

医薬品安全性情報 Vol.5 No.17 (2007/08/23)

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

- Nelfinavir[‘Viracept’]: ethyl methanesulfonate 混入製剤追跡のための登録制度を開始[英 MHRA]2
- Rimonabant[‘Acomplia’](肥満治療薬): うつ病発症報告の頻度の増加[英 MHRA]3
- Piroxicam: 消化管および皮膚の副作用のため, 変形性関節症, 関節リウマチ, 強直性脊椎炎の第2選択薬として専門医による処方制限[英 MHRA]4
- OTC で利用可能な禁煙補助薬[英 MHRA]7
- Omeprazole, esomeprazole: 胃食道逆流性疾患(GERD)の長期臨床試験安全性データの現在進行中レビューに関する早期伝達[米 FDA]9
- Omeprazole, esomeprazole: 服用患者の心イベントに関する新たな安全性情報の検討[カナダ Health Canada]11
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.4[豪 TGA]
 - Rituximab: マクログロブリン血症の患者で進行性多巣性白質脳症(PML)の副作用報告 ..12
 - 非定型抗精神病薬: 錐体外路症状の副作用報告14
- Natalizumab: クロウン病への適応を承認を認めず(Q & A)[EU EMEA]16
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007[WHO]
 - Metformin: 乳酸アシドーシス発症のリスク因子に注意喚起(スウェーデン)18

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(2007/08/14 現在)

Vol.5(2007) No.17(08/23) R01

【 英 MHRA 】

• Nelfinavir[‘Viracept’]: ethyl methanesulfonate 混入製剤追跡のための登録制度を開始

Information about establishment of patient registries to follow-up patients who have potentially been exposed to a contaminant

Safety information on medicines for healthcare professionals sent July 2007

通知日:2007/07/13

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031920&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日:2007/08/01)

医療従事者向けドクターレター

Roche 社は、製造過程での methanesulfonic acid ethyl ester(別名 ethyl methanesulfonate:EMS)^{*1} 混入のため nelfinavir[‘Viracept’]を 6 月初めに回収したが、汚染された[‘Viracept’]を服用した可能性がある患者の追跡を行うための患者登録制度を開始した。登録は以下の 2 つの方法で行われる。

[登録 1] 高濃度の EMS で汚染された[‘Viracept’]のバッチに曝露された可能性があるすべての患者(HIV 感染症の治療および HIV 感染者接触後の予防的投与を含む)を対象とする。これらのバッチは 2007 年 3 月 1 日から 6 月までフランス、ドイツ、ポルトガル、イタリア、英国、スペインで販売された。

[登録 2] [‘Viracept’]を服用した 18 歳未満のすべての小児、[‘Viracept’]に子宮内曝露されたすべての小児、および[‘Viracept’]を服用したすべての妊婦(妊娠過程と出産状況の確認のため)を対象とする。この患者群については、[‘Viracept’]が販売開始となった 1998 年以降の EU 全域の患者を対象とする。この登録は、過去にも[‘Viracept’]に低濃度の EMS の混入のあったことが検査の結果示されたため行われることになった。

参考情報

◇関連する医薬品安全性情報

- 【EU EMEA】Nelfinavir[‘Viracept’]:製造過程における ethyl mesilate 混入のため欧州で回収と一時販売停止[Vol.5 No.15 (2007/07/26)]

*1:Ethyl methanesulfonate(別名 ethyl mesilate)は変異原性物質として知られており、発癌性や生

殖・発生毒性(催奇形性等)の懸念もある。EMEA の専門家会合ではヒトに毒性を発揮する用量が確定されていないとの結論に達し、正確な毒性レベルを決定するための動物試験が行われることになっている。なお、カナダ、日本、米国で販売されている nelfinavir は、供給源が異なるので ethyl methanesulfonate 混入の危険はない。

◎Nelfinavir〔ネルフィナビル, プロテアーゼ阻害剤, HIV 治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5(2007) No.17(08/23) R02

【 英 MHRA 】

- Rimonabant[‘Acomplia’](肥満治療薬): うつ病発症報告の頻度の増加

Increased frequency of reports of depression in patients treated with Acomplia

Safety information on medicines for healthcare professionals sent July 2007

通知日: 2007/07/23

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO N2031920&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日: 2007/08/01)

医療従事者向けドクターレター

EU/MHRA との合意に従い sanofi-aventis 社は、rimonabant[‘Acomplia’] 20 mg フィルムコート錠の処方情報および安全性情報の更新を通知した。[‘Acomplia’] を大うつ病の患者や抗うつ薬による治療を行っている患者には処方しないこと。[‘Acomplia’] は、「肥満患者 (BMI が 30 kg/m² 以上)、または 2 型糖尿病や脂質異常等のリスク因子と関連がある過体重患者 (BMI が 27 kg/m² 以上) の減量のための食事/運動療法の補助薬として使用する。

Rimonabant 服用患者において、うつ病性障害、抑うつ症状を伴う気分変動は 10% 以下、自殺念慮は 1% 以下の割合で報告されている。これらのデータ評価の結果を受け、[‘Acomplia’] の使用を制限し、同薬の製品概要 (SPC: Summary of Product Characteristics) を下記のように修正した。

◇新たな勧告

- ・ 大うつ病の患者、抗うつ薬による治療を行っている患者に対して、[‘Acomplia’] を使用禁忌とする。
- ・ 各患者において [‘Acomplia’] による治療のベネフィットがリスクを上回る場合を除き、現在自殺念慮がある患者、または自殺念慮やうつ病性障害の既往がある患者に対して、[‘Acomplia’] を使用しないこと。
- ・ 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こと。

- ・患者および介護者に対し, [‘Acomplia’]はうつ病のリスクがあることを知らせること。
- ・ [‘Acomplia’]を服用中に何らかの症状を自覚した場合, 患者は服用を中止し, 医師の診察を受けるよう推奨する。
- ・ うつ病以外に管理不十分な精神疾患がある患者には, [‘Acomplia’]による治療は推奨しない。 (下線部は原文の強調箇所。)

参考情報

◇関連する医薬品安全性情報

- ・ **【英 MHRA】【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 [Vol.5 No.16(2007/08/09)]

◎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.17 (08/23) R03

【英 MHRA】

- ・ **Piroxicam**: 消化管および皮膚の副作用のため, 変形性関節症, 関節リウマチ, 強直性脊椎炎の第 2 選択薬として専門医による処方に制限

New prescribing restrictions: treatment should be initiated only by specialists in the management of arthritic disorders as a second-line treatment for osteoarthritis, rheumatoid arthritis, or ankylosing spondylitis only

Safety information on medicines for healthcare professionals sent July 2007

通知日: 2007/07/30

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO N2031920&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日: 2007/08/01)

医療従事者向けドクターレター (本文中の下線部は原文の強調箇所)

Piroxicam (非ステロイド性抗炎症薬) による治療は, 関節障害治療の専門医 (リウマチ, リハビリテーション, 整形外科の専門医や, リウマチ治療の資格を持つ一般医等) のみが第 2 選択薬として開始することとし, 変形性関節症 (骨関節炎), 関節リウマチ, 強直性脊椎炎の治療 のみに使用すること。また, 最大用量は 20 mg/日とすること。Piroxicam の急性症状に対する適応は, 今回の改訂

で削除された。新たな禁忌および警告の概要を以下に示す。

Piroxicam 含有医薬品の評価を欧州規模で行った結果、同医薬品のすべての全身投与用製剤(ジェネリック製品を含む)に影響を与える新たな治療上の勧告について通知する。EC(欧州委員会)の承認を受けた後、製品概要(SPC)および患者向け情報リーフレット(Patient Information Leaflet)を2007年8月に改訂する予定である。

それまでの間、定期診療時に患者の治療法について再検討すること。炎症性関節炎の急性増悪等の治療ため piroxicam を使用している患者に対し、次の処方時に「新規の」患者として扱い、代替療法に変更するか、または piroxicam による治療が依然必要と考えられる場合は専門医を紹介すること。また、piroxicam の長期連続治療を受けている患者に対し、本治療法によるリスク上昇を考慮して、注意深く再評価を行うこと。リスクとベネフィットの検討を十分に行った結果、piroxicam の代替療法がないと考えられる場合は、患者を専門医を紹介することを検討すること。

◇治療適応

- Piroxicam の下記の急性症状に対する適応は、今回の改訂で削除された。
 - 急性痛風、術後痛、歯科治療、急性筋骨格系障害したがって、適応は下記に限定される。
 - 変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎の症状軽減
 - 小児に対する既存の適応(若年性関節炎)には変更がない。
- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が適応としている症状に対し、piroxicam を第1選択薬としない。
- Piroxicam の処方を決める場合は、個々の患者における総合的なリスクとベネフィットの評価にもとづいて行うこと。

◇用法・用量

- Piroxicam の処方は、炎症性または変性リウマチ疾患の診断・治療の経験がある医師(リウマチ、リハビリテーション、整形外科の専門医や、リウマチ治療の資格を持つ一般医等)が開始すること。また、piroxicam 治療のベネフィット/リスクについて、治療開始後14日以内に再検討すること。連続治療を行う場合、必要に応じて頻繁に再検討すること。
- 推奨最大用量は20mg/日である。
- 他のNSAIDと同様、症状の管理に必要な最小有効用量を最短期間使用することにより、望ましくない影響を最小化できると考えられる。
- いくつかの観察研究で得られた疫学的エビデンスでは、piroxicam の胃腸への副作用が強い可能性が示唆されている。したがって、(特に高齢者に対して)胃を保護する薬剤(misoprostol, プロトンポンプ阻害薬等)との併用の必要性について注意深く検討すること(下記の「警告および使用上の注意」の項も参照)。

◇禁忌

- ・ 消化管の潰瘍, 出血, 穿孔の既往歴がある患者, または現在罹患している患者
- ・ 潰瘍性大腸炎, クロウン病, 消化管癌, 憩室炎等の出血性疾患を起こしやすい消化管疾患の既往歴がある患者, または現在罹患している患者
- ・ COX-2 選択的阻害薬, aspirin を含む他の NSAID の鎮痛用量における併用
- ・ Warfarin 等の抗凝固薬との併用
- ・ すべての型の重篤な薬物アレルギー反応, 特に多形紅斑, ステイブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症等の皮膚反応の既往歴がある患者
- ・ Piroxicam に対する過敏症の既往歴がある患者, piroxicam, 他の NSAID, 他の薬物に対する皮膚反応(重篤度は問わない)がある患者

◇警告および使用上の注意

- ・ Piroxicam は高齢者で消化管に対するリスクが高いため, 80 歳以上の患者には使用を避けること。
- ・ 副腎皮質ステロイド剤, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI), 抗血小板薬(低用量の aspirin 等)を経口服用している患者が piroxicam を併用すると, 重篤な消化管合併症を起こすリスクが高い。これらの患者に対し, 胃を保護する薬剤を併用する必要性について特に注意深く検討すること。
- ・ 消化管症状が初めて起こった場合や, 皮疹, 粘膜病変, 他の過敏症の徴候が発現した場合, 患者は piroxicam の使用をすぐに中止し, 医師の診察を受けるよう勧告する。

参考情報

◇関連する医薬品安全性情報

- ・ 【EU EMEA】Piroxicam: 胃腸の副作用と重篤な皮膚反応のリスクのため使用制限を勧告 [Vol.5 No.14(2007/07/12)]

©Piroxicam〔ピロキシカム, NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.17(08/23) R04

【 英 MHRA 】

• **OTC で利用可能な禁煙補助薬**

Over-the-counter treatments to help smokers quit

MHRA News, Stop-smoking aids webpage

通知日:2007/06/29

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031590&ssTargetNodeId=387

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=1095

◆**MHRA NEWS**

喫煙は、喫煙者、受動喫煙者共に疾患および死亡のリスクを増加させる。英国では2007年7月1日以降、閉鎖空間となっている公共の場(オフィス、工場、パブ、バー等)での喫煙禁止が実施された。禁煙には長期的に大きな健康上のベネフィットがあり、禁煙補助薬として以下のものが OTC 薬で入手可能である。

◇**Nicotine 置換療法(NRT)**

Nicotine 置換療法(NRT)は、タバコの煙に含まれる有害な化学物質を取り込むことなく、禁煙による離脱症状を軽減することができる。NRTにより禁煙の成功率はほぼ倍増し、カウンセリング等のサポートを同時に受ける場合、成功率はさらに上昇する。

NRT にはさまざまな種類があるが、全体として効果に大きな差はないため、その選択は主に個人の好みにより行われる。患者用リーフレットおよびラベルには、各製品の使用方法に関する推奨と詳細な指示が記載されている。

- Nicotine ガム製剤は、喫煙への強い欲求に迅速に対応可能であるが、義歯使用者には不適當と考えられる。
- Nicotine パッチ製剤は、16～24 時間にわたり緩徐に nicotine を放出するが、喫煙時にみられる nicotine 血中濃度の変動(高値と低値が交互に生じる)を再現することはできない。
- 錠剤およびトローチ剤は舌下で溶解されるため、nicotine は急速に経口吸収されるが、味覚が好まれない場合がある。
- 吸入剤は、吸入器に nicotine カートリッジを挿入し、タバコと同じように吸入できる。ただし、咳嗽や口腔内・咽喉に刺激感が生じる場合がある。
- 鼻腔スプレーは、喫煙時にみられるような nicotine 血中濃度の迅速な上昇を最も忠実に再現できるが、鼻・咽喉に刺激感、咳嗽、流涙を引き起こす場合がある。

◇**NRT の入手法および留意点について**

NRT のほとんどの製剤は自由販売薬品(GSL)として一般小売店で入手できるが、薬剤師に相

談しなければ購入できないもの〔薬剤師の監督下で入手可能な薬局販売品(P)〕もある。

一定の状況下では、専門家の助言および製品情報の参照が必要である。関連する注意点の概要を以下に示す。

- ・ 妊婦：NRT に頼らず禁煙するのが理想である。やむを得ず NRT を使用する場合にも、nicotine を持続的に放出するパッチ製剤の使用は控えるべきである。経口 NRT 用製剤に忍容性がなく、パッチ製剤を使用する場合は、夜間はパッチをはがし発育中の胎児が nicotine に終日曝露されるのを避けるのが望ましい。
- ・ 授乳婦：間欠的に使用する NRT 用製品(ガム製剤、鼻腔スプレー、その他の経口製剤)が望ましい。母体の nicotine 濃度が低い時点で授乳を行い、乳児の nicotine 摂取量を最小限に抑えること。
- ・ 心疾患患者：重篤な心疾患患者はNRTに頼らず禁煙すべきである。NRTは医師の監督下で行うこと。
- ・ 青年(12～18歳)：12週間を超える投与が必要な場合には、医療従事者(医師、薬剤師、看護師)と相談すること。

◇その他の禁煙補助薬

NRT の他に、禁煙補助薬として varenicline[‘Champix’]および bupropion[‘Zyban’]^{*1} があるが、これらは処方箋薬である。これらについては、Stop-Smoking Aids(禁煙補助薬)のホームページに詳細な情報がある。

参考情報

*1: Varenicline[‘Champix’]は英国で 2006 年 12 月に上市された新規の処方箋薬であり、ニコチン受容体に作用する。Bupropion[‘Zyban’]はドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン再取り込み阻害剤で、カウンセリング等のサポートと共に使用される非ニコチン系禁煙補助剤である。なお、bupropion は抗うつ薬としても使用される。

©Nicotine〔ニコチン、禁煙補助剤〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.5(2007) No.17(08/23) R05

【 米 FDA 】

- **Omeprazole, esomeprazole: 胃食道逆流性疾患(GERD)の長期臨床試験安全性データの現在進行中レビューに関する早期伝達**

**Early Communication About an Ongoing Safety Review : Omeprazole [‘ Prilosec ’]
Esomeprazole[‘ Nexium ’]**

FDA MedWatch, Early Communication

通知日:2007/08/09

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/omeprazole_esomeprazole.htm

FDA はプロトンポンプ阻害薬 omeprazole[‘ Prilosec ’]および esomeprazole[‘ Nexium ’]に関する新たな安全性データを受取り、現在検討中である。2007年5月29日、omeprazole[‘ Prilosec ’]および esomeprazole[‘ Nexium ’]の製造業者である AstraZeneca 社は FDA を含む各国の規制当局に、重症の胃食道逆流性疾患(GERD: gastroesophageal reflux disease)患者を対象とした2つの小規模な長期の臨床研究から得られた新たなデータの予備的な解析結果を送付した。両研究では、患者を omeprazole または esomeprazole による薬物療法群と手術群に無作為に割り付けた*¹。Omeprazole を用いた研究および現在進行中の esomeprazole を用いた研究のデータ解析から、omeprazole または esomeprazole を長期投与した患者では手術を受けた患者と比較して、心臓発作、心不全、心臓関連の突然死のリスクが増加するという懸念が生じた。

5月29日以降、FDA は AstraZeneca 社からさらに追加のデータを入手した。データには、上記試験の追跡調査に関する追加の情報および他の臨床試験(最長2年間のプラセボ対照比較試験を含む)の統合解析(pooled analyses)の結果等が含まれている。これらのデータ全体から、FDA は現時点での予備的な結論として、omeprazole または esomeprazole 治療を受けている患者への心臓関連の副作用のリスク増加は示唆されないとしている。したがってFDA は、医療従事者や患者がこれらの製剤の処方や使用を現時点で変更する必要はないと考えている。

今回の早期段階での情報提供は、進行中の薬剤安全性レビューについては情報提供を行うとする FDA が公約している方針にもとづくものである^A。FDA は今回の安全性レビューを3か月以内に終了し、その時点で最終的な結論および勧告を通達する予定である。

^A 早期伝達について(本情報の文頭に、一般的説明として以下が記載されている。)

本情報は、これらの医薬品に関する入手可能なデータのFDAによる最新の解析結果を反映している。本情報の公表は、FDA がこれらの薬剤と新たに発生した安全性の問題に因果関係があると判断したことを示すものではない。また、FDA がこれらの薬剤を処方しないよう医療従事者に勧告するものでもない。FDA は、本情報が何らかの規制措置の根拠となるか検討中であるが、結論には達していない。新たな情報や分析結果を入手した場合、FDA は本文書を更新する予定である。

◆データの概要

◇2つの長期臨床研究

第1の研究は、重症のGERDを手術で治療した患者群とomeprazoleで治療した患者群を比較し、14年間追跡したものである。Omeprazoleを投与した患者では手術を行った患者と比較して心臓発作、心不全および心臓関連の突然死が多かった。2群の差は1年目に認められ、その後も継続的に認められた。第2の研究は現在進行中で、esomeprazoleと手術を比較し、患者に関する5年間の追跡情報を得ている。この第2の研究の早期データでは心血管系イベント発症率に関して治療群間に差が示唆されたが、AstraZeneca社が提出した最新報告では心臓関連の副作用の患者数は両群で差がみられなかった。

この2つの研究では、プロトコルに心臓発作等の心臓関連の副作用をどのように定義、記録するかが明記されていなかった。そのため、これらの研究で収集された薬剤の安全性に関する情報の評価には困難な点がある。また、手術群に割り付けられた多くの患者は、外科的処置を受けずに試験から離脱した。手術を受けた患者は薬剤投与を受けた患者と比較して、若年で、心臓病の既往歴やリスク因子がない場合が多かったが、このことは安全性データの解析に影響を与えた可能性がある。

◇その他の研究

Omeprazoleに関する14の比較対照試験(4つのプラセボ対照試験を含む)では、患者は最長2年間の治療を受けたが、omeprazole群はプラセボ群と比較して心臓発作等の心臓関連の副作用が少なかった。これらの試験は心臓の副作用のリスクを評価することを目的に行われたものではなく、患者の追跡も不完全であるが、omeprazoleの使用により心臓関連の副作用のリスクが増加することは示唆されていない。

これらの検討にもとづき、FDAは、予備的な結論として2つの小規模な長期研究の早期解析で認められた心臓発作等の心臓関連の副作用のリスク差は真ではないとした。FDAは入手可能なすべてのデータを引き続き検討する予定である。

Omeprazole, esomeprazoleはプロトンポンプ阻害薬(PPI)であり、胃酸の産生量を減少させる。両薬剤ともGERDにおける食道のびらんや潰瘍の初期治療および初期治療終了後の維持治療に用いられる。また、両剤は胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の治療にも用いられる。Omeprazole[‘Prilosec’]およびesomeprazole[‘Nexium’]は処方箋薬であるが、omeprazoleは頻回に起こる胸やけを適応として一般用医薬品としても販売されている。

参考情報

*1:胃食道逆流性疾患(GERD)は胃液(胃酸)が食道へ逆流することにより、食道にびらんや潰瘍が形成する疾患であり、逆流性食道炎とも呼ばれる。治療には、生活指導、薬物療法、手

術が行われる。薬物療法としては胃酸の産生を抑えるプロトンポンプ阻害薬が第 1 選択薬である。GERD は再発が多いため、再発予防のために長期投与が必要となることが多い。手術による治療としては、胃酸が食道に逆流することを防ぐため、逆流防止のための再建術(噴門形成術等)が行われる。

◎Omeprazole〔オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済

◎Esomeprazole〔エソメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:Phase I 中止(2004)
海外:発売済

Vol.5(2007) No.17(08/23)R06

【カナダ Health Canada】

● Omeprazole, esomeprazole:服用患者の心イベントに関する新たな安全性情報の検討

Health Canada reviewing new safety information on cardiac events in patients taking Losec (omeprazole) or Nexium (esomeprazole)

For the Public

通知日:2007/08/09

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_95_e.html

一般向け情報

Health Canada は、胃酸が関与する胃の症状の治療に用いられる 2 種の処方箋医薬品、omeprazole[‘Losec’]と esomeprazole[‘Nexium’]の服用患者での心イベント発生に関して、新たな予備的安全性情報を検討中である。Omeprazole および esomeprazole は胃や小腸における潰瘍の治療や予防に用いられる。Omeprazole はカナダで[‘Apo-omeprazole’], [‘Ratio-omeprazole’]の商品名でも販売されている。カナダで販売許可された、omeprazole または esomeprazole を含有する一般用医薬品はない。

AstraZeneca Canada 社は、2007 年 5 月 29 日以降、Health Canada を含む各国の規制当局に、欧州での 2 つの長期臨床研究の予備的な解析にもとづくデータや情報の提供を行った。これらの研究では、胃食道逆流性疾患(GERD)患者の逆流症状(胸やけや吐出)の再発防止における omeprazole および esomeprazole の効果と逆流防止手術の効果との比較が検討された。

GERD は、食物、胃内容物および胃酸が胃から食道に頻繁に逆流する疾患である。本疾患は重症の食道炎(食道の組織障害)の原因となるおそれがあり、未治療のまま放置すると、さらに合併症を引き起こす場合がある。

◆データ概要

これらの研究では、手術を受けた患者と比較して omeprazole あるいは esomeprazole を服用している患者では心臓発作や心臓死の発生率が高かった。心イベントが発生した患者の多くは、リスク因子の保有者であった。

2 つの臨床研究から得られた知見は予備的なものであり、心イベント発生率の差に関する説明は、方法論的な問題があるためにまだ明確ではない。第 1 の研究は重症の GERD 患者における omeprazole 投与と手術を比較し、12年間追跡し終了した研究である。第2の研究は、esomeprazole 投与と手術を比較するもので、現在継続中であり、5年間の追跡に関する情報が得られている。これらの研究のデザインでは、心臓関連の副作用に関して明確な定義が行われず、また追跡も十分ではなかった。両研究の安全性データについては、データの収集、報告および記録の方法の不備により、データ評価は困難である。

現段階の Health Canada の予備的な検討では、提供されたエビデンスは心血管系リスクの増加の可能性を裏付けるものではないことと考えられる。Health Canada は 2007 年末までに今回の新たな情報に関する解析を終了し、その時点でカナダ国民に報告および必要であれば勧告を行う予定である。

現時点では、医療従事者は処方を変更する必要はない。Omeprazole あるいは esomeprazole を服用している患者は、GERD を未治療のまま放置すると他の合併症を引き起こすおそれがあるため、服薬を変更する前に医師の診察を受けるべきである。

◎Omeprazole〔オメプラゾール, PPI〕国内:発売済 海外:発売済

◎Esomeprazole〔エソメプラゾール, PPI〕国内:Phase I 中止(2004) 海外:発売済

Vol.5(2007) No.17(08/23) R07

【 豪 TGA 】

• Rituximab:マクログロブリン血症の患者で進行性多巣性白質脳症(PML)の副作用報告

Rituximab and progressive multifocal leukoencephalopathy

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.4

通知日:2007/08/06

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0708.htm>

オーストラリア医薬品副作用諮問委員会(ADRAC: Adverse Drug Reactions Advisory Committee)は、rituximab の使用に関連して、まれな神経系疾患である進行性多巣性白質脳症(PML: progressive multifocal leukoencephalopathy)の報告を受けた。

Rituximab は、ある種の非ホジキンリンパ腫の治療に用いられる免疫抑制剤であり^{*1}、オーストラリアでは1998年から入手可能となっている。2006年12月にrituximabの適応が拡大され、TNF(腫瘍壊死因子)阻害薬で治療効果が得られないか忍容性に問題のある重度の活動性関節リウマチ患者に対し、methotrexateとの併用で承認された。

2006年12月に、FDAは、全身性エリテマトーデス(SLE:systemic lupus erythematosus)をrituximabで治療した患者2名がPMLで死亡したとの警告を発表した^{*2}。PMLはJCウイルスの再活性化により脳がウイルス感染する疾患である。JCウイルスは、小児期に広く感染し、成人の約80%に潜伏感染しているヒトポリオーマウイルスである。

PMLはまれであるが重篤な疾患である。リンパ腫の患者を対象とした臨床試験では、rituximabで治療した1,500名以上の患者のうちPMLの発症は1名であった。関節リウマチをrituximabで治療した患者約3,000名ではPMLは報告されていなかった。

PMLの症状としては、精神機能低下、錯乱、視力喪失、発語困難、平衡感覚喪失がある。PMLは通常、死亡あるいは重度障害の転帰をとる。PMLを発症した際には、免疫抑制剤の使用を中止すること以外に有効な治療法は知られていない。

ADRACに報告された症例では、ワルデンストローム・マクログロブリン血症^{*3}の患者が、rituximabの投与開始から1カ月後に視力変化と左同名性半盲^{*4}を発症した。本患者には複雑な病歴があり、fludarabine、副腎皮質ステロイド剤、放射線照射等の免疫機能を抑制する治療を受けていた。5カ月後に死亡し、剖検で広範囲にわたるPMLの病変が確認された¹⁾。

Rituximabはきわめて適応が限定された薬剤であるが使用は増加しており、rituximabを投与されている患者に新たな症状が発現して、一般開業医を訪れることもあり得る。Rituximabによる治療を受け、新たに神経学的な徴候あるいは症状を呈した患者は、評価のために専門医に紹介する必要がある。最近、rituximabの製品情報に「使用上の注意および自発報告」の項が改訂され、PML関連情報が追加された。

文献

- 1) Ng C et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia and Lymphoma* 2003; 44: 1819-1821

参考情報

*1: RituximabはヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20に結合するモノクローナル抗体で、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に用いられる。

*2: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.01(2007/01/12)

*3: ワルデンストローム・マクログロブリン血症はマクログロブリン血症とも呼ばれ、スウェーデンの

医師 Waldenstrom により報告された。血清中に単クローン性の IgM の増加がみられる B 細胞の増殖症(リンパ組織および骨髄で増殖)である。

*4:同名(性)半盲。半盲は注視点を境にして視野の左右の半分がみえなくなる状態であるが、同名(性)半盲は両眼の視野の左または右の同側半分が見えなくなる状態である。眼球の網膜から大脳視覚領までの神経経路のうち、視交叉より中枢の病変によって起こる。

◇関連する医薬品安全性情報

- ・【英 MHRA】Rituximab: 全身性エリテマトーデス(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〔Vol.5 No.10(2007/05/17)〕

◎Rituximab〔リツキシマブ, 抗悪性腫瘍薬, 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.17(08/23) R08

【豪 TGA】

- ・非定型抗精神病薬:錐体外路症状の副作用報告

Atypical antipsychotic agents and extrapyramidal side effects

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.4

通知日:2007/08/06

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0708.htm>

非定型抗精神病薬の clozapine, risperidone, olanzapine, aripiprazole, quetiapine は, haloperidol, chlorpromazine, thioridazine など従来型の抗精神病薬と比較して錐体外路症状*¹(EPS:extrapyramidal side effects)が少ない傾向にあることが示唆されている^{1,2)}。しかし, EPS の発現率に関して非定型抗精神病薬と従来型抗精神病薬を比較した研究では, 非定型抗精神病薬服用患者にしばしば従来型抗精神病薬の服用歴がある等の交絡の可能性が指摘されている。

非定型抗精神病薬に関連する EPS の報告を, オーストラリア医薬品副作用諮問委員会(ADRAC:Adverse Drug Reactions Advisory Committee)の副作用報告データから神経系障害および運動障害に関連した用語を用いて検索した。表に, 各薬剤の副作用報告総数, うち EPS の報告数, EPS の報告数が副作用報告総数に占める割合(%)を示す。比較として従来型抗精神病薬である haloperidol の報告を表に含める。

これらのデータの解釈にあたっては注意が必要である。一般に自発報告のデータでは, 各薬剤の使用量の差, 市販直後調査の対象であるか等の要因が報告数に影響を与える可能性がある。

薬剤名	副作用報告総数	EPS の報告数 (%)
Aripiprazole	147	33 (22.4)
Risperidone	812	159 (19.6)
Quetiapine	315	42 (13.3)
Olanzapine	1,203	126 (10.5)
Clozapine	3,775	70 (1.9)
Haloperidol	753	321 (42.6)

また、非定型抗精神病薬のデータに関しては上述のように交絡のある可能性があり、haloperidol のデータに関しては新しい薬剤と比較して報告数が限られて、不完全な可能性がある。したがって、表に示される EPS の報告数の大小は、必ずしもこれらの薬剤の相対リスクを反映したものではない可能性がある。

ADRAC のデータでは、非定型抗精神病薬は従来型の薬剤と比較して EPS の発生率が低いことを示唆しているが、また、非定型抗精神病薬による EPS が皆無ではないことも示している。

非定型抗精神病薬の報告にみられる最も頻繁にみられる EPS としては、ジストニー、ジスキネジー、アカシジア、その他の特定されない錐体外路障害等があった。EPS を起こした患者の約 3 分の 1 は報告時点で回復しておらず、この点についてはどの薬剤でも同様であった。

文 献

- 1) Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: prevalence and incidence. J Clin Psychiatry 2004; 65 (Suppl. 9): 16–20.
- 2) Tarsy D and Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: Is risk declining with modern antipsychotics? Movement Disorders 2006; 21: 589–598.

参考情報

*1: 錐体路は随意運動に関する神経伝導路で、大脳皮質の運動野から脊髄前角の神経細胞に至る経路の途中で錐体と呼ばれる部分を通る。これに対して錐体外路は、運動に関する神経伝導路で、錐体を通らず黒質線条体等を含む大脳基底核等を通る。錐体外路系が障害される症状としては、パーキンソン症状(寡動, 安静時振戦, 筋固縮, 姿勢反射異常), アカシジア(静座不能), ジストニー(拮抗筋間の共収縮により捻転性の姿勢異常等を起こす), ジスキネジー(不随意運動)等がある。従来型抗精神病薬はドパミン遮断薬であり、錐体外路系副作用が知られていた。非定型抗精神病薬は、ドパミン受容体以外にセロトニン受容体等にも作用するため、従来型抗精神病薬よりも錐体外路系副作用が少ないと考えられている。

©Aripiprazole [アリピプラゾール, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

©Risperidone [リスペリドン, 非定型抗精神病薬 (SDA, serotonin-dopamine antagonist)]

国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎Quetiapine〔クエチアピン, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi-acting receptor-targeted agents)〕
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Olanzapine〔オランザピン, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi-acting receptor-targeted agents)〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clozapine〔クロザピン, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi-acting receptor-targeted agents)〕
国内: 申請中(2007/03/31 現在) 海外: 発売済
- ◎Haloperidol〔ハロペリドール, ブチロフェノン系抗精神病薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5(2007) No.17(08/23) R09

【 EU EMEA 】

- **Natalizumab: クロウン病への適応を承認せず(Q & A)**

Questions and answers on recommendation for the refusal of the marketing authorisation for natalizumab Elan Pharma 300 mg

Questions and Answers

通知日: 2007/07/19

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/31085607en.pdf>

医薬品委員会(CHMP)は2007年7月19日, natalizumab〔‘Natalizumab Elan Pharma 300 mg’〕のクロウン病の治療を適応とする市販承認申請を認めないとする見解を勧告した。なお, 申請者には再審査の請求権がある。

◆〔‘Natalizumab Elan Pharma 300 mg’〕に予定されていた適応

〔‘Natalizumab Elan Pharma 300 mg’〕は, 中等度～重度の活動性クロウン病の治療薬となることが期待されていた。クロウン病は炎症性腸疾患であり, 予定されていた対象患者は, 腸に活動性の炎症があり, 既存の治療法では十分な効果が得られないか忍容性に問題がある患者であった。また, 同薬は単剤投与または他のクロウン病治療薬との併用投与が予定されていた。

◆〔‘Natalizumab Elan Pharma 300 mg’〕のクロウン病に対する作用機序

〔‘Natalizumab Elan Pharma 300 mg’〕の有効成分である natalizumab は, インテグリン $\alpha 4\beta 1$ およびインテグリン $\alpha 4\beta 7$ に結合するモノクローナル抗体である。これらのインテグリンは血液中の大半の白血球細胞表面に存在し, 選択的な細胞接着に関与する蛋白である。血流中の白血球が腸の炎症部位へ遊走する最初のステップとして, インテグリン $\alpha 4\beta 7$ を介して白血球が腸の細胞に接着する過程があり, natalizumab はこの過程を阻害することにより, 腸の炎症を抑制し, クロウン病の症状を改善することが期待されていた。

['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']の有効成分である natalizumab は、EU において 2006 年以降、['Tysabri']として多発性硬化症の治療に使用されている。

◆承認申請されたクローン病に対する有効性の臨床試験

['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']の有効性は、中等度～重度のクローン病患者を対象とした 2 つの主要な臨床試験において検討された。最初の試験では、905 例の患者を対象とし、['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']投与またはプラセボ投与で治療を開始して効果を比較した。主要評価項目は、10 週間後に症状が改善した患者の割合であった。

2 番目の試験は、最初の試験で['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']が奏効した患者 354 例を対象に実施された。この試験では、寛解維持に対する効果を['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']投与群とプラセボ投与群で比較した。主要評価項目は、寛解状態が 9 カ月間維持された患者の割合であった。

◆CHMP が市販承認の却下を勧告した検討事項

CHMP は、['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']の有効性を示すエビデンスが不十分であることを懸念した。['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']で治療を開始した最初の試験では、患者の症状改善効果は期待した程の高い効果が得られなかった。また 2 番目の試験で寛解維持効果に関するエビデンスも十分ではなかった。一方、natalizumab には重篤な疾患である進行性多巣性白質脳症 (PML) *¹ のリスクがあり、CHMP は現時点において、クローン病の治療における ['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']のベネフィットはリスクを上回らないと判断した。

◆多発性硬化症の治療薬である['Tysabri']に関する見解

今回の['Natalizumab Elan Pharma 300 mg']のクローン病への適応承認に関する否定的見解は、同様に natalizumab を有効成分とする['Tysabri']の多発性硬化症に対する適応承認には影響しない。すなわち、['Tysabri']による多発性硬化症の治療においてはベネフィットがリスクを上回ると判断される。

参考情報

*1: 進行性多巣性白質脳症 (PML) は、通常免疫不全の患者でみられる脱髄性疾患で、健康成人の約 8 割に潜伏感染している JC ウイルス (ポリオーマウイルスに属し、JC は患者名に由来する) が、免疫不全状態で活性化して発症する。病変部位に応じて、片麻痺、精神機能低下、視力喪失等、症状は多彩である。発症後 1 年以内に死亡することが多く、有効な治療法はない。Natalizumab を使用した多発性硬化症の患者 2 人、クローン病の患者 1 人で PML が発症し、うち 2 人は死亡した。後ろ向きの系統的な調査により、上記 3 人以外には PML の発症報告はなく、PML の発症率は natalizumab 使用患者の 1,000 人に 1 人 (平均 18 カ月の使用に

において)と推定された。Natalizumab は細胞の接着を阻害する薬剤であるため、PML の発症は予想外であり、発症機序も明らかではない。PML 発症者はいずれも他の免疫抑制剤を併用していた。

Yousry TA et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354(9):924-933.

◇関連する医薬品安全性情報など

- ・ [‘Tysabri’]に関する情報:米 FDA は[‘Tysabri’]を多発性硬化症に対して顕著な再発予防効果を示すとして迅速承認したが、PML 発症が判明した 2005 年に一次販売中止とした。その後、2006 年にリスク管理プログラム下での単剤使用として販売を再開した〔Vol.3 No.05(2005/03/10), Vol.4. No.12(2006/06/15)等〕。EMA は[‘Tysabri’]を多発性硬化症の適応で 2006 年 6 月に承認した。なお、米 FDA は、natalizumab を多発性硬化症以外の適応では承認していない。

◎Natalizumab〔抗 alpha4 インテグリンヒトモノクローナル抗体、多発性硬化症治療薬〕
海外:発売済(再販売)

Vol.5(2007) No.17(08/23)R10

【WHO】

- **Metformin: 乳酸アシドーシス発症のリスク因子に注意喚起(スウェーデン)**

Metformin: Risk factors for lactic acidosis

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007

通知日:2007/07/09

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

スウェーデン医薬品庁(MPA)は、metformin を使用している 2 型糖尿病患者において乳酸アシドーシス発症のリスクに注意するよう呼び掛けている。MPA は、metformin 使用患者におけるリスク因子の中でも主流を占める腎機能障害のさまざまな原因について列挙しているが、アルコール症、高齢化、肝機能障害といった副次的因子についても言及している。MPA は、metformin に関連する副作用と診断された乳酸アシドーシスの報告を合計 52 件、アシドーシスの報告を 8 件受けている。

※WHO 副作用データベースにおける乳酸アシドーシスの報告は 1,514 件である。

文 献

- 1) Reactions Weekly, No. 1148: 2, 21 April 2007. (<http://reactions.adisonline.com>)

参考情報

※Metformin はビグアナイド系薬剤で、肝臓での糖新生を抑制するため、乳酸が蓄積してアシドーシスを起こす可能性がある。しかし他のビグアナイド系薬剤に比べて乳酸アシドーシスの発現率は低く、発現する場合は代謝性アシドーシスを起こしやすい患者背景が存在すると考えられている。このため乳酸アシドーシスのリスクのある患者での使用に関して注意が必要である。Metformin は腎排泄性のため、腎機能障害は腎臓における metformin の排泄を減少させる。また過度のアルコール摂取や肝機能障害は肝臓における乳酸の代謝能を低下させる。

©Metformin [メホルミン, ビグアナイド系糖尿病用薬] 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, 芦澤 一英