

医薬品安全性情報 Vol.2 No.9 (2004/05/13)

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

・Paroxetine に関する CPMP の見解への MHRA の反応 [英 MHRA].....	p.1
・2004 年安全性警告:[Seroquel](quetiapine fumarate) [米 FDA].....	p.2
・FDA が新リスク情報に関して[Zelnorm] (tegaserod maleate) のラベリングを改訂 [米 FDA].....	p.3
・2004 年安全性警告:[Oxandrin](oxandrolone, USP) [米 FDA].....	p.5
・小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要を発表(2004 年 4 月 27 日) [米 FDA].....	p.6
・[Accolate](zafirlukast)を投与された患者における重篤な肝事象の報告に関する重要な安全性情報 [カナダ Health Canada].....	p.6
・HRT 使用に関する ADEC の声明要旨 [豪 TGA].....	p.8
・Leflunomide: 多器官での重篤な副作用 [NZ MEDSAFE].....	p.10
・CPMP 4 月会合の記者発表 [EU EMEA].....	p.12

各国規制機関情報(2004/05/05 現在)

[英 MHRA]

MHRA response to the opinion of the CPMP on paroxetine (Web 掲載日 2004/04/23 , 通知日 2004/04/22)

Paroxetine に関する CPMP の見解への MHRA の反応

MHRA は、[Seroxat](paroxetine)に関する CPMP の見解についての EMEA の記者発表に対して、以下のようにコメントした。

「MHRA は、CSM(Committee on Safety of Medicines)の SSRI の安全性に関する専門部会(Expert Group)の提言に基づいて、昨年の英国で出した勧告に沿った CPMP の見解を歓迎する。

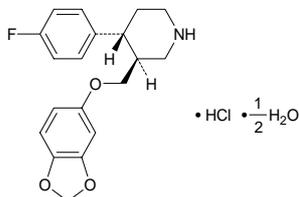
18 歳未満に paroxetine を使用しないように推奨する今回の EU の勧告は、2003 年 6 月に出した勧告に沿っている。またその際同時に、MHRA は勧告の根拠となったデータも公表している。

CPMP の見解は、自殺行為の既往がある患者や若年成人等の、自殺行為の恐れがある患者を paroxetine による治療期間中注意深くモニタリングする必要性を指摘している。これは的確な勧告で、GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)に沿っている。SSRI の安全な使用に関する MHRA の全般的な勧告は、'Current Problems in Pharmacovigilance', Vol 26 September 2000 および Vol 29 September 2003 に掲載されている。

専門部会は、すべての SSRI の安全性の徹底的なレビューを続行し、本年後半レビュー完了時には

報告する予定である。」

<http://www.mhra.gov.uk/news/news.htm#cpmppar>



塩酸パロキセチン (Paroxetine Hydrochloride , SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済

【 米 FDA 】

1. FDA MedWatch (2004/04/22)

2004 Safety Alert:[Seroquel](quetiapine fumarate)

2004 年安全性警告:[Seroquel](quetiapine fumarate) (医療従事者向け)

2003 年, FDA は AstraZeneca Pharmaceuticals LP (AstraZeneca) 社を含む, 非定型抗精神病薬のすべての製造業者に対し, [‘Seroquel’] (quetiapine fumarate) を含む非定型抗精神病薬を服用している患者において高血糖および糖尿病のリスクが上昇するという記述を警告欄に加えることを要請した。AstraZeneca 社は FDA の警告文を [‘Seroquel’] の処方情報に追加し, 2004 年 1 月 30 日付けのレターでその改訂を通知した。

2004 年 1 月 30 日のレターで示された警告文は処方情報に含まれる新規の警告文を完全に引用していなかったことに AstraZeneca 社は気付いた。「治療期間中, 定期的に」という言葉が警告欄の第 2 段落の 2 文目の終わりで省略されていた。したがって, 処方情報からの警告文を完全に引用した 2004 年 4 月 22 日付けの新しいレターを同封する。

2004 年 1 月 30 日のレターを廃棄し, 同封のレターに置き換えてください。

Important Drug Information

重要な医薬品情報 (医療従事者向け)

AstraZeneca Pharmaceuticals LP (AstraZeneca) 社は [‘Seroquel’] (quetiapine fumarate) に関する重要なラベリングの改訂について通知する。FDA は AstraZeneca 社を含む非定型抗精神病薬のすべての製造業者に対し, [‘Seroquel’] を含む非定型抗精神病薬を服用している患者において高血糖および糖尿病のリスクが上昇するという記述を警告欄に加えることを要請した。したがって, [‘Seroquel’] の処方情報は下記の情報を追加して更新された。

警告

高血糖および糖尿病

[‘Seroquel’] を含む非定型抗精神病薬で治療している患者において高血糖が報告されており, 中にはケトアシドーシス, 高浸透圧性昏睡や死に至るものもあった。統合失調症の患者では背景にある糖尿病のリスクが高い可能性があること, 一般の人々における糖尿病の発症率増加のため, 非定型抗精

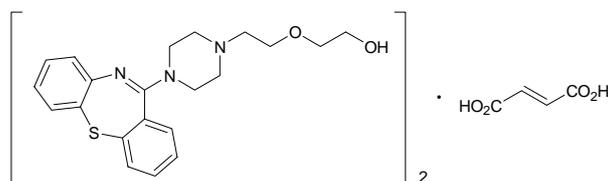
精神病薬の使用と血糖異常との関係の評価は複雑である。これらの交絡因子のため、非定型抗精神病薬の使用と高血糖関連有害事象との関係は、完全にはわかっていない。しかし疫学的な研究では、非定型抗精神病薬で治療された患者での高血糖関連有害事象のリスクは増加を示している。非定型抗精神病薬で治療される患者において、高血糖関連有害事象の正確なリスク推定は得られていない。

糖尿病の診断の確定した患者が非定型抗精神病薬での治療を開始する場合は、血糖管理の悪化に関して定期的に患者をモニターすべきである。糖尿病のリスクファクター（肥満、糖尿病の家族歴）を持つ患者が非定型抗精神病薬での治療を開始する場合、治療開始時および治療中、定期的に、空腹時血糖検査を受けるべきである。非定型抗精神病薬で治療している患者はすべて、多飲症、多尿、過食、脱力等の高血糖の症状をモニターすべきである。非定型抗精神病薬で治療中に高血糖の症状が現れた患者は、空腹時血糖検査を受けるべきである。非定型抗精神病薬を中止して高血糖が消失する症例もあるが、被疑薬の中止にもかかわらず糖尿病治療の継続が必要な患者もいる。

AstraZeneca 社は患者管理のために最も新しい処方情報を提供することを約束する。www.seroquel.com のウェブサイトにて、[‘Seroquel’]の処方情報における高血糖および糖尿病についての警告文を検討することができる。高血糖および糖尿病の情報の追加を含む添付文書は近日中に同封されるので、完全な処方情報を参照されたい。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/seroquel_deardoc_4-22-2004update.pdf

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#seroquel>



フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents) 国内: 発売済 海外: 発売済)

2. FDA Talk Paper (2004/04/28)

FDA Updates [‘Zelnorm’] Labeling with New Risk Information

FDA が新リスク情報に関して [Zelnorm] (tegaserod maleate) のラベリングを改訂

FDA は、[Zelnorm] (tegaserod maleate) の医療従事者向けラベリングに、新しいリスク情報を追加すると発表した。[Zelnorm] は、腸の一次症状が便秘である過敏性腸症候群 (IBS) の女性の短期治療用処方薬である。医療従事者および患者が、[Zelnorm] の処方および服用時に最新かつ完全な情報を確実に得られるように、ラベリングを改訂する。

改訂内容

- ・薬物治療に関連した下痢の深刻な結果についての新しい警告
- ・虚血性大腸炎および他の腸管虚血 (例: 腸への血流量低下) に関する新しい使用上の注意
- ・市販後報告を記載する副作用の項の変更
- ・"Information for the Patient"リーフレットに新しい情報

新しい警告

「[Zelnorm]の臨床試験および市販後の使用で、血液量減少症、低血圧、失神等の下痢のもたらす深刻な結果が報告されている。水分補給のために入院を必要とする症例もあった。低血圧または失神を起こした患者では、[Zelnorm]を直ちに中止すべきである。現在下痢を起こしているか、またはしばしば下痢を起こす患者には、[Zelnorm]による治療を開始すべきでない。」

虚血性大腸炎に関する新しい使用上の注意

「虚血性大腸炎および他の腸管虚血が、[Zelnorm]を市販後に使用した患者で報告されている。[Zelnorm]の使用とこれらの事象の因果関係は確立していない。3 ヶ月にわたる 7,000 人の患者でのプラセボ対照臨床試験では、このような事象は報告されておらず、このような事象の発現率は低いと思われる。[Zelnorm]は、直腸出血、血性下痢、あるいは腹痛の発現または悪化のような虚血性大腸炎の症状を起こした患者では直ちに中止すべきである。このような症状を呈している患者に対し速やかに診断し、適切な診断検査を実施しなければならない。[Zelnorm]による治療は、虚血性大腸炎に合致する所見の患者には推奨されない。」

副作用の項の市販後報告

「[Zelnorm]の使用時に発生した有害事象の自発報告には、虚血性大腸炎、腸間膜虚血、腸壊疽、直腸出血、失神、オッディ括約筋痙攣の疑い、胆管結石、トランスアミナーゼ上昇を伴う胆嚢炎がある。これらの症例は、規模の不明な母集団からの自発報告なので、頻度を求めることはできない。[Zelnorm]の使用とこれらの事象の因果関係は確立していない。下痢を伴う低カリウム血症も報告されている。」

新しい患者向け情報は、胃痛が発現または悪化した、あるいは血便の出た患者は、直ちに[Zelnorm]の服用を中止し、重大な問題が発生したのか判断してもらうよう速やかに医師に連絡するよう勧告している。さらに新しいラベリングは、頭部ふらふら感、浮動性めまい、失神をもたらす下痢が起きた場合には、[Zelnorm]の服用を中止し、速やかに医師に連絡するよう患者に勧告している。

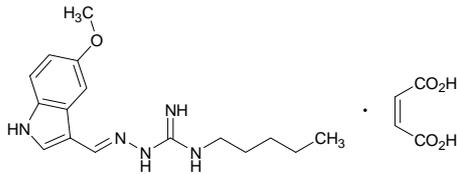
2000年6月26日のFDA 消化器系用薬諮問委員会の承認の推奨 (<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01160.html> 参照)に従って、FDAは2002年7月24日に、[Zelnorm]を承認した。[Zelnorm]は、腸の一次症状が便秘である IBS (過敏性腸症候群)の女性の短期治療用に、FDAが承認している唯一の処方薬である。

[Zelnorm]は、腸内の便の動きを増加させる。[Zelnorm]は、IBS も下痢型 IBS も治癒しない。[Zelnorm]は、腹部の痛みと不快感を低減し、腹部膨満と便秘を軽減する。男性における[Zelnorm]の安全性と有効性は、確立されていない。

本日のFDAの発表に関連して、[Zelnorm]の製造業者の Novartis Pharmaceuticals 社は、ラベリングの改訂を明示する医療従事者宛のレターを出した。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01285.html>

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#zelnorm>



マレイン酸テガセロド (Tegaserod Maleate, 消化管運動促進剤 (5-HT₄ agonist)) 海外: 発売済

3. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/05/05, 通知日 2004/04/20)

2004 Safety Alert: [Oxandrin] (oxandrolone, USP)

2004 年安全性警告: [Oxandrin] (oxandrolone, USP) (医療従事者向け)

Savient Pharmaceuticals 社は、全身の抗凝固に経口抗凝固薬 warfarin を併用している患者に、同社の [‘Oxandrin’] (oxandrolone) を使用する際の重要な安全性情報を更新する。

Testosterone の合成誘導体である [‘Oxandrin’] は、大規模な手術、慢性感染症または重篤な外傷後の体重減少後の体重増加促進、あるいは標準体重まで増加または標準体重を維持できない病態生理学的要因不明の患者における体重増加を促進、コルチコステロイドの長期投与に伴う蛋白異化を調整、またしばしば骨粗鬆症に伴う骨痛を緩和する補助療法としての適応を持つ。

蛋白同化アンドロゲン性ステロイド群は、特に経口抗凝固薬に対する感受性を増加し、望ましい PT (プロトロンビン時間) を維持するために抗凝固薬の投与量の減量が必要となる可能性がある。これまで、どの蛋白同化アンドロゲン性ステロイドに対しても特別な指示はなかった。Savient 社が実施した最近の臨床試験は、被験者が [‘Oxandrin’] による治療も受けている場合、治療効果を得るために必要な warfarin の投与量の著しい減少 (80 ~ 85%) が示された。同試験結果は有意で、これを受けて FDA は、[‘Oxandrin’] のラベリングの改訂を承認した。これは [‘Oxandrin’] に限定され、他の蛋白同化アンドロゲン性ステロイドに適応されると見ることはできない。

使用上の注意: Oxandrolone と warfarin の併用は、INR (国際標準比) または PT の予期せぬほど大幅な上昇をもたらす可能性がある。Warfarin による治療を受けている患者に oxandrolone を処方する場合は、望ましい INR 値を維持し、深刻な出血を起こすリスクを低減するために、warfarin の投与量の著しい減量が必要な可能性がある。

患者向け情報: 医師は、どのような warfarin の使用および出血についても、直ちに報告するよう患者に指示すべきである。

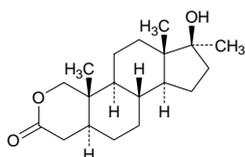
薬物相互作用: Warfarin を併用している 15 人の健常人に 5mg または 10mg を 1 日 2 回投与する oxandrolone の用量試験で、S-warfarin の半減期の平均値が 26 ~ 48 時間に増加し、AUC は 4.55 ~ 12.08 ng*hr/mL となり、R-warfarin の半減期においても類似の増加が見られた。顕微鏡的血尿 (9/15) および歯肉出血 (1/15) も見られた。INR を 1.5 に維持するためには、平均 warfarin 投与量を 6.13 mg/日から 1.13 mg/日にし、5.5 分の 1 に減少すること (warfarin 投与量の約 80 ~ 85% の減少) が必要であった。すでに warfarin による治療を開始している患者で oxandrolone による治療を開始する際は、INR または PT を注意深くモニターし、必要であれば、INR または PT が安定するまで warfarin 投与量を調節すべきである。さらに、oxandrolone の投与量を変更または投薬を中止する際、両剤を服用している患者

においては、INR または PT の注意深いモニターおよび必要であれば warfarin 投与量の調節が、推奨される。潜血の徴候および症状について、患者を注意深くモニターしなければならない。

['Oxandrin']は、2.5mg および 10mg の錠剤で入手可能である。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/oxandrin.htm>

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#oxandrin>



オキシサンドロロン (Oxandrolone, 蛋白同化ステロイド剤) 海外: 発売済

4. CDER (2004/04/27)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of April 27, 2004

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を発表 (2004 年 4 月 27 日の web 掲載情報) 追加された医薬品

['Trusopt'] (dorzolamide), [Diflucan] (fluconazole), ['Concerta'] (methylphenidate), ['Zemlar'] (paricalcitol), ['Detrol and Detrol LA'] (tolterodine), ['Zomig'] (zolmitriptan)

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>

【カナダ Health Canada】

Subject: Important Safety Information Regarding Reports of Serious Hepatic Events in Patients Receiving [Accolate] (zafirlukast) (web 掲載日2004/04/19, 通知日2004/04/14)

[Accolate] (zafirlukast)を投与された患者における重篤な肝事象の報告に関する重要な安全性情報 (医療従事者向け)

AstraZeneca Canada社は Health Canadaとの協議をうけて、[Accolate] (zafirlukast)の市販後報告から重要な安全性情報を通知する。1997～2003年の12月31日までに、肝炎が1例、肝胆道系障害および肝炎の可能性が4例、水腫性胆嚢炎が1例および肝酵素の上昇が4例、[Accolate]を投与されたカナダ人の患者で報告された。これらの症例で致死的な転帰となった結果はなく、2002年4月以降明らかかな肝機能障害についてカナダでの新たな市販後報告はない。カナダでの報告を含む世界的な市販後調査により、肝炎が合計46例、肝不全が14例(うち3例は劇症肝炎から進行)、その他の重篤な肝機能障害の報告が59例あった。既存の症状かつまたは併用治療によっては肝事象を引き起こす可能性があるというデータを前もって提供していたにもかかわらず、致死的な転帰が7症例に見られた。

[Accolate]は世界中で1,900万患者・年以上に使用されており、カナダにおいても54,800患者・年以上に使用されている。以下は[Accolate]の製品モノグラフおよび2002年10月7日発行の 医療従事者向けレター において提供された肝事象に関する最新情報である。

- ・血清トランスアミナーゼの上昇が[Accolate]での治療中に報告された。通常、無症候性で一過性であったが、肝毒性の早期の徴候を示す可能性もあり、ごくまれに、より重篤な肝細胞障害、劇症肝炎および肝不全に関連し、致死的な転帰をとることもある。
- ・市販後調査での非常に重篤な肝障害例では、肝機能障害の臨床的な症状および徴候が先行しない場合もあった。
- ・ほとんどの市販後報告において、[Accolate]の投与中止後、患者の症状は回復し、肝酵素は正常かほぼ正常に戻った。
- ・肝酵素の上昇および症状・徴候の早期検出、かつ/または[Accolate]の投与中止にもかかわらず、劇症肝炎かつ/または肝不全に進行する患者もごくまれにある。
- ・医師は患者に、肝障害の徴候や症状に注意し、それらが現れた場合は速やかに受診するよう伝えることが重要である。定期的な血清トランスアミナーゼ検査は重篤な障害を防止するものではないが、血清トランスアミナーゼ検査は[Accolate]の投与開始時と治療中に定期的に行われるべきである。
- ・[Accolate]での治療中に肝毒性の徴候や症状が現れたり、トランスアミナーゼかつ/またはビリルビン濃度の異常が生じた場合は、速やかに[Accolate]を中止し、綿密に患者をモニターすべきである。血清トランスアミナーゼ、特に血清ALT(GPT)を速やかに測定し、患者を管理すべきである。

報告率は市販後の有害事象の自発報告に基づいて割り出されているが、一般に薬物治療に関連するリスクを過小評価していると推測される。

[Accolate]はロイコトリエン受容体拮抗薬に分類され、成人および12歳以上の小児の喘息の予防および慢性的な治療に対し適応がある。[Accolate]は1996年に世界的に発売され、カナダでは1997年に発売された。

[Accolate]の製品モニタリングは患者管理に対して、さらに具体的な推奨を含むものに改訂された。以下を確認していただきたい。

“警告/肝への作用”の項

[Accolate]での治療中に、血清トランスアミナーゼの上昇が生じる可能性がある。通常、無症候性で一過性であったが、肝毒性の早期の徴候を示す可能性もあり、ごくまれに(10,000患者・年当たり1症例未満)重篤な肝細胞障害、劇症肝炎および肝不全に関連している。市販後調査での非常に重篤な肝障害例では、肝機能障害の臨床的な症状および徴候が先行しない場合もあった。[Accolate]の推奨用量(40 mg/日)を投与された患者の市販後有害事象の調査から、以下の肝事象(主に女性に生じた)が報告された:ごくまれに(10,000患者・年当たり1症例未満)他に原因のない症候性の肝炎(高ビリルビン血症のあるものないもの)の症例;ごくまれに、その他の肝機能検査に異常がない高ビリルビン血症。すべてではないがほとんどの市販後報告において、[Accolate]の投与中止後、患者の症状は回復し、肝酵素は正常およびほぼ正常に戻った。肝酵素の上昇および症状・徴候の早期検出、かつ/または[Accolate]の投与中止にもかかわらず、劇症肝炎かつ/または肝不全に発展する患者もごくまれにいる(100,000患者・年当たり1症例未満)。

肝障害の徴候や症状(例:右上腹部(RUQ)痛(肝肥大)、悪心、嘔吐、疲労感、嗜眠、そう痒症、黄

疸，インフルエンザ様症状，食欲不振，暗色尿，変色かつ/または淡色便)に注意し，それらが現れた場合は速やかに受診することを，医師が理解し患者に伝えることが重要である。[Accolate]での治療中に肝毒性の徴候や症状が現れたり，トランスアミナーゼおよび/またはビリルビン濃度の異常が生じた場合は，速やかに[Accolate]を中止し，綿密に患者をモニターすべきである。血清トランスアミナーゼ，特に血清 ALT(GPT)を速やかに測定し，それに従い患者を管理すべきである。血清トランスアミナーゼ検査は[Accolate]の投与開始時と治療中に定期的に行われるべきである。定期的な血清トランスアミナーゼ検査は重篤な障害を防止するものではない。

肝機能検査により障害が見つかった場合は，[Accolate]による治療は再開すべきではない。他の要因がなく，肝毒性により[Accolate]の投与が中止された患者は，[Accolate]を再投与すべきではない。肝硬変を含む肝障害の患者に対して[Accolate]は推奨されない。

“患者への情報/[Accolate]により生じる可能性のある好ましくない作用“の項

患者が肝障害の徴候や症状を速やかに医師に報告するよう，肝への作用の項目が更新された。「肝不全を含むごくまれな重篤な肝障害(致死的な転帰となることもある)が観察された」という文章も追加された。

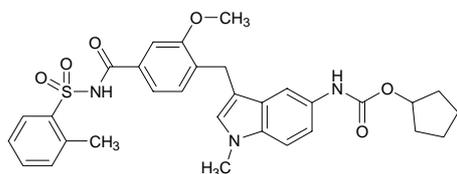
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/accolate_2_hpc_e.html

関連情報

2004年4月19日付けで，Health Canada より Public Advisory (Health Canada Endorsed Important Safety Information on Accolate (zafirlukast)) が通達された。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/accolate_2_pa_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/accolate_2_pa_e.html



ザフィルルカスト [Zafirlukast, 抗喘息薬(ロイコトリエン受容体拮抗剤)] 国内:発売済 海外:発売済

【 豪 TGA 】(2004/04/16)

ADEC summary statement on HRT

HRT 使用に関する ADEC の声明要旨

WHI 試験における estrogen 単独治療群の結果の発表を受けて，ADEC は新たに得られた情報も含めるよう，HRT 使用に関する声明を見直し更新した。この声明の更新は，この件に関する ADEC のこれまでの勧告と併せて読む必要がある。

WHI 試験の estrogen 単独治療群中止を受けたホルモン補充療法使用に関する ADEC の声明要旨

ADEC は，大規模な米国 WHI 試験における estrogen 単独治療群の報告された結果について言及した。米国国立衛生研究所(NIH)は，estrogen 単独服用者における卒中発作のリスクの懸念に関するプレス声明をすでに出している。同試験の estrogen 単独治療群では卒中発作のリスクが 8/10,000 人年増

加し、これは同試験の estrogen および progestogen 併用群と同程度であった。試験の主要アウトカムである冠動脈性心疾患の発現率または結腸直腸癌予防効果は見られなかった。Estrogen 単独では、estrogen および progestogen 併用と同様に、股関節部骨折の発現率は低減した。

Estrogen 単独治療群では、約 7 年間、乳癌リスクの増加は見られなかった。実際には有意でない減少は見られたが、estrogen が乳癌を起こさないという証明にはならない。同試験結果の解析は、可能性を示すものである。また、estrogen 単独療法が統計学的に有意に乳癌の増加に関連していたという他の複数の試験結果とも一致しない。

ADEC は、WHI 試験の estrogen 単独治療群における心疾患のリスクは、明らかに増加も減少もしなかったことに注目した。WHIMS¹⁾ (Women's Health Initiative Memory Study) では、痴呆および/または軽度認知障害のリスク増加が示された。WHI 試験の estrogen 単独治療群でも、同様のアウトカムの傾向であった。

同試験の運営委員会は、estrogen 単独使用による総合的ベネフィットはなく、閉経後の女性における疾患の予防に使用することは正当化できないと報告した。運営委員会は、estrogen は閉経の治療に可能な限り最小投与量を最短期間用いるという米国 FDA の見解を支持すると結論付けた。

ADEC は、HRT が閉経後の症状を管理するための有効な短期治療の選択肢の 1 つであることに変わりがないことは認めている。治療 1 年以内の冠動脈性心疾患および治療後 1 年以上の乳癌等、観察される重篤なリスクとベネフィットを比較検討する必要がある。6 ヶ月以上間を置かずに、HRT を中止すべきであるか定期的に再評価することを推奨する。HRT はリスクがベネフィットを上回る可能性があるので、骨粗鬆症の予防も含めて、いかなる長期疾患予防に対しても HRT は推奨されない。

HRT の骨粗鬆症の治療への適応を TGA は承認していない。また、骨粗鬆症と診断された女性における HRT のリスクおよびベネフィットに関する大規模試験もない。ADEC は、骨粗鬆症と診断された女性での使用の賛否をエビデンスに基づいて推奨することはできない。

しかし、骨粗鬆症の治療に長期 HRT を現在行っている女性が確認されている。このような場合は、個々の状況を見直す際に、現在判明しているリスクを考慮すると共に、他の治療法のベネフィットとリスクも考慮しなければならない。

早発閉経または性腺機能低下の若い女性では、最近 WHI 試験や Million Women 試験での報告より、HRT のベネフィットが大きく、リスクがおそらく小さいと予想される。

どのような投与形態にせよ HRT を受けている女性は、それぞれの状況を担当医と話し合うべきである。HRT を継続するかどうかの個々人の状況によるであろうし、また定期的に患者と担当医が見直すべきである。HRT は「生活様式」の選択肢として、あるいは疾患の予防に用いるべきではない。

文 献

1) Shumaker, S A, Legault, C et al. JAMA 2003 289:2651-2662

<http://www.tga.health.gov.au/docs/html/hrtadec3.htm>

[NZ MEDSAFE]

Prescriber Update Articles (2004/04)

Leflunomide : Serious Multi-System Adverse Effects

Leflunomide:多器官での重篤な副作用

Leflunomide はRA(関節リウマチ)に対して有効な DMARDs(疾患修飾性抗リウマチ薬)である。その使用は、血液、肝臓、免疫、皮膚および呼吸器系を含む重篤な副作用に関連する。Leflunomide は半減期が長いいため、これらの副作用の回復が遅れる場合がある。しかし、早期の徴候に対する定期的なモニタリングおよび患者への啓蒙により副作用の割合を減少させることができる。

関節リウマチに対して適応のある leflunomide

DMARDs は初期の活動的なリウマチ様疾患において使用が増加している。[Arava](leflunomide) はRAの治療に対して適応のある比較的新しい免疫調節のDMARDである。腸壁および肝で代謝されることにより活性化するプロドラッグであり、腎および胆道系で排泄される。その活性代謝物は半減期が長く(1~4週間)、そのため副作用は持続、悪化し、leflunomide を中止した後に現れることもある。

重篤な事象を含む国際的な副作用の報告

現在まで、世界的な leflunomide の使用は662,302患者・年と推定される。Leflunomide が効果を示す活動的なRA患者群もある一方で、国際的な市販後報告によれば leflunomide で治療した患者に重篤な副作用が多数ある。肝毒性や血液毒性の知られている薬物(例: methotrexate)との併用のような交絡因子が報告された症例の多くに存在するが、leflunomide との因果関係は除外できない。Leflunomide に関連する国際的な副作用の報告は以下を含む。

- ・15症例の肝不全を含む肝の副作用(死亡9例)。
- ・好中球減少症、血小板減少症および血小板増加症から重篤な汎血球減少症までの血液の副作用。
- ・スティーブンス・ジョンソン症候群、水泡および皮膚壊死を含む皮膚の副作用。
- ・間質性肺炎および肺浸潤等の呼吸器の副作用。
- ・敗血症のような重篤な感染症の報告を含む免疫反応障害。

Leflunomide のニュージーランドでの副作用報告は同程度

2003年末現在、ニュージーランドで500~1,500人の患者が leflunomide を処方されたと思われる。この薬物に対してニュージーランドで報告された副作用の割合は国際的に見られるものとほぼ同じである。ニュージーランドでは以下のさらに重篤な症例を含む。

- ・好中球減少症、血小板減少症および下痢を伴う肝酵素の上昇。
- ・敗血症からの多臓器不全および死亡;併用薬は methotrexate, ketoprofen および triamcinolone。
- ・過敏性肺炎から生命を脅かす呼吸器障害に陥った。患者は leflunomide と methotrexate を服用していたが、methotrexate を再び服用したが、そのような副作用は起きなかった。
- ・Leflunomide 服用開始3週間以内に複数の水泡発生、服薬中止により回復。

注意やモニタリングが副作用の影響を減少

Leflunomide 市販後報告によれば、重篤な肝、皮膚、呼吸器、血液および感染症の副作用頻度は

10,000 人に 1 人未満(非常にまれ)であると推定される。しかし, 1,000 人に 1 人から 10,000 人に 1 人の頻度(まれ)に起こる血液疾患も報告されている。Leflunomide の副作用プロファイルは重篤であるが, 有効性の高い DMARD である。すべての医薬品と同様に, leflunomide の使用は個々の患者の立場でリスクとベネフィットの評価が求められる。その他の免疫調節薬の併用が活動的な RA の症状の改善のみならず, 副作用の頻度や重篤度への影響が高まることに, 処方医は注意すべきである。

血液および肝臓の重篤な副作用のリスクを最小限にするために, leflunomide を服用しているすべての患者は血液および肝臓機能をモニターすべきである。治療開始前の状態を把握し, 最初の 6 ヶ月は毎月, その後は 6~8 週毎に測定する。Methotrexate を併用している場合, 毎月のモニタリングを推奨する。総合的なモニタリングの推奨に対して最近更新された Arava data sheet の参照を処方医に勧める。

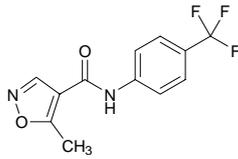
医師は可能性のある副作用の早期の徴候を患者に伝え, 下記のいずれかを生じた場合可能な限り速やかに連絡するよう説明すべきである。あざがでやすい, 疲労感, 蒼白, 皮膚の病変や発疹, 息切れおよび感染症の増加/易感染性。

重篤な副作用が生じた場合は, 半減期の長い leflunomide の活性代謝物を cholestyramine (colestyramine (JAN, INN)) などの薬物を用いてウォッシュアウトする必要がある。

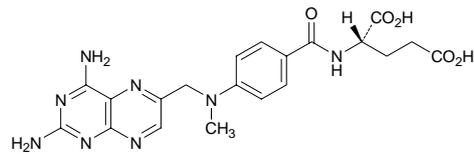
Leflunomide は Adverse Reactions of Current Concern のリストに最近追加された。これにより処方医はすべての leflunomide 関連の副作用を Dunedin の CARM (Centre for Adverse Reactions Monitoring) に報告することが求められる。

文 献

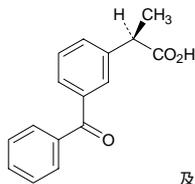
- 1) Lee A, Pile K. Disease modifying drugs in adult rheumatoid arthritis. Aust Prescr 2003;26:36-40.
- 2) Aventis Pharmaceuticals. Arava tablets data sheet. 21 September 2003.
www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/aravatab.htm
- 3) Looand-Stiver L, Murty M. Leflunomide (Arava): hematologic, hepatic and respiratory reactions. Can ADR Newsletter 2002;12:2-3.
- 4) Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Leflunomide - serious hepatic, blood, skin and respiratory reactions. Aust Adverse Drug React Bull 2001;20(2):7.
- 5) Based on data supplied by Aventis Pharma Pty Limited (sponsor of Arava), Australia in April 2004.
- 6) Aventis Pharmaceuticals. USA Dear Healthcare Professional letter October 2003.
www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/arava_deardoc.pdf
- 7) European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA Public Statement on Leflunomide (Arava) - pancytopenia and skin reactions. London (UK): 25 October 1999.
www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3163799EN.pdf
- 8) European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA Public Statement on Leflunomide (Arava) - severe and serious hepatic reactions. London (UK): 12 March 2001.
www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/561101en.pdf
<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/Arava.htm>
<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles.htm>



レフルノミド (Leflunomide, DMARD
(disease-modifying antirheumatic drug, 疾患修飾
性抗リウマチ薬)) 国内: 発売済 海外: 発売済

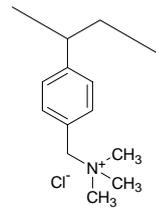


メトトレキサート (Methotrexate,
葉酸代謝拮抗剤 (抗癌剤, 抗リウマチ剤))
国内: 発売済 海外: 発売済



及び鏡像異性体

ケトプロフェン (Ketoprofen, NSAID)
国内: 発売済 海外: 発売済



コレステラミン (Colestyramine (JAN, INN)
(Cholestyramine), 高脂血症用剤, レフルノミドの
活性代謝物の体内除去剤)
国内: 発売済 海外: 発売済

[EU EMEA]

Press Release (2004/04/22)

Meeting of the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) 20-22 April 2004

CPMP (欧州医薬品委員会) 4 月会合の記者発表

今回が、CPMP (欧州医薬品委員会) として開く最後の会議となる。次回の委員会からは、CHMP (欧州ヒト用医薬品委員会) という新しい名称の下に開かれる。また、本委員会は、2004 年 5 月 1 日より EU (欧州連合) に加盟する 10 ヶ国の新しいメンバーも迎える。

委員会は新規の販売承認申請に対し、1 つの肯定的な見解を出した。

- ・ [Pedeia] (ibuprofen, Orphan Europe SARL 社) : 動脈管閉存症の治療の適応申請に対し、肯定的な見解を示した。[Pedeia] は 2001 年 2 月にオーファンドラッグに指定されており、CPMP の肯定的見解を得た 17 番目のオーファンドラッグとなる。全適応症を含め、この見解の要旨は、EMEA ウェブサイト (<http://www.emea.eu.int>) で入手可能である。

委員会は、すでに EU で認可されている 5 製品の適応拡大についても、肯定的な見解を出した。

- ・ [Herceptin] (trastuzumab, Roche Registration 社) : 化学療法を受けていない転移性乳癌がある HER2 陽性患者の治療に docetaxel との併用での適応拡大に対し、肯定的な見解を示した。[Herceptin] は、2000 年 8 月に EU で初めて承認された。
- ・ [Humira] および [Trudexa] (adalimumab, Abbott Laboratories 社) : 構造的損傷の進行度の低減および身体機能の改善を含める適応症の変更に対し、肯定的な見解を示した。[Humira] および [Trudexa] は、2003 年 9 月に EU で初めて承認された。

- ・[NovoMix 30](insulin aspart, Novo Nordisk 社) : Metformin 単独ではコントロールが不十分な 2 型糖尿病の患者に対し, metformin との併用に限定して使うことに肯定的な見解を示した。 [NovoMix 30]は, 2000 年 8 月に EU で初めて承認された。
- ・[Remicade](infliximab, Centocor B.V.社) :Methotrexate の治療を受けたことがない初期の関節リウマチ患者の治療への適応拡大に対し, 肯定的な見解を示した。 [Remicade]は, 1999 年 8 月に EU で初めて承認された。

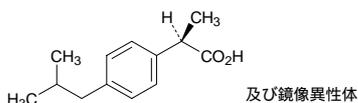
欧州委員会が最終的に承認し次第, 以上の適応拡大に関する詳細な情報は, EPAR (公開審査報告書) に記載される。

- ・委員会は, paroxetine 含有医薬品の EU 全体でのレビューを完了した。レビューは, ヒト用医薬品に関する共同体基準第 31 条に基づき, 2003 年 6 月に英国が開始した。Paroxetine の使用に関連した情緒変化(泣き, 気分変動, 敵意, 自傷行為, 自殺念慮, 自殺未遂)および離脱反応のリスクの可能性に関する安全性の懸念について, 照会がなされた。委員会は, これらの製品のリスクに対するベネフィットは依然として好ましいと結論したが, 以下の勧告を行った。委員会は, 臨床試験で paroxetine が自殺行為および敵意のリスク増加に関連していることが示されたので, paroxetine を小児および青年に使用すべきでないと勧告する。さらに, 小児および青年における臨床試験では, 有効性が十分に示されなかった。どの EU 加盟国でも, paroxetine は小児への使用を認可していない点を委員会は指摘した。若年成人において, 自殺関連行為のリスクが増加する可能性のため, 治療期間を通して注意深くモニターすべきである。委員会はまた, 離脱症状に関する警告の強化を推奨する。治療中止時, 特に急に中止した場合の離脱症状がよく知られているので, 委員会は, 医師の指示がない限り, 治療を急に中止してはならないと強調する。質疑応答集は, 4 月 23 日に EMEA ウェブサイトに掲載する。これは, 患者および消費者に情報を提供する目的で, 2003 年 10 月に採択された本機関の新しい透明化政策を踏まえている(参照, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/169604.pdf>)。

- ・CPMP はまた, パーキンソン病の治療に適応を持つ [Tasmar](tolcapone, Roche Registration 社) の製造承認の差し止めを勧告した。 [Tasmar]は, 1997 年 8 月に EU で初めて承認され, 肝毒性と向精神薬悪性症候群の懸念のため, 1998 年 11 月に差し止めされた。製造承認取得者が差し止め期間中に実施した臨床試験等の新しいデータに基づき, 委員会は, より厳しい肝機能および肝疾患の徴候と症状のモニタリングを推奨している。CPMP はまた, 肝疾患および向精神薬悪性症候群等の既往がある患者に対して, [Tasmar]を投与禁忌にすべきと勧告した。まもなく, 詳しい公告が EMEA ウェブサイトに掲載される予定である。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/1120604en.pdf>

<http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/h1120604.htm>

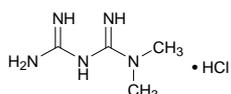


イブプロフェン (Ibuprofen, NSAID) 国内: 発売済 海外: 発売済

トラスツズマブ(遺伝子組み換え)〔Trastuzumab (genetical recombination), 抗悪性腫瘍剤(抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体)〕国内: 発売済 海外: 発売済

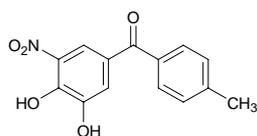
アダリムマブ(遺伝子組み換え)〔Adalimumab (genetical recombination), 抗リウマチ剤(遺伝子組み換え型ヒト化抗 TNF- α モノクローナル抗体)〕国内: Phase II (2004/05/10 現在) 海外: 発売済

インスリンアスパルト(遺伝子組み換え)〔Insulin Aspart (genetical recombination), 超速効型インスリンアナログ製剤〕国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸メトホルミン (Metformin Hydrochloride, ビグアナイド系糖尿病用薬) 国内: 発売済 海外: 発売済

インフリキシマブ(遺伝子組み換え)〔Infliximab (genetical recombination), TNF- α antagonist〕
国内: 発売済 海外: 発売済



トルカポン〔Tolcapone, 抗パーキンソン剤 (COMT 阻害剤)〕
国内: 申請後中止 (2004/01/30, 2004/05/13 現在) 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室 天野, 中野, 山本