

医薬品安全性情報 Vol.4 No.23 (2006/11/16)

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

- 抗精神病薬に関する製品情報の更新:心毒性および脳血管発作のリスク[英 MHRA]2
- ドパミン作動薬:病的賭博とリビドー亢進(性欲過剰)がクラス効果である可能性[英 MHRA]5
- Venlafaxine:過量投与についてのラベリング改訂[米 FDA]7
- 患者用情報 Medication Guide について[米 FDA]9
- 心移植後 12 週時に, mycophenolate mofetil[‘CellCept’]の併用薬をカルシニューリン阻害剤から sirolimus へ切り替えた心移植患者における急性拒絶反応の増加[カナダ Health Canada] .11
- Bevacizumab[‘Avastin’]:高血圧性脳症および可逆性後白質脳症症候群(RPLS)との関連[カナダ Health Canada]13
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2006 [WHO]
 - 咳止めシロップから diethylene glycol を検出:致死症例の報告(パナマ)15
 - 抗うつ薬:副作用報告の更新(フィンランド)16

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(2006/11/08 現在)

Vol.4(2006) No.23(11/16) R01

【 英 MHRA 】

● 抗精神病薬に関する製品情報の更新:心毒性および脳血管発作のリスク

Updating product information for neuroleptics following pharmacovigilance working party reviews of cardiac safety and risk of cerebrovascular accident

Mail No.157 September/October

通知日:2006/09/28

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2024869&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2024041&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2024914&RevisionSelectionMethod=Latest

欧州医薬品安全性監視作業部会(Pharmacovigilance Working Party;PhVWP)は、抗精神病薬の心臓に対する安全性と、その使用に伴う心血管系有害事象のリスクに関する入手可能なデータをレビューした。すべての抗精神病薬の販売権者は、以下に概説するレビューの結論に基づき、自社製品の製品情報を更新する必要がある。

◇心臓の安全性

2000年に、thioridazineの使用に伴う心毒性の懸念により使用制限されたが、医薬品安全性委員会(CSM) [Commission on Human Medicines(CHM)の前身]とPhVWPは、他の抗精神病薬のリスクについても懸念を表明した。その結果、英国は、抗精神病薬の心臓に対する安全性について、特にQT延長、不整脈、心室性頻拍、トルサードポアンに重点をおき、レビューを実施することになった。このレビューは欧州連合(EU)で承認された抗精神病薬を対象としたが、その一部は英国で承認されていない可能性がある。

各医薬品は、現在入手可能なデータに基づき、心毒性の可能性を裏付けるエビデンスの程度により3グループのいずれかに割り当てられた。合意に達した抗精神病薬の分類を表1に示す。

各グループ(エビデンスが不十分、中程度、十分)について、それぞれの抗精神病薬の製品概要(SPC)のセクション4.3(禁忌)、4.4(特別な警告と使用上の注意)、4.5(他の医薬品との相互作用およびその他の種類の相互作用)、4.8(好ましくない作用)*を更新するための主な方針が打ち出された。

このレビューの方法の詳細、3つのリスクカテゴリーへの分類の根拠、中核となる表現(core wording)の主な方針については、PhVWPの公開医薬品評価報告書に記載されている。公開医薬

表 1: 心毒性のリスクを裏付けるエビデンスのレベルによる抗精神病薬の分類*

不十分	中程度	十分
Loxapine Oxypertine Perphenazine Pipiothiazine Prochlorperazine Promazine Remoxipride	Amisulpride Benperidol Chlorpromazine Clozapine Fluphenazine Flupenthixol Levomepromazine Olanzapine Quetiapine Risperidone Sulpiride Trifluoperazine Zotepine Zuclopenthixol	Haloperidol Pimozide Sertindole Ziprasidone

*: 各グループの薬は心毒性の可能性による順序ではなく、アルファベット順でリストされている。

品評価報告書は MHRA のウェブサイトで見ることができる。

(http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=224)

中央認証方式での承認医薬品に関してのこの分類および SPC の表現については、EMEA, Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP) により採用されている。

◇脳血管発作のリスク

2004 年、認知症高齢患者を対象とした olanzapine および risperidone の無作為化プラセボ対照試験で得られたデータのレビューに基づき、risperidone と olanzapine が脳血管系有害事象のリスクを増加させる可能性について警告を追加する措置が EU 全域で取られた。当時、その他の抗精神病薬を勧告対象に含める十分なエビデンスは存在しなかった。

それ以降現在では、抗精神病薬の脳血管系有害事象リスクを検討した多くの既発表研究に加え、MHRA によって着手された General Practice Research Database (GPRD) 研究から得られた新規データが利用可能となっている。

PhVWP は、入手可能データを検討した結果、これらのデータにより、すべての抗精神病薬の SPC において、セクション 4.4 (特別な警告と使用上の注意) に認知症患者の脳血管系有害事象のリスク増加に関する以下の警告を加える結論に至った。

認知症患者集団における無作為化プラセボ対照試験において、一部の非定型抗精神病薬に関して、脳血管系有害事象リスクの約 3 倍の増加が認められている。このリスク増加の機序は不明である。他の抗精神病薬あるいは他の患者集団についても、リスク増加の可能性は否定できない。＜該当する抗精神病薬名を入れる＞は、卒中発作リスク因子のある患者には慎重に使用すべきである。

PhVWP の公開医薬品評価報告書には、抗精神病薬の脳血管発作リスクの可能性に関して、共

通の記載を追加する必要性を示唆するエビデンスが要約されている。PhVWP の公開医薬品評価報告書は MHRA のウェブサイト(www.mhra.gov.uk/home) で閲覧可能である。

◇製品情報の更新

抗精神病薬の販売権者は、抗精神病薬に関連する心臓の安全性および脳血管発作リスクに関する PhVWP 報告の勧告に従って、自社製品の SPC セクション 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 の変更案を提出するよう要請される。また、患者用情報リーフレット(PIL)についても、SPC の変更を反映するよう修正する必要がある。

参考情報

* : セクション 4.8 (undesirable effects, 好ましくない作用)

英国の SPL には、adverse reaction の代わりに undesirable effects という表現が用いられている。

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.18 (2005/09/22)

Thioridazine の販売停止: 不整脈のリスク [カナダ Health Canada]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/18050922.pdf>

・医薬品安全性情報 Vol.2 No.6 (2004/03/25)

非定型抗精神病薬と卒中発作 [英 MHRA]

Risperidone および olanzapine に関して新規の勧告を発表 [英 MHRA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly2/6040325.pdf>

◎Thioridazine [チオリダジン, フェノチアジン系抗精神病薬]

国内: 販売中止 (2005/12, 2006/11/13 確認) 海外: 発売済 (ただし, カナダは販売中止)

◎Olanzapine [オランザピン, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents)]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Risperidone [リスペリドン, 非定型抗精神病薬 (SDA, serotonin-dopamine antagonist)]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Haloperidol [ハロペリドール, ブチロフェノン系抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Pimozide [ピモジド, ブチロフェノン系抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Sertindole [セルチンドール, 非定型抗精神病薬] 国内: Phase III 中止 (1998/03, 2006/11/17 確認) 海外: 発売済

◎Ziprasidone [ジプラシドン, 非定型抗精神病薬 (SDA, serotonin-dopamine antagonist)]

国内: 開発中断 (2006/11/16 現在) 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.23(11/16) R15

【 英 MHRA 】

- ドパミン作動薬: 病的賭博とリビドー亢進(性欲過剰)がクラス効果である可能性

Dopamine agonists: Pathological gambling and increased libido are potential class effects of these drugs

Public Assessment Report

通知日: 2006/11/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2025150&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025151&ssTargetNodeId=221

EMEA での検討結果から、病的賭博とリビドー亢進がドパミン作動薬のクラス効果である可能性があると結論付けられた。ドパミン作動薬はパーキンソン病、下枝静止不能症候群やある種の内分泌障害の治療に使用される。公開医薬品評価報告書(Public Assessment Report)の要約は以下の通りである。

◇要約

自発報告および文献に基づくエビデンスにより、病的賭博およびリビドー亢進(性欲過剰等)がドパミン作動薬のクラス効果である可能性が示されたため、すべてのドパミン作動薬の製品概要(SPC)にこの事項を追加すべきである。

病的賭博の症例は、bromocriptine, cabergoline, pergolide, piribedil, pramipexole, quinagolide, および ropinirole で報告されている。

病的賭博の報告の大多数は pramipexole に関連しているが、他のドパミン作動薬に関連した病的賭博の報告もあり、ドパミン作動薬のクラス効果である可能性が示されている。

リビドー亢進の症例は levodopa, apomorphine, bromocriptine, cabergoline, pergolide, piribedil, pramipexole, quinagolide および ropinirole で報告されている。

入手可能なデータでは、リビドー亢進(性欲過剰等)がドパミン作動薬のクラス効果である可能性が示唆されている。

今回は以下のドパミン作動薬が検討の対象となった。

- 中央認証方式で承認された製剤

[‘Stalevo’] (levodopa と carbidopa および entacapone の合剤)

[‘Daquiran’], [‘Mirapexin’], [‘Sifrol’] (pramipexole)

[‘Neupro’] (rotigotine)

- ・相互認証方式で承認された製剤
APS 社 pergolide
[‘Requip’] (ropinirole)
- ・英国内で承認された製剤
Levodopa (carbidopa や benserazide との合剤)
Apomorphine
Aromocriptine
Cabergoline
Alfa-dihydroergocryptine
Lisuride
Pergolide (APS 社 pergolide 以外)
Piribedil
Quinagolide
Ropinirole [[‘Requip’] 以外]

2006年7月、EUの医薬品安全性監視作業部会(Pharmacovigilance Working Party; PhVWP)はすべてのドパミン作動薬に対し以下の文章を追加するよう勧告し、下枝静止不能症候群、内分泌障害やパーキンソン病等の適応症すべてに使用するドパミン作動薬含有製品に対しても同様である。

4.4 特別な警告と使用上の注意

パーキンソン病に使用されるドパミン作動薬(本剤を含む)を投与した患者で、病的賭博、リビドー亢進や性欲過剰が報告されている。

4.8 好ましくない作用 (undesirable effects)

パーキンソン病の治療に使用されるドパミン作動薬(本剤を含む)を、特に高用量投与した患者で、病的賭博、リビドー亢進や性欲過剰の顕著な徴候が報告されている。これらは一般に、減量や投与中止により回復する。

PhVWP は、alfa-dihydroergocryptine や lisuride に関しては、病的賭博、リビドー亢進や性欲過剰に関連する報告を特定しなかった。したがって alfa-dihydroergocryptine や lisuride は、「(本剤を含む)」の記述を省略すべきである。

これらの変更は、患者用情報リーフレットに適宜反映すべきである。

©Bromocriptine [ブロモクリプチン, ドパミン D2 受容体作動薬, パーキンソン病治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Cabergoline〔カベルゴリン, ドパミン D2 受容体作動薬, パーキンソン病治療薬〕国内:発売済
海外:発売済

◎Pergolide〔ペルゴリド, ドパミン D2 受容体作動薬, パーキンソン病治療薬〕国内:発売済
海外:発売済

◎Levodopa〔レボドパ, ドパミン前駆体, パーキンソン病治療剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.4 (2006) No.23 (11/16) R02

【 米 FDA 】

● Venlafaxine: 過量投与についてのラベリング改訂

2006 Safety Alerts: [‘Effexor XR’] (venlafaxine HCl) Extended-Release Capsules, [‘Effexor’] (venlafaxine HCl) Tablets

FDA MedWatch (Doctor Letter)

通知日: 2006/10/17

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

医療従事者向

Wyeth 社と FDA は, venlafaxine HCl [‘Effexor’] の処方情報の過量投与/ヒトでの市販後報告の欄を以下のように改訂し, 医療従事者に通知した。本剤は大うつ病の治療に適応がある。

市販後報告では, venlafaxine の過量投与は主に飲酒かつ/または他剤との併用で生じている。過量投与で報告された最も一般的な事象は, 頻脈, 意識レベルの変化(傾眠から昏睡まで), 散瞳, 発作および嘔吐等である。心電図の変化(例: QT 間隔延長, 脚ブロック, QRS 延長), 心室性頻脈, 徐脈, 低血圧, 横紋筋融解, 回転性めまい, 肝壊死, セロトニン症候群および死亡が報告されている。

公表された後ろ向き研究によれば, venlafaxine の過量投与は SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) に比較して致死的な転帰のリスク増大に関連している可能性があるが, 三環系抗うつ薬に比較してリスクは低いと考えられる。疫学的研究により, venlafaxine 投与患者は SSRI 投与患者に比較して, 元来自殺のリスクファクターが大きいことが示されている。Venlafaxine 投与患者の特徴とは別に, 致死的な転帰のリスク増大が, 過量投与における venlafaxine の毒性によるものかは不明である。過量投与のリスクを低減するため [‘Effexor XR’] は, 良好な患者管理のため必要最低量で処方すべきである。

抗うつ薬はすべて, 過量投与により致死的な転帰をとるリスクの可能性をもつ。すべての抗うつ薬の処方情報で推奨されているように, 過量投与のリスクを減少させるため, 処方医は患者の良好な管理に必要な最小量を処方すべきである。この目的を達成するため Wyeth 社は, venlafaxine の

少量包装が過量投与に関連するリスクを減少し、患者-医師間のコミュニケーションを促進するため有効であることと強調する。2005年 Wyeth 社は、抗うつ薬を服用している患者と医療従事者との綿密な対話の重要性を認識し、対話促進のため、教育・支援プログラム「対話 Dialogues:Time-to-Talk」を導入した。この教育・支援資料は下記で閲覧可能である。

www.mddpatientsupport.com

この他に同社は、[‘Effexor ER’]や[‘Effexor’]は18歳未満の患者に対しては適応がないことに注意し、投与時には小児および青年の自殺傾向についてと本剤との関連の可能性も考慮するよう述べている。

自殺傾向のリスクは、大うつ病(MDD)、強迫性障害(OCD)または他の精神障害の小児および青年を対象としたSSRI等9種類の抗うつ薬の短期(最大4ヵ月間)プラセボ対照試験の総合的解析から明らかになった。臨床試験24件、合計4,400例以上の患者を対象とした解析により、抗うつ薬投与例では治療開始後数ヵ月間は自殺念慮または自殺行動(自殺傾向)のリスクが高いことが明らかにされた。抗うつ薬投与患者におけるこのような事象のリスクは平均4%であり、プラセボ投与例(2%)の2倍であった。これらの臨床試験では自殺は見られなかった。

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.12 (2006/06/15)

Venlafaxine (SNRI) : 過量投与による死亡リスクに関する処方情報更新 [英 MHRA]

<http://www.nhs.gov/dig/sireport/weekly4/12060615.pdf>

©Venlafaxine (ベンラファキシン, SNRI) 国内: Phase III (2006/11/13 現在) 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.23(11/16) R03

【 米 FDA 】

● 患者用情報 Medication Guide について

Medication Guide

FDA CDER Drug Information

通知日:2006/05/30

http://www.fda.gov/cder/Offices/ODS/medication_guides.htm

(Web 更新日:2006/10/10)

FDA は重篤かつ重大な公衆衛生上懸念のある処方薬に対して、FDA が承認する患者用情報である Medication Guide の作成および交付を要請することができる。FDA が、以下の条件を1つ以上有すると判断した場合、Medication Guide の作成を要請する。

- ・ 患者用ラベリングが重篤な副作用の防止に役立つ医薬品
- ・ ベネフィットに比較して重篤なリスクがあり、リスクに関する情報が、患者の使用または継続の判断に影響する医薬品
- ・ 治療のため重要で、かつ患者の医薬品の使用の遵守が有効性に関わる医薬品

◆有効成分による一覧(*は生物学的製剤や薬剤/生物学的製剤の組み合わせ)

医薬品/ [‘商品名’]	薬効分類*
Abacavir sulfate and lamivudine [‘Epzicom’] Abacavir sulfate [‘Ziagen’]	核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI), 抗 HIV 薬
Abacavir sulfate, lamivudine, および zidovudine の合剤 [‘Trizivir’]	核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI), 抗 HIV 薬
Acitretin [‘Soriatane’]	重症乾癬治療薬, ビタミン A 誘導体
Alosetron hydrochloride [‘Lotronex’]	選択的 5-HT ₃ 受容体拮抗剤
Amiodarone [‘Cordarone’]	不整脈治療剤
Arformoterol tartrate [‘Brovana’]	長時間作用型気管支拡張 beta 2 刺激剤
Atomoxetine hydrochloride [‘Strattera’]	抗うつ薬 (セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤), ADHD (注意欠陥多動性障害) 治療薬
Bosentan [‘Tracleer’]	降圧薬, エンドセリン受容体拮抗薬
Budesonide および formoterol [‘symbicort’]	吸入ステロイド喘息治療剤および長時間作用型気管支拡張 beta 2 刺激剤
Fluticasone propionate および salmeterol [‘Advair HFA’]	吸入ステロイド喘息治療剤および長時間作用型気管支拡張 beta 2 刺激剤
Fentanyl バツカル錠 [‘Fentora’]	癌疼痛治療剤
Fentanyl citrate [‘Actiq’]	癌疼痛治療剤
Formoterol fumarate [‘Foradil Aerolizer’]	長時間作用型気管支拡張 beta 2 刺激剤
Hydromorphone hydrochloride [‘Palladone’]	オピオイド系鎮痛剤
Infliximab [‘Remicade’]	抗ヒト TNF Alfa モノクローナル抗体製剤, クロウン病剤, 抗リウマチ剤
Interferon alfa-2a, 組換え型 [‘Roferon-A’]*	インターフェロン アルファ製剤
Interferon beta-1a [‘Rebif’]*	インターフェロン ベータ製剤
Interferon alfacon-1 [‘Infergen’]*	コンセンサスインターフェロン製剤
Interferon beta-1a [‘Avonex’]*	インターフェロン ベータ製剤

医薬品/ [‘商品名’]	薬効分類†
Isotretinoin [‘ Accutane ’], [‘ Amnesteem ’], [‘ Claravis ’], [‘ Sotret ’]	ビタミン A 誘導体, 難治性にきび治療薬
ヒト insulin[rDNA 由来][‘ Exubera ’]	吸入型ヒトインスリン製剤, 糖尿病治療剤
Lenolidamide[‘ Revlimid ’]	thalidomide アナログ, 骨髄異形成症候群(MDS)による輸血依存性貧血治療薬
[‘ Lindane ’]ローション	ダニ駆除剤
[‘ Lindane ’]シャンプー	ダニ駆除剤
Mefloquine hydrochloride[‘ Lariam ’]	抗マalaria剤
Mifepristone[‘ Mifeprex ’]	経口妊娠中絶剤, 抗プロゲステロン剤
Nevirapine[‘ Viramune ’]	非核酸系逆転写酵素阻害剤, 抗 HIV 薬
Natalizumab[‘ Tysabri ’]	再発寛解型多発性硬化症治療薬, alfa4 インテグリン拮抗剤
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
Peginterferon alfa-2a[‘ Pegasys ’]*	PEG (polyethylene glycol) で修飾した長時間作用持続型の IFN
Peginterferon alfa 2b[‘ PEG-Intron ’]*	PEG (polyethylene glycol) で修飾した長時間作用持続型の IFN
Pimecrolimus[‘ Elidel ’]クリーム	カルシニューリン阻害剤, アトピー性皮膚炎治療剤
Pramlintide acetate[‘ Symlin ’]	ヒトアミリン合成アナログ, 糖尿病治療剤
Ribavirin [‘ Rebetol ’], [‘ Ribasphere ’], [‘ Ribavirin ’], [‘ Copegus ’]	抗ウイルス剤
Ribavirin およびインターフェロン alfa-2b 合剤 [‘ Rebetron ’]*	抗ウイルス剤およびインターフェロン アルファ製剤
Salmeterol xinofoate[‘ Serevent Diskus ’]	長時間作用型気管支拡張 beta 2 刺激剤
Salmeterol xinofoate/fluticasone propionate [‘ Advair Diskus ’]	長時間作用型気管支拡張 beta2 刺激剤および吸入ステロイド喘息治療剤
Selegeline transdermal system[‘ Emsam ’]	モノアミンオキシダーゼ阻害剤, 大うつ病治療薬
Sodium oxybate[‘ Xyrem ’]	中枢神経系抑制剤, ナルコレプシー治療薬
Tacrolimus[‘ Protopic ’]軟膏	カルシニューリン阻害剤, 免疫抑制剤, アトピー性皮膚炎治療剤
Tamoxifen[‘ Nolvadex ’]	抗乳癌剤
Tamoxifen citrate[‘ Soltamox ’]	抗乳癌剤
Teriparatide (rDNA 由来) [‘ Forteo ’]	組換えヒト副甲状腺ホルモン剤, 骨粗鬆症治療薬
Warfarin[‘ Coumadin ’]	クマリン系抗凝固剤
小児および 10 代の抗うつ薬 小児の自殺傾向に対する Medication Guide を有する抗うつ薬 http://www.fda.gov/cder/Offices/ODS/antidepressants_medguides.htm	

†:安全情報部注

Vol.4(2006) No.23(11/16) R04

【カナダ Health Canada】

- 心移植後 12 週時に, mycophenolate mofetil[‘CellCept’]の併用薬をカルシニューリン阻害剤から sirolimus へ切り替えた心移植患者における急性拒絶反応の増加

Higher than expected incidence of acute rejection in cardiac transplant patients switched from calcineurin inhibitors (CNI) to sirolimus in combination with mycophenolate mofetil [‘CellCept’] at 12 weeks post heart transplantation.

For Health Care Professional (Doctor Letter)

通知日:2006/10/25

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

医療従事者向

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada との協議を受けて、Heart STN* 臨床試験の中止に関する重要な安全性・有効性の情報について通知する。同試験の中止は、心移植後 12 週時に mycophenolate mofetil[‘CellCept’]の併用薬をカルシニューリン阻害剤(CNI)から sirolimus へ切り替えた心移植患者において、グレード IIIA の急性拒絶反応の増加が観察されたことによる。

- ・ [‘CellCept’]は、同種腎移植、心移植、肝移植を受けた患者の臓器拒絶反応の予防に適応がある。
- ・ [‘CellCept’]は、cyclosporine およびステロイド剤と併用すべきである。
- ・ 初めに投与していたカルシニューリン阻害剤を中止し、その後 sirolimus と[‘CellCept’]とを併用することについては、安全性や有効性は確立されていない。

Heart STN 臨床試験は、心移植後 12 週時にカルシニューリン阻害剤療法を中止し sirolimus の導入により、腎機能のベネフィットが得られるかを調査するため計画された。心移植後、患者はすべて[‘CellCept’]と、カルシニューリン阻害剤である cyclosporine または tacrolimus, およびステロイド剤を併用した標準的な免疫抑制療法を受けた。試験では 15 人の患者が 2 群に無作為化された。Sirolimus 投与群では、7 人の心移植患者が心移植後 12 週時に、[‘CellCept’]とステロイド剤の標準的な投与を継続しながら、カルシニューリン阻害剤から sirolimus へ切り替えられた。対照群では、8 人の患者がカルシニューリン阻害剤、[‘CellCept’]およびステロイド剤の投与を継続した。

Sirolimus 投与群の 7 人の患者のうち、4 人が CNI 投与中止後 4 週間以内にグレード IIIA の拒絶反応を経験した。このうち 3 人の患者はステロイド剤投与により良好な反応を示した。また残りの 1 人は血行動態が悪化したのが回復した。移植片機能損失は報告されていない。

対照群の患者では、特記すべき安全性の問題はなかった。

慎重な判断から Hoffmann-La Roche 社は臨床試験を中止した。2 つの治療群の拒絶反応の発生率の差に関して明確な結論を得るには、同試験からのデータは僅少である。

類似のデザインの研究 (Bestetti et al 2006, Hunt et al 2005, Meiser et al 2005, Groetzner et al

2004)に用いられた推奨用量と血中濃度を検討すると、今回の臨床試験での投与群 sirolimus および mycophenolic acid (MPA)の濃度は、十分な免疫抑制を維持するには不十分であった可能性がある。

カナダでは、同試験に登録された患者はいなかった。4 件の拒絶反応のうち 3 件は、米国の同一の施設内で生じた。本研究の結果は、2007 年 4 月の国際心肺移植学会 (ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplant)の会議に提出される予定である。

参考情報

* :Heart STN

Heart Spare the Nephron (STN) Study - A Study of CellCept (Mycophenolate Mofetil) and Rapamune (Sirolimus) in Heart Transplant Recipients

米国 Clinical Trials. Gov より

<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00121784>

◎Mycophenolic Acid[ミコフェノール酸, プリン拮抗薬, 免疫抑制剤]国内:発売済 海外:発売済

Mycophenolate Mofetil (USAN, JAN)は体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。

◎Sirolimus[シロリムス, 免疫抑制剤]海外:発売済

Sirolimus はマクロライド系抗生物質のひとつで、イムノフィリン (FKBP)に結合し、さらにその複合体は mTOR (mammalian target of rapamycin)に結合して、T 細胞の増殖を阻害する。

国内では sirolimus 溶出冠動脈ステントとして発売済。

◎Tacrolimus[タクロリムス水和物, , カルシニューリン阻害剤免疫抑制剤]国内:発売済

海外:発売済

◎Ciclosporin[シクロスポリン, Cyclosporine (USAN), カルシニューリン阻害剤, 免疫抑制剤]

国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.23(11/16) R05

【カナダ Health Canada】

• Bevacizumab[‘Avastin’]:高血圧性脳症および可逆性後白質脳症症候群(RPLS)との関連 Association of bevacizumab [‘Avastin’] with hypertensive encephalopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS).

For Health Care Professional

通知日:2006/10/27

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

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada との協議を受けて、bevacizumab[‘Avastin’]の使用に関する新規の安全性情報を通知する。

[‘Avastin’]は遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体で、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を阻害する抗腫瘍薬である。Fluoropyrimidine 等の化学療法との併用において、転移性の結腸癌または直腸癌の患者のファーストライン治療薬として承認されている。

以下は市販後報告および臨床試験報告の検討に基づき、

- [‘Avastin’]投与患者に、高血圧性脳症の症例がまれに報告されている。高血圧性脳症を発症した患者では、それ以降は一切[‘Avastin’]を投与すべきではない。
- [‘Avastin’]投与患者でまれに可逆性後白質脳症症候群(RPLS)の発症が報告されている。本疾患はまれな神経学的疾患で、発作、頭痛、精神状態の変化、視覚障害や皮質盲*1等を呈し、高血圧を伴う場合と伴わない場合がある。
- RPLS は、迅速に診断し治療した場合は回復可能である。RPLS を発症した患者では、[‘Avastin’]の投与を中止すると共に、必要に応じて高血圧の管理など特有の症状の治療が推奨される。

上記の報告の大半は、転移性の結腸癌や直腸癌以外の疾患の治療に本剤を投与していた。

◇高血圧性脳症

高血圧性脳症は悪性高血圧の合併症である。徴候および症状は、頭痛、嘔気、嘔吐、痙攣や錯乱に関連する重篤な高血圧等である。高血圧性脳症は、数時間以内に正常範囲付近まで血圧を徐々に下げることにより、回復する可能性がある。[‘Avastin’]の臨床試験(高血圧性脳症の発生率0.1%未満)および世界中で約67,000人の患者の曝露における市販後報告において、合計3症例の高血圧性脳症が確認されている。報告されたすべての症例において、患者は高血圧の既往があり、血圧が著しく上昇していた(収縮期血圧が200mmHg以上)。そのうち1症例は死亡の転帰をとった。カナダ国内で報告された症例はない。

◇可逆性後白質脳症症候群 (RPLS)

RPLS は高血圧を伴う場合と伴わない場合があり、頭痛、発作、錯乱、皮質盲やその他の視覚障害および神経障害等の症状を呈する。腎不全、高血圧のある患者や、免疫不全の患者で発症する可能性がある。また、RPLS の発現は免疫抑制剤や抗癌剤のような他の薬剤との併用にも関連する。

['Avastin'] の臨床試験 (RPLS の発生率 0.1% 未満) および世界中で約 67,000 人の患者の曝露における市販後報告において、['Avastin'] を投与した患者で 4 症例の RPLS が確認され、また 10 症例の RPLS 疑いが報告されている。これらの報告のうち 2 症例は、最近文献で発表された*²。RPLS 疑いの症例のうちの 1 件は、カナダ国内で発生した。['Avastin'] の投与開始から 16 時間から 1 年後に症状の発現が報告されている。

RPLS は、迅速に診断し治療した場合は回復可能であり、RPLS の神経学的な徴候と症状の迅速な認識にかかっている。RPLS の症状は、コントロールされていない高血圧の症状との区別が困難である。したがって上記の徴候や症状を呈している患者においては、神経学的検査を行うべきで、特に MRI など脳の画像により、RPLS の診断が確定される。RPLS を発症した患者では、['Avastin'] の投与中止と共に、高血圧の管理等特有の症状の治療が推奨される。RPLS の徴候と症状は通常数日以内に消失するが、神経学的な続発症が起こる可能性がある。過去に RPLS を発症した患者での['Avastin'] 投与再開における安全性は不明である。

参考情報

*1:皮質盲

後頭葉の両側にある視覚領皮質が病変することで起こる視力障害をいう。視力は完全に失われるが、対光反射は正常で、眼底にも異常は認められない。低酸素症、血管障害、外傷、腫瘍等が原因と考えられている。

*2: Glusker P, Ozcan C, Barron H, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. N Engl J Med. 2006 Mar 2; 354 (9) : 980-2.

医薬品安全性情報 Vol.4 No.09 (2006/05/02) : Bevacizumab : 可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) (症例報告)

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.20 (2006/10/05)

Bevacizumab ['Avastin'] : 可逆性後白質脳症症候群 [米 FDA]

<http://www.nih.gov/dig/sireport/weekly4/20061005.pdf>

◎Bevacizumab [ベバシズマブ, ヒト化抗 VEGF 抗体, 抗腫瘍薬] 国内: 申請中 (2006/10/24 現在)

海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

Vol.4(2006) No.23(11/16)R13

【 WHO 】

- 咳止めシロップから diethylene glycol を検出: 致死症例の報告 (パナマ)

Diethylene glycol: Detected in cough syrup; fatalities reported

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2006

通知日: 2006/11/01

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/pn2006_5.pdf

パナマ共和国で, lisinopril 投与患者に最近, 急性腎不全(多くは死亡)の症例が数件報告された。パナマ当局 (Ministry of Health) は調査の結果, これらの副作用の原因は併用した咳止めシロップに含まれる diethylene glycol (DEG) であり, それまで原因として考えられていた lisinopril ではないと結論付けた¹⁾。

DEG は毒性の高い有機溶媒で, 摂取した場合は急性腎不全を生じ死亡する。DEG 関連死は, 過去にも 1938 年米国で sulfanilamide の希釈に用いられた際に報告され, アメリカ連邦議会は DEG 事件を受けて, 連邦食品医薬品化粧品法 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) を通過させた²⁾。また, 1998 年インドで咳止めシロップに不純物として含まれた DEG により多数の小児が死亡した²⁾。1996 年ハイチ共和国で DEG を不純物として含む paracetamol シロップを服用した数人の小児が死亡した際に, WHO は警告を出した³⁾。パナマ当局は現在, ヒトが服用する医薬品に DEG のような有害物質が混入した事態について原因究明を行っている。

文 献

- 1) Comunicado No 15. Ministerio de Salud, República de Panama, 17 October 2006
(<http://www.minsa.gob.pa>).
- 2) The Safety of Medicines in Public Health Programmes; pharmacovigilance an essential tool.
WHO, 2006.
- 3) DRS Information Exchange Service Alert No. 50. WHO, 28 June 2006.

参考情報

◇関連情報

- ・食品安全情報 No. 22 (2006/10/25)

パナマージェチレングリコール汚染, 医薬品

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2006/foodinfo-22_2006.pdf

- ・食品安全情報 No. 23 (2006/11/08)

パナマージェチレングリコール汚染, 医薬品 (第2報)

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2006/foodinfo-23_2006.pdf

Vol.4 (2006) No.23 (11/16) R14

【 WHO 】

- ・抗うつ薬:副作用報告の更新(フィンランド)

Antidepressants: Update on adverse reaction reports

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2006

通知日: 2006/11/01

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/pn2006_5.pdf

1998～2005年までに、フィンランド当局(National Agency for Medicines, NAM)は抗うつ薬に関連する副作用の報告を396件受けた。これには三環系抗うつ薬(7件)、SSRI(170件)およびその他の抗うつ薬(227件)が含まれる。SSRIに関する報告は sertraline (51件), citalopram (44件), paroxetine (27件), fluoxetine (22件), escitalopram (18件)および fluvoxamine (8件)を含み、そのうち3分の1は神経学的障害に関連する報告であるが、他に皮膚障害、消化器系疾患、浮腫、セロトニン症候群、薬物相互作用、薬剤離脱症候群や企図的過量投与等も報告された。当局はまた、抗うつ薬の副作用報告の多くは mirtazapine (106件), venlafaxine (53件) および reboxetine (20件)に関連し、また神経学的障害を伴っていたと述べている。Mirtazapineに関連した副作用には皮膚障害、浮腫、白血球減少症および口内炎等もある。Venlafaxineに関連した報告は、セロトニン症候群、薬剤離脱症候群やQT間隔延長等がある。NAMによれば7件の副作用報告が新生児に関するもので、そのすべてがSSRIによるものであり、また21件の報告が15～19歳の青年に関するものであった。新生児の副作用の症状は、発作、傾眠、呼吸困難や哺乳困難等であった。

文 献

- 1) TABU, 4: 56, 2006. National Agency for Medicines, Finland.

-
- ◎Sertraline〔セルトラリン, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Citalopram〔シタロプラム, SSRI〕国内:Phase II 中止(1996/03 届出, 2004/03/10 確認)
海外:発売済
 - ◎Paroxetine〔パロキセチン, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Fluoxetine〔フルオキセチン, SSRI〕国内:Phase III 中止(2005/04, 2006/04/06 確認)
海外:発売済
 - ◎Escitalopram〔エスシタロプラム, SSRI〕国内:PhaseII 終了(2004/9/29 現在) 海外:発売済
 - ◎Fluvoxamine〔フルボキサミン, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Mirtazapine〔ミルタザピン, 四環系抗うつ薬〕国内:PhaseII(2006/9/29 現在) 海外:発売済
 - ◎Venlafaxine〔ベンラファキシン, SNRI〕国内:Phase III(2006/11/13 現在) 海外:発売済
 - ◎Reboxetine〔NARI/NRI(selective noradrenalin reuptake inhibitor)]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