

医薬品安全性情報 Vol.1 No.18 (2003. 8. 8)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

各国規制機関情報

- ・2003年安全性警告: [‘Genotropin’][注射用 somatropin (rDNA 由来)][米 FDA] p.1
- ・Lamivudine, abacavir および tenofovir 治療による HIV 感染患者において早期のウイルス学的な不応答について[米 FDA] p.2
- ・FDA 初のアレルギー性喘息の生物製剤[‘Xolair’](omalizumab)を承認[米 FDA] p.4
- ・母親の SSRI 使用と新生児への影響[豪 TGA] p.6
- ・ACE 阻害剤, 利尿剤と NSAID: 危険な併用[豪 TGA] p.7
- ・Celecoxib と rofecoxib による重篤な胃腸症状[豪 TGA] p.8
- ・OTC 酔い止め薬[‘Travacalm’]一回収[豪 TGA] p.10
- ・CPMP7 月会合の記者発表[EU EMEA] p.10

各国規制機関情報 (2003.8.1 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

【 米 FDA 】

1. MedWatch Letter (web 掲載日 2003.7.25, 通知日 2003.5.30)

2003 Safety Alert: [‘Genotropin’][somatropin (rDNA origin) for injection]

2003 年安全性警告: [‘Genotropin’][注射用 somatropin (rDNA 由来)]

Pfizer 社の子会社の Pharmacia & Upjohn 社は [‘Genotropin’][注射用 somatropin (rDNA 由来)] に関する重要な安全性情報を提供した。[‘Genotropin’] はプラダーウィリ症候群* (PWS) による成長障害がある小児患者の長期療法を含む様々な疾患に適応がある。

Pfizer 社は PWS に成長ホルモンを使用した小児患者において、2003 年 4 月 1 日までに国際的規模の市販後報告で 7 件の死亡例を確認した。これらの患者は、リスクファクターである極度の肥満、呼吸器障害もしくは睡眠時無呼吸の既往、原因を特定できない呼吸器感染症のうち、1 つもしくは複数を持っていた。

PWS による成長障害がある小児患者の長期療法への [‘Genotropin’] 投与に関して、添付文書情報に以下の事項が追加された。

禁忌: 極度の肥満, もしくは重篤な呼吸器障害をもつ PWS の患者に成長ホルモンは禁忌である。

警告: PWS に成長ホルモンを使用した小児患者で死亡例の報告があった: 極度の肥満, 呼吸器障害も

しくは睡眠時無呼吸の既往，原因を特定できない呼吸器感染症のリスクファクターを 1 つもしくは複数持っていた。男性患者はリスクが増加している可能性がある。PWS の患者は成長ホルモンによる治療を開始前に上気道閉塞がないか診察を受けなくてはならない。もしも成長ホルモンによる治療中に，患者が上気道閉塞の徴候(いびきが始まる，いびきが増えることを含む)を示したならば，治療は中断されるべきである。PWS のすべての患者で睡眠時無呼吸が疑われる場合，診断を受け，モニターされるべきである。PWS の患者はすべて体重管理を受け，呼吸器感染症の徴候をモニターされ，呼吸器感染症があるならできる限り早期に診察を受け積極的に治療を受けるべきである。

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2003/genotropin.htm>

ソマトロピン(遺伝子組換え)〔Somatropin (genetical recombination)，ヒト天然型成長ホルモン剤〕

国内: 発売済 海外: 発売済

* プラダーウィリ症候群: 胎児活動の減少，肥満，筋緊張低下，精神遅滞，および低ゴナドトロピン性性腺機能低下により特徴づけられる。この症候群は父方第 15 染色体長腕上の遺伝子の欠損ないし破壊，あるいは母方第 15 染色体の片親ダイソミーによりもたらされる。乳児期の発育異常には緊張低下と栄養障害による発育不全があり，これは一般的に生後 6-12 ヶ月で改善する。12-18 ヶ月以降はコントロール不能な過食症が体重増加の悪化と心理学的障害をもたらし，多血性肥満を伴う飽くことのない空腹が最も顕著な特性となる。急速な体重増加が続くが，成人期の最終身長は低い。顔面の異常には狭い両側頭間，アーモンド型の目，薄い上唇と下がった口角がある。低ゴナドトロピン性性腺機能低下，停留精巣，そして男子では発育不全の陰茎と陰囊，あるいは女子では発育不全の陰唇がみられる。骨の異常には側弯症，後弯症，骨基質減少症がある。四肢の異常には手足の小ささがある。(メルクマニユアル第 17 版 日本語版より引用)

2. MedWatch Letter(2003.7.31)

Re: Early Virologic Non-Response in Patients with HIV Infection Treated With Lamivudine, Abacavir and Tenofovir

Lamivudine, abacavir および tenofovir 治療による HIV 感染患者において早期のウイルス学的な不応答について

GlaxoSmithKline 社 (GSK) による臨床試験 (ESS30009) は，lamivudine ([‘Epivir’], GSK)，abacavir ([‘Ziagen’], GSK) および tenofovir ([‘Viread’], TDF, Gilead Sciences) による 3 剤を初めて，1 日 1 回成人患者へ投与した試験である。早期のウイルス学的反応の見られない不応答が高率で見られた。

・初めて，または以前に治療を受けた患者で 3 剤併用療法を検討する際，abacavir, lamivudine および tenofovir の 3 剤の組み合わせは使用すべきでない。

・この組み合わせで治療を受けている患者全てを，綿密にモニターし，治療法を変更する必要がある。

・他の抗ウイルス剤とこの 3 剤の組み合わせ使用の場合も全て，治療が失敗しないか徴候を綿密にモ

ニターする必要がある。

Study ESS30009 は、HIV-1 感染患者(成人)に、初めて1日1回臨床試験用の abacavir/lamivudine (ABC 600mg/日+3TC 300mg/日)の錠剤との組み合わせで投与される場合、efavirenz (EFV 600mg/日, [‘Sustiva’], Bristol-Myers Squibb Co.) 対 tenofovir (TDF 300mg/日)の有効性と安全性をみる無作為オープンラベル、マルチセンターの臨床試験である。この臨床試験の開始直後に、GSK は治験担当者から TDF+3TC+ABC を受けている患者で効果が見られないとの報告を受けた。ウイルス学的反応の見られない不応答は、(a) 8 週間の治療で HIV-1 RNA ウイルスのコピーが基準値から 1/100 の減少に失敗、または(b) その後のいかなる治療でも HIV-1 RNA ウイルスのコピーが最低値から 10 倍の上昇と定義されている。ウイルスの不応答を評価するために、緊急に臨時の解析が行われた。結果を表に示した。

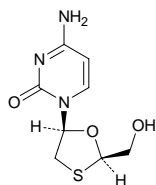
	ウイルス学的な不応答の定義に合致した患者数 (%)	
	TDF + 3TC + ABC	EFV +3TC+ ABC
8 週間またはそれ以上の期間、治療を受けた対象の HIV-1 RNA データ	50 / 102 (49%)	5 / 92 (5%)
12 週間またはそれ以上の期間、治療を受けた対象の HIV-1 RNA データ	30 / 63 (48%)	3 / 62 (5%)

この試験で不応答性となった相互作用の本質は正確にはわからない。TDF+3TC+ABC の治療を受け不応答だった 14 人の患者から分離されたウイルスの予備的研究段階では、遺伝子型は分離された 14 全例で HIV 逆転写酵素に M184V があることを示した。さらに、14 例中 8 例(57%)には、K65R の変異が見られた。

この結果を検討し、GSK はすぐに治験の参加者および担当者に通知し、TDF+3TC+ABC の試験を中止した。治験担当者はその患者の遺伝子型と臨床的判断に基づき治療を変更した。一方、EFV+3TC+ABC の試験は続行された。

ESS30009 試験に加え、Farthing らによるパイロットスタディ(第 2 回国際エイズ学会年次総会、2003 年 7 月、パリ、フランス)で、最初の治療で 1 日 1 回 TDF+3TC+ABC 治療を受けた 20 人の患者のデータが提供された。ESS30009 試験と同様に、ウイルスの不応答性の割合が高いことが示された。

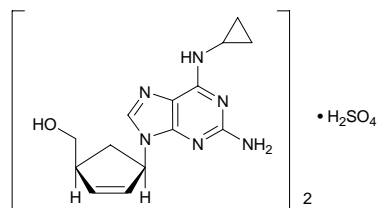
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/ziagen.htm>



ラミブジン

[Lamivudine (3TC),
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)]

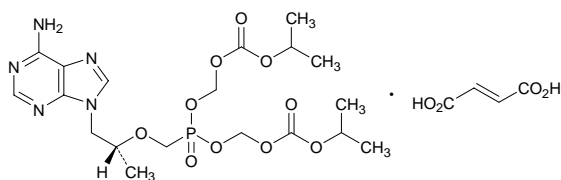
国内: 発売済 海外: 発売済



硫酸アバカビル

[Abacavir Sulfate (ABC),
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)]

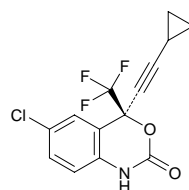
国内: 発売済 海外: 発売済



Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)

[核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)]

海外: 発売済



エファビレンツ [Efavirenz (EFV),

非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)]

国内: 発売済 海外: 発売済

3. FDA Talk Paper (web 掲載日 2003.7.30, 通知日 2003.6.20)

FDA Approves First Biologic for Allergy-Related Asthma

FDA 初のアレルギー性喘息の生物製剤 [‘Xolair’] (omalizumab) を承認

FDA はアレルギーによる喘息に有効な初のバイオ医薬品 (omalizumab) を 2003 年 6 月 20 日付で承認した。この製品はモノクローナル抗体で、吸入ステロイドにより症状が適切にコントロールできない中等度から重症のアレルギーが関与した喘息患者 (12 歳以上) を対象とする治療に有効で安全であることが示された。[‘Xolair’] (omalizumab) は、喘息症状の増悪 (喘鳴、息切れ、咳嗽などを引き起こす気道閉塞の発作) の回数を減少させることが示された。皮下注射での投与である。

喘息は気道の疾患で、米国で約 1,700 万人が罹患している。その患者のうち数パーセントがこの新薬の使用対象になると推定されている。第二選択薬と考えられており、第一選択薬での治療の効果が十分でなかった場合にのみ使用が推奨される。また、治療前にアレルギー性の喘息であることを皮膚テストまたは血液検査による確認が必要であると明記されている。

大半の喘息の原因は不明であるが、アレルギーが原因の喘息については比較的良好にわかっており、チリダニや動物のフケのような抗原に対する免疫系の過剰反応の結果である。生体はこれらの抗原に対し抗体を作り、免疫反応が炎症を引き起こし、その結果、気道の閉塞やその他の症状を引き起こす。[‘Xolair’] は、この免疫反応を阻止するために遺伝子工学的に作られたタンパク製剤である。

[‘Xolair’] の有効性は、1,000 人以上の青年と成人を対象としたプラセボ対照の 6 ヶ月間継続した主に 2 つの臨床試験により評価された。これらの患者は全員吸入ステロイドの使用にも関わらず、症状が

持続した。喘息症状の増悪は、プラセボ使用の患者では約 70–75%であったのに対し、[‘Xolair’]を使用した患者では約 80–85%に見られなかった。臨床試験中に[‘Xolair’]を使用した患者に新生または再発の癌が対照より多く発生した(0.5%対 0.2%)。[‘Xolair’]と癌の発生に関係があるかを調査するための長期的な研究が計画されている。

[‘Xolair’]に関して臨床試験で判明したもう一つの安全性に関わる大きな問題は重篤なアレルギー反応すなわちアナフィラキシーであった。アナフィラキシーは3例で見られたが、全例医学的な処置により回復した。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01236.html>

警告および副作用情報(添付文書から)

悪性腫瘍:喘息と他のアレルギー疾患の臨床試験において悪性新生物が[‘Xolair’]の患者 4,127 人中 20 人(0.5%)、プラセボで 2,236 人中 5 人(0.2%)に観察された。[‘Xolair’]使用で観察された腫瘍の種類は多様で、複数例があったのは、乳癌、黒色腫、黒色腫以外の皮膚癌、前立腺癌、耳下腺癌であった。大半は 1 年以内の観察であったので、[‘Xolair’]の長期使用および悪性腫瘍のハイリスクグループ(高齢、喫煙者)への影響は不明である。

アナフィラキシー:3 例(<0.1%)で初回投与後 2 時間以内に他のアレルギー誘発因子はなくアナフィラキシーを起こした。蕁麻疹、咽喉浮腫および/または舌浮腫が見られた。[‘Xolair’]投与の際には重篤なアナフィラキシーを含む過敏反応を予想し対処できるようにしておく必要がある。[‘Xolair’]に対して強い過敏反応が現れた場合には治療を中止すること。

その他の副作用:注射部位反応(45%)、ウイルス感染(23%)、上気道感染(20%)、副鼻腔炎(16%)、頭痛(15%)、咽頭炎(11%)であったが、発生頻度はプラセボ群とほぼ同等であった。

免疫原性:[‘Xolair’]に対する低力価の抗体が 1,723 人中 1 人(<0.1%)に観察された。また蕁麻疹、皮膚炎、そう痒症などのアレルギー反応が観察された。3 例では投与後 2 時間以内にアナフィラキシーを起こした。

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/omalgen062003LB.pdf>

オマリズマブ(遺伝子組換え)[Omalizumab(genetical recombination), IgE 抗原産生阻害剤]

国内:Phase III 海外:承認済

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

【豪 TGA】

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin(2003.8, web 掲載日 2003.7.29)

<http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb/aadr0308.htm>

1. Maternal SSRI use and neonatal effects

母親の SSRI 使用と新生児への影響

妊娠中または出産後の母親の SSRI の使用は新生児に有害事象を起こす可能性があるが、それは子宮内で SSRI に暴露後の離脱症状、もしくは母乳中から SSRI 服用による毒性のためである。

ADRAC は、妊娠第 3 期(妊娠末期の 3 ヶ月)の SSRI の服用による禁断症状に起因すると考えられる症状をもつ新生児の 26 件の報告を受けた(paroxetine 10 件, sertraline 7 件, fluoxetine 7 件, citalopram 2 件)。表 1 は報告された頻度の最も高い症状を示した。他に痙攣、振戦、発熱および呼吸不全(呼吸低下、無呼吸、頻呼吸)などが報告された。2 人の新生児は背中をアーチ状にした伸筋姿勢を示した。報告された症状の発現は通常、誕生したその日であるが、0-4 日の幅があった。殆どの症例で症状は 2-3 日で消滅した。

表 1 母親の SSRI 投与に関連して報告された頻度の高い新生児の症状

症状	離脱症状	乳汁移行
激越/びくつき	15	4
食欲不振	7	4
筋緊張低下	7	1
眠気/嗜眠	0	3
消化器症状	3*	3
総計	26	13

*1 例は乳汁移行の可能性あり。

さらに、SSRI の乳汁移行により新生児に有害事象が生じたと思われる 13 件の症例が報告された(sertraline 9 件, paroxetine 2 件, fluoxetine 2 件)。乳汁移行による症状と禁断症状による症状の重複もある(表参照)。しかし、眠気は乳汁移行のみに報告され、2 件は長時間眠っていた。

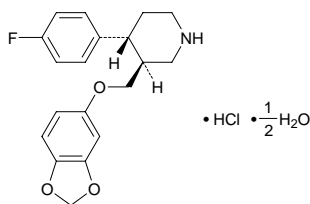
ある調査は、妊娠第 3 期に母親が paroxetine を服用した新生児 55 人のうち 12 人(22%)が新生児合併症のため長期入院の必要が生じたことを明らかにした¹⁾。もともと頻度の多い症状は呼吸窮迫(9 件)であるが、2 人の新生児が低血糖を生じ、それぞれ徐脈、頻脈、黄疸や食欲不振もあった。基礎疾患をもつ症例はなく、全てが短期の集中治療の後、回復した。同じ調査によれば、paroxetine の乳汁移行により 36 人の新生児のうち 8 人(22%)に覚醒(6 人)、眠気(1 人)および易刺激性(1 人)の症状があった。

成人の服用者において、paroxetine の離脱症状は他の SSRI より頻度が高いので、新生児の禁断症状も paroxetine によるものが他に比べ高頻度になると思われるが、まだ比較研究では明らかにされていない²⁾。しかし、paroxetine は fluoxetine もしくは citalopram に比例して乳汁移行が低い授乳に有利である可能性もある³⁾。乳汁中に sertraline が検出された 11 人の新生児についての研究が行われたが、sertraline に関連する有害事象はなかった⁴⁾。

母乳以降は SSRI の減量または一時的な中断もしくは人工ミルクの使用により対処できるので、母親が効果のある最小用量の SSRI を使用することで新生児の離脱症状は最小限にすることができる。

文献

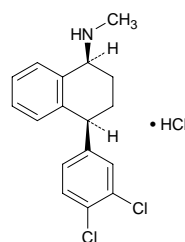
- 1) Moldovan Costei A, Kozer E, Ho T et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. Arch Pediatric Adolesc Med 2002; 156: 1129-32.
- 2) Price JS, Waller PC, Wood SM, MacKay AV. A comparison of the postmarketing safety of 4 SSRI, including investigation of symptoms occurring on withdrawal. Br J Clin Pharmacol 1996; 42: 757-63.
- 3) Gardiner S, Begg E. Drug safety in lactation. Prescriber Update No.21, June 2001: 10-23.
- 4) Stone ZN, Owens MJ, Landry JC et al. Sertraline and desmethylsertraline in human breast milk and nursing infants. Am J Psychiatry 1997; 154: 1255-60.



塩酸パロキセチン

〔Paroxetine Hydrochloride, SSRI(抗うつ剤)〕

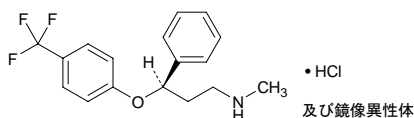
国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸セルトラリン

〔Sertraline Hydrochloride, SSRI(抗うつ剤)〕

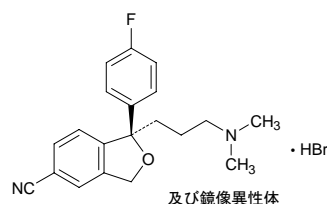
国内: 申請中 海外: 発売済



塩酸フルオキセチン

〔Fluoxetine Hydrochloride, SSRI(抗うつ剤)〕

国内: Phase III 海外: 発売済



臭化水素酸シタロプラム

〔Citalopram Hydrobromide, SSRI(抗うつ剤)〕

国内: Phase II(中止) 海外: 発売済

2.ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination

ACE 阻害剤, 利尿剤と NSAID: 危険な併用

ACE阻害剤および利尿薬による高血圧のコントロールと心不全に対する効果がNSAIDsにより拮抗される。NSAIDsと利尿剤の併用は利尿剤単独に比べて心不全による入院のリスクを2倍に高めることに関係している¹⁾。更にまた、ACE阻害剤、NSAIDsそして利尿剤を個々にもしくは併用した場合、ADRACに医原性急性腎障害の50%以上の症例が報告された。

特に、ACE阻害剤、利尿剤およびNSAIDsの3剤の併用は“三段攻撃(triple whammy)”と名づけられ、薬剤誘発腎障害としてADRACへ報告された著しい数の症例に関わっている²⁾。この事象はCOX-2阻害剤とアンジオテンシン受容体拮抗剤(サルタン系)においても見られる³⁾。2002年、急性腎障害としてADRACに報告された129件の症例のうち28件がこれらの併用に関連するものだった。薬剤誘発性

腎障害としてADRACに報告された殆どが高齢の患者で、これは3剤併用での腎障害であった(平均年齢76歳)。“三段攻撃”による腎障害におけるADRACに報告された症例の死亡率は10%である。

ACE阻害剤とアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用が増加するにつれて、それらが利尿薬と併用されることも多くなっている。腎障害の事象は、3剤併用している患者もしくは常時2剤を併用しており3剤目(通常NSAID)が追加された患者において、軽いストレス(下痢, 脱水など)により誘発されると思われる。ADRACは急性腎障害のリスクが過小評価され症状が認識されていない可能性があることを疑っている。

ADRACはACE阻害剤(またアンジオテンシン受容体拮抗剤), 利尿剤およびNSAIDs(COX-2阻害剤を含む)の組み合わせをできる限り避け、腎機能障害のある患者についてACE阻害剤とNSAIDsを使用する場合は細心の注意を払うべきであるとしている。

文献

- 1) Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RMC et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. Arch Intern Med 1998;158:1108-12.
- 2) ADRAC, Thomas M. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs - the triple whammy. MJA 2000; 172: 184-5.
- 3) Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC. COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited. MJA 2000; 173: 274 (corr. MJA 2000; 173: 504).

3.Serious gastrointestinal effects with celecoxib and rofecoxib

Celecoxib と rofecoxib による重篤な胃腸症状

ADRACは[‘Celebrex’](celecoxib)および[‘Vioxx’](rofecoxib)による消化性潰瘍(穿孔もしくは出血のある場合とない場合)および消化管出血に関する多数の症例報告を受けた(表2参照)。

消化性潰瘍を起こした患者の多くがリスクファクターを持つことがわかった: 60歳以上であり

表2 celecoxib と rofecoxib による消化性潰瘍と消化管出血の報告

	Celecoxib	Rofecoxib
PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme: 豪薬剤給付制度) 処方 (2000年5月-2002年12月)	930万	430万
総計	3,315	637
消化性潰瘍総数	101	31
リスクファクターあり	84	31
リスクファクターなし	16	—
消化管出血総数	250	56
リスクファクターあり	234	51
リスクファクターなし	16	5

(celecoxib投与患者の73%に対し rofecoxib投与患者の97%), 消化性潰瘍の既往を持ち(celecoxib

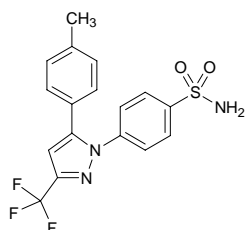
の 18%に対し rofecoxib の 0%), リスクを上昇する他の薬物を服用している(celecoxib の 45%に対し rofecoxib の 81%)。ただし, celecoxib で消化性潰瘍を発症した 16 例(rofecoxib ではなし)は 60 歳未満で, 先に述べたリスクファクターを持たなかった。このうち 5 例は celecoxib 投与開始後 4 週間以内に消化性潰瘍の診断を受けた。16 症例のうち 9 例においては, 内視鏡, 放射線もしくは手術中に診断された。

消化管出血(消化性潰瘍と診断されたものを除く)の報告のうち, celecoxib の 16 例と rofecoxib の 5 例が 60 歳未満の患者で消化管潰瘍の既往がなく, 他の NSAIDs 併用などもない患者だった。可能性のある因子としてアルコールに言及している報告は除外した。21 症例について, 発症は 1 日後から 8 ヶ月後だった(平均 13 日後)。1 回の投与の後, 4 例は症状が発現し, 1 例は 1 週間後吐血が再発した。

臨床試験の初期の結果では celecoxib もしくは rofecoxib による上部消化管の潰瘍形成は 6 ヶ月から 9 ヶ月の治療期間で約 2/100 患者・年の割合であるとされ, 非選択性の NSAIDs より著しく低い割合だった^{1,2)}。しかし, 主な試験では, rofecoxib が上部消化管潰瘍形成において非選択的 NSAIDs を上回る長期にわたる優位性を示しているのに対し¹⁾, celecoxib の 12 ヶ月投与は消化管の合併症に対し diclofenac や ibuprofen と同程度の確率であることを示している³⁾。ADRAC のデータで明らかな celecoxib と rofecoxib の違いは臨床試験において見られる違いを反映し, またもしくは投与患者の母集団の違いに関連している可能性がある。Celecoxib と rofecoxib の消化管潰瘍の絶対的確率がどうであれ, ADRAC に報告された重篤な事象は, 選択的 COX-2 阻害剤は他の NSAIDs と同じ注意を払いながら投与されるべきであることを示している。

文 献

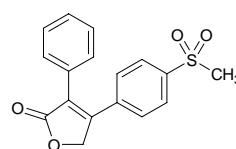
- 1) Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- 2) Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- 3) Juni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002;324:1287-8.



セレコキシブ

〔Celecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤(NSAIDs)〕

国内:申請中 海外:発売済



ロフェコキシブ (Rofecoxib)

〔Rofecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤(NSAIDs)〕

国内:Phase III 海外:発売済

4. [‘Travacalm ’] - your reports make a difference!

OTC 酔い止め薬[‘Travacalm ’]—回収

2003年7月第2週、ADRACはOTC酔い止め薬[‘Travacalm Original’] (hyoscine hydrobromide 0.2mg, dimenhydrinate 50mg, caffeine 20mg)の使用に関する副作用の5症例の報告を受けた。報告は幻覚、錯乱、失調、霧視の組み合わせだった。Hyoscineの毒性が副作用の原因となることがわかった。登録ライセンスの所有者との話し合いの後、[‘Travacalm Original’]関連の商品ラインは7月21日、早急に回収された。同時にTGAにおける検査により、錠剤に含まれるhyoscine含量はラベルの記載用量に対し0-7倍含まれていることが明らかにされた。

ADRACはこの4年間で[‘Travacalm’]に関する報告を受けていなかったが、それ以降2003年5月の終わりまでに124の報告を受けた。副作用が単回投与の後数日間続いた症例もあり、24人の患者が入院した。

臭化水素酸スコポラミン[Scopolamine Hydrobromide(jp) (Hyoscine Hydrobromide), 副交感神経遮断剤]国内:発売済

ジメンヒドリナート(Dimenhydrinate, 第一世代抗ヒスタミン剤)国内:発売済 海外:発売済

【 NZ MEDSAFE 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

Press Release: Meeting of the Committee for Proprietary Medicinal Products(CPMP)(web掲載日 2003.8.1, 通知日 2003.7.25)

CPMP7月会合の記者発表

承認(新規適応症)申請に対する見解が5件採用された。

・[‘Dukoral’](vibrio cholerae and recombinant cholera toxin B-subunit*, SBL Vaccin AB社):コレラ菌に対する能動免疫化の適応申請に対し、肯定的な見解を示した。

*:コレラ菌および遺伝子組み換えコレラ毒素Bサブユニット

[‘Dukoral’] 海外:発売済

・[‘Emend’](aprepitant, Merck Sharp & Dohme社):催吐性の高いcisplatinを基本とした癌化学療法による急性および遅延型の嘔気・嘔吐の防止の適応申請に対し、肯定的な見解を示した([‘EMEND’]は併用療法の一部として投与される)。

Aprepitant[選択的ニューロキニン(NK1)受容体拮抗薬]国内:Phase I(中止) 海外:承認済

・[‘Emtriva’](emtricitabine, Gilead Science International社):他の抗レトロウイルス薬との併用においてHIV-1感染の成人および小児の治療の適応申請に対し、肯定的な見解を示した。

Emtricitabine[核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)]海外:承認済

・[‘Xagrid’] (anagrelide, Shire Pharmaceutical Contracts 社):本態性血小板血症患者における血小板数の減少の適応申請に対し、肯定的な見解を示した。[‘Xagrid’]は 2000 年 12 月 29 日に稀少疾病医薬品に指定され、CPMP の肯定的な見解を受けた 13 番目の稀少疾病医薬品である。

塩酸アナグレリド(Anagrelide Hydrochloride, cAMP ホスホジエステラーゼ III 阻害剤)

国内:Phase I 海外:発売済

・[‘Yondelis’] (trabectedin, PharmaMar S.A 社):Anthracycline および ifosfamide で効果がないか、もしくは ifosfamide で効果がなくかつ anthracycline に不適応である、進行した軟部組織肉腫の患者の治療の適応申請に対し、否定的な見解を示した。[‘Yondelis’]は 2001 年 5 月 30 日に稀少疾病医薬品に指定された。

Trabectedin[抗癌剤(アルキル化剤)]海外:申請中

これらの見解の要約は EMEA ウェブサイトから公開: <http://www.emea.eu.int>

委員会はまた、EU 内で承認薬に対する追加の適応拡大に対し、数件の肯定的な見解を示した。

・[‘Bondronat’] (ibandronic acid, Roche Registration 社):乳癌や骨転移の患者における骨部の事象(病的骨折、放射線療法もしくは外科治療を必要とする骨部の合併症)の予防としての適応拡大。[‘Bondronat’]は 1996 年 6 月 25 日に EU で初めて承認された。

イバンドロン酸ナトリウム水和物(Ibandronate Sodium Hydrate, ビスホスホネート系骨疾患治療薬)

国内:Phase II 海外:発売済

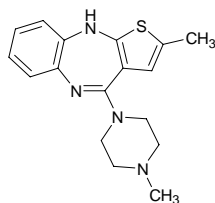
・[‘Synagis’] (palivizumab, Abbott 研究所):2 歳未満の血行力学的に著しい先天的な心疾患をもつ小児への使用における適応拡大。[‘Synagis’]は 1999 年 8 月 13 日に EU で初めて承認された。

パリーブズマブ(Palivizumab, 抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体)国内:発売済 海外:発売済

・[‘Zerit’] (stavudine, Bristol Myers Squibb Pharma EEIG):HIV に感染した 3 ヶ月未満の小児患者に対する適応拡大。[‘Zerit’]は 1996 年 5 月 8 日に EU で初めて承認された。

サニルブジン(Sanilivudine, HIV 逆転写酵素阻害薬)国内:発売済 海外:発売済

・[‘Zyprexa’], [‘Zyprexa Velotab’] (olanzapine, Eli Lilly 社):Olanzapine 治療に反応した躁症状をもつ双極性障害の患者の再発防止に対する適応拡大。



オランザピン[Olanzapine, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi acting receptor targeted agents)]国内:発売済 海外:発売済

これらの適応拡大の詳細情報は欧州委員会 (EC) が最終的な許可を与えるとすぐに、公開医薬品審査報告書 (EPAR) に収載される。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/375403en.pdf>

<http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm>

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本