

# 医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10)

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

- ・選択的 COX-2 阻害剤の安全性に関する最新勧告 [英 MHRA].....p.1
- ・MHRA が SSRI に関する先の勧告を強調 [英 MHRA].....p.3
- ・2005 年安全性警告: [‘Phenergan’](promethazine hydrochloride) [米 FDA].....p.4
- ・2005 年安全性警告: [‘Gabitril’](tiagabine hydrochloride) [米 FDA].....p.5
- ・FDA Public Health Advisory: [‘Tysabri’](natalizumab) 販売停止 [米 FDA].....p.6
- ・[‘Crestor’](rosuvastatin) に関する FDA の Public Health Advisory [米 FDA].....p.7
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2004 年 12 月) [米 FDA].....p.10
- ・Ritonavir / saquinavir および rifampin 600mg 併用した健常志願者における著しいトランスアミナーゼ上昇を伴う薬剤性肝炎 [カナダ Health Canada].....p.11
- ・EMA が COX-2 阻害剤に対する規制措置を発表 [EU EMA].....p.12
- ・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1 (2005 年 2 月) [WHO EDM]
  - 痘瘡ワクチン : 心筋心膜炎の報告を強調ラベル表示.....p.13
  - Thioridazine : ベネフィット/リスク比が低いことによる回収.....p.13
  - Glucosamine : 高コレステロール作用についての懸念.....p.14
  - SSRI: 新生児における潜在的副作用 – 「なぜ報告が重要なのか」.....p.15

注 [‘○○○’] ○○○は当該国における商品名

### 各国規制機関情報(2005/03/02 現在)

#### 【 英 MHRA 】

#### 1. Updated advice on the safety of Selective COX-2 Inhibitors (2005/02/17)

##### 選択的 COX-2 阻害剤の安全性に関する最新勧告

MHRA は、心血管データの欧州規模のレビューを受けて、COX-2 阻害剤の安全性に関する最新情報を提供した。選択的 COX-2 阻害剤に分類される薬剤は、プラセボおよび数種の NSAID に比較して、血栓性事象(心筋梗塞および卒中発作等)のリスクを高める可能性、および投与量と投与期間に応じてリスクが増大する可能性を、エビデンスは示している。リスクを正確に測ることは不可能だが、無治療群に比較して、血栓性事象が 100 人年あたり 1 件以上多いということはないと考えられている。現在の勧告に対する大きな変更はないが、これまでの勧告を以下のように強化した。

### ◇すべての選択的 COX-2 阻害剤(celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib)に対する最新勧告の要旨

- ・すでに虚血性心疾患または脳血管疾患のある患者は、他の治療法に変更すべきである。さらに、現在の重篤な心不全に対する禁忌を NHYA 分類 II～IV の中等度の心不全に広げる。
- ・すべての患者に対して、COX-2 阻害剤を処方する前に、胃腸および心血管のリスクのバランスを考慮すべきである。特に、心疾患に対する危険因子を持つ患者および低用量 aspirin を服用している患者で、胃腸のベネフィットが明らかに示されていない場合は、考慮が必要である。
- ・COX-2 阻害剤の最小有効量を必要な最短期間使用するべきである。定期的な見直しが推奨されるが、特に断続的な治療のみが必要な骨関節炎の患者に推奨される。
- ・非選択的 NSAID に変更する患者には、胃粘膜保護剤を考慮すべきである。

### ◇Etoricoxib に対する新しい勧告

Etoricoxib は、他の COX-2 阻害剤より、特に高用量で、血圧に対して高い頻度で重篤な影響を及ぼす可能性がある。

- ・Etoricoxib は、高血圧がコントロールされていない患者で、投与開始すべきではない。
- ・Etoricoxib を服用している患者では、血圧の慎重なモニタリングを推奨する。

### ◇Valdecoxib/parecoxib に関する注意

Valdecoxib と parecoxib が他の COX-2 阻害剤より、重篤な皮膚反応(スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症候群等)に、高い割合で関与している可能性について、処方医に注意喚起する。皮疹または過敏症反応の最初の徴候で、治療は中止すべきである。

### ◇背景

2004 年に、rofecoxib, celecoxib および valdecoxib/parecoxib に関する多くの臨床試験のデータが、心血管リスクの増加傾向を示唆した。Rofecoxib は 2004 年 9 月に市場より回収され、celecoxib に関する新しい臨床試験を受けて、CSM は、2004 年 12 月にすべての COX-2 阻害剤の使用に対する予防勧告を出した。心血管の安全性の入手可能なエビデンスをレビューして、今回、同勧告を追認し更新した。COX-2 阻害剤の製品情報は、まもなく改訂される。

選択的 COX-2 阻害剤の総体的なリスクとベネフィットは、新しいデータが得られるたびに、引き続き厳密に見直し、必要に応じて CSM はさらに勧告を出す予定である。

<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ddlcox2170205.pdf>

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

◎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

◎etoricoxib(選択的 COX-2 阻害剤)海外:発売済

◎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. MHRA highlights its recent advice on SSRIs (2005/02/18)

### MHRA が SSRI に関する先の勧告を強調

MHRA は、SSRI に関する先の勧告について、患者、介護者、医療従事者に注意喚起する。今週の *British Medical Journal* 誌に掲載された多数の SSRI に関する試験を背景とした措置である。

MHRA が召集した専門家ワーキンググループは 2004 年に、SSRI に関するエビデンスをレビューした。同グループは 2004 年 12 月に、勧告とその根拠となったエビデンスを発表した。

同グループ長の Ian Weller 氏は、「グループでは、SSRI に関するエビデンスの最大規模のレビューを行った。我々は、今週の *British Medical Journal* 誌に掲載された試験を含めて、公表、未公表を問わず幅広いエビデンスを検討した。したがって、今回掲載された試験はこの件に関する公表文献に大きく寄与するが、他のエビデンスとともに検討済みであり、勧告に変更はない」と述べた。

さらに同氏は、「SSRI は、中等度から重篤なうつ病の多くの患者の生活改善に不可欠な貢献をする重要な薬剤群である。リスクとベネフィットのバランスは、SSRI が認可された患者群においては依然として肯定的である。しかしながら、うつ病は重篤な疾患であり、SSRI は強力な薬剤であるが、副作用の可能性があり、治療中に起こり得るような問題にも注意を払うよう、人々が副作用を認識することが重要である。そのため、我々は勧告を患者にも医療従事者にも入手可能にした」と述べた。

専門家グループは、以下を含む多数の勧告を発表した。

- リスクとベネフィットのバランスは、SSRI による治療が適応となる患者群においては、依然として肯定的であると結論された。エビデンスは、プラセボと比較し SSRI では自殺念慮および自傷行為のわずかな増加を示唆しているが、これは SSRI による治療のベネフィットおよび症状を治療しないことに関連するリスクに対して補正する必要がある。
- 治療の初期段階における、医療従事者および必要に応じて他の介護者による注意深く頻繁なモニタリングの重要性が、強調される。専門家グループがレビューしたエビデンスは、うつ状態の患者における自傷のリスクが、受診の前後の時期に最も高いことを示唆した。よって、長年の臨床経験に基づいた勧告は常に、自殺のリスクはうつ病治療の早期に増加する可能性があるということになる。
- Paroxetine, venlafaxine, sertraline, citalopram, escitalopram, mirtazapine は、18 歳未満のうつ病治療に対するリスクとベネフィットのバランスが好ましくないこと、および fluvoxamine に対するリスクとベネフィットのバランスの評価は、小児の臨床試験データがないため不可能であることを、同グループは 2003 年 12 月にすでに勧告している。Fluoxetine に対しては、リスクとベネフィットのバランスは好ましいと判断されている。成熟は個人差があることを考慮し、18 歳以上の若年成人に対して綿密にモニターすることを同グループは勧告している。
- 同グループは、離脱反応および用量依存に関するエビデンスも考慮し、それらに対する勧告も行っている。

<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/SSRIpress180205.pdf>

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

## 【 米 FDA 】

### 1. FDA MedWatch (Web 掲載日 2005/02/17, 通知日 2005/01/21)

#### 2005 Safety Alert: [‘Phenergan’] (promethazine hydrochloride)

#### 2005 年安全性警告: [‘Phenergan’] (promethazine hydrochloride)

[‘Phenergan’] (promethazine hydrochloride) 錠および坐剤の処方情報の、禁忌、警告/小児患者における使用および用法・用量の項目変更に関して、最新の情報を通知する。

小児患者における[‘Phenergan’]の有害事象の再検討に基づいて、FDA は本剤の処方情報を下記下線部に示すように変更することを要請した。

#### ◆禁忌

[‘Phenergan’] 錠および坐剤は 2 歳未満の小児患者における使用は禁忌である。

#### ◆警告(黒枠警告)

致死的な呼吸抑制の可能性があるため、[‘Phenergan’] は 2 歳未満の小児患者に使用すべきではない。致死的な症例を含む呼吸抑制の市販後の症例が、2 歳未満の小児患者において[‘Phenergan’] の使用に伴い報告されている。これらの患者では、[‘Phenergan’] の体重による換算用量の幅が広いことにより呼吸抑制が生じている。

2 歳以上の小児患者への[‘Phenergan’] の投与は慎重にすべきである。2 歳以上の小児においては、[‘Phenergan’] の最低有効量を用いること、また呼吸抑制を生じる他の薬剤との併用は避けることが推奨される。

#### ◆警告

##### ◇小児患者における使用

[‘Phenergan’] 錠および坐剤は 2 歳未満の小児患者における使用は禁忌である。

致死的な呼吸抑制の可能性のため、2 歳以上の小児患者への[‘Phenergan’] 錠および坐剤の投与は慎重にすべきである。時に致死的である呼吸抑制および無呼吸は promethazine 製剤に強く関連する。またこれらの事象は個々の体重に基づく換算用量と直接的な相関はなく、呼吸抑制や無呼吸が生じなければ安全とされる用量であった。他の呼吸抑制を生じる薬剤と promethazine 製剤の併用は呼吸抑制に関連し、小児患者においては時に死亡の転帰をたどる。

小児患者の単純な嘔吐の治療に対して制吐剤の使用を推奨しない。病因のはっきりした長期の嘔吐に限定して使用すべきである。[‘Phenergan’] 錠および坐剤の投与により二次的に起こる可能性のある錐体外路症状は、例えば脳症やライ症候群などの未診断の原疾患の中枢神経系の徴候を混同させる可能性がある。ライ症候群や他の肝疾患を示唆する可能性のある徴候や症状のある小児患者においては、[‘Phenergan’] 錠および坐剤の使用は避けるべきである。

#### ◆用法・用量

[‘Phenergan’] 錠および坐剤は 2 歳未満の小児に対して禁忌である(「警告-黒枠警告」および「小児患者における投与」の項参照)。

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/phenergan\\_deardocletter.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/phenergan_deardocletter.pdf)

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

©プロメタジン(promethazine, 抗ヒスタミン剤)国内:発売済 海外:発売済

## 2. FDA MedWatch (Web 掲載日 2005/02/22, 通知日 2005/02/14)

### 2005 Safety Alert: [‘Gabitril’] (tiagabine hydrochloride)

#### 2005 年安全性警告:[‘Gabitril’] (tiagabine hydrochloride) (医療従事者向け)

Cephalon 社は, [‘Gabitril’] (tiagabine hydrochloride) 錠について, てんかんの既往のない患者における発作およびてんかん重積状態のリスクに関する新規安全性情報を通知する。 [‘Gabitril’] が上市された 1997 年から 2004 年 12 月 31 日までに, てんかんの既往のない患者における発作の市販後報告が 59 件寄せられている。

Cephalon 社は臨床医に対し, [‘Gabitril’] 処方情報に加えられた以下の情報を注意深く確認するよう勧める。

#### ◆警告

てんかんの既往のない患者における発作:市販後報告によれば, てんかんの既往のない患者において, [‘Gabitril’] の使用に伴う発作およびてんかん重積状態の新規発現が認められている。発作発現の重要な要因は用量であると考えられる。ただし, 4 mg/日という低用量の [‘Gabitril’] を服用している患者でも発作が報告されている。ほとんどの症例では, 患者は発作の閾値を低下させると考えられる併用薬 (抗うつ薬, 抗精神病薬, 興奮薬, 麻酔薬) を使用していた。一部の発作は用量増量時点の近くで発生しており, これは事前に一定用量の投与期間がある場合も同じである。

現行の [‘Gabitril’] のラベルに表示されているてんかん治療のための同薬の推奨用量は, 部分発作を起こす 12 歳以上の患者における使用をもとに決められたものである。また, このような患者の大半は, 酵素誘導作用のある抗てんかん薬 (AED, すなわち, carbamazepine, phenytoin, primidone および phenobarbital), つまり [‘Gabitril’] の代謝を誘導してその血漿中濃度を下げる薬物を服用していた。酵素誘導作用を有する抗てんかん薬を併用せずに [‘Gabitril’] を使用すれば, 血中濃度は, その結果をもとに現行の推奨用量を決めた試験において得られた値の約 2 倍になる (「用法・用量」の項参照)。

[‘Gabitril’] の安全性および有効性は, 成人ならびに 12 歳以上の小児の部分発作に対する補助療法以外の適応については確立されていない。

[‘Gabitril’] 治療中の非てんかん患者に発作が発現した場合, [‘Gabitril’] を中止して, 潜在する発作性疾患について患者を評価すべきである。

[‘Gabitril’] の過量投与によって発作およびてんかん重積状態が起きることは周知の事実である (「過量投与」の項参照)。

その他にラベルに変更があった項目は, 薬物動力学, 有害反応, 過量投与, および用量・用法の各項目である。

[‘Gabitril’] は, 成人ならびに 12 歳以上の小児の部分発作の治療に対する補助療法としての使用のみ承認されている。 [‘Gabitril’] のその他の適応については, 適切な対照を置き, よく管理された臨床試験による系統だった評価が行われていないため, その他のいかなる使用についても同薬の安全性および有効性は確立されていない。Cephalon 社は承認された適応以外の [‘Gabitril’] の使用については推奨して

いない。

['Gabitril']の投与ガイドラインが確立されているのは部分発作の補助療法としての使用についてのみであり、その他の適応については確立されていない。現行の['Gabitril']投与ガイドラインは、肝酵素誘導作用を有する抗痙攣薬を服用する12歳以上のてんかん患者を主な対象として確立されたものである。酵素誘導薬を服用していない患者は、予測より高レベルのtiagabine全身曝露を受けるものと思われる。したがって、このような患者では['Gabitril']の用量を減量する必要があり、時間をかけた用量調節が必要と考えられる。臨床医は、酵素誘導薬を服用していない患者に['Gabitril']を処方する場合には警戒を要する。

Cephalon社は、['Gabitril']を安全かつ有効に使用するため重要情報を提供することを確約する。Cephalon社は医薬品の副作用調査の取り組みを今後も続けるつもりであり、FDAを含む保健機関と密接に連絡を取り合い、['Gabitril']処方情報に適切な安全性情報が盛り込まれるようにしていく所存である。

同封の['Gabitril']の最新処方情報を確認すること。

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/gabitril\\_DHCP.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/gabitril_DHCP.htm)

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

◎タイアガビン[tiagabine, 抗てんかん剤, GABA (gamma-アミノ酪酸) 取り込み阻害剤]

国内: Phase II 中止 (1998, 届出 2001/8, 2005/03/10 確認), 海外: 発売済

### 3. CDER (2005/02/28)

#### **FDA Public Health Advisory: Suspended Marketing of ['Tysabri'] (natalizumab)**

#### **FDA Public Health Advisory: ['Tysabri'] (natalizumab) 販売中止**

FDAは、['Tysabri'] (natalizumab)の使用に関連して報告された2件の重篤な有害事象による同剤の販売中止について、患者および医療従事者に通知するため、Public Health Advisoryを発表した。FDAは、['Tysabri']を多発性硬化症(MS)に使用した患者で進行性多巣性白質脳症(PML)が確認された死亡例1例と追加症例1例について、同剤の製造元であるBiogen Idec社より報告を受けた。両患者とも長期臨床試験に参加し、2年以上['Tysabri']の投与を受けていた。これまで['Tysabri']が投与されている患者で、PMLの報告はない。

まれで重篤、そしてしばしば致死的であるPMLの特性より、['Tysabri']とPMLの因果関係は現在のところ不明であるが、FDAは以下について発表し即時発効とする。

- Biogen Idec社は自発的に['Tysabri']の販売を中止する。
- Biogen Idec社は臨床試験での['Tysabri']の投与を中止するとともに、患者および治験担当医師に['Tysabri']とPMLに関連している可能性について通知する。

['Tysabri']の治療を受けている患者は、適切な他の治療法について相談するため、担当医と連絡を取るべきである。現在のところ、['Tysabri']の使用を中止する以外に、同剤を用いている患者に推奨される特別な診断および治療行為はない。医師は、['Tysabri']の投与を受けた患者およびPMLを示唆する徴候と症状がある患者すべてを検討すべきである。PMLが疑われるどのような症例も、直ちにBiogen Idec社またはFDA MedWatchプログラムに報告しなければならない。FDAおよびBiogen Idec社は、勧告の

追加が適切であると判断した場合は、さらに指針を示す。

['Tysabri']と PML の関連の可能性、PML の早期診断法を評価検討し、特にリスクの高い MS 患者を同定できるかを判断するために、FDA、Biogen Idec 社および専門家による科学的討議が開始された。この討議については、初期段階の PML のエビデンスのために実施する['Tysabri']投与患者の特定の評価も含め、今後数ヶ月で得られる予定の臨床試験の相当量の患者データを待って、通知する。

PML はまれで重篤な進行性の神経疾患で、通常は免疫抑制の患者に発現し、非可逆的な神経状態悪化および死に至ることも多い。可逆的な免疫系の抑制が PML の進行を低減または停止させる可能性はあるが、PML に対する有効的な治療はわかっていない。

今週 FDA に提出された情報に基づくと、上記患者はどちらも PML のリスクファクターは確認されていない。両症例とも、['Avonex'](interferon beta-1a)を併用していた。['Avonex']を含めてインターフェロンの使用は、PML に今まで関係は示されていない。['Tysabri']と PML 発現の関連性について理解を深めるため、Biogen Idec 社はこの 2 例とも PML を示す症例であるのかを決定するため、['Tysabri']の臨床試験のデータベースにあるすべての有害事象をレビューする。

['Tysabri']は、1 年間治療後の MS の最も一般的な臨床型である、再発寛解型多発性硬化症の患者における増悪の頻度の低減に対して、2004 年 11 月に迅速承認を受けている。['Tysabri']に['Avonex']を併用すると、['Avonex']単独に比べて増悪のリスクを 54%減少させた。['Tysabri']単独は、プラセボに比較してリスクを 66%減少させた。このような結果は、MS 患者に対する重要で有意義なベネフィットを示している。承認の時点で、約 1,100 人の MS 患者が 1 年間またはそれ以上の期間に['Tysabri']を投与されていた。治療 2 年以降の同剤のベネフィットの持続を示すために、確認試験の実施が求められ、今回の 2 症例はその試験において発現した。['Tysabri']の承認前に実施された臨床試験では、PML の症例は観察されなかった。

FDA は新しい情報が得られ次第、迅速に医療従事者および患者に通知していく予定である。

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

©natalizumab(多発性硬化症治療薬、alfa<sub>4</sub> インテグリン拮抗剤)

国内:開発計画中断(2005/03/01 現在、米国での販売中止報道により) 海外:販売中止

#### 4. CDER(2005/03/02)

##### FDA Public Health Advisory on ['Crestor'](rosuvastatin)

##### ['Crestor'](rosuvastatin)に関する FDA の Public Health Advisory

Astra-Zeneca Pharmaceuticals は、本日付で['Crestor'](rosuvastatin)の改訂版添付文書を公表した(FDA 承認ラベリングを参照のこと)。改訂されたラベルには Asuab-Americans 社による第 4 相薬物動態試験の結果が取り入れられており、重大な筋毒性(ミオパシー/横紋筋融解)のリスクを低減するための、['Crestor']の安全使用、特に、承認されている最高用量である 40 mg の安全使用に関する重要情報に焦点があてられている。現時点で、FDA も、入手可能な情報の広範な再検討に基づき、筋肉と腎臓に対する['Crestor']の安全性に関する声明を作成中である。

## ◆背景

['Crestor']は、コレステロール低下薬のうち一般的に"スタチン類"と呼ばれるクラスの一つであり、約 1 万 2,000 人の患者が参加した大規模な臨床データベースのレビューに基づいて 2003 年 8 月に米国で承認された。これらのデータからは、血清コレステロール低下のための['Crestor']使用の安全性および有効性が裏付けられたのみならず、['Crestor']が、すべてのスタチン類と同様に、重大な筋損傷(ミオパシーと横紋筋融解)を引き起こすことはまれであるということが明らかになった。承認されたラベル表示では、製品ラベルの「警告」の項目に、['Crestor']を処方する際、より注意深いモニタリングが必要とされる患者が FDA により特定されている。また、「ミオパシー/横紋筋融解」というタイトルの項目では、甲状腺機能低下症および/または腎機能不全を有する高齢者(65 歳を超える患者)はスタチン投与中にミオパシー発現のリスクが大きいとラベルに記載されている。このような患者では薬物濃度が高くなるにつれてミオパシーのリスクが上昇することから、医師には、このような患者に対して['Crestor']を慎重に処方するよう警告している。

これらの懸念に基づき、FDA は、最初の承認時点から、Astra-Zeneca 社に対し、さほど積極的なコレステロール低下を必要としない患者または cyclosporine を併用している患者には、米国では 5 mg 用量を発売するよう要請した。FDA が承認したラベルに記載されている最大推奨用量は、重症腎機能障害の患者または gemfibrozil を併用している患者においては 10 mg/日に制限されている。

## ◆['Crestor']のラベルの最新改訂版の記載

米国在住のアジア人の多種多様な集団を対象とした薬物動態試験では、rosuvastatin の薬物濃度は白人の対照群に比べて高く、約 2 倍であることがわかった。これらの調査結果が得られたことから、現在、ラベルの「用量・用法」の項目には、アジア人患者への開始用量には['Crestor'] 5 mg を検討すべきであり、投与量を増量する場合には、この患者集団では薬物曝露量が多くなることを必ず考慮に入れるべきであると記載されている。この薬物動態試験の結果については、ラベルの「臨床薬理」および「使用上の注意」の項目でさらに詳しく論じられている。

ラベルの「警告」および「用量・用法」の項目は、ミオパシーのリスクを、最大承認用量 40 mg については特に、より強調するよう改訂された。ミオパシーと横紋筋融解(最も重症の筋損傷)のリスクを最小限に抑えるため、現在の改訂後のラベルには、積極的なコレステロール低下を必要としない患者またはミオパシーの素因を持つ患者に対する開始用量は 5 mg が適当であると明示されている。Cyclosporine 投与患者、アジア人患者、および重症腎機能不全患者もこれに含まれる。また、40 mg という投与量は開始用量として適切ではないこと、この用量は 20 mg 投与でコレステロール目標値が達成されない患者に対してのみ使用すべきであるということも強調されている。この情報は、「用量・用法」の項目の太字で表示された段落に記載されており、これによって処方者にも、患者に他のスタチン類から['Crestor']治療に切替える場合には、承認された用量の['Crestor']に限った治療から開始し、患者の個人別治療目標に合わせて用量調節を行うよう注意が喚起されることになる。

['Crestor']のラベルに記載されている以下の主要な安全メッセージは、医療従事者に注意を喚起するためのものである。

・同薬の開始用量および維持用量は、各患者のコレステロール目標値および明白な副作用リスクに基

づいて決めるべきである。

- すべての患者に対し、スタチン類が筋損傷を引き起こす可能性があること、これによって、まれに重症症例では生命に危険を及ぼす可能性のある腎障害や臓器不全が引き起こされる場合もあることを知らせるべきである。
- 患者には、医療従事者に対し、筋痛や脱力、倦怠感、発熱、暗色尿、悪心、または嘔吐の徴候や症状について迅速に報告するよう伝えるべきである。

#### ◆筋肉と腎臓に対する[‘Crestor’]安全性に関するレビュー

[‘Crestor’]の筋毒性が発売済の他のスタチン類に比べて高い可能性、ならびに腎への副作用の可能性について、懸念が生じている。FDA は、当局に提出された有害事象報告ならびに市販前および市販後臨床試験から得られた[‘Crestor’]に関するデータの広範なレビューを行った。

#### ◇筋 肉

すべてのスタチン類と同様に、[‘Crestor’]でも、投与に関連して低い発現率で横紋筋融解が認められている。これまでに対照試験から入手されたデータ、および市販後安全性情報からは、[‘Crestor’]に関する重篤な筋損傷のリスクは他の発売されているスタチン類のそれと同程度であることが示唆されている。すべてのスタチン類と同様に、[‘Crestor’]を服用する患者の一部には筋に副作用が認められるが、最も一般的なものは軽度疼痛であり、重症の筋損傷が認められるのはごくまれである。このクラスのすべての薬物と同様に、ラベルに表示された警告と使用上の注意を遵守すること、投与の指示に注意深く従うこと、さらに患者には副作用に注意し、その可能性を認めたら医師に報告するよう指示することにより、筋損傷のリスクを最小限に抑えることができる。最後に、すべてのスタチン類と同様、[‘Crestor’]も、治療目標(目標とする LDL-C 値など)を達成し得る最低用量で処方すべきである。

#### ◇腎

他のスタチン類の投与患者と同様、[‘Crestor’]投与患者においても様々な形の腎不全が報告されている。スタチン療法の候補者となる患者(糖尿病、高血圧、アテローム性動脈硬化症、心不全を有する患者など)では、他の要因による腎不全が高率で発現することが知られている。これまで報告された腎不全の症例中には、[‘Crestor’]や他のスタチン類との明確な因果関係を示す、一貫したパターンの臨床像や腎損傷(すなわち、病理所見)は認められない。

承認前に行われた試験では、他のスタチン類と同様に[‘Crestor’]でも、投与により顕微鏡的血尿(ごく少量の血尿)を伴う、あるいは伴わない一時的な蛋白尿(または尿中蛋白、通常は尿細管由来)が認められた。蛋白尿の発現率は用量相関的であると考えられた。日用量 5~40 mg の臨床試験では、この作用に関連する腎機能障害や腎不全(すなわち、腎臓への損傷)は認められなかった。しかしながら、[‘Crestor’]投与中の患者が説明のつかない持続的な蛋白尿を発現した場合には、用量の減量を検討し、他に考えられる原因の調査を行うよう勧告する。

現在進行中の[‘Crestor’]およびその他のスタチン類の比較臨床試験、[‘Crestor’]の安全性と副作用に関する疫学研究、および FDA により現在進行中の pharmacovigilance(医薬品安全性監視)により、[‘Crestor’]およびこの重要なクラスに属する他の薬物のリスク-ベネフィット比に関する情報が今後も得られるはずである。また、これらの情報は迅速に公開され、適宜、医薬品のラベリングに加えられるはずであ

る。

最新の FDA 承認ラベルは以下のサイトより入手可能である。

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21366slr005lbl.pdf>

[http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor\\_3\\_2005.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor_3_2005.htm)

©ロスバスタチンカルシウム (rosuvastatin, HMG-CoA 還元酵素阻害剤) 国内:承認済 (2005/01/19)

海外:発売済

## 5. FDA MedWatch (Web 掲載日 2005/02/11)

### Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – December 2004

#### FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2004 年 12 月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および新規または更新された安全性情報が掲載されている。

#### 1) [‘Agrylin’] (anagrelide)

Anagrelide は重度の肝障害患者における使用は禁忌である。中程度の肝障害の患者においては anagrelide の総曝露が 8 倍に増加したが、重度の肝障害患者では試験されていない。

軽度から中程度の肝障害患者においては、anagrelide 治療を開始前に、anagrelide 治療による潜在的なリスクと利益を評価すること。中程度の肝障害患者においては、用量を減らし、心血管系の有害作用を注意深くモニターすること。

#### 2) [‘Estraderm’] (estradiol transdermal system)

エストロゲン製剤は、肝機能障害・肝疾患患者には使用禁忌である。

The Women's Health Initiative (WHI) の結果、5 年間の結合型 estrogen (0.625mg) および medroxyprogesterone acetate (MPA, 2.5 mg) 併用療法中に閉経後女性 (50~79 歳) において心筋梗塞、卒中発作、浸潤性乳癌、肺塞栓および深部静脈血栓症のリスク増加が認められた。

また、65 歳以上の閉経後女性において結合型 estrogen および MPA 併用療法によりプラセボと比較して痴呆発症のリスクが増加した。65 歳未満の閉経後女性や estrogen 単独療法を受けている女性に該当するか否かは不明である。結合型 estrogen および MPA の上記以外の用量、その他の estrogen および progestin 製剤の組み合わせや用量では WHI 試験で実施されていないが、同程度のリスクが推定される。

#### 3) [‘Lac-Hydrin’] (ammonium lactate) 12% クリーム

Ammonium lactate クリームの使用は、表示成分のいずれかに対し過敏症の既往のある患者に禁忌である。Ammonium lactate クリームを適用した皮膚部位の日光への曝露は最小限に抑えるか避けること。過敏症が発現した場合には投与を中止すること。

#### 4) [‘Vistaril’] (hydroxyzine pamoate)

Hydroxyzine pamoate は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

#### 5) [‘Nolvadex’](tamoxifen citrate)錠

Tamoxifen 投与患者では、プラセボ投与患者と比較して、子宮内膜腺癌[発生率 2.20 対 0.71/1,000 女性(人)・年]および子宮肉腫[発生率 0.17 対 0.04/1,000 女性(人)・年]のリスク増加が認められた。

#### 6) [‘Prometrium’](progesterone, USP)カプセル

WHI のサブスタディである Women’s Health Initiative Memory Study (WHIMS)によると、4 年に及ぶ経口結合型 estrogens および medroxyprogesterone acetate の併用療法とプラセボとの比較試験で、閉経後 65 歳以上の女性で痴呆の疑いのリスクが増大した(添付文書参照)。

#### 7) [‘Children’s Advil’](50 mg ibuprofen)チュアブル錠, [‘Junior Strength Advil’](100 mg ibuprofen)チュアブル錠

胃の出血, のどの痛みの警告。3 歳以下に 2 日以上与えないこと。

#### 8) [‘Elitek’](rasburicase)

アナフィラキシー(アレルギー反応)の報告あり。

#### 9) [‘Neulasta’](pegfilgrastim)

脾臓破裂で死亡の転帰の報告あり。

#### 10) [‘Neupogen’](filgrastim)

脾臓破裂で死亡の転帰の報告あり。

#### 11) [‘Pegasys’](Peginterferon alfa-2a)

Ribavirin は先天性欠損や胎児の死亡を引き起こすので、併用する場合は、妊娠テストを受け陰性を確認すること(併用の場合 Pregnancy: Category X)。

#### 12) [‘Rebif’](Interferon beta-1a)

肝移植を要する肝不全を含む肝障害の報告あり。

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/dec04\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/dec04_quickview.htm)

### 【 カナダ Health Canada 】

#### 1. Drug-Induced Hepatitis with Marked Transaminase Elevations in Healthy Volunteers Receiving Rifampin 600 mg Once Daily in Combination with Ritonavir 100 mg / saquinavir 1,000 mg Twice Daily (ritonavir boosted saquinavir) (2005/02/18)

#### Ritonavir / saquinavir および rifampin 600mg 併用した健常志願者における著しいトランスアミナーゼ上昇を伴う薬剤性肝炎(2005/02/18)

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada との協議を受けて、ritonavir/saquinavir (ritonavir boosted saquinavir) と rifampin の併用に関する新規の安全性情報を通知する。saquinavir/ ritonavir の推奨用量について、Health Canada は現時点では正式には承認していないことに留意すること。

健常志願者における第 I 相、無作為化、オープンラベル、反復投与の臨床薬理学研究において、ritonavir 100 mg/saquinavir 1,000 mg (ritonavir boosted saquinavir) 1 日 2 回投与と rifampin 600 mg 1 日 1 回投与を併用した被験者の 11/28 (39.3%) が、28 日の研究期間に重篤な肝細胞毒性を発現した。これらの被験者では、トランスアミナーゼの上昇が正常値上限の 20 倍以上に達し、1 人が著しいトランスアミナ

一ゼ上昇により入院した。すべての研究参加者に対して、研究薬物の投与を即時に終了し研究は中断された。投与中止後、影響を受けた被験者すべての肝機能検査値は正常値に戻り、臨床症状は回復し、現在のところ本臨床研究による死亡は報告されていない。

['Invirase'](saquinavir mesylate カプセル)および ['Fortovase'](saquinavir 軟カプセル)両剤の現在の処方情報では、saquinavir と rifampin の併用は禁忌である。この禁忌は、rifampin により saquinavir の血漿中濃度が減少するという薬物動態学的相互作用に基づいている。上記の臨床薬理学的研究は、ritonavir で saquinavir を 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症率が高かったため、Hoffmann-La Roche 社は以下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、saquinavir/ritonavir (ritonavir boosted saquinavir) と rifampin を併用すべきではない。

Hoffmann-La Roche 社はこの件に関して Health Canada と緊密に協力し、可能な限り早期に ['Invirase'] および ['Fortovase'] 両剤の製品モノグラフを改訂する。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/invirase\\_fortovase\\_hpc\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/invirase_fortovase_hpc_e.pdf)

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

◎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

## 【 EU EMEA 】

### 1. Public Statement (2005/2/17)

#### European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors

#### EMEA が COX-2 阻害剤に対する規制措置を発表

EMEA は、2005 年 2 月 14～17 日の CHMP (欧州ヒト用医薬品委員会) の討議を受けて、すべての COX-2 阻害剤に対する多数の規制措置を発表した。

CHMP は、入手可能なデータは COX-2 阻害剤全体に対する心血管有害事象の増加を示していると、結論した。また、同データは、投与の期間および量と心血管事象発現との関連を示唆している。

EU で入手可能な COX-2 阻害剤に対して、以下の緊急安全性規制が取られた。

- すべての COX-2 阻害剤は虚血性心疾患または卒中発作の患者に禁忌
- 追加措置として、etoricoxib は血圧がコントロールされていない高血圧の患者に禁忌
- 末梢動脈疾患患者と同様に、高血圧、高脂血症 (高コレステロール値)、糖尿病、喫煙等の心疾患の危険因子を持つ患者に COX-2 阻害剤を処方する際に注意を払うよう、処方医へ警告
- 心血管リスクと COX-2 阻害剤への曝露には関連性があるので、最小有効量を最短期間使用するよう、医師に勧告

以上は、2005 年 4 月に予定される COX-2 阻害剤全体のレビューの完了までの経過措置である。

本委員会は、COX-2 阻害剤の心血管の安全性を評価するには、さらに研究が必要で、実施中の心血

管試験は計画通りに続行すべきであると結論づけた。

EMAによるCOX-2阻害剤のレビューは、欧州委員会の要請を受けて、2004年10月に開始された。2005年2月15日には販売権者からのヒアリングが実施された。

<http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/d6275705.htm>

## 【 WHO EDM 】

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2005 (2005/02/22)

[http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005\\_1.pdf](http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_1.pdf)

### 1. Regulatory Matters

#### 1) Smallpox Vaccine : Label to highlight reports of myopericarditis

痘瘡ワクチン：心筋心膜炎の報告を強調ラベル表示

USA: Wyeth社の痘瘡ワクチン, [‘Dryvax’]のラベル表示に健康な成人における急性心筋心膜炎に関する報告内容を強調するため、黒枠警告が追加された。

Wyeth社はすでに[‘Dryvax’]の製造元ではないが、World Health Assemblyが1980年代に世界中における痘瘡の自然発生を認めたことから、連邦政府はWyeth社に対し、同ワクチンの保存バッチの検査、また、消防士、医療関係者、およびその他の第一応答者が必要に迫られて使用する場合のために再度包装し直されたこれらのワクチンへの黒枠警告を要請した。

この黒枠警告には、「健康成人への[‘Dryvax’]投与後に急性心筋心膜炎が観察された」ことが記載されるとともに、[‘Dryvax’]投与下でのワクチン接種後の脳炎、進行性のワクシニア、および重篤なワクシニア性皮膚感染に関する警告も記載される。

この警告には、免疫系が損なわれた人に対しては、緊急時以外にこのワクチンを接種すべきではないと記載されている。

### 文 献

- 1) Smallpox vaccine dried, calf lymph type. Prescribing Information, 15 November 2004. Available on the Internet at [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

#### 2) Thioridazine : Withdrawn due to poor benefit/risk profile

Thioridazine : ベネフィット/リスク比が低いことによる回収

全世界: Novartis社は、すべてのタイプの[‘Melleril’](thioridazine)を2005年6月30日までに世界市場から回収すると発表した。これは、同薬のベネフィット/リスク比が、現在ではもはや臨床、規制の両面の期待に添わないためである。

特に、

- Thioridazineの既知の副作用であるQT補正間隔の延長と統合失調症患者の不整脈および突然死の間に関連があるという証拠が得られている。
- 現在では、新しく改良された抗精神病薬が存在する。

Thioridazine 投与を中断する場合には、症状の再燃を予防するため、数週間かけて徐々に減量するよう勧告されている。

代替の抗精神病薬またはその他の向精神薬による治療開始に関して、エビデンスに基づく特別な勧告は行われておらず、抗精神病薬の切替えについての正式な実用的ガイドラインも作成されていない。

しかしながら、重要な情報は査読誌に発表されており、臨床現場で一般に採用されている手技および考慮すべき重要因子についてレビューが行われている。

Thioridazine のすべてのジェネリック医薬品についても製造中止とする。

## 文 献

1) News & Updates, 25 January 2005. Available on the Internet at [www.druginfozone.nhs.uk](http://www.druginfozone.nhs.uk)

©チオリダジン (thioridazine, 精神安定剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 2. Safety of Medicines

### 1) Glucosamine : Concerns about hypercholesterolaemic effects

#### Glucosamine : 高コレステロール作用についての懸念

デンマーク: Danish Medicines Agency は、EMEA を含む欧州の規制当局に対し、「即時警告」の通知を送付し、栄養補助剤としての glucosamine の潜在的なコレステロール上昇作用に関する情報の提供を求めた。

この製品は、さまざまな骨関節炎の治療薬としてデンマークを含む数ヶ国で市販されており、医薬品として登録されている。この動きは、デンマークの雑誌に 3 例の患者における glucosamine 使用の結果と考えられるコレステロール値上昇について報告する記事が掲載されたことを受けてのものである。Danish Medicines Agency のデータベースには、glucosamine の使用に関連する副作用報告が 67 件あり、そのほとんどは製品概要に記載されている。

しかしながら、製品概要では特定されない、疑わしい副作用についての報告も存在する。そのようなものは、INR (n=3)、視力障害 (3)、末梢性浮腫 (3)、呼吸困難 (2)、肺塞栓症 (1)、発作 (1)、心筋梗塞 (1)、肝酵素上昇 (1)、血清クレアチニン増加 (1)、およびコレステロール値上昇 (1) であった。Danish Medicines Agency は、スウェーデンの当局も高コレステロール血症の 2 報告を受け取った、と勧告している。Glucosamine を販売する会社は、この問題の解決のため Danish Medicines Agency に協力することで、公的な安全性最新情報の更新に寄与することができる。

## 文 献

1) Scrip World Pharmaceutical News No 3000, 29 October 2004.

2) Stenver DI. Possible interaction between glucosamine and cholesterol. Reply. Ugeskrift for Laeger 25, No. 44, October 2004. (Danish; summarized from a translation.)

### 3. Drugs of Current Interest

#### 1) Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Potential Adverse Effects in Neonates -- 'Why reporting matters'

##### SSRI: 新生児における潜在的副作用—「なぜ報告が重要なのか」

さまざまな医薬品のクラスの中で、SSRI はセロトニン依存性うつ病と戦う何千人もの患者の生活の質を回復させる点について、また、その報告されている青少年の自殺予防効果について、最も多くの記載がある薬剤の一つであることは、おそらく間違いない。SSRI に関する最新報告として、「妊婦および新生児離脱症候群における選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Emilio Lancet J Sanz, Carlos De-Las-Cuevas, Anne Kiuru, Andrew Bate および alph Edwards) (Lancet 2005, 365: 482-8 7) と題する記事が Lancet に掲載された。この著者らは、WHO の医薬品副作用に関する世界規模のデータベースを用いて、妊婦への SSRI 使用により新生児離脱症候群が引き起こされる可能性があるか否かを調べている。その結果、「精神疾患を有する妊婦の治療において、SSRI、特に paroxetine は回避、または慎重投与とすべきである」と結論している。

WHO の Programme for International Drug Monitoring の中で最も重要なタスクは、薬物安全性問題の「シグナル」をできる限り早期に同定することである。疑わしい医薬品副作用 (ADR) の自発報告例は、75 ヶ国 (および協賛国 13 ヶ国) の公的な薬剤監視センター (政府指定) からスウェーデンにある WHO の Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre) に転送されてくる。共通書式で記録された症例報告は、加工されて、ADR データベースに保存される。センターには 310 万件を超える症例報告が保管されており、これらは国際的な ADR 情報の独自の情報源となっている。WHO の ADR データは、情報源、あるいはその医薬品が有害反応の原因となった可能性について、均質なものであるのではないが、これを用いたシグナルの早期検出には実績がある。WHO の定義によれば、シグナルとは、「有害事象とある薬物の間に因果関係があるかもしれない (possible) という報告情報、ただし、その因果関係が未知のもの、あるいは過去に不完全にしか記録されていないもの」である。

1998 年以来、センターは、Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) の方法を用いて、薬物と有害反応との予想外に強い統計学的な関連性を同定してきた。BCPNN では、information component (IC) と呼ばれる不均衡の対数尺度を用いて、「予測された」という報告に対する「観察された」という報告の比を算出する。この方法を用いて、WHO のデータベース全体が年 4 回選別され、コンビネーション・データベースといわれるコンピュータ化された表が作成される。この表には、データベースに含まれるすべての報告を背景とした場合に統計学的に顕著な、2,000 以上の関連性が含まれている。これは四半期ごとにナショナルセンター (National Centres, NC) に送付され、そこで自国に関連のある問題について、国際的な内容が再検討されることになる。センターでは、入手可能な製品情報の文献に対して関連性をチェックする。有害反応が認められない、あるいは十分に記載されていない薬物については、WHO のデータベースから症例報告を検索する。

その後、センターは、それらの症例を NC の包括的レビュー専門家委員会の最も適切と思われる専門家に送付し、疑わしい薬物に関連する反応についての証拠を、臨床経験と薬学の知識に照らして評価してもらう。センターとそのレビューチームが追加的な「シグナル」検出を行い、国立ファーマコビジランスセ

ンターはその作業を補完するが、各センターで評価や意思決定を代行するわけではない。Paroxetine と新生児痙攣との関連性については、すでに 2001 年 12 月にセンターが上述の過程により確認し、NC に通知していた。2003 年 8 月、オーストラリアの Therapeutic Goods Administration (TGA) は、Adverse Drug Reactions Bulletin の中でこの報告に注目した。2004 年、米 FDA と Health Canada の両者は子宮内 SSRI 曝露の可能性について警告を出した。Lancet 誌は 2005 年の最新号で、SSRI 使用に関連して新生児への影響が認められた 102 例(11ヶ国より報告)を対象として、WHO のデータベースに 2003 年までに蓄積されたさらに多くのデータを分析し、その結果からこれらの警告を裏付けた。さらに、シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤の場合(WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5, 2004 を参照)と同様、WHO のデータベースは、特別な注意を要する薬物および副作用を早めに同定する上で有用であった。しかしながら、このことは International Drug Monitoring Programme のなし得ることを協賛国に気付かせようとしているだけではない。むしろ、これは、そのような機関が存在すること、また、それが協賛国からのより積極的な協力を得て、適正に使用されるべきであることを強調する機会なのである。

WHO のデータベースが、副作用報告に関する全世界的な最大の情報源であることは間違いない。また、自発報告が「早期警告システム」の貴重な要素であるという事実にも疑問の余地はない。センターは定期報告を奨励しているが、1ヶ月に1回報告を送ってくるのは10ヶ国に満たない。また、まったく報告を送ってこない国、あるいは長期間何も報告しなかった挙句、多数の報告をひとまとめにして送付してくる国もある。データベースを質的・量的に改善し、真に最新、代表的、かつ世界規模のものとするため、また、早期警告システムが実質的に働くようにするためには、このような姿勢を変えさせなければならない。これが排除可能な損害を予防する一番の方法であり、定期報告はこれに貢献するはずである。

## 文 献

- 1) EJ Sanz et al., Lancet, 365:482-487, 2005.
- 2) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 22, no.4, August 2003.
- 3) Reactions Weekly (Adis International), No.7, 26 June 2004.

注) WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2005 に掲載されている上記以外の記事に関しては医薬品安全性情報を参照ください。

---

## 連絡先

安全情報部第一室

天野 博夫, 山本 美智子