

医薬品安全性情報 Vol.3 No.19 (2005/10/06)

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

- [‘Erbix’] (cetuximab) : 電解質異常に関する処方情報の改訂 [米 FDA]2
- [‘Paxil’] (paroxetine), [‘Paxil CR’] (paroxetine 徐放錠) : 催奇形性に関して処方情報の改訂を通知 [米 FDA]3
- 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 (2005 年 9 月 19 日) [米 FDA]4
- [‘Duragesic’] (fentanyl 経皮吸収剤) の過量投与による呼吸抑制 [カナダ Health Canada] .5
- [‘Celebrex’] (celecoxib) カプセル: 心血管安全性に関する製品モノグラフ改訂 [カナダ Health Canada]7

注: [‘○○○’]○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報(2005/09/28 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.3(2005) No.19(10/06) R1

【 米 FDA 】

● [‘Erbitux’](cetuximab) : 電解質異常に関する処方情報の改訂

FDA MedWatch

Important Drug Warning:[‘Erbitux’](cetuximab)

通知日:2005/09/13

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Erbitux_91405_dearhcp.pdf

ImClone Systems 社および Bristol-Myers Squibb 社は、EGF 受容体陽性転移性直腸結腸癌に
適応がある[‘Erbitux’](cetuximab)の処方情報を改訂し、医療従事者に通知した。

[‘Erbitux’]の米国添付文書に、以下の変更および追加記載を行った。

1. 「警告」の「点滴に関連する反応(infusion reaction)」の項に以下を追加した。

[‘Erbitux’]点滴後は 1 時間の観察期間をおくことを推奨する。点滴に関連する反応が認められ
る患者については、さらに長期の観察期間が必要と考えられる。

2. 「用法・用量」の「投与方法(Preparation for Administration)」の項に以下を加えた。

点滴に関連する反応が認められる患者については、さらに長期の観察期間が必要と考えられ
る。

3. 新規の臨床検査:「使用上の注意」に「電解質モニタリング」の項を加え、以下を記載した。

◇臨床検査:電解質モニタリング

[‘Erbitux’]療法中および終了後は、低マグネシウム血症、およびそれに伴う低カルシウ
ム血症や低カリウム血症について患者を定期的にモニタリングすべきである。モニタリング
は、同薬の半減期および作用持続期間に相当する期間、すなわち 8 週間にわたり継続す
べきである(「副作用:電解質低下」を参照)。

4. 「副作用」に「電解質低下」の項を新規に加え、以下を記載した。

◇電解質低下

現在進行中の臨床試験において 224 例の患者を評価したところ、[‘Erbitux’]単独投与
を受ける患者または化学療法と併用する患者では、支持療法(best supportive care, BSC)
または化学療法のみを受ける患者に比べて、低マグネシウム血症(全体および重症例
[NCI-CTC グレード 3 および 4]の両者)の発現率が高かった。これらの[‘Erbitux’]投与患
者の約半数が低マグネシウム血症を経験し、10~15%が重度の低マグネシウム血症を経
験した。電解質異常は、[‘Erbitux’]投与開始から数日ないし数ヶ月後に発現したことが報
告されている。一部の患者および重症例では電解質補給が必要であり、静脈内投与による

補充を要した。電解質異常の回復に要する時間は不明であるため, [‘Erbitux’]療法後のモニタリングが推奨される(「使用上の注意:臨床検査」を参照)。

©cetuximab (EGF 受容体阻害剤, 抗悪性腫瘍剤) 国内:PhaseI (2005/09/27 現在) 海外:発売済

Vol.3(2005) No.19 (1006) R5

【 米 FDA 】

- [‘Paxil’] (paroxetine), [‘Paxil CR’] (paroxetine 徐放錠): 催奇形性に関して処方情報の改訂を通知

Important Prescribing Information: [‘Paxil’], [‘Paxil CR’] (paroxetine HCl)

通知日: 2005/09

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Paxil_dearhcp_letter.pdf

(Web 掲載日: 2005/09/27)

GlaxoSmithKline (GSK) 社とFDA から, [‘Paxil’] および [‘Paxil CR’] 徐放錠の処方情報, 妊娠/処方上の注意の項目を改訂して, 先天性奇形に関する記載を追加することが医療従事者に通知された。この改訂は GSK 自身による後ろ向き疫学研究において paroxetine の先天性奇形のリスクが他の抗うつ剤に比較して高く算出された結果に基づくもので, 妊婦へ投与する場合は潜在的なリスクとベネフィットを慎重に検討し, 治療法の変更も含めて患者と話し合うよう助言している。

◆背景

GSK 社は妊娠第1 三半期に抗うつ剤を服用する女性から生まれた子供の重大な先天性奇形について, 後ろ向きの疫学的研究を行った。最近の予備解析の結果から, データベースでは他の抗うつ剤と比較して paroxetine で, 先天性奇形全体に対する調整オッズ比は 2.20 [95%CI[1.34~3.63]], 心血管系の先天性奇形単独の調整オッズ比 (OR) は 2.08 [95%CI[1.03~4.23]] であった。先天性奇形全体の発生率は約 4%, 心血管系の先天性奇形単独の発生率は約 2% であった。Paroxetine を投与された母親の乳児で報告された心血管系の先天性奇形のうち最も多かったのは心室中隔欠損症であった。

GSK 社の研究は, 抗うつ剤を服用した女性から生まれた乳児の先天性奇形の抗うつ剤間の相対リスク評価を目的にデザインされたため, 抗うつ剤に曝露されていない乳児との比較は行われていないことに注意すべきである。したがって, これらのデータは一般の母集団における先天性奇形の全般的な発生率と関連して検討すべきである。米国において, 先天性奇形は約 3%, 心血管系の先天性奇形単独では約 1% であると推定されている (Honein 1999)。

従来の paroxetine を含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) に第1 三半期に曝露された場合の妊娠の転帰に関する疫学研究では, SSRI に対して重大な先天性奇形のリスクの増加のエビデンスは示されていなかった。Swedish Medical Birth Registry による最新の論文は (Hallberg 2005), 上記の GSK 社の研究と異なり, 抗うつ剤に曝露されていない乳児との比較を含んでいる。妊娠初期に SSRI に曝露された母親から生まれた 4,291 人の乳児のデータから, 全体で 2.9% の先

天性奇形が示されている。著者らは、抗うつ剤に曝露されていない乳児に予測された 3.5%の発生率と差がないと結論付けている。この登録データ内の paroxetine に曝露された 708 人で、先天性奇形の発生率は 3.4%であった。

さらに最近になって、Alwan らは 1997～2001 年に生まれた乳児の National Birth Defects Prevention Study から得たデータを報告している(2005)。調整した解析により、SSRI を服用した女性は服用しなかった女性と比較して、臍帯ヘルニアの子供が生まれやすいことが示されている(n=161) [OR 3.0, 95%CI[1.4～6.1]]。最も影響が強いのは paroxetine であり、すべての SSRI 曝露の 36%を占めると報告されている[OR 6.3, 95%CI[2.0～19.6]]。著者らはまた、SSRI への曝露と頭蓋骨癒合症との関連も指摘している(n=372) [OR 1.8, 95%CI[1.0～3.2]]。

Wogelius らによる the 21st International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management(2005年8月21～24日)での発表の要旨には、妊娠の30日前から第1三半期の終わりまでにSSRIを処方されなかった女性に比較して、この期間にSSRIを処方された女性において、調整ORが先天性奇形全体で1.4[95%CI[1.1～1.9]]、先天性心奇形で1.6[95%CI[1.0～2.6]]であることが報告されている。

公表された研究結果が異なることや最近報告された異常が多様であることから、paroxetine に関連する特定の先天性異常の因果関係を断定することは困難である。GSK 社はこれらの予備的な知見を十分に理解するためさらに疫学的な研究を継続中である。

◇関連情報

- ・医薬品安全性情報 Vol.3 No.18
- ・Caution over antidepressant paroxetine during pregnancy [Vol.3 No.18 に要約掲載]

<http://www.tga.health.gov.au/media/2005/050907-paroxetine.htm>

◎パロキセチン(paroxetine, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.19(10/06) R2

【 米 FDA 】

- ・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(2005年9月19日)

CDER: Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of September 19, 2005

通知日: 2005/09/19

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

医学的、臨床薬理学的評価が追加された医薬品は[‘Amaryl’](glimepiride)。医学的評価が追加されたのは[‘NovoLog’](insulin aspart)。

◎グリメピリド(glimepiride, スルホニルウレア系経口血糖降下剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎インスリンアスパルト(遺伝子組換え)(insulin aspart, 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

Vol.3(2005) No.19 (10/06) R3

【カナダ Health Canada】

• [‘Duragesic’] (fentanyl 経皮吸収剤) の過量投与による呼吸抑制

[‘Duragesic’] (fentanyl transdermal system) Safety Information

通知日: 2005/09/16

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/duragesic_hpc-cps_e.html

Janssen-Ortho 社は Health Canada との協議を受けて, [‘Duragesic’] (fentanyl 経皮吸収剤) の安全かつ適切な処方および使用に関する重要な安全性情報を通知する。製品モノグラフに記載されていない不適切な使用に関連して, [‘Duragesic’] 使用患者の死亡がカナダで報告されており, この中には [‘Duragesic’] の誤用および乱用に関連した死亡報告も含まれている。[‘Duragesic’] に関するカナダの製品モノグラフは, 安全性情報を強調する目的で改訂されている。

- カナダでは, [‘Duragesic’] の使用に関連して, 重篤または生命に危険を及ぼす低換気 (死亡例を含む) が報告されている。
- 患者および介護者は fentanyl 過量投与の徴候および症状に注意を払うべきである。また, 患者および介護者には, fentanyl 過量投与の徴候および症状に気付いた場合には直ちに受診するよう助言する。
- オピオイド投与を受けたことのない患者, あるいは短期間の痛み, 継続しない痛み, または術後痛のためにオピオイド鎮痛剤を必要とする患者には [‘Duragesic’] を使用すべきではない。
- 小児への [‘Duragesic’] の使用は推奨されない。
- 処方者は, 重篤および生命に危険を及ぼす低換気が発現する可能性を高める要因について認識し, 患者とその介護者を適切に監視するとともに, 助言を行うべきである。そのような要因としては, 発熱, 外部熱源への曝露, 薬物相互作用, 他の中枢抑制薬の使用 (アルコールを含む), および老年者や衰弱した患者における使用等がある。
- [‘Duragesic’] 経皮吸収パッチは, 誤用, 乱用, あるいは転用される可能性があり, カナダでは誤用と乱用に関連した死亡例が報告されている。
- 処方者および薬剤師は, 患者とその介護者に対し, 安全に保管することの重要性を伝え, 処分方法に関する適切な指示を与えなければならない。

◆オピオイド投与を受けたことのない患者には [‘Duragesic’] を使用すべきではない

[‘Duragesic’] が適応となるのは, すでに総日用量 60mg/日以上のもルヒネ相当量のオピオイド治療を受けたことがあり, いずれの治療も奏効しなかった患者において, 持続性かつ中等度ないし重度の慢性疼痛を管理する場合である。[‘Duragesic’] の初回投与量を算出するための換算表が提供されている。[‘Duragesic’] の初回投与量は, [‘Duragesic’] パッチ剤への変更時点で当該患者が投与を受けていたオピオイド総量に相当する用量を超えてはならない。

◆特に注意を払うべき患者

小児に対する[‘Duragesic’]の使用は推奨されない。18歳未満の小児患者では、安全かつ有効な使用に必要な[‘Duragesic’]投与量が確立していないため、[‘Duragesic’]の使用は推奨されない。カナダでは、[‘Duragesic’]を使用した小児の死亡例が報告されている。

老年者や衰弱した患者では薬物動態が変化する可能性があるため、換算表の推奨用量よりも低い用量から[‘Duragesic’]療法を開始する必要があると考えられる。

特定の臨床状況で推奨される[‘Duragesic’]療法の個別の変更に関する詳細については、[‘Duragesic’]製品モノグラフの医療従事者向け情報に記載されている。

◆重篤または生命に関わる低換気の危険性

[‘Duragesic’]は強力なオピオイド、fentanylを高濃度で含有する。Fentanylには他のモルヒネ系オピオイドと同様に致命的な過量投与のリスクがある。Fentanyl過量投与による症状は薬理作用の延長線上にあるもので、最も重篤な作用は呼吸抑制である。患者および介護者はfentanyl過量投与の徴候および症状に注意を払い、fentanyl過量投与の徴候および症状に気付いた場合には、直ちに受診するよう処方者および薬剤師は助言すべきである。

◆重篤または生命に関わる低換気の危険性を高める要因

以下の患者では、[‘Duragesic’]の使用に伴い、重篤または生命に危険を及ぼす低換気が起きる可能性が高いと考えられる：

- Ritonavir, ketoconazole, itraconazole, troleandomycin, clarithromycin, nelfinavir, nafazodone等の強力なチトクローム P450 3A4 阻害剤を[‘Duragesic’]と併用する患者。
- 中枢抑制薬(他のオピオイド、鎮静・催眠薬、全身麻酔薬、phenothiazine, 精神安定薬を含む)、骨格筋弛緩薬、鎮静作用のある抗ヒスタミン剤、アルコール飲料を[‘Duragesic’]と併用する患者。結果として抑制効果が相加的に生じる可能性がある。
- 発熱患者。温度依存的に経皮吸収パッチからの fentanyl 放出量の増大および皮膚透過性の亢進により、理論上、体温 40°C (104° F) の患者では fentanyl 濃度が約 30% 上昇する可能性がある。
- [‘Duragesic’]適用部位が外部熱源に直接露出する患者。すべての患者に対し、電気座布団、電気毛布、加温ウォーターベッド、赤外線灯、湯たんぽ、サウナおよび温泉ジャグジーバス、集中的な日光浴等の外部熱源を避けるよう助言すべきである。
- 承認された処方情報に従わない方法で[‘Duragesic’]を使用する患者。

◆誤用、乱用および転用の可能性

[‘Duragesic’]経皮吸収パッチは、誤用、乱用および転用される危険があり、カナダでは関連死亡例が報告されている。

不適切な投与経路、あるいは破損または切断した[‘Duragesic’]経皮吸収パッチの使用により、オピオイドの送達コントロールされず、過量投与に至る可能性がある。経口摂取、静脈内注入、揮発・吸入、あるいは複数パッチの使用や別の人に処方されたパッチの使用による fentanyl 乱用が報告されている。また、使用済みの[‘Duragesic’]経皮吸収パッチにもかなりの量の薬物が残っ

ているため、使用済みパッチについても誤用、乱用および転用の可能性があることを処方者は認識しておく必要がある。

処方者および薬剤師は患者に対し、安全に保管することの重要性を伝え、処分方法に関する適切な指示を与えなければならない。また、患者、患者の家族および介護者に対し、職場や家庭において[‘Duragesic’]の盗難や誤用が起きないように助言すべきである。カナダの製品モノグラフは、現在、パッチを皮膚から剥がしたらすぐにパッチの接着面を内側にして折りたたみ、トイレに流すことを推奨している。未使用パッチについても同じ方法で処分すべきである。

Vol.3(2005) No.19(10/06) R4

【カナダ Health Canada】

• [‘Celebrex’](celecoxib)カプセル:心血管安全性に関する製品モノグラフ改訂

Important Safety Information: [‘Celebrex’](celecoxib) capsules

通知日:2005/09/21

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/celebrex_3_hpc-cps_e.html

Pfizer Canada社はHealth Canadaとの協議を受けて、[‘Celebrex’](celecoxib)カプセルに対する新規の重要な安全性情報を通知する。[‘Celebrex’]の製品モノグラフは下記の概要の通り改訂される。

[‘Celebrex’]の製品モノグラフの改訂は、Health Canadaが現在実施している、選択的COX-2阻害剤の心血管安全性についての科学的レビューに基づく。

Health Canadaは、選択的COX-2阻害剤が心血管事象のリスクの増加に関連しており、そのリスクは大部分のNSAIDと同程度であると認識している。したがって、NSAIDの製品ラベリングに記載すべきリスクとベネフィットの情報に対する基準を定め、製造業者にガイダンスを発行した。

1. 適応および臨床使用

[‘Celebrex’]を含めて、NSAIDの無作為化臨床試験は、慢性的な使用による心血管有害事象の差を検出するためにはデザインされていない(禁忌および臨床試験—安全性研究、参照)。

個々の患者の全般的なリスクに基づいて、[‘Celebrex’]処方を決定すべきである(禁忌、警告および使用上の注意、参照)。

[‘Celebrex’]は、最低有効用量を治療に必要な最低期間に限り使用すべきである。

2. 禁忌

冠動脈バイパス術

[‘Celebrex’]は冠動脈バイパス術(CABG)の周術期には禁忌である。周術期の患者での[‘Celebrex’]の臨床試験は行われていないが、試験を行った他の選択的COX-2阻害剤では、心血管/血栓塞栓事象、深刻な手術部位感染症、胸骨創合併症の発症が増加した。

妊娠(第3 三半期), 授乳

- ・第3 三半期での[‘Celebrex’]の使用は, 動脈管早期閉鎖や陣痛微弱(遷延分娩)のリスクのため禁忌である。
- ・授乳婦への[‘Celebrex’]の使用は, 乳児に重篤な副作用が生じる可能性があるため禁忌である。

(妊婦および授乳, 参照)

3. 警告および使用上の注意

虚血性心疾患, 脳血管疾患, うっ血性心不全(NYHA クラス II-IV)

虚血性心疾患(急性心筋梗塞, 心筋梗塞かつ/または狭心症の既往を含むがこれらに限定しない), 脳血管疾患(卒中発作, 脳血管発作, 一過性脳虚血発作かつ/または一過性黒内障を含むがこれらに限定しない)かつ/またはうっ血性心不全(NYHA クラス II-IV)の患者に[‘Celebrex’]を処方する場合は注意すべきである。

約3年間の無作為化臨床試験の3件のうちの1件により, 重篤な心血管事象(主に心筋梗塞)の用量依存的増加が示された。心血管事象の増加は, プラセボに比較して[‘Celebrex’]200mg 1日2回以上の用量で検出された。

心血管および血栓塞栓性事象のリスクに関する下記の文章も追加されている。

下記に示すような心血管疾患, 脳血管疾患や腎疾患のリスクファクターを持つ患者に[‘Celebrex’]を処方する場合は注意すべきである(リスクは下記に限定しない)(臨床試験-安全性研究, 参照)。

- ・高血圧
- ・異脂肪血症(異常脂質血症)/高脂血症
- ・糖尿病
- ・うっ血性心不全(NYHA クラス I)
- ・冠動脈疾患(アテローム性動脈硬化症)
- ・末梢動脈疾患
- ・喫煙
- ・クレアチニンクリアランス<50 mL/分

4. 臨床試験

臨床試験の項目に, 「心血管安全性(実施中の臨床試験)」と題して下記の内容を追加した。

[‘Celebrex’]を投与された散発性腺腫様ポリープの患者や, アルツハイマー病を発症するリスクの高い患者を含む, 3件の長期研究による予備的な安全性情報が公表されている。3件の研究のうちの腺腫様ポリープの患者に関する APC(Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas with

Celecoxib) 試験で、プラセボに比較して[‘Celebrex’]200mg 1日2回と400mg 1日2回投与で心血管事象(主に心筋梗塞)の用量依存的な増加があった。プラセボに比較して複合エンドポイント(心血管系を原因とする死亡, 心筋梗塞もしくは卒中発作)の相対リスク(RR)は[‘Celebrex’]の高用量で3.4[95%CI[1.4~8.5]], 低用量で2.5[95%CI[1.0~6.4]]であった。

他の2件の長期試験による予備データでは、プラセボに比較して[‘Celebrex’]200mg 1日2回や400mg 1日1回での心血管リスクの増加は示されなかった。これらの研究の内の1件であるPreSAP(結腸直腸の散発性の腺種様ポリープの予防における celecoxib の有効性と安全性の無作為化, 二重盲検, プラセボ対照試験)は、散発性の腺種様ポリープの既往を持つ患者の36ヶ月の試験である。PreSAPによるデータでは、プラセボに比較して[‘Celebrex’]400mg 1日1回投与での心血管リスクの増加は示されなかった。3つ目のADAPT(Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial)は、アルツハイマー病を発症するリスクの高い患者に関する研究である(平均投与期間20ヶ月)。ADAPTでは、プラセボに比較して[‘Celebrex’]200mg 1日2回投与で心血管リスクの増加は見られなかった。

5. その他—妊娠と授乳

下記の枠組みの記載を警告および使用上の注意欄に追加している。

妊娠におけるリスク

妊娠第1三半期と第2三半期における[‘Celebrex’]の投与は慎重に行うこと。動脈管早期閉鎖や陣痛微弱(遷延分娩)のリスクのため、第3三半期での[‘Celebrex’]の使用は禁忌である。

(禁忌, 妊娠, 参照)

[‘Celebrex’]は、骨関節炎(変形性関節症)や成人の関節リウマチに関連する症状の緩和に対して適応を継続する。捻挫, 外科手術や抜歯などによる成人の中等度から重度の痛みの短期(1週間以内)の管理に対しても, [‘Celebrex’]が使用される可能性がある。

医師は骨関節炎, 関節リウマチや急性の痛みに対する治療を行う個々の患者に対して, [‘Celebrex’]のリスクとベネフィットの評価時に上記の情報を検討すべきである。

©セレコキシブ(celecoxib, 選択的COX-2阻害剤)

国内:申請中(2005/04/11 現在) 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室

竹村 玲子, 天野 博夫, 山本 美智子