# 医薬品安全性情報 Vol.4 No.24（2006/11/30）

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


- 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：高ヘモグロビン値での心血管系合併症のリスク〔米 FDA〕 .....2
- Oseltamivir［‘Tamiflu’］：自傷や譫妄のリスク（添付文書の改訂）〔米 FDA〕 .....5
- Rituximab［‘Rituxan’］：腸管閉塞および消化管穿孔の報告〔カナダ Health Canada〕 .....7
- コレステロール低下薬：精神医学的な副作用〔NZ MEDSAFE〕 .....9
- スタチン系薬剤：ミオパシー，横紋筋融解および相互作用に対する注意喚起〔NZ MEDSAFE〕 .....10
- Ezetimibe についても筋障害の注意が必要〔NZ MEDSAFE〕 .....11
- 抗 TNF 製剤 etanercept［‘Enbrel’］，adalimumab［‘Humira’］および infliximab［‘Remicade’］：B 型肝炎の再燃の報告と対処〔NZ MEDSAFE〕 .....13


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（2006/11/22 現在）**

**【 英 MHRA 】**

該当情報なし

**Vol.4（2006） No.24（11/30）R02**

**【 米 FDA 】**

**● 赤血球造血刺激剤（エリスロポエチン製剤）：高ヘモグロビン値での心血管系合併症のリスク**

**Information on Erythropoiesis Stimulating Agents（ESA）〔marketed as［‘Procrit’］, ［‘Epogen’］, and［‘Aranesp’］〕**

**FDA ALERT（Information for Healthcare Professionals）**

通知日：2006/11/16

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm

医療従事者向

FDA は，最近公表された臨床試験の結果から，本警告を発表する。この臨床試験では，目標ヘモグロビン値を 11.3 g/dL として赤血球造血刺激剤（ESA）の投与を受けた患者に比べ，目標ヘモグロビン値を 13.5 g/dL として ESA を投与された患者において，重篤かつ生命を脅かす心血管系合併症のリスクが有意に増加することが示されている。この「腎機能不全におけるヘモグロビン値の改善と転帰に関する（Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency, CHOIR）試験[1),2)]」は，2006 年 11 月 16 日の New England Journal of Medicine に発表され，有害な心血管系合併症について報告している。心血管系合併症は死亡，心筋梗塞，うっ血性心不全による入院，または卒中発作のイベント発生の組み合わせとしている。

CHOIR 試験の結果，目標ヘモグロビン値が 12 g/dL を超えるべきでないという勧告とともに，epoetin alfa［‘Procrit’］, epoetin alfa［‘Epogen’］, darbepoetin［‘Aranesp’］の現在承認されている処方情報を遵守することの重要性が強調されている。

この情報は，FDA がこれらの薬剤に関する入手データを解析した最新結果を反映するもので，追加の情報または解析結果が得られた場合，FDA は本文書を更新する予定である。

**◇考慮すべき事項**

赤血球造血刺激剤の使用にあたり，医師およびその他の医療従事者は以下の点について考慮すべきである。

**○すべての患者に対し：**

・推奨されている目標ヘモグロビン範囲 10～12 g/dL を維持する投与量を遵守する。

・用量調節後は必ず 2～6 週間にわたり週 2 回ヘモグロビン値を測定し，用量の変更に応じてヘモグロビン値が安定したことを確認する。

・ヘモグロビン値の上昇が 2 週間に 1 g/dL を超えた場合，ESA を減量する。

○**慢性腎不全患者**は，投与開始後，ヘモグロビン値が安定するまで，週 2 回ヘモグロビン値を測定する。

○**癌患者および zidovudine 投与 HIV 患者**は，投与開始後，ヘモグロビン値が安定するまで，週 1 回ヘモグロビン値を測定する。

○**心血管疾患または高血圧の既往を有する患者**は，血圧を綿密にモニタリングおよびコントロールする。

**◇患者向け情報**

医師およびその他の医療従事者は，担当患者に対し以下の内容を説明すべきである:

○赤血球造血刺激剤（ESA）の投与目的は，赤血球数を増加させ，貧血の治療を促進することである。

○ESA の投与は，綿密なモニタリング下で行われない場合，有害となる可能性がある。

○血液検査の予約を守ることは重要である。

○血圧は毎日（適宜）測定し，各患者に設定された範囲外への変化を認めた場合には医師に連絡する必要がある。

○以下の症状を認めた場合には，医師に連絡する。

- 脚の疼痛および/または腫脹
- 息切れの悪化
- 血圧上昇
- 浮動性めまいまたは意識消失
- 極度の疲労
- 血液透析用の血管アクセスポートでの凝血

**◇データ概要**

2006 年 11 月 16 日付の New England Journal of Medicine に掲載された 2 つの臨床試験および論説 [3)] では，慢性腎不全の貧血治療における，赤血球造血刺激剤の使用に関する安全性の懸念が取り上げられている。被験者 1,432 例を対象とした CHOIR 試験では，epoetin alfa［‘Procrit’］の投与にあたり，目標ヘモグロビン値を低く設定した場合よりも，高く設定した場合に，重篤かつ生命を脅かすおそれのある心血管系イベントが増加することが示された。被験者 603 例を対象とした CREATE 試験 [4), 5)] では，CHOIR 試験と同様のパターンで心血管系イベントの増加傾向が認められ，CHOIR 試験の知見が支持された。CREATE 試験は，epoetin beta の米国での承認に向けての試験であった。

- CHOIR 試験は無作為化オープンラベル試験であり，貧血症状を有する慢性腎疾患患者を目標とする平均ヘモグロビン値が高い群（13.5 g/dL），あるいは低い群（11.3 g/dL）のいずれかに無作為に割り付け，［‘Procrit’］が投与された。主要評価項目は，複合的な心血管系イベント（全死因死亡，うっ血性心不全による入院，非致死的な心筋梗塞，または非致死的な卒中発作）に関する，イベント発生までの時間分析（time to event analysis）であった。

・［‘Procrit’］は 10,000 単位／週を皮下投与（SC）され，最大用量 20,000 単位／週までの用量調節が認められた。
・全体では，目標ヘモグロビン値が高い群（13.5 g/dL）に 715 例，低い群（11.3 g/dL）に 717 例が無作為に割り付けられた。試験終了時の平均ヘモグロビン値は，目標値が高い群で 12.6 g/dL，目標値が低い群で 11.3 g/dL であった。
・複合的な主要評価項目に関する結果は，目標ヘモグロビン値が高い群でイベントが多く，ハザード比は 1.3〔95%CI［1.03～1.74］〕であった（ログランク検定において p＝0.03）。
・複合的な主要評価項目を構成する各イベントの発現率は，以下の通りである**（表 1）**。

**表 1：複合的な主要評価項目を構成する各イベントの発現率**

| イベント | 目標ヘモグロビン値が高い群対低い群 |
|---|---|
| 死亡： | 7.3%対 5.0%（p=0.07） |
| うっ血性心不全による入院： | 9.0%対 6.6%（p=0.07） |
| 非致死的な心筋梗塞： | 2.5%対 2.8% |
| 非致死的な卒中発作： | 1.7%対 1.7% |

・この試験の解析結果では，ヘモグロビン値の上昇率と有害な心血管系イベントの間に相関関係は認められなかった。しかしながら，3 製品のすべてのラベルに記載されているように，発作とヘモグロビン値上昇率との相関関係について，懸念がなお認められる。

CHOIR 試験および CREATE 試験の知見から，目標ヘモグロビン値が高く（～14 g/dL），心疾患を伴う血液透析患者における血栓イベントおよび死亡率上昇等，心血管系リスクに関する既存の警告が重要であり，また，［‘Procrit’］，［‘Epogen’］，［‘Aranesp’］の承認された表示は，ヘモグロビン値が 12 g/dL を超えないようにとの勧告も重要であるとしている。追加情報については，処方情報全文を参照のこと。

## 参考情報

### 参考文献

1） Singh A. K., et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. N Engl J Med Nov 16 2006; 355:2085-98.
2） Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency（CHOIR）: ClinicalTrials.gov, USA. http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00211120?order=1
3） Remuzzi G., Ingelfinger J. R. Correction of Anemia ? Payoffs and Problems. N Engl J Med Nov 16 2006; 355:2144-46.

4）Drueke T. B., et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. N Engl J Med Nov 16 2006; 355:2071-84.
5）A Study of Treatment With NeoRecormon（Epoetin Beta）in Patients With Chronic Renal Anemia: ClinicalTrials.gov, USA.
http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00321919?order=1

◎Darbepoetin alfa〔エリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤），erythropoiesis-stimulating agent（ESA）〕国内：申請中（2006/09/29 現在） 海外：発売済
◎Epoetin alfa〔エポエチン アルファ，エリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤），erythropoiesis-stimulating agent（ESA）〕国内：発売済 海外：発売済
◎Epoetin beta〔エポエチン ベータ，エリスロポエチン製剤（造血ホルモン剤），erythropoiesis-stimulating agent（ESA）〕国内：発売済 海外：発売済

**Vol.4（2006） No.24（11/30）R01**

**【 米 FDA 】**

**• Oseltamivir［‘Tamiflu’］: 自傷や譫妄のリスク（添付文書の改訂）**

**Important Prescribing Information**

**FDA MedWatch, For Healthcare Professional**

通知日：2006/11/13

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

医療従事者向

Roche Laboratories 社は， oseltamivir phosphate［‘Tamiflu’］の今回の添付文書の改訂について通知する。この製品ラベルの改訂は，［‘Tamiflu’］の市販後の臨床使用での有害事象の報告についての情報に基づく。

［‘Tamiflu’］カプセルと経口懸濁液の添付文書を改訂し，新たに精神・神経系のイベントの小項目を設け，下記の情報と指示を追加した。

**◇精神・神経系のイベント**

| |
|---|
| インフルエンザの患者での［‘Tamiflu’］使用に関連して，多くは日本からの自傷や譫妄の市販後報告である。主に小児で報告されている。本剤とこれらのイベントの因果関係は不明である。インフルエンザの患者には本剤での治療期間中，異常行動の徴候に対して綿密にモニターすべきである。 |

また，［‘Tamiflu’］の患者用情報「［‘Tamiflu’］の可能性のある副作用は？」の欄に，以下の記述を追加した。

> インフルエンザにかかった患者，特に子供は，［‘Tamiflu’］の服用直後に自傷や譫妄のリスクが増大する可能性があり，普段とは異なる行動の徴候について綿密にモニタリングする必要があります。［‘Tamiflu’］服用患者に普段とは異なる行動の徴候が見られる場合は，直ちに医療従事者に連絡してください。

［‘Tamiflu’］は，症状が出て 48 時間以内の，1 歳以上の患者の，インフルエンザ感染による合併症を伴わない急性疾患の治療に適応がある。また本剤は，1 歳以上の患者のインフルエンザ予防にも適応がある。［‘Tamiflu’］は，CDC の予防接種諮問委員会（Immunization Practices Advisory Committee）が推奨する，毎年早期のワクチン接種の代替にはならない。［‘Tamiflu’］のその他の重要な安全性情報については，レターの後半部分を参照すること。

ラベル改訂した［‘Tamiflu’］の製品情報は以下を参照のこと。

http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf.

**◇安全性情報**

A 型および B 型インフルエンザウイルス以外で生じる疾患に対しては，有効であるというエビデンスはない。

慢性心疾患かつ/または慢性呼吸器疾患の被験者における治療の有効性は確立されていない。このような集団では，治療群とプラセボ群での合併症発生の差異が観察されなかった。

入院を要するリスクが差し迫った患者におけるインフルエンザの治療に関する情報は得られていない。

易感染性の患者での［‘Tamiflu’］の有効性は確立されていない。

予防的反復投与についての安全性と有効性の研究はなされていない。

インフルエンザ患者での［‘Tamiflu’］使用に関連して，主に日本からの自傷や譫妄の市販後報告がある。主に小児患者で報告された。本剤とこれらの自傷の因果関係は不明である。インフルエンザの患者は投与中，異常行動の徴候に対して綿密にモニターすべきである。

市販後報告では，アナフィラキシーや重篤な皮膚反応（中毒性表皮壊死融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群，多形紅斑等）が［‘Tamiflu’］に関連して報告されている。

成人患者での治療を目的とした臨床研究で最も多く報告された有害事象（発生率 1%以上）は，悪心（嘔気）および嘔吐であった。プラセボ群に比較して［‘Tamiflu’］服用患者で多く報告されたその他のイベントは，気管支炎，不眠症および回転性めまいであった。1～12 歳の患者の治療研究で最も多く報告された有害事象（発生率 1%以上）は，嘔吐（15%）であった。［‘Tamiflu’］服用患者でより高頻度に報告されたその他のイベントはプラセボに比較して，腹痛（5%対 4%），鼻出血（3% 対 3%），耳の傷害（2%対 1%），および結膜炎（1%対 1%未満）等であった。

成人患者の予防を目的とした臨床研究での有害事象は，治療研究で観察されたものと同様で

あった。プラセボに比較して［‘Tamiflu’］服用患者で高頻度（発生率 1%以上）に報告されたイベントは，悪心（嘔気）（7%対 3%），嘔吐（2%対 1%），下痢（3%対 2%），腹痛（2%対 1%），浮動性めまい（1%対 1%），頭痛（18%対 18%）や，不眠（1%対 1%）であった。1～12 歳の患者を含む家族内での予防を目的とした臨床試験での有害事象は，小児の治療試験での観察と一致しており，消化管イベントがもっとも多く観察された。

［‘Tamiflu’］と経鼻投与型のインフルエンザ弱毒生ワクチン（LAIV）との併用については評価が行われていない。しかし両製剤の干渉が考えられるため，医学的な指示がない限り，［‘Tamiflu’］投与前 2 週間および投与後 48 時間は LAIV を投与すべきではない。抗ウイルス薬が生ワクチンのウイルス複製を阻害する可能性があるため，干渉が懸念される。III 価のインフルエンザ不活化ワクチンは，［‘Tamiflu’］使用の前後にいつでも投与可能である。

予防接種はインフルエンザ予防の第一選択とみなされている。

---

**参考情報**

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.25（2005/12/28）

EMEA は［‘Tamiflu’］（oseltamivir）に関する安全性情報を変更しないことを勧告〔EU EMEA〕

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/25051228.pdf

◎Oseltamivir〔オセルタミビル，抗インフルエンザウイルス剤（ノイラミニダーゼ阻害剤）〕

国内：発売済　海外：発売済

**Vol.4（2006） No.24（11/30）R03**

**【 カナダ Health Canada 】**

**• Rituximab［‘Rituxan’］: 腸管閉塞および消化管穿孔の報告**

**Reports of Bowel Obstruction and Gastrointestinal Perforation with rituximab ［‘Rituxan’］**

**For Health Care Professional**

通知日：2006/11/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/rituxan_3_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，rituximab［‘Rituxan’］の使用に関

する新規の安全性情報について通知する。

［‘Rituxan’］は B 細胞性非ホジキンリンパ腫および関節リウマチの治療に適応がある，遺伝子組換えキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体である。

市販後研究および臨床試験データに基づいて以下を通知する。

［‘Rituxan’］投与患者において，腹痛，腸管閉塞および穿孔の報告があり，死に至った症例もあった。すべての死亡症例を含む報告の大部分は，非ホジキンリンパ腫の適応において化学療法との併用下で［‘Rituxan’］を投与した患者で生じている。

- ［‘Rituxan’］とこれらのイベントの因果関係は確立されていない。
- 非ホジキンリンパ腫の患者での市販後報告における消化管穿孔の発生は，治療開始から平均 6 日（1～77 日の範囲）であった。
- 特に治療開始早期の腹痛の訴えについては，徹底した診断を行い適切な治療を行うべきである。

［‘Rituxan’］の薬剤監視データベースの情報では，累積で約 730,000 人の［‘Rituxan’］投与患者のうち，腸管閉塞が 47 症例（うち死亡 9 症例）および消化管穿孔が 37 症例（うち死亡 4 症例）報告されている。報告は自発報告や臨床試験によるもので，これらの症例の大部分は非ホジキンリンパ腫の適応であった。

腸管閉塞を起こした 47 症例の大部分のデータからは，胃腸リンパ腫，その他のさまざまな胃腸障害や併用している治療薬（化学療法，ステロイド剤や放射線療法）等の複数のリスクファクターのため，解釈が困難であった。

非ホジキンリンパ腫の症例における消化管穿孔の部位は，上部消化管および下部消化管の両方が含まれる。これらの報告に共通するリスク因子は，イベント発生時に胃腸リンパ腫の既往があること，化学療法や prednisolone 等の併用が記載されていること等であった。これらの交絡因子が存在するものの，非ホジキンリンパ腫の診断を受けた患者の消化管穿孔発生における［‘Rituxan’］の関与は否定しきれない。さらに非ホジキンリンパ腫の患者での臨床試験の統合解析（pooled analysis）により，化学療法単独での治療群（0.15%）に比較して［‘Rituxan’］/化学療法併用治療群（0.38%）では，消化管穿孔の発生率が高いことが示されている。

カナダ国内では，腸管閉塞の報告が 2 件（うち死亡 1 件）および消化管穿孔の報告が 2 件あった。［‘Rituxan’］のカナダの製品モノグラフを改訂し，腸管閉塞および消化管穿孔の情報を追加した。製品モノグラフは以下を参照のこと。http://www.rochecanada.com/pdf/rituxanHPE.pdf.

**参考情報**

◎Rituximab〔リツキシマブ，抗悪性腫瘍剤，抗 CD20 モノクローナル抗体〕

国内：発売済 海外：発売済

〔参　考〕

Rituximab の国内での適応は CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫のみ。

**【 豪 TGA 】**

該当情報なし

**Vol.4（2006） No.24（11/30）R04**

**【NZ MEDSAFE】**

**● コレステロール低下薬：精神医学的な副作用**

**Watching Briefs ： Psychiatric reactions with cholesterol-lowering agents**

**Prescriber Update Articles**

通知日：2006/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/watchingbriefsNov06.htm

副作用モニタリングセンターCentre for Adverse Reactions Monitoring（CARM）では，スタチン系薬剤，フィブラート系薬剤，さらに最近では ezetimibe の使用に伴う精神医学的な副作用の報告数が増加している。これらの薬剤の一部では，このような報告が副作用報告総数の 5 分の 1 にまで達している。特に懸念される副作用として攻撃的行動があるが，記憶障害，気分障害，認知障害，睡眠障害および知覚障害等も同様に注目される。オーストラリアでは，ezetimibe の使用に関連して，うつ病 9 例と抑うつ気分 3 例が報告されている。うち 7 例では，ezetimibe 使用開始後 4 日以内に症状の発現が認められた。精神症状を呈する患者では，その原因としてコレステロール低下薬の可能性を念頭に置くよう，処方者に対し要請する。

**文　献**

1） ADRAC. Ezetimibe and depression － A possible signal. Aust Adv Drug React Bull 2006;5（5）:19.

---

**参考情報**

◇関連情報

・医薬品安全性情報　Vol.4 No.22（2006/11/02）

Ezetimibe：うつ病の可能性〔豪 TGA〕

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/22061102.pdf

◎Ezetimibe〔エゼチミブ，高コレステロール血症治療薬，コレステロール吸収阻害剤〕
国内：申請中（2006/09/29 現在） 海外：発売済

**Vol.4（2006） No.24（11/30）R05**

**【NZ MEDSAFE】**

**• スタチン系薬剤：ミオパシー，横紋筋融解および相互作用に対する注意喚起**

**Watching Briefs ： Statin reminder － myopathy，rhabdomyolysis，and interactions**

**Prescriber Update Articles**

通知日：2006/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/watchingbriefsNov06.htm

処方者に対し，スタチン系薬剤に伴うミオパシーと横紋筋融解のリスクについて注意を喚起する。副作用モニタリングセンター（CARM）は，継続してこれらの有害事象に関する報告を受けている。スタチン系薬剤を使用する患者については，特にスタチン系薬剤の使用開始後または増量後最初の数ヶ月間，筋痛，脱力または圧痛の有無をモニターする必要がある。患者にこれらの症状を認めた場合，直ちにクレアチンキナーゼ（CK）値の測定をはじめとする検査を行うべきである。ミオパシーが疑われるか診断された場合，または CK 値が正常上限の 10 倍以上となった場合，スタチン治療は直ちに中止すべきである [1)]。

横紋筋融解は筋肉の融解・壊死を伴う重症型のミオパシーであり，腎不全または死亡に至る場合がある。高齢，高用量のスタチン系薬剤投与，併存疾患（糖尿病，甲状腺機能低下症，肝臓または腎疾患等），フィブラート系薬剤および/または他の相互作用薬の同時使用は，横紋筋融解のリスクを増加させる可能性がある [1)]。したがって，これらの患者では，より綿密なモニタリングが必要となる。Simvastatin と atorvastatin は CYP 3A4 の基質であるため，強力な CYP 3A4 阻害剤であるアゾール系抗真菌薬，マクロライド系抗生物質，HIV プロテアーゼ阻害剤または nefazodone が指示される場合は，simvastatin と atorvastatin の投与を中止すべきである。

Amiodarone，フィブラート系薬剤，verapamil または cyclosporin と同時に処方する必要がある場合，simvastatin または atorvastatin は極めて低用量で使用すべきである [2)]。CYP 3A4 の弱い阻害剤である diltiazem は，高用量の simvastatin や atorvastatin とともに処方した場合，または他のリスク因子も存在する状況下では横紋筋融解のリスクを増加させる [3)]。横紋筋融解に関する CARM の報告において，疑わしい併用薬は cyclosporin，itraconazole，diltiazem であった。スタチン系薬剤の処方患者には，説明のつかない筋肉症状を認めた場合，特に倦怠感や発熱を伴う場合は，すみやかに医師に知らせることが重要である旨を説明しておく必要がある。処方者は，同時処方薬との相互作用の可能性はもちろん，このような高リスク患者について特に配慮する必要がある。

**文 献**

1）Savage R, Tatley M. Myopathy with Statins: Check CK Levels and Interactions. Prescriber Update 2004;25（1）:4-5. www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/Statinmyop.htm

2）Merck Sharp & Dohme（New Zealand）Limited. Lipex（simvastatin）data sheet 4 May 2005. www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/l/Lipextab.htm

3）Gladding P. Potentially lethal interaction between diltiazem and statins［Letter］. Ann Int Med 2004;140（8）:676.

---

◎Simvastatin〔シンバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害剤〕国内：発売済　海外：発売済

◎Atorvastatin〔アトルバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害剤〕国内：発売済　海外：発売済

**Vol.4（2006） No.24（11/30）R06**

**【NZ MEDSAFE】**

**• Ezetimibe についても筋障害の注意が必要**

**Watching Briefs ： Watch for muscle disorders with ezetimibe too**

**Prescriber Update Articles**

通知日：2006/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/watchingbriefsNov06.htm

Ezetimibe〔［‘Ezetrol’］，ならびに simvastatin/ezetimibe 配合剤［‘Vytorin’］〕が，最近，高コレステロール血症治療薬に追加された。同薬は，単独，またはスタチン系薬剤と組み合わせて使用される。CARM は，2006 年 6 月 30 日までに，ezetimibe の副作用が疑われる報告を 44 件受けている。この中には，予期に反して，ミオパシーの疑いに関する報告 1 件，筋痛および筋力低下に関する報告 1 件，筋痛に関する報告 9 件が含まれていた。6 例の患者は，筋障害の原因となることが知られているスタチン系薬剤またはフィブラート系薬剤の投与を受けておらず，このうち 4 例で ezetimibe の中止に伴う回復が記録され，その中には筋力低下の患者 1 例も含まれた。これらを受け，処方者には，ezetimibe がミオパシー，さらには横紋筋融解（これらは海外ではすでに報告されている）をも引き起こす可能性があることに留意するよう勧告する。患者に対し，このリスクについて知らせるとともに，筋痛，圧痛または脱力を認めたら，すみやかに医師の診察を受けるよう，伝える必要がある。他のコレステロール低下薬と同様，ezetimibe についても，ミオパシーが疑われるか診断された場合，直ちに投与を中止すべきである [1)]。処方者には，より多くのデータが収集され，可能性のあるリスク因子が同定できるよう，これらの副作用を報告するよう勧告する。スタチン系薬剤

およびフィブラート系薬剤とは治療上の作用機序が異なるため，現時点において，ezetimibe が筋障害を引き起こす機序や理由は不明である。

**文 献**

1） Merck Sharp & Dohme（New Zealand）Limited. Ezetrol（ezetimibe）tablets data sheet 23 November 2005. www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/Ezetroltab.htm

---

**参考情報**

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.4（2005/02/24）
［‘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〔カナダ Health Canada〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/4050224.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.15（2005/08/11）
Ezetimibe と筋障害〔豪 TGA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/15050811.pdf

◎Ezetimibe〔エゼチミブ，高コレステロール血症治療薬，コレステロール吸収阻害剤〕
国内：申請中（2006/09/29 現在） 海外：発売済

**Vol.4（2006） No.24（11/30）R07**

**【NZ MEDSAFE】**

**抗 TNF 製剤 etanercept［‘Enbrel’］, adalimumab［‘Humira’］および infliximab［‘Remicade’］: B 型肝炎の再燃の報告と対処**

**Hepatitis B reactivation associated with the anti-TNF products, etanercept［‘Enbrel’］, adalimumab［‘Humira’］ and infliximab［‘Remicade’］**

**Prescriber Update Articles**

通知日：2006/11/08

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/HepBLtr.pdf

- 抗 TNF 製剤の［‘Enbrel’］, ［‘Humira’］や［‘Remicade’］を投与した患者で, B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が報告されている。
- HBV 感染症のリスクのある患者は, 抗 TNF 療法を開始に際し, これまでに HBV に感染していたか検査すべきである。
- HBV のキャリアーと確認された患者は, 抗 TNF 療法の期間中および, 投与終了後から数ヶ月間, HBV 感染症の再燃の徴候や症状を綿密にモニターすべきである。
- HBV 感染症が再燃した場合は, 抗 TNF 療法を中止すべきである。

抗 TNF 療法に関連する HBV の再活性化の症例が, 非常にまれではあるが報告されている。HBV 感染症の再燃による致死的な症例もあった。多くの症例では, 患者は他の免疫抑制剤を併用投与されており, したがって抗 TNF 製剤と B 型肝炎の再燃の因果関係は, これらの他の医薬品の併用により明らかではない。

HBV 感染症のリスクのある患者は, 抗 TNF 療法の開始に際し, これまで HBV に感染していたか検査すべきである。HBV のキャリアーであり, なおかつ抗 TNF 製剤での治療を必要とする患者は, 投与中および投与終了後数ヶ月間, HBV 感染症の再燃の徴候や症状を綿密にモニターすべきである。HBV が再活性化した患者では抗 TNF 製剤の投与を中止し, 適切な対症治療を行うと共に, 有効な抗ウイルス療法を開始すべきである。

［‘Enbrel’］, ［‘Humira’］および［‘Remicade’］のデータシートを改訂し, 上記の安全性情報を追加した。Medsafe のウェブサイトで閲覧可能である。
（www.medsafe.govt.nz/DatasheetPage.htm）。

**参考情報**

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.2（2006/01/26）
抗 TNF alfa 製品［‘Enbrel’］（etanercept），［‘Humira’］（adalimumab），［‘Remicade’］（infliximab）：B 型肝炎再燃〔カナダ Health Canada〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/2060126.pdf

◎Etanercept〔エタネルセプト，TNF alfa/LT alfa レセプター融合タンパク，抗リウマチ剤〕
国内：発売済 海外：発売済

◎Adalimumab〔アダリムマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ剤〕国内：申請中（2006/9/29 現在） 海外：発売済

◎Infliximab〔インフリキシマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ剤，クローン病治療剤〕国内：発売済 海外：発売済

**【 EU EMEA 】**

該当情報なし

以上

連絡先
安全情報部第一室：竹村 玲子，山本 美智子