

医薬品安全性情報 Vol.3 No.4(2005/02/24)

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

- ・ [Strattera] (Atomoxetine) 肝疾患のリスク(2005/02/02) [英 MHRA] p.1
- ・ Ritonavir / saquinavir と rifampin 600mg 併用時に健常志願者に観察された著しいトランスアミナーゼ上昇を伴う薬剤性肝炎(2005/02/09) [米 FDA] p.2
- ・ 重篤な肝障害の患者へ[Agrylin] (anagrelide hydrochloride)の投与禁忌 2005/02/09 [米 FDA] p.3
- ・ [Adderall] , [Adderall XR] (amphetamine)で小児の突然死 [米 FDA] p.4
- ・ 単一臓器不全で最近外科手術を受けた患者の死亡率と[Xigris] (drotrecogin alfa activated)との関連(2005/02/03) [カナダ Health Canada] p.5
- ・ [Apo-mefloquine] (mefloquine)の患者用リーフレットの改訂版の利用について(2005/02/03) [カナダ Health Canada] p.6
- ・ [EZETROL] (ezetimibe)と筋痛, 横紋筋融解, 肝炎, 膵炎, 血小板減少症との関連性 2005/02/04) [カナダ Health Canada] p.7
- ・ Health Canada が小児の注意欠陥多動性障害(ADHD)に処方される[Adderall XR]の販売許可を差し止め(2005/02/11) [カナダ Health Canada] p.9
- ・ 医師および薬剤師向け COX-2 阻害剤の追加情報(改訂版)(2005/02/14) [豪 TGA] p.10

注 [] は当該国における商品名

I. 各国規制機関情報(2005/02/16 現在)

【 英 MHRA 】

1. [Strattera] (Atomoxetine) – Risk Of Hepatic Disorders(2005/02/02)

[Strattera] (Atomoxetine) –肝疾患のリスク

医薬品安全委員会(CSM)委員長 G. Duff 教授からの通達

[Strattera] (atomoxetine)の使用に関連して起きる, 発現頻度は低いものの重症となることもあるリスクのある肝障害の症例について通知する。このリスクは治療を受けた患者 50,000 例中 1 例未満である。

[Strattera]は2004年7月から英国で市販されているが, 米国では2002年11月から入手可能であった。同薬は注意欠陥多動障害(ADHD)の有効な治療薬であり, 6歳以上の小児および青少年に対する包括的治療プログラムの一部として認可されている。世界中で230万人の患者が同薬を使用していると推定される。

肝疾患に関する報告は世界中から全部で 41 件寄せられており、その中には肝酵素(最高で正常値上限の 40 倍)とビリルビン値(最高で正常値上限の 12 倍)の著明な上昇を伴う重症の急性肝炎の 2 症例が含まれていた。疾患開始時期については明白なパターンは認められず、治療から数ヵ月後に副作用が発現する可能性もある。一部症例では、同薬を中止後も肝機能の悪化が続いている。これは、用量依存性の副作用ではないように思われる。

英国では、atomoxetine に関連した医薬品副作用の疑いのある報告、合計 67 件を Yellow Card Scheme を通して受けた。この中には肝疾患に関する報告 3 件(肝炎、黄疸、およびビリルビン値上昇が各 1 例)が含まれていた。

処方医への助言：

- これらの副作用は一見したところ患者ごとに異なるので、リスクを最小限に抑える上で肝機能の日常的モニタリングはあまり役に立たないと思われ、推奨されない。
- 疑わしい肝の反応は全て調査すべきである。黄疸患者または臨床検査値により肝障害の証拠が得られた患者に対しては、atomoxetine 投与を続行ならびに再投与すべきではない。
- 現在、atomoxetine 投与を受けている患者および小児患者の両親には、このリスクを通知し、現れる可能性のある徴候および症状を知らせるべきである。患者および患者の両親用の情報シートを添付する。

http://www.mhra.gov.uk/news/February/straterra_healthprof.pdf

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

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

【 米 FDA 】

1. FDA MedWatch (Web 掲載日 2005/02/09)

IMPORTANT DRUG INTERACTION WARNING:

Drug-induced hepatitis with marked transaminase elevations has been Observed in healthy volunteers receiving rifampin* 600 mg once daily In combination with ritonavir 100 mg/saquinavir 1000 mg twice daily(ritonavir boosted saquinavir).

重要な医薬品相互作用の警告:

Ritonavir / saquinavir と rifampin 600mg 併用時に健常志願者に観察された著しいトランスアミナーゼ上昇を伴う薬剤性肝炎

第 1 相の健常人志願者における無作為化、オープンラベル、反復投与の臨床薬理学試験において、ritonavir 100 mg / saquinavir 1000 mg 1 日 2 回と共に rifampin 600 mg 1 日 1 回を投与した被験者の 11/28 (39.3%)が、28 日の研究期間中に重篤な肝細胞毒性を生じた。これらの中には、トランスアミナーゼが正常値上限の 20 倍以上も上昇した被験者もあり、1 人が著しいトランスアミナーゼ上昇のため入院した。全ての研究参加者に対して、薬物の投与を即時中止し、研究は中断した。薬物投与中止後、影響を生じた全ての被験者の肝機能検査値は正常に戻り、臨床症状は軽減、本試験による死亡は報告されなかった。

[Invirase](saquinavir mesylate カプセルおよび錠)と[Fortovase](saquinavir 軟カプセル)の現行の添付文書は双方とも, saquinavir と併用した rifampin の投与は禁忌としている。この禁忌は rifampin と saquinavir の薬物動態学的相互作用に基づいており, saquinavir の血漿中濃度を減少する結果となる。上記の臨床薬理学試験は, ritonavir で saquinavir を増強(boost)することにより, rifampin による血漿濃度低下を打ち消すことができるかを判断するため行われた。しかし, 結果として肝毒性の発現率が高かったため, Roche 社は以下の太字部分を処方医に通知する:

HIV 感染に対する抗レトロウイルス剤併用療法 (CART) の一環として, rifampin と saquinavir/ritonavir (ritonavir boosted saquinavir)を併用すべきではない。

Roche 社はこの件に関して FDA と綿密に協力し, 可能な限り早期に添付文書の改訂を行う。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Saquinavir-Rifampin_deardoc_Feb05.pdf

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Adderall>

リトナビル (ritonavir, プロテアーゼ阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

サキナビル ((saquinavir, プロテアーゼ阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

リファンピシン (rifampicin (INN), Rifampin (USP), 結核化学療法剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

2. FDA MedWatch(Web 掲載日 2005/02/09)

2005 Safety Alert: Agrylin (anagrelide hydrochloride)

重篤な肝障害の患者へ[Agrylin] (anagrelide hydrochloride)の投与禁忌

医師への新規情報提供努力の一環として, Shire 社は[Agrylin] (anagrelide hydrochloride)に対する処方情報の最近の改訂について通知する。本剤は骨髄増殖性疾患に伴う血小板血症の治療用に, 血小板数を減少させ血栓症のリスクを低減させることで出血事象関連の症状を改善するため米国で承認された。

薬物動態学的研究では, 中等度の肝障害の患者において, anagrelide hydrochloride の総曝露量 (AUC) が 8 倍増加することが明らかになった。重篤な肝障害の患者への anagrelide hydrochloride 投与の研究は行われていないが, 薬物動態学的研究に基づき, [Agrylin]の処方情報を改訂した。今回の改訂は, 重篤な肝障害の患者における[Agrylin] (anagrelide hydrochloride)の投与を禁忌とするため, 禁忌の項目を追加した。また, 警告欄(以前は, 肝障害患者に関する情報を含んでいた)と臨床薬理学の項はこの新規の情報を含むものに改訂した。改訂後の警告欄にはまた, 中等度の肝障害の患者において用量減少の必要性和, 心血管事象に対する注意深いモニタリングの必要性を記載した。

さらに, 腎機能障害患者, aspirin との併用患者における投与, 食物の影響に関する情報について臨床薬理学および薬物相互作用の項目で新規の情報を提供している。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Agrylin_DHCP.htm

塩酸アナグレリド (Anagrelide Hydrochloride, cAMP ホスホジエステラーゼ III 阻害剤)
国内: Phase I 海外: 発売済

3. FDA MedWatch(Web 掲載日 2005/02/10)

Adderall and Adderall XR (amphetamine)

FDA Alert [02/09/05]: Sudden Death in Children

FDA 警告:[Adderall], [Adderall XR] (amphetamine)で小児の突然死

[Adderall]および[adderall XR]を服用している小児の原因不明の突然死についての懸念により, Health Canada はカナダ市場での[adderall XR](徐放性)の販売を差し止めた(Health Canada 同号記事参照)。突然死は amphetamine 中毒に関連しており, [adderall]や[adderall XR]を含む amphetamin 類の推奨用量を服用していた心臓に異常のある小児に報告された。また, [adderall]を服用していた心臓に構造的な異常のない小児においても, 少数であるが SUD が報告された。現時点で FDA としては, 常用量の[adderall]が突然死を生じる可能性があるとは結論し難いが, これらのデータの評価を注意深く継続する。

勧告

FDA は, 推奨に従って[adderall]を服用している小児に生じたこれらの症例データを現在検討している。使用上の注意にあるように, 心臓に構造的な欠陥をもつ小児や成人において本剤を使用しないよう, FDA は勧告する。

データの概要

1999年から2003年のFDAのAERS(Adverse Event Reporting System)データベースのデータのレビューでは, ADHDの治療のため[adderall]および[adderall XR]を服用した小児患者(1歳から18歳)に12件の突然死が特定された(表1参照)。

表1 過去5年間に報告された米国内の小児の突然死の特徴(n=12)*

年齢	7-16歳(平均12歳)
被疑薬	[adderall]または[adderall XR]
1日投与量	10 mg (1), 20 mg (5), 30 mg (1), 40 mg (1), 50 mg (1), 未報告(3)
治療期間	1日から8年(範囲)
病理解剖	あり(11), 不明もしくはなし(1)
構造的な心異常	冠動脈の先天異常(1), 特発性肥大性大動脈弁下狭窄症(IHSS)(1), 大動脈二尖弁(1), 心肥大(2)
その他のリスクファクター	血中 amphetamine 濃度の原因不明の上昇もしくは中毒(2), 心室性不整脈の家族歴(1), 過度の運動や脱水(1)
併用薬	不明(9), 1剤(3)
報告年	1999 (0), 2000 (2), 2001 (6), 2002 (2), 2003 (2)

*カッコ内は症例数

医療従事者に警告

突然死を起こした12人の小児のうち5人について, 診断未確定の心異常(例 冠動脈の先天異常, 大動脈二尖弁, IHSS など)を含む心リスクファクターが記載されていた。心室性不整脈の家族歴をもつ小児が1人いるが, 小児のうち7人は心異常が無かった。他の疾病や激しい運動も影響し

ていると考えられる症例が数例あった。小児の突然死の中には、通常の治療用量の投与中に薬剤の原因不明の異常な蓄積が毒性を生じる濃度に達したことも、一因となっている症例があった。ADHD の覚せい剤による治療中におけるまれな突然死は、継続した評価が必要である。Amphetamine 類の副作用の可能性のある突然死について、個々の患者の治療選択に際し、ベネフィットとリスクの評価において検討すべきである。小児母集団におけるリスクファクターは、診断未確定の可能性のある心異常、心室性不整脈の家族歴、常用量を服用していても小児に覚せい剤の過剰な蓄積を生じるような特定されないファクターなどである。

データの更新および詳細な分析が現在行われている。

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

アンフェタミン(amphetamine) 海外：発売済み (ADHAD 治療薬として)

【カナダ Health Canada】

1. Advisories for Health Professionals (Web 掲載日 2005/02/03)

Association of Xigris (drotrecogin alfa activated) with Mortality in Patients with Single Organ Dysfunction and Recent Surgery

単一臓器不全で最近外科手術を受けた患者の死亡率と [Xigris] (drotrecogin alfa activated) との関連

Eli Lilly Canada 社は、Health Canada との協議に基づき、組換えヒト活性型プロテイン C (rhAPC) である [Xigris] [drotrecogin alfa (activated)] に関する重要な安全性情報を通知する。[Xigris] は、死亡のリスク (APACHE II スコアまたは多臓器不全などにより定義される) の高い成人患者での重症敗血症 (急性臓器不全に伴う敗血症) の治療に適応とされる。この新規情報の適用対象となるのは、単一臓器不全で最近外科手術を受けた患者のみである。このような患者は死亡リスクが高くない可能性があるため、[Xigris] の適応外となることがある。

単一臓器不全で最近外科手術を受けた患者の死亡率

- 最近行われた ADDRESS および PROWESS のサブグループにおける探索的 post hoc 解析の結果から、単一臓器不全患者で最近外科手術を受けた患者 (試験治療前 30 日以内の外科手術) は、[Xigris] 治療を受けた場合、プラセボに比べて死亡率が高くなることが明らかになった。
- 医師は、患者に対し [Xigris] 治療を検討する場合、重症敗血症の診断と死亡リスクの評価の重要性を忘れないようにすべきである。

Product Monograph は、「警告」および「使用上の注意」に ADDRESS および PROWESS における最近の知見と解析に関する情報が盛り込まれるよう、改訂される予定である。

無作為化プラセボ対照 PROWESS (PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) 試験における解析の結果、単一臓器不全で外科手術 (試験治療前 30 日以内) を受けた少数の症例中、[Xigris] 治療を受けた患者において、28 日間死亡率および入院中死亡率がプラセボ投与患者

に比べて統計学的に有意ではないが数値として高いことが明らかになっている(表2参照)。

また、無作為化プラセボ対照 ADDRESS[ADministration of DRotrecogin alfa (activated) in Early stage Severe Sepsis]試験における予備的な post-hoc 解析の結果から、単一臓器不全グループ中の外科手術を受けたサブグループにおいて、[Xigris]治療群ではプラセボ投与群に比べて28日間死亡率が高く、この差は統計学的に有意(未補正P値に基づき)であることが明らかになった。この同じサブグループの患者の中で、[Xigris]治療を受けた患者はプラセボ投与患者に比べて入院中死亡率が統計学的に有意ではないが数値として高かった(表2参照)。

表2: PROWESS および ADDRESS 試験における単一臓器不全で外科手術を受けた患者の28日間死亡率および入院中死亡率

	28日間死亡率		入院中死亡率	
	Xigris	Placebo	Xigris	Placebo
PROWESS	10/49	8/49	14/48	8/47
	p=0.60*		p=0.16*	
ADDRESS	67/323	44/313	76/325	62/314
	p=0.03*		p=0.26*	

* ²検定(多重比較の調整なし)

この警告は、ADDRESS 臨床試験のデータベースの探索的な post hoc 解析およびその後の PROWESS の再解析(第3相登録)に基づくものである。

確定的な解釈はできないが、この知見から、患者に対し[Xigris]治療を検討する場合には重症敗血症の正確な診断と死亡リスクの正確な評価が重要であることが明らかになった。

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

Drotrecogin alfa(activated) (遺伝子組換え型ヒト活性化プロテインC、重度の敗血症治療薬)
国内:Phase II 準備中 海外:発売済 (2005年2月21日現在)

2. Advisories for Health Professionals (Web 掲載日 2005/02/03)

Health Canada Endorsed Important Safety Information on Apo-mefloquine] (Mefloquine) Tablets

Subject: Availability of a revised Patient Information Leaflet for Apo-Mefloquine (mefloquine)

[Apo-mefloquine](mefloquine)の患者用リーフレットの改訂版の配布について

Apotex社はHealth Canadaと共同で、[apo-mefloquine](mefloquine)の患者用情報リーフレットの改訂版の配布について通知する。本リーフレットは抗マラリア予防薬として本剤を服用する患者に適用される。

[Apo-mefloquine]の患者用情報リーフレットの改訂部分:

・本リーフレットは、原因不明の不安、うつ病、落ち着きのなさ、易刺激性、錯乱、持続性の心拍異常もしくは動悸等を含む症状について、患者が認識する手助けとなることを意図する。これらの症状が先行することはまれであるが、重篤な精神、神経もしくは心有害事象の可能性もある；

・本リーフレットは、このような症状があらわれた患者に対し、[apo-mefloquine]の服用を中止する必要があるかを評価するため医療従事者に相談することを勧めている；

・本リーフレットには、情報の要点を記した携帯用カードが用意されている。患者はマラリア発生地域に旅行する際、切り取って携帯することができる。

調剤の際毎回、患者用情報リーフレットを患者に提供し、文リーフレットの最後にある携帯用カードを示すことを、薬剤師に求める。

[Apo-mefloquine]製品モノグラフの警告および禁忌の項目について、医療従事者に下記の情報を提供するため改訂する：

・[Apo-mefloquine]の使用に伴い、不安、妄想症、うつ病、幻覚および精神病的行動；また自殺念慮や自殺を含む有害事象をまれに生じる可能性がある。[Apo-mefloquine]の使用との因果関係は確立していない；また

・現在うつ病である、精神障害(うつ病、全般性不安障害、精神病、統合失調症や多くの精神障害)の既往がある、または痙攣の既往がある患者に抗マラリア予防薬[apo-mefloquine]は禁忌である。

改訂版の患者用文書の重要な安全性情報における記載内容は、患者自身が重篤な有害事象の可能性のある症状を認識し、適宜医療従事者に相談できることを目的とする。

[Apo-mefloquine]の使用の際に詳細な説明をするという医療従事者の責任により、患者が有害事象の可能性を早期に認識することとなり、患者自身の健康を守ることに大きく貢献する。

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

メフロキン (mefloquine, 抗マラリア剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

3. Advisories for Health Professionals (Web 掲載日 2005/02/04)

Health Canada Endorsed Important Safety Information on [Ezetrol] (ezetimibe)

Association of [Ezetrol] (ezetimibe) with myalgia, rhabdomyolysis, hepatitis, pancreatitis, and thrombocytopenia

[EZETROL] (ezetimibe) と筋痛、横紋筋融解、肝炎、膵炎、血小板減少症との関連性

Merck Frosst/Schering Pharmaceuticals 社は Health Canada との協議を受けて、単独投与またはスタチン系薬剤との併用時の [Ezetrol] (ezetimibe) に関する新しい安全性データについて通知した。Ezetimibe は、代謝物の一つが腸肝循環するため、全身性の薬剤に分類されるコレステロール吸収阻害剤である。

国際的な市販後報告からのまれで症例によっては重篤な有害事象の情報を含むよう、[Ezetrol](ezetimibe)の製品モノグラフが改訂された。医師の早期診察が推奨される肝臓、筋肉、膵臓の有害事象の徴候および症状について、患者に情報提供するよう、「患者向け情報」の項が更新される。

クレアチン・ホスホキナーゼ(CK)の上昇を伴うことの多い筋痛の追加報告を、Health Canada がレビューした。

単独投与またはスタチン系薬剤と併用時の [Ezetrol](ezetimibe)を用いた患者における以下の有害事象の発現を反映するよう、「警告」、「使用上の注意」、「有害事象」の項が更新される。

- ・筋痛
- ・横紋筋融解
- ・肝炎
- ・急性膵炎
- ・血小板減少症
- ・[Ezetrol](ezetimibe)と warfarin の相互作用の疑い

これらの有害事象と[Ezetrol](ezetimibe)の使用の因果関係を確定することは不可能であるが、これらの事象が重篤である可能性に基づいて、製品モノグラフを改訂し、以下を推奨する。

有害筋事象

筋痛

筋痛が、[Ezetrol](ezetimibe)による治療を受けた患者で報告されている。

[Ezetrol](ezetimibe)による治療を受け、筋痛が起きた患者の多くが、以前にスタチン療法で(CK 値上昇の有無にかかわらず)筋痛を起こしたことがあるという点が、重要である。スタチン不耐性(CK 値上昇の有無にかかわらず筋痛)の既往がある患者は、[Ezetrol](ezetimibe)による治療中、有害筋事象について厳密にモニターすべきである。

横紋筋融解

持続する筋痛が発現した[Ezetrol](ezetimibe)による治療を受けている患者には、横紋筋融解の可能性について診察を受けるために医師に連絡を取るよう指示すべきである。報告された大多数の症例で、薬剤中止により横紋筋融解が寛解している。

有害肝事象

トランスアミナーゼの上昇および肝炎の症例が、[Ezetrol](ezetimibe)による治療を受けている患者で報告されている。スタチンによる治療を受けているか受ける予定の患者に[Ezetrol](ezetimibe)を開始する場合は、肝機能のモニタリングが推奨される。

活動性の肝疾患または原因不明の肝トランスアミナーゼの持続的上昇がある患者には、[Ezetrol](ezetimibe)とスタチンの併用は禁忌であるということを、医療従事者は認識すべきである。

活動性の肝疾患またはまたは原因不明の肝トランスアミナーゼの持続的上昇がある患者への

[Ezetrol](ezetimibe)の使用は、注意を要する。

有害隣事象

[Ezetrol](ezetimibe)による治療中に突然、急性の腹痛を起こした患者では、膵炎の診断を医師は検討すべきである。

[Ezetrol](ezetimibe)と warfarin の相互作用の可能性

Warfarin で治療している患者に[Ezetrol](ezetimibe)を開始する場合は、国際標準比(INR)の測定を推奨する。

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

エゼチミブ(ezetimibe)高コレステロール血症治療薬 国内:申請中 海外:発売済(2005年2月21日現在)

4. Advisories for Health Professionals (Web 掲載日 2005/02/11)

Health Canada Important Safety Information on ADDERALL XR TM (amphetamine salts)

Health Canada suspends the market authorization of [Adderall XR], a drug prescribed for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children

Health Canada が小児の注意欠陥多動性障害(ADHD)に処方される[Adderall XR]の販売許可を差し止め

Health Canada は[adderall XR]の製造業者である Shire BioChem 社に対し、カナダ市場から同剤を回収するよう指導したことを通知する。[Adderall]または [adderall XR]の常用量を服用した小児および成人における、突然死、心臓関連死および卒中発作に関する安全性情報により、Health Canada は[adderall XR]の販売許可を差し止めた。速放性の[adderall]はカナダ国内では販売されていなかった。

Health Canada は現在[adderall XR]で治療を受けている患者に対し、本剤の使用と代替となる治療について速やかに医師に相談することを勧める。

Health Canada の措置は、製造業者が提供した安全性情報の徹底的な再検討結果に基づく。再検討報告では、[adderall](米国で販売、カナダでは未発売)または[adderall XR](カナダで販売)を服用した患者で突然死の国際的な報告が20件あった。これらの死亡は過量投与、誤飲もしくは乱用に関連するものではなかった。小児で14人、成人で6人が死亡した。卒中発作の報告が12件あり、そのうち2件が小児であった。カナダでは死亡や卒中発作の報告はなかった。

カナダで ADHD の治療に使用が承認されている同類のその他の覚せい剤に対する安全性データについて、予備的な再検討が行われている。この再検討によれば、死亡の転帰をとった重篤な副作用の発現率は、[adderall]と[adderall XR]を合わせると、同分類のその他の薬剤と比較して高かった。

Health Canada は ADHD の治療に承認されている同類のその他の覚せい剤の製造業者に対し、世界的な安全性データの徹底的な再検討を行うよう要請した。Health Canada は結果を入手次第、情報を更新する。

ADHD の管理のため同類の薬剤を服用している患者は服用を中止せず、不安や疑問が生じた場合は医師に相談すべきである。

中枢神経系(CNS)刺激剤の[adderall XR]は、小児の ADHD の管理のためカナダでは 2004 年 1 月 23 日に承認された。

医師との相談の後、不要となった薬剤については、土壌や水道の汚染を避けるためトイレやシンクに流したりせず、薬局に返還すること。

Health Canada は Shire BioChem と連絡を保ち、カナダ市場からの本剤の回収を監視する。
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adderall_xr_e.html

【 豪 TGA 】(2005/02/14)

Expanded information on Cox-2 inhibitors for doctors and pharmacists (amended*)

医師および薬剤師向け COX-2 阻害剤の追加情報(改訂版)

Therapeutic Goods Administration(TGA)は、COX-2 阻害剤として知られる抗関節炎薬の安全性に関するレビューの知見に基づき、このグループの薬物の処方に関して新しい指標を導入した。

昨年 9 月、一般に広く用いられている関節炎薬、[Vioxx]が世界市場から回収された。これは、臨床試験において、心臓発作および卒中発作の有意なリスク増大が認められたためである。

そのため、TGA は、他の全ての承認済み COX-2 阻害剤について、治験依頼者である製薬業者から得られた新規情報の緊急評価を行った。

Australian Drug Evaluation Committee(ADEC)は、このレビューの結果を検討し、いくつかの勧告を出して、これらの薬物のオーストラリアにおける使用を制限した。

これを受けて TGA は、COX-2 阻害剤の製造業者に対し、製品情報上に枠組み強調表示ではっきりと、このグループの薬物による心血管系有害事象のリスク増大に関する新しい警告を記載するよう早急に求める予定である。

また、TGA は、200 mg / 日を超える celecoxib([Celebrex])または 15 mg / 日を超える meloxicam([Mobic];[Movalis])を服用している患者に対し、その処方計画を担当医とともに見直すよう助言している。

TGA は、これらの薬物を使用するほとんどのオーストラリア人が、今後は、この用量に関する助言に適合した低用量を服用するものと考えている。しかし、一部の患者、特に関節リウマチまたは珍しい腸疾患の患者は 400 mg / 日または 800 mg / 日の celecoxib を服用する可能性があり、関節炎患者の一部は 15 mg / 日を超える meloxicam を服用する可能性がある。

この推奨用量の低下により、一部の関節炎患者では症状が悪化する可能性があるものの、COX-2 阻害剤のレビューの結果によれば、これらの薬物を高用量で用いた場合に心臓発作および卒中発作のリスクが増大することが明白である。

ADEC は 6 種類の COX-2 阻害剤についてのエビデンスを再検討したところ、これら全てが、その使用に伴うリスクを有すると考えられた。

そこで ADEC は、リスクの正確な大きさおよびリスク増大に関連した正確な治療期間についてはまだよくわかっていないとして、他の治療に対する忍容性がないか他の治療により重篤有害事象が発生する場合にのみ COX-2 阻害剤を処方すべきであるという勧告を出した。

更に、celecoxib および meloxicam は、心臓発作など心血管系有害事象のリスクの高い患者には処方すべきでなく、投与する場合も必要最低限の短期間に留めるべきである。

Celecoxib に関しては、ADEC は、心血管リスクの低い患者に celecoxib 800 mg / 日を投与した試験で心血管事象の増加が認められたという結果を考慮に入れている。また、心血管リスクの低い患者に celecoxib 400 mg / 日を投与した複数の試験からは、同じ用量レベルでリスク増大を認めた試験の結果とは矛盾する結果が得られている。

一方、北米の大規模連携医療記録データベースを用いた患者の観察研究の記載のある、最近発表されたいくつかの論文では、celecoxib 投与に伴う心筋梗塞のリスク増大は報告されていない。全ての試験において用量解析は行われていないが、大多数の患者は 200 mg / 日かそれ以下の用量を服用していたと考えられる。ADEC が入手した観察結果は、オーストラリアの症例対照研究から得られた予備的な結果と一致している。対象とした患者には急性冠動脈症候群のリスク増大は認められなかった。これらのオーストラリア人患者では、200 mg/日を超える用量の celecoxib を服用する患者は極めて少なかった。

Meloxicam に関しては、同薬の心血管リスク低下効果についての理論的根拠が存在している。Meloxicam は、celecoxib や rofecoxib に比べて選択性の低い COX-2 阻害剤である。臨床試験データもずっと少なく、ほとんどの試験は試験期間が 6 ヶ月未満に限られている。ADEC は、英国で行われた Prescription Event Monitoring 試験およびカナダのケベック州で行われた観察試験の結果から、心血管リスクは最高 15 mg まで容認可能であることが確認されたことに注目している。ADEC は、更に研究を進めるよう勧告している。

これらの新要件は、2003 年 10 月の Australian Adverse Drug Reactions Bulletin と 2004 年 12 月の同誌において、オーストラリアの保健専門職の人々に与えられた勧告を強化、拡張するものである。

また、TGA は ADEC のその他の多くの勧告の承認も行い、関連企業にこれを通知してきた。

- Parecoxib ([Dynastat]) については、心血管事象のリスクがあることから、登録を取り消すよう提案する。[Dynastat] はオーストラリアで市販されており、術後痛を軽減する目的で外科手術時の単回投与が承認されている。Parecoxib は体内で代謝され valdecoxib に置き変わる。

- Valdecoxib ([Valdyne], [Dynoral] - 一部の国では bextra と呼ばれている) については、関節炎の管理に対する適応を撤回するよう提案する。Valdecoxib はこれまでにオーストラリアでは市販されていない。心臓のバイパス移植術を受けた患者では valdecoxib 投与に関連して心血管事象のリスク増大が認められている。心血管事象のリスクが高くない患者に対する鎮痛剤としての valdecoxib 5 日間投与は残される予定である。

- オーストラリアではまだ市販されていない、その他の 2 種類の COX-2 阻害剤、etoricoxib と lumiracoxib については、使用許認可を大幅に制限するよう提案する。いずれの薬物についても、

心血管事象のリスクがない患者に対する短期投与を除き、ADEC はその安全性を十分に確認していない。

Parecoxib および valdecoxib に関しては、ADEC は発表された 2 試験の報告に注目している。これらは、冠動脈バイパス術を受けた患者に対し valdecoxib のみを 14 日間投与した試験および parecoxib に続いて valdecoxib を 10 日間投与した試験であり、投与に関連した心血管事象のリスク増大を認めている。その他の手術を受けた患者における parecoxib の安全性、または心血管リスクのない患者に対し短期間使用した場合を除く valdecoxib の安全性が十分に調べられたかどうかについては、ADEC は、その他の入手可能なデータから確証を得ていない。

これらの COX-2 阻害剤の使用について不安を抱く患者は、治療法について主治医に相談すべきである。

http://www.tga.health.gov.au/media/2005/050214_cox2.htm

連絡先

安全情報部第一室

天野 博夫, 山本 美智子