

医薬品安全性情報 Vol.9 No.02 (2011/01/20)

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

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

- Bevacizumab[‘Avastin’]:FDA が乳癌の適応削除のプロセスを開始.....2
- Bevacizumab[‘Avastin’]:乳癌の適応削除に関する資料.....4
- 2007年9月～2009年12月に終了した市販後医薬品安全性評価.....9
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2010年11月).....13

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Bevacizumab[‘Avastin’]:EMA が乳癌の適応に関するレビューを終了.....15

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

- Prescriber Update Vol. 31 No. 4
 - Codeine:授乳中の母親への使用に関する注意喚起.....17

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.9 (2010) No.02 (01/20) R01

【 米 FDA 】

● Bevacizumab [‘Avastin’]: FDA が乳癌の適応削除のプロセスを開始

FDA begins process to remove breast cancer indication from Avastin label

FDA News

通知日: 2010/12/16

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm237172.htm>

FDA は 2010 年 12 月 16 日, bevacizumab [‘Avastin’] の乳癌治療での投与について安全性と有効性が示されなかったため, 同薬の添付文書から乳癌の適応削除を勧告していることを通知した。

FDA は, 乳癌女性への [‘Avastin’] 投与に関する 4 つの臨床試験をレビューした結果, これらのデータは, 乳癌患者の全生存期間を延長せず, 乳癌進行の遅延についても, 重大なリスクを上回る十分なベネフィットが見られないことを示していると判断し, この勧告を行った。これらのリスクには, 重度の高血圧, 出血, および鼻, 胃, 腸などの穿孔(穴), 心臓発作や心不全などがある。

主に癌専門医からなる独立諮問委員会は 2010 年 7 月, 入手した全データのレビュー後に [‘Avastin’] 添付文書からの乳癌の適応削除について投票を行い, 結果は賛成12反対1であった。

Bevacizumab [‘Avastin’] の添付文書からの乳癌の適応削除は, 一連のプロセスを通じて行われる。今回の推奨は最初のステップである。Bevacizumab [‘Avastin’] 自体は市場撤退せず, 今回の措置が直ちに乳癌治療での同薬の投与に影響を及ぼすわけではない。また今回の措置は結腸癌, 腎癌, 脳腫瘍, 肺癌への適応の承認には影響を及ぼさない。

現在, bevacizumab [‘Avastin’] で転移性乳癌の治療を行っている癌専門医は, 現行の治療を継続するか他の治療選択肢を検討するかを決定する際に, 医学的な判断を行うべきである。

FDA は [‘Avastin’] の製造企業である Genentech 社に, 同薬での乳癌への適応の承認を取り下げる提案を通知した。Genentech 社は自主的な適応削除には同意していないため, FDA は同社が FDA の決定に異議を表明したい場合に公開の異議申し立てを申請できるよう, 申し立ての機会について通知した (Notice of Opportunity for a Hearing)。異議申し立て開催要求は 15 日間以内に行うことになっており, 要求しなかった場合には異議申し立ての機会は放棄され, FDA は同薬での乳癌の適応削除の手続きを開始することになる。

Bevacizumab [‘Avastin’] は, HER2 陰性転移性乳癌に対し化学療法歴のない患者への同薬の投与について評価した臨床試験「E2100」の結果にもとづき, 化学療法薬 (paclitaxel) との併用で 2008 年 2 月に FDA の迅速承認プログラムにより承認された。

Bevacizumab [‘Avastin’] の乳癌への適応が迅速承認された後, Genentech 社は追加の臨床試験^Aを完了し, これらの試験からのデータを FDA に提出した。これらのデータは, 同薬が「無増悪生

^A AVADO 試験 (docetaxel に [‘Avastin’] を併用) および RIBBON 1 試験 (アントラサイクリン系/タキサン系薬に [‘Avastin’] を併用または, capecitabine に [‘Avastin’] を併用) のことである (訳注)。

存期間」に及ぼす効果はわずかであることを示しており、全生存期間の改善や患者へのリスクを上回る臨床ベネフィットのエビデンスは示していなかった。「無増悪生存期間」の改善がわずかであることは、腫瘍増殖を遅延させる効果がわずかで一過性であることを反映している。

Bevacizumab[‘Avastin’]は、先述の副作用の他に脳卒中、創傷治癒合併症、臓器の損傷や不全のリスク、可逆性後白質脳症症候群(RPLS)と呼ばれる神経疾患(脳の浮腫からくる高血圧、頭痛、錯乱、発作、視力喪失を特徴とする)の発症など、重篤で生命を脅かす可能性のある副作用とも関連があるとみられている。

FDAは、転移性乳癌治療におけるbevacizumab[‘Avastin’]の投与に関連するすべての入手データにもとづき、この適応での同薬のリスクはベネフィットを上回ると判断した。

FDAは、転移性乳癌患者を対象に、同薬のベネフィットがリスクを上回るような患者集団を特定するためデザインされた新たな試験を実施する提案がある場合、Genentech社と協力して前向きに取り組む用意があるとしている。

関連情報

・FDAのbevacizumab[‘Avastin’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm193900.htm>

このサイトは2011年1月18日に更新され、FDAがGenentech社から異議申し立ての要求を受け取ったことが掲載された。(訳注)

参考情報

※本件に関し、FDAから2010年12月16日付けでQ & Aも通知されている。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm237095.htm>

※FDAは、化学療法に[‘Avastin’]を併用する複数の治療法を総合的に判断しているが、EMAは、docetaxelとの併用は適応から除外するが、paclitaxelとの併用は適応を継続するとしている(本号のEMAの記事参照)。

©Bevacizumab〔ベバシズマブ, {bevacizumab(genetical recombination) (JAN)}, 抗VEGFヒト化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

※国内では乳癌に対する適応拡大を申請中(2010/11/09現在)。

Vol.9 (2010) No.02 (01/20) R02

【米FDA】

• Bevacizumab[‘Avastin’]:乳癌の適応削除に関する資料

Regulatory Decision to Withdraw Avastin (bevacizumab) First-line Metastatic Breast Cancer Indication

Memorandum to the File BLA 125085 Avastin (bevacizumab)

通知日:2010/12/15

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf>

FDA は 2010 年 12 月 16 日に, bevacizumab[‘Avastin’]の乳癌の適応削除を勧告していることを通知し, あわせて関連資料を公表している。この関連資料から, FDA の勧告の根拠となった 4 試験のエビデンスを以下に抜粋する。【安全情報部】



◇背景

2008年, bevacizumab[‘Avastin’]と paclitaxel の併用が, E2100 試験の結果にもとづき転移性乳癌の一次 (first-line) 治療を適応として迅速承認された。E2100 試験は, 転移癌に対する化学療法歴のない HER2 陰性の乳癌患者を対象として[‘Avastin’]と paclitaxel の併用, または paclitaxel 単剤を比較した無作為化多施設共同オープンラベル試験であった。

E2100 試験では, Paclitaxel に[‘Avastin’]を併用することにより, 疾患増悪のリスクが低下し[ハザード比 0.48, 95%CI[0.39~0.61], $p < 0.0001$], 無増悪生存期間の推定中央値では 5.5 カ月の差があった(表)。全生存期間については 2 群間で有意な差はなかった(図)。全奏効率については, [‘Avastin’]と paclitaxel の併用が paclitaxel 単剤と比較して高かった(48.9% vs 22.2%)。E2100 試験とともに結果が提出された AVF2119g 試験は, アントラサイクリン系薬およびタキサン系薬を基本とした化学療法を受けたが疾患が増悪した患者について, bevacizumab と capecitabine の併用または capecitabine 単剤を比較した無作為化オープンラベル試験であった。AVF2119g 試験では, bevacizumab の併用が無増悪生存期間や全生存期間に統計的に有意な影響を及ぼすことは実証されなかった(表, 図)。

◇2007年の抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC)の結果およびFDAの決定

E2100 試験の結果は, 2007 年 12 月 5 日の抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC:Oncologic Drugs Advisory Committee)で提示された。ODAC は, E2100 試験のデザインと実施法に欠点があったことに懸念を表明した。また ODAC は, 無増悪生存期間について臨床的ベネフィットが示されてはいるが, それに伴う全生存期間の改善や症状の改善, その他の直接的な臨床的ベネフィットがないことを問題視した。ODAC は 5 対 4 で承認に反対した。しかし数名の委員は, paclitaxel に

bevacizumab[‘Avastin’]を併用した場合のベネフィット(無増悪生存期間中央値の差が 5.5 カ月, ハザード比 0.48)を十分な臨床的ベネフィットであるとみなした。また, E2100 試験での全生存期間のハザード比は0.87[95%CI[0.72~1.05]]で, この数値は, paclitaxelに[‘Avastin’]を併用した場合, 全生存期間に悪影響を及ぼす可能性が低いことを示していた。

FDA は, E2100 試験で無増悪生存期間への効果が大きいと報告されたことにもとづき, [‘Avastin’]の乳癌の適応について, 臨床的ベネフィットを実証するため追加のデータを提出することを条件に迅速承認した。

表:転移性乳癌に対する bevacizumab 併用の効果[†] 【安全情報部作成】

試験名	迅速承認時		迅速承認後の確認試験		
	E2100	AVF2119g [‡]	AVADO	RIBBON 1	
基本とする化学療法	Paclitaxel	Capecitabine	Docetaxel	Taxane/ Anthracycline	Capecitabine
患者数 Bevacizumab-/+	354/368	230/232	241/247	207/415	206/409
無増悪生存期間 [§]					
HR	0.48	0.98	0.62	0.64	0.69
95%CI	[0.39~0.61]	[0.77~1.25]	[0.48~0.79]	[0.52~0.80]	[0.56~0.84]
p 値	<0.0001	0.857	0.0003	<0.0001	<0.0001
延長期間	+5.5 カ月	+0.69 カ月	+0.9 カ月	+1.2 カ月	+2.9 カ月
全生存期間 [§]					
HR	0.87	1.08	1.003	1.1	0.88
95%CI	[0.72~1.05]	NA	[0.76~1.32]	[0.86~1.43]	[0.69~1.13]
p 値	0.14	NA	0.98	0.44	0.33
延長期間	+1.7 カ月	NA	-1.7 カ月	NA	+2.9 カ月

[†]:基本とする化学療法に[‘Avastin’]15 mg/kg またはプラセボを併用したデータ。抗腫瘍薬諮問委員会 (ODAC) 作成のスライドからデータを抜粋した。

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM219978.pdf>

[‡]:AVF2119g 試験は, アントラサイクリン系薬/タキサン系薬の化学療法を受けたが疾患が増悪した患者を対象とした試験で, 「一次治療」ではない。他の3試験は, 一次治療である。

[§]:無増悪生存期間および全生存期間は, 基本となる化学療法に[‘Avastin’]を併用した場合の併用しない場合に対するリスク。

HR:ハザード比

NA:データを手に入れません

◇確認試験

Bevacizumab[‘Avastin’]の迅速承認に際し、同薬の臨床的ベネフィットを実証するために Genentech 社が適切かつ良くコントロールされた試験(確認試験)を実施することが義務付けられた。同社は、AVADO および RIBBON 1 を、エビデンスを提出するための試験とした。双方の試験とも、転移性乳癌の一次治療において同薬を評価した。

Docetaxel に bevacizumab[‘Avastin’]を併用した AVADO 試験では、[‘Avastin’]15 mg/kg を併用した場合、docetaxel 単剤と比較して疾患増悪リスクが低下し(ハザード比 0.62)、無増悪生存期間が延長した(推定中央値:0.9 カ月の差)(表)。

RIBBON 1 試験^Aでは、タキサン系薬/アントラサイクリン系薬を基本とした化学療法と[‘Avastin’]の併用、またはcapecitabineを基本とした化学療法と[‘Avastin’]の併用で、[‘Avastin’]を併用しない場合と比較して統計的に有意な改善が示された。Taxane/anthracycline 投与患者での[‘Avastin’]15 mg/kg併用により疾患増悪リスクが低下し(ハザード比 0.64)、無増悪生存期間が延長した(推定中央値:1.2 カ月の差)(表)。Capecitabine投与患者での[‘Avastin’]15 mg/kg併用により、疾患増悪リスクが低下し(ハザード比 0.69)、無増悪生存期間が延長した(推定中央値:2.9 カ月の差)(表)。

◇2010 年の ODAC の結果

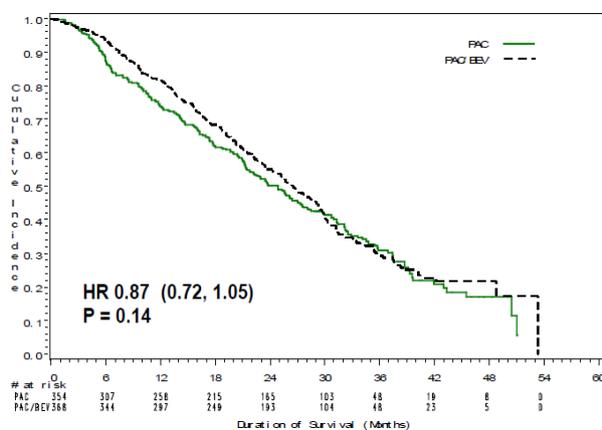
ODAC は 2010 年 7 月 20 日、AVADO 試験および RIBBON 1 試験の結果をレビューし、転移性乳癌の一次治療で化学療法に bevacizumab[‘Avastin’]を併用することに対し、12 対 1 の投票結果で反対の勧告を行った。また同委員会は、乳癌の一次治療の適応に対する迅速承認を取り消すよう勧告した。

◇4 試験の効果

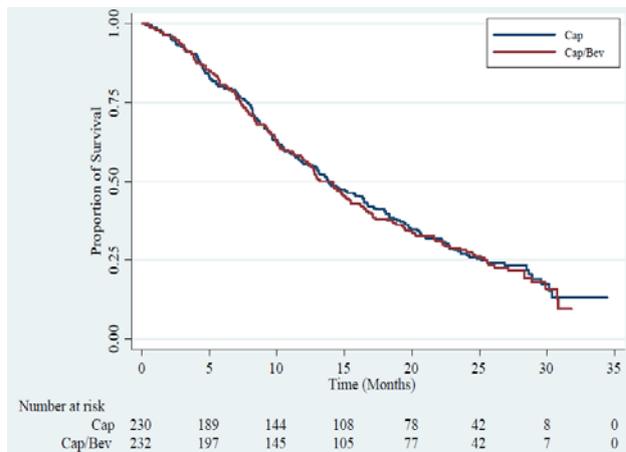
乳癌治療に bevacizumab[‘Avastin’]を用いた上記 4 試験(E2100, AVADO, RIBBON 1, AVF2119g)ではいずれも、全生存期間の統計的に有意な延長が実証されなかった(図)。全奏効率ではわずかな改善が見られた(10~19%)。また、製薬企業が提出したデータは、転帰が改善したとの患者の報告(乳癌関連の症状の改善、症状増悪の遅延、健康関連の QOL の改善)を支持していない。これらの試験では、疾患増悪により発現する臨床症状のデータが収集されなかった。転移性乳癌の一次治療の試験に(適格基準に従い)参加した患者はいずれも無症状であるか、わずかな症状しかなく、この集団では[‘Avastin’]の併用による症状改善の効果を支持するデータを得ることができない。

^A 原文では[‘Avastin’]併用群との比較の対照が、「docetaxel 単独」と誤って記載されている(訳注)。

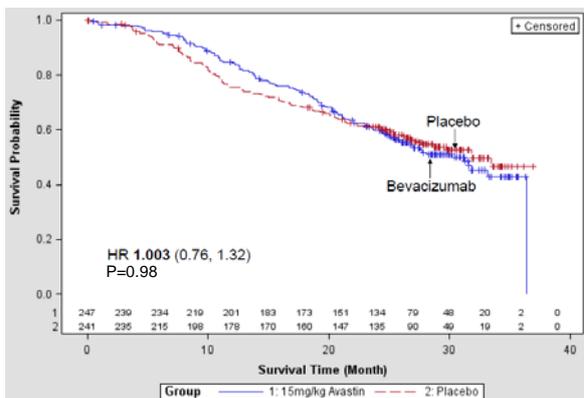
◇E2100 試験 (Paclitaxel)



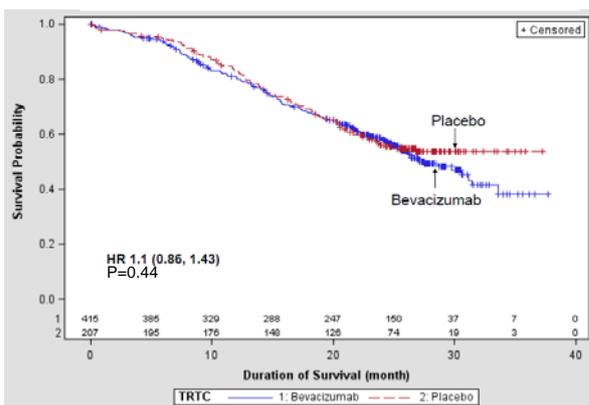
◇AVF2119g 試験 (Capecitabine)



◇AVADO 試験 (Docetaxel)



◇RIBBON 1 試験 (Taxane/Anthracycline)



◇RIBBON 1 試験 (Capecitabine)

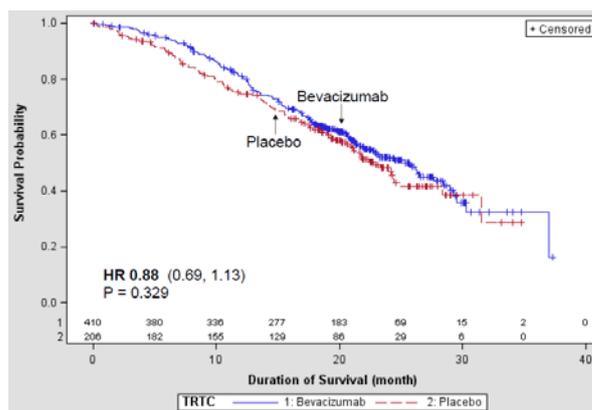


図: 転移性乳癌に対するbevacizumab併用の効果—全生存率に関するKaplan-Meier曲線^B

^B: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM237171.pdf> から抜粋。()内は基本とする化学療法。

◇有害事象

標準的な化学療法に bevacizumab[‘Avastin’]を併用した場合、重篤な有害事象(グレード 3～5)、および[‘Avastin’]に関連した有害事象が全体的に増加した。[‘Avastin’]関連の有害事象としては、高血圧、出血、創し開などの創傷治癒合併症、穿孔および瘻/膿瘍の形成などがある。他に[‘Avastin’]関連の有害事象として、動脈血栓塞栓事象(脳卒中、心筋梗塞)、静脈塞栓事象、発熱性好中球減少症、左室機能不全、可逆性後白質脳症症候群などがある。[‘Avastin’]に関連した死亡が乳癌治療の試験に参加した患者の 0.8～1.2%で観察された。E2100 試験の有害事象の分析では、[‘Avastin’]との関連が判明しているグレード 3～5 の有害事象(重度の有害事象、生命を脅かす有害事象、薬剤関連の死亡など)が 26%増加したことが明らかになった。

◇結論

Bevacizumab[‘Avastin’]は、E2100 試験で観察された無増悪生存期間の改善の程度を、以後実施する乳癌の一次治療に関する試験で裏付けるという条件の下で迅速承認された。迅速承認に際し、Genentech 社は裏付けを行う試験として AVADO, RIBBON 1 の 2 試験を指定した。これらの 2 試験ではいずれも、E2100 試験で観察されたほど大きなベネフィットは確認されなかった。乳癌に関する試験で現在までに観察されたベネフィットはわずかであるのに対して有害事象はかなり多く、転移性乳癌の一次治療薬としての[‘Avastin’]の販売継続が支持されるほどリスク/ベネフィットのプロファイルは良好ではなかった。

参考情報

※本件については、抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC)用に詳細な会議資料(2010年7月20日付)が公表されている。次の URL を参照。

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM219224.pdf>

※FDA は、「全生存期間の改善」は直接的な臨床上のベネフィットであると考えており、1999 年の ODAC との協議にもとづき、転移性乳癌の一次治療薬として医薬品/生物製剤を評価する場合のエンドポイントとして「全生存期間の改善」を推奨している。転移性乳癌の一次治療を適応とした最近の承認は、trastuzumab + 化学療法(1998 年)、gemcitabine+paclitaxel(2004 年)などに見られるように、いずれも全生存期間と無増悪生存期間の双方の改善を示すデータにより支持されている。

◎Bevacizumab{ベバシズマブ, {bevacizumab(genetical recombination) (JAN)}, 抗 VEGF ヒト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

※国内では乳癌に対する適応拡大を申請中(2010/11/09 現在)。

Vol.9 (2010) No.02 (01/20) R03

【 米 FDA 】

● 2007年9月～2009年12月に終了した市販後医薬品安全性評価

Postmarketing Drug Safety Evaluations completed from September 2007 through December 2009

Surveillance

通知日:2010/11/08(更新日)

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm231026.htm> □

◇この web サイトの目的(抜粋)*¹

2007年9月27日以降にNDA(New Drug Applications:新薬承認申請)およびBLA(Biologic License Applications:生物製剤承認申請)の承認を受けた医薬品に関してFDAに寄せられた有害事象報告について、進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供する。

◇市販後医薬品安全性評価

表:2007年9月～2009年12月に終了した市販後医薬品安全性評価^A

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Alvesco'] (Ciclesonide) NDA 021658 2008年1月10日	12歳以上の患者での喘息 の維持治療。	有効性欠如に関連した有害事象 報告が特定され、レビューを行っ た。これらの報告には、一定期間 使用後の薬物投与の問題(吸入器 の機能不良の可能性)が記載され ていた。	C FDAは本件をさらに 調査するため、企業 に対して追加情報の 提出を要求した。
['Anthelios 40'] (Avobenzone, Ecamsule, Octocrylene, Titanium dioxide cream) NDA 022009 2008年3月31日	日焼け止めクリーム	A	C
['Bystolic'] (Nebivolol hydrochloride) NDA 021742 2007年12月17日	高血圧症の治療。	肝毒性および重篤な皮膚症状の 有害事象が特定され、レビューを 行った。これらの有害事象を解析 した結果,['Bystolic']による事象 というより、基礎疾患、年齢、併用 薬またはその他の原因による事象 と判断した。	C

^A 原文にはワクチンに関する情報も掲載されているが、ここでは省略した。

[‘Children’s Zyrtec Hives Relief and Children’s Zyrtec Allergy’] (Cetirizine hydrochloride) NDA 022155 2007年11月16日	[‘Children’s Zyrtec Hives Relief’]:2歳以上の患者での蕁麻疹の一時的な緩和。 [‘Children’s Zyrtec Allergy’]:2歳以上の患者での鼻汁,くしゃみ,そう痒,流涙,鼻や喉のそう痒などのアレルギー症状の一時的な緩和。	A	C
[‘Combigan’] (Brimonidine tartrate and Timolol maleate) NDA 021398 2007年10月30日	緑内障患者での眼圧上昇の治療。	A	C
[‘Cosyntropin injection’] (Cosyntropin) NDA 022028 2008年2月21日	副腎皮質機能不全の診断に使用。	A	C
[‘Doribax’] (Doripenem) NDA 022106 2007年10月12日	合併症のある腹腔内感染症や尿路感染症,腎感染症の治療。	肝障害,血小板減少症,発作(痙攣)などの重篤な有害事象が特定された。FDAは詳細なレビューをさらに行った結果,これらの重篤な有害事象は現行の添付文書に適切に記載されていると判断した。 腎の重篤な有害事象(腎機能障害)について記載があったが,さらにレビューしたところ,doripenemが原因ではないと判明した。	C
[‘Intelence’] (Etravirine) NDA 022187 2008年1月18日	ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)感染患者の治療。	重篤有害事象報告として,皮膚反応および過敏症,肝障害,凝固障害,精神神経系障害が特定された。FDAは,これらの事象は現行の添付文書に適切に記載されていると判断した。	C
[‘Isentress’] (Raltegravir) NDA 022145 2007年10月12日	ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)感染患者の治療。	重篤有害事象報告として,血小板減少症,精神系事象(うつ病,自殺傾向,不眠症,ありありとした夢,悪夢,不安),重篤な皮膚反応と過敏症,肝障害,膵炎が特定された。FDAは,血小板減少症,精神系事象,重篤な皮膚反応,膵炎は現行の添付文書に適切に記載されていると判断した。	C
[‘Luvox CR’] (Fluvoxamine maleate) NDA 022033 2008年2月28日	強迫性障害の症状を有する患者での社会不安障害(社会恐怖症)や強迫などの治療。	A	C
[‘Morphine Sulfate’] (Morphine sulfate; Oral Solution) NDA 022195 2008年3月17日	オピオイド系鎮痛薬の使用が適切な場合の,中等度~重度の急性/慢性疼痛の緩和。	A	C

[‘Morphine Sulfate’] (Morphine sulfate; Tablets) NDA 022207 2008年3月17日	オピオイド系鎮痛薬の使用 が適切な場合に、中等度 ～重度の急性/慢性疼痛の 緩和。	A	C
[‘Moxatag’] (Amoxicillin Tablets, Extended Release) NDA 050813 2008年1月23日	12歳以上の患者での化膿 レンサ球菌による扁桃炎や 咽喉痛の治療。	A	C
[‘Patanase’] (Olopatadine hydrochloride) NDA 021861 2008年4月15日	6歳以上の患者での季節 性アレルギー性鼻炎の症 状緩和。	A	C
[‘Pristiq’] (Desvenlafaxine succinate) NDA 021992 2008年2月29日	大うつ病の治療。	膝炎の有害事象報告が特定され、 レビューを行った。FDAは、これら の報告には十分な臨床情報がな いか種々の基礎疾患(膝炎の既往 など)や膝炎治療薬の併用が交絡 因子となっていると判断した。これ らの報告はいずれも、[‘Pristiq’]と 膝炎の関連性を示すシグナルのエ ビデンスとはならなかった。 敵意および怒りの有害事象が特定 され、レビューを行った。FDAは、 これらの事象は現行の添付文書に 適切に記載されていると判断した。 投薬関連の過誤の有害事象が特 定され、レビューを行った。FDAは 入手情報をもとに、現時点で何ら かの措置を取る必要はないと判断 した。	C
[‘Renvela’] (Sevelamer carbonate) NDA 022127 2007年10月19日	腎透析を受けている慢性 腎疾患患者での血清リン 濃度のコントロール。	A	C
[‘Salonpas’] (Menthol and Methyl salicylate topical patch) NDA 022029 2008年2月20日	挫傷、捻挫、背部痛、関節 炎などに伴う筋肉/関節の 軽度～中等度疼痛の一時 的緩和。	A	C
[‘Simcor’] (Simvastatin and Niacin) NDA 022078 2008年2月15日	Simvastatin 単剤治療また は niacin 単剤(徐放剤)治 療が不適切な患者での 種々のコレステロール値と トリグリセリド値の降下、お よび HDL コレステロール値 の上昇。	A	C
[‘Taclonex Scalp’] (Calcipotriene and Betamethasone dipropionate) NDA 022185 2008年5月9日	18歳以上の患者での頭皮 の重度尋常性乾癬の治 療。	A	C

[‘Tekturna HCT’] (Aliskiren hemifumarate and Hydrochlorothiazide) NDA 022107 2008年1月18日	単剤では十分コントロールできない高血圧症の治療。	A	C
[‘Treximet’] (Sumatriptan succinate and Naproxen sodium) NDA 021926 2008年4月15日	成人での前兆を伴うまたは伴わない片頭痛発作の治療。	心血管系の有害事象報告が特定され、レビューを行った。FDAは、心血管系事象は現行の添付文書に適切に記載されていると判断した。さらに、投薬関連の過誤の報告が特定された。	C FDAは現在、投薬関連の過誤の報告をレビューしている。
[‘Venlafaxine hydrochloride ER’] (Venlafaxine hydrochloride extended release) NDA 022104 2008年5月20日	大うつ病と社会不安障害の治療。	A	C
[‘Voltaren gel’] (Diclofenac Gel; Topical) NDA 022122 2007年10月17日	膝関節や手関節の骨関節炎の疼痛治療。	A	C
[‘Xyzal’] (Levocetirizine dihydrochloride) NDA 022157 2008年1月28日	季節性/通年性のアレルギー性鼻炎に伴う症状の緩和など。	A	C

A: 添付文書にないか予想外の重篤な有害事象は特定されなかった。

B: 新たな安全性の懸念は特定されなかった。

C: 現時点では添付文書の改訂は要求していない。

参考情報

*1:この web サイトに関する詳細は、医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。

Vol.9 (2010) No.02 (01/20) R04

【 米 FDA 】

● FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2010 年 11 月)

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

FDA MedWatch

通知日: 2010/12/08

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/default.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^A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
Rifadin (rifampin capsules USP), and Rifadin (rifampin for injection USP) IV		○		○	○	
Rifater (rifampin, isoniazid and pyrazinamide) Tablets		○		○	○	
Anectine (succinylcholine chloride injection, USP) <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Arduan (pipecuronium bromide) Injection <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Feraheme (ferumoxytol) Injection			○	○		
Metozolv ODT (metoclopramide hydrochloride)			○			
Mivacron (mivacurium chloride) Injection <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Nimbex (cisatracurium besylate) Injection <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		

^A詳細版は FDA の表示改訂サイト

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233345.htm>) で医薬品名をクリックすることにより閲覧できる。

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Norcuron (vecuronium bromide) Injection <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Nuromax (doxacurium chloride) Injection <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Pavulon (pancuronium bromide) Injection <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Quelicin (succinylcholine chloride injection, USP) <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Rapamune (sirolimus) Oral Solution and Tablets			○	○	○	○
Raplon (rapacuronium bromide) Injection <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Reglan (metoclopramide) Tablets, ODT, and Injection			○			
Revatio (sildenafil) Tablets and Injection			○	○	○	
Zemuron (rocuronium bromide) Injection <i>*Severe anaphylactic reactions</i>			○	○		
Adderall R (dextroamphetamine mixed salts of a single-entity amphetamine product) Capsules				○		
Cardizem CD (diltiazem hydrochloride) Capsules and Tablets Cardizem LA (diltiazem hydrochloride) Extended-Release Tablets				○	○	
Metopirone (metyrapone USP) 250 mg, Capsules				○	○	
Rozerem (ramelteon) Tablets				○		
Tiazac (diltiazem hydrochloride) Extended Release Capsules				○	○	
Trandate (labetalol hydrochloride) Tablets and Injection				○		
Vfend (voriconazole) Tablets, Injection, and Oral Suspension				○		
Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate) Capsules				○	○	
Byetta (exenatide) Injection					○	
Crestor (rosuvastatin calcium) Tablets					○	
Eraxis (anidulafungin) for Injection					○	
Glucovance (glyburide and metformin HCl) Tablets					○	
MoviPrep (PEG-3350, Sodium Sulfate, Sodium Chloride, Potassium Chloride,Sodium Ascorbate, and Ascorbic Acid for Oral Solution)					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Nucynta (tapentadol) Immediate-release Oral Tablets					○	
Olux-E (clobetasol propionate) Foam, 0.05 %					○	
OxyContin (Oxycodone Hydrochloride Controlled-Release) Tablets					○	○
Paraplatin (carboplatin) for Injection					○	
Tamiflu (oseltamivir phosphate) Capsules and Oral Suspension					○	
Sustiva (efavirenz) Tablets and Capsules					○	
Zocor (simvastatin) Tablets					○	

参考情報

**Severe anaphylactic reactions* は、神経筋遮断薬に関する表示改訂であり、添付文書に重度のアナフィラキシー反応のリスクとその予防措置に関する以下の「警告・使用上の注意」が追加された。

「警告・使用上の注意」

アナフィラキシー

神経筋遮断薬による重度のアナフィラキシー反応が報告されている。生命を脅かす反応や致死的な反応が見られた症例もあった。これらの反応が重度である可能性があるため、適切な救急治療を直ちに行えるようにしておくなど、必要な予防措置を取らなければならない。また神経筋遮断薬間(非脱分極性や脱分極性神経筋遮断薬)で患者の交差反応が報告されているため、以前に他の神経筋遮断薬に対するアナフィラキシー反応のあった患者では、予防措置を取らなければならない。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm235847.htm>

Vol.9 (2010) No.02 (01/20) R05

【 EU EMA 】

● Bevacizumab[‘Avastin’]:EMA が乳癌の適応に関するレビューを終了

European Medicines Agency completes its review of Avastin used in breast cancer

Press Release

通知日:2010/12/16

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099929.pdf

Bevacizumab[‘Avastin’]は、paclitaxelとの併用は従来通り乳癌の適応であるが、他の医薬品との併用は適応としない。^A

^A FDA では、paclitaxel との併用も含めて転移性乳癌の適応削除が検討されている(本号 FDA の記事参照)。



EMA は、転移性乳癌の治療での bevacizumab[‘Avastin’]と paclitaxel の併用は、リスクを上回るベネフィットがあり、転移性乳癌患者にとって依然として有益な治療選択肢であることを確認した。

またEMAのCHMP(医薬品委員会)は、bevacizumab[‘Avastin’]と docetaxel の併用では、ベネフィットとリスクのバランスは不良であり、今後は乳癌の治療でこの 2 剤の併用を行うべきではないと結論した。現在この 2 剤を併用している患者は、担当医と今後の治療について話し合うべきである。

Bevacizumab[‘Avastin’]と docetaxel の併用で全生存期間に悪影響が生じる可能性が、新たな研究データから示唆されたため、CHMP は転移性乳癌治療での bevacizumab[‘Avastin’]の投与についてレビューを開始した。この研究は、bevacizumab[‘Avastin’]と capecitabine の併用による乳癌治療を適応とする申請(適応拡大)を支持するために、EMA に提出された。

Bevacizumab[‘Avastin’]と docetaxel の併用による転移性乳癌の治療は、無増悪生存期間がわずかであるが有意に延長し、全生存期間に悪影響はないことを示したデータ^Bにもとづき、2009 年 9 月に承認された。

EMAに提出された新たなデータ^Cにより、bevacizumab[‘Avastin’]と docetaxel の併用による全生存期間への影響が不確実なものとなり、悪影響の可能性が除外できなくなった。またこの新たなデータによれば、無増悪生存期間に及ぼす効果の程度に疑問があり、以前の観察よりも効果は小さいと考えられる。無増悪生存期間の延長は非常にわずかなことから、CHMPはbevacizumab[‘Avastin’]と docetaxel の併用によるベネフィットはもはやリスクを上回らないと結論した。

Bevacizumab[‘Avastin’]と capecitabine の併用について、CHMP は上記のデータから、無増悪生存期間がやや延長したが、全生存期間や健康関連 QOL など他のエンドポイントに臨床重要効果は観察されないことを見出した。新たな適応(転移性乳癌)は比較的穏やかな治療法が適切である患者を対象とすることを考慮すると、bevacizumab[‘Avastin’]と capecitabine の併用によるわずかなベネフィットは、高い毒性というリスクを上回らないと考えられた。したがって、CHMP はこの新たな適応を承認すべきではないと結論した。

Bevacizumab[‘Avastin’]と paclitaxel の併用については、乳癌患者の無増悪生存期間が延長し、全生存期間に悪影響がないことが入手データから確認されたため、CHMP は依然としてベネフィットがリスクを上回ると結論した。

したがってCHMPは、bevacizumab[‘Avastin’]による乳癌治療は paclitaxel との併用のみとすべきであると助言した。

CHMP の助言は、採決のため欧州委員会(EC:European Commission)に送付された。

^B AVADO 試験(BO17708 試験)のデータ。

^C 進行中の AVADO 試験の更新データと考えられる。

参考情報

- ◎Bevacizumab〔ベバシズマブ, {bevacizumab (genetical recombination) (JAN)}, 抗 VEGF ヒト化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
※国内では乳癌に対する適応拡大を申請中(2010/11/09 現在)。

【 英 MHRA 】

該当情報なし

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.9 (2010) No.02 (01/20) R06

【NZ MEDSAFE】

- **Codeine:授乳中の母親への使用に関する注意喚起**

Codeine and breastfeeding

Prescriber Update Vol. 31 No. 4

通知日:2010/12

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

授乳中の母親への codeine の使用は, モルヒネの有害作用による乳児の死亡と関連する可能性があることを, 医療従事者に対して注意喚起する*¹。医療従事者は, 授乳中の母親に codeine の使用を推奨する前に, codeine のリスク/ベネフィットを慎重に検討すべきである。

ニュージーランドにおいて, 最近 codeine 含有 OTC 製品の表示が改訂され, 医師の助言がある場合を除いて, 授乳中には codeine を使用しないようにとの助言が追加された。ニュージーランドで OTC 薬として入手可能な codeine には, 授乳された乳児に対しモルヒネの有害作用を引き起こすのに十分な用量であると考えられる薬もある。

2006 年に Lancet に発表された症例報告¹⁾では, 生後 13 日の健康な母乳栄養の乳児がモルヒ

ネの有害作用で死亡した事例が報告されている。この事例では、母親は会陰切開による疼痛の治療のために codeine を処方されていた (60 mg 1 日 2 回を 2 日間、その後 30 mg を 1 日 2 回)。乳児は 7 日目に哺乳不良と嗜眠を示し、13 日目に死亡した。乳児の血液と母親の母乳を分析すると、モルヒネはいずれも有害なレベルであった。母親は、遺伝子検査により codeine の ultra-rapid metabolizer (URM) であることが判明した。母親が URM であることにより codeine のモルヒネへの変換速度と量が上昇したと考えられる。

Codeine の URM である頻度は人種によって異なる²⁾*²⁾。遺伝子検査を実施しなければ、Codeine を処方する前に URM を特定することはできない。

患者は、モルヒネによって自分自身に生じる有害作用の徴候 (悪心、嘔吐、傾眠、便秘、および/または乳児の世話が困難) と、乳児に生じる有害作用の徴候 (強い眠気、哺乳困難、呼吸困難、弛緩) について、助言を受けるべきである。患者は、これらの徴候が生じた場合には直ちに codeine の使用を中止し、病院で診察を受けるべきである。

文 献

- 1) Koren G, et al (2006). Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 368:704.
- 2) FDA Public Health Advisory: Use of codeine by some breastfeeding mothers may lead to lifethreatening side effects in nursing babies. August 2007.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm054717.htm>

参考情報

*1: Codeine はそのままではオピオイド受容体に結合できず、投与された codeine の 10% が肝薬物代謝酵素 CYP2D6 により O-脱メチル化を受けてモルヒネに代謝変換され、鎮痛作用を示す [*N Engl J Med.* 351:2827; 2004]。

*2: FDA の記事によると日本人での URM の頻度は 1% である。

医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.19 (2007/09/20)

※ニュージーランドの codeine phosphate data sheet は下記の URL 参照

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/c/CodeinePhosphatePSMtab.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.5 No.13 (2007/06/28) (スウェーデンの情報)

【米FDA】Vol.5 No.18 (2007/09/06) ほか

◎Codeine [コデイン, コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), 麻薬性鎮咳薬, 鎮痛薬] 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