

医薬品安全性情報 Vol.3 No.6(2005/03/24)

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

- ・[Elidel](pimecrolimus)クリームおよび [Protopic](tacrolimus)軟膏に発癌リスクの可能性 [米FDA]..... p.1
- ・Health Canada はアストロキア酸含有製品を使用しないよう消費者に注意喚起 [カナダ Health Canada]..... p.3
- ・アールベータ治療用製品に重金属が高レベルで含有との報告 [カナダ Health Canada]..... p.4
- ・Health Canada は[Crestor](rosuvastatin)のリスクについて患者に勧告 [カナダ Health Canada] p.4
- ・豪政府は補完医薬品の専門家委員会の勧告に対応 [豪 TGA]..... p.6
- ・[Viread](tenofovir disoproxil fumarate, TDF)および[Videx](didanosine, ddI)の併用に関する有効性と安全性上の懸念 [EU EMEA]..... p.6

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 】

該当情報なし

【 米 FDA 】

1. FDA Public Health Advisory

[Elidel](pimecrolimus)cream and [Protopic](tacrolimus)ointment(2005/03/10)

[Elidel](pimecrolimus)クリームおよび [Protopic](tacrolimus)軟膏に発癌リスクの可能性

FDAは、皮膚用薬[Elidel](pimecrolimus)および[Protopic](tacrolimus)の使用による癌のリスクについて医療従事者および患者に通知するため、public health advisoryを発表した。この懸念は、動物試験で得られた情報、少数の患者における症例報告および同薬の作用機序から生じたものである。臨床試験で[Elidel]または[Protopic]の使用が癌と関係があるかどうかを明らかにするには10年以上かかると思われる。今のところ、このリスクは未だ確実なものではなく、FDAは[Elidel]および[Protopic]の使用を表示の通り、他の治療法が奏効しない患者に限定するよう勧告している

FDAは医療従事者、患者および介護者に対し、以下のことを念頭に置くよう勧告している。

- ・[Elidel]および[Protopic]は、他の治療に反応しないか忍容性のない患者において、短期

的かつ間欠的なアトピー性皮膚炎(湿疹)治療の第二選択薬としてのみ使用すること。

- ・2歳未満の小児に[Elidel]および[Protopic]を使用しないこと。乳児および小児の免疫系の発達に対する[Elidel]および[Protopic]の影響は確認されていない。臨床試験では、[Elidel]を投与した2歳未満の乳児および小児は、プラセボクリーム投与群に比して上気道感染の罹患率が高かった。
- ・[Elidel]および[Protopic]の使用は短期間に限定し、継続的に使用しないこと。[Elidel]および[Protopic]の長期安全性は確認されていない。
- ・免疫系が弱いか免疫不全の小児および成人は[Elidel]または[Protopic]を使用しないこと。
- ・患者の症状のコントロールに必要な最低量の[Elidel]または[Protopic]を使用する。動物では、用量が増加すると癌のリスクが増大した。

[Elidel]クリームおよび[Protopic]軟膏は、皮膚に適用する局所用カルシニューリン阻害免疫抑制剤であり、このクラスで承認された唯一の薬剤である。

マウス、ラット、最近の試験ではサルの3種の動物実験で両薬剤の局所または経口投与により癌が発症したことが明らかにされた。以上の試験は、通常患者が使用する場合よりも高用量で実施され、癌のリスクは用量が多く、投与期間が長くなるに従って増大した。

Tacrolimus は、軟膏のほかに錠剤または[Prograf]として知られている注射剤もある。[Prograf]は肝または腎移植拒絶反応の予防薬として承認されている。ヒトでは、癌に対する身体の正常な免疫防御機能を抑制することにより、皮膚癌およびリンパ腫を誘発することが知られている。癌のリスクは[Prograf]の用量が多く、治療経過が長くなるに従って増大する。[Elidel]も[Protopic]も極めて少量ではあるが、皮膚から吸収されることがある。[Elidel]または[Protopic]による治療歴のある小児は、これらの薬剤の血中濃度が高くなる場合がある。

[Protopic]は2000年12月、[Elidel]は2001年12月に承認された。その承認以来、FDAは[Elidel]または[Protopic]による治療を受けた小児および成人におけるリンパ腫および皮膚癌の報告を受けている。報告された癌がこれらの製品と関係があるかどうかは明らかにされていない。

FDA は、以上の知見を再検討するために2005年2月15日に開催されたFDA Pediatric Advisory Committee の勧告を受けて、癌のリスクに関する囲み警告の追加等、[Elidel]および[Protopic]の表示改訂を求める予定である。また、FDAはこれらの薬剤の商業スポンサーと協力してMedication Guide(MedGuide)を作成、実施し、患者、その家族および介護者に対して本情報を提供し、[Elidel]および[Protopic]の適切な使用について指示する予定である。MedGuideは薬剤の処方または再処方時に薬剤師から配布される。

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel_protopic.htm

ピメクロリムス(pimecrolimus, カルシニューリン阻害剤, アトピー性皮膚炎治療剤)

国内: PhaseII 以降(2005/01/26 現在) 海外: 発売済

タクロリムス (tacrolimus, カルシニューリン阻害剤, 免疫抑制・アトピー性皮膚炎治療剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

【カナダ Health Canada】

1. Health Canada reminds consumers not to use products containing aristolochic acid (2005/03/03)

Health Canada はアストロキア酸含有製品を使用しないよう消費者に注意喚起

Health Canada は、消費者にヒトの癌、細胞変異および腎不全を引き起こすおそれのある有毒成分、アストロキア酸 (aristolochic acid) を含有する製品を使用しないよう注意を呼びかけている。

この注意が出されたのは、最近アジアへの旅行者がこの有毒成分含有と報告されている製品をカナダに持ち帰ったためである。このような製品のうち Shenyi Qian Lie Hui Chun Capsule (輸入元, Shun Tat Hong) は、Hong Kong Department of Health によりアストロキア酸を含有するという理由で回収されている。このような製品は、消費者が通信販売で購入している可能性もある。

世界各国でアストロキア酸含有製品の摂取を原因とする腎不全による死亡および損傷が多数報告されているが、カナダでは今のところ報告されていない。

Health Canada は、カナダに帰国する旅行者に少量の薬剤および自然健康製品の輸入を許可し、治療の継続を認めている。しかし、カナダではこのような製品の個人輸入は許可されているものの、販売は承認されていないため、健康に対するリスクを確実に認識することは旅行者の責任としている。表示は国によって異なるため、海外で自然製品をはじめ薬剤を購入する旅行者は、このような製品の成分について特に注意する必要がある。

Health Canada は、Canada Border Services Agency にアストロキア酸を含有する可能性のある製品の輸入を防ぐよう警告を発している。

一部の漢方薬をはじめとする自然健康製品は、翻訳が複雑であることから、表示の記載がさまざまな種類の薬草を正確に識別するのに十分でない場合がある。以下の成分を含む製品は、薬草 *aristolochia* またはその有毒成分であるアストロキア酸を含有する可能性がある。

Akebia, *Aplotaxis*, *Aucklandia*, *Clematis*, *Cocculus*, *Diploclisia*, *Inula*, *Menispermum*, *Stephania*, *Sinomenium*, *Saussurea* または *Vladimiria*。

アストロキア酸を含有することが確認されている漢方薬は *Aristolochia* (ウマノスズクサ, セルペンタリア根), *Asarum* (ワイルドジンジャー, 普通のショウガとは無関係。別名 *Hexastylis*) および *Bragantia* (*Apama* または *Thottea* としても知られている) のみである。

アストロキア酸を含有する可能性のある製品が手元にある場合には、Health Products and Food Branch Inspectorate (1-800-267-9675) に連絡すること。

また、香港で回収された漢方薬に関する詳細は次の URL を参照。

http://hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_43.htm

http://hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2005/2005_08.html

2. Some Ayurvedic medicinal products reported to contain high levels of heavy metals (2005/03/03)

アーユルベータ治療用製品に重金属が高レベルで含有との報告

米国の最近の調査研究で、アーユルベータ治療用製品に高レベルの鉛、水銀および/またはヒ素が含まれている可能性があることがわかった。同製品を使用する者は気をつける必要がある。

2004年12月のJAMA誌¹⁾の報告によれば、ボストン地区で購入できたアーユルベータ治療用製品のうち、14製品に有害なレベルの鉛、水銀および/またはヒ素が検出された。これらの製品は、これまでカナダでは販売許可を得ていないが、うち3製品はカナダ各地でも入手可能であった。

重金属は重要な器官(臓器)に蓄積するため、特別な健康リスクがある。子供は重金属中毒の影響を最も受けやすい。

ヒ素中毒は肝臓、骨髄、心血管系および中枢神経系に影響を及ぼし、悪心、腹痛、嘔吐、筋痙攣、心異常、肝障害、貧血、運動神経機能の低下を引き起こす。鉛中毒は腎臓、肝臓、心臓および中枢神経系に影響を及ぼし、体重減少、不眠、めまい、脳の腫れや麻痺をおこす。水銀中毒は腎臓と中枢神経系に影響を及ぼし、ふるえ、不眠、記憶障害、感覚および運動神経機能の低下、精神機能の低下を引き起こす。Health CanadaはJAMAの研究を検討し、該当製品がカナダで入手可能か調査中である。当該製品の輸入状況をモニターするため、Canada Border Services Agencyへの消費者警告が発出された。

参考文献

1) Saper RB et al, Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. JAMA. 2004 Dec 15;292(23):2868-73.

http://hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2005/2005_09.html

3. Health Canada advises patients about the risks of [Crestor](rosuvastatin) (2005/03/03)

Health Canadaは[Crestor](rosuvastatin)のリスクについて患者に勧告

Health Canadaは、[Crestor](rosuvastatin)の重要な安全性情報についてカナダ国民に助言する。最近の米国の試験では、アジア人患者が同薬により筋関連の有害事象を発現するリスクが高いことが明らかにされた。[Crestor]は“スタチン”系のコレステロール低下剤である。“スタチン”はコレステロール低下剤の種類の一つである。

カナダおよび諸外国において、[Crestor]により横紋筋融解という重篤な事象が報告されている。横紋筋融解が生じると筋肉が崩壊し、筋細胞内容物が血流中に放出される。

横紋筋融解の症状には筋痛、脱力、圧痛、発熱、暗色尿、悪心および嘔吐がある。重症の場合、横紋筋融解により腎不全をきたし、生命が脅かされる。

一部の患者に、“スタチン系”薬剤を使用した場合に横紋筋融解をはじめ、筋関連の障害を発現するリスクを増大させる可能性のある基礎疾患等の個人的要因が見られる。

横紋筋融解のリスクは[Crestor]の最大1日量である40 mg/日で増大する。このため、Health Canadaは横紋筋融解のリスクを増大させる基礎疾患等の要因を持つ患者に40 mgを使用しないよ

う勧告している。このような因子には以下のものがある。

- ・筋障害の個人歴または家族歴
- ・“スタチン系”薬剤使用中の著明な筋痛または筋力低下の既往歴
- ・他のコレステロール低下剤の服用
- ・重篤な肝障害
- ・甲状腺機能の低下
- ・アルコール乱用
- ・アジア民族

フィリピン、中国、日本、韓国、ベトナムまたは南アジア系のアジア人患者は、[Crestor]により横紋筋融解などの筋関連の有害事象を発現するリスクが高い。最近の米国の試験では、アジア系アメリカ人で rosuvastatin の血中濃度が白人対照群よりも 2 倍高いことが明らかにされた。

Health Canada は、[Crestor]を服用しているすべての患者に治療目的を満たす最小用量を使用するよう勧めている。以下の患者には 5 mg の開始用量が推奨される。

- ・アジア人患者
- ・重篤な肝障害を認める患者
- ・筋障害の他の危険因子を持つ可能性のある患者

Health Canada は引き続き腎不全との関連性について [Crestor]の使用を監視し、カナダ国民に最新の情報を提供する。

このほか、Health Canada はこのグループのコレステロール低下剤の安全かつ効果的な使用を促進するため、“スタチン系”薬剤の全製造業者に製品モノグラフの情報を更新するよう求めている。今回の新情報には、“スタチン系”薬剤に対する筋関連の副作用のリスクを増大させる可能性のある医学的病態および他の因子が含まれる。患者には、この新情報により“スタチン系”薬剤の安全な使用についてさらに情報が提供される。“スタチン系”薬剤に対する筋関連の副作用のリスクを増大させる可能性のある医学的病態等の要因には以下のものがある。

- ・筋障害の個人歴または家族歴
- ・他の“スタチン”による筋障害の既往歴
- ・他の高コレステロール治療薬の使用
- ・甲状腺機能の低下
- ・アルコール乱用
- ・過度の運動
- ・年齢 70 歳以上
- ・腎障害
- ・肝障害
- ・肝脂肪沈着を伴う糖尿病
- ・外科手術または損傷
- ・衰弱状態

[Crestor]の処方について不明な点があれば、主治医に連絡すること。

[Crestor]の製造元である AstraZeneca 社は Health Canada と共同で、この情報について論じた書面を今後 2 週間以内にカナダ国内の医療従事者に配付する予定である。[Crestor]の製品モノグラフは更新され、この新しい安全性情報が記載されている。

http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2005/2005_10.html

ロスバスタチン (rosuvastatin, HMG-CoA 還元酵素阻害剤)

国内: 薬価収載 (2005/03/18) 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

1. Australian Government response to the recommendations of the Expert Committee on Complementary Medicines in the Health System

豪政府は補完医薬品の専門家委員会の勧告に対応 (2005/03/09)

Expert Committee on Complementary Medicines in the Health System (保健制度における補完医療に関する専門家委員会) が実施した高レベルのレビューにおいて、オーストラリアの規制当局である Therapeutic Goods Administration に求められる要件として補完医療に用いられるすべての成分に対して、法的強制力のある適切な基準を設けること、補完医療のスポンサーに保有義務のある治療上の効能を実証するエビデンスを一層厳密に評価すること、の 2 点を指摘した。また、同専門家委員会は、各関係政府機関が補完医療従事者の規則を見直すこと、消費者および医療従事者が補完医療について確かな情報にアクセスし、このような情報を利用して詳細な情報に基づいて決定できるようなスキルを持てるようオーストラリア政府が積極的な役割を担うことを提言した。

オーストラリア政府は、同専門家委員会の提言について広く意見を募った。政府機関、学術研究機関、業界、消費者および医療従事者をはじめ、オーストラリアおよびニュージーランドの個人や各組織から 90 件の意見が寄せられた。

同専門家委員会の提言に対する今回の対応により、以前にも増してオーストラリア政府は公衆衛生および安全性に最大の関心を払うことにより、オーストラリア国民は質の高い補完医薬品を利用でき、この製品の使用に信頼性を持つことができる。

<http://www.tga.health.gov.au/cm/cmresponse.htm>

【 EU EMEA 】

1. EMEA Public Statement (2005/03/03)

Efficacy and safety concerns regarding the co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF, [Viread]) and didanosine (ddI, [Videx])

[Viread] (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) および [Videx] (didanosine, ddI) の併用に関する有効性と安全性上の懸念

EMEA と CHMP は、tenofovir disoproxil fumarate (TDF) と didanosine (ddI) 併用時のウイルス学的失敗および耐性の出現に関する新たな報告に注目した。これらは、TDF, ddI を非核酸系逆転

写酵素阻害剤と併用した数件の臨床試験において、ベースラインのウイルス量が高く、CD4 陽性細胞数の少ない治療未経験の HIV 感染患者に観察された。

以前にも、ヌクレオシド/ヌクレオチド性逆転写酵素阻害剤との 3 剤併用療法における両者の組み合わせに関して類似の報告があり、2003 年 10 月 22 日付け EMEA からの勧告の対象になっている (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/509403en.pdf>)。薬剤の無反応性を引き起こす相互作用の特性については未だに何もわかっていない。CHMP としては、同様の知見が抗レトロウイルス剤経験者かつまたはプロテアーゼ阻害剤との併用等、他の状況においても認められる可能性を排除できない。

両者の併用に関しては、TDF との薬物動態学的相互作用に起因する ddI の全身性過量曝露 (40 ~ 60%) に基づく安全性上の懸念が既にある。このような過量曝露が肝炎、乳酸アシドーシス等、ddI に関連する有害事象のリスクを上昇させている可能性がある。新たな臨床データに基づき、EMEA は以下の情報を指摘する。

- ・TDF と ddI の併用は、いかなる抗レトロウイルス併用療法においても、特にウイルス量が高く CD4 細胞数の少ない患者においては推奨できない。
- ・TDF と ddI の併用に関連して、まれではあるが、死に至る場合もある、肝炎や乳酸アシドーシスの症例報告がある。
- ・両者の併用がどうしても必要な場合には、有効性と ddI に関連する有害事象の綿密なモニターが必要である。

[Viread] (TDF) の製品情報は、以上の情報を反映したものに改訂された。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/6233105en.pdf>

テノホビル (tenofovir (TDF), 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI), ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

ジダノシン (didanosine (ddI), 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI), ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室

天野 博夫, 山本 美智子