

医薬品安全性情報 Vol.5 No.16 (2007/08/09)

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

- パブリックコメント募集(ARM42):自由販売医薬品(GSL)の loperamide に過敏性腸症候群の適応を追加[英 MHRA]2
- パブリックコメント募集(ARM43):azithromycin を性器クラミジア感染症治療薬として薬剤師管理下で購入可能な薬局販売医薬品(P)への分類変更について[英 MHRA]6
- Rimonabant [‘Acomplia’]肥満治療薬:精神医学的副作用のため,うつ病患者に禁忌の勧告[英 MHRA]8
- Tegaserod maleate[‘Zelnorm’]消化管運動機能改善薬:FDA が認定患者に限定的使用を許可[米 FDA]10
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.3[カナダ Health Canada]
 - Rosiglitazone: 耳下腺腫大の副作用報告に関する更新情報11
- Bicalutamide 150 mg 錠:心臓関連の副作用のため局所進行性前立腺癌のうち疾患進行リスクが高い患者に使用を限定(Q&A) [EU EMEA]13
- Rimonabant[‘Acomplia’]肥満治療薬:精神医学的副作用のため,うつ病患者に禁忌の勧告[EU EMEA]16
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007[WHO]
 - Nimesulide 含有経口製剤:肝不全報告による販売中止(アイルランド)19

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(2007/08/01 現在)

Vol.5(2007) No.16(08/09)R01

【英 MHRA】

- パブリックコメント募集(ARM42):自由販売医薬品(GSL)の loperamide に過敏性腸症候群の適応を追加

Public consultation ARM42: Request to reclassify a product from P(Pharmacy) to GSL (General Sales List)

通知日:2007/06/15

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2031474&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031473&ssTargetNodeId=374

MHRA は、loperamide[‘Imodium Capsules’]および loperamide[‘Imodium Instants’]の薬局販売医薬品(P:Pharmacy)から自由販売医薬品(GSL:General Sales List)^{*1}への変更について、パブリックコメントを募集することを発表した(諮問文書 ARM42^{*2})。申請者である McNeil 社が作成した分類変更の概要(Reclassification Summary)と患者用情報リーフレット(PIL:Patient Information Leaflet)を以下に示す。

コメントは2007年7月13日までに到着するよう送付すること。

【諮問文書 ARM42 より一部抜粋】

◆[‘Imodium Capsules’], [‘Imodium Instants’]

◇有効成分:投与剤形(カプセル剤/錠剤)あたり loperamide 2 mg

◇適応症:カプセル剤[‘Imodium Capsules’]は処方箋医薬品(POM:Prescription Only Medicine)、薬局販売医薬品(P)、自由販売医薬品(GSL)として承認されている。薬局販売医薬品(P)は、「初めに医師の診断を受けた成人における、過敏性腸症候群(IBS:Irritable Bowel Syndrome)に伴う下痢の急性エピソードの対症療法」に適応がある。薬局販売医薬品(P)と自由販売医薬品(GSL)としては、「成人および12歳以上の小児における急性下痢症の対症療法」に適応がある。

錠剤[‘Imodium Instants’]は自由販売医薬品(GSL)であり、「急性下痢症の対症療法」に適応がある。

薬局販売医薬品(P)から自由販売医薬品(GSL)への変更にあたり、両製品の適応症に対し、「初めに医師の診断を受けた18歳以上の成人の、IBSに伴う下痢の急性エピソードの対症療法」としての使用を追加する。

◇用法・用量(年齢制限および投与期間の制限を含む):

予定される推奨用量は以下の通り:

- ・成人における IBS に伴う下痢の急性エピソードの対症療法:初回量は 2 カプセル/錠とする。通常用量は重症度に応じて 1 日あたり 2~4 カプセル/錠であり, 分服する。必要に応じて治療効果を考慮した用量の調節が可能であり, 一日量の最大は 6 カプセル/錠とする。

包装単位は最大 6 カプセル/錠で, 最大の一日量に相当する。

症状が 24 時間以上持続する場合には, 医師の診察を受けることが勧告されている。

◆分類変更の根拠

投与剤形あたり 2 mg の loperamide hydrochloride を含有する[‘Imodium’]は, 英国で 30 年間にわたり使用されている。[‘Imodium’]は英国において 1985 年に薬局販売医薬品(P)へと分類が変更され, 1997 年には自由販売医薬品(GSL)へ変更された。今回の分類変更の対象製品は, 急性下痢症の対症療法を目的とした自由販売医薬品(GSL)としてすでに販売されている。また, IBS に伴う下痢の急性エピソードの対症療法を目的とした薬局販売医薬品(P)としても販売されている。

今回, IBS に伴う下痢の急性エピソードの対症療法において[‘Imodium’]を自由販売医薬品(GSL)へと分類変更することについて, これを支持する根拠は以下の通りである。

◇健康に対する危険性

Loperamide hydrochloride は合成オピオイドの止瀉薬であり, 腸壁のオピオイド受容体に結合して作用する。腸壁への親和性が高く, 初回通過代謝率が高いことから, 全身循環血中の loperamide 濃度は極めて低い。したがって, 重篤な副作用を引き起こす可能性は低い。

Loperamide hydrochloride の安全性プロファイルは良好であり, 臨床試験中または処方箋医薬品(POM), 薬局販売医薬品(P), 自由販売医薬品(GSL)としての使用中に報告された副作用は, 非常に少ない。

ほとんどの有害事象は軽度かつ自己限定的である。市販医薬品に関する定期的安全性最新報告(PSUR:Periodic Safety Update Report)^{*3}, loperamide の DAP(Drug Analysis Print)^{*4} や [‘Imodium’]レビューにおいても, 特に安全性が懸念される特定の領域はない。

◇誤用のリスク

「IBS の症状軽減」が自由販売医薬品(GSL)の適応症としてふさわしいものであるという考え方は, すでに一般に確立されている。ただし, [‘Imodium’]の適応症は, 以前に医師の診断を受けた成人における IBS に伴う下痢の急性エピソードの対症療法に限定される予定である。

[‘Imodium’]の外箱には, 同製品を自己投与するには, 医師から IBS と診断されていることが不可欠であることが明記される。

◆安全性プロファイル

Loperamide は、医師の診断を受けた成人における IBS に伴う下痢の急性エピソードの対症療法を目的に、薬局販売医薬品 (P)として 10 年以上使用されており、この間、安全性に関する記録は十分に得られている。市販後の知見から、この適応症における薬局での販売、また急性下痢症の対症療法を目的とした一般販売を通じ、loperamide が安全であることが示されている。

◆患者用情報リーフレットより一部抜粋

使用上の注意として、重い肝機能障害の患者は慎重に服用すること、妊婦および妊娠している可能性のある患者は服用しないこと、授乳中の婦人は服用しないこと、眠気やめまいが起こることがあるので車や機械を操作する人は服用することに注意すること等があげられている。また、極めてまれに副作用として、腹痛、悪心、嘔吐、消化不良、疲労、眠気、めまい、口内乾燥、皮膚反応等がみられる。

参考情報

*1: 英国と日本の医薬品販売制度等を比較したものを下記の表に示す。

表: 英日における医薬品販売制度等の概要比較(医薬品の分類等)

英 国			
処方箋医薬品 (POM: Prescription Only Medicine)	薬局	—	治療域の狭い医薬品、新医薬品その他の安全性が確立されていない医薬品など
薬局販売医薬品 (P: Pharmacy)		一定の安全性が確立されているが、作用、包装量からみて、薬剤師が販売を監督する必要があるもの	解熱鎮痛薬など
自由販売医薬品 (GSL: General Sales List)	一般小売店	安全性が広範に確立されており、薬剤師が販売を監督する必要がないもの	少包装の解熱鎮痛剤、鎮咳薬、胃腸薬、禁煙補助剤、消毒薬、のど飴など
日 本			
医療用医薬品	薬局	医師もしくは歯科医師によって使用され、またはこれらの者の処方箋もしくは指示によって使用されることを目的として供給される医薬品	—
一般用医薬品	薬局・ 薬店・ 配置販売	医療用医薬品以外の医薬品であり、一般の購入者が、薬局等で購入し、自らの判断で使用する医薬品	解熱鎮痛薬、鎮咳薬、かぜ薬、消化薬、外皮用薬、ビタミン主薬製剤、禁煙補助剤など
医薬部外品	一般小売店	人体に対する作用が緩和なもの	薬用歯磨き、浴用剤、ビタミン含有保健剤など

[第9回厚生科学審議会、医薬品販売制度改正検討部会、平成17年2月10日(資料4). 一部改変
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/02/s0210-3d.html>]

*2: ARM: Applications to reclassify medicines consultation letters

医薬品分類の変更申請。ARM については、下記において参照できる。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=374

◇その他 ARM に関する参考文献

Consultation Letter: MLX 279, Review of the process for reclassification (change of legal status) of medicines in the UK, 7 December 2001.

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dID=592&noSaveAs=0&Rendition=WEB

*3: PSUR: Periodic Safety Update Report (市販医薬品に関する定期的安全性最新報告)

PSUR はある期間、特に短期間(例えば、6 カ月あるいは1年)の安全性データをまとめ、医薬品の安全性総合評価を行うための実際的で達成可能な手法である。PSUR は医薬品市販承認取得者(Marketing Authorization Holders, MAH)が安全性データの系統的な評価を定期的に行うためのツールである。 [ICH E2C(R1)より]

http://www.pmda.go.jp/ich/e/e2c_03_04_25.pdf

*4: Drug Analysis Print

Drug Analysis Print は、英国のイエローカード副作用報告システムに報告された副作用情報について公開されているデータ。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=743

©Loperamide[ロペラミド, 止瀉薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.16(08/09) R02

【 英 MHRA 】

- パブリックコメント募集(ARM43) : azithromycin を性器クラミジア感染症治療薬として薬剤師管理下で購入可能な薬局販売医薬品(P)への分類変更について

Public consultation ARM 43: Request to reclassify azithromycin 500mg from POM (Prescription Only Medicine) to P (Pharmacy)

通知日:2007/06/21

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031517&ssTargetNodeId=374

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2031518&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

MHRA は azithromycin 500mg 錠について、16 歳以上の無症候性の性器クラミジア (*Chlamydia trachomatis*) 感染症患者への治療薬として現在の処方箋医薬品 (POM: Prescription Only Medicine) から薬剤師の管理下で購入可能な薬局販売医薬品 (P: Pharmacy) への分類変更についてパブリックコメントを募集することを発表した (諮問文書 ARM43)。Azithromycin は合併症を伴わない性器クラミジア感染症治療の第一選択薬として MHRA から推奨されており、1g 1 回経口投与で治療効果が得られる。

性行為感染症 (STI: Sexually Transmitted bacterial Infection) という表面に出にくい社会的に深刻な問題を背景に本申請は提出されている。処方箋なしで購入可能とすることにより、感染者の早期の治療はもとよりそのパートナーへの感染、そして更なる拡大の最小化に寄与できるとしている。本申請には患者用情報リーフレット (PIL: Patient Information Leaflet) も添付されており、その中には azithromycin 使用に関する詳しい説明と共に、STI 拡大の脅威についても記載されている。

【諮問文書 ARM43 より一部抜粋】

◆ 申請内容の詳細

- ◇ 申請者: Actavis UK 社
- ◇ 製品名: Azithromycin [‘Clamelle’] 500mg 錠
- ◇ 適応症: 16 歳以上の無症候性の性器クラミジア (*Chlamydia trachomatis*) 感染症患者あるいは感染疑いのある患者の治療
- ◇ 用法・用量: 1g (500mg 錠×2) 1 回経口投与*¹
- ◇ 包装単位: 2 錠入り

◆ 背景

性器クラミジア感染症は英国で最も広がっている性感染症で、患者数は 1996 年の 35,842 名か

ら2005年には109,832名と急増している。その内女性では16～24歳、男性では18～29歳が最も高い有病率となっているがすべての年齢層で見られている。これらの70%は無症候性である。性器クラミジア感染症を未治療で放置すると女性では骨盤内炎症性疾患(PID: pelvic inflammatory disease)^{*2}、男性では尿道炎、精巣上体炎を発症し、男女ともに不妊症の原因となる。また反応性関節炎(SARA: Sexually acquired reactive arthritis)およびライター症候群(Reiter's Syndrome)^{*3}を発症する場合もある。クラミジア感染症関連の医療費として年間1億ポンドが国民医療サービス(NHS: National Health Services)から支出されている。保健省(Department of Health)はSTIの認知度向上を推進すると共にその治療の重要性を訴え、泌尿生殖器保健サービス(GUM: Genito-urinary medicine)を推進しているが、GUMクリニックの待ち時間は長く、STIの新規発症の増加に対し十分に対応しきれていない。またNHSでは、性器クラミジア感染症に関しては、早期に患者を発見・治療して感染拡大を防止するために、16～24歳を対象としたNational Chlamydia Screening Programme (NCSP: クラミジアスクリーニングプログラム)を実施しているが、25歳以上はこのサービスの対象外である。クラミジア感染症の診断は核酸増幅法(NAAT: Nucleic Acid Amplification Test)がゴールドスタンダードであるが、郵送を介した個人検査サービスが利用可能である。今回、azithromycinの薬局販売医薬品(P)への分類項目追加によって、地域薬剤師の役割が拡大し、患者がより早く治療を受けられるようになる。薬剤師は検証された手順に従い研修を受け、かつ薬局供給規定(Pharmacy supply protocol)を遵守しなければならない。検査結果はデータベースに入力され、薬局のコンピュータを通して薬剤師による閲覧が可能であるが、データベースは個人情報保護のために厳重な管理のもとで運用される。検査結果が陽性と通知されると患者は速やかにその地域で薬剤師を通して治療を受けられる。

薬剤師にとって最も注意すべきことは個人情報管理であり、患者情報のみならず配偶者等への情報伝達についてもその重要性を訴えている。

◆Azithromycinの安全性

市販後調査結果からazithromycin 1g 1回投与の副作用報告の頻度は低く良好な忍容性を示している。まれな報告として胃腸障害、好中球減少症が報告されている。長期投与では、聴器毒性、QT延長、トルサードドポアン、不整脈、水泡性皮疹、過敏症反応、間質性腎炎がまれではあるが報告されているが、これらは1g 1回投与ではみられていない。なお、azithromycinには浮動性めまい、傾眠の可能性があり、自動車や機械の運転は行わないことが推奨される。

Azithromycinはciclosporin, digoxin, ergotamine, terfenadine, disopyramide, rifabutin, warfarinとの临床上重要な薬物相互作用が報告されており、これらの医薬品が投与されている患者にはazithromycinの購入は許可されない。

参考情報

*1: クラミジア感染症の治療として、米国疾病管理センター(CDC)の性行為感染症(STD)ガイド

ライン(2006)および日本性行為感染症学会の性感染症:診断・治療ガイドライン(2006)において azithromycinは経口 1g 1 回投与が推奨されている。

*2: 骨盤内炎症性疾患(PID: pelvic inflammatory disease)は、子宮、卵管、卵巣の感染症による炎症およびそれらの波及した骨盤腹膜炎を総称したもので、大半は性行為等を原因とする膣からの上行性の感染である。症状としては下腹痛、帯下の増加等があり、骨盤内の癒着を起こして不妊症の原因となることがある。

*3: 反応性関節炎は、消化管感染症あるいは性行為感染症に伴う関節炎。ライター(Reiter)症候群は、消化管感染症あるいは性行為感染症に伴い関節炎、結膜炎、尿道炎を三徴候とする症候群。Hans Reiter はドイツの医師。

©Azithromycin[アジスロマイシン, マクロライド系抗生物質]国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.16(08/09)R03

【 英 MHRA 】

● **Rimonabant [‘Acomplia’]**肥満治療薬:精神医学的副作用のため、うつ病患者に禁忌の勧告
New advice concerning the use of Acomplia (rimonabant) for weight loss in patients taking antidepressants or those with major depression

Safety warnings and messages for medicines

通知日:2007/07/19

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031809&ssTargetNodeId=221

EMEA(欧州医薬品庁)は、肥満治療薬の rimonabant[‘Acomplia’]に精神医学的な副作用のリスクがあるため、大うつ病患者や抗うつ剤投与患者には投与禁忌とする勧告を出した。

◆[‘Acomplia’]に関する Q & A

◇[‘Acomplia’]はどのくらいの患者に投与されているか

[‘Acomplia’]は2006年6月にEUにおける販売承認を受けた。現在欧州13カ国を含む19カ国で販売されている。2007年5月末までに、全世界で約24万人が[‘Acomplia’]の投与を受けていると推定される。英国内の投与患者数は約4万1千人である。

◇[‘Acomplia’]の投与患者のうち、どのくらいが精神医学的な副作用を発症しているか

[‘Acomplia’]の投与患者 10 人中 1 人の割合で、精神医学的な副作用を発症していることを示唆するエビデンスがある。精神医学的な副作用のうち最も多いものは、抑うつ気分およびうつ病である。不安、興奮、神経過敏、睡眠障害もよくみられる。患者 100 人につき約 1 人の割合で、自殺念慮を示すことがある。

MHRA は 2007 年 6 月末までに、英国内の[‘Acomplia’]が原因と考えられる副作用報告を合計 318 症例受け取った。これらの報告の中には複数の副作用が記載されている症例があるため、副作用の総数は 921 件である。このうち 364 件が精神医学的な副作用報告であり、うつ病が 48 件、自殺念慮が 16 件、自傷行動が 1 件報告された。

◇[‘Acomplia’]服用中の患者はどうすればよいか

- ・ [‘Acomplia’]服用中にうつ病の症状を感じた場合、または抗うつ剤による治療を継続中の場合は、医師の診察を受けること。うつ病の徴候/症状としては、悲嘆や抑うつ気分、興奮の高まり、趣味や娯楽への興味喪失、動作の緩慢化や不活発化、集中力低下、死や自殺の念慮等がある。これらの症状のいくつかは、多くの人が時々感じるものであるが、これらの症状が数日以上持続する場合は、[‘Acomplia’]服用を中止し、医師の診察を受けること。
- ・ うつ病の既往があるものの[‘Acomplia’]服用中に気分が良好な場合は、[‘Acomplia’]服用を継続し、次の定期診察時に医師と治療法について話し合うこと。

◇本件に関する情報はどこで得られるか

処方情報の更新に関する文書を医師に送付する予定である。

[‘Acomplia’]のリスク・ベネフィットの情報を詳細に記載した欧州公開医薬品審査報告書については、下記のリンクを参照のこと(本件に関する EMEA の Press Release および Q & A は、本号の EMEA の項を参照のこと)。

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

◎Rimonabant [リモナバン, カンナビノイド 1 型受容体拮抗薬(肥満または過体重患者の減量薬)]

国内: Phase III (肥満症および肥満をともなう糖尿病治療薬, 2007/06/29 現在)

海外: 発売済(欧州)

Vol.5 (2007) No.16 (08/09) R04

【 米 FDA 】

- **Tegaserod maleate** [‘Zelnorm’] 消化管運動機能改善薬: FDA が認定患者に限定的使用を許可

Zelnorm (tegaserod maleate): FDA Permits Restricted Use for Qualifying Patients

FDA MedWatch; News Release

通知日: 2007/07/27

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

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01673.html>

◆ **FDA MedWatch**

FDA は, tegaserod maleate [‘Zelnorm’] の Treatment IND^{*1} プロトコルに従って, 同薬の限定的な使用を許可することを通知した。この限定使用は, 厳格なガイドラインに適合する 55 歳未満の女性における, 便秘を伴う過敏性腸症候群 (IBS) および慢性突発性便秘の治療を目的としている。

重篤または生命に危険がある疾患や症状があるが, 臨床試験には参加していない患者に対して, FDA が承認していない薬で治療することが許可される場合がある。一般にこのような限定的な使用は, 同等または有効な代替薬/代替療法がない場合において, Treatment IND と呼ばれるガイドラインの範囲内で許可される。本件の対象患者は, 厳格な基準に適合し, 既知または既存の心疾患がなく, 同薬を緊急に必要としている場合に限定される。[‘Zelnorm’] の一般使用向けの販売再開承認は, まだ行わない予定である。

◆ **News Release (一部抜粋)**

[‘Zelnorm’] の Treatment IND プロトコルでは, 対象患者について年齢と性別を限定している他, 同薬の使用が医学的に必要であると医師が診断した便秘を伴う IBS 患者および慢性突発性便秘患者に限定している。患者は, [‘Zelnorm’] の潜在的なリスクとベネフィットについて十分に説明を受けたことを確認するため, 同意文書に署名しなければならない。

2007 年 3 月 30 日に FDA は, [‘Zelnorm’] の製造業者である Novartis 社に対し米国内での販売一時中止を勧告した。その理由は, 安全性解析の結果, プラセボ (有効成分を含まない) 投与群に比べて [‘Zelnorm’] 投与群の方が心臓発作, 卒中発作, 不安定狭心症 (心臓/胸部の疼痛) の発生率が高いことが判明したためである。

上記と同時に FDA は, [‘Zelnorm’] 治療のベネフィットがリスクを上回る患者, [‘Zelnorm’] 以外の代替療法の選択肢がない患者が存在することも指摘していた。FDA は Novartis 社と協力し, これらの患者が [‘Zelnorm’] による治療を受けられるように特別なプログラムを設けることを約束し, その結果, 今回 Treatment IND プロトコルが作成された。

IBS は, 痙攣, 腹痛, 腹部膨満, 便秘, 下痢を主な症状とする疾患である。IBS は患者に著しい不快感と苦痛をもたらすものの, 腸に不可逆的な障害を起こしたり, 他の疾患を起こしたりすること

はない。しかし、IBS は一部の患者を行動不能にしてしまうことがある。これらの患者は働いたり、行事に参加したり、短距離の移動でさえできなくなることがある。

完全自然便通が1週間に3回未満の場合や、便通4回に1回以上の便秘症状(いきみを要する排便、硬い便、不完全な排便)を伴う場合、患者は慢性便秘であると考えられる。

参考情報

*1: Treatment IND (Investigational New Drug)

重篤な疾患で代替治療法がない等の要件を満たす患者集団の治療の目的で、治験薬を使用する必要がある場合に限定して運用される米国の制度。

参照: <http://www.fda.gov/cder/handbook/treatind.htm>

◇関連情報

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

◎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)・限定的な使用許可 (2007/07/27), カナダ: 販売一時中止 (2007/03/30), 豪州: 回収 (2007/04/04)

Vol.5 (2007) No.16 (08/09) R05

【 カナダ Health Canada 】

- **Rosiglitazone: 耳下腺腫大の副作用報告に関する更新情報**

Rosiglitazone and parotid gland enlargement: update

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.3

通知日: 2007/07/03

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v17n3_e.pdf

チアゾリジン系血糖降下薬の rosiglitazone [‘Avandia’] はインスリン抵抗性改善薬であり、食事療法と運動療法のみでは管理が不十分な 2 型糖尿病患者に適応があり、単剤または他の糖尿病薬 (metformin やスルホニル尿素剤) との併用で用いられる。2006 年 1 月号の *Canadian Adverse Reaction Newsletter* で rosiglitazone との関連が疑われる耳下腺腫大の国内報告 5 件を受け取ったことを報告した*¹ が、2006 年 12 月 31 日までにさらに 1 件の報告があった。これら 6 件の報告はいずれも、rosiglitazone 服用中に外から見てはつきり分かる耳下腺腫大が両側または片側にみられた。うち 4 件は rosiglitazone の服用中止により症状は軽快または回復したが、残りの 2 件はこれらに関する情報がなかった。

耳下腺は唾液腺のうち最大のもので、両側の下顎骨後方の皮下組織に存在する。耳下腺の大きさにはかなり個人差があるが、通常は診察時に外から見えることはなく触診も難しい。圧痛を伴わない耳下腺腫大は、多くの疾患（糖尿病、肥満、高脂血症等）および薬剤（ヨウ素剤、phenylbutazone, propylthiouracil 等）と関連してみられることが知られている¹⁾。

Rosiglitazone は、PPAR γ （ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ）に特異的に結合する強力な作動薬である。Rosiglitazone の作用には PPAR γ を介さない部分もある可能性があるが、PPAR γ への結合は rosiglitazone の作用機序の重要な要素であると考えられる。PPAR γ に応答する遺伝子は、脂肪酸代謝や脂肪細胞（主として皮下組織）の成熟に関与している。PPAR γ は耳下腺内でも種々の機能への関与が示唆されているが、rosiglitazone の耳下腺に対する作用は十分には理解されていない²⁻³⁾。Rosiglitazone が耳下腺腫大を起こすメカニズムとしては、PPAR γ 作動薬として耳下腺組織に直接作用する、体重増加や血清脂質濃度上昇を誘発して間接的に作用する、その他のメカニズムが考えられるが、今後の研究による確認が必要である。

Rosiglitazone 服用中の糖尿病患者に圧痛を伴わない耳下腺腫大がみられた場合、糖尿病自体が原因である可能性もあるが、rosiglitazone が原因の可能性もあると考えられる。Rosiglitazone を投与している患者が耳下腺腫大を起こした場合、医師は症例報告を行うよう奨励する。

文 献

- 1) Daniels TE. Diseases of the mouth and salivary glands. In: Goldman L, Ausiello D editors. *Cecil textbook of medicine*. 22nd edition. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 2426-32.
- 2) Mukunyadzi P, Ai L, Portilla D, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in salivary duct carcinoma: immunohistochemical analysis of 15 cases. *Mod Pathol* 2003;16(12):1218-23.
- 3) Slomiany BL, Slomiany A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma impedes *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide interference with salivary mucin synthesis through phosphatidylinositol 3-kinase/erk pathway. *J Physiol Pharmacol* 2003;54(1):3-15.
- 4) Begum NM, Nakashiro K, Kawamata H, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and the growth inhibitory effect of its synthetic ligands in human salivary gland cancer cell lines. *Int J Oncol* 2002;20(3):599-605.

参考情報

- *1: 5 件のうち、4 例は両側性であり、3 例は無痛と報告された。Rosiglitazone 投与開始から発症までの期間については 4 例で報告されており 6～11 カ月の範囲であった。〔医薬品安全性情報 Vol.4 No.02(2006/01/26)〕

◎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(2007/6/13 現在) 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5(2007) No.16(08/09) R06

【 EU EMEA 】

- **Bicalutamide 150 mg 錠**:心臓関連の副作用のため局所進行性前立腺癌のうち疾患進行リスクが高い患者に使用を限定(Q&A)

Questions and answers on bicalutamide 150 mg tablets

Questions and Answers

通知日:2007/05/24

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/21876007en.pdf>

◆Q & A

EMEAの医薬品委員会(CHMP)は、ベルギーからの要請を受け、局所進行性前立腺癌^{*1}の治療を目的とした経口投与用 bicalutamide 150 mg 含有医薬品について、有効性および安全性に関する入手可能な情報のレビューを行った。CHMPは、bicalutamide 150 mg 含有製品のベネフィットは依然としてリスクを上回ると結論した。一方、CHMPは、同製品の処方を疾患進行リスクの高い患者に限定するよう、処方情報を一部変更するよう勧告した。

◇レビューの対象となった医薬品

CHMPは、前立腺癌の治療を目的として、欧州連合(EU)で承認されているものと現在承認審査中である bicalutamide 150 mg を含有するすべての医薬品(錠剤)について、データのレビューを行った。これらの医薬品には[‘Casodex’]およびジェネリック薬が含まれる。なお、局所進行性以外の病期の前立腺の治療を目的として承認されている 150 mg 以外の用量の bicalutamide は、今回のレビューの対象外である^{*2}。

◇Bicalutamide 150 mg 錠の適応と作用機序

Bicalutamide 150 mg 錠は局所進行性前立腺癌患者の治療に用いられる。「局所進行性」とは、前立腺の腫瘍が大きいか、または、一部周囲のリンパ節に転移しているが、遠隔転移のないことを意味する^{*3}。Bicalutamide は単独で使用できるほか、外科手術や放射線治療後にも使用され、長期投与が行われる。

Bicalutamide は抗アンドロゲン剤であり、体内のアンドロゲン(テストステロン等の男性ホルモン)受容体を遮断することで作用を発現する。前立腺癌の進行はテストステロンにより促進されるため、bicalutamide は前立腺癌の進行を遅延させる効果をもつ。

◇CHMP が bicalutamide 150 mg 含有医薬品のレビューを行った理由

Bicalutamide 150 mg 錠が局所進行性前立腺癌の治療薬として最初に承認された際には、bicalutamide 150 mg とプラセボを比較した主要3試験の結果が根拠となった。これらの研究は現在も進行中であり、定期的な解析が行われている。患者の追跡調査期間が5年を超えた2004年には、第2回目の解析結果が公表されたが、bicalutamide 投与患者ではプラセボ投与患者に比べ心臓の副作用がやや多く認められたため*4、ベルギー医薬品規制当局は、bicalutamide 150 mg 含有医薬品のリスクがベネフィットを上回る可能性について懸念するようになった。

このため、ベルギー当局は、bicalutamide 150 mg 錠に関する入手可能な全データを対象にCHMPによるレビューの実施を要請した。このレビューの目的は、bicalutamide 150 mg 錠のリスク/ベネフィットのバランスを明らかにすること、また、何らかの措置の必要性についてCHMPが意見を提示することであった。

◇CHMP がレビューの対象としたデータ

Bicalutamide 150 mg 錠を市販する企業は、局所進行性前立腺癌に対する同製品の安全性と有効性に関する科学的データをCHMPに提出した。このデータには、臨床試験データ(患者の追跡調査期間が7年を超えてから実施された主要試験の第3回目の解析)、副作用報告、学術雑誌に発表された情報が含まれていた。

◇CHMP の結論

CHMP は、bicalutamide 150 mg 錠を局所進行性前立腺癌に使用した場合、疾患が悪化する高リスク患者では、ベネフィットが依然としてリスクを上回ると結論した。

CHMP は企業に対し、bicalutamide がもつ心臓関連の副作用について、より多くのデータを収集するよう要請した。また、CHMP は、bicalutamide 含有製品の市販が承認されているすべての国に対して、同製品の製品情報(医師と患者に提供される情報)を一部変更し、高リスク患者に使用を限定する必要があることを記載するよう勧告した。

◇患者への勧告

Bicalutamide 150 mg 錠を服用中の患者は、処方した医師に相談することなく投与を中止または変更しないこと。Bicalutamide 50 mg 錠(進行性前立腺癌において、しばしば他剤と併用される)*5服用中の患者については、何の措置も必要としない。

◇処方者への勧告

医師は bicalutamide 150 mg 錠の処方にあたり、以下の点に留意すること。

- Bicalutamide 150 mg 錠は、限局性癌(腫瘍が小さく、癌が前立腺のみに限局するもの)の患者には使用しないこと*⁵。
- Bicalutamide 150 mg 錠は、疾患進行のリスクが高い患者における局所進行性癌の治療にのみ使用すること。こうした高リスク患者を特定する方法は、各国の治療ガイドラインで異なると考えられるが、PSA 値(前立腺癌のマーカーである前立腺特異抗原)、グリーソン・スコア(顕微鏡下での癌細胞の形態にもとづくスコアで、癌細胞の悪性度の評価に用いる)、癌の病期等の基準により判断できると考えられる。

Bicalutamide 150 mg 錠の安全性について、慎重に監視すること。医師は、他のあらゆる医薬品と同様に、bicalutamide との関連が考えられるすべての副作用について積極的に報告する必要がある。

参考情報

- *1: 前立腺癌の病期は、限局性(localized)癌、局所進行性(locally advanced)癌、進行性(advanced)癌と分類されることがある。この場合、限局性癌は前立腺に限局する癌であり、局所進行性癌は被膜を超えて進展しているか所属リンパ節転移があるが、遠隔転移のない癌である。また、進行性癌は遠隔転移のある癌である。
- *2: Bicalutamide は非ステロイド性抗アンドロゲン剤で、欧州では 150 mg 錠、50 mg 錠が販売されている。150 mg 錠は局所進行性前立腺癌に対して単剤療法、または放射線療法、前立腺摘除術の補助療法として適応がある。50 mg 錠は進行性前立腺癌に対して、去勢術(LHRH アゴニスト投与または両側精巣摘除術)との併用療法として適応がある。
- *3: Bicalutamide 150 mg の臨床試験では、局所進行性癌は[T3~T4, any N, M0]または[any T, N+, M0]と定義されている。なお、T1:触知不能または画像で診断不可能な臨床的に明らかでない腫瘍、T2:前立腺に限局する腫瘍、T3:前立腺が被膜を越えて進展する腫瘍、T4:精嚢以外の隣接組織に固定または浸潤する腫瘍、Nx:所属リンパ節の評価が不可能、N0:所属リンパ節転移なし、N1:所属リンパ節転移あり、M0:遠隔転移なしである。
- *4: 心臓の副作用の具体的な内容については言及されていない。
- *5: Bicalutamide 150 mg 錠については、限局性前立腺癌を対象とした臨床試験において、bicalutamide 150 mg 錠投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡数の増加する傾向が認められ、限局性前立腺癌での適応が取り消された。[カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報]

Vol.1 No.22 (2003/09/05), 英 MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.31 (2003/11/07)]。

◎Bicalutamide〔ビカルタミド, 非ステロイド性抗アンドロゲン剤, 前立腺癌治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では 80 mg 錠が販売されている。

Vol.5 (2007) No.16 (08/09) R07

【 EU EMEA 】

● **Rimonabant** [‘Acomplia’] 肥満治療薬: 精神医学的副作用のため, うつ病患者に禁忌の勧告
European Medicines Agency recommends Acomplia must not be used in patients on antidepressants or with major depression; Questions and Answers on the Safety of Acomplia (rimonabant)

Press Release; Questions and Answers

通知日: 2007/07/19

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/32982607en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-qa.pdf>

◆ Press Release

EMEA は, sanofi-aventis 社の rimonabant [‘Acomplia’] に精神医学的な副作用リスクがあるため, 大うつ病に罹患している患者や抗うつ剤治療中の患者に対して, 投与禁忌とする勧告を出した。2006 年 6 月以降, EU 域内の医師に対して本件に関する警告を出しているが, CHMP (医薬品委員会) は今回この警告を更新し再勧告を行った。

[‘Acomplia’] は, 肥満や過体重の成人患者の体重減量のための食事/運動療法の補助療法薬として, 2006 年 6 月に EU で販売承認を受けた。承認時の段階で, 精神医学的な副作用, 特にうつ病が主な安全性問題として確認されていた。本件については [‘Acomplia’] の製品情報には反映されており, 大うつ病のような管理が難しく重篤な精神医学的症候を呈する患者には [‘Acomplia’] を処方しないよう医師に警告していた。

CHMP は医薬品の安全性監視の一環として, 2007 年 6 月に sanofi-aventis 社に対し, [‘Acomplia’] の精神医学的副作用に関する入手可能なすべての情報を提出するよう要求した。CHMP は 2007 年 7 月 16~19 日の会議で提出されたデータの評価を完了し, 大うつ病患者や抗うつ剤服用患者を除けば, [‘Acomplia’] のベネフィットはリスクを上回っていると結論した。

また CHMP は, [‘Acomplia’] の精神医学的な安全性に関する補足情報の追加を勧告するとともに, 患者がうつ病を発症している場合は [‘Acomplia’] による治療を中止すべきであるとの警告の追加を勧告した。

医師には処方情報の更新に関する文書が送付される。患者および介護者は、[‘Acomplia’]服用に伴ううつ病発症のリスクがあることに留意すること。

CHMP による勧告は、採択を行うため欧州委員会 (European Commission) に送られる。

◆Rimonabant[‘Acomplia’]の安全性に関する Q&A

EMEA は医薬品の安全性監視の一環として、rimonabant[‘Acomplia’]の安全性、特に精神医学的安全性に関する入手可能な情報のレビューを行った。EMEA は、[‘Acomplia’]のベネフィットはリスクを上回っているものの、大うつ病に罹患している患者や抗うつ剤による治療を受けている患者に対しては処方してはならず、[‘Acomplia’]の処方情報のいくつかの警告を強化すべきであるとされた。

◇[‘Acomplia’]とはどんな薬か

[‘Acomplia’]は有効成分 rimonabant を含む薬剤であり、下記の成人患者の減量のために食事/運動療法と併用する。

- ・ BMI(ボディ・マス・インデックス)が 30 kg/m²以上の肥満(著しい過体重)の患者
- ・ 過体重(BMI が 27 kg/m²以上)で、かつ 2 型糖尿病や異脂肪血症(血中脂肪濃度の異常)等の他のリスク因子がある患者

[‘Acomplia’]の有効成分 rimonabant はカンナビノイド受容体拮抗薬であり、カンナビノイド 1 型 (CB1) 受容体と呼ばれる特定の型の受容体を遮断することにより作用する。CB1 受容体は神経系にあり、摂食行動を制御するシステムの一部である。Rimonabant は、上記の受容体を遮断することにより、患者の摂食量を減らして減量効果を示す。CB1 受容体は脂肪細胞を含む末梢組織にも存在する。

[‘Acomplia’]は EU(欧州連合)/EEA(欧州経済地域)域内で承認されており、欧州 13 カ国で販売されている。Rimonabant は[‘Zimulti’]としても承認されているが、EU 域内では販売されていない。

◇EMEA はなぜ[‘Acomplia’]のレビューを行ったか

2006 年 4 月 27 日の EMEA の CHMP で[‘Acomplia’]は肯定的な評価を受け、2006 年 6 月 19 日に欧州委員会から販売承認を受けた。承認審査時に[‘Acomplia’]の主な安全性問題として、精神医学的副作用、特にうつ病発症が確認された。[‘Acomplia’]の製造会社に対し、これらの副作用を監視するよう要求が出された。

CHMP は[‘Acomplia’]の安全性監視の一環として、2007 年 6 月に sanofi-aventis 社に対し[‘Acomplia’]の精神医学的安全性に関する入手可能なすべての情報を提出するよう要求した。提出された安全性データのレビューは、2007 年 7 月 16～19 日の CHMP の会議において完了した。

◇CHMP が出した結論

['Acomplia']は、うつ病患者の症状を悪化させる危険性があり、CHMP はレビューの結果、大うつ病患者や抗うつ剤服用患者を除けば、['Acomplia']のベネフィットはリスクを上回っているとした。['Acomplia']服用患者におけるうつ病の発症リスクは、同薬を服用していない肥満または過体重の患者に比べて約 2 倍高かった。うつ病の発症例の中には、ごく少数ではあるが自殺念慮や自殺企図に至った例もあった。うつ病リスクの倍増はすべての型の患者で認められたが、うつ病の既往がある患者の方がリスクは高まると考えられた。この傾向は['Acomplia']の承認審査時に確認されたものに類似していた。現在['Acomplia']はうつ病等の精神疾患の既往がある患者も使用されており、CHMP はうつ病のリスク増加は重大な問題であると結論づけた。

また CHMP は、抗うつ剤服用患者が['Acomplia']を服用することは推奨されていないにもかかわらず、['Acomplia']を抗うつ剤と同時に服用する患者が多く存在することについても言及している。

以上の理由から、CHMP は['Acomplia']の処方情報に下記の変更を加えることを勧告している。

- ・ 大うつ病患者または抗うつ剤投与患者における['Acomplia']投与に関する警告を、投与禁忌に格上げする。すなわち、これらの患者に今後['Acomplia']を投与してはならない。
- ・ 患者がうつ病を発症した場合は['Acomplia']による治療を中止するよう、警告を追加する。
- ・ ['Acomplia']の精神医学的安全性に関する補足情報を追加する。

また、CHMP は製造会社に対して、['Acomplia']使用に関する今回の勧告の変更点について説明する文書を医師に送付するよう求めている。

◎Rimonabant [リモナバン, カンナビノイド 1 型受容体拮抗薬 (肥満または過体重患者の減量薬)]

国内: Phase III (肥満症および肥満をともなう糖尿病治療薬, 2007/06/29 現在)

海外: 発売済 (欧州)

Vol.5(2007) No.16(08/09) R08

【WHO】

- **Nimesulide 含有経口製剤:肝不全報告による販売中止(アイルランド)**

Nimesulide-containing products for oral use (Marketing suspended in Ireland due to reports of liver failure)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007

通知日:2007/07/09

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN_3_2007.pdf

http://www.imb.ie/uploads/documents/8439343_Nimesulide_Press_Statement_Final_140507.pdf

http://www.imb.ie/uploads/documents/1253265_Nimesulide%20Q%20A%20Final%20-%20140507.pdf

Irish Medicines Board (IMB;アイルランド医薬品委員会)は、2007年5月15日付で国内販売されている経口投与用 nimesulide 含有製剤の出荷および販売中止の即時発効について通知した¹⁾。対象製品には、[‘Aulin’](100 mg 錠および顆粒)、[‘Mesulid’](100 mg 錠および顆粒)、[‘Mesine’](100 mg 錠)が含まれる*¹。この決定は、アイルランド国内で nimesulide による治療を行った6人の患者で肝移植が必要となったとの肝移植センター(National Liver Transplant Unit)からの新たな情報にもとづいている。

Nimesulide は非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)で、急性疼痛、骨関節炎の疼痛、原発性月経困難症の治療用として多くの国で承認されている。肝細胞障害は nimesulide のまれで重篤な副作用であり、IMB では以前にもこのリスクについて医療従事者向けに勧告を出している。IMB は、nimesulide が1995年に国内で初めて承認されて以来、現在までに肝臓に関する副作用報告を53件受けている。IMB は、今回の nimesulide に関連する肝不全の新規症例6件について欧州域内の医薬品規制機関に通知するとともに、EMA(欧州医薬品庁)に nimesulide 含有製剤の詳細な安全性レビューの実施を要請した。また、WHOはIMBによる nimesulide 含有経口製剤のアイルランド国内での販売中止の決定について、各国の規制当局に周知させるための警告(Information Exchange System Alert)を出した²⁾。

EMAでは2003年にCPMP(医薬品委員会、現在はCHMP)が検討を行っており、その際には全身/局所投与用 nimesulide 含有製剤についてベネフィットはリスクを上回ると結論されている(WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2003)。

※WHO 副作用データベースでは、nimesulide 投与患者における肝臓および胆道系の副作用報告は合計320件である。このうち18件が nimesulide 投与と明確な関連性があることが示されている。

文 献

- 1) Press Release from the Irish Medicines Board, 15 May 2007. (<http://www.imb.ie/>)
- 2) WHO Information Exchange System Alert No. 113.
(<http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/en/>).

参考情報

*1:Nimesulide には局所投与用もあるが、今回の販売中止措置は局所投与用 nimesulide を対象としない。[IMB の通知および Q&A より]

©Nimesulide〔ニメスリド, 非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)]海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:竹村 玲子, 芦澤 一英