

医薬品安全性情報 Vol.5 No.08 (2007/04/19)

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/sireport/index.html>

各国規制機関情報

- Linezolid[‘Zyvox’]:複雑性皮膚・軟部組織感染症への適応をグラム陽性菌感染に限定[英 MHRA]2
- Entecavir[‘Baraclude’](HBV 治療薬): HIV および HBV 共感染患者における HIV 耐性変異株の選択[英 MHRA]5
- Rosiglitazone 含有糖尿病治療薬:長期投与を受けた 2 型糖尿病女性患者の骨折発生率の増加[英 MHRA]6
- Pergolide [‘Permax’] :心弁膜症との関連のため市場から回収[米 FDA]7
- Tegaserod(消化管運動機能改善薬):心臓発作, 卒中発作, 心臓部胸痛のため販売中止(公衆衛生勧告)[米 FDA]10
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2007 年 1 月)[米 FDA]12
- Aprotinin[‘Trasylol’]:過敏症反応および腎機能障害との関連[カナダ Health Canada]13
- Tegaserod(消化管運動機能改善薬):心血管虚血性事象(心筋梗塞, 卒中発作, 不安定狭心症)のため販売一時中止[カナダ Health Canada]16
- Pergolide[‘Permax’]:心弁膜症との関連性を調査[カナダ Health Canada]18
- Tegaserod(消化管運動機能改善薬):心血管虚血性事象のため緊急回収[豪 TGA]19
- Telithromycin[‘Ketek’]に関する Q&A:適応制限, 視覚障害, 意識消失の警告強化, 重症筋無力症患者での禁忌等[EU EMEA]20

注 1) [‘○○○’]の○○○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(2007/04/11 現在)

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R01

【 英 MHRA 】

● Linezolid [‘Zyvox’]: 複雑性皮膚・軟部組織感染症への適応をグラム陽性菌感染に限定
[‘Zyvox’] (linezolid): **Restriction of indication in complicated skin and soft-tissue infections**
Safety information on medicines for healthcare professionals

通知日: 2007/03/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2030646&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030643&ssTargetNodeId=221

Pfizer 社は、複雑性皮膚・軟部組織感染症 (complicated skin and soft tissue infections) *¹ の治療のための linezolid の使用をグラム陽性菌の感染が確認された場合に限定する旨のドクターレターを出し、処方情報を改訂した。なお、この情報は血管内カテーテル関連のグラム陰性菌感染で死亡率増加が示された臨床試験結果に基づいており、この臨床試験については FDA が 2007 年 3 月 16 日に公衆衛生勧告を出したが、データの統計的な解析としてオッズ比を算出している点で今回の情報の方がやや詳しい*²。

(Web 掲載日: 2007/04/02)

◆医療従事者向: 重要な安全性情報 (下線は本文での強調箇所)

[‘Zyvox’] (linezolid 注射液, 錠, 経口懸濁剤) に関する複雑性皮膚・軟部組織感染症への適応制限につながる、カテーテル関連のグラム陽性菌による血流感染症*³ の臨床試験結果について:

- ・ 複雑性皮膚・軟部組織感染症の治療のための linezolid の使用は、微生物検査で linezolid に感受性のグラム陽性菌による感染症であることが示された場合に限ること。
- ・ グラム陽性菌およびグラム陰性菌の同時感染が既知または推測される複雑性皮膚・軟部組織感染症の患者に対する linezolid の使用は、他の治療薬の選択ができない場合に限ること。この場合、グラム陰性菌の治療も必ず同時に開始すること。

Pfizer 社は、血管内カテーテル関連の感染症の重症患者におけるオープンラベル試験の結果を受けて、linezolid の処方情報の更新について医療従事者に通知する。本試験では初回投与後 84 日以内の死亡患者数が、vancomycin, dicloxacillin, oxacillin を投与した患者 [58/363 人 (16.0%)] に比べ、linezolid を投与した患者 [78/363 人 (21.5%)] で多かった。群間の死亡患者数の最大差は被験薬の投与期間中および投与期間終止後 7 日以内でみられ、linezolid 投与群の

43/363 人(12%)に対し、対照薬投与群は 22/363 人(6%)であった。投与期間終了後 8 日以降では、群間の死亡率はほぼ同じ(35 人 vs. 36 人)であった。グラム陽性菌のみによる感染症患者では群間の死亡率に差が認められなかったが、ベースラインにおいて他の病原体の感染患者または病原体にまったく感染していなかった患者では、linezolid 投与群で死亡率が有意に高かった。Linezolid 投与群で多くの患者が試験期間中にグラム陰性菌に感染し、グラム陰性菌の感染症または複数菌感染症により死亡した。グラム陰性菌の感染症患者では「適切な」抗菌薬治療を受けた場合でも、linezolid 投与群での死亡率が高かった。

◇処方情報

Linezolid はグラム陰性菌の感染症に対して効果がない。

◇ 複雑性皮膚・軟部組織感染症

複雑性皮膚・軟部組織感染症の治療を目的とした linezolid の使用は、微生物検査で linezolid に感受性のグラム陽性菌による感染症であることが示された場合に限ること。さらに、グラム陽性菌およびグラム陰性菌の同時感染が既知または推測される複雑性皮膚・軟部組織感染症の患者に対する linezolid の使用は、他の治療薬の選択ができない場合に限ること。この場合、グラム陰性菌の治療も必ず同時に開始すること。

◇ 院内感染および市中感染性肺炎

院内感染および市中感染性肺炎が linezolid に感受性のグラム陽性菌によることが既知または推測される場合は、linezolid を治療に使用することができる。グラム陰性菌の感染が既知または推測される場合は、グラム陰性菌に対する治療を必ず即時開始すること。

今回の製品情報(Product Information)の改訂は、EMEA の医薬品委員会(CHMP)の医薬品安全性監視作業部会(PhVWP:Pharmacovigilance Working Party)および MHRA により承認されている。

◇追加情報

本試験はカテーテル関連のグラム陽性菌による血流感染症に対するオープンラベルの無作為化第 III 相臨床試験であり、13 歳以上の患者 726 人が登録され、これらの患者は複雑性皮膚・軟部組織感染症のサブセットと考えられた。本試験に登録された患者のうち 39%が血液培養でグラム陽性菌に感染していることがわかり、複雑性皮膚・軟部組織感染症の臨床試験でみられた割合よりも高かった。患者の約 50%が集中治療室で治療を受けており、25%が人工呼吸器を装着されていた。患者を linezolid 投与群(12 時間ごとに 600 mg を静脈内または経口投与)、vancomycin 投与群(12 時間ごとに 1 g を静脈内投与)に無作為に割り付けた。Vancomycin 投与群の患者のうち、その後 methicillin に感受性のグラム陽性菌に感染していることがわかった患者は、投与薬剤を oxacillin(6 時間ごとに 2 g を静脈内投与)に切り替えた。また、methicillin に感受性のコアグラウゼ陰性ブドウ球菌に感染していることがわかった患者は、投与薬剤を dicloxacillin(6 時間ごとに 500

mg を経口投与)に切り替えることとした。投与期間は 7～28 日であった。

患者の死亡率に影響する主な要因は、ベースラインにおけるグラム陽性菌の感染状況であった。グラム陽性菌のみに感染した患者群では死亡率に差がみられなかった〔黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)に感染した場合のオッズ比は 0.96〔95% CI 0.58～1.59〕であった〕。しかし、ベースラインにおいて他の病原体の感染患者または病原体にまったく感染していなかった患者では、linezolid 投与群の死亡率が対照薬投与群に比べて有意に高かった〔オッズ比 2.48〔1.38～4.46〕, p=0.0162〕。試験期間中に linezolid 投与群の多くの患者がグラム陰性菌感染症にかかり、グラム陰性菌や複数菌による感染症で死亡した。グラム陰性菌の感染症患者に「適切な」抗菌薬治療をした場合でも、linezolid 投与群の死亡率は高かった。本試験の知見を説明する潜在的なメカニズムについては現在調査中である。

◇製品概要 (SPC) の改訂

〔‘Zyvox’〕の製品概要の Section 4.1 (適応), 4.4 (警告および使用上の注意), 5.1 (薬力学的性質)を修正した。

参考情報

*1: 複雑性皮膚・軟部組織感染症 (complicated skin and soft tissue infections) は、皮膚感染症が深部まで広がっている場合、外科治療が必要とされる場合 (潰瘍や火傷の二次感染等)、治療の妨げとなるような疾患 (糖尿病や HIV 感染) を併発している場合等を指す。

[参考資料]

- Antimicrob Agents Chemother. 49: 2260; 2005.
- FDA Guidance for industry: uncomplicated and complicated skin and skin structure infections.
<http://www.fda.gov/cder/guidance/2566dft.pdf>

*2: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.07 (2007/04/05) [米 FDA]。

*3: 血流感染症: 菌血症と近い概念であるが、血液中に微生物が検出されないが感染の徴候や症状がみられる場合を含めて考える。

※: Linezolid は細菌のリボソームと結合し、翻訳過程の 70S 開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白合成を阻害する。一方、ポリソームの伸長あるいはペプチド合成は阻害せず、従来の抗菌薬とは作用機序が異なる (国内添付文書情報より)。国内の適応は、(1) 本剤に感性的のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷熱傷および手術創等の二次感染、肺炎、(2) 本剤に感性的のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシ

ウムによる各種感染症である。

◎Linezolid[リネゾリド, オキサゾリジノン系合成抗菌剤] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R02

【 英 MHRA 】

- Entecavir[‘Baraclude’](HBV 治療薬): HIV および HBV 共感染患者における HIV 耐性変異株の選択

Direct Healthcare Professional communication on the association of [‘ Baraclude ’] (entecavir) with selection of an HIV variant in a patient co-infected with HIV and HBV

Safety information on medicines for healthcare professionals sent in March 2007

通知日:2007/03/05

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2030645&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030643&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日:2007/04/02)

医療従事者向

EMEA の医薬品委員会 (CHMP) との合意により, Bristol-Myers Squibb 社 (BMS 社) は, 高活性抗レトロウイルス (HAART) 療法を受けていなかったヒト免疫不全ウイルス (HIV) および B 型肝炎ウイルス (HBV) の共感染患者で, HBV 感染に対する entecavir[‘Baraclude’] 治療中に, HIV の薬剤耐性株 (M184V 変異) が選択された症例報告を受けたことを通知する。通知内容は, 以前に医薬品安全性情報に掲載した米 FDA, Health Canada, EMEA の情報とほぼ同じである。なお, EMEA との合意により, BMS 社は[‘Baraclude’] の処方情報にこの新しい情報を追加して改訂を行う予定である。

参考情報

◇関連情報

- ・ 米 FDA, カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.05 (2007/03/08)
- ・ EMEA, 医薬品安全性情報: Vol.5 No.06 (2007/03/22)

◎Entecavir〔エンテカビル,ヌクレオシド系抗ウイルス化学療法剤, B 型慢性肝疾患治療薬〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R03

【 英 MHRA 】

● Rosiglitazone 含有糖尿病治療薬:長期投与を受けた 2 型糖尿病女性患者の骨折発生率の増加

Increased Incidence of Fractures in Female Patients Who Received Long-Term Treatment with [‘Avandia’] (rosiglitazone maleate)

Safety information on medicines for healthcare professionals sent in March 2007

通知日:2007/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2030644&RevisionSelectionMethod=Latest

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030643&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日:2007/04/02)

医療従事者向

GlaxoSmithKline 社は欧州規制機関との合意により, 2 型糖尿病の治療薬である rosiglitazone 含有製剤の [‘Avandia’] (rosiglitazone maleate) 錠, [‘Avandamet’] (rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride) 錠, [‘Avandaryl’] (rosiglitazone maleate/ glimepiride) 錠に関し, 2 型糖尿病患者を対象とした ADOPT 試験において, 女性患者で骨折発生率の増加がみられたことを通知する。ADOPT 試験では rosiglitazone, metformin, glyburide の 3 群の単剤投与を比較しており, rosiglitazone 群の女性患者では, metformin 群または glyburide 群に比べ, 骨折が有意に多かった。女性患者にみられた骨折部位の大半は, 上腕(上腕骨), 手, 足で, これらの骨折部位は, 閉経後骨粗鬆症に伴う骨折部位(例えば股関節や脊椎)とは異なっていた。

通知内容の詳細は, 以前に医薬品安全性情報 Vol.5 No.05 に掲載した FDA および Health Canada のものとほぼ同じである。

参考情報

◇関連情報

・ 米 FDA, カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.05 (2007/03/08)

- ・ Rosiglitazone と同じチアゾリジン系糖尿病治療薬である pioglitazone についても, 2 型糖尿病女性患者に対する長期投与で骨折発生率の増加が FDA より報告されている: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.06 (2007/03/22)

◎Rosiglitazone [ロシグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤, 2 型糖尿病治療剤]
国内: Phase III (2006/12/27 現在) 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R04

【 米 FDA 】

- Pergolide [‘Permax’]: 心弁膜症との関連のため市場から回収

Pergolide [marketed as [‘Permax’]]

FDA MedWatch, Public Health Advisory, FDA NEWS

通知日: 2007/03/29

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

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Pergolide>

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01596.html>

◆公衆衛生勧告(下線は本文での強調箇所)

FDA は, pergolide の製造販売会社が心弁膜症の恐れがあるとして市場からの回収に同意したことを医療従事者および患者に通知する。新たな 2 つの研究で, pergolide の投与を受けたパーキンソン病患者は投与を受けなかった患者よりも重篤な心弁膜症の発症率が高いことが明らかになった。Pergolide はドパミン作動薬として知られる薬の 1 つであり, パーキンソン病の症状(振戦や動作の緩慢化)の改善のため, levodopa および carbidopa と併用して投与される。

Pergolide を服用しているパーキンソン病の患者は,

- ・ 担当医師と面会し, 代替薬の選択について話し合うこと。
- ・ Pergolide の急な服用中止は危険であり, 有効な代替薬もいくつかあるため, 担当医師の診断なしに pergolide の服用を中止しないこと。

Pergolide を処方する医師は以下の事項について留意すること。

- ・ 患者の治療にドパミン作動薬を使う必要性を評価すること。投与を継続する必要がある場合は, pergolide の代わりとなるドパミン作動薬を選択すること。心弁膜症との関連がないドパミン作動性パーキンソン病治療薬のいくつかは承認を受けている。ドパミン作動薬の種類を変更する際の処方レジメンについて書かれたものがある。
- ・ ドパミン作動薬の投与を中止する場合は, pergolide の投与を急に中止しないこと。ドパミン作動薬の急な投与中止は危険である。Pergolide の用量を漸減していくこと。

- ・ Pergolide の投与を中止する患者に対しては、有効な代替薬(心弁膜症との関連がないドパミン作動薬 3 種を含む)が選択できることを知らせること。

2006 年に pergolide のラベリングに重篤な心弁膜症についての枠組み警告が追加された。2007 年に New Engl J Med 誌に発表された 2 つの新しい研究では、過去の研究でも指摘されていた心弁膜症の問題が再確認された*¹。Pergolide は Valeant 社が[‘Permax’]の商品名で販売し、ジェネリック薬も販売されている。

今回の 2 つの研究による安全性情報、および安全性に懸念がない代替薬が存在することから、[‘Permax’]名義の pergolide とジェネリック版の pergolide の各製造販売会社は市場への出荷をすでに停止しており、今後 FDA と協力して pergolide を市場から回収する予定である。しかし、この自主的回収は、現在の薬局の pergolide の在庫状況に急激な影響を与えないように直ちには実施しない。医師と患者が適切な代替薬の選択と治療法の変更について話し合う時間が持てるようにする。

上記の研究では、別のドパミン作動薬である cabergoline でも心弁膜症の発症率に増加がみられた。米国では cabergoline[‘Dostinex’]は高プロラクチン血症の治療薬として承認を受けているが、パーキンソン病の治療薬としては承認されていない。高プロラクチン血症の治療では、パーキンソン病の治療と比較してかなり低用量が投与される。低用量の[‘Dostinex’]では心臓障害の発生率は低いと考えられ、米国市場での高プロラクチン血症治療用の[‘Dostinex’]は販売を継続する予定である。

FDA は pergolide の製造業者と協力して、過去に他の治療薬への変更がうまくいかなかった患者や今後治療薬の変更を試みてうまくいかない患者に対して、pergolide の供給を続けることが可能であるかを定める作業をしている。その間に医師と患者は、将来的には pergolide が入手できなくなる可能性があることを理解した上で、代替薬の選択について考慮すること。

◆背景情報(FDA NEWS より)

2006 年現在、米国では 12,000 人の患者が pergolide の処方を受けている。[‘Permax’]は、levodopa と併用するパーキンソン病治療薬として 1988 年に Eli Lilly 社が承認を受けた。Pergolide と心弁膜症の関連は 2002 年に初めて報告された。FDA の要請により、2003 年に Eli Lilly 社は[‘Permax’]のラベリングの警告欄に心弁膜症について記載し、同時に医療従事者にドクターレターによる通知を行った。2006 年に心弁膜症のリスクに関する新たな研究が示され、心弁膜症は FDA では最も強い警告である「枠組み警告」とされた。

参考情報

*1: New Engl J Med 誌の 2 つの報告では、ドパミン作動性パーキンソン病治療薬のうち、セロトニン 5-HT_{2B} 受容体作動性の作用もあるもの(pergolide および cabergoline)では、心弁膜閉鎖不

全症および心エコー上の弁逆流のリスクが増加しているが、5-HT_{2B} 受容体に作動性がないドパミン作動薬ではリスクの増加がないことが示された。Pergolide および cabergoline の使用に関連してみられる心弁膜症は、弁や腱索周囲に厚い粘液性の線維性被膜が形成され、弁の可動域障害が生じることによるもので、カルチノイド腫瘍から放出されるセロトニンにより生じるカルチノイド症候群の心弁膜症に類似している。また、片頭痛治療薬として用いられる麦角アルカロイドの ergotamine, methysergide や食欲抑制薬の fenfluramine, phentermine でも同様の心弁膜症が起こることが知られており、これらの薬剤はいずれもセロトニン受容体作動薬である。

New Engl J Med 誌の研究報告の概要

1 報告目 (Vol.36, p.29-38, 2007) はパーキンソン病患者 11,417 人を対象としたコホート内症例対照研究で、ドパミン作動薬の使用と心弁膜閉鎖不全症の診断を受けた患者の発生率の関連を検討している。心弁膜閉鎖不全症の発症は、pergolide 使用の患者で 30/10,000 人・年、cabergoline 使用の患者で 33/10,000 人・年、何れのドパミン作動薬も使用していない患者では 5.5/10,000 人・年であった。ドパミン作動薬を使用しない患者と比較した場合、心弁膜閉鎖症の調整済発生率比は、pergolide および cabergoline 使用中の患者でそれぞれ 7.1 [95% CI [2.3~22.3]] および 4.9 [1.5~15.6] であったが、その他のドパミン作動薬 (bromocriptine, lisuride, pramipexole, ropinirole) ではリスク増加が認められなかった。

また、2 報告目 (Vol. 356, p. 39-46, 2007) では、パーキンソン病患者 155 人に対して心エコー検査を行い、心エコー上の心弁膜逆流の頻度および相対リスクを評価した。僧帽弁、大動脈弁、三尖弁のいずれかにおける臨床的に重要な逆流が、pergolide 群 (23.4%) および cabergoline 群 (28.6%) で高頻度に認められたが、その他のドパミン作動薬群ではまったく認められなかった (0%)。

心弁膜症は、心弁膜逆流があってもかなり長い期間を無症状で経過し、呼吸困難等の症状に気づくのは、病状が進行してからとなることが多いとされる。

◇関連情報

- ・カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.08 (2007/04/19) (同報)

◎Pergolide [ペルゴリド, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療剤] 国内: 発売済
海外: 発売済 (米国: 回収, 2007/03/29)

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R05

【 米 FDA 】

- **Tegaserod (消化管運動機能改善薬) : 心臓発作, 卒中発作, 心臓部胸痛のため販売中止 (公衆衛生勧告)**

Tegaserod maleate [marketed as [‘Zelnorm’]]

FDA MedWatch, FDA Public Health Advisory, FDA News

通知日 : 2007/03/30

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

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Zelnorm>

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01597.html>

FDA は、新規に行われた安全性の解析により tegaserod がプラセボと比較して心臓発作, 卒中発作等の発生率が高いことが示されたため、販売中止の措置を取ったことを通知した。Tegaserod は消化管運動機能改善薬(セロトニン 5-HT₄ 受容体の部分アゴニスト)で、便秘を伴う過敏性腸症候群の女性患者の短期治療および 65 歳未満の慢性便秘症に対して承認されていた。

◆**公衆衛生勧告**

FDA は、Novartis Pharmaceuticals 社 (Novartis 社) が tegaserod maleate [‘Zelnorm’] の販売中止に同意したことを患者および医療従事者に通知するため、本公衆衛生勧告を行う。新規に安全性の解析を行った結果、[‘Zelnorm’] 投与患者では、プラセボを投与した患者に比べ、心臓発作, 卒中発作, 心臓発作につながる可能性のある心臓部胸痛悪化の発生率が高いことが判明したため、[‘Zelnorm’] を市場から回収する。

FDA は下記の事項を通知し、これらは即時適用される。

- ・ FDA の要請により、Novartis 社は [‘Zelnorm’] の販売中止に同意した。
- ・ [‘Zelnorm’] 服用中の患者は担当医に連絡を取り、代替治療法について話し合う必要がある。
- ・ [‘Zelnorm’] 服用中の患者が重度の胸痛, 息切れ, 浮動性めまい, 脱力あるいは歩行困難・会話困難の突然の発症, その他の心臓発作や卒中発作の症状を認めた場合、ただちに救急治療を受ける必要がある。
- ・ [‘Zelnorm’] を処方する医師は、患者と協力し、患者の症状と必要性に応じて他の治療法への変更を行う必要がある。

[‘Zelnorm’] は処方箋薬であり、便秘を伴う過敏性腸症候群の女性患者の短期治療および 65 歳未満の慢性便秘症に対して承認されている。2007 年 2 月下旬および 3 月上旬に、Novartis 社は FDA に対し、各種の胃腸障害を対象とした [‘Zelnorm’] の 29 件の臨床試験に関する新規の安全性の解析結果を提出した。この解析では、全試験のデータをプールして、心臓および血管に対する副作用の可能性を評価した。各試験において患者は [‘Zelnorm’] またはプラセボ糖錠投与に無

作為に割り付けられた。これらの 29 試験には[‘Zelnorm’]投与患者 11,614 人およびプラセボ投与患者 7,031 人が含まれた。患者の平均年齢は 43 歳であり、患者の大半(88%)が女性であった。

全体として、心臓発作、卒中発作、または心臓発作に変化する重度の心臓部胸痛がみられる患者は少なかった。しかし、[‘Zelnorm’]投与患者では、プラセボ投与患者に比べてこれらの重篤かつ生命を脅かす副作用の発生率が高かった。[‘Zelnorm’]投与患者の 13 例(0.1%)に重篤かつ生命を脅かす心血管系副作用が認められ、このうち 4 例は心臓発作(1 例は死亡)、6 例は急速に心臓発作に変化する重度の心臓部胸痛、残る 3 例は卒中発作であった。プラセボ投与患者では 1 例(0.01%)のみに卒中発作の開始を示唆する症状が認められたが、悪化することなく消失した。

一部の患者では他に治療選択肢がなく、[‘Zelnorm’]投与のベネフィットが重篤な副作用のリスクを上回る可能性がある。FDA は Novartis 社と協力し、これらの患者には特別プログラムを通じて[‘Zelnorm’]を提供する予定である。

また FDA は Novartis 社に対し、今後、同薬のベネフィットがリスクを上回る患者集団を特定できた場合には、[‘Zelnorm’]の限定的な販売再開を検討する用意があることも伝えている。ただし、限定的な販売再開については、FDA の判断に先立ち、公的諮問委員会での検討が行われることになる。

参考情報

◇関連情報

・ カナダ Health Canada, 豪 TGA: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.08 (2007/04/19) (同報)

◎ Tegaserod [セロトニン 5-HT₄ 受容体部分アゴニスト, 消化管運動機能改善薬] 海外: 発売済*

* : 米国: 販売中止 (2007/03/30), カナダ: 販売一時中止 (2007/03/30), 豪州: 回収 (2007/04/04)

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R06

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2007 年 1 月)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—January 2007

FDA MedWatch

通知日 : 2007/02/23

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/jan07_quickview.htm

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、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。

略号: BW (boxed warning) : 枠組み警告, C (contraindications) : 禁忌, W (warnings) : 警告,
P (precautions) : 使用上の注意, AR (adverse reactions) : 副作用,
PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide) : 患者用情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Tasmar (tolcapone) Tablets	○			○	○	
Toradol (ketorolac tromethamine tablets)	○	○	○	○		MG
Sustiva (efavirenz) Capsules and Tablets		○		○		PPI
Minocin (minocycline for injection) Intravenous			○	○		
Minocin (minocycline hydrochloride) Oral Suspension			○	○		
Mobic (meloxicam) Tablets and Oral Suspension			○	○		
Rapamune (sirolimus) Oral Solution and Tablets			○	○	○	
Zevalin (ibritumomab tiuxetan)			○		○	
Actimmune (interferon gamma-1b)				○	○	
Avandamet (rosiglitazone maleate and metformin hydrochloride) Tablets				○	○	
Cialis (tadalafil) Tablets				○		
Desferal (deferoxamine mesylate injection, USP)				○		
Eloxatin (oxaliplatin) Powder, for Solution for Intravenous Use				○		
Flomax (tamsulosin hydrochloride) Capsules				○		PPI
Inderal LA (propranolol hydrochloride) Long-Acting Capsules				○		

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Indocin (indomethacin) Capsules, Oral Suspension, and Suppositories				○		
Indocin I.V. (indomethacin for injection)				○		
Lipitor (atorvastatin calcium) Tablets				○	○	
NovoLog [insulin aspart [rDNA origin]] Injection				○		PPI
Progesterone Injection, USP in Sesame Oil for Intramuscular Use Only				○	○	PPI
Transderm Scōp (transdermal scopolamine) System				○		PPI
Wellbutrin (bupropion hydrochloride) Tablets				○	○	MG
Wellbutrin SR (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablets				○	○	MG
Xenical (orlistat) Capsules				○	○	
Vidaza (azacitidine for injection) for Subcutaneous and Intravenous Use Only					○	
Xifaxan (rifaximin) Tablets					○	
Yaz (drospirenone and ethinyl estradiol) Tablets					○	PPI
Minocin (minocycline hydrochloride) Pellet-Filled Capsules						PPI
Ovcon 35 Fe (norethindrone and ethinyl estradiol tablets, chewable and ferrous fumarate tablets)						PPI

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R07

【カナダ Health Canada】

- **Aprotinin [‘Trasylol’]: 過敏症反応および腎機能障害との関連**

Association of [‘Trasylol’] (aprotinin) with hypersensitivity reactions and renal dysfunction

Notice to Hospitals

通知日: 2007/03/27

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/trasylol_nth-aah_e.pdf

Bayer 社は、Health Canada と協議の上、手術中の出血予防に用いる aprotinin [‘Trasylol’] の過敏症反応と腎機能障害に関して安全性情報を通知する。なお、腎毒性については 2006 年 2～9 月に FDA, Health Canada, MHRA からの情報があり、アナフィラキシー反応については FDA からの情報があるが、どちらも今回の情報の方が詳細である*¹。

◆病院向けドクターレター

Bayer 社は aprotinin[‘Trasylol’]に関する重要で新たな安全性情報を通知する。[‘Trasylol’]は、手術中の出血により輸血が必要となるリスクが高い冠動脈バイパス(CABG)手術の際に心肺バイパスをしている患者の出血を抑えて輸血の必要性を減らすための予防的使用に適応がある。

市販後調査のデータおよび臨床試験のデータに基づき、新たな安全性情報を追加するため、[‘Trasylol’]に関するカナダ製品モノグラフ(Canadian Product Monograph, CMP)を更新した。

- ・ [‘Trasylol’]が承認を受けている適応は、冠動脈バイパス(CABG)手術の際に心肺バイパスを行う患者のうち、出血と輸血のリスクが高い場合に限定される。
- ・ [‘Trasylol’]の投与により、致命的/非致命的なアナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応を起こすことがある。致命的なアナフィラキシー反応は、初回(テスト)投与および一連の投与レジメンのいずれの投与時においても起きている*2。また、初回(テスト)用量に忍容性が示された場合にも致命的なアナフィラキシー反応が起きている。したがって、[‘Trasylol’]は心肺バイパスがすぐに開始できるような手術状況に限定して投与すること。
- ・ 過去に aprotinin の投与を受けた患者はアナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応を起こすリスクが高いため、[‘Trasylol’]を投与する前に、過去に aprotinin 投与を受けた経験がないか必ず確認すること。直近の aprotinin 投与から 12 ヶ月以内に再投与を受ける場合に、致命的反応を起こすリスクが高いと考えられる。したがって、過去 12 ヶ月以内に aprotinin 投与を受けたことが既知または疑われる患者に対する[‘Trasylol’]の投与は禁忌である。
- ・ [‘Trasylol’]の投与により腎機能障害のリスクが高まり、周術期に透析導入の必要性が増すことがある。既存の腎機能障害がある患者、またはアミノグリコシド系抗生物質や腎機能を変化させる薬剤の投与を受けた患者では、特にリスクが高まる可能性がある。

◇過敏症反応

過去に aprotinin の投与を受けた患者では、致命的/非致命的なアナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応を起こすリスクが高まる。したがって、[‘Trasylol’]を投与する前に、過去の aprotinin 投与の有無について徹底的な既往歴の確認を必ず行うこと。

1985～2006年3月における Bayer 社の全世界的なデータベースからのすべての自発報告を分析した結果、291件の過敏症の報告(致死:52件、非致死:239件)のうちの47%(138/291件)は過去に[‘Trasylol’]を投与した記録があった。過去の投与記録があった138件のうち、110件には投与日時の情報もあった。110件のうち99件は12ヶ月以内に再投与を受けていた。

[‘Trasylol’]を投与する際に、過去にいずれかの aprotinin 含有製剤の投与を受けた患者の場合は過敏症反応を起こすリスクが高いため、投与のリスク/ベネフィットの評価を注意深く行う必要がある。アナフィラキシー発症例の大半は12ヶ月以内に再投与を受けた際に起こっているが、12ヶ月以降の再投与で発症した報告も1件ある。

過敏症反応はアナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応として発現することが多く、最も頻繁に報告されている徴候は血圧低下である。他の過敏症反応の症状としては、そう痒症、発疹、喘

息、悪心等がある。これらの過敏症反応は、循環不全を伴うアナフィラキシーショックに進行することがある。[‘Trasylol’]を注射または点滴静注中に過敏症反応が認められた場合は、直ちに投与を中止して救急治療を開始すること。2 回目の[‘Trasylol’]の投与で特に症状がなく忍容された場合でも、その後の投与で重篤な過敏症/アナフィラキシー反応を起こすことがある。

[‘Trasylol’]の投与を開始する前に、過敏症/アナフィラキシー反応の可能性に対処するため、以下の推奨事項に従うこと。

- 1) 手術室ですぐに使えるように、過敏症/アナフィラキシー反応に対する標準的な救急治療薬 (epinephrine, ステロイド剤等)を用意すること。
- 2) 初回(テスト)量および負荷投与量は、患者に挿管し、カニューレ挿入と心肺バイパスをただちに開始できる状態で実施すること。
- 3) 負荷投与量の投与が安全に終了するまで、ポンプ充填液への[‘Trasylol’]の添加を行わないこと。

◇腎機能障害

全世界の冠動脈バイパス(CABG)手術を受ける患者を対象としたプラセボ対照比較試験を集めた Bayer 社のデータでは、血清クレアチニン値が投与前よりも $44.2 \mu\text{mol/L}$ (0.5 mg/dL) 以上上昇した率が[‘Trasylol’]投与群で 9.0% (185/2,047 件)であり、プラセボ投与群の 6.6% (129/1,957 件)と比較して統計的に高く、オッズ比は 1.41 [1.12~1.79]であった。大半の症例で、手術後の腎機能障害は重篤でなく可逆的であった。しかし、腎機能障害が腎不全へと進行することがあり、血清クレアチニン濃度がベースラインよりも $176.8 \mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/dL) 以上の上昇を示す率は[‘Trasylol’]投与群でプラセボ投与群よりやや高かった (1.1% vs 0.8%)。

したがって、腎機能障害がある患者(クレアチニン・クリアランスが 60 mL/分 未満)、または腎機能障害のリスク因子がある患者(アミノグリコシド系抗生物質等の腎機能に影響を与える薬剤の周術期の投与等)に対しては、[‘Trasylol’]を投与する前にリスクとベネフィットのバランスを注意深く考慮することを推奨する。

Bayer 社と Health Canada は[‘Trasylol’]使用に関する情報のレビューを積極的に継続している。Bayer 社が現在レビューしている情報には、2006 年 9 月 21 日に開催された米国 FDA 諮問委員会における[‘Trasylol’]の安全性に関する公聴会以降に規制機関に報告された観察研究の予備的知見が含まれている。この研究は複雑な統計的および疫学的手法を用いており、本研究で示唆されている安全性の懸念と[‘Trasylol’]の関連について、Bayer 社も Health Canada も検討を続けている。

参考情報

*1: 関連情報

Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.05 (2006/03/09)

FDA: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.04 (2006/02/23), 同 No.21 (2006/10/19), 同 No.26 (2006/12/26), MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.21 (2006/10/19)

*2: カナダの添付文書では, aprotinin (1.4 mg/mL) 投与レジメンは 4 ステップで, ①テスト用量 (test dose, 1mL), ②負荷投与量 (loading dose, 280mL), ③心肺バイパス循環装置の充填液を再循環させる際に加えるポンプ充填投与量 (“pump prime” dose, 200 mL), ④その後一定速度の点滴静注 (50 mL/時) となっている。

※: Aprotinin は, 抗プラスミン活性を持つセリンプロテアーゼ阻害薬で, 58 個のアミノ酸よりなるポリペプチドである。

Aprotinin の使用に関連する腎機能障害については, New Engl J Med 誌に発表された前向きの大規模観察研究で, 人工心肺装置を用いた冠動脈バイパス手術の失血予防薬として aprotinin を投与した場合, 無治療群等と比較して腎毒性 (腎機能障害, 腎不全) のリスクが有意に増加する [オッズ比 2.41 [1.49~3.90]] ことが示された。また, Transfusion 誌の症例対照研究でも, 人工心肺装置を用いた心臓手術で大量の輸血が必要となる可能性の高い患者においては, aprotinin 群の腎機能障害の発生率は 24% であり, 対照の tranexamic acid 群の 17% と比べて有意に高かった ($p=0.01$)。Aprotinin は尿細管に親和性が高く, 尿細管壊死を起こしている可能性があり, また, 血小板や血管内皮への影響により血栓症を起こすと考えられている。

©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.5 (2007) No.08 (04/19) R08

【カナダ Health Canada】

● Tegaserod (消化管運動機能改善薬): 心血管虚血性事象 (心筋梗塞, 卒中発作, 不安定狭心症) のため販売一時中止

Urgent: Marketing and Sales Suspension Notice for [‘Zelnorm’] Tablets, 6 mg

For Health Professionals

通知日: 2007/03/30

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/zelnorm_hpc-cps_2_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/zelnorm_hpc-cps_2_e.html

Novartis Pharmaceuticals Canada 社 (Novartis 社) は, Health Canada の要請により, 消化管運動機能改善薬 tegaserod の販売を一時中止することを通知した。

◆医療従事者向ドクターレター

Health Canada の要請により, Novartis 社は, 安全性情報を詳細に評価するため, カナダでの tegaserod hydrogen maleate [‘Zelnorm’]錠の販売を一時中止する。

[‘Zelnorm’]はセロトニン 5-HT₄受容体の部分アゴニストであり, 便秘, 腹痛, 不快感を主症状とする女性患者における便秘を伴う過敏性腸症候群の対症療法, また 65 歳未満の患者における慢性特発性便秘の治療に適応がある。

最近, 臨床試験データをプールして後向きに解析を行ったところ, [‘Zelnorm’]投与患者では, プラセボ投与患者に比べ, 心血管系虚血性事象*¹の発現率が高いことが明らかになった。

- ・ 患者 18,600 例以上を含む臨床試験において, 心血管系虚血性事象*¹の発現率が統計的に有意に高かった。すなわち, [‘Zelnorm’]投与患者では 11,614 例中 13 例(0.11%), プラセボ投与患者では 7,031 例中 1 例(0.01%)に当該事象が認められた ($p=0.024$)。
- ・ これらの患者の大半は 1 つ以上の心血管系リスク因子を有していたが, 一部の患者は, 治療開始時において心血管疾患またはリスクがあるとの診断は受けていなかった。

[‘Zelnorm’]の販売一時中止の決定に合わせ, Novartis 社はカナダの薬剤師および販売会社に対して製品の返却を求めている。[‘Zelnorm’]服用患者は服用を中止し, 担当医に連絡を取って代替の治療法に関する助言を得る必要がある。Novartis 社は米国 FDA の要請に応じ, 同国での[‘Zelnorm’]の販売活動も一時中止している。

◇医師への勧告

- ・ 新規患者に対して[‘Zelnorm’]を処方しないこと。
- ・ 現在[‘Zelnorm’]を服用している患者について, 治療選択肢を見直すこと。
- ・ [‘Zelnorm’]錠は Med-Turn International に返却すること。返却方法については, 現在, 別途配布中である。

◇薬剤師への勧告

- ・ 今後[‘Zelnorm’]を処方箋により調剤しないこと。
- ・ 患者に対して, [‘Zelnorm’]の服用を中止し, 懸念があれば担当医に相談するよう助言すること。
- ・ [‘Zelnorm’]錠は Med-Turn International に返却すること。返却方法については, 現在, 別途配布中である。

*1:[‘Zelnorm’]投与患者にみられた心血管系虚血性事象は, 心筋梗塞, 卒中発作, 不安定狭心症等であった。

参考情報

◇関連情報

・米 FDA, 豪 TGA: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.08 (2007/04/19) (同報)

◎Tegaserod〔セロトニン 5-HT₄ 受容体部分アゴニスト, 消化管運動機能改善薬〕海外: 発売済*

*: 米国: 販売中止 (2007/03/30), カナダ: 販売一時中止 (2007/03/30), 豪州: 回収 (2007/04/04)

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R09

【カナダ Health Canada】

• Pergolide[‘Permax’]: 心弁膜症との関連性を調査

Health Canada reviewing link between Parkinson's drug Permax and heart valve conditions

For the Public

通知日: 2007/03/31

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_36_e.html

Health Canada は、パーキンソン病治療薬の pergolide[‘Permax’]が心弁膜症と関連する懸念があるため、米国市場から回収されたことを国民に通知する。

Pergolide[‘Permax’]はパーキンソン病の治療薬として 1991 年以降カナダで販売されている。本製剤に心弁膜症のリスクがあることはすでに知られており、現行のラベリングにも記載されている。Health Canada は、このリスク情報を 2003 年と 2004 年に医療従事者と患者に通知した。

〔‘Permax’〕と関連する弁膜症のリスクに関する新たな 2 つの研究が、2007 年 1 月に発表された。Health Canada は、〔‘Permax’〕について今後どんな措置が必要かを見定めるため、これらの研究と他の情報について検討を進めている。結果がまとまり次第、国民と医療従事者に通知する予定である。必要があれば、適切な規制措置を取る。

参考情報

◇関連情報

・米 FDA: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.08 (2007/04/19) (同報)

◎Pergolide〔ペルゴリド, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療剤〕国内: 発売済
海外: 発売済(米国: 回収, 2007/03/29)

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R10

【 豪 TGA 】

• Tegaserod (消化管運動機能改善薬): 心血管虚血性事象のため緊急回収

Urgent medicine recall: Zelmac tegaserod 6mg tablet blister pack

Medicine recall

通知日: 2007/04/05

<http://www.tga.health.gov.au/recalls/2007/zelmac.htm>

豪 TGA は tegaserod〔‘Zelmac’〕6 mg 錠を回収したことを通知した。回収の理由は、後ろ向きに臨床試験データをプールして解析したところ、〔‘Zelmac’〕投与患者では、プラセボ投与患者に比べ、心血管系虚血性事象の発現率が高いことが明らかになったため、Class I の回収とした。本件に関するレターが医師、薬剤師、病院薬局に送付された。

(オーストラリアの回収の分類は下記の 3 分類で、Class I および Class II は安全性に関する回収とみなされる。Class I : 生命を脅かすまたは健康に重大なリスクをもたらす欠陥, Class II : Class I ではないが健康上の問題または治療ミスをもたらす欠陥, Class III : 健康上の危害以外の理由で回収を行う必要のある欠陥。)

参考情報

◇関連情報

・米 FDA, カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.08 (2007/04/19) (同報)

◎Tegaserod〔セロトニン 5-HT₄ 受容体部分アゴニスト, 消化管運動機能改善薬〕海外: 発売済*

* : 米国: 販売中止 (2007/03/30), カナダ: 販売一時中止 (2007/03/30), 豪州: 回収 (2007/04/04)

Vol.5 (2007) No.08 (04/19) R11

【 EU EMEA 】

- Telithromycin[‘Ketek’]に関する Q&A:適応制限, 視覚障害, 意識消失の警告強化, 重症筋無力症患者での禁忌等

Questions and answers on the review of [‘Ketek’] (telithromycin)

EMA Press Release

通知日:2007/03/30

<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/ketek/H-345-qa.pdf>

EMA は telithromycin[‘Ketek’]の安全性に関する検討事項(適応制限, 重症筋無力症患者での使用の注意等)の Q&A を発行した。

◆Q&A の内容

一連の医薬品モニタリングの一環として, European Medicines Agency (EMA)は telithromycin [‘Ketek’]の安全性と有効性に関する情報のレビューを行った。その結果, [‘Ketek’]の適応を制限し, 処方情報のいくつかの警告を強化し, 重症筋無力症(筋力低下を起こす神経疾患)の患者には[‘Ketek’]を投与すべきでないとの結論に達した。

◇[‘Ketek’]について

[‘Ketek’]には telithromycin という有効成分が含まれている。抗生物質である telithromycin は「ケトライド」と呼ばれるグループに属し, 細菌の蛋白質合成を阻害して殺菌効果を示す。

[‘Ketek’]は以下の感染症の成人患者の治療に使われる。

- 市中感染性肺炎(病院の外で罹患した肺の感染症)
- 慢性気管支炎(肺の気道における長期間続く炎症)の急性増悪(急激な症状悪化)
- 急性副鼻腔炎(鼻と目の周囲の骨内にある空気の通り道である副鼻腔における一時的な感染症)

[‘Ketek’]は, 化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) による扁桃炎や咽頭炎(扁桃や咽頭の感染症)に罹患した 12 歳以上の患者の治療にも使われる。[‘Ketek’]は「β-ラクタム系」と呼ばれるグループの抗生物質が適さない治療にも使われる。β-ラクタム系抗生物質としては penicillin, ampicillin, amoxicillin 等がある。

[‘Ketek’]は欧州連合(EU)/欧州経済地域(EEA)で承認され, オーストリア, ベルギー, キプロス, フィンランド, フランス, ドイツ, ギリシャ, アイルランド, イタリア, ルクセンブルグ, マルタ, ノルウェー, ポルトガル, スロベニア, スペイン, スウェーデン, イギリスで販売されている。Telithromycin は[‘Levvax’]としても承認を受けているが, EU 域内では販売されていない。

◇EMEA が[‘Ketek’]のレビューを行った理由

EMEA は, telithromycin を投与した患者における重篤な肝臓の副作用の報告を受けて, 2006 年 1 月以降, [‘Ketek’]の安全性と有効性に関する総合的なレビューを続けてきた。レビューの過程で, 2006 年に[‘Ketek’]の安全性について製品情報(Product Information)の更新を数回行った。更新内容としては, 重篤な肝臓障害に関する警告の強化, 重篤な肝臓障害の既往がある患者への投与禁忌等がある。2007 年 1 月に EMEA の医薬品委員会(CHMP)は, [‘Ketek’]の製造会社に対して各承認適応(上記参照)における安全性と有効性に関する更新情報の提出を要求した。更新情報のレビューは 2007 年 3 月 19~22 日に開催された CHMP の会議で完了した。なお, この手順は EC 規則 726/2004 の第 22 条に基づくものであり, CHMP 意見書 (scientific opinion)を発行する。

◇CHMP のレビューの内容

レビューした内容は, [‘Ketek’]の各承認適応における安全性と有効性に関する情報, および呼吸器系(肺と気道)の感染症の治療に使われる他の抗菌薬と[‘Ketek’]のリスク/ベネフィットのバランスの比較等である。[‘Ketek’]の製造会社は, 欧州各国における他の抗菌薬の「耐性菌」出現の情報, およびこれらの耐性菌の感染に対する[‘Ketek’]の有効性に関する情報も提出した。耐性菌とは, 薬の効果に抵抗性をもつようになり, 薬に対する感受性が低下した細菌のことである。

◇CHMP の結論

CHMP は, [‘Ketek’]の承認されている適応に対する有効性は示されているとの結論に達した。適応には, 他の抗菌薬, 特にマクロライド系(erythromycin, azithromycin 等)や β -ラクタム系に対する耐性菌への感染症治療が含まれる。

一方, CHMP は, 他の抗菌薬と比較して, [‘Ketek’]の使用はある種の副作用に関してよりリスクが高いことも見出した。これらの副作用には重篤なものがあり, 具体的には重症筋無力症の増悪(生命を脅かすことがある), 一時的な意識消失, 一時的な視覚障害(霧視, 焦点が合いにくい, 複視)等である。肝臓に重篤な副作用がまれに起こるが, 他の抗菌薬と比較して発生頻度が高いとは言えなかった。これらの副作用については, すでに[‘Ketek’]の欧州製品情報に記載されている。

市中感染性肺炎は重篤な感染症であり死亡リスクが著しく高く, [‘Ketek’]が使用される他の感染症とは異なる。各適応における[‘Ketek’]使用のベネフィットリスクを検討した結果, CHMP は以下の結論を出した。

- ・ 市中感染性肺炎の治療に[‘Ketek’]を使う場合は, ベネフィットが常にリスクを上回る。
- ・ 慢性気管支炎の急性増悪, 急性細菌性副鼻腔炎については, 原因菌が β -ラクタム系またはマクロライド系抗菌薬に耐性があることが既知または示唆される場合に限り, 治療に[‘Ketek’]を使うベネフィットがリスクを上回る。
- ・ 扁桃炎/咽頭炎については, マクロライド系抗菌薬に高い耐性を示す細菌が存在する国や

地域において、 β -ラクタム系抗菌薬の使用が適さない場合に限り、治療に[‘Ketek’]を使うベネフィットがリスクを上回る。

以上のことは多くの患者にとって、気管支炎、副鼻腔炎、扁桃炎/咽頭炎の治療には将来的には他の抗菌薬が第 1 選択薬として使われるようになることを意味している。処方する医師は、抗菌薬の適正使用の公式ガイダンス、および地域ごとの抗菌薬に対する耐性菌の状況について考慮すること。

CHMP は、これらの制限を反映させて[‘Ketek’]の処方情報を更新するように勧告する。また、重症筋無力症患者には[‘Ketek’]を投与すべきでないため、現在の警告を投与禁忌に更新するように勧告する。さらに、一時的な意識消失や視覚障害については、自動車の運転や機械の操作に与える影響も含めて警告を強化し、日常生活への影響を減らすため、就寝時の服用を推奨するように処方情報を更新することを勧告する。

参考情報

◇関連情報

- ・ 米 FDA: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.04 (2007/02/22), 同 No.07 (2007/04/05)
- ・ カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.21 (2006/10/19)

©Telithromycin [テリスロマイシン, ケトライド系抗生物質製剤] 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