

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.23 (2003. 9. 12)

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

・販売中止通知 : [ Orlaam ] (levomethadyl hydrochloride acetate) 内用液, 10mg/mL, CII (米 FDA).....	p.1
・[‘Norditropin’](Somatropin)の適応拡大に関する CPMP の見解 (EU EMEA).....	p.2

### 各国規制機関情報 (2003.9.5 現在)

#### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

#### 【 米 FDA 】

**Product Discontinuation Notice : [‘Orlaam’] (levomethadyl hydrochloride acetate) Oral Solution, 10 mg/mL, CII (2003.9.2)**

**販売中止通知: [ Orlaam ] (levomethadyl hydrochloride acetate)内用液, 10 mg/mL, CII**

Roxane Laboratories 社は, [ Orlaam ] (levomethadyl hydrochloride acetate) 内用液 10 mg/mL の販売と流通を在庫がなくなり次第終了する。2004 年の第 1 四半期に終了すると予測される。1995 年に [ Orlaam ] が発売されて以来, Roxane Laboratories 社は QT 間隔延長 (15 件), トルサード・ド・ポアン (8 件) および心停止 (6 件) を含む重篤な心臓関連の有害事象の増加の報告を受けている。不整脈, 失神 および狭心症を含む他の心臓関連有害事象も報告されている。これらの事象により 2001 年 5 月のヨーロッパ市場から [ Orlaam ] が回収され, 2001 年 4 月には米国の添付文書に広範囲な変更 (警告と禁忌の追加を含む) がなされた。これらの変更により, [ Orlaam ] の使用は最近 2 年余りで劇的に減少した。[ Orlaam ] の恩恵を受けるわずかな患者がいる一方で, 毒性の低い別の治療法があるにもかかわらず引き続き流通し使用するリスクは, 全体的なベネフィットを上回るものとする。

[ Orlaam ] は麻薬依存の治療に適応を持つ合成オピオイド作動薬内用液であり, 麻薬依存に対する他の十分な治療に期待通りの反応を示さない麻薬依存患者の治療に限定使用される。麻薬依存の治療に対して, 他の第一選択薬として methadone, および最近 FDA により承認された buprenorphine などが使用できる。

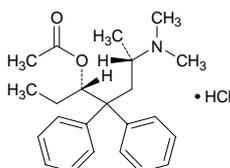
2004 年に入って入手不可能が予測されるので, 新規に [ Orlaam ] 療法を開始すべきではない。以下の情報は [ Orlaam ] の現在の添付文書からのものである。

[ Orlaam ] から Methadone への移行

[ Orlaam ] で維持されている患者は, そのまま methadone へ移行することが可能である。2 つの化合

物の代謝物および薬理学的な半減期の違いより, methadone は置換される[ Orlaam ]の用量の 80% からの開始が推奨される; methadone の初回投与は[ Orlaam ]の最終投与の 48 時間以降に行うべきである。離脱症状およびまれに起こる過度の鎮静をコントロールするために, 臨床的な観察に基づき 5 - 10mg/日の methadone の増減が可能である。

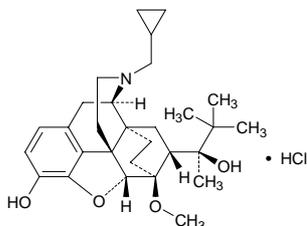
<http://www.fda.gov/cder/drug/shortages/orlaam.htm>



Levomethadyl Hydrochloride Acetate  
(opioid agonist)



メサドン (Methadone Hydrochloride ,  
opioid agonist) 海外: 発売済



塩酸ブプレノルフィン (Buprenorphine Hydrochloride , opioid  $\kappa$  agonist , opioid  $\mu$  antagonist)

国内: 発売済 国内では 0.2 - 0.4mg を含有する鎮痛剤(坐剤, 注射)が発売されている。

海外: 発売済 米国では鎮痛剤としても発売されているが, 2002 年 10 月, 麻薬依存の治療目的で, 2mg と 8mg の錠剤が承認された。

### 【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

### 【 豪 TGA 】

該当情報なし

### 【 EU EMEA 】

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Opinion Following an Article 7(5) Referral (通知 6 月 26 日, web 掲載日 8 月 29 日)

### [ Norditropin ] (Somatropin) の適応拡大に関する CPMP の見解

背景情報: [ Norditropin ] (Somatropin) は脂質, 炭水化物およびタンパク質の代謝に対し, 重要で強力な代謝ホルモンである。成長ホルモンの分泌が不十分な小児において, somatropin は成長を刺激し, 成長率を増加する。成人においては小児と同じように, 窒素保有率の上昇と骨格筋の刺激により, また

体脂肪の分解により、正常な身体組成を維持する。1988年4月28日にデンマークで初めて承認され、続いてすべてのメンバー国で承認された。

2002年5月2日、スウェーデンが、規制委員会 541/95 の条項 7(5)の下に EMEA に問題を提出した。スウェーデンは後年、糖尿病の進行に対する、高用量使用でのリスク増加に関する安全性の懸念とともに、相互認証手続き(MRP)の中で提出された使用の拡大において、販売許可保持者により申請された SGA(妊娠期間に比して小さい児)への使用を含む、適応拡大において適切な治療期間が確立されておらず、治療開始の基になる、追い上げ成長の上限に十分な根拠が示されていないと考えた。

その後、提出されたデータの評価および報告者の評価報告に基づき、SGA の低身長児において 4歳以降で、追い上げ成長を示さず(過去一年間 HV SDS(成長速度標準偏差スコア) < 0)、出生児体重および/または身長が < -2SD(標準偏差)で、生長障害(現在の身長 SDS < -2.5、および親の補正身長 SDS < -1)の適応に、[ Norditropin ]のベネフィット/リスク概要は好ましいものであった。従って CPMP は、製品概要の改訂を受けて、販売許可の拡大適応を推奨する、2003年3月19日の見解を採択した。

付記抜粋、CPMP の見解(2003年3月19日のデータに基づく)

安全性:薬物関連の有害事象の発生はわずかであった。報告された最も頻度の高い有害事象は通常の小児の感染症であった(ウイルス感染、中耳炎、咽頭炎、鼻炎、上気道感染)。

骨格筋の有害事象が治療による先端巨大の影響に関連しているとするエビデンスはなく、脊柱側弯症に対する警告は成長ホルモンに対する現在の製品概要に反映されている。

一般的に、グルコース、インスリン、IGF-I(Insulin-like Growth Factor-I、インスリン様成長因子 I)および HbA1c(glycohemoglobin A1c)値の変化は臨床的に意味のあるものではない。しかしそれらは成長ホルモンにより誘導されたインスリン感受性の低下に対する膵臓の補償反応を示唆する。高い IGF-I 値が両処置群で観察され、小児における IGF-I の長期の高値における安全性データが欠如しているため、警告が導入された;もし繰り返しの測定において年齢および思春期の状態に対する基準に比べ、IGF-I 値が+2SD を超える場合は、適量を考慮するため、IGF-I / IGFBP-3(IGF-binding protein-3)比が注目される可能性がある。現在のところ、データはグルコース代謝における影響を考える上で安心できるものであるが、これらの患者の管理は一般に認められた治療法に従うべきであり、治療に先立っておよび治療中も毎年、空腹時インスリンおよび血中グルコース測定を含むものである。糖尿病のリスクの高い患者においては(例えば、糖尿病の家族歴、肥満、重篤なインスリン耐性、黒色表皮腫)、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)が行われるべきであり、もし明白な糖尿病が発症しているなら、成長ホルモンは投与されるべきでない。安全性において長期の追跡が必要と思われる。

長期の安全性における懸念を考慮した有効性データに基づいて、CPMP は、治療は 0.035mg/kg/日の用量で開始し、最終身長に到達するまで継続することを決定した。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/norditropin/347803en.pdf>

ソマトロピン(遺伝子組換え) [Somatotropin(recombinant)、ヒト成長ホルモン剤]

国内:発売済 海外:発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 中野,山本