

医薬品安全性情報 Vol.5 No.11 (2007/05/31)

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

- Pseudoephedrine/ ephedrine 含有医薬品:非処方箋薬(P)から処方箋薬(POM)への変更に関するパブリックコメント募集[英 MHRA]2
- Cabergoline [‘Cabaser’]:病的賭博とリビドー亢進, ドパミン作動薬のクラス作用の可能性[英 MHRA]4
- Pioglitazone:臨床試験において長期投与を受けた 2 型糖尿病女性患者の骨折発生率の増加 [英 MHRA]6
- Rosiglitazone:心臓への安全性に関する声明[英 MHRA]8
- Rosiglitazone:心臓関連の安全性に警告[米 FDA]9
- 処方箋薬ユーザーフィー法 IV の最終提案を議会に提出:医薬品の審査と安全性の強化[米 FDA]13
- Isotretinoin[‘Accutane’]:インターネット購入リスクを警告するウェブページの開設[米 FDA] .14
- Pioglitazone:長期投与の 2 型糖尿病女性患者で骨折の頻度が増加[カナダ Health Canada] .15
 ◇チアゾリジン系糖尿病薬 (rosiglitazone, pioglitazone) の 2 型糖尿病女性患者での骨折発生に関する安全性情報について17
- Gefitinib [‘Iressa’]:頭頸部扁平上皮癌に延命効果が認められず出血事象が増加(一般向け通知)[カナダ Health Canada]18
- Rosiglitazone:心臓への安全性に関する文献発表に対する声明[EU EMEA]19
- Lenalidomide:承認に関する Q&A[EU EMEA]22
- 医薬品の安全性:EMEA 年次報告書 2006[EU EMEA]24

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。

I. 各国規制機関情報(2007/05/23 現在)

Vol.5(2007) No.11(05/31) R01

【 英 MHRA 】

- Pseudoephedrine/ ephedrine 含有医薬品:非処方箋薬(P)から処方箋薬(POM)への変更に関するパブリックコメント募集

Public consultation (MLX 337): Proposals to restrict the availability of medicines containing pseudoephedrine and ephedrine by a change to legal status from pharmacy (P) to prescription only (POM) together with a restriction in pack size

MHRA News

通知日:2007/03/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030434&ssTargetNodeId=834

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2030435&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031005&ssTargetNodeId=387

MHRA では, pseudoephedrine および ephedrine を含有する医薬品の入手を制限する目的で, これらの医薬品の法的区分を非処方箋薬(P)から処方箋薬(POM)へと変更し, 包装容量を抑える提案について, パブリックコメント(意見)を募集している(2007年3月7日付諮問文書 MLX 337)。これらの提案は, クラスA 規制薬物である methylamphetamine の密造にこれらの物質が乱用されているとの報告に対して行われたものである。この諮問文書は, 2007年3月1日の「国際麻薬統制委員会報告書 2006」の発表を受けたものである。

◆諮問文書 MLX337 より一部抜粋

◇背景

Pseudoephedrine および ephedrine は感冒等の症状緩和を目的として, 単剤または配合剤として用いられる鼻うっ血除去薬である。大多数の製品は OTC 薬として購入できる非処方箋薬(P)であるが, 一部は処方箋薬(POM)となっている。販売されている包装容量はさまざまである。

Pseudoephedrine および ephedrine が OTC 薬から比較的容易に抽出でき, methylamphetamine の密造に使用できることについて, 英国警察長協会(ACPO)および重大組織犯罪対策庁(SOCA)の懸念が増加している。内務省は, 薬物乱用諮問委員会(ACMD)の勧告にもとづき, 2007年1月18日に methylamphetamine の分類をクラスA 規制薬物へ変更した。

Methylamphetamine は常習性の強い興奮剤であり, 中枢神経系に影響を及ぼす。長期使用により, 妄想症および暴力行為を特徴とする精神病的行動をきたす恐れがあることが示唆されている。英国における methylamphetamine の乱用頻度は現時点では比較的低いものの, その使用と入手

の可能性は高まりつつあると考えられる。

諸外国では pseudoephedrine および ephedrine の入手を制限して、密造の増加を制限する必要があることがすでに認識されている。米国では methylamphetamine の密売および乱用が深刻な問題となっており、58%の州が最大の薬物問題として位置付けている。FDA は、米国民の約 1,200 万人が生涯のうちに methylamphetamine を試した経験があるとの問題に対処するため、2004 年に pseudoephedrine 含有製品の規制措置を講じ、米国内の methylamphetamine の密造は急減した。

◇代替薬について

現在、感冒治療薬としては、phenylephrine のような代替成分を含む製品が数多くある。Pseudoephedrine/ephedrine 含有製品の製造業者の多くは、販売許可を得た phenylephrine 含有製品をすでに所有しており、現時点でこれらの製品の多くが、類似の適応症に使用することができる。大多数の消費者は、感冒治療薬を購入する際に、成分を吟味するのではなく、よく知られたブランドを求める。こうしたブランドは今後も入手可能とする予定である。

◇CHM の提言

医薬品委員会 (Commission on Human Medicines : CHM) は、2007 年 1 月に、methylamphetamine の前駆物質である pseudoephedrine および ephedrine が OTC 薬として入手可能であることから生じる一般国民の健康リスクに関するエビデンスの検討を行った。いくつかの選択肢について検討を行い、MHRA が以下の措置を講じるよう勧告した。

1. 薬局関係者に、pseudoephedrine/ephedrine を含有する OTC 薬の乱用の可能性について伝達すること。
2. 薬剤師に対し、pseudoephedrine/ephedrine 含有製品の販売/供給に関して責任をもって管理するよう注意喚起すること。
3. MHRA は以下の提案に関してパブリックコメントを募集すること。
 - i. すべての該当する許可製品について、最大包装容量を pseudoephedrine/ephedrine 720 mg とする。
 - ii. すべての pseudoephedrine および ephedrine 含有医薬品の法的区分を、非処方箋薬から処方箋薬へと変更する。

参考情報

本件に関して、2007 年 5 月 5 日付で MHRA より追加の関連資料がウェブページに掲載された。これには医薬品委員会 (CHM)、薬物乱用諮問委員会 (ACMD)、英国警察長協会 (ACPO) の関連資料、および米国、チェコ、国連の関連資料等が含まれる。

◎Pseudoephedrine〔プソイドエフェドリン, アドレナリン受容体刺激剤, 充血除去剤〕

国内: 発売済 (OTC 薬のみ) 海外: 発売済

◎Ephedrine〔エフェドリン, アドレナリン受容体刺激剤, 充血除去剤, 気管支拡張・鎮咳剤〕

国内: 発売済 海外: 発売済

※Pseudoephedrine はエフェドリンの 4 種類の鏡像異性体の 1 つ。

Ephedrine は, 海外では主に充血除去剤 (alfa-1 刺激による血管収縮作用) として使用されているが, 国内では気管支拡張・鎮咳剤 (beta-2 刺激作用による) の適応もある。

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R02

【 英 MHRA 】

● Cabergoline [‘Cabaser’]: 病的賭博とリビドー亢進, ドパミン作動薬のクラス作用の可能性

Cabergoline [‘ Cabaser ’] and pathological gambling and increased libido including hypersexuality: Possible class effects of dopamine agonists

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=con2030960&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) の病的賭博およびリビドー亢進 (性欲過剰など) に関して医療従事者に通知する。

◆ Cabergoline [‘Cabaser’] 錠の安全性情報の更新

EMEA の医薬品委員会 (CHMP) の医薬品安全性監視作業部会 (PhVWP) の推奨にもとづく MHRA の要請により, [‘Cabaser’] の製品概要 (SPC) に以下の文章を追加した。

◇4.4 警告および使用上の注意

[‘Cabaser’] を含むパーキンソン病治療用のドパミン作動薬を投与した患者で, 病的賭博, リビドー亢進, 性欲過剰の報告がある。

◇4.8 好ましくない作用 (undesirable effects)

['Cabaser']を含むパーキンソン病治療用のドパミン作動薬を投与した患者で、特に高用量において、病的賭博、リビドー亢進、性欲過剰の徴候を呈したが、これらの副作用は用量減量や投与中止に応じて多くが可逆的であったとの報告がある。

参考情報

◇関連情報[英 MHRA:医薬品安全性情報 Vol.4 No.23 (2006/11/16)]

英国 MHRA は、2006 年 11 月に、病的賭博とリビドー亢進がドパミン作動薬のクラス作用である可能性があるとして、10 種以上のドパミン作動性パーキンソン病治療薬について SPC の 4.4 および 4.8 の改訂を行った (cabergoline もこの通知に含まれていたが、ドクターレターが出されたため、再度本号で紹介した)。2006 年 11 月の通知によれば、パーキンソン病治療に使用されるドパミン作動薬による病的賭博の報告の大多数は pramipexole に関連しているが、bromocriptine, cabergoline, pergolide, piribedil, pramipexole, quinagolide, および ropinirole での症例報告がある。また、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。

※パーキンソン病患者の病的賭博について[*BMJ* 誌]

2007 年 4 月の *BMJ* 誌の論説では、ドパミン作動性パーキンソン病治療薬の病的賭博について注意喚起を行っている。パーキンソン病は罹患率の高い疾患(先進国では 200 人に 1 人)であることを指摘した上で、パーキンソン病の運動症状はよく知られているが、パーキンソン病の非運動障害の 1 つとして病的賭博を含む嗜癖の問題があることについてはあまり知られていない。病的賭博について、英国の一般社会での発症は生涯において 1%と推定されるが、パーキンソン病患者の病的賭博の罹患率は 3.4%と高く、ドパミン作動薬を服用する場合は 7.2%とさらに高い。

さらに、*BMJ* 誌では、昨今インターネットの利用により簡単に賭博ができるようになったことに注意喚起している。英国では約 580 万人(インターネット使用者の 10 人に 1 人)がインターネット上の賭博サイトにアクセスしているとされ、パーキンソン病患者がインターネットを介した賭博により、周囲が気づかぬうちに莫大な借金を負う危険がある。また、一般的には賭博行為と服薬が関係することは連想しにくいために、病的賭博の発見が遅れる危険があるとしている。

参考文献:Wong SH, Steiger MJ. Pathological gambling in Parkinson's disease. *BMJ* 2007;334 (7598):810-811.

©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

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R03

【 英 MHRA 】

● **Pioglitazone: 臨床試験において長期投与を受けた 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 receiving long-term treatment with pioglitazone - containing medicines [[‘Actos’], [‘Glustin’], [‘Competact’] and [‘Tandemact’]] **in clinical trials**

Safety information on medicines for healthcare professionals sent April 2007

通知日: 2007/04/11

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=con2030960&RevisionSelectionMethod=Latest

(Web 掲載日 2007/05/01)

医療従事者向けドクターレター

Takeda UK 社は、MHRA 等の欧州規制当局との協議を受け、pioglitazone 含有製品に関する重要かつ新規の安全性データについて通知する^A。Pioglitazone 含有製品には、[‘Actos’] / [‘Glustin’] (pioglitazone) 錠, [‘Competact’] (pioglitazone/metformin hydrochloride) 錠, [‘Tandemact’] (pioglitazone/glimepiride) 錠がある。これらの製品は 2 型糖尿病の治療に用いられる。本情報の要旨は以下の通りである。

- ・ 臨床試験データの最近の分析により、pioglitazone 投与を受けた女性患者では、対照薬(プラセボまたは実薬)投与患者に比べ、骨折リスクが高いことが明らかになった。
- ・ 現在のところ、この所見に対する説明はついておらず、詳細な評価を実施中である。
- ・ 2 型糖尿病女性患者の治療において、pioglitazone を投与中または pioglitazone の投与開始を検討している際には、骨折リスクを考慮する必要がある。
- ・ 男性では骨折リスク増加は認められていない。

◇臨床試験データ

複数の臨床試験のデータをプールして骨折発生率の解析を行った。Pioglitazone 投与群 8,100 例以上、対照薬投与群 7,400 例以上が解析対象となり、各群の累積投与数は 12,000 人・年を少し下回る程度であった。骨折発生率は pioglitazone 投与女性で 2.6%、対照薬投与女性で 1.7%であった。Pioglitazone 投与を受けた男性患者 (1.3%) では、対照薬投与男性患者 (1.5%) に比較して、

^A Rosiglitazone の長期投与による 2 型糖尿病女性患者における骨折発生率増加が米国、カナダ、英国で注意喚起されており、また pioglitazone についても米国で注意喚起されている(医薬品安全性情報既報)。今回、英国でも pioglitazone に関するドクターレターが出された。

チアゾリジン系糖尿病治療薬 (rosiglitazone, pioglitazone) の長期投与による 2 型糖尿病女性患者での骨折発生率増加に関する現在までの各国の安全性情報については、本号の Health Canada の記事の参考情報にまとめて掲載した。

骨折発生率の増加は認められていない。このデータから、骨折発生率は pioglitazone 投与群で 100 人・年あたり 1.9 件、対照薬投与群で 100 人・年あたり 1.1 件と算出された。したがって、pioglitazone のこのデータセットで観察された女性の骨折のリスク差は、使用患者数 100 人・年あたり 0.8 件の増加となる。

3.5 年間にわたり心血管系リスクを検討した PROactive 試験^{*1}において、pioglitazone 投与を受けた女性患者群での骨折発生率は 870 例中 44 例(5.1%)、対照薬投与群では 905 例中 23 例(2.5%)であった。

Pioglitazone 投与を受ける女性患者の長期治療では、骨折リスクを考慮すべきである。現在のところ、この所見に対する説明はついていない。また、これらの pioglitazone に関する試験は、骨への影響をあらかじめの評価項目としておらず、骨折は有害事象データの一部として報告されたものである。このため、今回の解析には限界があり、骨折のリスク因子が交絡している可能性を除外することはできない。現在、これらの所見のさらに詳細な評価を実施中である。

参考情報

*1: PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trials In macroVascular Events) 試験。心血管疾患の既往のある 2 型糖尿病の患者 5,238 人を対象とした無作為化比較試験で、pioglitazone による心血管系イベントと死亡の予防効果を検討した。他の血糖降下薬による治療に加えて pioglitazone (2,605 人) またはプラセボ (2,633 人) を投与して平均 34.5 カ月を追跡した。1 次評価項目は心血管イベントや治療的介入の必要性を含めた広範な事象を総合した心血管系複合評価項目で、統計的に有意な結果を得られなかったが、2 次評価項目(原因を問わない死亡、非致死的心筋梗塞、卒中発作を併せた複合評価項目)のハザード比は 0.84 [[0.72~0.98], $p=0.027$] で統計的に有意であり、これらの事象の約 16% の減少が期待できることが示された。

参考文献: Dormandy et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trials In macroVascular Events): a randomized controlled study. *Lancet* 366:1279-1289, 2005.

©Pioglitazone [ピオグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤, 2 型糖尿病治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R04

【 英 MHRA 】

● Rosiglitazone: 心臓への安全性に関する声明

MHRA statement on cardiac safety of rosiglitazone [brand name [‘Avandia’]]

Safety warnings and messages for medicines

通知日: 2007/05/23

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031268&ssTargetNodeId=221

Rosiglitazone [‘Avandia’] は 2 型糖尿病 (インスリン非依存性糖尿病) の患者の治療薬であり、チアゾリジン系薬剤 (グリタゾン系薬剤) に属する。

2007 年 5 月 21 日に *New England Journal of Medicine (NEJM)* 誌に発表された研究では、rosiglitazone を投与した患者 15,500 人において、心筋梗塞 (心臓発作) のリスクおよび心血管系に起因する死亡のリスクがわずかに増加する可能性があることが示され、新たな問題が提起されている^A。

糖尿病患者は、疾患の性質上、心不全、虚血性心疾患などの心血管系疾患のリスクが高い。しかし、チアゾリジン系薬剤は体液貯留を起こす傾向があり、その結果、心臓の状態を悪化させたり心不全を起こす可能性がある。このリスクに関する警告は、rosiglitazone が 2000 年に承認を受けた時点から製品情報に記載されている。また、患者情報のリーフレットでもこの潜在的なリスクについて述べられており、心不全のリスクがある患者は [‘Avandia’] の服用を開始する前に担当医師に相談する必要がある。

欧州では、2006 年 9 月、臨床試験データの包括的なレビューの結果を受け、処方者および患者向けの製品情報を更新した^B。この更新では、心不全のリスクをより詳細に記載し、またプラセボ (偽薬) と比較した場合 rosiglitazone は心筋梗塞のリスクをわずかに増加させる可能性があるとの警告を追加した。この欧州でのレビューには、上記の *NEJM* 誌の論文に引用された試験の大半が含まれていた。

[‘Avandia’] は中央審査方式により承認されており、欧州医薬品庁 (EMA) は rosiglitazone の心臓の安全性に関する声明を出している。この声明の中で、患者に対して rosiglitazone の服用を中止してはならないが、次の定期診察の際に担当医師と薬物治療について話し合うべきであると助言している。

©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 型糖尿病治療薬]

国内: Phase III (2006/12/27 現在) 海外: 発売済

^A Rosiglitazone の心臓への安全性に関しては、本号に EMA の声明を収載しており、*NEJM* 誌の研究報告の概要については EMA の項の参考情報に記載した。

^B 同上。

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R05

【 米 FDA 】

● Rosiglitazone: 心臓関連の安全性に警告

FDA Issues Safety Alert on [‘Avandia’]

FDA News, FDA Alert (Information for Healthcare Professionals), FDA MedWatch

通知日: 2007/05/21

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01636.html>

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rosiglitazoneHCP.pdf>

◆ 概 要

(FDA News)

2型糖尿病治療薬として承認されている rosiglitazone [‘Avandia’] に関し、複数の無作為化比較試験の安全性データを対象とした解析により心臓発作の発生リスク、心臓に関連する死亡リスクの有意な増加の可能性のあることが示された。しかし、他の [‘Avandia’] に関する長期臨床試験のデータ (公表されているものおよび未公表のものを含む) では、これとは矛盾する結果が示されている。例えば、現在進行中であるオープンラベルの大規模無作為化試験である RECORD 試験の中間解析の結果やオープンラベルの無作為化試験である DREAM 試験 (完了済み) に関する未公表のデータの再解析ではリスクの増加は示されていない。

[‘Avandia’] を服用し、心疾患のある患者や心臓発作のリスクが高い患者は、担当医師と2型糖尿病薬の選択を検討する際に、本情報についてよく話し合うこと。

FDA は入手可能な全データについて現在解析を行っている。心臓に関連するリスク増加の臨床上の重要性については、まだ明らかではない。また rosiglitazone と同じクラスである pioglitazone に関して、同様のリスクがあるかは明らかではない。糖尿病患者が治療薬を変えることには、固有のリスクがある。これらの理由により、FDA は [‘Avandia’] の製造業者である GlaxoSmithKline (GSK) 社に対して現時点では特別な措置をとることを求めない。FDA は、医師および患者が適切な治療の選択ができるように、この新たな知見に関して医療従事者に対する情報提供を行う。

[‘Avandia’] は2型糖尿病治療薬として1999年に承認された。承認後、FDA は [‘Avandia’] の心臓に関連する有害事象 (体液貯留、浮腫、うつ血性心不全) について、臨床試験および自発報告をもとにモニタリングを行っており、数回の添付文書改訂を行っている。最新の2006年の改訂では心臓発作および心臓に関連する胸痛に関する新規の警告を追加したが、これはうつ血性心不全の患者を対象とした無作為化比較試験の結果にもとづいたものであった。

今回の新規情報は、[‘Avandia’] の製造業者が行った42件の無作為化比較試験をプールした解析 (メタアナリシス) にもとづいている。これらの無作為化比較試験では2型糖尿病患者を対象とし、[‘Avandia’] をプラセボまたは他の糖尿病治療薬と比較している。この解析では短期の治療 (大半の試験が6カ月未満) において、[‘Avandia’] による治療ではプラセボまたは他の糖尿病治療薬と比較して心臓発作等の心臓に関連する有害事象が30~40%増加することが示された。糖尿

病患者は一般に心臓病のリスクが高いため、この結果が検証された場合には十分な考慮が必要である。

◆医療従事者向け情報

◇留意事項

心臓の有害事象(うっ血性心不全および虚血性事象)はすでに[‘Avandia’]の処方情報の警告欄に記載されている。医療従事者は、2型糖尿病患者の治療にあたって、この警告およびその他のデータについて留意すること。

◇データ

[‘Avandia’]による2型糖尿病の治療に関する複数の研究結果がある。これらは研究方法(無作為化比較試験をプールした解析、無作為化比較試験、疫学的観察研究)、対象患者、治療群、追跡期間等が異なり、虚血性心血管事象の発生率に関して異なる結果が得られている。したがってこれらの研究結果からは、[‘Avandia’]による虚血性心血管事象のリスクが必ずしも明らかではない。各研究結果の要約を以下に示す。

◇42件の臨床試験の統合解析*^{1,2}

GSK社より、[‘Avandia’]の2型糖尿病治療に対する有効性を示すために行われた二重盲検無作為化比較試験(対照群はプラセボまたは各種の糖尿病治療薬)42試験をプールしたデータが提出された。解析対象は[‘Avandia’]の投与患者8,604人、対照群5,633人であった。これらの試験は有効性の主要評価項目が異なっており、心血管系の安全性の評価には重点が置かれていなかった。[‘Avandia’]投与群には、[‘Avandia’]の単剤療法、および他の糖尿病治療薬(インスリン、スルホニル尿素薬、metformin)を併用した場合が混在していた。対照群も様々であり、プラセボ、他の糖尿病治療薬等が混在していた。また、対象患者も様々であり、糖尿病患者の平均罹病期間は5~13年と幅があり、心疾患のリスクが著しく高い患者(例えば、心筋梗塞、バイパス手術、卒中発作、末梢血管疾患、NYHAクラス1および2の心不全の既往歴がある患者)も含まれていた。4試験を除いた38試験は、期間が6カ月(後述の無作為化比較試験と比べると短期間)であった。GSK社の解析では、心筋虚血の全体的な発生率は[‘Avandia’]投与群で1.99%、比較薬投与群で1.51%であり、ハザード比(HR)は1.31[95%CI[1.01~1.70]]であった。すなわち、[‘Avandia’]投与群の心筋虚血事象の発生リスクは対照群より約30%高いことが示された。

◇糖尿病治療薬服用患者の冠動脈疾患の転帰に関するコホート研究*³

Balanced Cohort Studyは、マネジドケアのデータベースを利用した33,363人の患者を対象としたコホート観察研究である。傾向マッチング(propensity matching)により、糖尿病治療薬による治療を開始する患者に対して、心疾患等のリスク因子をマッチングさせた。患者の約9割には心疾患の既往歴がなかった。評価項目は、心血管系複合エンドポイント(心筋梗塞および冠動脈再建によ

る入院)であった。投与群の内訳は, [‘Avandia’], metformin, スルホニル尿素薬による単剤療法, 2つの経口薬の併用療法, インスリンとの併用療法であった。追跡調査は1.2年, 心血管系複合エンドポイントの発生率は, [‘Avandia’]を含むレジメンで1.75件/100人・年, 他の治療群で1.76件/100人・年であった[HR 0.93[0.80~1.10]]。

◇ ADOPT 試験

ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial) 試験は新たに2型糖尿病と診断された患者(4,351人)を対象とした無作為化二重盲検試験で, 血糖値管理の改善および維持に関して, rosiglitazone[‘Avandia’], metformin, glybriide それぞれによる単剤治療の効果を比較した。追跡調査の中央値は4年であり, 心疾患がある患者は除外した。心筋虚血事象のハザード比は, rosiglitazone vs. metformin, rosiglitazone vs. glybriide, metformin vs. glybriide において, それぞれ0.96[0.66~1.38], 1.16[0.78~1.73], 1.22[0.82~1.80]であった。ADOPT 試験の結果は, *New England Journal of Medicine* 誌(355; 2427-2443 December 7, 2006)に発表されている。これらのデータは, rosiglitazone が metformin (2型糖尿病の第1選択薬であり, 長期の心血管リスクを減少させることが示されている)よりも虚血性リスクが高いことを示していない。

◇ DREAM 試験

DREAM (D*i*abetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) 試験はプラセボ対照無作為化二重盲検試験で, 糖尿病前症 (prediabetes: 糖尿病発症の前段階)と診断された患者を対象とし, 早期の薬物療法の開始が2型糖尿病の発症を防止できるかについて検討した。本試験では5,300人弱の患者を rosiglitazone 投与群またはプラセボ投与群に無作為化し, 平均3年間, 追跡調査を行った。また本試験は ramipril が2型糖尿病の発症を遅らせる可能性も同時に検討し, 要因計画を用いて, プラセボとプラセボ, rosiglitazone とプラセボ, プラセボと ramipril, rosiglitazone と ramipril を併用した4群のいずれかに患者を無作為に割り付けた。本試験結果は, *Lancet* 誌*4で発表されており, rosiglitazone が糖尿病前症からの2型糖尿病の発症を遅らせる効果が認められた (ramipril では同様の効果は認められなかった)。GSK社は rosiglitazone のみを投与した群とプラセボを投与した群の解析を行い, 結果をFDAに提出した。Rosiglitazoneによる心筋梗塞, 卒中発作, 心血管系による死亡のリスク増加は認められなかった。FDAはDREAM試験の元データを受け取っていないため, 現時点ではこれらのデータをFDAが独自に評価することはできない。しかし, GSK社は近日中にデータをFDAに提出する予定である。

◇ RECORD 試験

RECORD (R*o*siglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) 試験は, 心血管系の転帰に関する現在進行中のオープンラベルの大規模無作為化試験である。Metformin またはスルホニル尿素薬に[‘Avandia’]を追加投与した患者と metformin とスルホニル尿素薬を併用した患者を比較している。本試験は市販後の安全性に関する非劣性試

験で、主要評価項目は心血管系事象(うっ血性心不全を含む)による死亡および入院である。心血管系事象の判定は、独立の委員会により行われる。

本試験は欧州で実施されている試験で2001年に開始され、2003年に患者登録(4,400人以上)を終了し、5年間の追跡調査が計画されている。本試験はデータ監視委員会が定期的に監視を続けており、FDA は最近出された安全性の中間解析結果の閲覧を許されおり、これらのデータを今後の検討および対応の際に考慮する予定である。しかし、試験実施の正確性を確保するため、本試験に関するコメントは控える。

参考情報

*1, 3:EU では、この2つの研究結果はすでに製品概要(SPC)に記載されている。詳細は、本号の EMEA の項を参照。

*2:このメタアナリシスとは別に、2007年5月21日の *New England Journal of Medicine* 誌のオンライン版で、rosiglitazone を投与した患者 15,500 人を対象としたメタアナリシスの発表があった。詳細は本号の EMEA の項を参照。

*4:DREAM Trial Investigators.: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial., *Lancet* 2006; 368(9541):1096-105.

©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型糖尿病治療薬]

国内:PhaseIII(2006/12/27 現在) 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R06

【 米 FDA 】

- 処方箋薬ユーザーフィー法 IV の最終提案を議会に提出: 医薬品の審査と安全性の強化

Final PDUFA Recommendations Transmitted to Congress Will Strengthen Drug Review and Drug Safety

FDA News

通知日: 2007/03/23

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01592.html>

FDA News

FDA は、一般国民からのコメントの検討を終えて、「処方箋薬ユーザーフィー法 IV」(Prescription Drug User Fee Act: PDUFA IV)を再度有効にする(reauthorization)に関する最終提案を米国議会に提出した。PDUFA により、新薬およびバイオテクノロジー企業によって支払われるユーザーフィー財源が得られ、ヒト用新薬審査のための歳出財源が補填される。PDUFA が最初に制定された 1992 年以来、FDA は一般国民に 1,220 種類の新薬および生物学的製剤を提供してきた。現行のユーザーフィープログラムは 2007 年 9 月 30 日に失効する。

FDA の Eschenbach 長官は「この法律を再度有効にすることにより、FDA が引き続き承認の質を損なうことなく、米国国民に迅速に薬物療法を提供することができる。我々が提出した PDUFA IV 法案は、FDA の医薬品安全性システムを強化し、FDA の IT (情報技術)を向上させる」と述べた。PDUFA IV の重要目標は、健全な財政基盤、市販前審査の強化、さらに、医薬品のライフサイクル通じて行われる市販後医薬品安全性システムを構築することである。

FDA はこの他にも、消費者向けテレビ広告の正確性と公平性を審査するプログラムの財源として 625 万ドルを提案している。米国議会に提出された文書一式には、FDA の法案改正案、2008～2012 会計年度における FDA の審査達成目標を詳述した書簡、同 5 年間における消費者向けテレビ広告に関する FDA の達成目標および手順を詳述した書簡が含まれている。

これらの文書は、1 月の官報(Federal Register)での通知および 2 月の公聴会後に FDA に寄せられた一般国民のコメントを精査した上で作成されたものである。PDUFA IV では、年間ユーザーフィーが 3 億 9,280 万ドルに増加する予定であり、PDUFA III よりも 8,740 万ドル増額する。提案には、プログラム強化に 3,790 万ドル(市販後安全性業務を担当する新規職員 82 名の雇用に 2,930 万ドル、全電子化医薬品審査システムへの移行に 400 万ドルを含む)、賃金および手当の支払い増加に 1,770 万ドル、White Oak の新施設への移転に伴う費用 1,170 万ドル、医薬品審査作業量の増加(PDUFA III においても発生していたが補填されていなかった)を補う 2,000 万ドルが含まれている。

詳細については、<http://www.fda.gov/oc/pdufa/default.htm> を参照のこと。

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R07

【 米 FDA 】

● **Isotretinoin** [‘Accutane’]: インターネット購入リスクを警告するウェブページの開設

FDA Warning: Risks of buying [‘Accutane’] (isotretinoin) over the Internet

FDA MedWatch

通知日: 2007/03/28

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

<http://www.fda.gov/buyonline/accutane/>

FDA は消費者および医療従事者に対し、isotretinoin のオンライン購入の危険性について警告するウェブページの開設を通知した。

◇ **FDA MedWatch** における通知

Isotretinoin は、他の治療法で効果が得られない重症ざ瘡の治療薬として承認されている。同薬が不適切に使用された場合、先天性欠損を含む重大な副作用が生じる可能性がある。Isotretinoin の使用に伴い、重篤な精神障害も報告されている。

FDA と isotretinoin の製造業者は、同薬のリスク低減のため、「iPLEDGE」と呼ばれるリスク管理プログラムなどの特別の安全対策を設けているが、今回の新規開設するウェブページはこれに加える追加措置である。iPLEDGE の目的は、isotretinoin を使用する女性が妊娠しないように、また、妊婦が isotretinoin を使用しないように対策をとることである。

◇ **FDA が開設した警告のウェブページの内容**

Isotretinoin は潜在的リスクを伴う処方箋薬であり、医療従事者および薬剤師による厳重な監督下でのみ服用すべきである。妊娠している場合、または妊娠の可能性がある場合、isotretinoin は先天性欠損、自然流産、早産、新生児死亡を引き起こす可能性がある。Isotretinoin は商品名 [‘Accutane’], ジェネリック薬では [‘Amnesteem’], [‘Claravis’], [‘Sotret’] の名称で販売されているが、これらの製品をインターネットで購入した場合、患者の安全な服用を確保するための重要な手順が省かれることになる。手順の無視により、重篤かつ有害な副作用が起こる可能性がある。Isotretinoin 服用患者は、重い頭痛、霧視、浮動性めまい、悪心、嘔吐、発作、卒中発作、下痢、筋力低下等の副作用を経験する可能性があり、またうつ病や自殺等の重篤な精神障害も報告されている。

- ・ 最初に医師の診察を受けることなく、[‘Accutane’] または isotretinoin のジェネリック薬を決して購入しないこと。
- ・ 妊娠中、妊娠計画中、または偶発的に妊娠する可能性がある場合、[‘Accutane’] または isotretinoin のジェネリック薬を決して服用しないこと。
- ・ 一部のウェブサイトでは処方箋なしで、処方箋薬を販売している。これは不法行為であり、

危険を伴う。

インターネットで医薬品を購入する場合、特に、処方箋を必要としないウェブサイトで購入する場合には、偽造品、危険な成分を含む製品、薬効のない製品、正しいラベル表示あるいは出荷手続きがなされていない製品を入手する可能性がある。

参考情報

◇関連情報

- ・ 米 FDA: 医薬品安全性情報 Vol.2 No.23 (2004/12/09), Vol.3 No.16 (2005/08/25), Vol.4 No.21 (2006/10/19), Vol.4 No.05 (2006/03/09) など多数

◎Isotretinoin [レチノイド (retinoid), VitaminA 誘導体, 難治性にきび治療薬] 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R08

【カナダ Health Canada】

- ・ **Pioglitazone: 長期投与の2型糖尿病女性患者で骨折の頻度が増加**

Increased Incidence of Fractures in Female Patients Who Received Long-Term Treatment with [‘Actos’] (pioglitazone hydrochloride) Tablets for Type 2 Diabetes Mellitus For Health Professional

通知日: 2007/05/07

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

医療従事者向けドクターレター

カナダ Eli Lilly 社は、Health Canada との協議を受けて、2型糖尿病治療薬の pioglitazone hydrochloride [‘Actos’] 錠の使用による女性患者での骨折発生に関する重要な安全性情報を通知する^A。

当社は、pioglitazone の臨床試験データベースで有害事象として報告されている骨折に関する解析結果を受けた。この解析では、pioglitazone の投与患者と非チアゾリジン系対照薬 (プラセボ、metformin または gliclazide, glyburide, glimepiride 等のスルホニル尿素薬) の投与患者を比較した無作為化比較対照二重盲検の 19 試験を対象として再評価を実施した。19 試験のうち 16 試験の主要評価項目は血糖値の管理であった。残りの 3 試験の主要評価項目は、肝機能、頸動脈の内膜・中膜の肥厚、心血管系複合事象であった。試験期間は 16 週～3.5 年であった。Pioglitazone 群

^A 現在までの各国のチアゾリジン系糖尿病治療薬 (rosiglitazone, pioglitazone) の長期投与による 2 型糖尿病女性患者での骨折発生率増加については、参考情報にまとめた。

の患者は 8,157 人, 非チアゾリジン系対照薬群の患者は 7,442 人であった。

- 19 試験を解析した結果, pioglitazone 投与群の女性患者で骨折を 1 回以上経験した頻度が, 非チアゾリジン対照薬 (gliclazide, glyburide, glimepiride 等のスルホニル尿素薬や metformin といった糖尿病薬またはプラセボ) 投与群の患者よりも有意に高かった (2.6% vs 1.7%)。
- 男性患者では骨折のリスク増加は認められなかった。
- Pioglitazone を投与中または pioglitazone の投与を検討している 2 型糖尿病の女性患者の治療にあたっては, 骨折のリスクについて十分考慮すること。すべての 2 型糖尿病患者において, 骨の状態を評価して適切な管理を行うこと。

骨折を 1 回以上経験した患者は, 男女合わせて pioglitazone 投与群で 1.8%, 対照薬 (他の糖尿病薬またはプラセボ) 投与群で 1.6% であったが, 女性患者に限ると, pioglitazone 投与群 (2.6%) の方が対照薬投与群 (1.7%) よりも骨折報告の頻度が高かった。骨折の発生率は, 女性患者 100 人・年あたり pioglitazone 投与群で 1.9 件, 対照薬投与群で 1.1 件であった。したがって, このデータセットで観察された pioglitazone 投与群の女性患者の骨折のリスク差は, 使用患者数 100 人・年あたり 0.8 件の増加となる。男性患者では骨折のリスクの増加は認められなかった (pioglitazone 投与群 1.3% vs. 非チアゾリジン対照薬 1.5%)。女性患者における骨折発生率の差は, 19 試験をすべて統合した場合にのみ有意であった。

Pioglitazone 投与群の女性患者で観察された骨折部位の大半は, 遠位上肢 (前腕, 手, 手首) または遠位下肢 (足, 足首, 腓骨, 脛骨) であった。これらの骨折は, 閉経後の骨粗鬆症と関連する典型的な骨折 (股関節と脊椎の骨折など) とは発生部位が異なる。

現時点では, この知見に対する説明はついていない。上記の臨床試験は, いずれも pioglitazone の骨への影響を調べることを目的としたものではないことに留意する必要がある。既存のデータを用いた解析であるという限界のため, 複数の既知の骨折リスク因子が交絡している可能性を除外できない。カナダ Eli Lilly 社は, 今後臨床試験および自発報告データベースにおいて骨折の有害事象に関するモニタリングを行う。しかし, 骨折を主要評価項目とする臨床試験は, 現在進行中のものも計画中のものも存在していない。

参考情報

- ◇チアゾリジン系糖尿病薬 (rosiglitazone, pioglitazone) の 2 型糖尿病女性患者での骨折発生に関する安全性情報について

Rosiglitazone	
米 FDA (2007/02)	医薬品安全性情報 Vol.5 No.05
カナダ Health Canada (2007/02/23)	同上
英 MHRA (2007/03)	医薬品安全性情報 Vol.5 No.08
<p>※無作為化比較試験 (ADOPT) 試験において 4,360 例を rosiglitazone 群, metformin 群, glyburide 群の 3 群に無作為化し, 糖尿病の進行を 4~6 年追跡調査した。女性患者 100 人・年あたりの骨折は, rosiglitazone 群で 2.74 件, metformin 群で 1.54 件, glyburide 群で 1.07 件であった。女性患者にみられた骨折部位の大半は, 上腕(上腕骨), 手, 足であった。股関節または脊椎に骨折がみられる女性患者は少なく, 3 群間でほぼ同じであった。</p>	

Pioglitazone	
米 FDA (2007/03/09) *1	医薬品安全性情報 Vol.5 No.06
英 MHRA (2007/04/11)	医薬品安全性情報 Vol.5 No.10
カナダ Health Canada (2007/05/07)	医薬品安全性情報 Vol.5 No.11
<p>※Pioglitazone の臨床試験データベースを用いて複数の臨床試験のデータをプールして解析を行った。Pioglitazone 群 8,100 例以上, 対照薬(プラセボまたは実薬)群 7,400 例以上を解析対象とし, pioglitazone の最長投与期間は 3.5 年であった。女性患者 100 人・年あたりの骨折は, pioglitazone 群で 1.9 件, 対照群で 1.1 件と算出された。Pioglitazone 投与群の女性患者の骨折の大半は, 遠位上肢(前腕, 手および手首)または遠位下肢(足, 足首, 腓骨および脛骨)であった。</p> <p>*1: 米 FDA の安全性情報では, 体液貯留, 心不全等の pioglitazone に関する一般的な使用上の注意に関する情報がある(医薬品安全性情報 Vol.5 No.06)。</p>	

※チアゾリジン系糖尿病治療薬は, 核内受容体スーパーファミリーのメンバーのひとつで転写因子であるペルオキシゾーム増殖活性化受容体 (PPAR γ) のアゴニストとして作用し, 2 型糖尿病の特徴の一つであるインスリン抵抗性を改善すると考えられている。インスリン抵抗性の改善は, 骨格筋で糖取り込みを亢進させて血糖値を下げる作用等によるとされている。Rosiglitazone と pioglitazone で報告された 2 型糖尿病女性患者における手, 足の骨折増加のメカニズムは, 現在のところ明らかでない。

◎Pioglitazone [ピオグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤, 2 型糖尿病治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎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 型糖尿病治療薬]

国内: Phase III (2006/12/27 現在) 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R09

【カナダ Health Canada】

- Gefitinib [‘Iressa’]: 頭頸部扁平上皮癌に延命効果が認められず出血事象が増加(一般向け通知)

Use of IRESSA in patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) failed to prolong survival and increased bleeding events.

Public Communication

通知日: 2007/04/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2007/iressa_3_pc-cp_e.html

(Web 掲載日 2007/05/14)

患者向け情報

カナダ AstraZeneca 社は、Health Canada との協議を受けて、gefitinib [‘Iressa’] 患者登録 (IPR) プログラムの登録患者に対し、頭頸部癌の臨床試験に関する新たな情報を通知する*¹。頭頸部癌は [‘Iressa’] の承認適応症ではないが、[‘Iressa’] による治療によりベネフィットが得られている場合は、頭頸部癌の患者が IPR プログラムに参加している可能性がある。

頭頸部癌患者を対象とした大規模な臨床試験において、[‘Iressa’] 250 mg, [‘Iressa’] 500 mg, methotrexate (化学療法剤) のいずれかを投与し、患者の生存期間を比較した。[‘Iressa’] を投与した患者は、いずれの用量でも methotrexate と比較して延命効果が得られなかった。

また、[‘Iressa’] を投与した患者では methotrexate を投与した患者と比較して、副作用とみられる腫瘍出血の事例が多かった。出血を起こした患者の割合は、methotrexate 投与群で 2% (3/159 人) であったのに対し、[‘Iressa’] 250 mg 投与群では 9% (14/158 人), [‘Iressa’] 500 mg 投与群では 11% (19/166 人) であった。出血の大半は軽度～中程度であり患者は快方に向かったが、まれに出血による死亡例があった。本試験全体では 36 人の患者が出血を起こし、うち 3 人 (いずれも [‘Iressa’] 投与群) が出血のため死亡した。

この通知は、Health Canada の要請を受けて、IPR プログラムの登録患者に対して本試験の結果を知らせるものである。**IPR プログラムの登録患者は、自身の治療計画における [‘Iressa’] の使用について、担当医師と再検討することを推奨する。**

2006 年 10 月 31 日時点で [‘Iressa’] を処方されており、同年 12 月 31 日付で IPR プログラムに登録され、[‘Iressa’] による治療で現在もベネフィットが得られている患者に対しては、今後も同薬の提供が続けられる。詳細については IPR 事務局に問い合わせること。

頭頸部癌の臨床試験に参加しており、担当医師から直接 [‘Iressa’] の投与を受けている場合は、担当医師が検討を行い、投与中止が必要となる場合がある。

参考情報

*1: Gefitinib [‘Iressa’] 患者登録 (IPR: Iressa Patient Registry) プログラム

Health Canada は、医療従事者向けとして 2006 年 12 月に、この臨床試験結果について通知を行った。[‘Iressa’] は過去 2 回の化学療法が奏効しなかった局所進行肺非小細胞癌の患者の治療に適応があり、Health Canada は [‘Iressa’] の使用を治療によるベネフィットが得られており、上皮増殖因子受容体 (EGFR) の発現を認めるか発現の有無が不明な場合に限定し、登録制とした。しかし、登録の際に、承認適応症ではない頭頸部癌の患者についても、治療によるベネフィットが得られる場合には、登録を認めた。[医薬品安全性情報 Vol.4 No.26 (2006/12/26)]

◎Gefitinib [ゲフィチニブ, 抗悪性腫瘍剤, EGFR (受容体型チロシンキナーゼ) 阻害剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R10

【 EU EMEA 】

• Rosiglitazone: 心臓への安全性に関する文献発表に対する声明

EMEA statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone [[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avaglim’]]

Press Release

通知日: 2007/05/23

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/23005707en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/104300en8b.pdf>

New England Journal of Medicine (NEJM) 誌に発表された論文で、rosiglitazone を投与した 2 型糖尿病患者において心筋梗塞のリスクおよび心血管系に起因する死亡のリスクが僅かに増加するとの懸念が提起された*¹。42 の臨床試験のデータ解析にもとづく本論文では、約 15,500 人の rosiglitazone で治療した患者において心筋梗塞のリスクおよび心血管系に起因する死亡のリスクが僅かに増加したことが示された。しかし、原因を問わない死亡については有意な増加は認められなかった。

Rosiglitazone が 2000 年に EU で初めて承認された時、心不全の既往歴のある患者に対しては投与禁忌であった。それ以降、欧州医薬品庁 (EMEA) の医薬品委員会 (CHMP) は、rosiglitazone

の心血管系に与える影響(心不全および心筋梗塞などの心疾患)について注意深く監視を続けている。NEJM 誌の論文で解析対象とした試験の大半は、CHMP ではすでに評価を終えている。EU では2006年9月に製品情報を更新しており、心臓の虚血性事象の発生リスクに関する情報が追加されている*2。

NEJM 誌の論文で解析対象とされたいくつかの試験には、EU で承認された以外の適応に投与を受けた患者も含まれていた。製品情報に記載されているように、処方者は心疾患のある患者に対する投与制限を順守すること。

患者に対しては、rosiglitazone の服用を中断せず、次の定期診察時に担当医師と薬物治療について話し合うように助言する。

1. NEJM 誌の論文は、5月21日、オンラインで発表された。

題名 : Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

URL : <http://www.nejm.org>

2. Rosiglitazone 含有製剤は2型糖尿病を適応症として以下の3製剤が承認されている。公開医薬品審査報告書(EPAR)は下記 URL を参照のこと。

Rosiglitazone[‘Avandia’](承認 2000年7月)

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avandia/avandia.htm>

Rosiglitazone/metformin[‘Avandamet’](承認 2003年10月)

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avandamet/avandamet.htm>

Rosiglitazone/glimepiride[‘Avaglim’](承認 2006年6月)

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avaglim/avaglim.htm>

参考情報

*1:NEJM 誌論文の概要

無作為化比較試験のメタアナリシス(rosiglitazone を投与した患者 15,500 人, rosiglitazone を含まないレジメンを投与した対照群 12,283 人)により, rosiglitazone 群の対照群に対する心筋梗塞のオッズ比は 1.43[95%CI[1.03~1.98], $p=0.03$], 心血管系に起因する死亡のオッズ比は 1.64[[0.98~2.74], $p=0.06$]であることが報告された。なお, 原因を問わない死亡のオッズ比は 1.18[[0.89~1.55], $p=0.24$]であった。

Nissen SE and Wolski, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 May 21; On line release

*2:2006年9月21日の製品概要更新

※EMEAの承認後変更事項のリストより抜粋

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/104300en8b.pdf>

医薬品市販承認取得者(MAH)は、42の臨床試験の統合解析および疫学研究のデータを用いた心血管事象の解析の結果、製品概要(SPC)の4.2(用法・用量)、4.4(使用上の注意)、4.8(好ましくない作用)および患者用情報の改訂(Type II: 主要な改訂)を申請した。この疫学研究は、日常診療においてrosiglitazoneによる治療を開始する2型糖尿病の成人患者の心筋梗塞と冠動脈再建術の相対リスクを評価したものであった。MAHは、rosiglitazoneによる心不全のリスク(特にスルホニル尿素系薬剤またはインスリンと併用した場合)に関する新規のデータを提出した。また、虚血性心臓病のリスクの増加の可能性も示唆された。疫学研究データはこのリスクを支持しなかったが、CHMPは虚血性心臓病のリスクを否定できないとの結論に達した。

※EMEAの添付文書の抜粋

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/H-268-PI-en.pdf>

◇4.8 好ましくない作用

心筋虚血

複数の臨床試験のデータを統合した解析では、rosiglitazone群(1.99%)は比較対照群(1.51%)より心筋虚血の全般的な発生率が高く、ハザード比は1.31[95%CI[1.01~1.70]]であった。ベースラインで患者のマッチングを行った大規模な観察研究では、心筋梗塞と冠動脈再建術の複合評価項目は1,000人・年あたりrosiglitazone群で17.46、他の糖尿病治療薬群では17.57であり、ハザード比は0.93[0.80~1.10]であった。

©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型糖尿病治療薬]

国内:PhaseIII(2006/12/27現在) 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R11

【 EU EMEA 】

• Lenalidomide:承認に関する Q&A

Questions and Answers on the positive opinion for lenalidomide [‘Revlimid’]

EMA Questions and Answers

通知日:2007/03/22

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/12187307en.pdf>

Thalidomide アナログである lenalidomide の EU での承認に関し、EMA から Q&A が出された。

◆Q&A

2007年3月22日、医薬品委員会(CHMP)は、lenalidomide [‘Revlimid’]の市販承認を推奨する肯定的意見(positive opinion)を公表した。[‘Revlimid’]は、thalidomide に類似した化学構造の有効成分を含むことから、服用患者の胎児に対する障害リスクを最小限に抑えるため、多くの対策がとられている。

◇[‘Revlimid’]について

[‘Revlimid’]は有効成分 lenalidomide を含む医薬品である。同薬は、多発性骨髄腫の治療を1回以上受けたことのある患者の治療を目的とし、dexamethasone (抗炎症薬)と併用される。多発性骨髄腫はまれにみられる骨髄癌の一種であり、その治療はきわめて難しい。

◇Lenalidomide について

Lenalidomide は新規物質であり、多発性骨髄腫に対して、腫瘍細胞の増殖を阻止し、また免疫系細胞の一部を刺激して癌細胞を攻撃することにより効果を発揮すると考えられている。臨床試験では、[‘Revlimid’]により多発性骨髄腫増悪までの時間が延長しうることが示されている。

Lenalidomide は、1950年代後半から1960年代初期に医薬品として使用された thalidomide に類似する化学構造をもつ。Thalidomide には「催奇形性」、つまり胎児に対する有害作用が認められる。妊娠期間の最初の3ヵ月間に主につわりの治療薬として thalidomide を使用した結果、短肢または肢欠損、他の重度かつ生命を脅かす奇形を伴う出生児が認められている。

◇[‘Revlimid’]開発中の安全性の検討

[‘Revlimid’]の開発中に、本剤の催奇形性の有無を明らかにするため、広範な動物試験が行われた。これらの試験から、lenalidomide は動物の発生にある程度の影響を示すものの、四肢の形成には影響しないことが明らかになった。Lenalidomide の作用は thalidomide に比べると限定的であったが、CHMP が催奇形性リスクを除外するには、これらの動物試験は不十分であった。

◇[‘Revlimid’]の承認審査中に取られた対策

CHMP は、[‘Revlimid’]の承認審査中に、thalidomide の被害者団体および患者団体と協議を行い、これらの団体の意見を取り入れた。これらの団体は、添付文書(医薬品とともに患者に提供される情報シート)の内容の策定、また、[‘Revlimid’]使用に関するリスク管理計画の作成に貢献した。

被害者および患者団体との協議は 2 回実施した。

- ・ 1 回目の協議は、評価手順の 120 日目、CHMP が製造業者に対する質問リストを公表する直前に実施した。
- ・ 2 回目の協議は、CHMP が意思決定プロセスの最終段階に達した時点で実施した。

◇[‘Revlimid’]市販後のリスク最小化のための対策

CHMP は、[‘Revlimid’]の承認条件として、医療従事者および患者に対して同薬のリスクを十分に認識させ、また、胎児の lenalidomide 曝露を確実に避けるように、多くの対策の実施を求めた。

[‘Revlimid’]の製造業者は販売開始にあたり、処方および調剤時に遵守すべき特別な対策を医師および薬剤師に知らせるプログラムを用意する予定である。このプログラムには、[‘Revlimid’]を処方する医師向けの情報資料も含まれる。[‘Revlimid’]を処方する医師は、多発性骨髄腫の治療に習熟していることが要件とされる。

患者向けの教育用パンフレットも、男女別に作成される予定である。また、[‘Revlimid’]の外箱には胎児に有害である可能性を示す明確な警告を印刷する予定である。

さらに、妊婦が[‘Revlimid’]を服用することがないよう、また、同薬を服用中の女性が妊娠することがないよう、きわめて厳格な対策がとられる予定である。妊娠の可能性のある女性は、以下の事項を遵守すること。

- ・ [‘Revlimid’]処方前には妊娠反応陰性でなければならない。理想的には、[‘Revlimid’]の処方と調剤を受ける当日に妊娠検査を実施すべきである。
- ・ 同薬服用中は 4 週間ごと、服用中止後も少なくとも 1 回、妊娠検査を受けることに同意しなければならない。妊娠した女性は[‘Revlimid’]の服用を中止し、ただちに担当医に妊娠を伝えること。
- ・ [‘Revlimid’]の服用前、服用中、および服用後 4 週間は、有効な避妊法をとらなければならない。大半の経口避妊薬は、[‘Revlimid’]および dexamethasone との併用時に静脈血栓リスクが上昇するため、適切ではない。また、dexamethasone は経口避妊薬の効果を低下させる可能性がある。

◎Lenalidomide [レナリドミド, thalidomide アナログ, 多発性骨髄腫治療薬]

国内:開発準備中(2007/01/22 現在) 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.11 (05/31) R12

【 EU EMEA 】

● 医薬品の安全性: EMEA 年次報告書 2006

Safety of medicines: Annual report of the European Medicines Agency 2006

EMEA Annual Report

通知日: 2007/03/14

http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/emeaar/EMEA_Annual_Report_2006_full.pdf

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/emeaar/SummaryAnnualReport2006.pdf>

EMEA の 2006 年の年次報告書およびその要約が発表された。ヒト用医薬品の安全性に関する項目を以下に紹介する。

年次報告書よりヒト用医薬品の安全性 (p.31～34) の概要

◆安全性を検討した主要な項目

EMEA は、中央審査方式または相互認証方式で承認されたヒト用医薬品に関して、2006年に多数の重要な安全性問題を扱った。特に以下の項目については、安全性レビューを完了した。

- ・ 非選択的非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の血管系の安全性に関する新たな臨床研究データおよび疫学研究データにもとづくレビュー

[CHMP の結論] NSAID 製剤は、特に高用量を長期間投与した場合において、血栓イベントの絶対リスクがわずかに上昇する可能性が否定できない。しかし、関節炎等の疼痛性疾患の治療に重要であり、製品情報に従って使用した場合は全般的なベネフィット/リスクのバランスは従来通り良好であった。

- ・ 中央審査方式で承認された tacrolimus 含有製剤の [‘Protopic’]/[‘Protopy’]^Aによる皮膚癌およびリンパ腫の潜在的リスクに関するレビュー

[CHMP の結論] Tacrolimus 製剤の使用によるベネフィットはリスクを上回るが、皮膚癌およびリンパ腫のリスクを低減させるため、従来よりも慎重に投与すべきである。相互認証方式で承認された pimecrolimus 含有製剤の [‘Elidel’] についても同様である。

◆リスク管理戦略

EMEA は各国の医薬品規制当局代表 (Heads of Medicines Agencies) と緊密に協力して、2006年には欧州リスク管理戦略 (ERMS) の第 2 実施段階の枠組の中で数々の取り組みを順調に進展させた。

◇リスク管理プランの実施と進展

欧州規則 (EC) No 726/2004 の新規法律条項の一部として導入されたリスク管理プラン (RMP) は、2006年に完全実施された。EMEA は、新薬承認申請手続きの一部として提出された RMP の 80%

^A Tacrolimus 軟膏は、欧州では国により [‘Protopic’] または [‘Protopy’] の商品名で販売されている。

を、少なくとも一度はレビューしている。レビューを行わなかった RMP の大半は、安全性プロフィールが熟知されている活性成分に関するものである。

◇ENCePP 計画の進捗

EMEA は、医薬品安全性監視・薬剤疫学センター欧州連合ネットワーク (European Union Network of Centres of Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology: ENCePP) の設立に取り組んでいる。EU 全域の学術研究センターのネットワークにより、標的医薬品の集中的モニタリングが一連の薬剤疫学的手法を通じて実施されることになる。加盟国 18 カ国の研究センター59 施設 (小児科センター7 施設を含む) の詳細な一覧を 2006 年に作成し、この取り組みに関して欧州の産業界に意見を求めた。また、本ネットワークの詳細な作業モデルの開発にも着手した。

◇医薬品安全性監視シグナルの検出

適切な医薬品安全性監視シグナルの検出システムを持つことは、EMEA が適切な措置を講じるにあたっての重要な要素である。2006 年に、EMEA が医薬品安全性監視シグナルの検出を行う製品リストの範囲が拡大され、中央審査方式で承認申請中の未承認医薬品もリストに含まれることになった。

集中的モニタリングが行われた 122 製品に関しては検討の必要の認められるシグナルが合計 1,282 件、その他の 105 製品に関してもシグナル 365 件が検出された。これは、2005 年と比較すると急激な増加となっている。このうち 84 件は該当医薬品の担当国 (Rapporteur) が検討し、CHMP は 47 例に行政措置を講じた。

◆EudraVigilance 副作用報告データベース*1

◇電子報告の進展

2005 年に引き続き 2006 年も EudraVigilance の順調な進展がみられた。2006 年末までに 26 カ国の関係当局および 201 の医薬品市販承認取得者 (MAH) が、報告を電子的に行うようになった。現在、中央審査方式で承認された医薬品の MAH の 95% 以上が、EudraVigilance への報告を行っている。2006 年末の時点で、EudraVigilance には個別症例安全性報告 (ICSR) が 677,976 件 (患者 1 名に複数の報告が行われることがあるため、症例数は 409,138 例) 登録されている。

◇EudraVigilance への市販後副作用報告

最も重要なデータを以下に示す。

- 2006 年に EudraVigilance に報告された ICSR の数は、2005 年の 3 倍であった。
- 2006 年には、EudraVigilance の市販後報告モジュールに ICSR 283,768 件 (181,401 症例) が登録された (中央審査方式および相互認証方式で承認された医薬品を含む)。
- 2006 年に EudraVigilance に報告された ICSR の総数の 3 分の 1 は、中央審査方式で承認された製品に関するものであった。

- ・ 2006年には過去の電子データの EudraVigilance への登録が進展し、さらに 13,698 件の ICSR が登録された。

◇EudraVigilance への臨床試験中の有害事象報告

2006 年末までに、欧州経済地域 (EEA) で実施中の臨床試験の 161 のスポンサーが、予期せぬ重篤な副作用の疑い (SUSAR) を EudraVigilance 臨床試験モジュールに報告した。現在までに ICSR 53,642 件 (26,997 症例) が報告されている。

◇EudraVigilance のデータ解析システムの進捗状況

2006 年には、EudraVigilance の進捗状況の中でも特にデータ解析システムに関して大きな進展がみられた。このシステムの目的は、EudraVigilance に集積された安全性データをユーザーが解析して、医薬品の安全性プロフィールを明確にできるようにすることであった。同システムには、各種のクエリ (検索) のライブラリとして一連の解析ツールが含まれており、また定量的なシグナル検出ツールが含まれている。このデータ解析システムは、検証が完了次第、EU の各国関係当局に提供され、関連の研修も行われる予定である。

また、「EudraVigilance データ解析システムにおける統計学的シグナル検出法の使用に関する指針」(EMEA/106464/06) が作成され、意見公募のために公表された。

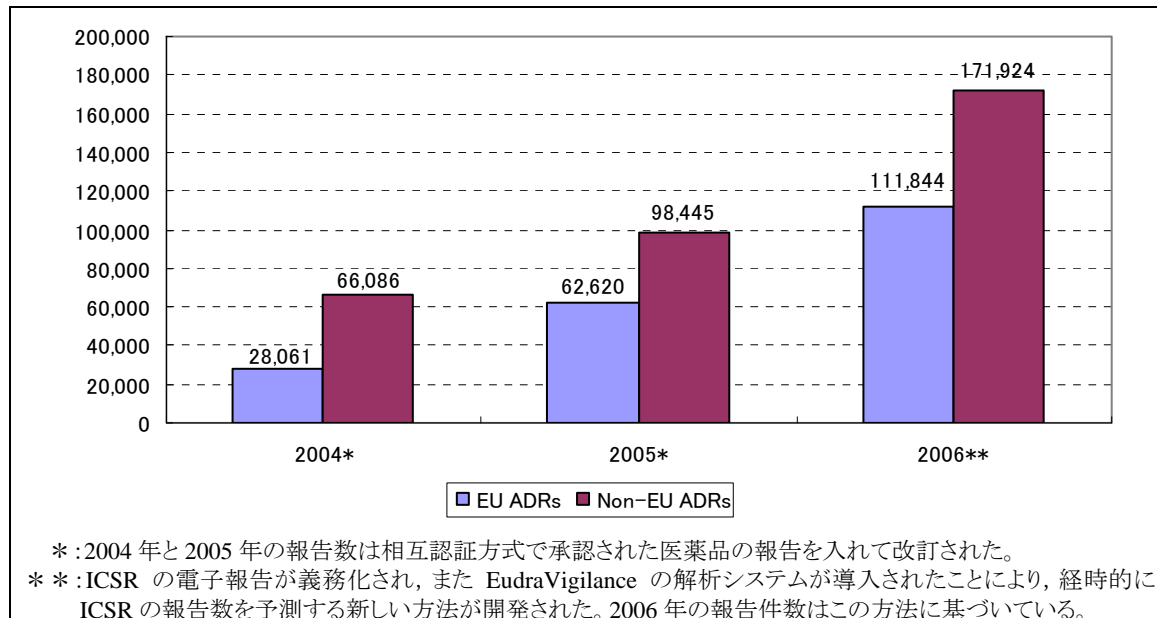


図 1: EMEA に報告された EU および EU 以外の国による副作用報告 (ADR) の実数および概算数

参考情報

*1:EudraVigilance は EMEA の副作用電子報告データシステムで、市販後の自発報告を受ける市販後報告モジュール(EudraVigilance Post-authorisation Module:EVPM)と、臨床試験(第 I 相～第 IV 相)中に生じた予期せぬ重篤な副作用の疑い(Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions:SUSAR)の報告を受ける臨床試験モジュール(EudraVigilance Clinical Trial Module:EVCTM)の 2 つのモジュールからなる。

以上

連絡先

安全情報部第一室:竹村 玲子