

医薬品安全性情報 Vol.4 No.21 (2006/10/19)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>

各国規制機関情報

- Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]:適応の制限および腎機能障害のリスク [英 MHRA]2
- Lamotrigine[‘Lamictal’]:口唇・口蓋裂との関連の可能性 [米 FDA]3
- Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]:腎障害, うっ血性心不全, 卒中発作のリスク上昇の可能性 [米 FDA]5
- Warfarin[‘Coumadin’]:重大な出血のリスク増加 [米 FDA]6
- Isotretinoin:男性および妊娠の可能性のない女性に対するロックアウト期間の変更 [米 FDA].8
- Imatinib:重大な左室駆出率低下およびうっ血性心不全 [カナダ Health Canada]10
- Telithromycin:肝事象, 重症筋無力症の悪化および失神 [カナダ Health Canada]11
- EMEA が非選択的 NSAID に関するレビューを更新 [EU EMEA]13
- Ketoprofen, ketorolac および piroxicam に関する Q&A [EU EMEA]15

注 1) [‘○○○’]○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

各国規制機関情報(2006/10/11 現在)

Vol.4(2006) No.21(10/19)R01

【 英 MHRA 】

• Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]:適応の制限および腎機能障害のリスク

[‘Trasylol’](aprotinin injection): New prescribing advice: Restricted indications and risk of renal dysfunction

Safety information on medicines for healthcare professionals sent September 2006

Dear Healthcare Professional

通知日:2006/09/21

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dID=24202&noSaveAs=0&Rendition=WEB

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2024903&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日:2006/10/02)

医療従事者向け

Bayer HealthCare 社は, aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]に関する新規の処方情報について通知した。概要は以下の通りである。

- [‘Trasylol’]は現在, 冠動脈バイパス術(CABG)の過程で心肺バイパスを行い, 出血や輸血のリスクが増大している患者における, 出血量や輸血量の減少のための予防的投与にのみ適応がある。
- 腎機能障害の既往患者は特に, aprotinin による腎機能障害を発生する可能性がある。
- 臨床試験において, 術後の腎機能障害の症例の大部分は重篤ではなく, 回復可能であったが, まれに乏尿, 急性腎不全や腎尿管細管壊死が報告された(1/100 未満)。
- 特に腎機能障害のリスク(例:腎毒性のある薬剤を服用中)がわかっている患者に対しては, aprotinin の投与前にリスクとベネフィットのバランスを注意深く検討すべきである。

◇背景

Bayer 社と欧州の各規制機関による検討が終了し, 新規の勧告が出された。[‘Trasylol’]に関する 2 件の論文が発表されたため, 今年初めに検討が開始された。当該報告は, Mangano らによる “The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery”¹⁾および Karkouti らによる “A propensity score case-control of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery”²⁾であった。欧州の各規制機関は, Bayer 社や有害事象報告および文献報告等について検討を行った。

文 献

- 1) Mangano DT et al. N Engl J Med, 2006; 354: 353-65
- 2) Karkouti K et al. Transfusion, 2006; 46 (3): 327-338

参考情報

◇関連情報

- ・医薬品安全性情報 Vol.4 No.04 (2006/02/23)
[‘Trasylol’] (aprotinin 注射剤): 腎毒性と虚血性事象 [米 FDA]
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/4060223.pdf>
- ・医薬品安全性情報 Vol.4 No.05 (2006/03/09)
Aprotinin 注射剤 [‘Trasylol’]: 腎障害および虚血性の心血管, 脳血管系事象 [カナダ Health Canada]
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/5060309.pdf>

©Aprotinin [アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 止血剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.21 (10/19) R02

【 米 FDA 】

- Lamotrigine [‘Lamictal’]: 口唇・口蓋裂との関連の可能性

Information for Healthcare Professionals Lamotrigine [‘Lamictal’]

FDA CDER

通知日: 2006/09/28

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/lamotrigineHCP.htm>

NAAED (North American Antiepileptic Drug) の妊娠登録システム (Pregnancy Registry) の予備的データにより, 妊娠第 1 三半期での lamotrigine 単独投与と口唇・口蓋裂との関連の可能性が示唆された。口唇・口蓋裂の報告はわずかで, その他の先天異常を含む症候群性ではなかった。同規模の他の妊娠登録では, 口唇・口蓋裂は観察されなかった。口唇・口蓋裂と本剤の関連の可能性についての妥当性は確立されておらず, NAAED の妊娠登録システム, その他の継続中の妊娠登録システムや他の研究によるさらなるデータの集積が待たれる。したがって, 今回の予備的報告の臨床的意義は明らかではない。

この情報は, 本剤に関する FDA の予備的解析を反映している。FDA は本情報について検討中であり, 最終結論に達していない。FDA は, 新たな情報や分析が入手次第, 更新する予定である。

◇考慮すべき事項

- ・ 妊婦や胎児は、未治療のてんかんや双極性障害により重大な健康リスクに直面する可能性があるが、一方で、lamotrigine 投与による別のリスクも考えられる。
- ・ Lamotrigine と口唇・口蓋裂の関連は現在確認されておらず、臨床的意義は不明である。妊娠登録システムやその他の調査におけるさらに詳しいデータの集積を必要とする。
- ・ NAAED の妊娠登録システムにより、過去に大奇形と抗てんかん薬の phenobarbital および valproate との関連が確立されている。
- ・ その他の新しい抗てんかん薬を投与した妊婦の登録数が少ないため、新しい抗てんかん薬間でのリスクの比較は難しい。

◇データ概要

NAAED の妊娠登録システムによる研究では、妊娠第 1 三半期に lamotrigine 単剤に曝露された胎児での孤発型、非症候群性の口唇・口蓋裂の高率の発生が報告された。

- ・ NAAED の妊娠登録システムで、lamotrigine を単独投与された 564 人の妊婦において、5 件の口唇・口蓋裂(2 件は孤発型の口唇裂, 3 件は孤発型の口蓋裂)の症例が発生した(全体の発生率は 8.9/1,000)。
- ・ 米国, オーストラリアおよび欧州のその他の研究では、lamotrigine を服用しておらずてんかんに罹患していない母親から生まれた胎児での非症候群性の口唇・口蓋裂の発生率は、0.50 ~ 2.16/1,000 である。

文 献

- 1) Holmes LB, Wyszynski, DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2006;76(5) 318.

参考情報

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.4 No.17 (2006/08/24)

Lamotrigine [‘Lamictal’]: 非症候群性口唇・口蓋裂のリスク上昇との関連 [Health Canada]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/17060824.pdf>

©Lamotrigine [ラモトリギン, 抗てんかん剤, 興奮性神経伝達の抑制, 電位依存性の Na チャネル阻害] 国内: 申請中 (2006/07/03 現在) 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.21(10/19) R03

【 米 FDA 】

- **Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]:腎障害, うっ血性心不全, 卒中発作のリスク上昇の可能性**
Aprotinin Injection (marketed as [‘Trasylol’])

FDA Public Health Advisory

通知日:2006/09/29

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/aprotinin20060929.htm>

2006年1月より, FDA は aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]の安全性検討を行っており, 2件の調査研究の結果が公表され, その検討が開始された。1件は, 他の止血剤を投与した患者と比較して, [‘Trasylol’]投与患者で腎不全, 心臓発作や卒中発作が増加した報告で, もう1件は, 他の薬剤と比較し腎機能不全が増加した報告であった。2006年9月21日, FDA は[‘Trasylol’]の安全性および総体的なリスク/ベネフィットプロフィールを検討するため, 心血管用薬および腎臓用薬諮問委員会 (Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee)の公開会議を行った。この会議で同委員会は, 発表された2件の観察研究, Bayer(グループ)による国際的な安全性検討, およびFDAによる市販後のデータベースの検討の結果について討論した。

2006年9月27日, Bayer Pharmaceuticals社は, [‘Trasylol’]について安全性の追加研究を行ったとFDAに報告した。病院のデータベースを用いた新規の観察研究による予備的な知見では, [‘Trasylol’]の使用が死亡, 重篤な腎障害, うっ血性心不全や卒中発作のリスクを増加するおそれがあると報告されたが, [‘Trasylol’]の安全性に関する諮問委員会が開かれた2006年9月21日時点では, FDAはこれらの新規のデータを把握していなかった。FDAは, これらの新規のデータおよび適切な薬剤使用と事象との関連性について, 評価を継続中である。

FDAのこの新規の安全性研究についての評価を行っている期間は, 医療従事者に以下の事項を勧告する。

- [‘Trasylol’]を使用する医師は, 特に患者の腎, 心臓や脳での毒性の発現を注意深くモニターすべきである。有害事象が観察された場合は, 電話, ファックスやインターネットなどを通じて, 製造業者のBayer Pharmaceuticals社またはFDAのMedWatchプログラムへ速やかに報告すること。
- 医師は[‘Trasylol’]の使用を, 患者の失血の減少の臨床的ベネフィットが治療管理に不可欠であり, またリスクを上回る場合に検討すべきである。

これらの勧告は, 2006年2月8日のFDAのPublic Health Advisoryや, 公表された上記の研究に基づいた医療従事者および患者向けの情報シートと同様の内容である。

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/aprotinin/default.htm>を参照のこと〔医薬品安全性情報 Vol.4 No.04 (2006/02/23)〕。

公表された2件の研究およびBayer(グループ)が最近提出した研究では, さまざまな治療に対して患者を無作為に割り付けておらず, むしろ医師が標準的な診療の一環として治療を選択して

いた。したがってこれらの安全性研究において, [‘Trasylol’]を投与された患者は, 薬剤を投与されなかった患者や出血減少を目的とする他の薬剤を投与された患者と比較して, 初めから重篤な合併症の危険が高かった可能性がある。そのため, [‘Trasylol’]の投与により重篤な腎合併症や心合併症の危険が増大したかどうか, 上記の研究の評価には慎重な検討が必要である。

Bayer(グループ)の新規の研究は, 開発業務受託機関(CRO)が行っており, 冠動脈バイパス術(CABG)を受けた患者の67,000件について, 病院の既存データを用いて調査した。30,000人の患者が[‘Trasylol’]を投与されており, 37,000人の患者はその他の薬剤を投与されていた。疫学的, 統計的手法等を用いて解析した結果, [‘Trasylol’]を投与された患者で死亡, 腎不全, うっ血性心不全や卒中発作のリスクが増大したことが報告された。

参考情報

◇関連情報

- ・医薬品安全性情報 Vol.4 No.04 (2006/02/23)

[‘Trasylol’] (aprotinin 注射剤): 腎毒性と虚血性事象 [米 FDA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/4060223.pdf>

- ・医薬品安全性情報 Vol.4 No.05 (2006/03/09)

Aprotinin 注射剤 [‘Trasylol’]: 腎障害および虚血性の心血管, 脳血管系事象 [カナダ Health Canada]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/5060309.pdf>

◎Aprotinin [アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 止血剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.21 (10/19) R04

【 米 FDA 】

- Warfarin [‘Coumadin’]: 重大な出血のリスク増加

Warfarin [‘Coumadin’]

FDA MedWatch

通知日: 2006/10/06

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/coumadin_PI_april2006.pdf

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#drugs>

FDA および Bristol-Myers Squibb 社は warfarin [‘Coumadin’] による非致命的な脳出血または外科的処置を必要とする出血等の重大な出血リスクの増加についてのラベリング改訂を医師および薬剤師に通知した。あわせて患者用 Medication Guide の改訂も行われた。

改訂されたラベリングの主な項目ならびに記載事項は以下の通りである。

警告: 出血リスク

Warfarin sodium は重大または致命的な出血を引き起こしうる。出血が比較的起きやすいのは、投与開始期および高用量投与 (INR 高値を招く) 時である。出血のリスク因子として、抗凝固療法の強度 (INR > 4.0), 65 歳以上, INR の変動が大きいこと, 胃腸出血の既往, 高血圧, 脳血管疾患, 重篤な心疾患, 貧血, 悪性腫瘍, 外傷, 腎機能不全, 併用薬があること (“使用上の注意” 参照), 長期にわたる warfarin 療法が挙げられる。すべての投与患者において, INR の定期的なモニタリングを行う必要がある。出血リスクの高い患者では, より頻繁な INR モニタリング, INR 目標値を達成するための注意深い用量調節, より短期間の治療を行うことで, ベネフィットが得られるものと思われる。患者には, 出血リスクを最小限とするための予防法を指導し, 出血の徴候および症状があれば直ちに医師に報告するよう指示すべきである (“使用上の注意: 患者向け情報” 参照)。

◇心筋梗塞

WARIS II (The Warfarin, Aspirin, Re-Infarction Study) は, 急性心筋梗塞の入院患者 3630 例を対象としたオープンラベル無作為化試験であった。これらの患者は退院前に, INR 2.8~4.2 を目標とした warfarin 単剤投与, aspirin 160 mg/日の投与, または INR 2.0~2.5 を目標とした warfarin および aspirin 75 mg/日の併用投与を受けた。Warfarin 投与を受けた 2 群では, aspirin 単剤投与群に比べ, 重大な出血エピソードが約 4 倍多く認められた。Aspirin および warfarin 併用患者における重大な出血エピソードの頻度が, warfarin 単剤投与患者より高くなることはなかったが, 軽度の出血エピソードの発現率は併用投与群で高かった。主要エンドポイントとして, 死亡, 非致死性的な梗塞の再発, または血栓塞栓性卒中を複合的に評価した。平均観察期間は約 4 年であった。WARIS II の結果を表 1 に示す。

表1: WARIS II – 投与群別の各事象の分布*

事 象	Aspirin (N=1,206)	Warfarin (N=1,216)	Aspirin + warfarin (N=1,208)	率比 (Rate Ratio) (95% CI)	p 値
	事象数				
梗塞の再発	117	90	69	0.56 (0.41-0.78) ^a 0.74 (0.55-0.98) ^b	<0.001 0.03
血栓塞栓性卒中	32	17	17	0.52 (0.28-0.98) ^a 0.52 (0.28-0.97) ^b	0.03 0.03
重大な出血 ^c	8	33	28	3.35^a (ND) 4.00^b (ND)	ND ND
軽度の出血 ^d	39	103	133	3.21^a (ND) 2.55^b (ND)	ND ND
死亡	92	96	95		0.82

*: CI は信頼区間を示す。a: この率比は, aspirin + warfarin 併用を aspirin に比較した場合。b: この率比は, warfarin を aspirin に比較した場合。c: 重大な出血エピソードは, 非致命的な脳出血または外科的処置を必要とする出血と定義した。d: 軽度の出血エピソードは, 輸血を伴う外科的処置を必要としない脳以外の出血と定義した。ND=未評価 (not determined)。

◎Warfarin〔ワルファリン, クマリン系抗凝固剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.21(10/19)R05

【 米 FDA 】

● **Isotretinoin**: 男性および妊娠の可能性のない女性に対するロックアウト期間の変更

Isotretinoin – [‘Accutane’] and generic isotretinoin: Effective Immediately: Elimination of the 23 day lock-out period for Males and Females of Non Childbearing Potential

FDA MedWatch

通知日: 2006/10/06

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/accutane_ipledge.pdf

FDA および iPLEDGE プログラムは、医療従事者や患者に対し、同プログラムの改定を通知した。iPLEDGE プログラムは、胎児への isotretinoin 曝露のリスク低減を管理するプログラムで、これまで投与資格付与後 7 日以内に処方せん薬を受け取らない場合、その後 23 日間は投与資格の認定を受けることができなかった。しかし、この改訂により、男性および妊娠の可能性のない女性に対する 23 日間のロックアウト期間についての項目が削除される。今回の改定は、妊娠の可能性のある女性患者は対象とならない。

◇今回の変更は処方過程にどのような影響を与えるのか？

Isotretinoin の処方プロセスおよび投与資格基準は、依然としてすべての患者で同じである。23 日間のロックアウト期間の変更により、患者(男性および妊娠の可能性のない女性)は 7 日間のウインドウ期間後も新規の処方を得ることができるようになる。しかし患者および処方医は双方とも、iPLEDGE プログラムにおける患者カウンセリングにより、すべての投与資格基準を患者が満たしていることを確認するため、投与資格プロセスを再度行わなくてはならない。

投与資格確認プロセスは、7 日間のウインドウ期間の終了後すぐに開始することができる。

◇その他の情報

・ウェブサイト

www.ipledgeprogram.com の FAQs で、その他の情報が閲覧可能。FAQs のページで“薬局または処方医”の項目を選択し、“男性および妊娠の可能性のない女性に対する 23 日間のロックアウト期間の削除についての説明”と題された項目を選択する。

以下の機関が、男性および妊娠の可能性のない女性に対する 23 日間のロックアウト期間の削除に関する情報を掲載している。

The American Academy of Dermatology Association (AADA)

http://www.aad.org/professionals/AdvocacyGovRelSkin/iso_information.htm

Food and Drug Administration (FDA)

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/accutane/iPLEDGEupdate200609.htm>

National Association of Chain Drug Stores (NACDS)

www.nacds.org/pharmacypractice

Children's Oncology Group (COG)

<http://childrensoncologygroup.org>

New Approaches to Neuroblastoma Therapy (NANT)

<http://www.nant.org/13cis.shtml>

iPLEDGE プログラムに変更を生じた際は、継続して通知する。

◇安全性の注意

妊婦または妊娠する可能性のある女性は、isotretinoin を使用してはならない。Isotretinoin 服用中に妊娠した場合、それが少量、短期間であっても、重篤な先天異常の結果を招くリスクが非常に高くなる。妊娠中に曝露された胎児はすべて、影響を受ける可能性がある。このような毒性のため、isotretinoin は特別に制限された流通プログラム iPLEDGE の下でのみ販売が許可される。Isotretinoin は、iPLEDGE に登録し許可を与えられた薬局でのみ調剤できる。登録し許可された薬局は、iPLEDGE に登録した卸売業者からのみ isotretinoin を購入できる。

Isotretinoin 投与患者は、抑うつやその他の重篤な精神的健康障害を発症することが知られている。自傷行為や自殺念慮を起こした患者もいた。Isotretinoin 投与患者は、攻撃的または暴力的であるという報告もある。このような問題や行動が isotretinoin によって引き起こされたのかわかっていない。

Isotretinoin は、脳圧亢進により生じる疾患である偽性脳腫瘍に関連しており、これは tetracycline を併用している患者でより高頻度に生じる可能性がある。患者は、脾臓、肝臓、胃、骨、筋肉、聴覚、視覚、脂肪、アレルギー反応、血糖や赤血球および白血球な等その他の重篤な副作用に注意すべきである。最も一般的で、それほど重篤ではない有害事象には、皮膚乾燥、口唇のひび割れ、眼乾燥、鼻出血を生じる可能性がある鼻乾燥などがある。このような有害事象について患者に知らせるべきであり、医師は isotretinoin の投与中は定期的にモニターすべきである。

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.16 (2005/08/25)

Isotretinoinーリスク管理制度の強化に関する公衆衛生勧告〔米 FDA〕

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/16050825.pdf>

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.05 (2006/03/09)

Isotretinoin: 先天性異常防止に向け iPLEDGE プログラム実施〔米 FDA〕

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/5060309.pdf>

◎Isotretinoin〔レチノイド (retinoid), 難治性にきび治療薬〕海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.21 (10/19) R06

【カナダ Health Canada】

● **Imatinib: 重大な左室駆出率低下およびうつ血性心不全**

Recent safety information regarding reports of significant Left Ventricular Ejection Fraction reduction and Congestive Heart Failure with [‘Gleevec’] (imatinib mesylate)

For Health Care Professionals

通知日: 2006/10/02

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/gleevec_2_hpc-cps_e.html

Novartis 社は、Health Canada との協議を受け、[‘Gleevec’]による重大な左室駆出率低下およびうつ血性心不全の報告に関する最新の安全性情報について通知した。

Imatinib mesylate [‘Gleevec’]は、フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病 (CML) の成人患者の治療薬、また、切除不能および/または転移性の悪性消化管間質腫瘍 (GIST) の成人患者の治療薬として適応がある。

最近 Nature Medicine に発表された論文では¹⁾、imatinib 投与患者 10 例における重大な左室駆出率低下およびうつ血性心不全の発現が報告されている。これらの患者の一部には、高血圧や糖尿病、また冠動脈疾患等の既往があり、imatinib 以外にも薬物を使用していた。その後、これらの患者はうつ血性心不全の診断を受けた。

同論文は、マウスの心臓細胞に対する imatinib mesylate の作用を検討した動物実験についても報告し、心機能障害の発現には、心筋細胞のストレス応答が引き金となり、細胞死を誘導する ABL キナーゼ阻害が関与するという仮説を立てている。

この他にも、[‘Gleevec’]の発癌性に関する前臨床試験で最近得られたデータでは、ラットにおける心筋症の偶発的所見が認められている。

Nature Medicine への論文発表を受け、Novartis 社は、臨床試験および自発報告から入手可能なすべてのデータについて詳細な評価を行った。[‘Gleevec’]の現行の処方情報では、報告された心臓イベントの頻度は 1%未満であるが、CHF および左室機能不全が時折報告されている。

さらに詳細な情報が得られるまでの勧告事項

- 既知の心疾患または心不全のリスク因子を有するすべての[‘Gleevec’]使用患者を慎重にモニタリングすること。
- うっ血性心不全を示唆する症状または徴候(浮腫, 呼吸困難, 胸水, または心嚢液貯留)を認めるすべての[‘Gleevec’]使用患者に対し, 適時かつ徹底した評価および治療を行うこと。
- 既知の基礎疾患として心疾患を有する患者または高齢患者では, [‘Gleevec’]療法の開始前に, 左室駆出率のベースライン評価を行うこと。

Novartis 社は, 今後も[‘Gleevec’]の前臨床および臨床データ, ならびに市販後安全性データベースの検討を続ける予定である。心不全等の心臓の有害事象の報告については, 現行の[‘Gleevec’]処方情報に記載されている。Novartis 社は Health Canada と協力し, 情報を入手次第, 新規の安全性情報を公式のカナダ製品モノグラフを更新する予定である。

文 献

- 1) Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R et al. Nature Medicine; 2006 Aug;12(8):908-16.

◎Imatinib [チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬, 慢性骨髄性白血病治療薬(CML), 消化管間質腫瘍治療薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.21(10/19)R07

【カナダ Health Canada】

• **Telithromycin: 肝事象, 重症筋無力症の悪化および失神**

Updated safety information on Ketek (telithromycin) and hepatic events, aggravation of myasthenia gravis and syncope

For Health Care Professional

通知日:2006/09/29

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/ketek_hpc-cps_e.html

医療従事者向け

Sanofi-aventis Canada 社は Health Canada との協議を受けて, telithromycin[‘Ketek’]に関する重要な安全性情報の更新について通知した。公表された症例報告*および市販後の有害事象報告の情報に基づいて, カナダの製品モノグラフを改訂し, [‘Ketek’]を服用する患者での重篤な, 時として致命的な肝毒性の情報を追加した。また, 失神(意識消失)に関する情報および重症筋無

力症患者での[‘Ketek’]使用に関する情報も更新された。

- [‘Ketek’]投与中もしくは投与直後に、肝移植や死亡に至る急性肝不全(劇症肝炎または肝壊死等)が観察された。
- [‘Ketek’]服用患者で重症筋無力症が悪化し、死亡または突発的な生命を脅かす急性呼吸器不全を生じた。
- [‘Ketek’]服用患者で、多くは迷走神経刺激に関連する失神が報告された。

Telithromycin の臨床試験では、肝酵素の検査値の変化が多く観察されている。また肝炎や肝細胞障害がまれに観察された。

肝機能異常の多くの市販後症例は[‘Ketek’]の投与中止後に回復した。しかし、壊死、肝不全や死亡等に至った重篤な肝毒性の症例もあり、この中には、数回の[‘Ketek’]投与後に肝障害を発症し、急速に進行した例もある。重篤な肝細胞障害のメカニズムはわかっていない。すべての症例ではないが、重篤な基礎疾患や併用薬に関連する重篤な反応もあった。

これらの安全性情報を考慮し、製品モノグラフを改訂し以下の推奨を追加した。

- [‘Ketek’]は、本剤の使用に関連する肝炎かつ/または黄疸の既往のある患者に禁忌である。
- [‘Ketek’]は、telithromycin やマクロライド系抗生物質に対し過敏症のある患者には禁忌である。
- 医師や患者は、疲労、倦怠感、食欲不振、嘔気、黄疸、ビリルビン尿、無胆汁便、肝圧痛、肝腫大やそう痒症など肝炎の症状に注意すること。
- 肝炎の症状のある患者には、[‘Ketek’]の服用を中止し、肝機能検査等の診断を速やかに受けること。臨床的な肝炎、つまり肝細胞障害の全身的症状を伴うトランスアミナーゼの上昇が生じた場合、それ以降は[‘Ketek’]を投与すべきではない。

製品モノグラフはまた、重症筋無力症に関しておよび失神(多くは迷走神経刺激に関連する)に関しても改訂した。[‘Ketek’]を処方する際は、これらの副作用と下記の勧告を考慮すること。

- 代替となる治療法が有効な場合、重症筋無力症の患者に対して[‘Ketek’]は推奨されない。使用の際は患者を綿密にモニターし、症状が悪化した場合は[‘Ketek’]の服用を中止し、速やかに医師の診察を受けること。
- 失神の可能性があるので、運転、機械の操作や危険な作業に従事する場合は注意すること。

* :Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review, K.D. Clay et al. (2006) Ann Intern Med 144:415-20

参考情報

◇Telithromycin の重篤な肝障害に関する関連情報

・米 FDA 公衆衛生勧告 (2006/01/20) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.03 (2006/02/09)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/3060209.pdf>

・カナダ Health Canada (2006/02/07) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.04 (2006/02/23)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/4060223.pdf>

◇Telithromycin の失神に関する関連情報

・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2005 (2005/05/04) : 医薬品安全性情報 Vol.3 No.10 (2005/05/26)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/10050526.pdf>

◇Telithromycin の重症筋無力症に関する関連情報

・EMA Publish Statement (2003/04/23) : 医薬品安全性情報 Vol.1 No.6 (2003/05/15)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/6030515.pdf>

◎Telithromycin [テリスロマイシン, ケトライド系抗菌剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.21(10/19) R08

【 EU EMEA 】

・ EMEA が非選択的 NSAID に関するレビューを更新

European Medicines Agency update on review of non-selective NSAIDs

Press release

通知日: 2006/09/26

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/37869506en.pdf>

EMEA は、2005 年 10 月の非選択的 NSAID の心血管系の安全性に関する検討から 1 年が経過しており、同事項を再検討する予定である。

臨床研究や疫学研究による非選択的 NSAID の心血管系の安全性に関する、新たなデータや解析では、特に長期投与の場合に、非選択的 NSAID の一部について血栓(心臓発作や卒中発作等)のリスク増加が示されている。

CHMP は、入手可能な臨床研究や疫学研究から非選択的 NSAID の心血管系の安全性に関してすでに検討を開始しており、2006 年 10 月 16~19 日の次の会議に、科学的な意見を提出する予定である。

2005年10月以降、3剤(ketoprofen, ketorolac と piroxicam)の非選択的NSAIDが詳細に調査されており、これら3剤に対しさらに注意深い使用が推奨されている。他の非選択的NSAIDに比較してpiroxicamは消化管の安全性プロファイルが劣り、皮膚反応のリスクが高い可能性があることを、CHMPは懸念している。EC(European Commission)の要請により、CHMPはpiroxicamの全体的なベネフィット/リスクプロファイルの正式な検討を開始した。Ketoprofen と ketorolac に関してCHMPは、承認された使用では依然としてベネフィットがリスクを上回ると結論付けている。

注)

1. 2005年10月のNSAIDのレビューに関するプレスリリース

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/29896405en.pdf>

2. 非選択的NSAIDのレビューに関するQ&A

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/37664106en.pdf>

3. Ketoprofen, ketorolac および piroxicam に関して、使用上の注意や警告について追加されたQ&A

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/37756706en.pdf>

4. このプレスリリースやその他の EMEA に関する情報

<http://www.emea.europa.eu>

参考情報

◇関連情報

欧州委員会の要請により2005年10月10～13日に開催されたCHMPの会合において、非選択的NSAID*の安全性の検討が行われ、データに基づき非選択的NSAIDの心血管、消化管および重篤な皮膚反応に関しては新たな安全性上の懸念はないとの結論が出された。

一方で、CHMPは承認済みNSAIDそれぞれの、患者および医療従事者向け情報がEU加盟各国で異なっている点を指摘し、これに対する措置として委員会では、心血管および消化管における安全性と重篤な皮膚反応に関して、すべての非選択的NSAIDの製品情報に盛り込むべき主な内容が定められた。

*:対象となった非選択的NSAID

diclofenac, etodolac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide, piroxicam

参 考

- 1)非選択的NSAIDに関する最新情報(EMEA, 通知日:2005/10/17), 医薬品安全性情報 Vol.3 No.21(2005/11/04) <http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/21051104.pdf>

Vol.4(2006) No.21(10/19) R09

【 EU EMEA 】

• Ketoprofen, ketorolac および piroxicam に関する Q&A

Questions and Answers on ketoprofen, ketorolac and piroxicam

通知日:2006/09/26

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/37756706en.pdf>

医薬品の継続的なモニタリングの一環として、EMEAは3剤の非選択的非ステロイド性抗炎症薬(NSAID):ketoprofen, ketorolac および piroxicam についてさらなる調査を行ってきた。現時点では医師および患者は、症状の管理のための最低有効用量を最短期間使用することを念頭において、従来通りの治療を継続するよう通知する。

◇Ketoprofen, ketorolac および piroxicam とは？

Ketoprofen や piroxicam は、関節炎やその他の疼痛疾患のような炎症性の疾患の治療において広く使用されている非選択的 NSAID である。Ketorolac もまた、術後など短期の疼痛緩和に対してよく使用される非選択的 NSAID である。

◇これらの3剤のベネフィット/リスクの検討のアウトカムは？

CHMP は、これらの薬剤それぞれについて全体的なベネフィットとリスクのバランスを検討した結果、3剤すべてに対し、心血管系の安全性、消化管系の安全性や皮膚反応に対する警告をより強化すべきであると結論した。

- Ketoprofen のベネフィットは、一日最大 200mg の用量の使用まではリスクを上回る。
- Ketorolac のベネフィットは、承認されている短期間での使用においてはリスクを上回る。
- Piroxicam は他の非選択的 NSAID と比較して、消化管の安全性プロフィールが劣り、皮膚反応のリスクが高い可能性があるため、正式な評価手続きを開始すべきである。

◇次の段階は？

EC(European Commission)はCHMPに対し、piroxicam のベネフィット/リスクプロフィール評価の検討を要請した。この検討は‘第31条項による付託(Article 31 referral)’の下に実施され、すべてのEU加盟国において効力をもつ結論となる。

この付託のアウトカムがはっきりするまで、心血管系の安全性および消化管系の安全性や皮膚反応を観察すべきという上記の警告を勧告する。

◇患者および処方医に対する現在の通知は？

- 患者および処方医は現行の推奨に従って、ketoprofen, ketorolac や piroxicam を含む医薬

品の使用を継続すべきである。

- 医師および患者は常に、症状の管理のための最低有効用量を最短期間使用すべきである。
- 医師は、製品情報に記載されている医薬品の全体的な安全性プロフィールやそれぞれの患者のリスク因子に基づいて、NSAID の処方を継続すべきである。
- 懸念や質問のある患者は、医師や薬剤師に相談すべきである。

◎Ketoprofen〔ケトプロフェン, NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

◎Ketorolac〔ケトロラック, NSAID〕国内:(点眼薬)申請後中止(1999/09/24, 2006/10/18 現在)
海外:発売済

◎Piroxicam〔ピロキシカム, NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:竹村 玲子, 山本 美智子