. GOG 試験\*<sup>2)</sup>

本試験<sup>1)</sup>は、cisplatin と放射線による併用療法を週 1 回受けていた子宮頸癌患者を対象とし、r-HuEPO を使用してヘモグロビン濃度を 12 g/dL (7.5 mmol/L) 以上に維持した群 (r-HuEPO 群) と、ヘモグロビン濃度が 10 g/dL (6.2 mmol/L) 未満に低下した時に輸血を行った群 (対照群) について、無進行生存率、全生存率、局所制御率に与える影響を比較した。

本試験は、r-HuEPO 群で血栓塞栓性事象が懸念されたため、登録予定患者数の 25% 未満 (109 人) で早期中止された。r-HuEPO 群の患者は、ヘモグロビン濃度を 12 g/dL (7.5 mmol/L) ～ 14 g/dL (8.7 mmol/L) に維持する治療を受けていた。血栓塞栓症を起こした患者数は、r-HuEPO 群で 57 人中 11 人であったのに対し、対照群は 52 人中 4 人であった。血栓塞栓性事象による死亡例はなかった。追跡調査期間の中央値は 37 カ月 (10～50 カ月) であった。3 年時での無進行生存率は、r-HuEPO 群の方が対照群よりも低かった (58% vs 65%)。3 年時での全生存率についても、r-HuEPO 群の方が対照群よりも低かった (61% vs 75%)。

#### 2. 未公表の試験\*<sup>3)</sup>

本試験は原発性乳癌の女性患者を対象としたオープンラベルの無作為化試験で、患者は手術 (放射線療法を併用する場合としない場合がある) 前に、2 種類の 24 週の化学療法レジメンのいずれか一方に無作為に割り付けられた。さらに 2 つの治療群の患者は、darbepoetin alfa 投与群または r-HuEPO 未投与群 (対照群) に無作為に割り付けられた。Darbepoetin alfa は、ヘモグロビン濃度を 12 g/dL (7.5 mmol/L) に維持するために投与された。化学療法実施中は 12 週毎に腫瘍の状態が評価され、手術または放射線療法の終了後 2 年間は、3 カ月毎に追跡調査が行われた。733 人の患者について解析が行われた。

患者の死亡率は、darbepoetin alfa 群の 14% に対し、対照群では 10% であった。腫瘍進行が記録されていた患者の割合は、darbepoetin alfa 投与群の 25% に対し、対照群では 19% であった。

#### ◇結 論

上記の 2 試験において、r-HuEPO による治療に伴い、統計的に有意なリスク上昇は示されなかった。しかし、これら 2 試験の結果は、過去の試験において r-HuEPO 使用に伴い腫瘍進行のリスク上昇や全生存率低下が認められた知見を裏づけていた。上記の未公表の試験の解析では、darbepoetin alfa は r-HuEPO の承認された用法に類似した方法で使用されていた。

癌患者におけるr-HuEPOの使用に伴う腫瘍進行のリスク、およびr-HuEPOが全生存率に与える影響については、引き続き調査中である。将来的にはデータがさらに得られる予定であり、これによりリスクの特徴がさらに明らかになると考えられる。

#### ◇医療従事者への助言

- 入手したエビデンスから、癌患者に対する r-HuEPO の使用が、全生存率の低下、無進行生存率への悪影響と関連があることが示唆されている。
- 現在得られているデータからは、癌患者の承認適応におけるリスクがベネフィットを上回っているとの決定的な結論を下すことはできない。
- しかしながら、癌患者(特に補助化学療法を受けている癌患者や、治癒が期待され治療を受けている癌患者)の貧血管理には、輸血を望ましい治療選択肢とすべきであることがデータから示唆されている。
- 予後が良好な進行癌や転移癌の患者に対しても、輸血が望ましいと考えられる。
- 癌患者に対する r-HuEPO 使用は、患者も参加した十分なリスク/ベネフィット評価にもとづいて決定すること。評価の際、癌の種類や病期、貧血の程度、予測生存期間、治療環境、患者の希望を考慮すること。

#### 文献

- 1) Thomas G, et al. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 317–25.

---

#### 参考情報

- \*1: 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.6 No.05(2008/03/06)。
- \*2: GOG 試験については、医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.03(2008/02/07), Vol.6 No.08(2008/04/17)の「GOG191 試験」も参照。
- \*3: 原文には試験名の記載がないが、対象疾患、患者数・死亡率の数値等の一致から PREPARE (Preoperative Epirubicin Paclitaxel Aranesp) 試験を指していると考えられる。PREPARE 試験については、医薬品安全性情報【FDA】Vol.6 No.03(2008/02/07), Vol.6 No.08(2008/04/17)も参照。

#### ◆その他の関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.5 No.23(2007/11/15), Vol.6 No.15(2008/07/24)

◎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

◎Epoetin Beta〔エポエチン ベータ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕

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(赤血球造血刺激剤)〕海外:発売済

◎Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta〔エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕

国内:PhaseIII(2008/07/01 現在) 海外:発売済

※Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin BetaはINN表記ではなく、WHOのATC分類による表記である。

## Vol.6(2008) No.20(10/02) R02

### 【 英 MHRA 】

- 多発性骨髄腫治療薬 lenalidomide[‘Revlimid’], thalidomide[‘Thalidomide Pharmion’]:  
薬剤背景と妊娠回避プログラム

#### Lenalidomide and thalidomide for multiple myeloma

#### Drug Safety Update Vol.2, No.1, 2008

通知日:2008/08/04

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON023077&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON023077&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON023078>

Lenalidomide[‘Revlimid’]および thalidomide[‘Thalidomide Pharmion’]は、多発性骨髄腫の治療薬として EU で製造販売承認を受けている。Lenalidomide は、治療歴のある多発性骨髄腫患者に対し、dexamethasone との併用で承認されている。Thalidomide は、治療歴のない多発性骨髄腫患者で、65 歳以上または高用量化学療法に適応とならない患者の第一選択治療として、melphalan および prednisone との併用で承認されている。

Lenalidomide および thalidomide は免疫修飾作用のある薬剤であり、抗腫瘍作用、抗血管新生作用および抗赤血球産生作用がある。

#### ◆Lenalidomide

Lenalidomide は 2007 年 6 月の承認時に、thalidomide との類似性からヒトに対する催奇形性があると考えられていた。ラットに lenalidomide を経口投与した場合、500 mg/kg/日までは催奇形性が認められなかった。ウサギを用いた試験では、最高用量群(10 mg/kg/日および 20 mg/kg/日)で発生毒性が観察された。さらに、これらの用量群において母体毒性が認められた。ウサギで観察された発生毒性には、四肢の異常は含まれていなかった。

最近、霊長類における胚・胎児発生の試験から予備的な結果が得られた。当試験は終了していないが、現時点で得られたデータによれば、妊娠中に lenalidomide を投与したサルの子に、thalidomide 投与に伴い典型的にみられる発生異常(例:短肢, 多指または欠指, 指や手首, 尾の湾曲)が認められた。同試験で thalidomide を投与した対照群でも, lenalidomide 投与の場合と同様の発生異常が認められた。Lenalidomide, thalidomide のいずれも投与しなかった対照群では, 異常は観察されなかった。これらの予備的な結果は, lenalidomide が霊長類において催奇形性があることに関する現時点での最も強力なエビデンスとなっている。

#### ◆妊娠回避プログラム(Pregnancy Prevention Programme)

承認以来, lenalidomide および thalidomide のリスク最小化対策は, これらの薬剤への妊娠女性の曝露防止を目的としてきた。医療従事者および患者は, これらの薬剤の妊娠回避プログラム中に明示された対策を遵守する必要がある。妊娠回避プログラムは, 薬剤供給に際して処方者, 薬剤師および患者の教育を行うものである。患者は調剤を受ける前に, 必要に応じて最近の妊娠検査で陰性であったことを示す証拠を提示しなくてはならない。

妊娠の可能性のある女性は, 治療開始前の少なくとも 4 週間, 治療中, 休薬期間中, 治療終了後 4 週間は, 特定の効果的な避妊法を用いること。混合型経口避妊薬は, 多発性骨髄腫および lenalidomide, thalidomide の投与に関連した静脈血栓塞栓症のリスクが高くなるため推奨しない。治療開始前, 治療中は月 1 回, および治療終了から 4 週間後に妊娠検査を行わなければならない。薬剤師は妊娠の可能性のある女性に対し, 4 週間分以上の lenalidomide または thalidomide を調剤しないこと。

Thalidomide および lenalidomide の調剤を希望する薬局は, まず医薬品製造販売承認取得者に登録を行わなければならない。この登録は, 薬剤師が妊娠回避プログラムの実施に必要な全情報を確実に得るために行う。Lenalidomide または thalidomide の処方毎に専用の処方承認書(Prescription Authorisation Form)が必要である。この承認書には, 患者が適切な説明を受けたこと, 処方者および調剤担当の薬剤師がこれらの薬剤の使用に関する教育用資料を読了, 理解したこと, 最近の妊娠検査で陰性であったこと(必要な場合), 処方日から 7 日以内に調剤することが記載されている。結果が陰性であった直近の妊娠検査の日から処方日まで 3 日以上の間隔があってはならない。妊娠検査, 処方および調剤が同日であることが最も望ましい。

#### ◆男性患者

Thalidomide および lenalidomide は, 服用した男性患者の精液中に移行する。したがって, パートナーが妊娠中か妊娠する可能性があり, 効果的な避妊法を用いていない場合に, 男性患者は治療中, 休薬後または治療中止後 1 週間はコンドームを使用しなければならない。

薬剤師は男性患者(および妊娠の可能性のない女性患者)に対し, 12 週間分以上の lenalidomide または thalidomide を調剤しないこと。

#### ◆妊娠回避プログラムの効果をモニタリング

MHRA は、リスク最小化対策の効果に関してモニタリングを行っている。医薬品製造販売承認取得者は、処方承認書に記録された情報を監査する予定であるが、この情報監査の成否は、登録薬局の積極的な参加にかかっている。薬剤師に対し、この重要なデータ収集作業に参加するよう強く要請する。この情報は、妊娠回避プログラムの実施における弱点を早期に特定する手助けとなる。

#### ◆臨床安全性<sup>\*1</sup>

Thalidomide および lenalidomide は、その他の重篤な、または重篤な可能性のある副作用と関連がある。すなわち、好中球減少症、血小板減少症、末梢性ニューロパチー（永続的になる可能性がある）、静脈血栓塞栓症、失神と徐脈、スティーブンス・ジョンソン症候群などの重篤な皮膚反応、傾眠と浮動性めまいである。

Thalidomide は 2008 年 6 月に販売開始され、MHRA は現在までに有害事象の自発報告は受けていない。Lenalidomide は、英国では 2007 年 6 月から処方されている。MHRA は 2007 年 6 月～2008 年 6 月 6 日、lenalidomide の使用に関連して 5 件の自発報告を受けている。このうち 3 件が死亡の報告で、内訳は肺水腫、脳卒中、移植片対宿主病が各 1 件であった。2 件の非致命的な症例は、肝機能異常、徐脈が各 1 件であった。胎児の lenalidomide または thalidomide への曝露に関連する報告は受けていない。

---

#### 参考情報

\*1: Lenalidomide の催奇形性以外の副作用の詳細は、医薬品安全性情報 Vol.5 No.15 (2007/07/26)【英 MHRA】を参照。

#### ◆参照ウェブサイト

- Lenalidomide, thalidomide の安全性と有効性を保証するための規定および制約に関するガイドラインは、以下を参照。

Lenalidomide:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/revlimid/H-717-Annex-en.pdf>

Thalidomide:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/thalidomidepharmion/H-823-Annex-en.pdf>

また、Celgene 社 (thalidomide 製造業者) の本件に関連するドクターレターは、以下を参照。

Lenalidomide:

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON025636&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON025636&RevisionSelectionMethod=Latest)

Thalidomide:

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON018259&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON018259&RevisionSelectionMethod=Latest)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON018260&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON018260&RevisionSelectionMethod=Latest)

- Thalidomide の国内での使用については、『「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」について』(厚生労働省)を参照。

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/h1210-2.html>

◆関連する医薬品安全性情報

Lenalidomide: 【米 FDA】Vol.4 No.18(2006/09/07), 【EU EMEA】Vol.5 No.11(2007/05/31),  
【英 MHRA】Vol.5 No.15(2007/07/26)

Thalidomide: 【米 FDA】Vol.4 No.15(2006/07/27) (静脈血栓塞栓性事象のリスクについて)

◎Lenalidomide [レナリドミド, thalidomide アナログ, 多発性骨髄腫治療薬]

国内: Phase I(2008/08/26 現在) 海外: 発売済

◎Thalidomide [サリドマイド, 多発性骨髄腫治療薬] 国内: 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会にて、再発又は難治性多発性骨髄腫の治療薬として承認可決(2008/10/03)

海外: 発売済

Vol.6(2008) No.20(10/02) R03

【米 FDA】

- Epoetin alfa [‘Epogen’]/[‘Procrit’], darbepoetin alfa [‘Aranesp’]: 癌患者の安全性に関する添付文書改訂, および患者向けの Medication Guide と Patient Instruction for Use の新規作成

Strengthened oncology safety information and new Medication Guide and Patient Instructions for Use for [‘Epogen’]/[‘Procrit’] and [‘Aranesp’]

FDA MedWatch

通知日: 2008/08/07

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/ESA\\_DHCP\\_Aug2008.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/ESA_DHCP_Aug2008.pdf)

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#ESA2>

- ◆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 (抜粋)



Amgen社およびOrtho Biotech社は2008年8月6日、epoetin alfa[‘Epogen’]/[‘Procrit’]および darbepoetin alfa[‘Aranesp’]の添付文書を改訂\*<sup>1</sup>し、医療従事者および患者向けの安全性情報を強化した。改訂の概要は以下の通りである。

- ・ 化学療法を受けている癌患者の安全性に関する記載の変更  
今回の添付文書改訂は、FDAが承認したESA (Erythropoiesis-Stimulating Agent: 赤血球造血刺激剤)の癌患者への使用条件を明確にするるとともに、用法の項のESAによる治療を開始すべきでないヘモグロビン濃度を10 g/dL以上とするために行った。また、改訂後の添付文書では、癌の治療を目的として骨髄抑制療法を受けている患者はESAの適応としないことを記載した。
- ・ すべての適応症に対する患者向けの Medication Guide と Patient Instruction for Use の新規作成\*<sup>1</sup>  
新規作成したMedication Guide (患者向け医薬品ガイド)では、患者がESAを安全かつ効果的に使用するために必要であるとFDAが判断した情報、およびESAの使用に関する患者の意思決定に影響を与える可能性がある情報を記載した。連邦規則では、患者にMedication Guideを配布することが求められている。

改訂の詳細について以下に示す。

#### ◇化学療法を受けている癌患者に関する枠組み警告、効能・効果、警告、用法・用量の改訂

[‘Epogen’]/[‘Procrit’]および[‘Aranesp’]の添付文書における「枠組み警告」を、以下の通り変更した。

##### **癌：**

- ・ 乳癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌の患者における臨床試験で、ESA による全生存期間の短縮や、腫瘍進行または再発のリスク上昇が認められた。(「警告」の表 1\*<sup>2</sup>を参照)。
- ・ 上記のリスク、および重篤な心有害事象と血栓性有害事象のリスクを避けるため、赤血球輸血回避に必要な最低用量を使用すること。
- ・ ESA は、骨髄抑制を伴う化学療法に起因する貧血治療のみに使用すること。
- ・ ESA は、癌の治療を目的として骨髄抑制療法を受けている患者は適応としない。
- ・ 化学療法の終了後は、ESA の使用を中止すること。

**「効能・効果」および「警告」：**『死亡率の上昇、腫瘍進行または再発のリスク上昇』の項を、「枠組み警告」の変更内容に合わせて変更した。

**「用法・用量」：**『化学療法を受けている癌患者』の項に下記の文を追加した。

“ヘモグロビン濃度が 10 g/dL 以上の場合は、ESA による治療を開始しないこと。”

また重要な変更として、同じ項において、輸血回避に必要な最低用量の使用を徹底させるとともに、治療開始8週後のヘモグロビン濃度測定で効果が認められず、輸血が依然必要

な場合は ESA の使用を中止することとした。

◇すべての適応症に対する Medication Guide と Patient Instruction for Use の新規作成

['Epogen']/'Procrit']および['Aranesp']の従来のPatient Package Insert(患者向け添付文書)を、新たな2つの文書であるMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)とPatient Instruction for Use(患者向け使用説明書)に変更した。Medication Guideでは、上記3剤の安全かつ効果的な使用に不可欠である重要な安全性情報を患者に提供している。Medication Guideは、上記3剤が調剤/投与されるすべての患者に配布しなければならない。

**【使用上の注意】:** 添付文書の『患者のための情報』の項に下記の文を追加した。

“患者に対し、['Epogen']/'Procrit']/'Aranesp']の Medication Guide と Patient Instruction for Use を読むよう指導するとともに、Medication Guide には起こりうるすべての副作用が記載されていないことを伝えること。”

処方を行う医療従事者は、ESAによる治療を開始または継続する前に、ESAによる治療のベネフィット、およびESAによる血栓性有害事象、癌患者における腫瘍進行または再発の短期化、生存期間の短縮などのリスクについて、患者と話し合うこと。

---

参考情報

\*1: 改訂された添付文書(Prescribing Information), および新規作成された Medication Guide と Patient Instruction for Use については下記のサイトを参照。

['Epogen']: [http://www.epogen.com/professional/resources/prescribing\\_information/pi.jsp](http://www.epogen.com/professional/resources/prescribing_information/pi.jsp)

['Procrit']: <http://www.orthobiotech.com/orthobiotech/procrit.html>

['Aranesp']: <http://www.aranesp.com/>  
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>

\*2: 医薬品安全性情報 Vol.6 No.08(2008/04/17)【米 FDA】に掲載した表に該当する。

◇その他の関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.03(2008/02/07)

◎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.20(10/02) R04**

**【 米 FDA 】**

● **有害事象報告システム (AERS)**

**Adverse Event Reporting System (AERS)**

**FDA CDER, Drug Information**

通知日:2008/09/05

<http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm>

◆ **AERS について**

有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System, AERS)は、既承認のすべての医薬品および生物製剤に関する FDA の市販後安全性調査プログラムを支援するために設計された電子情報データベースである。FDA は AERS を用いて、市販製品の使用に伴い発生し得る新たな有害事象や、医薬品に関する過誤のモニタリングを行っている。

米国において、保健医療の立場からの有害事象報告は自発的に行われている。一部の有害事象や医薬品に関する過誤の報告は、医療従事者(医師、薬剤師、看護師など)および消費者(患者、家族、弁護士など)から FDA に直接報告される。医療従事者および消費者が、これらの事象を製薬企業に報告することもある。製薬企業が有害事象報告を受けた場合は、FDA にその報告を送付することが、規則により義務付けられている。MedWatch のサイトでは自発報告および法的義務報告(mandatory reporting)に関する情報を提供している<sup>A</sup>。

AERS は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)が発行した、安全性報告に関する国際的なガイダンス(ICH E2B)<sup>B</sup>を遵守した形で構築されている。AERS の有害事象は、MedDRA<sup>C</sup>の用語にコード化されている。

AERS は FDA にとって有用なツールであり、市販製品に関連する可能性のある新たな安全性の懸念の探索、製薬企業の報告規定遵守の評価、外部からの情報提供の要請への対応等に用いられている。AERS への報告は、FDA が承認した後の製品の安全性モニタリングを行うため、医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)および生物製剤評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)の医系審査官が評価している。ある製品に対する安全性の懸念が AERS 上で特定された場合、さらなる評価として疫学研究を含める場合がある。FDA は安全性の懸念の評価にもとづき、製品の安全性の改善および公衆衛生保護のため、添付文書情報の改訂、薬剤の使用制限、新たな安全性情報の一般向けの通知や、まれには製品の市場回収等の規制措置を講じる場合がある。

<sup>A</sup> <http://www.fda.gov/medwatch/getforms.htm>

<sup>B</sup> <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html#E2B>

<sup>C</sup> MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology, ICH 国際医薬用語集)の詳細は、次の URL を参照。 <http://www.meddrasso.com/MSSOWeb/index.htm>

#### ◆AERS データの限界

AERS は FDA にとって有用なツールであるが、AERS データには限界がある。まず、報告された事象が実際に製品の使用によるものかが明確ではない。FDA は、製品と事象との因果関係の証明を要求しておらず、報告中に事象の適切な評価のための詳細が十分に記載されているとは限らない。また FDA は、ある製品の使用に伴い発現したすべての有害事象に関して報告を受けているわけではない。ある事象が報告されるかどうかは、製品の販売時期および期間、その事象に対する一般の注目度など、多くの要因が影響している可能性がある。

また FDA は、製品を使用している患者実数に関する情報を持っていない。したがって、米国住民における有害事象発現率の算出に AERS を用いることはできない。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.15 (2008/07/24)

#### Vol.6(2008) No.20(10/02) R05

##### 【米 FDA】

##### ● AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について

##### Potential signals of serious risks/new safety information identified by the Adverse Event Reporting System (AERS)

##### FDA CDER, Drug Information

通知日:2008/09/05

[http://www.fda.gov/cder/aers/potential\\_signals/default.htm](http://www.fda.gov/cder/aers/potential_signals/default.htm)

#### ◆FDA による重篤なリスクのシグナル/安全性情報の掲載

FDA は今後、AERS データベースを用いて四半期中に特定したすべての重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報の報告を行う。FDA は、報告中の一覧表に掲載した医薬品に、表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち表への医薬品の掲載は、FDA がその医薬品に関して安全性検討事項を特定したことを示しているが、医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は、さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に、添付文書の改訂要求、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)の策定要求、リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集等さまざまな措置をとることがある。

FDA は、ある医薬品に関する重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報をウェブサイト上に掲載することにより、医療従事者がその医薬品を処方しないように、あるいは患者が使用を中止する

ように示唆しているわけではないことを強調したい。一覧表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は、担当医に相談すること。

FDA は安全性検討事項を個別に評価し、必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

#### ◆重篤なリスクのシグナル/安全性情報の掲載の背景

FDA は、2007 年の FDAAA (Food and Drug Administration Amendments Act, FDA 改革法) 第 IX 章 921 条に従い、これらの報告を掲載する。FDA は今後、四半期毎に特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報の一覧を公表する予定である。

FDAAA 第 IX 章 921 条 (121 Stat. 962) により、連邦食品医薬品化粧品法 [FDC 法 (FDCA), Federal Food, Drug and Cosmetic Act] 第 505 条 (21 U.S.C. 355) を改正し、新たな項 (k) (5) を追加する。

FDAAA 第 921 条では特に、FDA が「AERS データベースの隔週のスクリーニングを定期的に行い、直近の四半期に特定されたいかなる新たな安全性情報や重篤なリスクのシグナルも、AERS システムのウェブサイトにも四半期報告として掲載する」よう定めている。AERS データから重篤なリスクのシグナルが特定されると、最初に特定された四半期の報告に掲載される。FDAAA に規定されているように<sup>A</sup>、医薬品の使用に関連する重篤なリスクのシグナルが新たな安全性情報を構成する場合がある。この新たな安全性情報としては、医薬品の承認以降や REMS の策定要求または直近の評価以降 (REMS が適用された医薬品の場合) に、FDA が認識するようになった重篤なリスクに関する有害事象報告からの情報が挙げられる。FDA は重篤なリスクのシグナルを、最初に特定された四半期に掲載する。すでに掲載したシグナルに関連して新たな安全性情報がさらに得られた場合は、FDA は新たな安全性情報の伝達を行うが、四半期報告として改めて掲載することはない。

#### ◆一覧表はどのように作成されるか

CDER および CBER に所属する FDA の職員が、通常的安全性モニタリングの一環として AERS データベースを定期的に分析している。AERS データから重篤なリスクのシグナルが特定されると、そのシグナルは安全性懸念事項として CDER または CBER の追跡システム<sup>B</sup>の監視下に置かれる。重篤なリスクのシグナルは通常、複数の AERS 報告にもとづいているが、1 件の報告が安全性検討事項のさらなる評価につながる場合もある。

#### ◆どのような情報を提供するか

各報告中の表には、AERS データベースが安全性検討事項として特定 (または特定に寄与) した、上記の CDER または CBER の追跡システムの監視下に置かれた製品の名称とその安全性検討事

<sup>A</sup> FDC 法では、新たな条項の 505-1 条 (b) (3) にあたる。

<sup>B</sup> それぞれ Document Archiving, Reporting, and Regulatory Tracking システム (DARRTS), Therapeutics and Blood Safety Branch Safety Signal Tracking (SST) システム

項を一覧で示している。

直近の四半期中に AERS データベース上で新たに特定された重篤なリスクのシグナル/安全性情報を、四半期毎に公表する予定である。過去の情報もウェブサイト上で閲覧できる予定である。

---

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.20(2008/10/02) (同報), Vol.6 No.15(2008/07/24)

**Vol.6(2008) No.20(10/02) R06**

**【 米 FDA 】**

**• 2008 年 1～3 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報**

**Potential signals of serious risks/new safety information identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) January – March 2008**

**FDA CDER, Drug Information**

通知日:2008/09/05

[http://www.fda.gov/cder/aers/potential\\_signals/potential\\_signals\\_2008Q1.htm](http://www.fda.gov/cder/aers/potential_signals/potential_signals_2008Q1.htm)

下の一覧表は、2008 年 1～3 月期に AERS データベースを用いて特定したすべての重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDA は、本表に掲載した医薬品に表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち掲載は、FDA がその医薬品に関して安全性検討事項を特定したことを示しているが、医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は、さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に、添付文書の改訂要求、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策) の策定要求、リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集など様々な措置をとることがある。

FDA は、ある医薬品に関連する安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより、医療従事者がその医薬品を処方しないように、あるいは患者が使用を中止するように示唆しているわけではないことを強調したい。一覧表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は、担当医に相談すること。FDA は、シグナル/新たな安全性情報を個別に評価し、必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2008年1~3月)

製品名:一般名[‘販売名’]または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報
Arginine Hydrochloride 注射液 [‘R-Gen 10’]	添付文書/包装表示の混同による小児への過量投与
Desflurane [‘Suprane’]	心停止
Duloxetine [‘Cymbalta’]*2	尿閉
Etravirine [‘Intence’]	出血性関節症
Fluorouracil 軟膏 [‘Carac’], Ketoconazole 軟膏 [‘Kuric’]	薬剤名の混同による有害事象
Heparin*2	アナフィラキシー型反応
Icodextrin [‘Extraneal’]	低血糖症
Insulin U-500 [‘Humulin R’]	投与量に関する混同
Ivermectin[‘Stromectol’], Warfarin	薬物相互作用
Lapatinib[‘Tykerb’]	肝毒性
Lenalidomide[‘Revlimid’]	スティーブンス・ジョンソン症候群
Natalizumab[‘Tysabri’]	皮膚黒色腫
Nitroglycerin[‘Nitrostat’]	添付文書表示の混同による過量投与
Octreotide Acetate デポ製剤*1 [‘Sandostatin LAR’]	イレウス
Oxycodone Hydrochloride 放出制御製剤[‘Oxycontin’]	薬剤誤用, 薬物乱用および過量服用
Perflutren リピッドマイクロスフェア製剤[‘Definity’]*2	心肺有害反応
Phenytoin 注射液[‘Dilantin’]	Purple Glove Syndrome(血管外への漏出による)
Quetiapine[‘Seroquel’]	製品サンプルの添付文書表示の混同による過量投与
Telbivudine[‘Tyzeka’]*2	末梢性ニューロパチー
腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)阻害薬*2	小児および若年成人の癌

参考情報

\*1:デポ製剤とは、注射・注入型放出制御製剤の一種で、油性の溶液または懸濁液であり、筋肉中に注射することにより薬効が長時間持続する製剤である。

\*2:一覧表中の薬剤とシグナルに関連する医薬品安全性情報は下記の通り。

- Duloxetine:【米 FDA】Vol.6 No.13(2008/06/26)
- Heparin:【米 FDA】, 【WHO】Vol.6 No.06(2008/03/19)など多数
- Perflutren リピッドマイクロスフェア製剤 :【米 FDA】Vol.5 No.22(2007/11/01)など多数
- Telbivudine:【EU EMEA】Vol.6 No.06(2008/03/19)
- TNF 阻害薬:【カナダ Health Canada】Vol.4 No.16(2006/08/10), 【英 MHRA】Vol.6 No.18(2008/09/04)

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.6 No.20(2008/10/02) (同報), Vol.6 No.15(2008/07/24)

Vol.6(2008) No.20(10/02) R07

【米FDA】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2008年6月)

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—June 2008

FDA MedWatch

通知日:2008/07/29

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/jun08\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/jun08_quickview.htm)

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/jun08.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
Optison (Perflutren Protein -Type A Microspheres Injectable Suspension, USP)	○		○			
Viramune (nevirapine) Tablets and Oral Suspension	○	○	○	○	○	MG
Aptivus (tipranavir) Capsules and Oral Solution		○	○	○	○	PPI
Atripla ( efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate ) Tablets		○	○	○	○	
Avodart (dutasteride) Soft Gelatin Capsules		○	○	○	○	
Concerta (methylphenidate HCl) Extended-Release Tablets		○	○	○	○	MG
Kaletra (lopinavir and ritonavir) Tablet, Film Coated for Oral Use Kaletra (lopinavir and ritonavir) Solution for Oral Use		○		○	○	PPI
Reclast (zoledronic acid) Injection		○	○	○	○	PPI



米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Zyvox (linezolid) Injection Zyvox (linezolid) Tablets Zyvox (linezolid) for Oral Suspension		○				
Advil Allergy Sinus Caplets (ibuprofen, pseudoephedrine HCl, chlorpheniramine maleate)			○			
Advil Cold & Sinus (ibuprofen and pseudoephedrine HCl) Caplets			○			
Advil Cold & Sinus Liqui-Gels (ibuprofen and pseudoephedrine HCl) Capsules			○			
Advil Liqui-Gels (ibuprofen) Capsules			○			
Advil Migraine (ibuprofen) Capsules			○			
Advil PM (ibuprofen, diphenhydramine citrate) Caplets			○			
Advil PM Liqui-Gels (ibuprofen, diphenhydramine HCl) Capsules			○			
Advil (ibuprofen) Tablets			○			
Agrylin (anagrelide hydrochloride) Capsules			○	○	○	
Antara (fenofibrate) Capsules			○			
Celestone Soluspan (betamethasone sodium phosphate and betamethasone acetate Injectable Suspension, USP)			○	○		
Children's Advil Chewables (50 ibuprofen) Chewable Tablets Junior Strength Advil Chewables (100 mg ibuprofen) Chewable Tablets			○			
Children's Advil (ibuprofen) Suspension			○			
Clozaril (clozapine) Tablets			○		○	
Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Delayed-Release Capsules			○	○	○	
Infants' Advil (ibuprofen) Concentrated Drops			○			
Junior Strength Advil (ibuprofen) Tablets			○			
Metvixia (methyl aminolevulinate) Cream, 16.8% For Topical Use Only			○	○	○	PPI
Potassium Chloride Extended Release Tablets, USP			○	○		
Pulmicort Flexhaler (budesonide inhalation powder) For Oral Inhalation Only			○	○		
Synercid I.V. (quinupristin and dalfopristin for injection)			○	○		
Vectibix (panitumumab) Injection For Intravenous Use			○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Velcade (bortezomib) For Injection			○	○	○	
Amoxicillin/Clavulanate Potassium Tablets				○		
Amoxil (amoxicillin capsules, tablets, chewable tablets, and powder for oral suspension)				○	○	
Doryx (doxycycline hyclate) Delayed-Release Tablets				○		
Ganirelix Acetate Injection				○	○	
Levothyroxine Sodium Tablets, USP				○		
Ortho Micronor (norethindrone) Tablets				○		
Sarafem (fluoxetine hydrochloride) Capsules				○		
Aciphex (rabeprazole sodium) Delayed Release Tablets					○	PPI
Baraclude (entecavir) Tablets and Oral Solution					○	PPI
Gardasil [Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant]					○	PPI
Genotropin (somatropin [rDNA origin] for injection)					○	
Mobic (meloxicam) Tablets and Oral Suspension					○	
OxyContin (oxycodone HCl controlled-release) Tablets					○	
Spiriva HandiHaler (tiotropium bromide inhalation powder)					○	PPI
Vytorin (ezetimibe/simvastatin) Tablets					○	PPI
Zetia (ezetimibe) Tablets					○	PPI
Byetta (exenatide) Injection						PPI
Forteo (teriparatide [rDNA origin]) Injection						MG
PegIntron/REBETOL Combo Pack containing: PegIntron REDIPEN Single-dose Delivery System (peginterferon alfa-2b) and REBETOL (ribavirin, USP) Capsules						MG

**Vol.6 (2008) No.20 (10/02) R08**

**【 カナダ Health Canada 】**

- **Nelfinavir mesylate[‘Viracept’]:妊婦を除く HIV 感染者への使用再開を決定**

**Health Canada determines nelfinavir mesylate[‘Viracept’]can be used again in non-pregnant HIV-infected adults and children**

**Information Update**

通知日:2008/08/21

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2008/2008\\_144-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_144-eng.php)

Health Canada は、2007 年 9 月 10 日付の一般向け通知 (Public Communication)\*<sup>1</sup> の続報として、Health Canada と Pfizer Canada 社が HIV/AIDS 治療薬 nelfinavir mesylate[‘Viracept’]に含まれる ethyl methanesulfonate\*<sup>2</sup> の許容限度量について合意したことを、国民と医療従事者に通知する。また Health Canada は、現在国内で販売されている[‘Viracept’]に含まれる ethyl methanesulfonate 量が上記の許容限度内であり、妊娠していない成人および小児の HIV 感染者に対する同薬の使用制限を今後は適用しないことを国民に明言する。

なお、Health Canada は、妊娠中の ethyl methanesulfonate への曝露には安全性に懸念があるため、妊婦の[‘Viracept’]使用に関する助言について、国民に再度注意喚起する。

Health Canada は 2007 年 9 月、[‘Viracept’]に有害不純物の ethyl methanesulfonate が少量含まれているとの世界的な報告に関する情報を得た。これを受けて Pfizer Canada 社は、Health Canada と協力し、[‘Viracept’]を服用中の妊婦および小児患者はできるだけ早期に他の HIV/AIDS 治療薬に切り替えるよう、医療従事者に助言した。

これと同時に Pfizer Canada 社は、Health Canada と協議の上、[‘Viracept’]の製造工程で生成される ethyl methanesulfonate の許容限度量を設定する作業に直ちに着手した。米国 FDA も、同国で販売される[‘Viracept’]について同様の許容限度量を要求している。

Health Canada は、許容限度量を超える ethyl methanesulfonate が含まれる[‘Viracept’]が国内で販売されることがないように、今後も Pfizer Canada 社と協力を続けていく。新たな安全性情報が得られた場合は、引き続き国民に通知していく。

---

**参考情報**

\*1: 下記のサイトを参照。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/\\_2007/viracept\\_pc-cp-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2007/viracept_pc-cp-eng.php)

なお、同じ件に関する医療従事者向けドクターレター (For Health Professional) は、医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.5 No.19 (2007/09/20) または下記のサイトを参照。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2007/viracept\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2007/viracept_hpc-cps-eng.php)

\*2: エチルメタンスルホン酸。Ethyl mesylate (ethyl mesilate) や EMS と表記されることもある。DNA 損傷性(突然変異誘発性)があることが知られており、微生物等を用いた変異原性試験では代表的な陽性対照物質として使用されている。また、DNA 損傷性に関連して、発癌性や催奇形性も懸念されている。

◆その他の関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.5 No.15 (2007/07/26), 【英 MHRA】Vol.5 No.17 (2007/08/23),  
【米 FDA】Vol.5 No.19 (2007/09/20), 【EU EMEA】Vol.5 No.20 (2007/10/04),  
【EU EMEA】Vol.6 No.19 (2008/09/18)

◎Nelfinavir[ネルフィナビル, プロテアーゼ阻害剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.20 (10/02) R09

【カナダ Health Canada】

● Temeirolimus[‘Torisel’]注射用濃縮液:過敏反応および infusion reaction(注入に伴う反応)  
Association between [ ‘ Torisel ’ ] ( temsirolimus ) concentrate for injection and hypersensitivity/infusion reactions

For Health Professionals

通知日:2008/08/06

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/torisel\\_hpc-cps-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/torisel_hpc-cps-eng.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2008/torisel\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/torisel_hpc-cps-eng.php)

(Web 掲載日:2008/08/11)

◆Wyeth Pharmaceuticals 社からの医療従事者向けドクターレター

Wyeth Canada 社の一部門である Wyeth Pharmaceuticals 社は、Health Canada と協力して、temsirolimus[‘Torisel’]の使用に関連した過敏反応や infusion reaction(注入に伴う反応)の発現時期とモニタリングに関する新たな安全性情報を通知する。

[‘Torisel’]注射用濃縮液は、転移性腎細胞癌の治療を適応としている。

2008年4月3日までに、[‘Torisel’]の使用に関連して、医学的に確認されたさまざまな重症度の過敏反応や infusion reaction の報告が全世界で46件(うち自発報告30件)あり、これには生命を脅かす反応6件、致死的反応1件が含まれていた。関連する他の有害事象として、[‘Torisel’]静注用25mgの使用に伴い、例として潮紅、胸痛、呼吸困難、低血圧、無呼吸、意識消失が報告されているが、これらにとどまらない。現在までに、カナダでは重篤な市販後症例の報告はない。

- ・ 投与と有害事象発現の時間関係について報告がある 39 件の報告のうち、大半(25 件)が初回使用時であり、注入後数分以内に発現したことが多いが、2 回目以降の使用時でも過敏反応が報告されている。
- ・ [‘Torisel’]の使用に際しては、適切な前投薬\*<sup>1</sup> および厳密なモニタリングを行い、救急の対症処置をただちに実施できる体制を整えておくこと。
- ・ [‘Torisel’]の注入時に重度の infusion reaction が発現した場合は、注入を中止し、適切な医療処置を講じること。重度または生命を脅かす反応が発現した患者に対しては、[‘Torisel’]による治療の再開前にリスク・ベネフィットの評価を行うこと。

[‘Torisel’]の静注開始前には、選択的 H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の前投与を行うことを推奨する。抗ヒスタミン薬に対する過敏症の患者やその他の医学的理由で抗ヒスタミン薬を使用することができない患者に対しては、[‘Torisel’]の使用は慎重に行うこと。前投薬を行ったにもかかわらず、[‘Torisel’]の注入中に患者が過敏反応や infusion reaction を発現した場合は、ただちに注入を中止し、適切な医療処置を講じること。治療再開に関しては、各患者のリスク・ベネフィットの評価を行い、H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用のある静注用抗ヒスタミン薬(diphenhydramine, その類似薬など)や静注用 H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬(famotidine, ranitidine, その類似薬など)のような適切な薬剤の前投与を行った後、注入速度を下げ(最長 60 分)[‘Torisel’]の投与再開が可能かを判断すること。

[‘Torisel’](temsirolimus)は、temsirolimus, sirolimus, または[‘Torisel’]の賦形剤への曝露後にアナフィラキシーを発現したことがある患者には使用禁忌である。

Wyeth Pharmaceuticals 社は Health Canada と協議の上、[‘Torisel’]製品モノグラフの「警告および使用上の注意」の項を改訂し、本安全性情報を追加した。

#### 参考情報

\*1:[‘Torisel’]製品モノグラフでは、過敏反応の発現に対する予防処置として、前投薬を行うよう指示されている。詳細は同モノグラフの“Premedication”(「前投与」)の項を参照。

(下記 URL の Product Monograph の部分をクリックする)

<http://205.193.93.51/dpdonline/searchRequest.do>

©Temsirrolimus[テムシロリムス, キナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]国内:申請中(2008/08/04)

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:天沼 喜美子 , 芦澤 一英