

医薬品安全性情報 Vol.2 No.18(2004/09/24)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

I. 各国規制機関情報

- ・MHRA が伝統的漢方薬の品質について勧告〔英 MHRA〕…………… p.1
- ・Lumiracoxib - 関節炎用の新薬:TARGET 試験の評価〔英 NeLH〕…………… p.3
- ・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4(2004年9月)〔WHO EDM〕
 - Alosetron - リスク管理プランを継続…………… p.5
 - Clozapine - ラベリングの患者用安全性情報を更新…………… p.5
 - 非定型抗精神病薬 - フィンランドから ADR 更新…………… p.6
 - Methadone - QT 延長のリスク…………… p.6
 - SSRI - 子宮内曝露のリスクの可能性…………… p.7
 - Testosterone - インポテンスの治療に使用しないこと…………… p.7
 - Thermonex Health Canada が使用しないよう勧告…………… p.8
 - TNF Alpha 拮抗薬治療 - 結核に関連…………… p.8

II. 評価情報

- ・Anakinra - 関節リウマチに対する効果は弱い〔仏 Prescrire〕…………… p.8

I. 各国規制機関情報(2004/09/15 現在)

【英 MHRA】

MHRA issues advice about quality of traditional Chinese medicines(2004/09/03)

MHRA が伝統的漢方薬の品質について勧告

MHRA は本日、消費者と生薬業者に、英国の市場に出ている、TCM(統的な漢方薬)の品質に関して勧告を行なった。

MHRA は最近、何種類かの TCM が消費者の健康に危害を及ぼす可能性のある成分を含有することを確認した。MHRA は消費者に、これらの未承認の生薬製剤の品質を保証できないことを指摘し、この問題への取り組み(規制強化)に乗り出す方針である。

現行の規則下では未承認の生薬は品質および安全性の基準に合致する必要はない。しかし、製品が法的に認められていない成分、または処方薬のような作用の強い成分を含有している場合には MHRA はその製品を市場から排除することができる。

MHRA が最近調査した事例

・栄養補助食品 Shubao

サンプルに fenfluramine (心疾患の発現との関連が判明以後、世界的に禁止されている) および nitrosofenfluramine (肝毒性あり) が検出された。

・製品 Fufang luhui jiaonang

漢方薬アウトレットで販売されていたが MHRA により調査され、高濃度の水銀 (11.7 重量%) が検出された。この製品は漢方薬店 35 店舗から回収された。

・この数ヶ月の間、TCM 中に、法的に認められていない成分 aristolochia (腎不全および癌に関連) や処方薬の成分である glibenclamide (糖尿病治療薬、不適切な使用で死に至る可能性がある)、副腎皮質ステロイド類 (「生薬」の皮膚クリームから検出) が検出された。これらの漢方薬の剤型は錠剤やカプセル剤等さまざまであった。

MHRA 委員長 Alasdair Breckenridge 氏のコメント

「多くの消費者が漢方薬を高く評価していることをよく知っているが、一方、品質が悪く、有害な作用を及ぼす可能性のある物質を含有する製品の検出に努力していることを消費者は理解してほしい。」

「消費者には、英語表示のない漢方薬は服用しないことを勧める。例え英語で表示されていても、品質がよい製品であることを保証しているのではないことを認識すべきである。もし、リスクを引き起こすことがわかっている漢方製剤を服用中ならば服用を取りやめ、もし、体調の不具合を感じているならばかかりつけの医師の診察を受けること。自分の健康について医師か薬剤師に相談する場合は、必ず漢方薬か他の生薬を服用しているか否かを伝えること。」

「MHRA は現行法を施行して消費者により多くの情報を提供し、また生薬製剤の規制を改定する等、この状況に対処するため広範囲な措置を取っている。我々は多くの生薬業者がこの分野の規制を改定する活動を支持しており、MHRA と前向きに作業を進めていることを歓迎している。」

店頭販売されている伝統的な生薬の安全性および品質に関する基準となる European Directive on Traditional Herbal Medicinal Products の作成が着手されており、2005 年には施行される予定である。

MHRA は最近、漢方医が個別の患者のために取りまとめた生薬の規制の改定に関しての提案を諮問し、現在、それに対する対応を考慮中である。

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/tcm_030904.htm

{Press release}

http://www.mhra.gov.uk/news/2004/tcm_030904.htm

{Letter sent to the herbal sector}

http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/herbalmeds/traditionalChinesemes_letter_sept04.pdf

{Questions and answers}

http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/herbalmeds/tcmqa_sept04.htm

【 英 NeLH 】 * National Electronic Library for Health, NHS

New pill for arthritis (2004/08/24)

Lumiracoxib - 関節炎用の新薬: TARGET 試験の評価

関節炎治療における lumiracoxib の安全性に関するエビデンスの根拠の評価

エビデンスはどこから？

TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) 多国籍研究グループ¹⁾²⁾の Thomas Schnitzer 教授らが試験を実施した。国際的に実施された同試験は, lumiracoxib を製造している Novartis Pharma 社から資金援助を受けた。

著者らの目的は何であったか？

TARGET 試験の目的は, 骨関節炎の治療において lumiracoxib の胃腸および心血管系に対する安全性を ibuprofen および naproxen と比較評価することにあった。

エビデンスの本質は何か？

エビデンスは, 18,325 人の骨関節炎患者における二重盲検無作為化比較試験に基づいている。患者は 50 歳以上で, 対象となった特定の関節に少なくとも中等度の疼痛があった。冠心疾患のリスクが増大している患者は, 無作為化の 3 ヶ月以上前から低用量 aspirin を服用している場合は, 試験への登録を認めた。

試験でどのような介入検証が行われたか？

患者は, 1 日 1 回 lumiracoxib 400mg (骨関節炎の推奨用量の 2~4 倍) または 1 日 2 回 naproxen 500mg (最大治療量) あるいは 1 日 3 回 ibuprofen 800mg を 1 年間服用した。さらに患者は, 年齢と低用量 aspirin の使用の有無に応じた群に無作為にわけられた。

主な胃腸の事象は, 出血, 穿孔, 閉塞等の潰瘍合併症であった。主要な心血管の事象は, 心臓発作, 卒中発作, または心血管死の組み合わせであった。

何がわかったか？

1 年後に, 治療群における潰瘍合併例 (lumiracoxib 群で 29 例, naproxen と ibuprofen を合わせた群で 83 例) において, 統計的有意差が示された。しかし, lumiracoxib による合併症の統計的有意な減少は, aspirin を服用していない患者においてのみ認められた。

心臓発作, 卒中発作または死亡を併発する事象は, 各治療群間で有意差がなかった。1 年後のフォローアップでは, 有害事象が lumiracoxib 群で 59 件 (0.65%), naproxen と ibuprofen を合わせた群で 50 件 (0.55%) 見られた。Aspirin の使用者と非使用者いずれでも同じ結果であった。

胃腸および心血管事象を合算すると, naproxen と ibuprofen を合わせた群に比較して lumiracoxib 群では, 有害事象が有意に少なかった。Lumiracoxib を naproxen と比較した場合は, 有意差はなかった。

肝機能異常が Naproxen と ibuprofen を合わせた群での 56 人 (0.63%) に対して, lumiracoxib 群では 230 人 (2.57%) の患者で見られた。この差は統計的に有意であった。

著者の結論は何か？

著者は, 重篤な心血管事象のリスクを増大することなく潰瘍の合併を低減することから考えると, lumiracoxib は骨関節炎患者に適した治療薬であると結論した。

結論はどの程度信頼できるか？

この国際的な試験は、患者と成績評価者の無作為化と盲検化に厳格な方法が用いられた。データの収集および分析法は適切に思われる。しかし、潰瘍の合併の低減により本剤を適切であるとする著者の結論は、肝機能異常の増加に鑑みて考慮する必要がある。また、心血管事象の細かい相違を検出するのに十分な規模の試験ではなく、心血管リスクが高い患者はサンプルの一部にすぎない。Aspirin 使用者で見られた調節効果の可能性も、さらに解明する必要がある。これらの検討事項が、標準的集団における lumiracoxib の考え得るベネフィットの評価を難しくしている。

システマティックレビュー

CRD(Centre for Reviews and Dissemination)の情報スタッフは、このトピックに関連するシステマティックレビューをサーチした。CDSR(Cochrane Database of Systematic Reviews)および DARE(Database of Abstracts of Reviews of Effects)には、関連したシステマティックレビューはなかった。

文 献

- 1) Schnitzer T et al on behalf of the TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. The Lancet 2004;364:665-674.
- 2) Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. The Lancet 2004;364:639-640.

http://www.nelh.nhs.uk/hth/arthritis_pill.asp

ルミラコキシブ(Lumiracoxib, 選択的 COX-2 阻害剤)国内:PhaseII(2004/09/06 現在) 海外:承認済〔米, 未承認(2004/09/09 現在)〕

【 米 FDA 】

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

【 EU EMEA 】

該当情報なし

【 WHO EDM 】

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4(2004年9月)

<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugsafety/orgpharmanews.shtml>

1. Regulatory Matters

1) Alosetron – Risk management plan to remain in place

Alosetron - リスク管理プランを継続

米 国: 米国 FDA の医薬品安全性・リスク管理諮問委員会 (Drug Safety and Risk Management Advisory Committee) は、より詳細な安全性および有効性のデータが収集されるまでは、[Lotronex] (alosectron) のリスク管理計画を変更すべきでないと声明した。GlaxoSmithKline 社の [Lotronex] (alosectron) は消化管合併症の報告により 2000 年に回収され、2002 年 11 月に制限付の販売流通計画の下、再発売された。再発売以来、同剤を処方する医師は限られており、これは医師が同計画で要求されている用紙にサインをためらうためであると、GlaxoSmithKline 社が主張している。しかし同委員会は、リスク管理計画の変更は受諾できず、処方医を alosetron リスク管理計画に関してさらに啓蒙する必要があると主張している。

参 照

1) FDA Advisory News and Information, 10 May 2004. Available on the Internet at

www.fdaadvisorycommittee.com

塩酸アロセトロン (Alosetron Hydrochloride, 選択的 5-HT₃ 受容体拮抗剤)

国内: Phase II (2004/06 現在, 2004/09/27 確認) 海外: 発売済

2) Clozapine – Labelling to include updated patient safety registry information

Clozapine - ラベリングの患者用安全性情報を更新

カナダ: Health Canada の MHPD (Marketed Health Products Directorate) および TPD (Therapeutic Products Directorate) は、近々行われる clozapine 製品の Product Monograph の改訂について医療従事者ヘレターを発行した。同改訂は、ラベリングを強化し無顆粒球症のリスクを軽減するため、clozapine を服用している患者のモニタリング情報を含む clozapine 登録情報の共有についての患者の承諾に関する事項を扱っている。同改訂では、以下の点を強調している。

- ・Clozapine 製品の他社製品への変更は、処方医による新規の患者登録が行われた後、薬剤師によってのみ行われるべきである。
- ・医師は clozapine 登録情報を共有する可能性があることを患者に説明し、患者の同意を記録すること。
- ・必須項目の検査結果の送付について、医師は検査機関に血液学的結果の送付先を指示することのみに責任を負う。
- ・治療終了時の 4 週間にわたる週毎の好中球数と白血球数のモニタリングは、clozapine 投与を完全に中止する場合のみ必要である。

参 照

- 1) “Dear Healthcare Professional” letter from Health Canada Therapeutic Products Directorate, 23 June 2004. Available on the Internet at www.hc-sc.gc.ca
- 2) 医薬品安全性情報 Vol.1 No.35 (2003/12/05)
クロザピン〔Clozapine, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi acting receptor targeted agents)〕
国内:申請中(2004/09/16 現在) 海外:発売済

2. Safety of Medicines

1) Atypical Antipsychotics – ADR update from Finland

非定型抗精神病薬 - フィンランドから ADR 更新

フィンランド:Finland's National Agency for Medicines(フィンランド医薬品庁)は、当庁の副作用登録〔ADR(adverse drug reaction) registry〕に報告された、よく経験される抗精神病薬関連の副作用について再調査を行った。その結果、これらの非定型抗精神病薬に「副作用がないとは言えない」ということがわかった。フィンランド副作用登録(Finland's ADR registry)がカバーする30年間に、抗精神病薬に関連する副作用が全部で974件報告され、それらのうち564件は1994年以降のものであった。Clozapineは、しばしば感染症の徴候を伴う白血球減少症、顆粒球減少症および無顆粒球症といった有害事象の報告484件の被疑薬であり、さらに、死亡報告22件における被疑薬であった(他の抗精神病薬については表1を参照)。1994年以降新規の非定型抗精神病薬が従来型の抗精神病薬にかわって使用されるようになり、大多数の報告が、clozapine(n=306)に続いて、新規薬剤〔risperidone(n=65), oranzapine(45)およびquetiapine(36)〕であった。また、それら新規薬剤の使用頻度が増大したものの、依然として重篤な有害事象の報告があった(表2)。

表 1 30年間の非定型抗精神病薬に関連する ADR

非定型抗精神病薬	報告数
Chlorpromazine	75
Risperidone	71
Olanzapine	52
Haloperidol	43
Thioridazine	39
Quetiapine	38

表 2 1994年以降の重篤な事象

事 象	報告数
Neuroleptic malignant syndrome	45
Heart disorders	44
Blood dyscrasias	32
Milk secretion/hyperprolactinaemia	29
Liver disorders	28
Oedema	11
Extrapyramidal symptoms	10
Seizures	8
Tardive dyskinesia	7
Death	27

2) Methadone – Risk of QT prolongation

Methadone – QT 延長のリスク

スウェーデン: MPA(Swedish Medical Products Agency, スウェーデン医薬品庁)は、methadone治療に伴うQT間隔の延長とトルサードポアン(torsades de pointes)の危険性について注目し、methadoneを投与されている患者はtestosteroneを使用しないよう勧告している。MPAは、Swiss drug regulatory

authority(スイスの医薬品管理当局)が、本年初めに、European pharmacovigilance collaboration(欧州医薬品監視協力機構)加入国に対して methadone による心血管系の副作用についての報告を通知したと述べている。これらの副作用報告は、トルサード ド ポアンに関する7報告、(そのうち6報告はQT間隔延長を伴う)、およびその他のQT間隔延長に関する14報告であった。その後の再調査で、トルサード ド ポアンがデンマークで5症例、フランスで3症例、英国での突然死の報告2件、スペインでの心室細動の報告1件が明らかになった。MPAは、methadoneを1日1回投与した場合、トラフ濃度(投与直前の最低血中濃度)は200~400ng/mLの間であることを確認し、特に高齢患者では注意すべきであると指摘している。また、QT間隔延長の危険性が高い患者も注意するよう勧告する。また、用量が150 mg/日を超え、かつ、他にもQT間隔延長の危険因子がある場合には管理のためすべての患者について心電図を記録するよう勧告している(参照:WHO Pharmaceutical Letter No.1, 2004)。

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

3) Selective Serotonin Reuptake Inhibitors(SSRIs) – Potential risks of in utero exposure

SSRI - 子宮内曝露のリスクの可能性

米 国:FDAは、子宮内でSSRIsおよびSNRIs(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)に曝露された新生児で発生した離脱症候群の可能性のある激越、易刺激性や哺乳困難といったAE(有害事象)についての報告を受け取った。US FDA advisory committee(米国FDAの諮問委員会)は、子宮内でのSSRI曝露の潜在的危険性について患者用医薬品説明書の表示に記載すべきであるとの勧告を行った。提案された(使用上の)注意には「妊娠第3期の後期にSSRI/SNRIに曝露された新生児に入院延長、呼吸補助、経管栄養を要するAEが発現した。AEは分娩後直ちに発現する」と記載されている。FDAは子宮内曝露に関してSSRIおよびSNRIのクラス表示を妊娠の項に加えるべきだとの提案も行っている。

4) Testosterone – Not to be used as a cure for impotence

Testosterone - インポテンスの治療に使用しないこと

スウェーデン:MPA(Swedish Medical Products Agency, スウェーデン医薬品庁)は、methadoneを投与されている患者におけるインポテンスの治療にtestosteroneを使用しないよう勧告する。このような治療は、インターネットの広告で推奨されているが、異常に高いtestosteroneレベルをもたらし、また、血中脂質レベルの上昇、心血管障害および潜在的な前立腺癌の活性化の危険性を抱えている。MPAは、持続的なmethadone治療の場合にも、testosteroneレベルは通常1,2年以内に正常なレベルに復帰し、正常な性機能も回復することを指摘している。

テストステロン(Testosterone, 男性ホルモン剤)国内:発売済* 海外:発売済

*国内では混合ホルモン剤の一成分として配合されている。

5) Thermonex – Health Canada advises against use

Thermonex – Health Canada が使用しないよう勧告

カナダ: Health Canada は、体重減少、水分減少および甲状腺の分泌増大の効果が広告されている [Thermonex Capsule] が死亡を含む重篤な副作用と関連している可能性があることから、消費者に対してこれを使用しないよう勧告する旨の警告を発した。問題のカプセル剤は ephedrine と類縁の synephrine を含んでおり、synephrine は高血圧や心血管毒性といった ephedrine と同様の副作用を有している可能性がある。Health Canada は、以前に消費者に対して ephedrine 含有製品、特にカフェインおよび他の刺激剤を含む ephedrine 含有製品を使用しないよう勧告したことがある。そして [Thermonex] もまた synephrine の作用を増強する他の刺激剤だけでなく、高レベルのカフェインを含んでいる。

6) TNF Alpha Antagonist – Treatment associated with tuberculosis

TNF Alpha 拮抗薬治療 - 結核に関連

スウェーデン: 2000～2003 年の間に、MPA (Swedish Medical Products Agency, スウェーデン医薬品庁) は、TNF (腫瘍壊死因子) Alpha 拮抗薬の治療を受けている患者で発生した結核についての報告 13 件、非定型マイコバクテリア感染についての追加の報告 2 件を受け取った。これらの症例における患者の年齢分布は 32～94 歳、6 人の患者では治療開始後 12 ヶ月以内に感染症を発症し、5 人の患者では 12 ヶ月を超える治療期間後に発症している (2 症例について治療期間は不明)。9 人の患者が [Remicade] (infliximab) を、2 人の患者が [Enbrel] (etanercept) を、1 人の患者が infliximab, etanercept, [Kineret] (anakinra) および [Humira] (adalimumab) を投与されており、また大部分の患者はコルチコステロイドの併用投与を受け、少数の患者は methotrexate の投与も受けていた。これらの感染症の 10 症例は潜在的な結核の再燃、1 症例は初感染と考えられたが、2 症例は評価できなかった。2 人の患者が粟粒結核またはその合併症で死亡した。MPA は、「潜在的な結核患者または他の明らかでない危険因子を有する患者の治療は、はっきりした治療の見込みに基づいてのみ検討されねばならない」旨勧告する。

II. 評価情報

【 仏 Prescrire 】

Anakinra - Weakly effective in Rheumatoid Arthritis

Anakinra - 関節リウマチに対する効果は弱い

関節リウマチの治療において単一薬剤で効果が得られなかった場合、何が最良の第二選択薬となるかについては意見の一致が得られていない。免疫抑制剤は重篤な副作用を伴うことから、関節リウマチの根本にある炎症過程に関連する 2 種類のサイトカイン、TNF Alpha と interleukin-1 に対する特異性がより高い拮抗薬の開発が求められてきた。

TNF Alpha を標的とする 2 つの薬剤、infliximab と etanercept はすでにフランス国内で発売されている。これらの医薬品は第二選択薬として使用されている他の遅効性抗リウマチ薬と比較されていないので、この条件下での正確な位置付けは明らかでない。Infliximab と etanercept は相互に比較されていない。

いが、間接的な比較により、etanercept が有効性、利便性に優れていることが示唆されている。最近の免疫抑制剤の中で、etanercept は infliximab に先立って使用すべきである。

Anakinra ([Kinerel], Amgen 社) は interleukin-1 1 型受容体拮抗薬であり、関節リウマチの第二選択薬として最近 EU で承認された。

- ・Anakinra と他の遅効性抗リウマチ薬(特に infliximab , etanercept)を比較した臨床試験で公表されたものはない。Methotrexate で効果が不十分であった患者を対象とした臨床試験では anakinra+methotrexate の併用が methotrexate + プラセボの併用より ACR(米国リウマチ学会)20% , ACR 50% , ACR 70% (以上の改善度)基準による判定で有効性が高かった。しかしこの結果が臨床と関係があるかは疑問である。
- ・間接的な比較によれば etanercept は anakinra+methotrexate より有効性が高いことが示唆されている。
- ・Anakinra のプラセボ対照比較試験において、患者の 75% に注射部位反応が認められた。重篤な感染症、好中球減少症、および抗 anakinra 抗体の発現も報告されている。Anakinra は etanercept より安全性が高いという証拠はない。
- ・Anakinra+etanercept 治療では有効性は増大しない。単に重症感染症のリスクが増加するだけである。
- ・Anakinra の皮下投与は毎日行う必要がある(etanercept は週 2 回でよい)。
- ・要約すれば、anakinra を関節リウマチ治療の第二選択薬とする論拠はなく、この疾患の病態の管理を改善しない。

他の評価情報

Anakinra は欧州諸国、米国、その他の国々で販売されている。

この医薬品に関する評価データは製薬企業とは無関係のいくつかの出版物、医薬品の機関および種々の公的組織の情報誌にも概説されている。

The medical letter(米国)

Anakinra は関節リウマチに使用される高価な生物学的製剤である。この薬剤は毎日、皮下注射する必要があり、効果はあまり強くはないようである。単独使用、または methotrexate のような他の DMARD (疾患修飾性抗リウマチ薬)との併用が可能であるが、TNF 拮抗薬と併用すると、感染症のリスクが増大するおそれがある。TNF 拮抗薬である [Enbrel] (etanercept) は皮下投与、および [Remicade] (infliximab) は静脈投与であるが、いずれも注射回数にはるかに少ない。また、比較試験はされていないが、これらの TNF 拮抗薬の方が優れた効果を示すように見える。

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment(カナダ)

新しい生物学的製剤である anakinra , etanercept , および infliximab が発売された。現時点では、それぞれの有効性を比較する研究はされていない。関節リウマチは慢性疾患なので、長期間における有効性および安全性のデータが重要である。これまでの結果では、24 ~ 48 週間継続した研究において、anakinra は、副作用は許容範囲であることが示されているが、長期データについてはまだ結果が出ていない。

Info från Läkemedelsverket(スウェーデン)

Anakinra は関節リウマチの治療に使用される。Methotrexate 単独では効果が不十分であった患者において、わずかな併用効果が認められている。Anakinra のこの併用効果は TNF 拮抗薬よりも少ないようであるが、直接比較した試験はない。

引用文献

1) Prescrire International April 2004; 13(70):43-45.

<http://www.prescrire.org/index.php>

アナキンラ〔Anakinra, 抗リウマチ剤(IL-1 antagonist)〕海外: 発売済

エタネルセプト〔Etanercept, 抗リウマチ剤(TNF Alpha antagonist)〕国内: 申請中(2004/06/07)

海外: 発売済

インフリキシマブ(遺伝子組換え)〔Infliximab(Genetical Recombination), TNF Alpha antagonist(抗ヒト TNF Alpha モノクローナル抗体製剤)〕国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室 天野, 山本