医薬品安全性情報 Vol.8 No.12（2010/06/10）

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）】

- Panitumumab［‘Vectibix’］：重篤な過敏反応（アナフィラキシー，血管浮腫など）.....2
- Bevacizumab［‘Avastin’］：過敏反応およびinfusion reaction（静注に伴う反応）.....4

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

- GnRH作動薬：糖尿病と心血管疾患リスク上昇の可能性（進行中の安全性レビュー）.....6
- 2009 年 10～12 月期にAERSで特定された重篤なリスクのシグナル / 新たな安全性情報について.....11
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2010 年 3 月）.....12

【カナダ Health Canada】

- Rivastigmine経皮パッチ［‘Exelon patch’］：投薬過誤/誤用による重篤な有害事象.....15

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- Dipyridamoleとacetylsalicylic acidの合剤［‘Aggrenox’］：欧州人集団では虚血性脳卒中のリスク上昇のエビデンスなし.....17
- Latanoprost：眼および皮膚の悪性黒色腫リスクのエビデンスなし.....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。

I. 各国規制機関情報

Vol.8（2010） No.12（06/10）R01

【 英 MHRA 】

• Panitumumab［‘Vectibix’］：重篤な過敏反応（アナフィラキシー，血管浮腫など）

Direct healthcare professional communication on serious hypersensitivity including anaphylaxis and angioedema

Information sent to healthcare professionals in April 2010 about the safety of medicines

通知日：2010/04/20

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON081755&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON081746

（Web 掲載日：2010/05/04）

◇Amgen 社からの医療従事者向けドクターレター

Amgen 社は EMA（欧州医薬品庁）および MHRA の合意の下に，panitumumab［‘Vectibix’］使用患者でのアナフィラキシーなど重篤な過敏反応の新たな市販後報告について伝達する。これらの報告には致死例も含まれている。

◇要 約

リスク最小化策として，［‘Vectibix’］製品情報〔製品概要（SPC），患者用情報リーフレット（PIL）など〕について，以下の内容を強調するため改訂した。

- ［‘Vectibix’］は，同薬に対して重度または生命を脅かす過敏反応を示したことのある患者には禁忌である。
- 重篤な infusion-related reaction（静注に伴う反応）は予測できず，急激に発現することがある。患者に重度または生命を脅かす反応が発現した場合は，［‘Vectibix’］の使用を中止し，今後も使用すべきではない。
- 患者に軽度～中等度の infusion-related reaction が発現した場合，静注速度を下げるべきである。また，これ以降に静注を行う場合もすべて，静注速度を下げて行うよう推奨する。
- 静注から 24 時間以上経過後に過敏反応が発現したことも報告されている。医療従事者は患者に対し，遅発性の反応に注意し，過敏反応の症状が発現した場合は担当医に連絡するよう指導すべきである。

本レターの情報および［‘Vectibix’］製品情報の改訂は，EU の規制機関により承認されている。

◇安全性の懸念に関する追加情報

全臨床試験を通じて，［‘Vectibix’］による治療を受けた患者の 3%にinfusion-related reaction（静注から 24 時間以内に発現）が報告され，このうち 1%未満は重度（NCI-CTCグレード 3～4）[A]であった。

臨床試験で，［‘Vectibix’］への曝露から 2 日後に発現した血管浮腫の致死症例 1 例が報告されている。この症例では以前に，曝露から 6 日後に血管浮腫が発現していた。最近，panitumumab 静注時や静注直後に過敏反応が発現し，致死的転帰を辿った市販後報告 2 例を受けている。これらの患者は以前に，それぞれ cetuximab および oxaliplatin への過敏反応を示していた。

◇医療従事者向けの推奨に関する追加情報

［‘Vectibix’］では，患者の約 3%に悪寒，呼吸困難，潮紅，高血圧，低血圧，発熱，頻脈，嘔吐など軽度～中等度の infusion-related reaction がみられている。しかしながら，重度の infusion-related reaction（アナフィラキシー，血管浮腫，気管支痙攣，心肺停止，治療を要する低血圧など）が発現することがあり，生命を脅かす場合がある。

参考情報

※ Panitumumab［‘Vectibix’］の製品概要（SPC），患者用情報リーフレット（PIL）は，次のURLを参照。 http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20528/SPC/Vectibix/
http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/20529/PIL/Vectibix/

◎Panitumumab〔パニツムマブ，ヒト型抗 EGFR 抗体，抗悪性腫瘍薬〕国内：承認済（2010/04/16）
海外：発売済

[A] National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria（米国国立癌研究所の共通毒性基準）

Vol.8（2010） No.12（06/10）R02

【 英 MHRA 】

• Bevacizumab［‘Avastin’］:過敏反応およびinfusion reaction（静注に伴う反応）

Association of bevacizumab,［‘Avastin’］ with hypersensitivity and infusion reactions

Information sent to healthcare professionals in April 2010 about the safety of medicines

通知日:2010/04/29

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON084684&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON081746

（Web 掲載日:2010/05/04）

◆Roche Products 社からの医療従事者向けドクターレター

Roche Products 社は bevacizumab［‘Avastin’］の使用について，重要な安全性情報を新たに伝達する。

［‘Avastin’］による治療を受けた患者のうち最大 5%に，過敏反応/ infusion reaction（静注に伴う反応）のリスクが確認された。

［‘Avastin’］投与前に，一律に前投与を行う必要はない。

大半の反応は軽度～中等度である。より重度の反応が患者の 0.2%に認められた。

［‘Avastin’］の静注中および静注後は，患者の注意深いモニタリングを行うこと。

反応が発現した場合，静注を中止して適切な治療を行うこと。

静注の再開については，個々の患者の治療目的や，過敏反応/ infusion reactionの重症度の正確な評価にもとづいて決定すること。

本情報は，EMA および MHRA の同意を得て伝達している。

◇安全性に関する詳細情報

［‘Avastin’］は，現在までに 50 万人以上の癌患者に投与されている。

Roche Products 社の安全性データベースである ADVENT（臨床試験や医薬品有害反応自発報告のデータを収録）から，症例報告 273 件が検索された。症例の大半で，併用化学療法が交絡因子となっていた。しかし，［‘Avastin’］再投与による症状再発（positive rechallenge）7 例と，皮膚テスト陽性結果 2 例が確認された。

臨床試験では，［‘Avastin’］と他の化学療法薬の併用患者では，他の化学療法薬のみの使用患者よりアナフィラキシー反応およびアナフィラキシー様反応の報告の頻度が高かった。

［‘Avastin’］の臨床試験で，これらの反応はよく認められている（bevacizumab 群患者で最大 5%）。臨床試験では，現在までに bevacizumab による治療と明確な因果関係のある致死例は報告されていない。また，過敏反応や infusion reaction のような免疫系異常を含む市販後報告を受けている（頻度は不明）。

多くの静注用モノクローナル抗体で，頻度はさまざまであるが同様のアナフィラキシー反応，アナフィラキシー様反応や infusion reaction が報告されており，次の症状を伴う場合があった。呼吸困難，潮紅/発赤/発疹，低血圧または高血圧，酸素飽和度低下，胸痛，悪寒および悪心/嘔吐 [1]。

［‘Avastin’］でのデータは得られていないが，一般的に，特に初回投与後に軽度～中等度の過敏反応/ infusion reaction（有害事象共通用語規準v3.0 [A]でグレード 1～2）[2]が現れた患者では，症状が完全に消失した後，静注速度を低下させ，抗ヒスタミン薬やコルチコステロイドによる治療を伴うことにより，再投与に耐えうると考えられる。一般的には，初回に重度の反応（グレード 3～4）を示した患者への再投与は行わないようにする。

Roche 社は上記の情報から，bevacizumab と過敏反応や infusion reaction 発現との間に因果関係を確定する十分なエビデンスがあると考えている。

Roche 社は，［‘Avastin’］の製品概要（SPC）を次のように改訂し，過敏反応および infusion reaction に関する新たな安全性情報を追加した。

・4.4 警告および使用上の注意

Infusion reaction/過敏反応が発現するリスクがあると考えられる。治療用のヒト化モノクローナル抗体全般に言えることであるが，bevacizumab の静注中および静注後に注意深い観察を行うよう推奨する。反応が発現した場合は，静注を中止して適切な医療処置を行うこと。一律な前投与は必要ない。

・4.8 望ましくない影響

一部の臨床試験で，［‘Avastin’］と他の化学療法薬の併用患者では，他の化学療法のみの使用患者よりアナフィラキシー反応やアナフィラキシー様反応の報告の頻度が高かった。［‘Avastin’］の一部の臨床試験で，これらの反応はよく認められている（bevacizumab 群患者で最大 5%）。

・市販後報告

免疫系異常 ― 過敏反応，infusion reaction（頻度不明）。これらは次の症状を伴う。呼吸困難，潮紅/発赤/発疹，低血圧または高血圧，酸素飽和度低下，胸痛，悪寒および悪心/嘔吐。

[A] National Cancer Institute の Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0。次の URL を参照。
（英語）http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html
（日本語）http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae.html

文 献

1） Kang PS, Saif MW. Infusion-related and Hypersensitivity Reactions of Monoclonal Antibodies Used to Treat Colorectal Cancer – Identification, Prevention and Management. *J Support Oncol*. 2007 Oct;5（9）:451-7.

2） Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *The Oncologist* 2007;12:601-609. www.theoncologist.com

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ，ヒト化抗 VEGF 抗体，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.8（2010） No.12（06/10）R03

【 米 FDA 】

• GnRH作動薬：糖尿病と心血管疾患リスク上昇の可能性（進行中の安全性レビュー）

FDA Drug Safety Communication: Ongoing Safety Review of GnRH Agonists and possible increased risk of diabetes and certain cardiovascular diseases

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日：2010/05/03

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209842.htm

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm210576.htm

米食品医薬品局（FDA）は，Gonadotropin-Releasing Hormone（GnRH：性腺刺激ホルモン放出ホルモン）作動薬が，前立腺癌治療のためにこれらの薬物治療を受けている男性に対して，糖尿病およびある種の心血管疾患（心臓発作，突然の心臓死，脳卒中）のリスクを上昇させるか否かを評価している。

GnRH 作動薬（［‘Lupron’］，［‘Zoladex’］，［‘Trelstar’］，［‘Viadur’］，［‘Vantas’］，［‘Eligard’］，［‘Synarel’］などの商品名で販売されている。P.9 の表を参照）は，男性ホルモンを低下させる薬剤であり，前立腺腫瘍を退縮させるかまたは前立腺癌の増殖を遅らせる効果がある。この療法はアンドロゲン枯渇療法（ADT）[A]として知られている。

FDAのレビューは進行中である。FDAはGnRH作動薬について，また前立腺癌でこれらの薬物治療を受ける患者で糖尿病および心血管疾患のリスクが上昇するか否かについて，いかなる結論も下していない。

[A] Androgen Deprivation Therapy

FDA は，前立腺癌の治療のために ADT を受けている患者とこの治療を受けていない患者の転帰を比較した公表された試験データをレビューしている[1-7]。6 試験において，ADT を受けている患者で糖尿病および/または心血管疾患のわずかなリスク上昇が報告された。しかしながらこれらの研究には，因果関係を確定することを困難にするデザイン上の制約があった（以下のデータの要約を参照）。

現在 FDA は以下の事項を推奨している：

・医療従事者は，治療を決定する際にこれらの潜在的な安全性の問題を認識し慎重に GnRH 作動薬のベネフィットとリスクを比較考量すべきである。
・GnRH 作動薬の投与を受ける患者に対し，糖尿病と心血管疾患の発症についてモニタリングすべきである。
・医療従事者は，患者の心血管系リスク因子（喫煙や，血圧，コレステロール，血糖値，体重などの増加）を現行の標準的治療法に従って管理すべきである。
・患者は，医療従事者から指示されない限り GnRH 作動薬の治療を中止すべきではない。

これらの推奨は，*Circulation* 2010 年 2 月号に掲載された，米国心臓学会，米国癌協会，および米国泌尿器科学会による科学諮問委員会の報告（Science Advisory）[8]と一致している。

いくつかの GnRH 作動薬は，子宮内膜症の管理，子宮類線維腫によって引き起こされる貧血の術前処置，および進行性乳癌の緩和療法のために女性でも使用されている。乳癌以外の用途では，GnRH 作動薬の推奨投与期間は 1 年を超えるべきではない。GnRH 作動薬治療を受けている女性での糖尿病や心血管疾患のリスクを評価した疫学研究は知られていない。

いくつかの GnRH 作動薬は，中枢性思春期早発症を治療するために小児でも使用されている。GnRH 作動薬治療を受けた小児での糖尿病や心臓病のリスクを評価した研究はない。

本伝達は，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 の公約に従って行ったものである。

◇医療従事者への追加情報

・FDA は，前立腺癌の治療に GnRH 作動薬を使用している患者で糖尿病や心血管イベントのリスクが上昇するとは結論していない。
・FDA がレビューした研究の多くは，GnRH 作動薬投与を受けている患者で，わずかだが統計学的に有意な糖尿病および/または心血管イベントのリスク上昇を報告している。
・GnRH 作動薬を処方する際には薬剤の添付文書の推奨に従うこと。

◇データの要約

FDA は，いくつかの公表された観察研究と，ADT（主に GnRH 作動薬）治療を受けた患者と他の前立腺癌治療を受けた患者を比較した 1 つの無作為化比較臨床試験をレビューしている。[1-7]

観察研究では，GnRH 作動薬治療を受けた前立腺癌患者を他の前立腺癌治療を受けた患者と

比較するために，医療保険請求や登録データを使用した。これらの研究の多くは GnRH 作動薬の使用に伴う糖尿病および/または心血管疾患のわずかだが統計学的に有意なリスク上昇を報告したが，因果関係の確定を困難にするいくつかの試験デザイン上の制約があった。その制約は以下の通り：

- ADT の定義が一律でない：時に GnRH 作動薬，アンドロゲン受容体拮抗薬，および睾丸摘出術をひとまとめにしている；
- 薬物曝露に関する情報（薬剤名，投与量，スケジュール）が限られている；
- 複合アウトカム（aggregated outcome）を含む心血管疾患の定義が一律でない；
- 2 つの研究で，非致死性の重篤なアウトカムが含まれていない；
- 心血管疾患のリスク因子，喫煙，BMI 値，コレステロール，血圧，および現在の薬物療法などに関して欠測値がある；
- 診断されていない心血管系基礎疾患をもつ患者に対して事前の検査や試験からの除外をしていない；
- 致死的な心筋梗塞や突然死が検出されなかったり誤分類された可能性がある，および心血管疾患または糖尿病の診断の検証を行っていない；
- GnRH 作動薬治療を受ける患者の追跡調査のために医師との接触が増すことによる検出バイアスの可能性がある。

現時点で FDA は，GnRH 作動薬投与を受けることが糖尿病やある種の心血管疾患のリスクを高めると結論したわけではない。FDA は，詳しい情報を入手した時点から，この安全性の懸念に関連する情報のレビューを継続する予定である。

表：GnRH 作動薬の成人での承認適応

商品名	一般名	承認された適応
［‘Lupron’］	Leuprolide acetate	・進行性前立腺癌の緩和療法。
［‘Lupron Depot’］ 3.75 mg	Leuprolide acetate	・疼痛緩和と子宮内膜症病変部の退縮を含む子宮内膜症の管理。 ・子宮内膜症の初期の管理および症状の再発管理のために 1 日 5 mg の norethindrone acetate と共に毎月使用する。 ・鉄との併用で子宮平滑筋腫（類線維腫）によって引き起こされる貧血を有する患者の手術前の血液学的改善。
［‘Lupron Depot’］ 22.5 mg	Leuprolide acetate	・進行性前立腺癌の緩和療法
［‘Zoladex’］ 3.6 mg	Goserelin acetate	・進行性前立腺癌の緩和療法。 ・flutamide と併用で，ステージ T2b～T4（ステージ B2～C）の限局性前立腺癌の管理。 ・治療期間中の疼痛緩和と子宮内膜症病変部の退縮を含む子宮内膜症の管理。 ・閉経前および閉経周辺期女性での進行性乳癌の緩和治療。 ・機能不全性子宮出血のための子宮内膜切除術に先立って子宮内膜を薄くする薬剤として使用。
［‘Zoladex’］ 10.8 mg	Goserelin acetate	・進行性前立腺癌の緩和療法。 ・flutamide と併用で，ステージ T2b～T4（ステージ B2～C）の限局性前立腺癌の管理。
［‘Trelstar’］	Triptorelin pamoate	・進行性前立腺癌の緩和療法。
［‘Viadur’］	Leuprolide acetate	・進行性前立腺癌の緩和療法。
［‘Eligard’］	Leuprolide acetate	・進行性前立腺癌の緩和療法。
［‘Vantas’］	Histrelin acetate	・進行性前立腺癌の緩和療法。
［‘Synarel’］	Nafarelin acetate	・疼痛緩和と子宮内膜症病変部の退縮を含む子宮内膜症の管理。

*Leuprolide Acetate には，ジェネリック製剤がある。

文 献

1）Keating NL, O'Malley JO, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-4456.

2）Keating NL, O'Malley JO, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of Veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39-46.

3）Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen M-H, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516-1524.

4）Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS, and the Urologic Diseases in America project. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:493-500.

5）Van Hemelrijck M, Garmo H, Bratt O, Bill-Axelson A, Lambe M, Stattin P, et al. Increased cardiovascular morbidity and mortality following endocrine treatment for prostate cancer: an analysis in 30,642 men in PCBaSe Sweden. *Eur J Cancer Supplements* 2009（September）;7（3）:1（abstract 1BA）. Joint ECCO 15 - 34th ESMO Multidisciplinary Congress, Berlin 20-24 September 2009.

6） Alibhai SMH, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009;27:3452-3458.

7） Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, Smith MR. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2008;27:92-99.

8） Levine GN, D'Amico AV, Berger P, Clark PE, Eckel RH, Keating NL, et al on behalf of the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Epidemiology and Prevention, the American Cancer Society, and the American Urological Association. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk. A science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association. *Circulation* 2010;121:831-838.

◇関連情報

・FDA による GnRH 作動薬に関する情報ページ
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm209848.htm

---

◎Leuprorelin〔リュープロレリン，leuprolide acetate（USAN），LH-RH 誘導体，抗悪性腫瘍薬〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Goserelin〔ゴセレリン，LH-RH 作動薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Triptorelin〔LH-RH 作動薬，抗悪性腫瘍薬〕海外：発売済

◎Histrelin acetate〔LH-RH 作動薬，抗悪性腫瘍薬〕海外：発売済

◎Nafarelin acetate〔酢酸ナファレリン，LH-RH 作動薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済
海外：発売済
※日本では前立腺腫瘍の適応はなく，子宮内膜症および類線維腫に伴う症状の改善のみ

Vol.8（2010） No.12（06/10）R04

【 米 FDA 】

• 2009 年 10～12 月期にAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について

Potential signals of serious risks/new safety information identified from the Adverse Event Reporting System（AERS） between October – December 2009

FDA CDER

通知日：2010/05/03

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm210293.htm

表は，AERSデータベースを用いて 2009 年 10～12 月期に特定した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**に医薬品を掲載したことにより，**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（potential safety issue）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）策定の要求，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さまざまな措置を取ることがある。

FDA は，ある医薬品とその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指示しているわけではないことを強調したい。本**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，個々のシグナル/新たな安全性情報の評価を行い，必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表：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（2009 年 10～12 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	追加情報
5-α 還元酵素阻害薬（Dutasteride，Finasteride）［‘Avodart’］，［‘Propecia’］，［‘Proscar’］	男性乳癌	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Clozapine［‘Clozaril’］，［‘Fazaclo’］	肝毒性	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
コルチコステロイド（デポ剤）	硬膜外使用に伴う重篤な神経系事象	FDA は添付文書が適切かを判断するため，本件を評価している。
Ixabepilone［‘Ixempra Kit’］	放射線リコール	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Leuprolide acetate［‘Lupron Depot’］	骨減少症，甲状腺障害	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Lopinavir / ritonavir［‘Kaletra’］	HIV 曝露後の予防的投与による肝毒性	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
Rasburicase［‘Elitek’］	QT 延長症候群	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.09（2010/04/28），Vol.7 No.23（2009/11/12），Vol.7 No.15（2009/07/23）

Vol.8（2010） No.12（06/10）R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2010 年 3 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－march 2010

FDA MedWatch

通知日：2010/04/15

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm207384.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，REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy）：リスク評価・軽減対策，PCI：Patient Counseling Information

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Plavix（clopidogrel bisulfate）tablets	○		○	○		PCI
Caduet（amlodipine besylate/atorvastatin calcium）tablet		○	○	○	○	
Lotrel（amlodipine besylate/benazapril hydrochloride）capsule		○	○	○	○	
Meridia（sibutramine hydrochloride）capsules		○	○	○		
Skelid（tiludronate disodium）tablets		○	○	○		
Avelox（moxifloxacin）tablets and I.V.			○		○	
ChloraPrep［chlorhexidine gluconate（2% w/v）and isopropyl alcohol（70% v/v）］solution［OTC］			○			
DuraPrep Surgical（iodine povacrylex（0.7% available iodine）and isopropyl alcohol（74% w/w））solution			○			
Emend（fosaprepitant dimeglumine）for injection			○	○		
Femara（letrozole）2.5 mg tablets			○	○	○	
Fosamax Plus D（alendronate sodium/cholecalciferol）tablets			○	○	○	PPI
Hycamtin（topotecan hydrochloride）injection			○	○		
Rapaflo（silodosin）capsules			○	○		
Sustiva（efavirenz）capsules and tablets			○	○	○	PPI
Toprol XL（metoprolol succinate）extended release tablets			○		○	
Vivitrol（naltrexone for extended-release）injectable suspension			○	○		
Vytorin（ezetimibe/simvastatin）tablets			○	○		
Zocor（simvastatin）tablets			○	○		
Adalat（nifedipine）extended release tablets				○		
Arixtra（fondaparinux sodium）injection				○		
Cardura XL（doxazosin mesylate）extended release tablets				○		
Fosamax（alendronate sodium）tablets and oral solution				○	○	PPI
Isoptin SR（verapamil HCL）sustained release tablets				○		
Nexium（esomeprazole magnesium）capsules, oral suspension, and for injection				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Percodan（oxycodone and aspirin）tablets				○		
Prilosec（omeprazole magnesium）delayed-release capsules and oral suspension				○		
Propecia（finasteride）1 mg tablet				○		MG
Proscar（finasteride）5 mg tablets				○		PPI
Vanos（fluocinonide）cream				○		
Verelan（verapamil hydrochloride）capsule				○		
Copegus（ribavirin）tablet					○	
Dexilant（former Kapidex）（dexlansoprazole）delayed release capsules					○	
Emend（aprepitant）capsules					○	
Exforge（amlodipine and valsartan）tablets					○	
Inderide（propranolol HCl/hydrochlorothiazide）tablets					○	
Invega（paliperidone）extended-release tablets					○	
Isentress（raltegravir potassium）tablets					○	
Pepcid（famotidine）tablets					○	
Relenza（zanamivir）Inhalation Powder for oral inhalation					○	
Promacta（eltrombopag）tablets						MG

Vol.8（2010） No.12（06/10）R06

【 カナダ Health Canada 】

• Rivastigmine経皮パッチ［‘Exelon patch’］:投薬過誤/誤用による重篤な有害事象

Serious adverse events related to medication errors/misuse of ［‘Exelon patch’］(rivastigmine transdermal patch)

For Health Professionals

通知日:2010/04/30

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2010/exelon_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/exelon_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日:2010/05/05）

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

Novartis Pharmaceuticals Canada（Novartis）社は，Health Canadaと協議の結果，rivastigmine経皮パッチ［‘Exelon patch’］の投薬過誤/誤用による過量投与に続いて，重篤な有害事象（死亡を含む）が発生していることを医療従事者に通知する*[1]。これを受けて，Novartis社は医療従事者に対し，［‘Exelon patch’］[A] の適正使用の重要性，および患者と介護者への正しい使用方法の指導の必要性について注意喚起する。

下記の安全性情報をより強調するため，［‘Exelon patch’］の製品モノグラフ（第 III 部の「消費者向け情報」の項を含む）を改訂中である。

- 医療従事者は患者と介護者に対し，治療開始前に rivastigmine 経皮パッチの適正使用について知らせるとともに，パッチの使用方法を厳守するよう助言すること。
- 推奨部位（背部，腰部，上腕部，胸部）のいずれか 1 カ所の正常な皮膚に，パッチを 1 日 1 枚に限り貼付すること。
- 貼付 24 時間後，別の部位の皮膚に新たなパッチを貼付する前に，前日のパッチは必ず除去すること。
- パッチを切り分けて使用しないこと。
- 過量投与が発生した場合は，すべての［‘Exelon patch’］を直ちに除去して，患者は医師による診察を受けること。

[A] カナダでは［‘Exelon patch’］は，軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者の対症療法を適応としている。［‘Exelon patch’］は，［‘Exelon patch 5’］(4.6 mg/24 時間）と［‘Exelon patch 10’］(9.5 mg/24 時間）の 2 用量が販売されている。治療は［‘Exelon patch 5’］(4.6 mg/24 時間）から開始する。少なくとも 4 週間の治療後に［‘Exelon patch 5’］に十分な忍容性があると担当医が判断した場合は，推奨維持量である［‘Exelon patch 10’］(9.5 mg/24 時間）に 1 日用量を増量すべきである。

［‘Exelon patch’］の販売開始後に，投薬過誤と誤用による rivastigmine の過量投与が報告されている。全世界で 2009 年 7 月 31 日までに，［‘Exelon patch’］の投薬過誤/誤用が 129 例（死亡 2 例を含む）報告されている。カナダでは 2010 年 2 月 28 日までに，［‘Exelon patch’］に関連する投薬過誤/誤用が 3 例報告されている。最も多く報告された過量投与の原因は，新たなパッチ貼付前の古いパッチの除去し忘れや，複数パッチの同時使用である。これらの過誤には，医療従事者，介護者，患者自身が関与していた。

過量投与に関連して報告された典型的症状は，悪心，嘔吐，下痢，高血圧，幻覚，流涎，発汗，呼吸抑制，痙攣などである。徐脈や失神が起こることもある*2。一般的な投薬過誤や誤用と同様に，［‘Exelon patch’］の投薬過誤や誤用も，直ちに是正し適切な管理を行わない場合には重篤な医学的転帰（死亡も含む）に至る可能性がある。過量投与が発生した場合は，すべての［‘Exelon patch’］を直ちに除去し，その後 24 時間は新たなパッチを貼付しないこと。

Rivastigmine の過量投与時の適切な管理に関する詳細情報は，［‘Exelon patch’］の製品モノグラフ*3 の「過量投与」の項を参照。

参考情報

＊1：本件について同時に発行された一般向け通知は下記のリンクを参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2010/exelon_pc-cp-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2010/exelon_pc-cp-eng.php
なお，英国 MHRA からも本件について通知が行われている（下記リンク参照）。
（Novartis社からの医療従事者向けドクターレター）
http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON081746
（*Drug Safety Update* Vol.3, Issue 11, 2010）
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON084657&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

＊2：医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.3 No.12（2005/06/23），【豪 TGA】Vol.2 No.19（2004/10/14）を参照。

＊3：右記リンクのサイトで検索できる。 http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp

◎Rivastigmine〔リバスチグミン，コリンエステラーゼ阻害薬（アルツハイマー型認知症治療薬）〕
国内：申請中（2010/03/01 現在） 海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8（2010） No.12（06/10）R07

【 EU EMA 】

• Dipyridamoleとacetylsalicylic acidの合剤［‘Aggrenox’］:欧州人集団では虚血性脳卒中のリスク上昇のエビデンスなし

Dipyridamole in combination with acetylsalicylic acid – No evidence for increased risk of ischaemic stroke versus acetylsalicylic acid alone in the European population

PhVWP Monthly Report April 2010 Plenary Meeting

通知日:2010/04/29

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/25435010en.pdf

日本で行われた臨床試験（JASAP試験）の結果によって，欧州人集団におけるdipyridamoleとacetylsalicylic acid併用の良好なリスクベネフィットバランスが変更になることはない。

◇ ◇ ◇

ファーマコビジランス作業部会（PhVWP）は，再発性の虚血性脳卒中の発現率について日本で行われたJASAP（Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme）臨床試験，および欧州で以前に行われた複数の臨床試験の結果をレビューした。日本の臨床試験において，糖尿病や高コレステロール血症を有する患者の部分集団（subpopulation）で dipyridamole と acetylsalicylic acid（ASA）の併用を受けた者では，ASA の単独使用の者より再発性の虚血性脳卒中の発現率が高かったが，併用群での同様の発現率の上昇は，複数の欧州の試験に参加した当該部分集団では確認できなかった。したがってPhVWP は，JASAP 試験の結果は日本人以外の集団におけるdipyridamoleとASA の併用の良好なリスクベネフィットバランスを変更するものではなく，JASAP 試験の結果が欧州人集団にそのままあてはまるとは考えられないと結論した。EU においてdipyridamole の製品情報（product information）の変更は不要と判断した。

◇評価報告の要約

◇安全性の懸念および安全性レビュー実施の理由

再発性の虚血性脳卒中（脳梗塞）の予防における［‘Aggrenox’］（徐放性 dipyridamole 200 mg とASA 25 mg の合剤の 1 日 2 回服用）の ASA（81 mg を 1 日 1 回服用）に対する非劣性を示すために，52 週以上にわたる JASAP 試験が日本で行われた。これは，1,295 人の日本人患者を対象とした，無作為化，二重盲験，実薬対照，ダブルダミーの臨床試験である[1)]。

試験の結果，糖尿病もしくは高コレステロール血症の患者において，dipyridamole とASA の併用は ASA の単独使用に比べ再発性虚血性脳卒中の発現率の有意な上昇をもたらすことが示された。

このため PhVWP はこの試験および他の臨床試験についてデータの評価を行った。

◇臨床的背景

Dipyridamole と ASA は両者ともいわゆる抗血小板薬であり，血液中の血小板の凝集を阻害することにより虚血性脳卒中を予防する。再発性虚血性脳卒中の予防について現行の国際的に認められたガイドラインは，糖尿病もしくは高コレステロール血症の患者の部分集団に何らかの特定の抗血小板薬を使用することを推奨していない。

◇評価対象のデータの内容

JASAP 試験は［‘Aggrenox’］の ASA に対する非劣性を示すというこの試験の主たる目的を達成せず，再発性の虚血性脳卒中の発現率は［‘Aggrenox’］投与群（6.9%）の方が ASA 投与群（5.0%）より高かった（ハザード比 1.47，95%信頼区間［0.93~2.31］）。95%信頼区間の上限値だけでなく点推定値も，当該試験プロトコルに規定された非劣性の許容限度値 1.37 を超えていた。

JASAP 試験における出血事象を解析し，また全脳卒中事象（脳梗塞，脳出血，くも膜下出血を合わせたもの）に対するハザード比をさらに解析すると，ASA に比べて［‘Aggrenox’］を投与された糖尿病や高脂血症を有する患者の部分集団で，全脳卒中および虚血性脳卒中のリスクが高いことが示された。高脂血症の患者の集団では，出血性脳卒中，大出血（major bleed），脳内出血のリスクも高かった。

これらの結果を説明する妥当なメカニズムは見つかっていない。全体的に JASAP 試験の結果は，日本人患者に対する dipyridamole と ASA 併用のリスクベネフィットバランスに関して明確な結論を提示するものではない。

以前に欧州で行われた ESPS-2 および PRoFESS 臨床研究における糖尿病や高コレステロール血症の患者集団についての有効性および安全性のデータは，dipyridamole と ASA の併用によるこれらの集団における再発性虚血性脳卒中のリスクの有意な上昇を示していない。

文 献

1） JASAP: Japanese Aggrenox Stroke Prevention vs. Aspirin Programme. Results published by the US National Institutes of Health under http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00311402?sect=X0125&view=results ; last accessed on 26 April 2010.

◎dipyridamole〔ジピリダモール，抗血小板薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Acetylsalicylic Acid〔アセチルサリチル酸，Aspirin（アスピリン，BAN，JP），NSAID，抗血小板薬〕国内：発売済　海外：発売済

※Acetylsalicylic Acid は WHO の ATC 分類による表記。

※日本では，ジピリダモール/アセチルサリチル酸の合剤は販売されていない。

Vol.8（2010） No.12（06/10）R08

【 EU EMA 】

• Latanoprost：眼および皮膚の悪性黒色腫リスクのエビデンスなし

Latanoprost – no evidence for risk of malignant melanomas of the eye and skin

PhVWP Monthly Report April 2010 Plenary Meeting

通知日：2010/04/29

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/25435010en.pdf

EMA（欧州医薬品庁）の PhVWP（ファーマコビジランス作業部会）は，latanoprost と眼や皮膚の悪性黒色腫との因果関係を評価した。PhVWP は，入手データからこのような因果関係は支持されず，規制措置の必要はないと結論した。本問題については引き続き注意深いモニタリングを行い，関連データが今後得られた場合は慎重に評価していく。

◇評価報告の要約 （抜粋）

◇安全性の懸念および安全性レビュー実施の理由

自発報告症例および文献のレビューから，latanoprost と眼や皮膚の悪性黒色腫との因果関係の可能性が考えられ，同薬の安全性が懸念されていた。

Latanoprost の使用では虹彩色素沈着の進行が認められており，メラニン形成の亢進あるいは眼の色素細胞の増殖が原因と考えられている。この後者の推定されるメカニズムから，latanoprost の発癌作用が仮説として生じた。

眼や皮膚などの悪性黒色腫は，まれに発現するが，重篤で致死の可能性がある癌である。年齢，色素が少ないこと，紫外線曝露は，これら 2 種類の黒色腫の独立したリスク因子である。

◎Latanoprost〔ラタノプロスト，プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体，緑内障・高眼圧症治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室 ： 天沼　喜美子，青木　良子