

医薬品安全性情報 Vol.4 No.12 (2006/06/15)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>

各国規制機関情報

- TGN1412: 臨床試験最終報告 [英 MHRA] 2
- Venlafaxine (SNRI): 過量投与による死亡リスクに関する処方情報更新 [英 MHRA] 3
- 小児用医薬品に関する欧州規則の合意 [英 MHRA] 5
- Infliximab [‘Remicade’]: 小児のクローン病に承認 [米 FDA] 6
- Natalizumab [‘Tysabri’]: 特別販売プログラムの下に販売を再開 [米 FDA] 7
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂 (2006 年 3 月分) [米 FDA] 9
- Raloxifene: 閉経後女性の卒中発作による死亡率増加 (RUTH 試験) [カナダ Health Canada] 13
- 注意欠陥多動性障害 (ADHD) 用薬: 重篤な心関連有害事象 [カナダ Health Canada] 14
- Gefitinib [‘Iressa’]: 現在投与が有効である EGFR 陽性/不明の腫瘍患者に適応を制限 [カナダ Health Canada] 16
- Ephedrine と caffeine 含有製品を同時に使用しないよう助言 [カナダ Health Canada] 18
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.3 [豪 TGA]
救急蘇生時のコロイド (輸液) 使用: アナフィラキシー様反応の可能性 19
- Drotrecogin alfa (activated) [‘Xigris’]: 第三次年次再評価での主な変更点 [EU EMEA] 21
- 勃起不全治療薬: 片眼の視力喪失のある患者に禁忌 [EU EMEA] 22

注: [‘○○○’]○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報 (2006/06/07 現在)

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R01

【 英 MHRA 】

• TGN1412: 臨床試験最終報告

Clinical trial final report

Press release

通知日: 2006/05/25

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023822&ssTargetNodeId=389

MHRA は、ヒト化モノクローナル抗体製剤である TGN1412 の臨床試験* 中 2006 年 3 月 13 日に発生した有害事象についての、4 月 5 日の中間報告に続き、この件に関する最終報告を発表した。

MHRA の調査官およびドイツ規制当局による種々の調査に加えて、同剤に関して詳細な検査が行われた。臨床試験で使用したバッチの他に、毒性試験で使用されたバッチについても製品検査を行った。GCP (good clinical practice, 医薬品臨床試験の実施基準) との不一致がいくつか特定されたものの、結論は 2006 年 4 月の報告と同様で、6 人の試験ボランティアでの重篤な副作用の原因としては予期せぬ生物学的反応が最も考えられる。

「本件は非常に複雑な科学的な問題であり、厚生大臣 (Secretary of State for Health) が任命する独立した科学専門家グループが検討する予定である。本有害事象が TGN1412 の製造、製剤設計、希釈、治験参加者への投与における過誤ではないという結果であった」と、MHRA 長官 Kent Woods は述べた。

◇ 参考情報

TGN1412 臨床試験中に起きた有害事象調査に関する報告書全文は以下のサイト参照。

• Investigations into adverse incidents during clinical trials of TGN1412

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2023821&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

* : TGN1412 臨床試験

第 1 相の単一施設二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験で、健康ボランティアへの静脈内単回投与用量増量試験により、TGN1412 の安全性、薬物動態学、薬力学、免疫原性の確認を目的とした。

◇ 関連情報

• 医薬品安全性情報 Vol.4 No.06 (2006/03/23)

MHRA は第 1 相臨床試験を中止 [英 MHRA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/6060323.pdf>

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.08 (2006/04/20)

TGN1412 臨床試験中に起こった有害事象に関する中間報告〔英 MHRA〕

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/8060420.pdf>

◎TGN1412(抗 CD28 アゴニスト抗体, ヒト化モノクローナル抗体製剤)

TGN1412 は, リンパ球(T 細胞)表面の CD28 に結合するヒト化モノクローナル抗体で, 抗 CD28 アゴニスト抗体(スーパーアゴニスト)と呼ばれる。従来のモノクローナル抗体では単独で T 細胞を活性化できないが, スーパーアゴニストでは結合部位の違いから単独で T 細胞を活性化させ, 増殖およびサイトカイン産生を誘導することができるとされる。B 細胞慢性リンパ性白血病等の血液系の悪性腫瘍や慢性関節リウマチ等の慢性炎症性疾患が開発の対象であった。

Vol.4(2006) No.12(06/15)R02

【 英 MHRA 】

● **Venlafaxine (SNRI) : 過量投与による死亡リスクに関する処方情報更新**

Updated prescribing advice for [‘Effexor’]/[‘Effexor XL’] (venlafaxine)

Safety warnings and messages for medicines

通知日: 2006/05/31

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023846&ssTargetNodeId=221

MHRA は, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) である抗うつ剤 venlafaxine に関する処方情報の更新を通知した。この通知は, MHRA による venlafaxine の最新の安全性エビデンス(特に過量投与時の毒性に関する)の評価に基づいている。

◆背景

2004 年 12 月, 心毒性や過量投与時の毒性が懸念されたため, venlafaxine の投与開始は専門家に限定され, 心疾患のある患者には禁忌となった。

英国での後ろ向きの解析により, 抗うつ剤の処方 100 万件あたりの過量投与による死亡率が報告された。これによると venlafaxine での死亡率は, SSRI より高いが, 三環系抗うつ剤より低かった。しかし英国で抗うつ剤が処方されている患者における疫学的研究では, SSRI を処方されている患者と比較して, 元来自殺リスクの高い患者に venlafaxine が処方されているとのエビデンスもある。

Venlafaxine の過量投与の毒性についてのプロフィールは, 完全には確立されていない。致死的な心毒性は非常にまれであるが, 心疾患のある患者ではリスクが増大する可能性がある。過量投与によるその他の毒性としては, 発作, 中枢神経系抑制, または非常にまれに横紋筋融解等があるが, 致死的な転帰にこれらの有害反応が関わっているかについては, 大部分が不明のままである。さらに詳細な報告が MHRA のウェブサイトに掲載されている (www.mhra.gov.uk)。

◆処方情報更新の通知

SSRI をうつ病の第一選択薬とし、venlafaxine は第二選択薬とすべきであるという、NICE の勧告は依然有効である。検討したエビデンスに一致する以下の変更が承認された。

- ・現在では、1 日用量 300mg 以上を必要とする重篤なうつ状態の患者や入院患者での venlafaxine の投与開始に限って、**専門家の指示** (shared care arrangements^{*1} を含む) が必要である。
- ・**禁忌および警告**: venlafaxine は、重篤な心室性不整脈のリスクが高いと特定された患者では禁忌である。Venlafaxine はまた、管理不良の高血圧の患者では禁忌である。
- ・電解質バランス障害の患者での禁忌、および投与開始時の心電図の必要性については、製品情報から削除された。
- ・心室性不整脈のリスクを増大する心疾患 (例: 最近発症した心筋梗塞) の診断が確立している患者では、venlafaxine の使用は注意すべきである。
- ・Venlafaxine 投与患者では、定期的な血圧測定を推奨する。Venlafaxine 投与中に持続した血圧上昇のある患者は、減量もしくは投与中止を検討すべきである。
- ・相互作用: Poor metaboliser^{*2} の患者では臨床的に重大な相互作用の可能性があるため、強力な CYP3A4 阻害薬 (例: ketoconazole, erythromycin) または CYP3A4 および CYP2D6 の両方を阻害する医薬品の組み合わせは、指示された場合のみ venlafaxine と併用すべきである。SSRI との併用は、専門家の監督下で行うことを推奨する。

◆過量投与のリスクを最小限に抑える

数ヶ月以内に、現在より少量の包装単位で販売される予定である。自殺のリスクファクターが増大している患者は、自殺関連の行動の発現や悪化について注意深く評価すべきである; ハイリスクの患者に対して、投与開始時、用量調整期間および改善が見られるまでは、2 週間分を限度として処方を検討すべきである。

◆措置

- ・新規の患者への処方は、処方更新の通知に従って行うべきである。患者向け情報が数ヶ月以内に製造業者から出される予定である。なお、患者向け情報は患者による評価を受けたものである。
- ・Venlafaxine による治療がすでに確立されている患者は、現在の治療が最新の推奨に沿った治療であるかどうか検討すべきである (例: 心リスク、血圧または併用薬)。

◆詳細情報

患者用 'Q&A' 等の詳細情報が MHRA ウェブサイトで閲覧できる。www.mhra.gov.uk
venlafaxine の最新製品情報が eMC (Electronic Medicines Compendium) ウェブサイトで閲覧できる。
<http://emc.medicines.org.uk/>

*** 1: Shared care arrangements**

専門医療センターと地域の医療施設間において、特に小児の治療を共有・分担するサービスである。専門医が患者の病気を診断し、治療計画を立てるが、患者は地域の医療施設で治療を受けることができる。地域の医師が行う検査より詳細な検査が必要な場合、専門医は地域の施設に向いてそのような検査・治療を行うこともある。このサービスは、小児にとって特に重要で、時間的負担を軽減することができる。

*** 2: Poor metaboliser**

CYP の酵素活性がないか極端に低い人のことで、代謝が遅いので薬の血中濃度が上昇し副作用が出やすい場合がある。

◎ベンラファキシン (Venlafaxine, SNRI) 国内: Phase III (2006/03/07 現在) 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R03

【 英 MHRA 】

● 小児用医薬品に関する欧州規則の合意

Medicines for children

Press release

通知日: 2006/06/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023856&ssTargetNodeId=389

小児用医薬品に関する European Regulation* (欧州規則) の内容が 2006 年 6 月 1 日に合意された。この規制では、新規の小児用医薬品が開発され、および、すでに上市されている医薬品が小児の特定のニーズに合致するよう、奨励策や要請を含んだ規制的な取り組みの必要性が確認された。規制の内容に関しては以下の通りである。

- ・関連するすべての年齢の小児群で、医薬品の安全性および有効性のデータを取る。
- ・小児に適切な製剤の形で提供する。
- ・特許切れの医薬品の研究に対しては資金を提供する。
- ・小児用医薬品の研究の奨励策を出し、製品の専売特許期間を 6 ヶ月間延長する。
- ・小児での使用を承認されたすべての製剤について、欧州で使用する記号を用いた識別システムを導入する。

厚生省保健担当大臣 (Minister of State for Health Services) の Rosie Winterton 氏は、「英国は長い間このような施策を強く主張してきた。本規制により、小児専用設計された有効で安全な医薬品の確保が促進されるだろう」と述べた。

2006 年末までに、規制が成立する予定である。

* : European Regulation

EU の法律には Regulation (規則) と Directive (指令) があり, regulation は直ちに加入国に対して有効となり, directive は各国で法律化されないと有効とはならない。

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R04

【 米 FDA 】

● **Infliximab [‘Remicade’] : 小児のクローン病に承認**

FDA Approves [‘Remicade’] for Children with Crohn’s Disease

FDA News

通知日 : 2006/05/19

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01376.html>

FDA は 2006 年 5 月 19 日, 腸管の慢性的な炎症性疾患である活動期のクローン病の小児の治療に対し, infliximab [‘Remicade’] を承認した。[‘Remicade’] は遺伝子組み換えによるモノクローナル抗体で, TNF- α (腫瘍壊死因子- α) の活性阻害により炎症を減弱させる。本剤は当初, 成人のクローン病に対し 1998 年に承認された。

FDA の CDER のセンター長 Dr. Steven Galson は, 「中等度から重篤な活動性のクローン病の小児に対して, 従来の治療法は十分ではなかった」と述べた。クローン病は下痢, 痙攣性腹痛, 消化管出血を生じる可能性があり, 腸から皮膚への異常な瘻孔 (結合部) を形成する症例もある。

また, 「[‘Remicade’] はクローン病を治癒しないが, 他に安全で有効な治療法のない小児において, 症状を軽減し, 疾患の寛解状態を維持するために, 切望されていた選択肢の一つである。本剤のベネフィットは, 注意深く評価された既知のリスクを上回ると確信する」とも述べている。

小児のクローン病における [‘Remicade’] の安全性と有効性は, 従来の治療法に十分反応しない, 6~17 歳の中等度から重度の活動期のクローン病の 112 人の小児における無作為化試験で評価された。臨床的に反応を示した小児患者の割合は, 以前に行われた成人のクローン病における [‘Remicade’] の試験と比べ高いものであり, 小児の試験結果では, 現行の製品ラベルに記載のない新規の安全性に関する懸念事項は示されなかった。

全般的に小児の試験での [‘Remicade’] の安全性プロフィールは, 2003 年 3 月の FDA Arthritis Advisory Committee (関節疾患諮問委員会) で示されたデータと似通っていた。委員会では, 抗 TNF 療法が特定の患者集団において, どの程度敗血症や肺炎のような重篤な感染症や悪性腫瘍のリスクが増大する可能性があるのかについても検討した。

2006 年 5 月 17 日発行の JAMA 誌* での研究で言及されたこのようなリスクは, [‘Remicade’] を含め承認されているすべての TNF- α 阻害剤の現行のラベルに記載されている。

ごく最近 FDA は, クローン病の青年や若年成人で, 悪性で致死率の高いタイプの T 細胞リンパ腫 (肝脾 T 細胞リンパ種) のまれな市販後報告を受けている。ほとんどの症例で, これらの患者は [‘Remicade’] と併用して標準的な免疫抑制療法 (azathioprine や 6-mercaptopurine) を受けていた。

FDA は[‘Remicade’]のラベルの警告欄を更新し、このリスクを記載するため製造業者と作業中である。

FDA は重篤な毒性が出ないぎりぎりのレベルでベネフィットを最大限に生かすため、[‘Remicade’]や同種の薬剤の安全性事象のモニターを積極的に注意深く継続する。

*: JAMA 誌の要約(2006年5月17日発行)

◇抗 TNF 抗体: 関節リウマチ治療での重篤な感染症および悪性腫瘍のリスク(メタアナリシス)

抗 TNF モノクローナル抗体 infliximab, adalimumab の関節リウマチに関する無作為化比較試験のメタアナリシスを行い、抗 TNF 抗体で治療した関節リウマチ患者では、プラセボ群 と比べ、重篤な感染症発症のオッズ比は 2.0 [95% CI [1.3~3.1]], 悪性腫瘍発生のオッズ比は 3.3 [1.2~9.1] であった。悪性腫瘍の発生には用量依存性が認められた。さらに、副作用発現必要症例数 (number needed to harm: NNH) を算出しており、治療期間 3~12 ヶ月間内の重篤な感染症に関する抗 TNF 抗体治療の NNH は 59 [39~125], 治療期間 6~12 ヶ月間内に悪性腫瘍 1 人の発生に関する NNH は 154 [91~500] であった。

[Bongartz T et al., Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. JAMA. 2006 May 17;295(19):2275-85.]

◎インフリキシマブ (Infliximab, TNF alfa antagonist, 関節リウマチ治療薬, クロウン病治療薬)

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.12(06/15) R05

【 米 FDA 】

● Natalizumab [‘Tysabri’]: 特別販売プログラムの下に販売を再開

FDA Approves Resumed Marketing of [‘Tysabri’] Under a Special Distribution Program

FDA News

通知日: 2006/06/05

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01380.html>

FDA は 2006 年 6 月 5 日、特別に制限された販売プログラムを条件に、natalizumab [‘Tysabri’] の再販売の申請を承認した。[‘Tysabri’] は、再発と寛解を繰り返すタイプの多発性硬化症 (MS) 患者において、疾患進行の抑制と再発回数の低減に使用されるモノクローナル抗体である。[‘Tysabri’] は、MS の治療に他の免疫系修飾剤と併用せず単独療法として、他の治療法に十分な反応を示さないか忍容できない患者に適応がある。

[‘Tysabri’] は、2004 年 11 月に FDA により承認された。しかし薬剤の臨床試験において 3 人の患者が重篤でまれな脳のウイルス感染症である進行性多巣性白質脳症 (PML) を発症したため、2005 年 2 月、製造業者の Biogen-Idec 社により回収された。2 例は致死的であったため、FDA は

2005年2月, [‘Tysabri’]に関する臨床試験を延期した。過去の臨床試験の参加者を再調査し, さらにその他のPMLの症例がないことを確認した後, FDAは2006年2月に[‘Tysabri’]の臨床試験の再開を許可した。

適応となるMS患者が[‘Tysabri’]を入手できるようになる一方で, 将来にわたって患者がPMLを発症する可能性を低減させるため, FDAは2006年3月にPeripheral and Central Nervous Systems Drugs Advisory Committee (末梢および中枢神経系薬諮問委員会)に助言を求めた。諮問委員会は, 患者登録の義務化, およびPMLを発症している可能性のあるいかなる症例もできる限り早く特定し, 感染が生じる原因を明らかにするため定期的なフォローアップを行うリスク最小化プログラムを推奨した。これに応じてBiogen-Idec社は, 本剤を確実に安全に使用するため, TOUCH Prescribing Programと名づけたリスク管理プランをFDAに提出した。

Biogen-Idec社のリスク管理プランと販売承認事項の変更を徹底的に検討し, FDAは主に以下の特徴をもつTOUCH Programの下での[‘Tysabri’]の再販売許可を決定した。

- [‘Tysabri’]はプログラムに登録された医師, 投与施設および薬局によってのみ処方, 調剤, 投与される。
- [‘Tysabri’]は, プログラムに登録した患者のみに投与される。
- 医療従事者はPMLとMSの進行による症状とを区別するため, 投与開始前に患者のMRIスキャンを行う。
- [‘Tysabri’]投与患者は, 初回投与から3ヶ月後と6ヶ月後に評価を受け, その後は6ヶ月ごとに評価を受ける。患者の状態はBiogen Idec社へ定期的に報告される。

◇参考情報

- 過去の経過を含む詳細情報: Natalizumab (marketed as Tysabri) Information
<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/natalizumab/default.htm>

◇関連情報

- 医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10)
FDA Public Health Advisory: [‘Tysabri’] (natalizumab) 販売中止 [米 FDA]
<http://www.nih.gov/dig/sireport/weekly3/5050310.pdf>

◎Natalizumab (多発性硬化症治療薬, alfa4 インテグリン拮抗剤)

国内: 開発計画中断 (2005/03/01 現在, 米国での販売中止報道により) 海外: 販売中止

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R06

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂 (2006 年 3 月分)

Detailed View: Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – March 2006

FDA MedWatch

通知日: 2006/05/25

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/mar06.htm>

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/mar06_quickview.htm

表 1 の各医薬品製剤の枠組み警告, 禁忌, 警告, 使用上の注意, 副作用の各項目の表示の改訂が行われた。枠組み警告および警告の一部[表 1 の BW (1) ~ (3), W (3-1)]に関しては改訂内容を以下に示す。

(1) Salmeterol/fluticasone [‘Advair Diskus’] 吸入粉末, salmeterol [‘Serevent Diskus’] 吸入粉末: 枠組み警告および警告に喘息関連死のリスクの増加

[‘Advair Diskus’] や [‘Serevent Diskus’] の有効成分の一つである salmeterol 等の長時間作用型 beta-2 刺激剤は, 喘息関連死のリスクを上昇させる可能性がある。ゆえに, 医師は喘息患者の治療に際し, 他の喘息コントローラー薬剤 (例: 低~中用量の吸入副腎皮質ステロイド剤) で適切に管理できない場合のみ, [‘Advair Diskus’], [‘Serevent Diskus’] を処方すべきである。

◇ 詳細については以下を参照のこと

• FDA MedWatch 11/18/05 Safety Alert.

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm>

• 上記情報については, 医薬品安全性情報 Vol.3 No.23 (2005/12/01) にも掲載。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/23051201.pdf>

◎サルメテロール [Salmeterol, beta-2 刺激剤 (気管支拡張剤)] 国内: 発売済 海外: 発売済

(2) Oxycodone HCl および ibuprofen [‘Combunox’] 錠剤: 心血管系, 消化管系の副作用およびスティーブンス・ジョンソン症候群について

2005 年 6 月 15 日の FDA 当局から NSAID のすべての販売業者に宛てた通知を受け, ラベリングに以下の事項が補足された。NSAID を服用している患者に対し心血管系の副作用と消化管系の副作用のリスクについて, 医師, 患者, 家族や介護者にさらに詳しい情報ならびに, スティーブンス・ジョンソン症候群に関連する初期症状の記載も追加された。

◎オキシコドン (Oxycodone, オピオイド系鎮痛剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎イブプロフェン (Ibuprofen, NSAID) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ [‘Combunox’] (Oxycodone /Ibuprofen) 海外: 発売済

(3) Cetuximab[‘Erbitux’]: 枠組み警告に放射線療法との併用による心肺停止

◇枠組み警告

放射線療法と cetuximab[‘Erbitux’]投与の併用治療を受けた、頭部と頸部の扁平上皮癌の患者の 2% (208 人中 4 人) に心肺停止かつ/または突然死が発生した。放射線の単独治療を受けた 212 人の患者ではこのような事象はなかった。致死的な事象は、最後に[‘Erbitux’]を投与されてから 1~43 日後までに発生した。冠動脈疾患、うっ血性心不全や不整脈のある頭部および頸部癌の患者には、放射線療法と[‘Erbitux’]の併用は注意して行うべきである。

(3-1) Cetuximab[‘Erbitux’]: 警告に心毒性や間質性肺炎等の重大な副作用

◇警告

・注入反応 (infusion reactions)

Cetuximab[‘Erbitux’]の投与により、重篤な注入反応が約 3% (1,485 人中 46 人) の患者で生じた。致死的な転帰はまれであった (0.1% 未満)。

・心肺停止

頭部及び頸部の扁平上皮癌の患者での無作為化比較試験 (SCCHN) で、放射線療法と[‘Erbitux’]投与の併用治療を受けた頭部と頸部の扁平上皮癌の患者の 2% (4/208) に心肺停止かつ/または突然死が発生した。放射線の単独治療を受けた 212 人の患者ではこのような事象はなかった。このような事象の原因は不明であるが、[‘Erbitux’]投与中および投与後は、血清マグネシウム、カリウムやカルシウムなどの血清電解質の綿密なモニタリングを推奨する。

・肺毒性

臨床試験では、[‘Erbitux’] を投与されている進行性の結腸直腸癌の患者 774 人中 3 人 (0.5% 未満) に、また頭部および頸部癌の患者 796 人中 1 人に、間質性肺炎 (ILD) が報告された。

・放射線療法や cisplatin と[‘Erbitux’]との併用

頭部および頸部の局所進行性の扁平上皮癌で行われた、[‘Erbitux’], 分割照射療法である DAHFRT (Delayed-accelerated hyperfractionated radiation therapy), および cisplatin (100 mg/m²) 併用療法での単一群試験で、死亡および重篤な心毒性が観察された。

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.19 (2005/10/06)

[‘Erbitux’] (cetuximab): 電解質異常に関する処方情報の改訂 [米 FDA]

<http://www.nih.gov/dig/sireport/weekly3/19051006.pdf>

©Cetuximab (EGF 受容体阻害剤, 抗悪性腫瘍剤) 国内: Phase II (2006/04/03 現在) 海外: 発売済

【表 1】

米国商品名 (一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol inhalation powder)	(1)		○	○	○

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Combunox (oxycodone HCl and ibuprofen) Tablets	(2)	○	○	○	
Erbitux (cetuximab)	(3)		(3-1)	○	○
Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder)	(1)		○	○	○
Lotronex (alosetron hydrochloride) Tablets		○		○	
Macugen (pegaptanib sodium injection) Macugen (pegaptanib sodium injection)		○		○	○
Vfend I.V. (voriconazole) for Injection Vfend (voriconazole) Tablets Vfend (voriconazole) for Oral Suspension		○		○	
Visicol (sodium phosphate monobasic monohydrate, USP, and sodium phosphate dibasic anhydrous, USP) Tablets		○	○	○	○
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets			○	○	
Nolvadex (tamoxifen citrate) Tablets			○	○	○
Ontak (denileukin diftitox)			○		○
Prograf (tacrolimus) Capsules and Injection			○	○	○
Relenza (zanamivir for inhalation)			○	○	○
Septocaine with epinephrine 1:100,000 Septocaine with epinephrine 1:200,000 (articaine hydrochloride 4% (40 mg/mL) with epinephrine 1:100,000 or 1:200,000 injection)			○		○
Taxotere (docetaxel) Injection Concentrate			○	○	○
Truvada (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate) Tablets			○		○
Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets			○		○
Zyban (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablets			○		
Avapro (irbesartan) Tablets				○	
Cardura XL (doxazosin mesylate extended release tablets)				○	○
Cozaar (losartan potassium tablets)				○	
Detrol (tolterodine tartrate tablets)				○	
Fosrenol (lanthanum carbonate) Chewable Tablets				○	
Lamictal (lamotrigine) Tablets and Chewable Dispersible Tablets				○	
Lescol (fluvastatin sodium) Capsules Lescol XL (fluvastatin sodium) Extended-Release Tablets				○	
Naprosyn (naproxen tablets) Naprosyn (naproxen suspension)				○	○

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
EC-Naprosyn (naproxen delayed-release tablets) Anaprox/Anaprox DS (naproxen sodium tablets)					
Neoral Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules, USP) Modified Neoral Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) Modified				○	
Paxil (paroxetine hydrochloride) Tablets and Oral Suspension				○	○
Paxil CR (paroxetine hydrochloride) Controlled-Release Tablets				○	○
Phospholine Iodide (echothiophate iodide for ophthalmic solution)				○	
Sandimmune Soft Gelatin Capsules (cyclosporine capsules, USP) Sandimmune Oral Solution (cyclosporine oral solution, USP) Sandimmune Injection (cyclosporine injection, USP) for Infusion Only				○	
Sustiva (efavirenz) Capsules and Tablets				○	
Thyro-Tabs (levothyroxine sodium tablets, USP)				○	
Uroxatral (alfuzosin HCl extended release tablets)				○	○
Vanos (fluocinonide) Cream, 0.1%				○	○
Aranesp (darbepoetin alfa) for Injection					○
Atrovent HFA (ipratropium bromide HFA) Inhalation Aerosol					○
Cialis (tadalafil) Tablets					○
Ethyol (amifostine) for Injection					○
Remodulin (treprostinil sodium) Injection					○
Temodar (temozolomide) Capsules					○
Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablets)					○
Zetia (ezetimibe) Tablets					○

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
BW の(1)~(3), W(3-1)に関しては改訂内容を本文に記載。

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R07

【カナダ Health Canada】

● Raloxifene: 閉経後女性の卒中発作による死亡率増加 (RUTH 試験)

Association of [‘Evista’] (raloxifene hydrochloride) with Increased Risk of Mortality Due to Stroke in Postmenopausal Women at Increased Risk for Cardiovascular Disease: Preliminary Results from the RUTH Trial.

For Health Professionals

通知日: 2006/05/25

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/evista_hpc-cps_e.html

医療従事者向け

Eli Lilly Canada 社が, Health Canada との協議を受けて, Heart (RUTH) 試験から得られた raloxifene hydrochloride [‘Evista’] に関する重要な新しい安全性情報について通知した。Raloxifene hydrochloride は, SERM (selective estrogen receptor modulator, 選択的エストロゲン受容体モジュレーター) といわれる閉経後の女性における骨粗鬆症治療薬である。

RUTH 試験は, 心疾患があるか冠動脈イベントのリスクが高い閉経後の女性において, 冠動脈イベントや浸潤性乳癌のリスクが raloxifene hydrochloride の一日 60mg 投与により低減するかを検討した大規模プラセボ比較試験である。同試験には, 26ヶ国 10,000 人以上の女性 (平均年齢 67 歳) が参加し, 7 年間追跡調査した。同試験に登録したすべての女性は, 心疾患があるか, または冠動脈イベントのリスクが高かった。

- RUTH 試験では, プラセボに比較して [‘Evista’] で卒中発作による死亡率が上昇することが示された。卒中発作による死亡率は, プラセボ群では 1 年当たり 1,000 人の女性に対し 1.5 であったのに対し, [‘Evista’] 群では 1 年当たり 1,000 人の女性に対し 2.2 であった ($p=0.0499$)。
- 卒中発作, 心筋梗塞, 入院が必要であった急性冠症候群, 心血管系の死亡率, または全死亡率 (すべての死因による) は, [‘Evista’] とプラセボで同等であった。

◇医療従事者にとって重要な留意事項

- [‘Evista’] は, 閉経後の女性における骨粗鬆症の治療と予防に適応を持つ。
- [‘Evista’] は, 心血管系の疾患の予防またはリスクの低減に適応はなく, 処方すべきではない。
- 骨粗鬆症の治療と予防に [‘Evista’] を用いている多くの患者で, ベネフィット・リスクのプロフィールは好ましい。
- RUTH 試験に登録した女性は, 冠動脈心疾患, 下肢動脈疾患, または冠動脈イベントに関してリスク増加が知られている以下のリスクファクターがあった。

リスクファクター: 年齢 70 歳以上, 高血圧, 6ヶ月間継続の 10 本/日以上 の喫煙者, 糖尿病, 高脂血症 (LDL-C > 4.14mmol/L または HDL-C < 1.16mmol/L で TG

> 2.82mmol/L, または高脂血症薬の服用)。

- ・閉経後の女性で、卒中発作の既往または一過性脳虚血発作や心房細動等の他の重大な卒中発作のリスクファクターがある場合は、処方前に raloxifene のリスク・ベネフィットを検討すべきである。

◎ラロキシフェン[Raloxifene, SERM (selective estrogen receptor modulator), 骨粗鬆症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R08

【カナダ Health Canada】

- ・注意欠陥多動性障害 (ADHD) 用薬: 重篤な心関連有害事象

Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Drugs: Updated and Standardized Labelling Regarding Very Rare Cardiac-Related Adverse Events

For Health Professionals

通知日: 2006/05/26

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/adhd-tdah_medic_hpc-cps_e.html

医療従事者向け

Health Canada は、成人や小児の ADHD の治療に適応のあるすべての医薬品の処方情報を改訂し、この種の医薬品の心関連有害事象のリスクファクターを特定するための注意に関する処方情報、およびこれらのリスクを減らすための推奨を追加した。禁忌、警告および使用上の注意、推奨用量および患者向け情報の欄が変更される。

本通知は、以下の薬剤およびこれらを含むすべての製品に適用される。

商品名(一般名)	製造業者
['Adderall XR'] (徐放性 amphetamine 塩類)	Shire BioChem 社
['Attenade'] (dextromethylphenidate)	Bioavail Pharmaceuticals Canada 社 (承認されているが、製造業者はカナダで販売していない)
['Biphentin'] (徐放性 methylphenidate)	Purdue Pharma 社 (承認されているが、製造業者はカナダで販売していない)
['Concerta'] (徐放性 methylphenidate)	Janssen-Ortho 社
['Dexedrine'] (dextroamphetamine)	GlaxoSmithKline 社
['Ritalin'] (methylphenidate)	Novartis Pharmaceuticals Canada 社
['Ritalin SR'] (徐放性 methylphenidate)	Novartis Pharmaceuticals Canada 社
['Strattera'] (atomoxetine)	Eli Lilly Canada 社

- ・個々の患者の ADHD 治療薬に対する反応性には大きな差のあることが知られているため、可能な限りの最低用量で投与を開始し、漸増する。
- ・症候性心疾患、中等度から重度の高血圧、進行性動脈硬化症、または甲状腺機能亢進症の患者は ADHD 治療薬を投与すべきではない。

- ADHD 治療薬は一般に、器質的な心奇形がある患者に使用すべきではない。
- ADHD 治療薬を処方する前に、患者が以下(リスクファクターと考えられている)に該当するかを確認すべきである。
リスクファクター:突然死や心疾患に関連する死亡の家族歴がある。激しい運動をすることがある。他の交感神経刺激薬を服用している。
関連するリスクファクターを持つ患者は、医師の判断に基づき、投与開始前に心血管系のさらに詳しい評価を検討し考慮すべきである。
- ADHD 治療薬を長期に投与する必要があると思われる患者は、医師の判断に基づき定期的に心血管の状態を評価すべきである。
- ADHD 管理のために医薬品を服用している患者は、医師への相談なしに服用を中止しないことを助言する。
- ADHD 治療薬の患者向け情報に、同様の情報が掲載される予定である。

◆ADHD 治療薬に関連する心血管有害事象

理論的にはすべての ADHD 治療薬で、突然死/心臓死のリスクが増大する薬理的な可能性がある。ADHD 治療薬はすべて交感神経刺激薬であり、その交感神経刺激作用は通常軽度から中等度である。年齢に関係なくすべての患者(特に心血管合併症のある患者)で、突然死/心臓死を含めた重篤な有害事象を生じる可能性があるが、このような重篤な有害事象の報告は非常にまれである。

現在のところ臨床試験および市販後報告のいずれも、ADHD 治療薬を投与した患者で、死亡を含めた重篤な心有害事象の報告割合は、コントロール群や自然発症率と比較して高まることは示していない。また心臓のリスクに関して、異なる ADHD 治療薬間で安全性や危険性に差があるというエビデンスはない。本件をさらに詳しく調査するための臨床研究をデザインする最善の方法について、国際的に検討中である。

◆ADHD 治療薬および心有害事象に関するその他の情報

- 2004 年、FDA が ADHD 治療薬に関連する突然死や重篤な心疾患に関する報告
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4202B1_05_FDA-Tab05.pdf
- 2005 年 2 月に Health Canada が、重篤な心有害事象の懸念により[‘Adderall XR’]の販売差し止めを通知
http://hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_01_e.html
[医薬品安全性情報 Vol.3 No.4 (2005/02/24) 参照]
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/4050224.pdf>
- 2005 年 7 月に開始された Health Canada の New Drug Committee の報告および勧告。
[‘Adderall XR’]のカナダでの販売差し止め決定を検討し、2005 年 8 月本剤の再販売を通知。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/ndca_rep_cnma_rap_2005-08-25_e.pdf

- ADHD 治療薬に関する心血管リスクの調査法を検討する 2006 年 2 月の FDA の Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (医薬品安全性リスクマネジメント諮問委員会)に関する参考資料と会議情報

<http://www.fda.gov/oc/advisory/acalendar/2006/cder12535dd02091006.html>

- ADHD 治療薬の使用に関連する, 心有害事象を含む有害事象を検討する 2006 年 3 月の FDA の Paediatric Advisory Committee (小児諮問委員会)に関する参考資料と会議情報

<http://www.fda.gov/oc/advisory/acalendar/2006/fda12604d032206.html>

◎アンフェタミン* [Amfetamine (INN), Amphetamine (USAN), 非カテコラミン・アドレナリン作用薬, ADHD 治療薬] 海外: 発売済

*: [‘Adderall’]は, amphetamine aspartate, amphetamine sulfate, dextroamphetamine saccharate, dextroamphetamine sulfate を含む。

◎アトモキセチン [Atomoxetine, ADHD 治療薬, SNRI]

国内: Phase III (2006/03/06 現在, ADHD 適応に対して) 海外: 発売済

◎デキストロアンフェタミン [Dexamfetamine (INN), Dextroamphetamine (USAN), 非カテコラミン・アドレナリン作用薬, ADHD 治療薬] 海外: 発売済

◎メチルフェニデート (Methylphenidate, 中枢神経興奮剤, ADHD 治療薬)

国内: 発売済* 海外: 発売済

*: Methylphenidate は日本で, ナルコレプシー, 抗うつ剤で効果不十分な難治性うつ病, 遷延性うつ病での抗うつ剤との併用薬として承認されているが, ADHD 治療薬としての承認はない。

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R09

【カナダ Health Canada】

- Gefitinib [‘Iressa’]: 現在投与が有効である EGFR 陽性/不明の腫瘍患者に適応を制限

Health Canada further restricts the indication of [‘Iressa’] to patients currently benefiting from IRESSA treatment and whose tumours are EGFR positive or unknown.

For Health Professionals

通知日: 2006/06/05

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/iressa_3_hpc-cps_e.html

医療従事者向け

AstraZeneca Canada 社は, Health Canada との協議を受けて, gefitinib [‘Iressa’] 適応に関する新たな制限について通知した。[‘Iressa’] は, 局所性進行性もしくは転移性の肺非小細胞癌 (NSCLC) の第三選択薬として, 2003 年 12 月 17 日条件付きで承認された (Notice of Compliance with conditions, NOC/c)。承認は第 II 相試験の奏効率 (Objective Response Rate, ORR) に基づ

く。

ISEL (Iressa Survival Evaluation in Lung cancer) 試験は進行性の NSCLC 患者での、プラセボと [‘Iressa’] の有効性を比較する極めて重要な第IV相試験で、過去に1~2回の化学療法の経験があり、直近に受けた化学療法に対して反応しないか忍容性のなかった患者が対象であった。この臨床試験により [‘Iressa’] は生存率を改善しないとの結果が示された。しかし EGFR (上皮増殖因子受容体) の発現状態と有効性の関連についての予備解析により、EGFR 陽性か不明の腫瘍患者は、[‘Iressa’] 投与でベネフィットがある可能性が示された。また Health Canada は、[‘Iressa’] を投与した EGFR 陰性患者における生存率低下の可能性は排除できないと結論付けた。

製品モノグラフの適応および禁忌の欄を以下のように改訂した。

新規の患者で [‘Iressa’] を開始すべきではない

[‘Iressa’] は単独治療としては、二つの化学療法 (白金製剤および docetaxel) に失敗した局所進行性もしくは転移性の肺非小細胞癌の患者に適応がある。本剤の適応は、現在 [‘Iressa’] によりベネフィットを得ている、EGFR 発現状態が陽性もしくは不明の肺非小細胞癌患者に制限される。当初、[‘Iressa’] の有効性は奏効率に基づいていた。その後の研究では、[‘Iressa’] 使用により生存率の改善を示すことはできなかった。[‘Iressa’] でベネフィットのある患者は、薬局で入手が可能である。しかし継続して使用する場合は、薬剤師が 1-866-473-7720 に連絡し [‘Iressa’] 患者登録 (IRESSA Patient Registry) を行う必要がある。

EGFR 陰性患者における生存率低下の可能性が排除できないため、本剤は EGFR 発現陰性腫瘍患者には禁忌である。EGFR 発現の陰性状態は、[‘DAKO EGFR pharmDX’] キットを用いて、EGFR に対する染色細胞が 10% 未満である場合と定義される。

[‘Iressa’] によりベネフィットがある肺癌患者が存在する限り、条件付販売承認は維持される。

薬局では、患者の処方箋に対して [‘Iressa’] を渡す際に、薬剤師は患者を登録する。

登録過程の一環として、薬剤師は [‘Iressa’] に関する患者登録に関する情報等を患者に提供する。これらの文書は以下で入手可能。 www.astrazeneca.ca。

新規の処方情報を踏まえて、医師は、ベネフィットやリスクなど治療計画における [‘Iressa’] の使用および代替となる治療法について必要に応じて患者とともに検討することを推奨する。

◎ゲフィチニブ [Gefitinib, 抗悪性腫瘍剤, EGFR (受容体型チロシンキナーゼ) 阻害剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.12(06/15) R12

【カナダ Health Canada】

- **Ephedrine と caffeine 含有製品を同時に使用しないよう助言**

Health Canada advises consumers not to use weight loss products containing ephedrine and caffeine.

Advisory

通知日:2006/05/23

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_33_e.html

Health Canada は、ephedrine と caffeine のいかなる組み合わせのものでも、重大かつ場合によっては致命的なリスクがあるため、使用しないよう消費者に助言している。特に[‘WestPharm Hydro-Lean’]カプセルおよび[‘4Ever Fit’](ephedrine と caffeine の錠剤)の2製品について健康リスクの可能性があるとしている。心臓疾患のある人、高血圧や糖尿病の人は特にリスクが高い。

[‘WestPharm Hydro-Lean’]カプセルは安全性、有効性、品質について Health Canada の評価を受けておらず、カナダでの販売は認可されていない。しかし、インターネットによる販売や個人輸入その他の手段でカナダ国内に持ち込まれている。Health Canada はこの製品がこれ以上輸入されるのを防止するため、税関と協力している。

[‘4Ever Fit’]は、別々のビンに入った ephedrine と caffeine 錠剤がパック(Convenience Pack)で販売されている。Ephedrine と caffeine は別々の製品としてカナダで認可されているが、一緒に販売したり摂取したりすることは認められていない。[‘4Ever Fit’]パックは重大かつ致命的リスクの可能性あることからリコールされた。

Ephedrine は、caffeine その他の興奮剤と一緒に摂取した場合、めまい、震え、頭痛、不整脈、心臓発作、精神病、脳卒中等の有害事象を誘発したとの報告がある。有害事象に関する報告のひとつは Health Canada に報告されたもので、[‘Hydro-Lean’]カプセルの使用に関係している。この症例における症状は心拍数の増加や不快感等であった。

Health Canada では、上記の製品あるいはその他の ephedrine および caffeine 等の興奮剤を含む製品を使用している人は使用を止めるよう求めている。こうした製品は体重減少、エネルギー消費の増加、ボディビル等の目的で使用すべきではないとしている。

Ephedra および ephedrine は、Health Canada により OTC(店頭販売用)風邪薬の鼻詰まり(nasal decongestant)用としての使用のみが認可されている。これらの製品には 8 桁の DIN (Drug Identification Number)または NPN (Natural Product Number)ナンバーが表示されており、短期間のみ使用できる。現行の ephedrine の最大許容用量は1回 8mg または1日 32mg である。Ephedra については1回 400mg または1日 1,600mg である。

Health Canada では消費者に、ephedra や ephedrine を含む未承認製品と caffeine その他の興奮剤との同時使用を避けるよう求めている。例えば製品のラベルに記載されているもので ephedrine を含むものとしては、麻黄(ma huang), Chinese ephedra, 麻黄抽出物, ephedra, Ephedra Sinica,

ephedra 抽出物, ephedra ハーブパウダー, Sida Cordifolia, epitonin 等, caffeine を含むものとしては, 緑茶, ガラナ, マテ茶, コーラの実, ヨヒンビン等がある。

[食品安全情報 No.11 (2006/05/24) より]

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2006/foodinfo-11_2006.pdf

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R13

【 豪 TGA 】

救急蘇生時のコロイド(輸液)使用:アナフィラキシー様反応の可能性

Problems with colloids in fluid resuscitation

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.3

通知日:2006/05/31

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0606.htm>

オーストラリアおよびニュージーランドで行われた SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) 試験(文末注参照)*は, 集中治療室(ICU)の成人患者の輸液救急蘇生法に関して, 生理食塩水と4%albumin を用いた場合の投与 28 日後のアウトカムを比較したものである。同試験では, 全体的に生理食塩水に対し albumin の臨床的に顕著なベネフィットは見られなかった¹⁾。同試験の知見は, 一般にコロイド性代用血漿剤の安全性, 特にアナフィラキシー様反応のリスクについて注意深く検討する必要性を示唆している。

Succinylated gelatin [‘Gelofusine’]は, 入院にほぼ限定して血液量減少症の治療および予防に用いられるコロイド性代用血漿である。1998 年末に初めて登録されて以来, ADRAC は succinylated gelatin に関する副作用症例報告を 83 件受けており, そのうち 70 症例が低血圧および/または過敏症反応であった。27 の症例では低血圧またはアナフィラキシー様反応という記載のみであったが, 残りの 43 の症例にはアナフィラキシー様反応の徴候と症状である皮膚症状(35 件), 呼吸症状(18 件)または心臓の症状(10 件)が記載されていた。数例では, 他の複数の医薬品が直前に投与されていた。60 症例は回復したが, 1 例は心停止で死亡した。

ADRAC は他のコロイド性代用血漿剤, polygeline[‘Haemaccel’], albumin[‘Albumex’]および dextran でも同様の反応の報告を受けている。

すべての症例で, アナフィラキシー様反応の報告率は[‘Gelofusine’]の場合と同様であった。Polygeline の報告の多くは, 1998 年に発生した製造工程における品質管理に関連していたが²⁾, これ以外にも報告を受けている。Polygeline と succinylated gelatin には交差反応性のエビデンスがある³⁾。

すでに血液量が減少している患者では, コロイドの静脈内投与中に起きる低血圧またはアナフィラキシーの診断は難しい。明らかに適切な量の補給にもかかわらず患者の血圧が低下し続ける場合は, このような可能性を考慮すべきである。

生理食塩水と albumin が同等の効果を示している¹⁾ことを考えると, 救急蘇生輸液の選択にあた

っては gelatin のようなコロイドについても安全性を慎重に検討すべきである。

* :SAFE study (The Saline versus Albumin Fluid Evaluation)

集中治療室 (ICU) で患者の蘇生時に用いる輸液の選択で、コロイド (例: albumin) かクリスタロイド (例: 生理食塩水) については議論の多いところである。

2001 年 11 月～2003 年 6 月にかけてオーストラリアおよびニュージーランドの 16 の病院の ICU 患者において、蘇生時に用いる輸液として albumin または生理食塩水が死亡率に及ぼす影響について無作為二重盲検試験を実施した。

6,997 人の患者を対象に albumin 投与 (3,497 人) と食塩投与 (3,500 人) にランダムに割り付けた。Albumin 投与群は 726 人、生理食塩水投与群では 729 人が死亡した [RR 0.99; 95% CI [0.91～1.09]; p=0.87]。

単一臓器不全と多臓器不全発症率の比率は両群で同様であった (p=0.85)。また、albumin 投与群、生理食塩水投与群においてそれぞれ、平均 (±SD) の ICU 滞在日数 (6.5±6.6 日, 6.2±6.2 日, p=0.44), 入院日数 (15.3±9.6 日, 15.6±9.6 日, p=0.30), 人工呼吸器による管理日数 (4.5±6.1 日, 4.3±5.7 日, p=0.74), 腎置換療法日数 (0.5±2.3 日, 0.4±2.0 日, p=0.41) においても差がなかった。ICU 患者で輸液蘇生法の 28 日後のアウトカムは同等で、4% albumin は生理食塩水と比較して蘇生率を上げなかった。

文 献

- 1) The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New Engl J Med* 2004; 350; 2247-2256.
- 2) O'Sullivan S, McElwain JP, Hogan TS. Kinin-mediated anaphylactoid reaction implicated in acute intra-operative pulseless electrical activity. *Anaesth.* 2001; 56; 764-776.
- 3) Russell WJ, Fenwick DG. Anaphylaxis to Haemaccel and cross-reactivity to Gelofusine. *Anaesthesia and Intensive Care* 2002; 30; 481-483.

Vol.4(2006) No.12(06/15) R10

【 EU EMEA 】

• Drotrecogin alfa (activated) [‘Xigris’]: 第三次年次再評価での主な変更点

[‘Xigris’]: major changes

Third annual re-assessment of [‘Xigris’]

Procedural steps taken and scientific information after the authorization

通知日: 2006/04/24

<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xigris/Xigris.htm>

◇概略

重症敗血症治療薬である drotrecogin alfa (activated) [‘Xigris’] の第3回年次再評価において、販売承認保持業者 (MAH) は過去 12 ヶ月間の臨床試験の最新情報、ADDRESS 試験*に関する 1 年間の補足追跡報告、および過去 12 ヶ月間の市販後安全性自発報告の最新情報を提出した。[‘Xigris’] 投与に関連した「出血リスクの増大」については、Periodic Safety Update Reports (PSURs) でも、中枢神経系と中枢神経系以外の出血事象の自発報告割合は従来の報告割合とほぼ同じレベルであった。

MAH は、[‘Xigris’] の適応外使用を防止し、また以下の事項を強化する旨通知する予定である。

- [‘Xigris’] は多臓器不全で重篤な敗血症の患者にのみ使用すべきである。
- [‘Xigris’] の小児での使用を推奨しない、また使用すべきではない。
- [‘Xigris’] の使用は通常、臓器不全の発症から 24 時間以内に投与が開始できる場合に検討すべきである。
- [‘Xigris’] は、重篤な敗血症の患者の治療に熟知した経験豊かな医師が使用すべきである。
- [‘Xigris’] は単一の臓器不全の患者、特に最近 (30 日以内に) 外科手術を受けた患者に使用すべきではない。

小児では [‘Xigris’] 使用を推奨しないことを強調するため、SPC の項目 4.4 を改訂し、18 歳未満の小児では [‘Xigris’] 使用を推奨しない、また小児では使用すべきではないという記述を追加した。現在、[‘Xigris’] は、現在例外的条件下での承認である。

* : ADDRESS 試験 (Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in early stage Severe Sepsis)

2001 年 11 月に行われた二重盲検プラセボ対照多施設共同試験で、単一臓器不全や APACHE II スコアが 25 未満といった死亡リスクの低い重症敗血症患者では、Drotrecogin alfa (activated) (DrotAA) は、有益な治療効果がなく重大な出血の合併率が高いことから、使用すべきでないことが示された。重大な出血の発生率は、DrotAA 群はプラセボ群に対し、投与時 (2.4% 対 1.2%, $p=0.02$) および 28 日間の試験期間 (3.9% 対 2.2%, $p=0.01$) のいずれも高かった。

[N Engl J Med. 2005 Sep 29;353(13):1332-41.]

◎活性型ドロトレコジン アルファ [Drotrecogin alfa (activated), 遺伝子組換えヒト活性化プロテイン C, 重症敗血症治療薬] 国内: 開発準備中 (2006/04/03) 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.12 (06/15) R11

【 EU EMEA 】

● 勃起不全治療薬: 片眼の視力喪失のある患者に禁忌

Committee for Medicinal Products for Human use April 2006 Plenary Meeting Monthly Report

通知日: 2006/05/11

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/11149506en.pdf>

◇ 新規の禁忌

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) 委員会は、非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION, nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy) *¹ のため片眼の視力喪失のある患者において、以下の勃起不全治療薬を禁忌とすべきであることを推奨した。

- Tadalafil [‘Cialis’], Lilly ICOS 社 (2002 年 11 月 12 日 EU で承認)
- Vardenafil [‘Levitra’] および [‘Vivanza’], Bayer AG 社 (2003 年 3 月 4 日 EU で承認)
- Sildenafil [‘Viagra’], Pfizer 社 (1998 年 9 月 14 日 EU で承認)

委員会はまた、WHO 機能分類クラス III*² に分類される肺動脈高血圧症の患者の治療に使用される Pfizer 社の sildenafil [‘Revatio’] に対しても、同様の禁忌の追加を推奨した。[‘Revatio’] は 2005 年 10 月 28 日に EU で承認された。

*1: 非動脈炎性前部虚血性視神経症

視神経への血液供給が妨げられると視機能障害が起きるが、この状態を虚血性視神経症という。障害部位により前部と後部に分かれ、前部は後毛様動脈系の虚血である。原因として動脈性と非動脈性があり、動脈性は血管の炎症によるものである。一方、非動脈性では高血圧、動脈硬化、糖尿病等の基礎疾患がある場合が多く、ほとんどが片眼性である。

*2: WHO 機能分類

肺高血圧症の重症度分類で、NYHA (New York Heart Association) 心機能分類に準じており、I ~ IV に分類され、重症度は IV の方が高い。

WHO による肺高血圧症の機能分類*3

クラス I	身体活動に制限のない肺高血圧症患者 普通の身体活動では過度の呼吸困難や疲労, 胸痛や失神等を生じない。
クラス II	身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で, 過度の呼吸困難や疲労, 胸痛や失神等が起こる。
クラス III	身体活動に著しい制限のある肺高血圧症患者 安静時には自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動で, 過度の呼吸困難や疲労, 胸痛や失神等が起こる。
クラス IV	どんな身体活動もすべて苦痛となる肺高血圧症患者 これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも, 呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪が起こる。

*3:Rich S, editor. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium -Primary Pulmonary Hypertension 1998.

- ◎タダラフィル [Tadalafil, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤] 国内: 申請中 (2006/01/25 現在) 海外: 発売済
- ◎バルデナフィル [Vardenafil, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎シルデナフィル [Sildenafil, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 山本 美智子