

医薬品安全性情報 Vol.5 No.10 (2007/05/17)

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

- Rituximab : SLE と血管炎への適応外使用で進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症〔英 MHRA〕2
- Cabergoline [‘Cabaser’] と線維性心弁膜症との関連: パーキンソン病治療の第2 選択薬に適応を制限, 禁忌の追加, 心弁膜症のモニタリングについて〔英 MHRA〕5
- Telithromycin [‘Ketek’]: 適応制限, 重症筋無力症患者の投与禁忌, 視覚障害, 意識消失等〔英 MHRA〕9
- Salbutamol [‘Ventolin’]: 早産管理および呼吸器疾患における心筋虚血に関する重要な安全性情報〔英 MHRA〕11
- 医薬品安全性情報の伝達に関するガイダンスの公表〔米 FDA〕13
- 全抗うつ薬に若年成人の自殺念慮/自殺行為の新規警告表示を提言〔米 FDA〕15
- FDA は多数のインターネットサイトで販売されている偽医薬品について消費者に警告〔米 FDA〕18
- FDA は汚染がないかグリセリンを検査するよう製造業者に助言〔米 FDA〕19
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2007 年 3 月)〔米 FDA〕20
- 赤血球造血刺激剤 (darbepoetin alfa, epoetin alfa): 重要な安全情報および新しい処方情報 (腫瘍の進行, 重篤な心血管事象, 適応削減)〔カナダ Health Canada〕22
- EMEA がエリスロポエチン製剤の安全性のレビューを開始〔EU EMEA〕25
- パブリックコメント募集のため, 「初めてヒトに投与する」第 1 相臨床試験ガイドライン案を公表〔EU EMEA〕27
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2007〔WHO〕
 - Tramadol: 重篤な離脱症状の可能性 (スウェーデン)28

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(2007/05/09 現在)

Vol.5(2007) No.10(05/17) R01

【 英 MHRA 】

• Rituximab:SLE と血管炎への適応外使用で進行性多巣性白質脳症(PML)の発症

Reports of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in Systemic Lupus Erythematosus and Vasculitis (unapproved indications)

Safety information on medicines for healthcare professionals sent April 2007

通知日:2007/04/02

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030959&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2030963&RevisionSelectionMethod=Latest

(web 掲載日 2007/05/01)

医療従事者向けドクターレター

Hoffman-La Roche 社は, rituximab[‘Mabthera’]の安全性情報を医療従事者に通知する。

- Rituximab[‘Mabthera’]を投与した全身性エリテマトーデス(SLE)の患者で, 進行性多巣性白質脳症(PML)による死亡報告が2例あった。また, rituximabを投与した血管炎の患者でも PML の発症報告が1例あった。
- これらの事例は適応外使用で発生しており, rituximab を投与した SLE または血管炎の患者における PML の発生率は不明である。SLE または血管炎の患者では, rituximab を投与していない場合でも PML の発症報告がある。Rituximab と PML の因果関係は確定していない。
- SLE または血管炎の患者を治療する医師は, 患者が新たに神経学的徴候を示した場合は PML の発症について検討すること。また, 神経科の医師に照会し, 臨床上の必要性が認められる場合は脳の MRI および腰椎穿刺の実施を考慮すること。

◇進行性多巣性白質脳症(PML)について

進行性多巣性白質脳症(PML)はまれな中枢神経系の進行性脱髄疾患であり, 死亡または重篤な障害に至ることが多い。ポリオーマウイルスの JC ウイルスの活性化により起こるが, JC ウイルスは健康な成人の 8 割に潜伏感染している。潜伏感染した JC ウイルスが活性化する要因は十分に解明されていない。PML の発症は, HIV 陽性患者, 免疫機能が低下した癌患者, 移植を受けた患者, 自己免疫疾患(SLE を含む)の患者において報告されている。JC ウイルスの再活性化や PML の発症には, T 細胞の機能異常が重要な役割を果たすとの記述が文献にある。

◇非ホジキンリンパ腫(NHL)患者でのPMLの報告について

非ホジキンリンパ腫(NHL)の患者におけるPML発症は、化学療法のみ、またはrituximab投与のケースで報告されているが極めてまれである(1/10,000未満)。大半は化学療法とrituximabの併用または造血幹細胞移植の過程での発症である。この情報に関しては EMEA に報告しており、製品概要(SPC)の改訂が承認されている。

◇Rituximab 治療中のSLEおよび血管炎の患者におけるPML発症の詳細および推奨

Rituximab を投与したSLE患者2名で、JCウイルス感染によるPML発症および死亡が報告された。どちらの患者も長期間SLEを罹患しており、rituximabの投与前に複数の免疫抑制剤の投与を受けていた。いずれの患者もrituximabの最終投与後1年以内にPMLと診断された。抗好中球細胞質抗体(ANCA)陰性の血管炎/クリオグロブリン血症(C型肝炎陰性)の患者1名でも、JCウイルス感染によるPML発症の報告があった。患者は疾患が6年間寛解せず、数回の切開術が行われた。また、rituximabの投与前から免疫抑制療法を受けており、rituximabと併用して免疫抑制療法を続けた。患者はrituximabの初回投与後1年以内にPMLと診断され、現在治療中である。

Prednisone, azathioprine, cyclophosphamide, その他の免疫抑制剤をrituximabと併用せずに投与したSLE患者、また免疫抑制剤をrituximabと併用せずに投与した血管炎の患者でもPMLの発症が報告されている。RituximabとPMLの因果関係はまだ確定していない。SLEまたは血管炎の患者におけるPMLの発生率は不明である。上記の3症例以外に、rituximab投与を受けた自己免疫疾患の患者におけるPMLの発症報告はない。今後この問題については追跡を続け、何らかの新たな情報があれば公表する。

自己免疫疾患の患者を治療する医師は、患者が新たに神経学的徴候を示した場合はPMLの発症について検討すること。神経科の医師に照会し、臨床的上の必要性が認められる場合は脳のMRIおよび腰椎穿刺の実施を考慮すること。現在、広く認められているPMLのスクリーニング法はない。

患者がPMLを発症した場合は、rituximabの投与を中止すること。また、免疫抑制剤との併用投与は減薬または中止し、抗ウイルス薬などによる適切な治療法を考慮すること。PMLに対する信頼できる予防法や適切な治療法は今のところ知られていない。

◇Rituximabの承認されている適応について

Rituximabは遺伝子組換えキメラ型抗CD20モノクローナル抗体であり、III～IV期の濾胞性リンパ腫の患者のうち、化学療法に抵抗性の患者、化学療法後に2度目以降の再発がみられた患者を適応とする。またEUおよび世界の多くの国では、CVP療法との併用で、未治療のIII～IV期の濾胞性リンパ腫の患者を適応とする。Rituximabによる維持療法は、化学療法(rituximabを併用または非併用)による寛解導入療法が奏功した再発性/難治性の濾胞性リンパ腫の患者を適応とする。また、CHOP療法との併用で、CD20陽性のびまん性大細胞型B細胞性非ホジキンリンパ腫の患者を適応とする。Rituximabはmethotrexateとの併用で、他の疾患修飾性抗リウマチ薬(TNF阻

害薬を含む)に対して忍容性がないか治療効果の得られない重篤な活動性の関節リウマチの成人患者を適応とする。なお、Rituximab は SLE と血管炎の治療は適応としていない。

Rituximab は非ホジキンリンパ腫などの血液悪性疾患の患者の治療に 10 年以上使用されており、市販認可後に約 100 万人の患者に投与されている。

参考情報

◇関連情報

※Rituximab による進行性多巣性白質脳症(PML)

[医薬品安全性情報 Vol.5 No.01(2007/01/12)]

米 FDA が SLE の患者 2 例に関する情報提供を行っているが、その中で、患者のより詳細な臨床経過が報告されている。

[症例 1] 70 歳の女性。ループス腎炎と溶血性貧血の既往歴、cyclophosphamide, azathioprine および長期のステロイド剤の投与歴があった。Rituximab を 2004 年に 4 回投与、2005 年にさらに 2 回投与後、回転性めまい、咬舌および歩行困難をきたした。MRI および脳生検で PML が確認された。患者は 2006 年 3 月に死亡した。

[症例 2] 45 歳の女性。1982 年より SLE を発症し、cyclophosphamide, methylprednisolone 投与歴があった。2002～2005 年に rituximab を 3 コース投与し、2002～2003 年には prednisolone も投与した。2006 年 4 月、新たに神経学的な徴候と症状を示した。MRI で脳病変が確認され、脳脊髄液(CSF)は JC ウイルス陽性で、PML と確定診断された。患者は 2006 年 7 月に死亡した。

なお、FDA の安全性情報では血管炎の患者は言及されなかった。

※その他の進行性多巣性白質脳症(PML)に関する海外安全性情報

[医薬品安全性情報 Vol.3 No.5(2005/03/10), Vol.4 No.12(2006/06/15)]

Natalizumab による PML の報告がある。Natalizumab は抗 α_4 インテグリンモノクローナル抗体で、多発性硬化症の治療薬である。2004 年 11 月に FDA により迅速承認されたが、PML 2 例(1 名は死亡、1 名は重篤な障害)が確認され、2005 年 2 月に販売中止になった。その後、クローン病の臨床試験参加者にも PML 1 例(死亡)が確認された。この 3 例では、いずれも免疫抑制薬が併用されていた。その後の系統的な検討により、natalizumab の使用による PML の発症率は、平均 18 ヶ月の使用で 1,000 人の治療患者あたり 1.0 人[95%CI[0.2～2.8]]と推定され、米国では特別のリスク管理プログラムのもとに販売が再開された。

参考文献

- 1) Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Brief report: Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med 2005 July 28; 353(4): 369-74.
- 2) Van Assche et al. Brief report: Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's

disease. N Engl J Med 2005 July 28; 353 (4): 362-8.

- 3) Yousry TA, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2006 Mar 2; 354 (9) : 924-33

◎Rituximab [リツキシマブ, 抗悪性腫瘍剤, 関節リウマチ治療薬(米国), 抗 CD20 モノクローナル抗体] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5(2007) No.10(05/17) R02

【 英 MHRA 】

- Cabergoline[‘Cabaser’]と線維性心弁膜症との関連: パーキンソン病治療の第 2 選択薬に適応を制限, 禁忌の追加, 心弁膜症のモニタリングについて

Cabergoline[‘Cabaser’] and fibrotic cardiac valvulopathy: Important information comprising second line indication, contraindications for use and new monitoring requirements

Safety information on medicines for healthcare professionals sent April 2007

通知日: 2007/04/12

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030959&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2030966&RevisionSelectionMethod=Latest

(Web 掲載日 2007/05/01)

医療従事者向けドクターレター

Pfizer 社は、パーキンソン病治療薬の cabergoline[‘Cabaser’](1, 2, 4mg 錠)の心弁膜症および線維症に関する情報を医療従事者に通知する。

◆要約(下線部は原文の強調箇所)

New England Journal of Medicine (NEJM) 誌の 2007 年 1 月 4 日号に 2 つの論文が発表され、pergolide または cabergoline を投与された患者では臨床的に重大な心臓弁逆流のリスクおよび発生頻度の増加が報告された。一方、非麦角系ドパミン作動薬を投与された患者ではこれらが認められなかった。この結果を受けて、パーキンソン病治療に関して cabergoline の製品概要 (SPC) を以下のように更新した。

- パーキンソン病の症状および徴候の治療において cabergoline の適応を第 2 選択薬としての使用に制限する。患者が非麦角系ドパミン作動薬の治療効果が不十分か忍容性がない場合にのみ、cabergoline による単独療法または levodopa・dopa 脱炭酸酵素阻害薬の補助療法として使用すること。

- ・ 肺, 心膜, 後腹膜の線維症の既往歴がある患者や, いずれかの心臓弁に解剖学的な弁膜症のエビデンスがある患者に対しては, cabergoline を投与禁忌とする。
- ・ 線維症, 心弁膜症に関する警告の項, 患者をモニタリングする必要性の項を追加する。

上記に従い, 製品概要の 4.1, 4.3, 4.4, 4.8 の各項を修正した。

また, [‘Cabaser’]の投与に伴う有害反応が疑われる場合は, 報告することを推奨する。

◆論文の概要

2007 年 1 月 4 日に, パーキンソン病治療薬(ドパミン作動薬)と心弁膜症の関連性に関する Zanettini および Schade らによる 2 つの臨床研究の報告が NEJM 誌に発表された^{1,2)}。

Zanettini らは, 対照群と比較して, 麦角系ドパミン作動薬である pergolide または cabergoline*¹ を使用している患者では臨床的に重大な心エコー上の心臓弁逆流の発生頻度が有意に増加していたが, 非麦角系ドパミン作動薬を使用している患者では増加は認められなかったと報告した。Zanettini らが報告した心エコー上の心弁膜症の発生頻度は pergolide 群で 23.4%, cabergoline 群で 28.6%であり, 他の研究で pergolide に関して報告された発生頻度と一致していた。

Schade らは, pergolide および cabergoline の使用は心臓弁逆流症(閉鎖不全症)の発症と関連があると報告した。Pergolide および cabergoline を使用によって追加で発生した心臓弁逆流症の発症は, 投与患者 1 万人あたり年間それぞれ 33 人, 21 人であった。Cabergoline を 3 mg 以下の用量で使用した場合または用量に関係なく投与期間が 6 ヶ月未満の場合は, 統計的に有意な心弁膜症のリスク増加は認められなかった。Zanettini, Schade らの臨床研究および Pfizer 社の有害事象の自発報告のデータからは, cabergoline の投与中止による心弁膜症の改善に関する情報は限定的にしか得られなかった。

安全性に関するデータおよび臨床研究をレビューした結果, [‘Cabaser’]の心弁膜症と線維症のリスクは pergolide と同様であると考えられた。このため, [‘Cabaser’]の製品概要を pergolide の製品概要に準じて更新する。更新内容は「適応を第 2 選択薬に制限; 禁忌の追加; 投与の警告に関するより詳細な情報の追加; モニタリングの必要性の追加」である。

◆製品概要の更新の内容(2007 年 3 月)

以下の記載内容の追加/変更は欧州医薬品委員会(CHMP)の医薬品安全性監視作業部会(PhVWP)の要請に従って行われた。

◇4.1 適応

パーキンソン病の症状および徴候を管理するためにドパミン作動薬による治療を考慮する場合, cabergoline の適応は, 非麦角系ドパミン作動薬で治療効果が得られないか忍容性に問題のある患者に対する第 2 選択薬として, 本剤による単独療法または levodopa・dopa 脱炭酸酵素阻害薬の補助療法として使用するものとする。

治療は専門医の下で行うこと。線維化反応や心弁膜症のリスクを考慮し, 治療継続のベネフィット

トを定期的に再評価すること(4.3, 4.4, 4.8 参照)。

◇4.3 禁忌

Cabergoline, 他の麦角系アルカロイド, 賦形剤に対して過敏症を示す患者。

肺, 心膜, 後腹膜の線維症の既往症がある患者。いずれかの心臓弁に解剖学的な心弁膜症のエビデンス(例: 弁尖肥厚, 弁の閉鎖不全症または弁の狭窄兼閉鎖不全症を示す心エコー像)がある患者。

◇4.4 警告および使用上の注意

線維症と心弁膜症

Cabergoline 等の麦角誘導体の長期投与により, 線維症および漿膜炎性疾患がみられており, 胸膜炎, 胸水, 胸膜線維症, 肺線維症, 心膜炎, 心嚢液貯留, 心弁膜症(大動脈弁, 僧帽弁, 三尖弁のうち1つまたは複数の弁), 後腹膜線維症が含まれている。Cabergoline 投与中止により, 心弁膜症の症状および徴候が改善した例もあった。胸水, 胸膜線維症と関連して血沈検査(ESR)の異常な上昇が認められている。原因不明の ESR の異常な上昇が見られる場合, 胸部 X 線検査を推奨する。血清クレアチン濃度測定も線維症の診断に有用である。心弁膜症の発症には累積投与量との関連が認められる。

◇**投与前の注意:** 投与開始に際しては, すべての患者に対して心エコー像を含む心血管評価を実施して無症候性の心弁膜症の有無を確認すること。投与開始前にベースラインの ESR, 他の炎症マーカー, 肺機能/胸部 X 線, 腎機能についての検査の実施も検討すること。線維性心弁膜症が判明した場合は, 患者に cabergoline を投与しないこと(4.3 参照)。

◇**投与中の注意:** 線維症の発症は潜行性が多く認められる。本剤投与中は線維症の進行の徴候がないか, 患者を定期的にモニタリングし, 以下の症状および徴候に注意を払うこと。

- ・ 胸膜肺疾患(呼吸困難, 息切れ, 持続性の咳嗽, 胸痛等)。
- ・ 腎機能不全または尿管/腹部血管の閉塞(腰部/側腹部の疼痛, 下肢浮腫を伴う場合がある), 腹部の腫瘍や圧痛等の後腹膜線維症を示唆する症状。
- ・ 心不全。心膜線維症(収縮性心膜炎)や心弁線維症は心不全として発現することが多いため, これらの疾患の可能性について除外診断を行って確認すること。

心弁膜症や線維症の進行に対して, 適切な臨床診断モニタリングの実施を推奨する。投与開始後 3~6 ヶ月以内に最初の心エコー検査を行うこと。それ以降の心エコー検査によるモニタリングの頻度は, 上記の症状および徴候を重視した患者個々の適切な臨床評価によって決めるが, 少なくとも 6~12 ヶ月ごとに実施すること。心エコー検査により心臓弁逆流症, 心臓弁可動制限, 心臓弁尖肥厚が新たに見つかるか悪化が判明した場合は, cabergoline の投与を中止すること(4.3 参照)。他の臨床モニタリング(例: 身体診察, 注意深い心臓の聴

診, X線検査, 心エコー検査, CT スキャン)は患者の状態により適宜行うこと。

4.8 好ましくない作用 (undesirable effects)

Cabergoline の投与患者に線維症や漿膜炎(胸膜炎, 胸水, 胸膜線維症, 肺線維症, 心膜炎, 心嚢液貯留, 心弁膜症, 後腹膜線維症など)の報告がある(警告および使用上の注意の項参照)。Cabergoline による心弁膜症の発生頻度は不明である。しかし, 心臓弁逆流症(心臓弁の可動制限に対する最も感受性が高い心エコー上の指標)の罹患率に関する最近の研究によれば, cabergoline が原因と考えられる心臓弁逆流症(事実上, 全症例が無症候性)の罹患率は20%以上の可能性がある。これらの反応が可逆性であるとの報告もあるが, 報告数は限られている。

文 献

- 1) Zanettini R et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. N Engl J Med 2007; 356: 39-46.
- 2) Schade R et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med 2007; 356: 29-38.

参考情報

*1:ドパミン作動性パーキンソン病治療薬のうち, pergolide および cabergoline では心臓弁や腱索周囲に厚い粘液性の線維性被膜が形成され, 心臓弁の可動域障害が生じて逆流症や閉鎖不全症を起こす。これは pergolide や cabergoline がセロトニン 5-HT_{2B} 受容体作動性の作用を持ち, 心弁膜の線維芽様細胞を刺激して異常な増殖を引き起こすためと考えられている。

◇関連情報[医薬品安全性情報 Vol.5 No.08(2007/04/19)]

- Pergolide は心弁膜症との関連のため米国では 2007 年 3 月に市場から回収された。なお, 米国では cabergoline 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ため, 心臓障害の発生率は低いと考えられ, 販売が継続されている。
- Health Canada は pergolide と心弁膜症の関連について調査中であるとの公表を行っている。

◎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(米国:回収, 2007/03/29)

Vol.5(2007) No.10(05/17) R03

【 英 MHRA 】

• Telithromycin[‘Ketek’]:適応制限, 重症筋無力症患者の投与禁忌, 視覚障害, 意識消失等
Important information regarding restricted indications, contraindications and safety measures
Safety information on medicines for healthcare professionals sent April 2007

通知日:2007/04/17

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030959&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2030962&RevisionSelectionMethod=Latest

(Web 掲載日:2007/05/01)

医療従事者向けドクターレター

Sanofi-aventis 社は, telithromycin[‘Ketek’](400 mg フィルムコート錠)の適応の改訂, 重症筋無力症の増悪, 視覚障害, 意識消失に関する情報を医療従事者に通知する。

◆概要

2006年1月以降, EMEAの医薬品委員会(CHMP)は telithromycin[‘Ketek’]の安全性と有効性について包括的なレビューを行っている。2006年には, 重篤な肝障害の警告強化, 肝疾患の既往歴のある患者への投与禁忌等の安全性に関する製品情報の更新を行った。

2007年1月に Sanofi-aventis 社は CHMP の要請に応じ, [‘Ketek’]の承認されている適応症ごとにベネフィットとリスクを評価するための追加の情報を提出した。評価を終えた EMEA は, [‘Ketek’]の使用はある種の副作用に関してはよりリスクが高く, 重篤なものが含まれると結論した。これらの副作用には, 重症筋無力症の増悪, 一時的な意識消失, 一時的な視覚障害等がある。また, 稀ではあるが重篤な肝障害が報告されている。

◆新たな推奨事項(太字下線部は原文の強調箇所)

上記のデータ評価にもとづき, [‘Ketek’]の適応を制限し, 製品概要(SPC)を以下のように修正した。

- 慢性気管支炎の急性増悪および急性副鼻腔炎に対する[‘Ketek’]の適応は, β -ラクタム系/マクロライド系抗生物質耐性菌による感染症であることが(患者の既往歴や国/地域の耐性菌のデータにより)既知であるまたは推測される場合にのみ使用を制限する。すなわち telithromycin[‘Ketek’]の抗菌スペクトル内の使用に制限する。また, 化膿連鎖球菌(*Streptococcus pyogenes*)による扁桃炎/咽頭炎に対する[‘Ketek’]の適応は, *ermTR* や *mefA* によりマクロライド系抗生物質に耐性を獲得した化膿連鎖球菌が著しく蔓延している国/地域において, β -ラクタム系抗生物質の使用が適さない場合の代替薬としてのみ使用

を制限する。

- ・重症筋無力症については、「警告および使用上の注意」から「禁忌」とした。
- ・視覚障害および意識消失に関する安全性情報を改訂し、自動車の運転や大型機械の操作を行わないようにとの推奨を強化し、できるかぎり就寝時に服用とする推奨を新たに追加した。

参考情報

◇関連情報

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

EMEA は、本件に関し Q&A を発表している。Telithromycin は、欧州では中央審査方式で承認されており、市中感染性肺炎、慢性気管支炎の急性増悪、急性副鼻腔炎、化膿性連鎖球菌による扁桃炎や咽頭炎に適応がある。Telithromycin について CHMP は、市中感染性肺炎の治療においてはベネフィットが常にリスクを上回るが、慢性気管支炎の急性増悪、急性細菌性副鼻腔炎、扁桃炎/咽頭炎の治療に対しては、特定の条件を満たす場合に限りベネフィットがリスクを上回ると判断した。

- ・米 FDA: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.07 (2007/04/05)

添付文書の詳細な情報については、FDA の内容とほぼ同様であり、参照されたい。

©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

Vol.5(2007) No.10(05/17) R04

【 英 MHRA 】

- Salbutamol [‘Ventolin’]: 早産管理および呼吸器疾患における心筋虚血に関する重要な安全性情報

Important safety information : Direct Healthcare Professional Communication on the association of salbutamol [‘Ventolin’] with myocardial ischaemia

Safety information on medicines for healthcare professionals sent April 2007

通知日: 2007/04/27

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030959&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2030965&RevisionSelectionMethod=Latest

(Web 掲載日 2007/05/01)

医療従事者向けドクターレター

◆ 要 旨

GlaxoSmithKline 社は、MHRA 等の欧州規制当局との協議を受け、salbutamol[‘Ventolin’] (β_2 刺激薬) の処方情報に関する重要な変更事項を通知する。この情報は以下の製剤に適用される。

- 産科用および呼吸器疾患用の[‘Ventolin’]錠剤, 注射剤, 静脈内注入用溶液
- 呼吸器疾患用に限定した, [‘Ventolin Evohaler’], [‘Accuhaler’], [‘Nebules’], 吸入剤, シロップ剤, [‘Ventodisks’], [‘Volmax’]錠剤

新規勧告の要点は、以下の通りである。

◇早産管理における使用:

- 虚血性心疾患の患者、または虚血性心疾患の重大なリスク因子がある患者には、子宮収縮抑制薬として salbutamol を使用しないこと。
- 早産の妊婦に salbutamol を使用する場合は慎重を期し、心電図等により心血管機能を監視するとともに、心筋虚血の徴候を認めた場合には同薬の投与を中止すること。

◇呼吸器疾患における使用:

- 基礎疾患として重度の心疾患(虚血性心疾患、不整脈、重症心不全)があり、salbutamol 投与を受けている患者に対して、胸痛や他の心疾患の症状悪化を自覚した場合は医療機関を受診するよう警告すること。
- 患者には、主治医の指示に従って salbutamol の使用を継続し、医師への相談なしに服用を中止することのないよう助言すること。

◆詳細情報

◇背景

GlaxoSmithKline社は、salbutamol投与に関連する心筋虚血に関して入手可能なデータのレビューを行った。今回の新規勧告はこの結果にもとづくもので、公表文献、臨床試験、自発報告のデータが検討された。

早産の治療に投与されたsalbutamolとの因果関係が疑われる少数の心筋虚血の症例が特定された。Salbutamolと心筋虚血の関係は、salbutamolまたは他の β 刺激薬が早産治療に使用された文献においても示唆された*¹。したがって、妊婦に早産治療としてsalbutamolを静脈内投与する場合には、心筋虚血の発現リスクがあるため慎重に使用すべきであると考えられる。

同様のリスクを伴わない代替治療法があることを考慮すると、虚血性心疾患のリスクの高い妊婦では、早産管理における子宮収縮抑制薬としてsalbutamolを使用する場合、そのベネフィットよりも心筋虚血のリスクの方が高いと考えられる。したがって、[‘Ventolin’]の製品情報を改訂し、虚血性心疾患の既往歴のある患者および虚血性心疾患の主要なリスク因子を持つ患者では、子宮収縮抑制薬としてのsalbutamolの使用を禁忌とする。

呼吸器疾患のため β 刺激薬を使用する患者集団では、虚血性心疾患の罹患率が高い。呼吸器疾患のためsalbutamolを使用する患者について、文献や自発報告から決定的なエビデンスは得られていないものの、salbutamolに関連した心筋虚血を示すエビデンスが存在する*²。したがって、重大な心疾患の既往のある患者では、心疾患の悪化を示唆する症状を自覚した場合、医療機関を受診することが推奨される。また、心血管系疾患の既往のある患者における呼吸困難や胸痛等の症状は、呼吸器または心臓に起因することが考えられるため、注意深く評価する必要がある。

[‘Ventolin’]のすべての剤形の製品情報に、心筋虚血に関する情報を追加する。

◇医療従事者向けの推奨

β_2 刺激薬による早産治療中または治療後に心筋虚血が報告されているため、患者の体液平衡に注意し、心肺機能のモニタリング(心電図を含む)を行うこと。心筋虚血の徴候が現れた場合には治療を中止すること。

参考情報

*1:原文では7つの参考文献が記載されている。

*2:原文では8つの参考文献が記載されている。

©Salbutamol[サルブタモール, 気管支拡張 β_2 刺激剤]国内:発売済 海外:発売済

日本で早産管理の適応はない。

Vol.5(2007) No.09(05/02) R05

【 米 FDA 】

- 医薬品安全性情報の伝達に関するガイダンスの公表

FDA Publishes Guidance on Communication of Drug Safety Information

FDA News

通知日:2007/03/02

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01577.html>

<http://www.fda.gov/cder/guidance/7477fnl.pdf>

FDA は、2007 年 3 月 2 日付で、医薬品の安全性情報〔新たに発生した安全性情報(emerging drug safety information^{*1})を含む〕を国民に伝達する方法に関する最終的なガイダンスを公表した。ガイダンスでは、情報を伝達する際に影響を及ぼす要因についても言及している。重要な安全性情報は医薬品のベネフィット/リスクの評価を変える可能性があり、医療従事者の処方や患者の使用に関する判断に影響を与える場合がある。本ガイダンスは、FDA が重要な医薬品安全性情報をタイムリーに(一部の状況では、規制措置についてまだ検討中の場合も含む)伝達する方針であることを確認するものである。

今回のガイダンス〔「医薬品の安全性情報:FDA による一般国民への伝達^{*2}」〕の内容は、新たに発生した医薬品の安全性に関する問題の一般国民への情報提供に関するもので、患者および医療従事者にとって、市販医薬品に潜在するリスクおよびベネフィットに関する最新情報へのアクセスが容易になると考えられる。

「FDA は従来から医薬品安全性情報のタイムリーな伝達に極めて高い優先度をおいており、今後もその方針に変わりはない。我々の目標は、バランスのとれた公平な方法で新たに発生した安全性情報を提供し、医療従事者や患者が治療方法を選択する際に、データに不確定要素はあるにしても、これらの情報を考慮できるようにすることである」と Steven Galson FDA 医薬品評価研究センター(CDER)長は述べている。

ガイダンスでは、医薬品の安全性に関する既知の情報や新たに発生した情報を一般国民に伝達するため、FDA が現在使用している種々の方法を説明している。FDA の医薬品安全性情報は FDA ウェブサイトから入手できる。医薬品の添付文書情報のほか、FDA による重要な医薬品安全性情報の伝達方法には以下のようなものがある。

Public Health Advisory(公衆衛生勧告):新たに発生した医薬品の安全性に関する問題や他の重要な国民の健康に関する情報について、患者および医療従事者を含む一般国民に情報および勧告を提供する。

Patient Information Sheet(患者向け情報シート):患者に対して、医薬品に関する最も重要な情報について分かりやすい表現で簡潔に要点を述べる。

Health Care Professional Sheet(医療従事者向け情報シート):医療従事者に対して、重要な(し

ばしば新たに発生した)医薬品の安全性に関する問題について、問題提起のもとになった情報および臨床的な治療法決定の際に考慮すべき点について要点を示す。

Alert(警告):患者向け情報シートおよび医療従事者向け情報シート上の警告。重要な(しばしば新たに発生した)安全性に関する問題の概要を提供する。警告は公衆衛生勧告に記載される場合もある。以下の内容が含まれる。

- 医薬品との関連が考えられる、新たに観察された重篤な有害事象
- そのような重篤な有害事象を予防する方法(適切な患者選択, 患者モニタリング, 治療法の採用または回避)に関する情報
- 以前に使用されたことのない(臨床試験が行われたことのない)患者集団における重篤な有害事象に関する情報

ガイダンスでは、新たに発生した医薬品安全性問題への対応と情報伝達に関して、医薬品安全性監視審議会(Drug Safety Oversight Board)と担当スタッフがCDER センター長に勧告する役割を持つとしている。

また、本ガイダンスは、IOM(Institute of Medicine, 医学研究所)の報告書[「医薬品安全性の未来」2006年]への対応策として、FDAが2007年第1四半期に重要な医薬品安全性情報(新たに発生した医薬品安全性情報を含む)の伝達に関する最終ガイダンスを公表するという目標を達成するものである。

2004年11月に開始された大規模な医薬品安全性イニシアチブの一環として、FDAはこれまでリスクに関する情報伝達の努力を続けてきた。FDA 医薬品安全性イニシアチブに関連して、FDAは2005年5月にガイダンス案(ドラフト)を公表した。FDAはこのガイダンス案について一般国民から30件のコメントを受け、リスク情報伝達ツールに関する公聴会(2005年12月開催)においても一般国民からコメントを受けた。今回の最終ガイダンスは、FDAがこれらのコメントを考慮しつつ、医薬品安全性情報の公表に関する過去の経験を反映させて作成したものである。

なお、ガイダンス案では、医薬品安全性情報へのリンクを含むウェブページの名称として「Drug Watch」が提案されたが、FDA「MedWatch」プログラムと混同される可能性が考えられたため、「Drug Watch」の名称は使用しないこととした。FDAは今後も情報伝達の方法について評価を継続し、利便性と有用性を考慮して、適切な変更を加えていく予定である。

- FDAによる各医薬品の安全性に関する公表情報のURL

<http://www.fda.gov/cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm>

公衆衛生勧告や安全性警告の出された医薬品(新たに発生した安全性の問題や確立されている安全性情報)がリストされており、積極的な安全性注意喚起の対象とする医薬品には*(アスタリスク)が付けられている。

- 「医薬品の安全性情報:FDAによる一般国民への伝達」に関するガイダンスのURL

<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

参考情報

*1 “emerging drug safety information”: ガイダンス中では、完全には解析されていない、あるいは、確認されていない重要な医薬品の安全性に係わる問題(important drug safety issue that has not been fully analyzed or confirmed)と定義されている。

*2 原題 “Drug Safety Information-FDA’s Communication to the Public”

Vol.5(2007) No.10(05/17) R06

【 米 FDA 】

- 全抗うつ薬に若年成人の自殺念慮/自殺行為の新規警告表示を提言

FDA proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications

FDA News

通知日:2007/05/02

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.html>

http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/antidepressants_label_change_2007.pdf

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

FDA はすべての抗うつ薬の製造業者に対し、製品表示に記載されている現行の枠組み警告を改訂するよう提言した。18～24歳の若年成人では投与初期(通常、投与開始後1～2ヶ月間)において自殺傾向(自殺念慮および自殺行為)の発現リスクが高いことについて警告するよう提言している。

今回FDAが提言した表示改訂では、科学的なデータの検討により、25歳以上の成人では自殺傾向のリスク増加が示されていないこと、また、65歳以上の成人では抗うつ薬の使用により自殺傾向のリスク低下がみられることも記載される。また、うつ病や他の重篤な精神障害では、疾患そのものが最も重要な自殺の原因であることが強調される。

今回の表示改訂は、全カテゴリーの抗うつ薬に適用される。FDAは2005年にすべての抗うつ薬の表示改訂を行い、小児および青年患者での自殺傾向のリスクを枠組み警告とした。今回の改訂はこの2005年の表示改訂に続くものである。

FDAは2005年以降、295件の抗うつ薬試験の総合的なレビューを行い、成人患者における抗うつ薬処方による自殺傾向の発現リスクを検討した。これらの試験には大うつ病(MDD)および他の精神障害の成人患者77,000例以上が対象として含まれていた。

2006年12月、FDAの精神系薬物諮問委員会(Psychopharmacologic Drugs Advisory

Committee)では、若年成人での自殺傾向のリスク増加について医療従事者に情報を提供するため、抗うつ薬の表示改訂を行う必要があるとの見解で合意した。また、同委員会は、高齢者では抗うつ薬の使用が自殺傾向を減少させるベネフィットがあると考えられることを製品表示に記載する必要があること、また疾患そのものが自殺傾向の最も重要な原因であることも医療従事者に注意喚起する必要があるとした。

抗うつ薬の製造業者は、30日以内に改訂後の製品表示と患者向け医薬品ガイド(Medication Guide)をFDAに提出し、審査を受ける必要がある。

今回の提言の対象となる製品は下記(表1)のとおりである。

表1: 製品表示の改訂を提言された製品一覧

三環系抗うつ薬		SSRI	
Amitriptyline	['Elavil']	Citalopram hydrobromide	['Celexa']
Amoxapine	['Asendin']	Escitalopram hydrobromide	['Lexapro']
Clomipramine	['Anafranil']	Fluoxetine HCl	['Prozac']/['Sarafem']
Desipramine HCl	['Norpramin']	Fluvoxamine maleate	
Doxepin	['Sinequan']	Paroxetine HCl	['Paxil']
Imipramine	['Tofranil']	Paroxetine mesylate	['Pexeva']
Imipramine pamoate	['Tofranil-PM']	Sertraline HCl	['Zoloft']
Nortriptyline	['Aventyl']/['Pamelor']	SNRI	
Protriptyline	['Vivactil']	Duloxetine	['Cymbalta']
Trimipramine	['Surmontil']	Nefazodone HCl	
四環系抗うつ薬		Venlafaxine HCl	['Effexor']
Maprotiline	['Ludiomil']	その他の抗うつ薬	
Mirtazapine	['Remeron']	Bupropion HCl	['Wellbutrin']/ ['Zyban']
MAO 阻害剤		Trazodone HCl	['Desyrel']
Isocarboxazid	['Marplan']	抗精神病薬	
Phenelzine sulfate	['Nardil']	Quetiapine	['Seroquel']
Selegiline*	['Emsam']		
Tranylcypromine sulfate	['Parnate']		
合剤			
Chlordiazepoxide/Amitriptyline	['Limbitrol']	抗不安薬/三環系抗うつ薬	
Olanzapine/Fluoxetine	['Symbyax']	抗精神病薬/SSRI	
Perphenazine/Amitriptyline	['Etrafon']/['Triavil']	抗精神病薬/三環系抗うつ薬	

*: 日本での適応症はパーキンソン病のみ。

◆添付文書の改訂箇所

◇枠組み警告:自殺傾向と抗うつ薬

大うつ病(MDD)および他の精神障害に関する短期試験において、抗うつ薬の投与に伴い、プラセボと比較して、小児、青年、若年成人患者の自殺傾向(自殺念慮および自殺行為)のリスク増加が示されている。小児、青年、若年成人に対し、[薬剤名を挿入]またはその他の抗うつ薬の使用を検討する場合、自殺傾向が生じるリスクと臨床の必要性について、比較検討する必要がある。短期試験において、25歳以上の成人ではプラセボと比較して抗うつ薬投与による自殺傾向のリスク増加は認められず、また、65歳以上の成人ではプラセボとの比較において抗うつ薬投与による自殺傾向のリスク低下が認められている。うつ病や他の精神障害は、疾患そのものが自殺リスクの増加に関連する。抗うつ療法を開始する場合、患者の年齢を問わず、適切なモニタリングを行い、臨床的悪化、自殺傾向、異常な行動変化について患者を注意深く観察する必要がある。また、家族および介護者には、患者を注意深く観察し、処方医と連絡を取る必要があることを説明しておくこと。[薬剤名を挿入]は小児患者への使用は承認されていない。[次の薬剤については、直前の文章を以下に置き換えること。[‘Prozac’](fluoxetine):[‘Prozac’]はMDDおよび強迫性障害(OCD)の小児患者への使用が承認されている。[‘Zoloft’](sertraline):[‘Zoloft’]は、強迫性障害(OCD)患者を除き、小児患者への使用は承認されていない。Fluvoxamine:Fluvoxamineは、強迫性障害(OCD)患者を除き、小児患者への使用は承認されていない。](警告:臨床的悪化および自殺リスク、使用上の注意:患者への情報、使用上の注意:小児への投与の項を参照)

- ◎Amoxapine[アモキサピン, 三環系抗うつ剤]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Amitriptyline[アミトリプチリン, 三環系抗うつ剤]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Bupropion[ブプロピオン, NDRI(norepinephrine dopamine reuptake inhibitor)]海外:発売済
- ◎Clomipramine[クロミプラミン, 三環系抗うつ剤]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Citalopram [シタロプラム, SSRI]海外:発売済
- ◎Escitalopram[エスシタロプラム, SSRI]国内:PhaseII 終了(2007/03/30 現在) 海外:発売済
- ◎Fluoxetine[フルオキセチン, SSRI]海外:発売済
- ◎Fluvoxamine[フルボキサミン, SSRI]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Imipramine[イミプラミン, 三環系抗うつ剤]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Maprotiline[マプロチリン, 四環系抗うつ剤]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Mirtazapine[ミルタザピン, 四環系抗うつ剤]国内:申請準備中(2007/03/30) 海外:発売済
- ◎Nortriptyline[ノルトリプチリン, 三環系抗うつ剤]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Nortriptyline[ノルトリプチリン, 三環系抗うつ剤]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Paroxetine[パロキセチン, SSRI]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Quetiapine[クエチアピン, MARTA(multi-acting receptor-targeted antipsychotic), 非定型抗精神病薬]国内:発売済 海外:発売済

- ◎Selegiline〔セレギリン, MAO 阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済
国内の適応はパーキンソン病のみ。
- ◎Sertraline〔セルトラリン, SSRI〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Trazodone〔トラゾドン, 抗うつ剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Trimipramine〔トリミプラミン, 三環系抗うつ剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Venlafaxine〔ベンラファキシン, SNRI〕国内:PhaseIII(2006/11/13) 海外:発売済

Vol.5(2007) No.10(05/17)R07

【 米 FDA 】

- FDA は多数のインターネットサイトで販売されている偽医薬品について消費者に警告

FDA Warns Consumers about Counterfeit Drugs from Multiple Internet Sellers

FDA News

通知日:2007/05/01

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01623.html>

FDA は米国の消費者に対し、インターネットで処方薬を購入することの危険性について注意を喚起している。これは、偽処方薬の販売に 24 のウェブサイトが関係している可能性があるとの情報を FDA が受け取ったためである。

Roche 社の体重減少補助用処方薬 orlistat〔‘Xenical’〕120 mg カプセルを 3 人の消費者が 2 つの異なるウェブサイトから購入したが、それは偽物であった。いずれのカプセルにも〔‘Xenical’〕の有効成分である orlistat は検出されなかった。ひとつのカプセルからは sibutramine が検出された。これらの製品は体重減少用にも使用されるが、ある種の患者には使用してはならず、したがって別の体重減少用製品の代用品にはならない。また〔‘Xenical’〕と sibutramine では薬物相互作用プロファイルも異なり、用法も異なる。Sibutramine は 1 日 1 回服用なのに対し、〔‘Xenical’〕は 1 日 3 回服用である。

インターネットで購入した別の製品の組成は、タルクとデンプンのみであった。Roche 社によれば、これらの製品には有効なロット番号 B2306 が記載されており、品質保持期限は 2007 年 4 月とされていた。B2306 の製品の正しい品質保持期限は 2005 年 3 月である。

Roche 社と FDA はこれらの偽医薬品を販売していたウェブサイトを 24 箇所特定した。そのうち 4 つは、先に偽〔‘Tamiflu’〕(oseltamivir)と偽〔‘Cialis’〕(tadalafil)を販売していた件で犯罪捜査対象になっていたサイトである。これらのサイトは米国外から運営されているとみられる。

FDA は、ウェブ薬局に電話で連絡できない場合、他のサイトに比べて価格が著しく安い場合、医師の処方がいらないとする場合等には警戒するよう消費者に求めている。

[食品安全情報 No.10(2007/05/09)より]

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2007/foodinfo-10_2007.pdf

◎Orlistat〔オルリスタット, 抗肥満薬(リパーゼ阻害剤)〕海外:発売済

◎Sibutramine〔シブトラミン, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(抗肥満剤)〕

国内:Phase III(2006/12/27 現在) 海外:発売済

Vol.5(2007) No.10(05/17) R08

【米FDA】

- FDA は汚染がないかグリセリンを検査するよう製造業者に助言

FDA Advises Manufacturers to Test Glycerin for Possible Contamination

FDA News

通知日:2007/05/04

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01628.html>

グリセリンのジエチレングリコール(DEG)汚染が消費者の健康に危害を与える可能性

FDA は、医薬品メーカー、供給業者、医療従事者等に対し、グリセリンが diethylene glycol (DEG) に汚染されていないか特に注意を払うよう警告している。グリセリンは世界中で、液状の OTC 薬や処方薬に甘味料として使用されている。DEG は、不凍液や溶剤に用いられている有毒物質である。5月4日、FDA は医薬品製造に際し DEG 汚染の有無を確認するための試験法などについて記載した企業向けガイダンスを発行した。

現時点では米国のグリセリンに DEG 汚染があるとする根拠はないが、他の国では過去数年間に DEG に汚染したグリセリンによる死亡者が出ている。このうち最も最近起こったものとしては、2006年9月のパナマの事例がある。この事例では、咳止めシロップに用いられた DEG 汚染グリセリンによって多くの重症患者が入院し、40人以上が死亡した。1995年後半および1996年初めには、ハイチで acetaminophen シロップ中の DEG 汚染グリセリンにより少なくとも80人の子どもが死亡した。1990～1998年には、アルゼンチン、バングラデシュ、インド、ナイジェリアで同様の DEG 中毒により数百人が死亡したとされている。1937年には米国で、DEG に汚染した sulfanilamide(感染症治療薬)のエリキシル剤を摂取後100人以上が死亡しており、これが米国の医薬品規制に関する基本的な法律である連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)の制定につながった。

[食品安全情報 No.10(2007/05/09)より]

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2007/foodinfo-10_2007.pdf

参考情報

◇関連情報

- ・WHO: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.23 (2006/11/16)

Vol.5 (2007) No.10 (05/17) R09

【 米 FDA 】

- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2007年3月)

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

FDA MedWatch

通知日: 2007/04/03

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/mar07_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、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
Cyclessa (desogestrel/ethinyl estradiol) Tablets		○	○	○	○	PPI
Genotropin (somatropin [rDNA origin] for injection)		○		○		
Saizen (somatropin [rDNA origin] for injection) for Subcutaneous or Intramuscular Injection		○	○	○		
Ambien (zolpidem tartrate) Tablets			○	○		
Aristospan (triamcinolone hexacetonide injectable suspension, USP) 5 mg/mL			○	○		
Aristospan (triamcinolone hexacetonide injectable suspension, USP) 20 mg/mL			○	○		
Cordarone (amiodarone HCl) Tablets			○		○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Keppra (levetiracetam) Tablets and Oral Solution			○	○		PPI
Noroxin (norfloxacin) Tablets			○	○		
Prilosec OTC (omeprazole magnesium delayed-release tablet)			○			
Primaxin I.M. (imipenem and cilastatin injectable suspension)			○		○	
Aldara (imiquimod) Cream, 5% for Topical Use Only				○		PPI
Carnitor (levocarnitine) Tablets and Oral Solution Carnitor SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution				○	○	
Delatestryl (testosterone enanthate injection, USP)				○		
Detrol LA (tolterodine tartrate extended release capsules)				○	○	
Flumadine (rimantadine hydrochloride tablets and syrup)				○		
Focalin (dexmethylphenidate hydrochloride) Tablets				○		
Fortaz (ceftazidime for injection) Fortaz (ceftazidime injection)				○		
Nexavar (sorafenib) Tablets				○	○	
Orencia (abatacept)				○		PPI
Prozac (fluoxetine capsules and oral solution, USP) Prozac Weekly (fluoxetine delayed-release capsules, USP)				○		
Reyataz (atazanavir sulfate) Capsules				○	○	PPI
Risperdal Consta (risperidone) Long-Acting Injection				○	○	
Symmetrel (amantadine hydrochloride, USP) Tablets and Syrup				○	○	
Timentin (ticarcillin disodium and clavulanate potassium) Injection				○		
Timentin (sterile ticarcillin disodium and clavulanate potassium) for Intravenous Administration				○		
Toprol-XL (metoprolol succinate) Extended-Release Tablets				○	○	
Uroxatral (alfuzosin HCl extended-release tablets)				○		
Aggrenox (aspirin/extended-release dipyridamole) Capsules					○	
Detrol (tolterodine tartrate tablets)					○	
Lipitor (atorvastatin calcium) Tablets					○	
Zelnorm (tegaserod maleate) Tablets					○	
Avandaryl (rosiglitazone maleate and glimepiride) Tablets						PPI
Baraclude (entecavir) Tablets and Oral Solution						PPI

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Dolobid (diflunisal) Tablets						MG
Fentora (fentanyl buccal tablet)						MG
Geodon (ziprasidone HCl) Capsules						PPI
Kaletra (lopinavir/ritonavir) Tablets and Oral Solution						PPI
Soliris (eculizumab)						MG
Zyban (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablets						MG

Vol.5(2007) No.10(05/17)R10

【 カナダ Health Canada 】

- 赤血球造血刺激剤 (darbepoetin alfa, epoetin alfa) : 重要な安全情報および新しい処方情報 (腫瘍の進行, 重篤な心血管事象, 適応削減)

Important Safety Information and New Prescribing Information for the Erythropoiesis-Stimulating Agents, [‘Aranesp’] (darbepoetin alfa) and [‘Eprex’] (epoetin alfa)

For Health Professional

通知日: 2007/04/20

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

医療従事者向けドクターレター

Health Canada との協議の結果, 赤血球造血刺激剤 (ESA) の製造業者である Amgen 社および Janssen-Ortho 社 (連名) は以下の通知を行う。通知の内容は, ESA の治療に関する終了済/進行中の臨床試験にもとづく安全性情報の更新とラベリング改訂に関するものである。この通知に該当するカナダ国内で販売中の ESA は darbepoetin alfa [‘Aranesp’] と epoetin alfa [‘Eprex’] の 2 製剤である。

- Darbepoetin alfa [‘Aranesp’] の適応は, 慢性腎不全に伴う貧血, 化学療法を受けている非骨髄性悪性腫瘍患者での化学療法による貧血の治療とする。
- Epoetin alfa [‘Eprex’] の適応は, 慢性腎不全に伴う貧血, 化学療法を受けている非骨髄性悪性腫瘍患者での化学療法による貧血, zidovudine で治療中の HIV 感染患者の貧血, 大手術を予定する患者における自己血貯血の促進と他人からの輸血量の減少とする。

今回の適応の改訂では, [‘Eprex’] の適応から非骨髄性悪性疾患自体に起因する貧血の治療が除外された。したがって, 非骨髄性悪性疾患に起因する貧血の治療に対して適応がある ESA はなくなった。

最近行われたいくつかの新しい臨床試験の結果(要約を後述)から、12 g/dL を超える目標ヘモグロビン濃度を維持する用量で患者の治療を行った場合に有害事象のリスクが高まることが示唆されている。Amgen 社および Janssen-Ortho 社は Health Canada と協力し、安全性に関する最新の知見を反映させるため、該当製品のモノグラフの更新作業を行っている。

- 患者のヘモグロビン濃度を輸血の必要を避けるのに最低限必要なレベルまで徐々に増加させるよう、ESA の最小投与量に調整することを推奨する。ESA 治療中のヘモグロビン濃度は 12 g/dL を超えないこと(ただし、外科手術を受ける患者の一部を除く。下記参照)。
- 手術予定患者に対し他人からの輸血量を減らす目的で[‘Eprex’]を投与する場合、深部静脈血栓症の発生を減らすための適切な抗血栓予防療法を行うこと。
- 癌患者または腎不全患者に対し、目標ヘモグロビン濃度 12 g/dL 以上として ESA を投与した場合、死亡および重篤な心血管系有害事象のリスクの増加が観察されている。
- 放射線療法も化学療法も受けていない活動性の悪性病変のある癌患者に対し、目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL として ESA を投与した場合に、死亡リスクの増加が観察されている。ESA はこの種の患者を適応としていない。
- 放射線療法を受けている頭頸部の進行癌患者に ESA を投与した場合、腫瘍の進行が促進された。また、化学療法を受けている転移性乳癌患者に対して目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL 以上として ESA を投与した場合、全般的に生存率が低下し、4 ヶ月時点では乳癌の進行による死亡者数の増加が観察されている。

最近行われたいくつかの臨床試験により、ESA の使用に関する新たな安全性情報(腫瘍の進行促進、重篤な心血管事象の発生など)が明らかになった。

1. 前向き無作為化試験において、透析を受けていない慢性腎不全の貧血患者 1,432 人の評価を行った。患者は目標ヘモグロビン濃度 13.5 g/dL または 11.3 g/dL の epoetin alfa 投与群に割り付けられた¹⁾。主要心血管事象(死亡、心筋梗塞、卒中発作、うっ血性心不全による入院)は、低ヘモグロビン群では 717 患者中 97 人(14%)であったが、高ヘモグロビン群では 715 患者中 125 人(18%)であった[ハザード比[HR]1.3, 95%CI[1.0~1.7], $p=0.03$]。
2. また別の無作為化比較試験において、化学療法を受けている転移性乳癌患者(主に貧血症状がない患者)939 人の評価を行った²⁾。この試験は、患者に対して epoetin alfa またはプラセボを週 1 回、最長 1 年間投与し、epoetin alfa 投与による貧血予防(12~14 g/dL のヘモグロビン濃度を維持)により生存率が高まることを証明するよう設計された。中間解析において 4 ヶ月時点で epoetin alfa 投与群は対照群より死亡率が高く(8.7% vs 3.4%)、また致命的な血栓性事象の発生率も epoetin alfa 投与群で対照群より高かった(1.1% vs 0.2%)。試験は早期に中止された。Kaplan-Meier 推定では、12 ヶ月時点での生存率は epoetin alfa 投与群の方が対照群よりも低いと推定された[70% vs 76%, HR 1.37, 95%CI[1.07~1.75], $p=0.012$]。

3. 最近終了した第 III 相二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験において、放射線療法も化学療法も受けていない活動性の悪性病変のある癌患者 989 人を対象に評価を行った³⁾。16 週時 (darbepoetin alfa またはプラセボ投与期間の終了時)において、darbepoetin alfa 投与群は対照群と比較して赤血球輸血を必要とした患者の割合に統計的に有意な減少は認められなかった。さらに darbepoetin alfa 投与群では対照群と比較して死亡率が高かった(26% vs 20%)。中央値 4.3 ヶ月の生存率の追跡調査では、最終的な死亡率も darbepoetin alfa 投与群の方が高かった [49% vs 46%, HR 1.29, 95%CI[1.08~1.55]]。
4. 放射線療法を受けている頭頸部の原発性扁平上皮癌患者 522 人による無作為化臨床試験の予備的な報告では、484 人の患者の中間解析の結果、darbepoetin alfa 投与群ではプラセボ群より局所制御失敗率が 10% 増加していた ($p=0.01$)。また、試験終了時において、darbepoetin alfa 投与群で生存率が低下する傾向が認められた ($p=0.08$)⁴⁾。
5. 多施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、根治療法の適応がない進行した肺非小細胞癌患者に対し、epoetin alfa (目標ヘモグロビン濃度: 12~14 g/dL) またはプラセボを投与した。予定された 300 人の患者のうち 70 人の中間解析の結果、epoetin alfa 投与群の生存日数の中央値はプラセボ投与群より有意に短かった (63 日 vs 129 日, HR 1.84, $p=0.04$)⁵⁾。
6. 脊髄手術を受ける成人患者 (予防的な抗凝固剤の投与を受けない) 681 人を対象とした無作為化比較試験において、epoetin alfa 投与群 (600 U/kg を手術の 7, 14, 21 日前および手術当日の 4 回投与, 加えて標準治療も行う) と標準治療のみの群を比較した。予備解析の結果、epoetin alfa 投与群 [16 人 (4.7%)] の方が標準治療群 [7 人 (2.1%)] よりも深部静脈血栓症 (Colour Flow Duplex Imaging または臨床症状により診断した) の発生率が高かった。また、深部静脈血栓症以外の血栓性血管事象も epoetin alfa 投与群で 12 人、標準治療群で 7 人に認められた⁶⁾。

['Eprex'] のカナダ製品モノグラフでは、大手術を予定している患者に対する適切な使用法のガイダンスを提供している。しかし、上記の情報にもとづいて、手術時に他人からの輸血を減らす目的で手術前に ['Eprex'] を投与する患者に対し、深部静脈血栓症の発生を減らすための適切な抗血栓予防療法を行うよう、医師は留意すること。

文献

- 1) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006 355 (20):2085-98.
- 2) Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. J Clin Oncol. 2005 23 (25):5960-72.
- 3) http://clinicalstudyresults.org/documents/company-study_2157_0.pdf
- 4) http://frejacms.au.dk/dahanca/get_media_file.php?mediaid=125
- 5) Wright JR, Ung YC, Julian JA, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of

Erythropoietin in Non-Small-Cell Lung Cancer With Disease-Related Anemia. J Clin Oncol. 2007 25 (9):1-6

- 6) http://download.veritasmc.com/PDF/CR004621_ToplineResults.pdf

参考情報

◇関連情報

・米 FDA: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.24 (2006/11/30), Vol.5 No.03 (2007/02/08), Vol.5 No.05 (2007/03/08), Vol.5 No.06 (2007/03/22)

・EMA: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.10 (2007/05/17)

◎Darbepoetin Alfa [ダルベポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)]
国内: 申請中(腎性貧血・透析), Phase III(腎性貧血・透析導入前/CAPD), Phase III(癌性貧血)
(2007/1 月末現在) 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(赤血球造血ホルモン剤)]
国内: 発売済 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.10 (05/17) R11

【 EU EMA 】

・EMA がエリスロポエチン製剤の安全性のレビューを開始

European Medicines Agency starts review of the safety of epoetins

Public Statement

通知日: 2007/04/27

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/18806807en.pdf>

EMA は中央審査方式で承認されているすべてのエリスロポエチン製剤(epoetins)の安全性についてレビューを行っている。該当する製品は darbepoetin alfa [‘Aranesp/Nespo’], epoetin delta [‘Dynepo’], epoetin beta [‘NeoRecormon’]である。Epoetin alfa [‘Eprex’]は相互認証方式により承認されているため別途レビューされている。レビューを開始した理由は、未発表/発表済の研究において、慢性腎不全患者の重篤な心血管系合併症のリスク増加、および癌患者の腫瘍の進行への影響の可能性が示唆されたためである。エリスロポエチン製剤は慢性腎不全患者および化学

療法を受けている非骨髄性癌患者に対する貧血治療のために使用されている。

2004年5月、EMEAの医薬品委員会(CHMP)および医薬品安全性監視作業部会(PhVWP)はエリスロポエチン製剤のレビューを行い、化学療法を受けている癌患者に対する推奨用量を改訂した。またすべてのエリスロポエチン製剤(異なる適応を持つ全製品を含む)の製品情報を改訂し、腫瘍の進行を刺激する可能性に関する警告を追加し、患者の生存率と病状進行に関するエビデンスの概要を記載することとした。

今回の安全性レビューは複数の臨床試験で得られた新規の情報にもとづくもので、これらの臨床試験にはエリスロポエチン製剤が適応外または推奨用量外で使用されたものがある。CHMPは現在すべての研究データを注意深く分析しており、今後製品情報の更新が必要であるか検討している。

EMEAは全データのレビューの完了に先立って、医師に対して以下の事項を通知する。

- ・ エリスロポエチン製剤の投与にあたっては、承認された製品概要(SPC)の適応と推奨用量を遵守すること。
- ・ 慢性腎不全患者へのエリスロポエチン製剤投与において、目標ヘモグロビン濃度を12 g/dL以上に設定することが重篤な心血管事象の罹患率および(理由を問わない)死亡率の増加と関連するとのエビデンスがある。CHMPは現在慢性腎不全患者への投与について用量に関する指示をより厳密にすべきか専門家と協議を進めている。当面の間、医師はヘモグロビン濃度を12 g/dL以上に上げることについては慎重に検討すること。
- ・ 化学療法を受けていない固形腫瘍のある患者において、エリスロポエチン製剤の投与と病状の悪化および死亡率増加との関連を示唆するエビデンスがある。エリスロポエチン製剤は化学療法を受けている固形腫瘍の患者の貧血治療にのみ承認されており、化学療法を受けていない癌患者に対しては使用すべきでないことに留意すること。貧血症状の管理を行うにあたり、最小用量のエリスロポエチン製剤を用いることを確実にするため、患者を注意深くモニタリングすること。

参考情報

◇関連情報

- ・米FDA: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.24(2006/11/30), Vol.5 No.03(2007/02/08), Vol.5 No.05(2007/03/08), Vol.5 No.06(2007/03/22)
- ・カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.10(2007/05/17)

◎Darbepoetin Alfa〔ダルベポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内: 申請中(腎性貧血・透析), PhaseIII(腎性貧血・透析導入前/CAPD), PhaseIII(癌性貧血)
(2007/1月末現在) 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(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Epoetin Delta〔エポエチン デルタ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

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(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.10(05/17)R12

【 EU EMEA 】

- パブリックコメント募集のため、「初めてヒトに投与する」第1相臨床試験ガイドライン案を公表
‘First-in-man’ clinical trials guideline released for public consultation

Press Release

通知日:2007/03/26

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/12283307en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707en.pdf>

EMEA の医薬品委員会(CHMP)は、潜在リスクの高い医薬品を初めてヒトに投与する臨床試験について、その要件を定めるガイドライン案を採択した。本ガイドライン案は、2ヶ月間にわたるパブリックコメント募集のため公表されている。

TGN1412*を初めてヒトに投与した臨床試験で発現した、極めて重篤な副作用を広範に精査・協議した上で、EU加盟国の所管官庁はEMEA および欧州委員会(EC)と協力し、共同体ガイドラインの制定を決定した。このガイドライン制定は、TGN1412 で認められたような重篤な副作用の発現リスクを最小限に抑える手段のひとつである。

本ガイドラインは、各国所管官庁および CHMP 作業部会に所属する、臨床試験および非臨床試験の専門家らによって作成され、欧州の法律および既存ガイドラインに規定される原則を踏まえたものである。

この新規ガイドライン案は、潜在リスクの高い医薬品に焦点を当てたものである。すなわち、作用様式、人体中の標的の特性、または、ヒトでの薬理作用または毒性作用の予測に関して利用できる動物モデルの妥当性が低いことから、重篤な副作用の可能性が懸念される医薬品である。

ガイドライン案では、上記のような種類の医薬品について、非臨床試験(例えば動物試験または *in vitro* 試験)から初めてヒトに投与する臨床試験への移行管理手順に関するガイダンスを定めている。ガイドライン案は品質、非臨床および臨床的側面、ヒト被験者に初めて投与する際の用量計算、最初の用量漸増試験、リスク管理等について扱っている。

2ヶ月間のコメント募集期間終了後、EMEA において主要関係者(EC, 各国所管官庁, 製薬業

界, 患者および医療従事者の各組織, 学界および学術団体)と会合をもち, 受領した意見を検討した上で, ガイドライン最終版を作成・公開する予定である。一般からのコメントは, 2007年5月23日までに提出のこと。

参考情報

*:TGN1412

TGN1412 は, T 細胞を活性化する抗 CD28 スーパーアゴニスト(超作動性)抗体で, 2006年3月に英国で初めてのヒトへの投与となる第1相臨床試験が実施された。この際, 投与を受けた健常ボランティア6人全員が, 炎症性サイトカイン放出に起因すると考えられる多臓器不全に陥り, 集中治療室での治療が必要となった。30日後には6人全員の症状は回復した。

◇関連情報

- ・英 MHRA:医薬品安全性情報 Vol.4 No.06(2006/03/23), 同 Vol.4 No.08(2006/04/20), 同 Vol.4 No.12(2006/06/15)
- ・Suntharalingam G et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. N Engl J Med 355:1018-28; 2006.

Vol.5(2007) No.07(04/05)R13

【WHO】

・Tramadol:重篤な離脱症状の可能性(スウェーデン)

Tramadol: Withdrawal reactions may be a bigger problem than previously thought

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2007

通知日:2007/02/28

<http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2007news1.pdf>

スウェーデンの副作用データベース(SWEDIS)に1996~2005年における tramadol による離脱症状(退薬症状)/禁断症状の71症例の報告があり, そのうち25症例は依存, 習慣性または耐性上昇に分類されている。71症例の治療期間は1週~3年以上, 用量は50~2,000 mg であり, 低用量~通常用量および6ヶ月未満の治療期間においても離脱症状の起きていることが示唆される。Tramadol 服用中止後に報告された症状のいくつかはオピオイドでみられる症状に似ており, 悪心, 疼痛, 戦慄, 睡眠障害, 発汗の症状のほか, 不安, 幻覚, 筋痙攣, 神経過敏, 錯感覚, 振戦といった非定型の症状も報告されている。Swedish Medical Products Agency(スウェーデン医薬品庁)に

よれば、これらの報告の一部は tramadol に依存性および乱用のリスクがあることを示す可能性があり、短期間の使用であっても徐々に段階的な使用中止を行わないと禁断症状発現の可能性があるとされている。医師は tramadol の潜在的な禁断症状および/または依存性のリスクに留意すること。

※:WHO 副作用データベースへの tramadol の離脱症候群の報告(1990年～)は 648 件。

文 献

1) The Swedish Medical Products Agency Information bulletin, 14 November 2006

<http://www.lakemedelsverket.se/>

©Tramadol〔トラマドール, オピオイド系鎮痛剤〕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