

# 医薬品安全性情報 Vol.3 No.1(2005/01/13)

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

- ・MHRA 声明:[ Celebrex ](celecoxib)の心血管リスクに関する新データ [英 MHRA]..... p.2
- ・心血管安全性についての懸念を考慮した celecoxib およびその他の選択的 COX-2 阻害剤の使用に関する勧告 [英 MHRA]..... p.3
  - 臨床試験データの概要..... p.4
- ・FDA 声明:COX-2 阻害剤[ Celebrex ](celecoxib)の臨床試験中止について [米 FDA]..... p.5
- ・FDA 声明:[ Iressa ](gefitinib)の臨床試験において肺癌患者の延命効果が認められなかった問題について [米 FDA]..... p.6
  - [ Iressa ] (gefitinib)の EU における販売承認申請を取り下げ..... p.7
- ・[ Strattera ](atomoxetine)による肝障害に対する新規警告 [米 FDA]..... p.8
- ・FDA 声明:Naproxen に関連する心血管事象について [米 FDA]..... p.8
- ・FDA 警告:[ Celebrex ]服用患者に心血管事象リスク増加の可能性 [米 FDA]..... p.9
- ・FDA は COX-2 阻害剤の使用制限に関する公衆衛生勧告を発表 [米 FDA]..... p.11
- ・2004 年安全性警告:[ Remicade ](infliximab)の処方情報, 肝毒性の警告追加と感染症の警告更新 [米 FDA]..... p.12
- ・FDA 警告:Naproxen に関連する心血管および脳血管事象のリスク増加について [米 FDA]..... p.13
- ・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 12 月 28 日) [米 FDA]..... p.14
- ・[ Aredia ](pamidronate disodium), [ Zometa ](zoledronic acid)と顎の骨壊死との関連の可能性 [カナダ Health Canada]..... p.14
- ・選択的 COX-2 阻害剤の [ Celebrex ](celecoxib)カプセルに関する重要な安全性情報 [カナダ Health Canada]..... p.15
- ・選択的 COX-2 阻害剤 NSAID に関する重要な安全性情報:[ Vioxx ](rofecoxib), [ Celebrex ](celecoxib), [ Bextra ](valdecoxib), [ Mobicox ](meloxicam) およびそのジェネリック製品 [カナダ Health Canada]..... p.16
- ・Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.15, No. 1(2005 年 1 月) [カナダ Health Canada]
  - [ Ketek ](telithromycin):相互作用の疑い..... p.18
  - [ Zyvoxam ](linezolid)と神経障害..... p.19
  - Caffeine を含有する自然ダイエツ製品とミオパシー..... p.19

[ Rocephin ](ceftriaxone)と小児の免疫性溶血性貧血	p.20
[ Zyprexa ](olanzapine):肺塞栓症と関連の疑い	p.21
・[ Celebrex ](celecoxib)に関する安全性上のリスクの可能性 (豪 TGA)	p.21
・[ Celebrex ](celecoxib)によるリスクの可能性:ADRACとADECによる対応 (豪 TGA)	p.22
・Valdecoxib および parecoxib sodium に関する公式声明:冠動脈バイパス移植(CABG)手術後の投与による心血管リスクと重篤な有害皮膚反応 (EU EMEA)	p.23
・Celecoxib / COX 2 阻害剤に関する Q&A (EU EMEA)	p.25

## 各国規制機関情報(2005/01/05 現在)

### 【 英 MHRA 】

#### 1. MHRA statement: New data on cardiovascular risk with [ Celebrex ](celecoxib) (2004/12/17)

##### MHRA 声明:[ Celebrex ](celecoxib)の心血管リスクに関する新データ

MHRA は、心臓発作、卒中発作および死亡のリスク(プラセボ比較)上昇を示す[ Celebrex ](celecoxib)の新しい臨床試験データ(APC(Adenoma Prevention with Celecoxib, celecoxib による腺腫予防)試験)に関する情報を入手した。データは単独の臨床試験から得られたものである。相対リスクの上昇は統計学的に有意で、800mg において3.4倍、400mg(関節炎に対して承認された最高用量)において2.5倍であった。この結果を受けて、2番目の試験(PreSAP(Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps, 突発性腺腫様ポリープ予防)試験)ではリスクの増加を示さなかったが中止された。

MHRA はまだ、同試験の全詳細を入手しておらず、celecoxib の製造元(Pfizer 社)のウェブサイトから情報を得ているのみである。MHRA は、同社から同試験の新しい情報を入手できるよう早急に要請している。MHRA と CSM で入手したデータを慎重に評価し次第、最終的な勧告を発表する。

CSM は、COX-2 阻害抗炎症剤すべての心血管系の安全性を特に検討するため、専門作業部会(Expert Working Group)を準備しており、来月行われるこの領域に関する欧州のレビューにおいて主導的役割を果たすであろう。

Celecoxib の患者向け製品情報には、心疾患を持つ患者は治療開始前に担当医とこの点について話し合うべきであるという警告がすでに含まれている。

EMA は、[www.emea.org](http://www.emea.org) で入手可能なプレスリリースを出している。

#### Pfizer 社のウェブサイト([www.pfizer.com](http://www.pfizer.com))より抜粋

National Cancer Institute(NCI)によると、APC 試験では、1日400mg および800mg の[ Celebrex ]を摂取した患者群は、重大で致命的なあるいは非致命的な心血管事象を発現するリスクが、プラセボ群に対して約2.5倍となった。このような統計学的に有意な知見に基づき、同試験のスポンサーであるNCIは、同試験における[ Celebrex ]の投与を中止した。

別の長期試験、PreSAP 試験では、1日400mg の[ Celebrex ]を摂取した患者群は、プラセボ群に比較してリスクの増加が認められなかった。これらの知見は、APC 試験で心血管リスクを評価する際に用

いられ、同じ独立した安全性審査委員会が実施した同一の分析に基づいている。この自社資金提供による試験の情報を Pfizer 社は 12 月 16 日入手し、APC 試験の情報と同様に、直ちに FDA に報告した。

同 2 試験は 5 年間以上患者を経過観察するが、総計およそ 3,600 人が登録されており、一部は 4 年間以上参加している。心血管系の分析評価がなされた約 2,400 人が 2 年間の投与を終えたと、Pfizer 社は推定している。

3 番目のアルツハイマー病のハイリスク患者における [ Celebrex ] の長期試験は、約 2,000 人を登録して実施しており、そのうち約 750 人に [ Celebrex ] が 1 日 400mg 投与されている。同試験は、癌に関する上記 2 試験と同様に、有害事象を評価するため定期的に会合を開く独立した安全性の専門家が監視している。12 月 10 日の同委員会のレビューでは、同試験実施に関する変更は何も勧告されなかった。

9 月と 10 月に、APC および PreSAP 癌試験のデータ安全性監視委員会はその時点で入手可能なデータの予備的なレビューを実施し、同 2 試験を継続することとした。同 2 試験のデータをさらに審査、分析するために、安全性審査委員会は、Pfizer 社と協力して心血管系の専門家会議を招集した。12 月 16 日、Pfizer 社はこれら試験の審査の予備結果を受け取ったのみで、全解析の結果はまだ受け取っていない。

[http://www.mhra.gov.uk/news/2004/celecoxib\\_171204.pdf](http://www.mhra.gov.uk/news/2004/celecoxib_171204.pdf)

セレコキシブ (celecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: 申請中 (2004/12/01 現在) 海外: 発売済

## **2. Advice on the use of celecoxib and other selective COX-2 inhibitors in light of concerns about cardiovascular safety (2004/12/21)**

### **心血管安全性についての懸念を考慮した celecoxib およびその他の選択的 COX-2 阻害剤の使用に関する勧告**

MHRA は [ Celebrex ] (celecoxib) での治療により心血管リスク (心臓発作および卒中発作) が増加することを示す、米国の臨床試験の新規のデータを認識している。MHRA は問題となっている臨床試験のデータをまだ入手しておらず、公開されている範囲のデータを得たのみである。この勧告では、新規のエビデンスを踏まえて、すべての COX-2 阻害剤の処方に関して暫定的に通達する。最終的な勧告は新たな情報の入手評価後に発出される。

#### **処方医に対する新規の勧告**

- ・虚血性の心疾患や脳血管疾患の診断が確立している患者に、現在 COX-2 阻害剤が投与されている場合は、できるだけ早期に代替薬剤 (非 COX-2 選択的薬剤) に切り替えるほうがよい。
- ・すべての患者について、また心血管消化器およびその他のリスクファクターのある患者については特に、COX-2 阻害剤のリスクとベネフィットを個々に評価して、代替の治療を検討すべきである。
- ・すべての NSAID (COX-2 阻害剤を含む) について、最少有効量を必要な最短期間用いるべきであることを処方医は留意する。
- ・非選択的 NSAID を慢性的に服用するよう変更した患者については、消化管保護に対する治療の必要性を検討すべきである。

## 背景

Celecoxib は骨関節炎および関節リウマチの治療のため承認され、幅広く使用されている COX-2 選択的抗炎症剤である。英国では約 600,000 人の患者が celecoxib を服用している。Celecoxib は腸管部のまれな疾病である FAP(家族性大腸腺腫症)の治療に、[ Onsenal ]の商品名でもまた承認されている。

COX-2 阻害剤の心血管安全性については、rofecoxib の問題(2004 年 9 月回収)を受けて、2000 年から CSM により継続的に検討されてきた。Celecoxib およびその他の COX-2 阻害剤の PI(処方情報)にはすでに、心血管事象のリスクの高い患者における注意の必要性について注意が記載されている。

Celecoxib の心血管安全性を強調した最近の Pfizer 社の医療従事者向けのレターは、MHRA が認めたものではない。

### 新規のデータ

MHRA は問題となっている臨床試験のデータをまだ入手しておらず、公開されている範囲のデータを得たのみである。

National Cancer Institute(NCI)により行われた研究は、APC(Adenoma Prevention with Celecoxib, celecoxib による腺腫予防)試験で、おそらく 2,400 人の患者が参加し平均 33 ヶ月の治療を受け、1 日に celecoxib を 400mg ないし 800mg 服用している。

主な致死性的もしくは非致死性的な心血管事象(急性心筋梗塞や卒中発作)のリスクは、見かけ上 1 日 400mg 服用群でプラセボ群の 2.5 倍、800mg 服用群で 3.4 倍であった。Pfizer 社から独立して設置されている NCI の DSMB(data safety and monitoring board)は 2004 年 12 月 17 日この試験を中止した。

Pfizer 社が出資した別の試験(PreSAP(Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps, 突発性腺腫様ポリープ予防)試験)では、このリスクは確認されないようである。この試験もまた APC 試験の結果に基づいて中止されている。現在この試験に関するさらに詳しいデータは入手できていない。

患者はどうすれば良いか？

[ Celebrex ](celecoxib)もしくはその他の選択的 COX-2 阻害剤で治療を受けている患者は、緊急である必要はないが予約をして治療の再検討を行う必要がある。予約に先立って不安を感じている患者に対しては、症状を管理するために代替薬が必要となるであろうが、選択的 COX-2 阻害剤の中止による有害な影響はないといえるであろう。

<http://www.mhra.gov.uk/news/2004/celecoxibhealthlink201204doc.pdf>

## Summary of clinical trial data

### 臨床試験データの概要

以下は、12 月 17 日に中止された celecoxib に関する 2 つの長期の癌予防試験の心血管安全性に関するデータである。

NCI がスポンサーの APC(Adenoma Prevention with Celecoxib, celecoxib による腺腫予防)試験は、celecoxib 400mg/日および 800mg/日もしくはプラセボ服用患者が対象であった。試験での平均治療期間は 33 ヶ月であった。NCI は米国 NIH(National Institutes of Health)内の一研究所である。NCI によれば、主な致死性的および非致死性的な心血管事象(卒中発作、心筋梗塞もしくは死亡)を発現するリスクは、

プラセボ群に比較して[ Celebrex ]400mg/日投与群で約 2.5 倍, 800mg/日投与群で約 3.4 倍となること  
が, 最近の知見により示された。この研究で治療を受けた 2,000 人以上の患者のうち, 主な致死のおよ  
び非致死的心血管事象はプラセボ群 (n=679) で 6 人, [ Celebrex ]400mg/日投与群 (n=685) で 15 人,  
[ Celebrex ]800mg/日投与群 (n=671) で 20 人であった。心血管事象の総数は少なかったが (41 件),  
プラセボ群に比較して[ Celebrex ]群で見られた事象の増加割合はそれぞれの用量群で統計的に有  
意であった。NCI が述べるように, これらの事象はプラセボ群の 0.9%, [ Celebrex ]400mg/日投与群の  
3.0%, [ Celebrex ]800mg/日投与群の 3.0% 発生したと計算される。

PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps, 突発性腺腫様ポリープ予防) 試験は Pfizer  
社がスポンサーの試験で, [ Celebrex ]400mg/日投与患者 (n=933) およびプラセボ投与患者 (n=628)  
を対象とした。この試験の平均治療期間は APC 試験と同程度である。この試験ではプラセボ服用群に  
比較して[ Celebrex ]服用群のリスクの増加は示されなかった。この知見は APC 試験で心血管リスクを  
評価したものと同一分析に基づいており, 同じ独立した安全性再検討委員会により行われている。NCI  
が発表した通り, これらの事象はプラセボ群で 1.8% (11 件), [ Celebrex ]400mg/日投与群 (16 件) で  
1.7% の患者で発生したと計算される。プラセボ群に比較して[ Celebrex ]群の相対危険度 (RR) は 1.0  
であった。

APC 試験に関するこれらの知見に基づいて, 両試験での[ Celebrex ]の投与は中断された。これら  
の試験のデータの概要は 2004 年 12 月 21 日に MHRA や他の規制機関に提出され, 現在評価中であ  
る。選択的 COX-2 阻害剤の処方に関する CSM の暫定的通達が, 2004 年 12 月 21 日に医療従事者  
向けのレターとして発行されている。

[http://www.mhra.gov.uk/news/2004/celecoxib\\_summarydata.pdf](http://www.mhra.gov.uk/news/2004/celecoxib_summarydata.pdf)

## 【 米 FDA 】

### 1. FDA Statement (2004/12/17)

#### FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the COX-2 Inhibitor Celebrex

#### FDA 声明: COX-2 阻害剤[ Celebrex ](celecoxib)の臨床試験中止について

FDA は本日付で COX-2 阻害剤[ Celebrex ](celecoxib)の臨床試験中止に関する以下の声明を發  
表した。

FDA は, 昨夜, National Cancer Institute (NCI) および Pfizer 社より, 現在進行中の[ Celebrex ]  
(celecoxib)の結腸ポリープ予防のため新規使用について検討する臨床試験において, プラセボ服用  
患者と比較して[ Celebrex ]服用患者で心血管事象のリスクが上昇することから, 同薬の投与を中止す  
るとの報告を受けた。

臨床試験において[ Celebrex ]を 400 mg, 1 日 2 回服用する患者では, プラセボを服用する患者に比  
べて心血管事象のリスクが 3.4 倍に上昇していた。[ Celebrex ]を 200 mg, 1 日 2 回服用する患者では,  
このリスクは 2.5 倍に上昇していた。この試験における平均投与期間は 33 ヶ月であった。

[ Celebrex ]400 mg の 1 日 1 回投与とプラセボを比較した類似の現在進行中の試験では, 患者を同  
様の期間にわたり経過観察しているが, リスク上昇は認められていない。

これらは重要な知見であるが、現時点では FDA はこれら試験の予備的な結果しか見ていない。FDA は、今後、これらの試験およびその他の現在進行中の [ Celebrex ] に関する試験から入手可能なすべてのデータを出来る限り速やかに得て、適切な規制措置をとる予定である。

我々は、[ Celebrex ] に関する入手可能なデータのすべてを見ていないが、これらの知見は [ Celebrex ] と同じクラスのもう一つの薬剤である [ Vioxx ] (rofecoxib) の試験から最近得られた結果に類似している。[ Vioxx ] は、最近、Merck 社により自主回収された。このクラスのもう一つの薬物である [ Bextra ] (valdecoxib) は、心臓外科手術後の患者において心血管事象のリスクを上昇させることがわかっている。現在米国で市販されている選択的 COX-2 阻害薬は、[ Bextra ] と [ Celebrex ] の 2 種類のみである。

医師は、個々の患者において [ Celebrex ] のリスクとベネフィットを評価する上で、新たに出てくる情報を考慮に入れなければならない。現時点では、医師が各患者について同薬の継続使用が適切であると判断した場合、FDA は最低有効用量の [ Celebrex ] を使用するよう勧告する。

現在、[ Celebrex ] を服用中で、同薬について疑問や懸念のある患者は、それについて担当医と話し合うべきである。

[ Celebrex ] は 1988 年に骨関節炎および関節リウマチの治療薬として承認された。これまでに行われた [ Celebrex ] に関する大規模試験 (臨床試験および疫学研究を含む) からは、NCI ポリープ研究において見出された心血管リスクの類は示唆されていない。COX-2 阻害薬以外の NSAID (非ステロイド性抗炎症剤) に属するその他の薬剤に関する類似の長期試験は行われていないため、その他の NSAID が同様のリスクを有するか否かは不明である。

FDA は、このクラスの薬剤全般、特に [ Celebrex ] に関する情報を、入手可能情報が加わるごとに更新していく予定である。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01144.html>

## 2. FDA Statement (2004/12/17)

### FDA Statement on [ Iressa ]

#### FDA 声明: [ Iressa ] (gefitinib) の臨床試験において肺癌患者の延命効果が認められなかった問題について

本声明は、2004 年 12 月 17 日に FDA より発出されたものの改訂版である。[ Alimta ] (pemetrexed) に関する情報が第四パラグラフに追加されている。

FDA は本日、[ Iressa ] (gefitinib) の臨床試験において、肺癌患者の治療における全体の生存期間に対する優位性が示されなかった問題に関する以下の声明を発表した。

FDA は昨日 AstraZeneca 社より、他の癌療法に失敗した肺非小細胞癌患者における [ Iressa ] (gefitinib) のプラセボ比較大規模臨床試験において生存期間におけるベネフィットが認められなかったとの報告を受けた。

今現在 [ Iressa ] を服用中の患者は可能な限り速やかに担当医に相談すべきである。患者は担当医への相談なしに治療法を変更してはいけない。

[ Iressa ]に代わる治療法は存在する。FDA は[ Taxotere ](docetaxel)と[ Tarceva ](erlotinib)を承認しており、両剤ともそれ以前の治療では癌の進行が認められた肺非小細胞癌患者における臨床試験で生存期間の改善が認められている。[ Alimta ](pemetrexed)はこの用法に対する代用評価項目に基づいて迅速承認を受けているが、現在のところ生存期間に関するベネフィットは示されていない。

FDA は迅速承認制度(Subpart H)のもとで、他の2種類以上の化学療法に失敗した肺非小細胞癌患者の治療を目的として2003年の5月2日に[ Iressa ]を承認した。FDAによる迅速承認の規定によれば、代用評価項目(病気の徴候や臨床検査の結果等)に対する薬剤の効果に基づいて症状の改善や延命に関する臨床上のベネフィットが期待できると見なされれば、上市を承認することが認められている。[ Iressa ]は臨床試験において約10%の患者に腫瘍の有意な縮小を示すデータが得られ、これが患者の全体の生存期間を延長すると考えられたため承認された。

FDAの迅速承認制度による薬剤に要求されることの一つは、販売業者が承認後も期待された臨床上のベネフィットを検証する臨床試験を継続しなければならないことである。2003年の[ Iressa ]承認後、AstraZeneca社は約1,700人の患者による臨床試験を実施し、この薬がプラセボ投与患者に比べて実際に生存期間を延長するかを検討した。本日公表された結果によれば、[ Iressa ]は生存期間を延長しなかった。FDAの迅速承認制度に従えば、市販後臨床試験の結果による臨床上のベネフィットの検証ができなかった場合、FDAはその薬を市場から撤退できる。FDAは今回の試験結果を評価した後、[ Iressa ]を市場から回収すべきなのか、それ以外の対応が適当であるのかを決定することになる。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/new01145.html>

#### **[ Iressa ](gefitinib) marketing authorization application withdrawn in EU (2005/01/04)**

#### **[ Iressa ] (gefitinib)のEUにおける販売承認申請を取り下げ**

AstraZeneca社は、本日、EMA(European Medicines Agency)に対するNSCLC(肺非小細胞癌)患者の治療に関する[ Iressa ](gefitinib)の欧州でのMMA(販売承認申請)の取り下げを発表した。当社は、ISEL(Iressa Survival Evaluation in Lung cancer)における生存期間に関する成績を踏まえたEMAとの協議の後、この成績は今回の[ Iressa ]のMMAに対する承認条件に適合しないと考え、この決定に至った。[ Iressa ]に関して、ISELの全データおよび新規データの評価終了後、将来的には新たなMMAの提出を考慮するであろう。

ISEL試験の予備解析において、腫瘍の縮小(奏効率)および治療不成功までの期間において統計的に有意な改善効果が認められたが、これらは生存に関する有意なベネフィットにはならなかった。一方で、AstraZeneca社は、[ Iressa ]の新たな患者に対する例外的使用(拡張アクセス)プログラムを閉ざすのはISELの全データのレビューが終了するまでは時期尚早であると考えている。当社には、現在でも[ Iressa ]がNSCLC患者に対して何らかのベネフィットを提供できるとのエビデンスに基づく確信があるためである。現在、AstraZeneca社が研究資金を提供して進行中のNSCLCに関するすべての臨床試験の状況を調査中である。

米国FDA、日本の厚生労働省他の規制機関との[ Iressa ]の現状に関する協議が継続中である。

<http://www.astrazeneca.com/pressrelease/4442.aspx>

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

### 3. FDA Talk Paper (Web 掲載日 2004/12/21, 通知日 2004/12/20)

#### New Warning for [‘Strattera’]

#### [ Strattera ] (atomoxetine) による肝障害に対する新規警告

FDA は [ Strattera ] (atomoxetine) に対する新規の警告について医療従事者に通達する。本剤は成人および小児の ADHD (注意欠陥多動性障害) に対して承認されている。新規のラベリングは重篤な肝障害の可能性について太字で警告している。これは数ヶ月間 [ Strattera ] で治療した患者の 2 例 (10 代および成人) の報告を受けたことによるもので、2 例とも回復した。

ラベリングでは、重篤な肝障害が肝不全に進行した結果、少数の患者で死亡もしくは肝移植の必要が生じる結果となる可能性のあることを警告している。また、市販後の有害事象の中には報告されないものもあるため、実際の重篤な肝障害の症例数は未知であるとも記されている。

太字警告により、黄疸 (皮膚もしくは白目の黄色化) や肝障害を示す検査値を生じた患者においては薬剤の投与を中止するべきであると指示している。

[ Strattera ] は 2002 年に上市され、200 万人以上の患者に使用されている。6,000 人の患者を含む臨床試験では、肝障害 (肝毒性) の徴候は生じていなかった。

FDA は、製造業者に対し重篤な肝障害についてラベリングに太字の警告を追加するよう要請した。Eli Lilly 社は新規の情報について医療従事者向けのレターで関係者に警告することに合意した。同社はまた、肝障害の徴候や症状についての情報を患者向けの添付文書にも追加する。これは以下も含む。

- ・そう痒症 (皮膚の痒み)
- ・黄疸
- ・尿の暗色化
- ・右上腹部の圧痛
- ・原因不明の“感冒様”症状

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01335.html>

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

アトモキセチン (atomoxetine, SNRI) 国内: Phase II (2005/01/13 現在) 海外: 発売済

### 4. FDA Statement on Naproxen (Web 掲載日 2004/12/21, 通知日 2004/12/17)

#### FDA 声明: Naproxen に関連する心血管事象について

FDA は本日、NIH (National Institutes of Health) により中止されたアルツハイマー病発症リスクを有する患者における非ステロイド性抗炎症剤の臨床試験に関して以下の声明を発表した。

NIA (National Institute on Aging) がアルツハイマー病発症リスクのある患者における非ステロイド性抗炎症剤の臨床試験研究中止の決定を受けて、FDA は NIH と共に naproxen に関する入手可能な科



学的情報をレビューする作業を続けている。研究から得られた予備的な情報によれば、naproxen を服用した患者はプラセボを服用した患者に比較して心血管事象のリスクが増加するエビデンスが認められた。

当面の間、FDA は患者に対し OTC の naproxen 製剤を服用している患者はラベルの使用上の注意を注意深く守るよう勧告する。患者は naproxen の推奨用量 (220 mg を 1 日 2 回) を超えて服用すべきではなく、また医師の指示なしに 10 日以上 naproxen を服用すべきではない。Naproxen について疑問のある患者は医師に相談すべきである。

Naproxen は 1976 年に [ Naprosyn ] の商標名で処方薬として最初に販売された。FDA は 1994 年に OTC としての使用を承認した。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01148.html>

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

ナプロキセン (naproxen, NSAID) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 5. FDA Alert for Practitioners on [ Celebrex ] (celecoxib) (Web 掲載日 2004/12/21, 通知日 2004/12/17)

**FDA が [ Celebrex ] (celecoxib) に関して臨床医に警告**

**FDA 警告: [ Celebrex ] 服用患者に心血管事象リスク増加の可能性**

FDA 警告 (2004 年 12 月 17 日): NIH のいくつかの長期予防試験の一つからの予備的報告を始めとする緊急情報に基づき、[ Celebrex ] 投与を受ける患者では心血管系事象リスク (心筋梗塞、脳血管発作、および死亡を含む複合的エンドポイント) が上昇する可能性がある。FDA は、これらの試験から得られる全ての情報を分析し、追加規制措置が必要か否かを決定する予定である。

処方にあたり考慮すべき事項

[ Celebrex ] を服用する患者を担当する医師、あるいは同薬の処方を考慮中の医師は、以下の点を考慮に入れるべきである。

[ Celebrex ] の心血管リスクに関する情報は増加しつつあり、そのような情報を患者に対し適宜知らせるべきである。

個々の患者のニーズとリスクファクターに基づき、[ Celebrex ] の代替薬を考慮すべきである。

条件を満たす [ Celebrex ] の代替薬がない場合には、最小有効用量の [ Celebrex ] を使用すべきである。

現在承認されている投与処方は以下のとおりである。

- ・骨関節炎には: 200 mg, 1 日 1 回または 100 mg, 1 日 2 回。
- ・関節リウマチには: 100 ~ 200 mg, 1 日 2 回。
- ・疼痛には: 開始用量 400 mg, その後は必要に応じて 200 mg, 1 日 2 回。
- ・結腸ポリープには: 食事とともに 400 mg, 1 日 2 回。

FDA の知る限り、旧来の COX-2 非選択的阻害剤 NSAID の心血管リスクを調べる長期安全性試験は、これまでのところ行われていない。

#### データの要約

COX-2 選択的阻害剤に関連する心血管リスクにおける最近の情報を踏まえて、先週、NIH は celecoxib 使用に関する心血管リスクを算定するため、数件の長期予防試験のうち 3 つの大規模な予防試験を評価した。

この評価に基づき、National Cancer Institute (NCI) は本日付で 3 年間の [ Celebrex ] (celecoxib) 試験 (APC, Adenoma Prevention with Celecoxib) を中止した。これは、本試験のデータ・モニタリング委員会による中間解析により celecoxib に割付けられた患者における統計学的に有意な心血管事象 (心疾患死、急性心筋梗塞、および卒中発作の複合的エンドポイント) のリスク上昇が示されたためである。約 2,000 例 (平均治療期間 33 ヶ月) の患者を対象とした、結腸ポリープのリスク低下に関する 3 年間のプラセボ比較 celecoxib 試験は、2005 年春に終了見込みであった。中間解析の結果、次の結果が明らかになった。

#### プラセボ...心血管事象 6 件

Celecoxib 200 mg, 1 日 2 回...心血管事象 15 件 (プラセボに比較し 2.5 倍の増加)

Celecoxib 400 mg, 1 日 2 回...心血管事象 20 件 (プラセボに比較し 3.4 倍の増加)

Celecoxib に関するその他の 2 試験 (PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) Trial および ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial)) は、規模や期間が APC に類似しているが、データ・モニタリング委員会が評価を行ったところ心血管事象のリスク上昇は認められなかったため、試験は続行されている。

本日付の告示以前に入手可能であった celecoxib に関する長期的な情報は、Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study (CLASS) によるもののみであった。この試験は、約 8000 例の患者を割り付け、骨関節炎および関節リウマチの治療における celecoxib 400 mg, 1 日 2 回投与の効果を ibuprofen または diclofenac の効果と比較している。約 1 年間患者の経過観察を行ったが、この試験では心血管リスクに差は明らかにされなかった。

APC 試験の知見は、もう一つの COX-2 選択的阻害薬である [ Vioxx ] (rofecoxib) の試験から最近得られた結果に類似している。[ Vioxx ] については、心血管の知見が確認されたことを受けて、2004 年 9 月に Merck Laboratories 社が市場から自主回収した。このクラスの別の薬剤、[ Bextra ] (valdecoxib) については、冠動脈バイパス移植 (CABG) 直後の疼痛管理に用いた場合、心血管リスクが上昇することが最近明らかになった。

FDA は、追加規制措置が必要か否かを決定するため、celecoxib の心血管およびその他のリスクに関する入手可能な全てのデータの評価を続けることとした。この情報ページは、その結果に応じて更新される予定である。

FDA の Patient Information Sheet の写し一部を患者に手渡すことを勧める。

[承認を受けた製品ラベリング]

[http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/20998slr016\\_celebrex\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/20998slr016_celebrex_lbl.pdf)

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/celebrex/celebrex-hcp.htm>

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

## 6. FDA Talk Paper (2004/12/23)

### FDA Issues Public Health Advisory Recommending Limited Use of COX-2 Inhibitors

### Agency Requires Evaluation of Prevention Studies Involving COX-2 Selective Agents

### FDA は COX-2 阻害剤の使用制限に関する公衆衛生勧告を発表

### 当局は選択的 COX-2 阻害剤に関する予防研究の評価を要請

FDA は今日、COX-2 選択的阻害剤等の NSAID (非ステロイド性抗炎症剤) 使用に関して、当局の最近の勧告をまとめた公衆衛生勧告を発表した。この公衆衛生勧告は、現在収集を続けているデータの詳細な再検討の結果が出るまでの経過措置である。

さらに FDA は本日、選択的 COX-2 阻害剤の [ Celebrex ] (celecoxib) と [ Bextra ] (valdecoxib) を含むすべての予防研究を評価することを要請したと発表した。その内容は研究が十分に注意して行われ、心臓発作や卒中発作のリスクが上昇する可能性があるという新規のエビデンスに関して施設内の IRB (治験審査委員会) が再評価を確実に行うことを求めるものである。予防研究とは健常人に疾病の予防のため薬剤を投与する試験である (結腸ポリープやアルツハイマー病等)。

COX-2 選択的阻害剤 ([ Vioxx ], [ Celebrex ] および [ Bextra ]) が、特に長期間または非常にリスクの高い状態 (心臓外科手術の直後) で使用された時に、重篤な心血管事象 (心臓発作および卒中発作) のリスク上昇に関連する可能性があることを示す最近の対照試験のデータにより、FDA は今回の勧告を発表する。

また、今週初めに FDA が発表したように、長期の (最大 3 年) 臨床試験の中間的な結果として、非選択的 NSAID の naproxen ([ Aleve ], [ Naprosyn ] その他の商品名やジェネリック品として販売) が、プラセボと比較して心血管リスクを上昇する可能性があることが示された。

この研究結果は中間的なものであり、同剤の他の研究データと一致しないが、FDA は以下の暫定的な勧告を発表する。

- ・ [ Celebrex ] (celecoxib) や [ Bextra ] (valdecoxib) を処方する医師は、個々の患者に対するリスクとベネフィットを考慮する際、この新規の情報を検討すべきである。胃腸出血のリスクが高い、非選択的 NSAID に忍容性不良の既往がある、もしくは非選択的 NSAID で効果のない患者は、選択的 COX-2 阻害剤が適している可能性がある。
- ・ 患者個々の心血管事象のリスクや NSAID に共通するその他のリスクについて、処方ごとに考慮すべきである。
- ・ NSAID を含むすべての OTC 鎮痛薬はラベルの指示を厳守すべきであることを消費者に通知する。OTC の NSAID を 10 日以上長期にわたって使用する必要がある際は、医師に相談すべきである。

非選択的 NSAID は OTC および処方薬双方で広く用いられている。処方薬としては多くの薬剤が、疼痛や原発性月経困難症 (生理痛) の治療で短期の使用に対して承認されており、長期の使用に対し

ては骨関節炎や関節リウマチの徴候や症状の治療のために承認されている。FDA はすでに NSAID に関する多数の情報を下記の URL で提供している。

<http://www.fda.gov/cder/drug/analgesics/default.htm>.

FDA は更なる規制措置が必要かを決定するため、[ Vioxx ], [ Celebrex ], [ Bextra ] や naproxen に関する入手可能なすべてのデータ、またその他の選択的 COX-2 阻害剤や非選択的 NSAID のデータを収集し分析する。2005 年 2 月の諮問委員会を、これらの問題に関する完全公開の議論の場として計画している。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01336.html>

(Public Health Advisory: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Products (NSAIDs))

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

## 7. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/12/23, 通知日 2004/12)

### 2004 Safety Alert: [ Remicade ] (infliximab)

#### 2004 年安全性警告: [ Remicade ] (infliximab) の処方情報, 肝毒性の警告追加と感染症の警告更新

Centocor 社は、[ Remicade ] (infliximab) に対する処方情報の重要な改訂を通知する。内容は肝毒性に関する警告の追加と感染症リスクに関する既存の警告の更新に関するものである。[ Remicade ] は関節リウマチ、クローン病、そして最近では強直性脊椎炎に対する治療に承認を受けた生物学的治療薬である。

全世界での市販後報告において、[ Remicade ] を投与された患者に急性肝不全を含む重篤な肝副作用、黄疸/胆汁うっ滞、自己免疫性肝炎を含む肝炎がまれに報告された。米国で [ Remicade ] が承認された 1998 年 8 月 24 日以来、全世界で約 576,000 人の患者が [ Remicade ] による治療を受けた。対照試験では約 3 人の患者が、市販後の自発報告では 35 人の患者が重篤な肝副作用を発現したと見なされた。[ Remicade ] とこれらの事象の因果関係は確立されていない。

Centocor 社は製品のラベリングに対し肝毒性の警告を以下のように追加した。

#### 警告: 肝毒性

[ Remicade ] 投与患者での市販後データにおいて、急性肝不全を含む重篤な肝副作用、黄疸、肝炎や胆汁うっ滞がまれに報告されている。これらのうちには自己免疫性肝炎と診断された症例もある。重篤な肝副作用は、[ Remicade ] の投与開始から 2 週間後より 1 年以上経っても発症した。これらの症例の多くでは、肝障害の発見以前に肝アミノ基転移酵素の濃度上昇に気づいていなかった。これらの中には死亡もしくは肝移植の必要性が生じた症例もあった。肝機能障害の症状もしくは徴候のある患者については、肝障害レベルを検査すべきである。黄疸かつまたは著しい肝逸脱酵素上昇 (例: 正常値上限の 5 倍以上) が発生した場合、[ Remicade ] の投与を中止し、異常については徹底的に検査すべきである。他の免疫抑制剤と同様に、[ Remicade ] の使用は B 型肝炎ウイルスの慢性キャリア (例: HBs 抗原陽性) の患者において肝炎の再燃化に関連する。B 型肝炎ウイルスの慢性キャリアの患者は [ Remicade ] による治療開始前および治療中に適切な評価とモニタリングを受けるべきである。臨床試

験においては、ALT や AST の軽度から中程度の上昇が [ Remicade ] 投与患者に観察されたが、重篤な肝障害には進行していない(副作用, 肝毒性の項参照)。

また、副作用の項および患者用情報文書も肝毒性に関する重要な情報を含むものに改訂された。

さらに Centocor 社はラベリングの副作用の項目において、既存の感染のリスクに関する警告欄に関するリウマチ患者の臨床試験データに基づいた肺炎に関する記述を追加した。

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/remicade\\_DHCP\\_dec04.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/remicade_DHCP_dec04.pdf)

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Remicade2>

インフリキシマブ(遺伝子組換え) (infliximab (genetical recombination), TNF alfa antagonist)

国内: 発売済 海外: 発売済

## 8. FDA CDER (2004/12/23)

### FDA Alert for Healthcare Providers: Naproxen

#### FDA が医療従事者に警告: Naproxen

#### FDA 警告: Naproxen に関連する心血管および脳血管事象のリスク増加について

FDA 警告(2004年12月23日): 長期の予防試験における新規の情報によれば、naproxen 服用患者に心血管および脳血管事象のリスクが増加する可能性がある。FDA は更なる措置が必要かを決定するため、今後これらの試験の入手可能なすべてのデータを分析する。

#### 処方時に検討すべきこと

現在 naproxen で治療を行っている、もしくは naproxen での治療を検討している患者を持つ医療従事者は、リスクとベネフィットを注意深く検討し、ラベルを遵守して薬剤を使用すべきである。

Naproxen を含む OTC 薬について、医療従事者は以下の推奨用量を遵守するよう患者に伝えるべきである。

- ・症状が持続する間は 8 ~ 12 時間毎に 1 錠 (220mg)。
- ・発症時の初回服用には 2 錠 (440mg) も可。
- ・8 ~ 12 時間以内に 2 錠, 24 時間以内に 3 錠 (660mg) を超えるべきではない。

処方薬としては、1 日 2 回 250 ~ 500mg の推奨用量の範囲内で naproxen を処方すべきである。

#### データ概要

NIH (National Institutes of Health) は、NSAID (非ステロイド性抗炎症剤) に関連する心血管事象の増加の可能性のため、アルツハイマー病を発症するリスクのある患者における同剤での治療の臨床試験を中止することを、2004 年 12 月 20 日に発表した。該当試験の ADAPT (Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) は、NSAID (naproxen と COX-2 阻害剤の celecoxib) がアルツハイマー病の発症を予防するベネフィットの可能性を評価するため計画された。本試験の 70 歳以上の被験者は家族歴からリスクが高いと考えられたが、疾病の症状はなかった。

約 2,400 人の志願者が最大 3 年間、naproxen (220mg, 1 日 2 回), celecoxib, もしくはプラセボに無作為に割り付けられた。ADAPT では celecoxib に対して有意なリスクの増加はなかったが、National

Cancer Institute (NCI) の結腸癌予防試験により, celecoxib の使用に関連して心血管事象の増加が示されたため, ADAPT も中断された。また ADAPT の中間解析により, プラセボ服用患者に比較して naproxen 服用患者に心血管および脳血管事象の報告の明らかな増加が示された。これらの知見の妥当性を決定するため, データの解析を継続している。

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/Naproxen-hcp.pdf>

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/naproxen/default.htm>

## 9. CDER (2004/12/28)

### Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of December 28, 2004

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12月28日のweb掲載情報)

追加された医薬品:[ Agrylin ](anagrelide)

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

#### [ カナダ Health Canada ]

### 1. Health Canada Endorsed Important Safety Information on Aredia(pamidronate disodium) and/or [ Zometa ](zoledronic acid) (2004/12/15)

**Subject: Updated Safety: Possible relationship of [ Aredia ](pamidronate disodium) and/or [ Zometa ](zoledronic acid) with osteonecrosis of the jaw**

[ Aredia ](pamidronate disodium), [ Zometa ](zoledronic acid)に関する重要な安全性情報(医療従事者向け)

**件名:[ Aredia ](pamidronate disodium), [ Zometa ](zoledronic acid)と顎の骨壊死との関連の可能性**

Novartis 社は治療の一環として, [ Aredia ](pamidronate disodium) かつ/または [ Zometa ](zoledronic acid) を投与された癌患者の顎の骨壊死(ONJ) についての, 副作用の自発報告に関する新規の重要な安全性情報を通知する。文献にも他のビスホスホネート(bisphosphonate) を投与された癌でない患者の ONJ の少数の症例報告があった。 [ Aredia ] および [ Zometa ] は, 以下の症状の治療に対してカナダで市場に流通している。 [ Aredia ] : a) 癌性の高カルシウム血症; b) 症候性骨ページェット病; および c) 破骨細胞の活性増大に関する症状: 主に溶解性骨転移および多発性骨髄腫; [ Zometa ] a) 癌性の高カルシウム血症; b) 充実性腫瘍の骨転移および多発性骨髄腫の溶骨性病変。ビスホスホネートと ONJ の因果関係は確立されていないが, [ Aredia ] および [ Zometa ] の現行の PI (処方情報)/製品モノグラフの改訂の勧告が出された。2004年5月14日までに, 全世界で [ Aredia ] もしくは [ Zometa ] を投与された癌患者における ONJ 217 症例が Novartis 社に報告されている。この症例数および全世界で [ Aredia ] かつ/または [ Zometa ] を投与された推定 250 万人の患者をもとに計算すると, ONJ の推定発症率は患者 10,000 人に対し約 1 人となる。このレターでは, [ Aredia ]

(pamidronate disodium)注射剤および[ Zometa ](zoledronic acid)注射剤の製品モノグラフの“使用上の注意”および“市販後報告”の項目の変更を概説する。

- ・[ Aredia ]および[ Zometa ]両剤の製品モノグラフにおいて、「使用上の注意」の項目の下に骨壊死に関する以下の情報を追加した。
- ・治療の一環としてビスホスホネートを含む癌患者において、ONJ が報告された。これらの患者の多くは同時に、化学療法およびステロイド剤の投与を受けていた。報告された症例の大半は抜歯等の歯科的処置を受けていた。多くは骨髄炎を含む局所感染の徴候があった。
- ・リスクファクター(例:癌,化学療法,放射線療法,ステロイド投与,口腔内の衛生状態が悪い)のある患者にビスホスホネートでの治療を行う前に、適切な予防的歯科検診を検討すべきである。
- ・可能であるなら治療中は、これらの患者は侵襲的な歯科治療を避けるべきである。ビスホスホネートで治療中に ONJ を発症した患者に対して、歯科外科的処置は症状を悪化させる可能性がある。歯科処置が必要な患者に対して、ビスホスホネートの投与中止が ONJ のリスクを減少するか否かを示すデータはない。治療にあたる医師の臨床的な判断により、それぞれのベネフィット/リスク評価に基づいて個々の患者の管理計画をたてるべきである。
- ・[ Aredia ]および[ Zometa ]両剤の製品モノグラフにおいて、骨壊死に関する情報は市販後報告の下の副作用の項目にすでに追加されている。患者用情報についてもまた、この項目に最新のデータを反映させる。

市販後の自発報告による有害事象での報告の比率は、一般に薬物治療に関わるリスクを過小評価していると推測される。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/aredia\\_zometa\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/aredia_zometa_hpc_e.html)

ゾレドロン酸(zoledronic acid, ビスホスホネート系骨代謝改善薬)国内:承認済(2004/10/22)

海外:発売済

パミドロン酸(pamidronic acid(INN), pamidronate disodium(JAN), ビスホスホネート系骨代謝改善薬)国内:発売済 海外:発売済

## 2. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [ Celebrex ](celecoxib) capsules, a selective cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitor (2004/12/22)

### 選択的 COX-2 阻害剤の [ Celebrex ](celecoxib)カプセルに関する重要な安全性情報

Pfizer Canada Inc.は、Health Canada との話し合いを受け、[ Celebrex ](celecoxib)カプセルの重要な新規安全性情報を提供する。

2004年12月16日、Pfizer社は、同社のCOX-2阻害剤[ Celebrex ](celecoxib)の心血管安全性に関する新情報を受け取った。この新情報は、2つの長期結腸癌予防試験の解析結果に基づくものである。

これらの試験のレビューを行ったデータ安全性モニタリング委員会は、レビューの結果、これらの試験

のうち一試験 (PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps, 突発性腺腫様ポリープ予防) 癌予防試験) ではプラセボに比較して心血管リスクの上昇は認められなかったのに対し, もう一試験 (APC (Adenoma Prevention with Celecoxib, celecoxib による腺腫予防) 癌予防試験) ではプラセボに比較して心血管リスクが上昇することが実証された, ということ Pfizer 社に通知した。

National Cancer Institute (NCI) によれば, APC 試験では, [ Celebrex ] を毎日 400 mg および 800 mg 摂取した患者において, 重大かつ致命的な, あるいは非致命的な心血管事象を経験するリスクが, それぞれプラセボ服用患者の約 2.5 倍および 3.4 倍に上昇したとのことである。Pfizer 社は, これらの試験から得られた情報を 2004 年 12 月 16 日夜に受け取った。この情報は Health Canada, 米国 FDA, ならびに EMEA にも提供された。

APC 試験から得られた統計学的に有意な知見に基づき,

- ・両試験において [ Celebrex ] 投与は一時中止となった。現時点で, Pfizer 社は, データ安全性モニタリング委員会がその決定の根拠としている実データおよび解析の詳細を入手していない。Pfizer 社は, これらのデータの近日中の入手を要求している。Pfizer 社は現在, 結果を十分に把握し, また新情報を規制当局, 医師, および患者に迅速に伝えるための, 緊急の処置を取っている。
- ・Health Canada は, 上述のような安全性に関連した理由のため, FAP (家族性大腸腺腫症) 患者における腺腫性結腸直腸ポリープ数の減少を目的とした [ Celebrex ] の使用に対する販売許可 (条件付承認) を一時中断した。

そのため, Pfizer 社は医師に対し, [ Celebrex ] 使用中のすべての FAP 患者に即時に連絡をとり服用の即時中止を助言するよう要請した。医師は, 標準的医療に従って担当患者の観察を続けるべきである。

医師は, OA, RA, または急性疼痛の治療を受ける個々の患者において [ Celebrex ] のリスクとベネフィットを評価する際, 本情報を考慮に入れるべきである。検討すべき要因は, 長期使用に関する新情報で, 現時点での [ Celebrex ] の主要データ; および胃腸潰瘍および出血のリスクである。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/celebrex2\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/celebrex2_hpc_e.html)

### 3. Safety information regarding selective COX-2 inhibitor NSAIDs: [ Vioxx ] (rofecoxib), [ Celebrex ] (celecoxib), [ Bextra ] (valdecoxib), [ Mobicox ] (meloxicam) and generic forms of meloxicam (2004/12/22)

#### 選択的 COX-2 阻害剤 NSAID に関する重要な安全性情報: [ Vioxx ] (rofecoxib), [ Celebrex ] (celecoxib), [ Bextra ] (valdecoxib), [ Mobicox ] (meloxicam) およびそのジェネリック製品

Health Canada は, 選択的 COX-2 阻害剤 NSAID (非ステロイド性抗炎症剤) として知られる一連の薬剤の安全性に懸念を抱くカナダ国民に対し, 情報を提供したいと考えている。このような薬剤としては, すでに市場から回収された [ Vioxx ] (rofecoxib) の他に, [ Celebrex ] (celecoxib), [ Bextra ] (rofecoxib), および [ Mobicox ] (meloxicam) があり, これらは関節リウマチ, 骨関節炎, および原発性月経困難症 (月経痛) の症状の治療に用いられる。

選択的 COX-2 阻害剤 NSAID の使用に伴い, ある種の患者では心臓発作や卒中発作のリスクがプラ



セボに比較して上昇するという証拠が増えつつある。このようなリスクは、1 日の用量の増加および治療の長期化に伴って上昇するようである。しかし、現在入手可能なデータから見る限り、どの患者が心臓発作や卒中発作について高リスクであるかを同定することは不可能である。

Health Canada は、[ Celebrex ], [ Bextra ], [ Mobicox ]および meloxicam のジェネリック医薬品の各製造業者に対し、追加的な安全性情報を要求しており、ラベル表示に従って使用した場合のこれらの薬剤のリスクとベネフィットについて現時点で何がわかっているかを十分に考慮するため、これらの薬剤の安全性プロファイルの再検討を続行する予定である。

長期臨床試験からさらに詳しい情報が得られるまでは、選択的 COX-2 阻害剤 NSAID ([ Celebrex ], [ Bextra ], [ Mobicox ]および meloxicam のすべてのジェネリック医薬品)の使用にあたり、心臓発作および卒中発作を含めた心血管事象リスク上昇の強い可能性があることを考慮しなければならない。

患者は治療選択肢のベネフィットとリスクに関して、以下の情報を参考に担当医と話し合うべきである。

#### [ Vioxx ](rofecoxib)

APPROVeと名づけられた3年間の無作為化二重盲検臨床試験から得られた新規安全性情報に基づき、[ Vioxx ]は2004年9月に市場から回収された。この試験では心血管事象のリスク上昇の可能性が示された。APPROVe [ Vioxx ]による腺腫性ポリープ予防臨床試験は、結腸ポリープ(悪性良性を問わず異常組織の増殖)の再発予防における[ Vioxx ] 25 mgの有効性を評価するためにデザインされた。APPROVe試験では、[ Vioxx ]をプラセボ(糖錠剤)と比較した。同試験により18ヵ月の継続投与後に心臓発作や卒中発作といった重篤な心血管イベントのリスク上昇が示唆されたことを受けて、Merck社は[ Vioxx ]を世界市場から回収した。

#### [ Bextra ](valdecoxib)

2004年12月10日、Pfizer社は[ Bextra ]に関連した心血管リスクに関する新しい情報を発表した。Pfizer社が実施した、冠動脈バイパス移植(CABG)後の急性疼痛の治療を受けた1,500例以上の患者を対象とする試験では、[ Bextra ]投与患者ではプラセボ投与患者に比べて心血管事象にリスク上昇が認められた。これらの心血管事象は、心筋梗塞(心臓発作)、脳血管発作(卒中発作)、深部静脈血栓症(脚部の血栓形成)、および肺塞栓症(肺の血栓形成)等であった。これらのリスクは、冠動脈バイパス移植術の直後では、静脈内投与した場合(患者の約2%にこのような有害事象が認められた)の方が同薬剤を経口投与した場合(患者の約1%)よりも大きかった。プラセボ投与群では約0.5%の患者で有害な心血管事象が認められた。

#### [ Celebrex ](celecoxib)

2004年12月17日、National Cancer Institute(NCI)は、[ Celebrex ]の3年に及ぶAPC(Adenoma Prevention with Celecoxib)試験の中間解析により心臓発作、卒中発作、および心血管死の統計的に有意なリスク上昇が認められたことから、同試験を中止すると発表した。Health Canadaは、結腸直腸癌の予測因子となる家族性大腸腺腫症の再発予防を目的とした[ Celebrex ]の使用に関する販売許可を取り消した。家族性大腸腺腫症の再発予防を目的として[ Celebrex ]を服用すべきではなく、患者は担当医と代替りの治療選択肢について話し合うべきである。

#### 選択的 COX-2 阻害剤 NSAID の背景

選択的 COX-2 阻害剤 NSAID は、従来の(非選択的)NSAID (ibuprofen 等)に比べて胃腸への安全性が高いというデータに基づき、カナダでは 1999 年に最初に販売許可が与えられた。従来の(非選択的)NSAID により重症の胃腸の有害事象(潰瘍および胃出血等)が高頻度で起きることが十分に立証されていることから、新しい治療法が必要とされていた。また、かなりの数の患者が従来の(非選択的)NSAID に対し胃不調を示し、忍容性不良であった。

選択的 COX-2 阻害剤 NSAID に対する代替りの治療法にもリスクを伴うことに留意しなければならない。したがって、個々の症例にとって最も適切な治療を決定するため、患者は、担当医と話し合い、選択的 COX-2 阻害剤 NSAID と代替りの治療法のあらゆるベネフィットとリスクを比較すべきである。

[http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004\\_69\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_69_e.html)

#### 4. Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.15 , No.1 (2005 年 1 月) (2005/01/04)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv15n1\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv15n1_e.html)

##### 1) [ Ketek ] (telithromycin) and warfarin: Suspected interaction

##### [ Ketek ] (telithromycin): 相互作用の疑い

[ Ketek ] (telithromycin) は ketolide と呼ばれる新規の化学構造ファミリーに属する新しい抗菌剤である。Ketolide 類は macrolide-lincosamide streptogramin 系の分類に新たに加えられており、マクロライド耐性の気道感染の治療のためデザインされている。[ Ketek ] の製品モノグラフによれば、健常志願者での試験では、ラセミ体の warfarin に対して薬力学的もしくは薬動学的な影響はなかった。

2003 年 5 月 29 日(カナダでの上市の日) ~ 2004 年 9 月 15 日までに、Health Canada は telithromycin に関する副作用の疑いの報告を 25 件受けた。7 件が凝固障害で、そのうち 6 件は warfarin との相互作用に関連し、1 件は薬物は特定できないが経口抗凝固薬との相互作用に関連した。患者年齢は 50 ~ 79 歳であった。INR (国際標準比) は 7 件の報告のうち 6 件で上昇しており、1 件で低下していた。5 人の患者は warfarin ですでに安定した INR を保持していた。他の 2 件の報告では INR に関する情報はなかった。患者の INR のモニターによれば、telithromycin の投与開始から 1 ~ 9 日後に INR の変化があった。7 症例のうち 6 症例が warfarin および telithromycin のどちらかもしくは両方に用量変更が必要であった。

Telithromycin は主に CYP3A4 により代謝され、また CYP1A によっても代謝される。Warfarin は R-体および S-体のラセミ混合物として存在する。S-体(CYP2C9 により代謝)が主にプロトンピン活性低下に関与している。R-体(CYP1A2 により主に代謝、CYP3A4 でも代謝)は S-体より薬理活性は劣るが、こちらの代謝が阻害されることにより著しい薬物相互作用を生じている。

Telithromycin と warfarin の相互作用は、cytochrome P450 の活性に影響する感染症の存在や、(R)-warfarin の代謝阻害等が考えられている。Telithromycin は CYP3A4 の基質であり、阻害剤である。Telithromycin の濃度は CYP3A4 阻害剤(例: ketoconazole)の併用により上昇する可能性があり、telithromycin も CYP3A4 で代謝される他の薬物の濃度を上昇させるであろう。抗生剤はビタミン K を産

生する腸内細菌叢の菌を減少することが報告されている。ビタミン K 濃度が低下すると、プロトロンビン産生が阻害を受ける。また、遺伝的要因、年齢、食事(ビタミン K の多い野菜等)、発熱、ストレスおよび併用薬が warfarin の代謝に影響し、また相互作用の強さに影響を与えている可能性がある。

Telithromycin は warfarin と相互作用を生じないといわれているが、prothrombin 時間および INR について、特に年配の患者や warfarin を服用している患者が新しい薬剤を開始する際には、綿密にモニターすべきである。

テリスロマイシン (telithromycin, ケトライド系経口抗菌剤) 国内:発売済 海外:発売済

## 2) [ Zyvoxam ](linezolid) and neuropathy

### [ Zyvoxam ](linezolid)と神経障害

[ Zyvoxam ](linezolid)は抗生物質の新しいクラス oxazolidinone に属する合成抗菌剤で、カナダでは 2001 年 4 月 6 日に上市された。Linezolid は methicillin および vancomycin 耐性菌に有効である。

Linezolid の 28 日以上安全性および有効性は対照臨床試験で評価されていない。用法・用量のガイドラインでは、28 日を超える連続投与を行わないよう勧告した。骨髄炎や人工関節での感染を引き起こす耐性菌に対し有効なため、臨床現場では推奨された治療期間を超えて使われていたからである。

Linezolid の長期使用は重篤な末梢性ニューロパシーと視神経症に関連する。ほとんどの症例で視神経症は薬剤の中止により回復したが、末梢性ニューロパシーは回復しなかった。

Health Canada は MRSA 感染に対して linezolid を 600mg 日 2 回投与されていた 71 歳の女性の報告を受けた。患者はまず linezolid を 6 週間投与され、4~5 ヶ月休薬した後、再び 8 ヶ月間投与された。患者が貧血、赤芽球癆および重篤な末梢性ニューロパシーで入院した際、linezolid の投与が中止された。患者は 1 月前に脚の痺れに気づいていた。報告時、貧血は回復していたが、末梢性ニューロパシーは回復していなかった。[ Novo-Hydrazide ]もまた被疑薬と考えられている。

Linezolid で治療を受けている患者での末梢性ニューロパシーや視神経症の報告はまれであり、推奨最大期間の 28 日を超えて治療を受けた患者で主に生じている。貧血を含む骨髄抑制は製品モノグラフの警告および市販後経験の項に記されている。赤芽球癆については製品モノグラフに記載されていない。

Linezolid の推奨期間を超えて使用する際は、医療従事者は神経障害を含む重篤な副作用の可能性に留意すべきである。

リネゾリド (linezolid, オキサゾリジノン系合成抗菌剤) 国内:発売済 海外:発売済

## 3) Caffeine-containing natural weight loss product and myopathy

### Caffeine を含有する自然ダイエット製品とミオパシー

47 歳女性が、減量のため[‘Hydroxycut’](ephedra 非含有, MuscleTech 社)を 4 ヶ月にわたり服用し筋攣縮を経験した。患者は筋肉痛と筋力低下を訴えた。検査によりふくらはぎの筋肉の繊維束性収縮、および CK (creatin kinase) 濃度の上昇 (1,021 U/L, 正常値は 190 U/L) が示された。服用中止後 5 日で、筋肉症状は回復し、CK 値は正常に戻った。服用前からの症状は指摘されなかったが、併用薬は

[‘Lomotil’], [‘Motilium’], [‘Nexium’], [ Symbicort ], [ Turbuhaler ]であった。

[ Hydroxycut ]はカナダでは販売承認を得ていないが、減量または筋肉増強を目的に使用されている。製品は2003年1月にephedraを含有しないものに変更された。製品ラベルによれば、新しい製剤はカルシウム、クロム、カリウム、[ Hydroxagen Plus ](ガルシニア抽出物, glucomannan, alfa リポ酸, 柳樹皮の抽出物およびL-carnitineを含む), [ Hydroxy Tea ](緑茶葉抽出物, caffeine およびガラナ抽出物を含み, caffeine 200mg に調整)を含む。

Caffeine 中毒と横紋筋融解の関係は立証されている。[ Hydroxycut ]のようにガルシニアやガラナもしくはその両方を含む、減量や筋肉増強用の製品に関連する横紋筋融解の2症例が文献で報告されている。1症例はガラナ, ephedrine, chitosan(キトサン), gymnema sylvestre(ギムネマシルベスタ), ガルシニアおよびクロムを含む製品に関連し、早期の1症例はガラナ, イチョウ, kava(カバ)を含む製品に関連した。[ Hydroxycut ](ephedra 非含有)はガルシニア(ヒドロキシクエン酸を含む)およびピコリン酸クロム等のその他の成分も含まれている可能性があり、これらが横紋筋融解の発症の一因となっている可能性がある。

減量や筋肉増強のために使用される自然の健康製品は、ガラナ、緑茶、kola nut (コラノキの実)、yerba mate(ゼルバ・マテ)等のさまざまな自然の材料由来のcaffeineを含む可能性がある。消費者は大量のcaffeineを無意識に摂取している可能性があり、これにより横紋筋融解等caffeine関連の副作用のリスクが増大している可能性がある。

#### 4) [ Rocephin ](ceftriaxone)and immune hemolytic anemia in children

##### [ Rocephin ](ceftriaxone)と小児の免疫性溶血性貧血

[ Rocephin ](ceftriaxone)は1987年12月31日にカナダで上市された第三世代のcephalosporin系薬剤である。細菌の感受性株の治療や、子宮摘出術、冠動脈バイパス術もしくは胆管手術を受けようとしている患者の感染予防にも適応がある。IHA(免疫性溶血性貧血)は成人や小児に生じることが知られている過敏性の副作用である。[ Rocephin ]の製品モノグラフでは、自己免疫性の溶血性貧血がまれな副作用(症例の<0.1%)として記載されているが、IHAについては記載されていない。

Ceftriaxoneの初回投与後に、免疫複合体を生じるメカニズムにより感作相で抗体が出現する。以後の再投与の際、血管内の溶血が起こる可能性がある。薬剤誘発性IHAの徴候および症状は、重篤な溶血性貧血、ヘモグロビン尿、低血圧、急性腎不全、発熱および背部痛等である。

Health Canadaは1988年1月1日~2004年9月15日までに、ceftriaxoneとの関連が疑われる急性の溶血の報告を1件受けた。鎌状赤血球症の小児が発熱と咳嗽のためceftriaxone(80 mg/kg)を静脈に単回投与したところ、30分以内に発疹、蒼白および意識レベルの低下を生じた。検査により、直接Coomb's試験陽性、ヘモグロビン濃度7 g/L(薬剤投与前は110 g/L)、および赤血球の溶血が示された。翌日、蘇生措置にもかかわらず患者は死亡した。併用薬はerythromycinを1回服用したのみであった。患者は過去にceftriaxoneを投与されたことがあった。

Ceftriaxoneの投与に関連してIHAの9件の小児の症例が文献で特定されており、そのうち6件が致死性であった。鎌状赤血球症の小児1例は、ceftriaxoneを数回投与後、IHAの発症前に原因不明の

一過性のヘモグロビン尿を6回経験していた。

薬剤誘発性のIHAは高い致死率を伴う。対症療法および赤血球の輸血以外に、有効な治療選択肢はほとんどない。薬剤の再投与は禁忌である。溶血の再発のリスクが高く、さらに重篤になることが多いためである。

Ceftriaxoneに関連したIHAはまれであり、薬剤の断続的な反復使用により生じることが報告されている。異常ヘモグロビン症や免疫不全等の症状のある小児は、ceftriaxoneによる治療や予防が頻回に必要なことも有り得るが、これはIHAのリスクを上昇させる。ヘモグロビン尿や原因不明の貧血等のIHAの徴候および症状の進行に対して、医療従事者はIHAの可能性とceftriaxoneの中止を検討すべきである。

セフトリアキソンナトリウム(ceftriaxone,セフェム系抗生物質製剤)国内:発売済 海外:発売済

## 5) [ Zyprexa ](olanzapine):Suspected association with pulmonary embolism

### [ Zyprexa ](olanzapine):肺塞栓症と関連の疑い

22歳男性(体重95kg,身長1.78m)が、就寝時に20mgの[Zyprexa]を処方された。投与開始6ヵ月後、胸部CTで両肺の広範性肺塞栓症が確認され入院した。心電図は正常洞律動(normal sinus rhythm)を示した。患者はDVT(深部静脈血栓症)の既往を持たず、入院後3日後に両脚の血管のドップラー超音波を施行したが、結果は正常であった。[Celexa](citalopram,20mg/日)のみが併用薬として報告されていた。患者はうつ病の既往があり、境界域での自閉症であり1日に半箱のペースで喫煙する。患者の父親はDVTであった。遺伝性のDVT(例:プロトロンビン遺伝子の突然変異,血液凝固第V因子の突然変異,プロテインC,プロテインSおよび活性化プロテインCレジスタンス(APCresistance))の検査結果は陰性であった。患者は[Lovenox](enoxaparin)とwarfarinで治療した。[Zyprexa]を漸減し,risperidoneを徐々に開始した。文献に類似の症例が掲載されている。

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

## 【 豪 TGA 】

### 1. Media statement(2004/12/18)

#### Potential safety risks with Celebrex

##### [ Celebrex ](celecoxib)に関する安全性上のリスクの可能性

オーストラリアの医薬品監視機関のTGA(Therapeutic Goods Administration)は、代表的な関節炎治療薬である[ Celebrex ]の高用量摂取者に心臓血管疾患のリスクが増加する可能性を示す同剤の長期試験の予備結果について、米国FDAより昨夜連絡があったことを今朝発表した。

同試験では、結腸ポリープの肥大予防という[ Celebrex ]の新しい適応が検討され、最大でオーストラリアにおける関節炎に対する同剤の推奨用量の2倍、PBS(Pharmaceutical Benefits Scheme,豪薬剤給付制度)で定められた常用量の4倍が用いられた。この研究結果は、現段階では予備的なものであり、現在行われている他の2種の長期試験とは、独立したデータ・モニタリング委員会による綿密な定期的

レビューでも心血管系の問題が発現していない点で一致していない。

同グループの他の関節炎治療薬である[ Vioxx ]が最近、世界市場から回収されたことより、TGAは [ Celebrex ]を含むすべてのCOX-2阻害剤の徹底的なレビューを実施している。

12月の医師へのTGAの広報で、医薬品反応に関してTGAに助言する専門員会であるADRACは、患者の特に心血管疾患に関係した既往歴についての適切な情報を確実に得るよう、 [ Celebrex ]を処方する医師に警告した。同広報では、COX-2阻害剤に対して行われているTGAの安全性に関するレビューについても医師に通知した。

[ Celebrex ]に関して実際に心血管の問題が起こった例はないが、さらに情報が得られるまでは、すべてのCOX-2阻害剤で同リスクが高まると考えるべきであるとADRACは勧告している。過去5年間に [ Celebrex ]は1,500万件以上処方され、報告された関連している可能性がある心臓発作は18件のみであった。1年あたりの平均にすると4件未満となる。

現在TGAは、FDA、 [ Celebrex ]の製造元のPfizer社およびオーストラリア医師会と緊密に連携して、新しい試験の解析を行う予定であるが、現時点ではまだ準備段階である。

[ Celebrex ]を服用している患者は、急に服用を中止せず、現在の治療を続けるか、または代替の薬剤へ変更するかという点に関して、どのような懸念も担当医に相談すべきである。

[http://www.tga.health.gov.au/media/2004/041220\\_celebrex.htm](http://www.tga.health.gov.au/media/2004/041220_celebrex.htm)

## 2. Media statement (2004/12/20)

### Potential safety risks with Celebrex

#### [ Celebrex ] (celecoxib) によるリスクの可能性

#### ADRAC (Australian Adverse Drug Reactions Committee) と ADEC (Australian Drug Evaluation Committee) による対応

TGAは本日、その最高諮問委員会であるADRACとADECの議長と、関節炎治療薬 [ Celebrex ]の安全性に関する最近の試験について協議した。

18日にTGAは米国FDAより、 [ Celebrex ]を高用量服用した患者に心臓血管疾患のリスクが増加する可能性を示す同剤の長期試験の予備結果について通知を受けた。

同試験では、結腸ポリープの肥大予防という [ Celebrex ]の新しい適応が検討され、最大でオーストラリアにおける関節炎に対する同剤の推奨用量の2倍、PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme、豪薬剤給付制度) で定められた通常用量の4倍が用いられた。

同グループの他の関節炎治療薬である [ Vioxx ]が最近、世界市場から回収されたことより、TGAは [ Celebrex ]を含むすべてのCOX-2阻害剤の徹底的なレビューを実施している。

TGAは現在、同レビューを急いでおり、米国の試験データをオーストラリア規制当局へ迅速に提供しよう要請し、COX-2阻害剤を研究しているすべての他の企業に、緊急を要することとして結果を出すよう強調した。

また、TGAはcelecoxibを用いた治験を実施しているすべての医療機関に対して、これ以上患者を登録させず、現在の治験参加者への対策を行うよう倫理委員会に通知することを指示した。

12月の医師へのTGAの広報でADRACは、患者の特に心血管疾患に関係した既往歴についての適切な情報を確実に得るよう、[ Celebrex ]を処方する医師に警告した。同広報では、COX-2阻害剤に対して行われているTGAの安全性に関するレビューについても医師に通知した。

[ Celebrex ]に関して実際に問題が起こった例はないが、さらに情報が得られるまでは、すべてのCOX-2阻害剤で心血管系のリスクが高まると考えるべきであると、ADRACは勧告している。

患者および医師への勧告は、TGAのウェブサイト[www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au)にある。[ Celebrex ] を服用している患者は、同剤継続の是非について担当医に相談すべきである。

[http://www.tga.health.gov.au/media/2004/041220\\_celebrex2.htm](http://www.tga.health.gov.au/media/2004/041220_celebrex2.htm)

## 【 EU EMEA 】

### 1. EMEA Public Statement on [ Bextra ] /[ Valdyn ](valdecoxib) and [ Dynastat ]/[ Rayzon ](parecoxib sodium) (2004/12/22)

#### Cardiovascular risks in Coronary Artery Bypass Graft (CABG) surgery and serious adverse skin reactions

#### [ Bextra ] /[ Valdyn ](valdecoxib) および[ Dynastat ]/[ Rayzon ](parecoxib sodium)に関する公式声明

##### 冠動脈バイパス移植(CABG)手術後の投与による心血管リスクと重篤な有害皮膚反応

EMEA およびその Scientific Committee for human medicines は、valdecoxib と parecoxib sodium の使用に関連した心血管および皮膚の重篤有害事象に関する新規安全性情報を入手した。

##### 心血管安全性

Valdecoxib と parecoxib sodium の安全性を評価するために、CABG 外科手術後の患者を対象とした試験と一般的な外科手術後の患者を対象とした試験の 2 つの臨床試験が行われた。

最初の CABG 試験では、462 例の患者 (parecoxib sodium/valdecoxib 311 例およびプラセボ 151 例) に対し parecoxib sodium/valdecoxib 40 mg を 1 日 2 回、14 日間投与し、その安全性を評価した。

2 つめの CABG 試験では、1,671 例の患者 (parecoxib/valdecoxib 群 544 例、プラセボ/valdecoxib 群 544 例、プラセボ/プラセボ群 548 例) に対し parecoxib sodium(40 mg、後に 20 mg、1 日 2 回)/valdecoxib 20 mg、1 日 2 回またはプラセボ/valdecoxib 20 mg、1 日 2 回、またはプラセボ/プラセボを最長 10 日間投与した。

どちらの CABG 試験でも、プラセボ群の患者に比べて parecoxib sodium/valdecoxib 投与群の患者において重篤な血栓塞栓性の心血管事象(心筋梗塞、脳血管発作等)が高率で認められた。一般的な外科手術を受けた患者にはこのような知見は認められなかった。

##### 重篤な皮膚反応

EMEA は重篤な皮膚反応に関する新規市販後報告を受け取った。そのうち一部は、parecoxib sodium 投与患者に多形紅斑、剥脱性皮膚炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、および中毒性表皮壊死融解症等の致命的な転帰が認められたというものであった。

これらの皮膚反応の報告率は、その他の COX-2 選択的阻害剤に比べて valdecoxib で高いようであっ

た。

これらの事象のリスクは治療の初期に最も高いと考えられ、大半の症例では治療開始から 2 週間以内に事象の開始が認められた。

スルホンアミドアレルギーの既往のない患者でも重篤な皮膚反応のリスクを有する可能性はある。

EMA は、新規データに基づいて以下の情報を提示する。

Valdecoxib または parecoxib による患者の治療を考慮中の医師に向けた情報

Valdecoxib と parecoxib は、冠動脈バイパス移植術(CABG)を受けた患者には禁忌である。

- ・処方医には、医薬品の製品概要の最新版について、特に心血管疾患の既往を有する患者への警告および使用上の注意に関して、注意深く追跡するよう助言する。

市販後調査において、valdecoxib に関連する重篤な皮膚有害反応が大半は治療開始から 2 週間以内に発現すると報告されている。また、parecoxib sodium の使用に関連して多形紅斑が報告されている。

- ・皮膚の重篤有害事象の報告率は、その他の COX-2 選択的阻害剤に比べて valdecoxib で高いようであった。
- ・これらの事象のリスクは治療開始の初期に最も高いと考えられた。
- ・スルホンアミドアレルギーの既往のない患者でもこのような反応のリスクを有する。
- ・皮疹、粘膜病変、あるいはその他何らかの過敏症の徴候が最初に現れた時点で治療を中止すべきである。

現在 valdecoxib または parecoxib による治療を受けている患者に向けた情報

- ・近日中に心臓バイパス術を受ける予定がある場合には、これらの薬剤の投薬を受けるべきではないため、その旨を担当医に伝えること。
- ・これらの薬剤は、すでに心疾患に関する警告対象となっている。自分の治療について何らかの懸念がある場合には、処方を受けた医師に相談し、助言を求めるべきである。
- ・皮膚そう痒、あるいは皮膚、口腔、両眼、顔面、口唇または舌に潰瘍を発現した場合；皮疹、あるいは顔面、口唇または舌の腫脹、あるいは水泡形成や皮膚剥離を発現した場合、[ Bextra ]/[ Valdyn ]または[ Dynastat ]/[ Rayzon ]の服用を中止し、担当医、薬剤師、あるいは看護師に即座にそれを伝えること。このようなアレルギー反応は、治療開始から 1 週間以内に起きることが多い。
- ・重篤な皮膚有害事象の報告率は、その他のいわゆる COX-2 阻害剤に比べて valdecoxib で高いようである。

Valdecoxib および parecoxib sodium に関する製品情報は、上述の情報を反映したものに改訂され、この報告発表に付記してある。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/20480204en.pdf>

バルデコキシブ (valdecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: Phase II 終了, Phase III 準備中 (2005/01/13 現在) 海外: 発売済

パレコキシブ (parecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: 開発中 (2005/01/13 現在) 海外: 発売済



## 2. Questions and answers on Celecoxib / COX 2-Inhibitors (2004/12/23)

### Celecoxib / COX 2 阻害剤に関する Q&A

#### 1) なぜ EMEA は celecoxib/COX-2 阻害剤に関する最新情報を提供するのか？

EMEA が [ Vioxx ] の世界市場からの回収を最初に知らされたのは、2004 年 9 月であった。

この回収によって、COX-2 阻害剤の心血管系への安全性に関する懸念がいつそう高まった。欧州委員会は、EMEA および EMEA の科学委員会である Committee on Medicinal Products for human use (CHMP) に対し、この問題に関する評価について照会した。2004 年 12 月 21 日、celecoxib に関する 2 つの臨床試験 (APC および PreSAP 試験) から得られたデータの要約が EMEA に提供された。これらのデータは一貫性のあるものではなく、決定的なものでもないが、APC 試験において認められた重篤な心血管事象のリスク上昇が治療の用量および期間に相関する可能性を示唆するものであった。これらの要約データに基づき、EMEA/CHMP は COX-2 阻害剤に関する独自の再検討を急ぐことを決定した。

#### 2) Celecoxib とは何か？

Celecoxib は選択的 COX-2 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) であり、[ Celebrex ] および [ Onsenal ] の有効成分である。

[ Celebrex ] (100 mg, 200 mg, カプセル) は、骨関節炎と関節リウマチの治療薬として使用されている。同薬は、ほとんどの EU 加盟国の国内当局から承認を受けている。

[ Onsenal ] (200 mg, 400 mg, カプセル) は、まれな腸疾患である家族性大腸腺腫症の治療に使われる。

#### 3) COX-2 阻害剤とは何か？

抗炎症剤は、関節炎およびその他多くの疼痛の治療のために長年にわたり使用されてきた重要な薬剤である。抗炎症剤の欠点の一つは胃または腸 (消化管) の副作用を引き起こす可能性であり、この副作用はまれに重篤 (潰瘍や出血等)、ときには致命的な副作用となる症例もある。COX-2 選択的阻害剤は比較的新しい型の抗炎症剤で、従来の“非選択的”薬剤に比べて胃腸の副作用を起こしにくいと考えられている。Rofecoxib および celecoxib について明らかになってきたデータからは、このクラスの薬剤について心血管事象 (心臓発作および卒中発作を含む) のリスク上昇の懸念が生じている。

#### 4) 臨床試験から示されたリスクとは何か？

APC (Adenoma Prevention with Celecoxib, celecoxib による腺腫予防) 試験という一臨床試験は、celecoxib 400 mg/日または 800 mg/日による治療を平均 33 ヶ月間受けた 2,400 例の患者を対象としたものであった。この試験において、celecoxib の用量に相関すると思われる心血管リスク (心臓発作および卒中発作) の上昇 (低用量では 2.5 倍、高用量では 3.4 倍) が示された。これらの相対危険度は、この試験集団における絶対危険度、すなわち、celecoxib およびプラセボ投与患者におけるリスク (副作用発現率) に換算して表すことが可能であった。3 年間に、プラセボ群の 0.9% (679 例中 6 例) が重篤な心血管事象を経験した。Celecoxib 200 mg, 1 日 2 回投与を受けた患者では重篤な心血管事象の発現率は 2.2% (685 例中 15 例)、これに対して celecoxib 400 mg, 1 日 2 回投与を受けた患者における発現率は 3.0% (671 例中 20 例) であった。被験者全体および celecoxib 投与の 2 群におけるリスク上昇は、celecoxib 治療開始から 10~12 ヶ月後に著明となった。

同様のデザインおよびフォローアップ期間で行われた 2 つめの試験, PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps) 試験は, celecoxib 400 mg, 1 日 1 回に割付けられた 933 例およびプラセボに割付けられた 628 例を対象としたものであった。この試験からは全体またはサブグループにおける重篤な心血管事象のリスク上昇の証拠は得られなかった。プラセボ群では患者の 1.8% (628 例中 11 例) が重篤な心血管事象を起こしたのに対し, celecoxib 400 mg を 1 日 1 回, 3 年間服用した患者における重篤な心血管事象の発現率は 1.7% (933 例中 16 例) であった。

これら 2 試験の結果が異なる理由は明らかになっていない。考えられる理由の一つは, 2 試験の試験集団間における心血管系疾患のリスク因子の有無における違いである。この他にも可能性のある理由を探るため, これらの試験から詳細なデータを得て, さらなる評価を進めている最中である。

要約すれば, これらの予備的なデータからは一貫した結果は得られていない。さらに詳しいデータが待たれる。そのため, 現時点では celecoxib と重篤な心血管事象との関係において確固たる結論を導き出すことはできない。

5) この 2 試験に基づき, EMEA は celecoxib/COX-2 阻害剤の使用を制限するつもりか?

EMEA は 2 つの celecoxib 臨床試験に関する要約データを受け取った。EMEA は, 予備的評価に基づいては celecoxib その他の COX-2 阻害剤の使用を制限する即時規制措置の勧告を行わない。EMEA は, 2005 年 1 月, 優先的に COX-2 阻害剤に関する臨床試験の全データおよびその後の情報についての再検討を行う予定である。

6) 次の対応は?

販売許可所有者に対し, すべての新データおよび分析結果を 1 月上旬に提出し, EMEA の CHMP による再検討を受けるよう要請した。

当局は, CHMP の会合の終了時に, 追加最新情報をすべて公表する予定である。

7) 患者は celecoxib/COX-2 阻害剤から従来の NSAID に切り替えるべきか?

COX-2 阻害剤による治療を行うか, あるいはその他の鎮痛剤/抗炎症剤による治療を行うかは, 個々の患者の特性に応じて選択される。治療の決定にあたっては, 既往歴および胃(腸)または心疾患などの同定されているリスク因子を必ず考慮すべきである。当局の再検討の結果を待つ間, 加盟国の国内当局は, 患者および医療従事者に対して celecoxib ([ Celebrex ], [ Celebra ] 等) を含めた COX-2 阻害剤の使用に関する勧告を出している。

8) EMEA/CHAMP は現在どのような勧告を出しているか?

現在のところ結論を出せるほどのデータが得られていないため, EMEA は, 完全なデータを受け取って評価するまでの間, 処方医や患者に対し以下のような助言を行っている。

- ・処方医には, COX-2 阻害剤の製品概要の最新版に, 特に心血管疾患の既往を有する患者への警告および使用上の注意に関して, 注意深く従うよう助言する。
- ・患者は, 欧州で入手可能なすべての COX-2 阻害剤が, すでに心疾患に関する警告対象となっていることを認識しておくべきである。自分の治療について何らかの懸念がある場合には, 処方医に相談すべきである。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/21402704en.pdf>

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 天野,山本