

医薬品安全性情報 Vol.5 No.18 (2007/09/06)

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

- Lumiracoxib: 肝臓に対する安全性への懸念から新たな(暫定的)処方制限[英 MHRA] 2
- Lopinavir/ritonavir [‘Kaletra’] 内用液: 小児への過量投与事故による死亡例に注意喚起[米 FDA] 5
- チアゾリジン系糖尿病薬 (rosiglitazone, pioglitazone): 心不全関連の市販後副作用報告が続いているため、ラベリングの警告を強化[米 FDA] 6
- Rosiglitazone, pioglitazone: 医療従事者向け使用上の注意, 臨床試験における心不全増悪等の発現率について[米 FDA] 8
- 咳止め・かぜ薬: 小児用 OTC 薬の安全性と有効性を諮問委員会で検討[米 FDA] 12
- Entecavir [‘Baraclude’]: 抗 HIV 療法を受けていない HIV/HBV 共感染患者での薬剤耐性 HIV の出現の可能性を枠組み警告に追加[米 FDA] 13
- Warfarin [‘Coumadin’]: ファーマコゲノミクス情報追加による添付文書改訂[米 FDA] 15
- Warfarin [‘Coumadin’]: 新しい添付文書について(Q&A) [米 FDA] 17
- Codeine: 授乳中の母親が ultra-rapid-metabolizer の場合, 乳児の血中モルヒネ濃度増加により生命を脅かす副作用発現の可能性[米 FDA] 20
- Pergolide [‘Permax’]: カナダでの販売を 2007 年 8 月 30 日に中止[カナダ Health Canada] 22
- Rituximab [‘Rituxan’]: 全身性エリテマトーデス, 血管炎の適応外使用で進行性多巣性白質脳症について注意喚起[カナダ Health Canada] 26
- Lumiracoxib: 最新安全性情報－重篤な肝有害事象について検討中[カナダ Health Canada] 28
- Lumiracoxib: 重篤な肝障害により緊急回収[豪 TGA] 29
- Lumiracoxib: 200 mg 錠および 400 mg 錠の承認を取り消し[NZ MEDSAFE] 31

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(2007/08/29 現在)

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R01

【 英 MHRA 】

- Lumiracoxib: 肝臓に対する安全性への懸念から新たな(暫定的)処方制限

New (interim) restrictions on prescription of lumiracoxib, following concerns over liver safety

Safety warnings and messages for medicines

通知日: 2007/08/23

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032098&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032099&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

MHRA および他の欧州規制当局との協議の結果、変形性関節症(骨関節炎)治療薬の lumiracoxib[‘Prexige’]に新たな処方制限が設けられた。まれではあるが重篤な肝障害の報告があり、各国で安全性が懸念されていた。報告の大半は、EU で承認されている 1 日量より多い量の服用に関連していた*¹。

今回の処方制限では、lumiracoxib の服用にあたって定期的な肝機能モニタリングが必要となり、肝疾患患者、あるいはその他の既往歴や服薬歴から肝疾患のリスクが考えられる患者に対し投与禁忌となった。

2007 年 9 月に欧州規制当局は、変形性関節症治療における lumiracoxib のリスクとベネフィットのバランスを評価する予定である。評価終了後、新しい勧告がなされる予定である。処方制限の詳細は、変形性関節症患者の治療に携わる一般開業医および病院勤務医に対し、製造業者からドクターレターが送付される。

◆医療従事者向け情報(ドクターレター)より抜粋

Lumiracoxib は COX-2 選択的阻害薬で、変形性股関節症、変形性膝関節症に適応があり、用量は 100 mg/日である。Lumiracoxib による肝障害および死亡の発生はまれである(1/10,000～1/1000)。Lumiracoxib との因果関係が疑われる重篤な肝毒性〔重篤の定義となる事象:肝不全、トランスアミナーゼおよびビリルビン値の上昇(トランスアミナーゼ $>3 \times \text{ULN}^{\text{A}}$ かつビリルビン $>2 \times \text{ULN}$)、致命的転帰および肝移植〕は世界中で 11 例報告されている。これらの症例では、欧州で承認されている 100 mg/日を超える用量が使用されており、9 例の肝不全が含まれ、2 例は死亡、3 例は肝移植を必要とした。

暫定的な処方情報の変更点の要点は、以下の通りである。

^A ULN(Upper Limit of Normal): 基準値上限

◇Lumiracoxib が禁忌となる患者

- ・ 現在肝疾患のある患者
- ・ 過去に薬物性の顕著なトランスアミナーゼの上昇 ($>3 \times \text{ULN}$) のあった患者
- ・ 治療開始前にトランスアミナーゼが $>1.5 \times \text{ULN}$ の患者, または治療中に $>3 \times \text{ULN}$ となった患者
- ・ 臨床的に重要な肝毒性のあることが知られている他の薬剤を服用している患者

◇肝機能モニタリング

- ・ 治療開始前にベースラインの肝機能検査を行うこと。トランスアミナーゼが $>1.5 \times \text{ULN}$ の患者には lumiracoxib を禁忌とする(上記参照)。
- ・ 治療が1カ月を超える場合は, 肝機能検査を1カ月に1度行うこと。
- ・ トランスアミナーゼが $>3 \times \text{ULN}$ の場合は治療を中止すること。 $>2 \times \text{ULN}$ の場合は7日後に肝機能検査を再度行うこと。
- ・ 何らかの全身性の症状を呈した患者については肝機能検査を行うこと。

Lumiracoxib で治療中の患者については, 次回の診察時に治療継続について検討すること。新規の禁忌および総合的なリスク・ベネフィットを考慮のうえ, 治療継続が適切と考えられる場合は肝機能検査を行うこと。

Lumiracoxib 投与は治療に必要な最短期間として, 推奨用量の 100 mg/日を超えないこと。投与継続の必要性について, 頻回に検討を行うこと。

肝機能障害の徴候/症状(悪心, 嘔吐, 食欲不振, 倦怠感, 疲労, 暗色尿, 右上腹部痛, そう痒, 黄疸等)について患者に説明し, いずれかの症状のあった場合, 直ちに服薬を中止して医師に相談するよう助言すること。

◆一般向け Q&A より抜粋

◇英国における, lumiracoxib との関連が疑われる副作用の報告数

英国の Yellow Card 副作用報告システムには, 2006 年 3 月から現在までに lumiracoxib による副作用疑いの報告が 16 件あり, うち 1 件が肝障害であったが, 服用中止後に回復した。英国では lumiracoxib による致死的な副作用の報告はない。

すべての副作用が報告されるわけではないため, これらのデータを用いて副作用の発生頻度を算出することができないことに注意が必要である。また, 副作用疑いの報告は, 副作用と薬剤に因果関係があることを必ずしも意味しない。併用薬や患者の基礎疾患が, 副作用として報告された症状の原因である可能性も考慮しなければならない。

◇Lumiracoxib の服用患者数

2005 年 7 月の発売以来, 全世界で 700 万人以上が lumiracoxib を服用したと推定される。英国

内では 2006 年に約 5,400 人が lumiracoxib の処方を 1 回以上受けている。

◇患者への勧告

Lumiracoxib を服用しており、体調が良好な患者は、服用を継続してもよいが、現在服用中の分を終了した時点で医師の定期診察を受け、lumiracoxib による治療の継続が妥当かどうかを相談すること。

Lumiracoxib を服用しており、不調感〔悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、胃痛、暗色尿、皮膚掻痒、皮膚黄染(黄疸)等〕のある患者は、服用を中止し、早急に医師の診察および予防的血液検査を受けること。

参考情報

*1: オーストラリアおよびニュージーランドでは、急性疼痛の短期治療の適応で最大 400 mg/日、変形性関節症(骨関節炎)の適応で 100 mg/日が承認されていた。オーストラリアでは約 60,000 名が lumiracoxib を服用しており、重篤な肝障害の副作用報告が 8 件(うち 2 件が死亡、2 件は肝移植)あった。8 件の報告のうち 6 件は最近 6 週間の報告であり、オーストラリアは、2007 年 8 月 10 日に 100 mg 錠, 200 mg 錠, 400mg 錠の緊急回収を行った。ニュージーランドは服用者数が少なく、急性疼痛の短期治療の適応および 200 mg 錠と 400mg 錠の承認を取り消した。詳細は本号の豪 TGA, NZ MEDSAFE の項を参照のこと。

©Lumiracoxib〔ルミラコキシブ, COX-2 阻害剤〕国内:PhaseII 中絶(2006/08/10 現在)

海外:発売済(豪:回収 2007/08/10)

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R02

【 米 FDA 】

**• Lopinavir/ritonavir [‘Kaletra’] 内用液: 小児への過量投与事故による死亡例に注意喚起
Direct healthcare professional communication on [‘Kaletra’] (lopinavir/ritonavir) oral
solution and accidental overdose in children**

FDA MedWatch, Dear Healthcare Professional Letter

通知日: 2007/08/13

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

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Kaletra_DHCP.pdf

医療従事者向けドクターレター

◆概要

Abbott 社は、乳児に著しく多量の HIV 感染症治療薬 lopinavir/ritonavir [‘Kaletra’] 内用液を服用させたとの過量投与事故報告を受けた。その後、この乳児は死亡した。

- [‘Kaletra’] 内用液は高濃縮の薬剤であり、1 mL あたり (1 瓶あたりではない) lopinavir 80 mg, ritonavir 20 mg を含有する。
- 小児への投与量は体重にもとづいて算出されるが、最大投与量は 1 回 5 mL である (ただし、lopinavir/ritonavir の薬物動態に影響を与える一部の抗レトロウイルス薬を併用の場合を除く)。

◆詳細情報

- この過量投与は、妊娠 30 週で出生した生後 44 日の HIV 感染乳児に対して行われ、[‘Kaletra’] 内用液約 6.5 mL が投与された。これは体重から算出される投与量の約 10 倍の投与であった。この乳児は 9 日後に心原性ショックにより死亡した。
- 治療にあたっては、投与量の正確な算出、処方箋への記載、調剤および用量の指示には特に注意を払い、投薬過誤のリスクを最小限に抑えなければならない。米国の添付文書に記載された小児の推奨投与量を参照のこと。

['Kaletra']内用液の小児の推奨投与量

体重(kg)	投与量(mg/kg)*	内用液の量 (1日2回) (1mL中 lopinavir 80mg, ritonavir 20 mg)
7 kg～15 kg 未満	12 mg/kg (1日2回)	
7 kg ～ 10 kg	1.	25 mL
>10 kg 超～15 kg	1.	75 mL
15 kg～40 kg	10 mg/kg (1日2回)	
15 kg～20 kg	2.	25 mL
>20 kg～25 kg	2.	75 mL
>25 kg～30 kg	3.	50 mL
>30 kg～35 kg	4.	00 mL
>35 kg～40 kg	4.	75 mL
>40 kg～	成人推奨投与量を参照	5.0 mL

* :lopinavir/ritonavir 液(1mL 中 80 mg/20 mg)の lopinavir 成分にもとづいた投与量。

注:12 歳以上の小児には成人推奨投与量を用いること。

◎Lopinavir/Ritonavir [ロピナビル/リトナビル(配合剤), 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.18(09/06) R03

【米FDA】

- チアゾリジン系糖尿病薬(rosiglitazone, pioglitazone):心不全関連の市販後副作用報告が続いているため、ラベリングの警告を強化

Manufacturers of some diabetes drugs to strengthen warning on heart failure risk (companies will include boxed warning on drug label)

FDA News

通知日:2007/08/14

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01683.html>

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/rosiglitazone/rosiglitazone_label20070814.pdf

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/pioglitazone/pioglitazone_label20070814.pdf

◆FDA NEWS

FDA は、2 型糖尿病治療薬であるチアゾリジン系糖尿病薬の製造業者が、心不全のリスクに関する警告を強化することに同意したことを通知する。心不全のリスクに関する情報は、FDA による最も強い警告である「枠組み警告」として記載される。この枠組み警告では、チアゾリジン系糖尿病薬が一部の患者に対し心不全を発症または増悪させる可能性があることが強調される。

市販後副作用報告のレビューを行った結果、FDA はチアゾリジン系糖尿病薬のクラスに属する

すべての薬剤のラベリングを改訂し、心不全のリスクに関する枠組み警告を設けることを決定した。このクラスの薬剤には、[‘Avandia’] (rosiglitazone), [‘Avandaryl’] (rosiglitazone/glimepiride), [‘Avandamet’] (rosiglitazone/metformin), [‘Actos’] (pioglitazone), [‘Duetact’] (pioglitazone/glimepiride) が含まれる。これらの薬剤は、2 型(インスリン非依存性)糖尿病の成人患者の血糖管理を改善するため、食事療法や運動療法と併用して使われる。

FDA が行った市販後副作用報告のレビューでは、チアゾリジン系薬剤のラベリングに心不全に関する警告や情報が記載されているにもかかわらず、心不全のリスクに十分な注意が払われないまま処方されていることに懸念が示された。市販後副作用報告の中には、心不全の徴候である著しい体重増加や浮腫を示した症例が複数認められた。また、治療を継続した結果、好ましくない転帰(死亡を含む)に至った例がいくつか報告された点が注目された。

なお、FDA は現在、rosiglitazone の心臓発作のリスク増加の可能性に関するレビューを行っている*1。2007 年 7 月 30 日に、Endocrine and Metabolic Advisory Committee(内分泌・代謝諮問委員会)および Drug Safety and Risk Management Advisory Committee(医薬品安全性・リスク管理諮問委員会)は、[‘Avandia’] の販売を継続するとともに、心臓発作のリスク(虚血性リスク)に関する情報をラベリングに追加するように勧告した。

◆枠組み警告

警告：うっ血性心不全

- ・チアゾリジン系糖尿病薬[[該当する薬剤名]を含む]は、一部の患者に対し心不全を発症または増悪させる(「警告」欄を参照)。「該当する薬剤名」の投与開始後および用量増加後は、患者に心不全の徴候/症状(過剰で急速な体重増加, 呼吸困難, 浮腫を含む)が認められないか注意深く観察すること。心不全の徴候/症状が認められた場合は、最新の治療ガイドラインに従って心不全の治療を行うこと。また、投与中止や減薬も検討すること。
- ・心不全の症状がある患者に対し、チアゾリジン系糖尿病薬の使用を推奨しない。NYHA III 度または IV 度*2 の心不全と確定診断された患者に対し、チアゾリジン系糖尿病薬を禁忌とする(「禁忌」および「警告」欄を参照)。

参考情報

*1: Rosiglitazone の心筋虚血の可能性については、医薬品安全性情報 Vol.5 No.1 1 (2007/05/31), 同 No.12 (2007/06/14) の米 FDA, 英 MHRA, EU EMEA, カナダ Health Canada を参照のこと。

*2: NYHA 心機能分類。I 度: 心疾患はあるが、そのために身体活動が制限されることのない患者。日常生活における身体活動では、過度の疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を起こさない。II 度: 身体活動に軽度の制限のある心疾患患者。安静時には症状はないが、日常生活における身体活動で、疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を起こす。III 度: 身体活

動が高度に制限される心疾患患者。安静時には症状はないが、日常生活以下の身体活動で、疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を起こす。IV 度:いかなる身体活動を行うにも不快感を伴う心疾患患者。安静時にも心不全や狭心痛の症状を示すことがあり、わずかな身体活動によっても不快感が増加する。

American Heart Association. 1994 Revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart

<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1712>

◎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 (2007/06/13 現在) 海外: 発売済

◎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.18 (09/06) R04

【米FDA】

- Rosiglitazone, pioglitazone: 医療従事者向け使用上の注意, 臨床試験における心不全増悪等の発現率について

Rosiglitazone maleate [marketed as [‘Avandia’], [‘Avandamet’], and [‘Avandaryl’]]

Pioglitazone HCl [marketed as [‘Actos’], [‘Actoplus Met’], and [‘Duetact’]]

FDA ALERT

通知日: 2007/08/14 (更新 2007/08/22)

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rosiglitazone200707HCP.htm>

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/pioglitazoneHCP.htm>

医療従事者向け

〔Rosiglitazone〕

FDA 警告 (2007 年 8 月): FDA は, rosiglitazone 含有製剤〔[‘Avandia’] (rosiglitazone maleate), [‘Avandamet’] (rosiglitazone maleate/metformin), [‘Avandaryl’] (rosiglitazone maleate/glimepiride)〕の重要な処方情報の改訂について通知する。Rosiglitazone は (特にある患者集団に対し) 心不全を発症または増悪させることがあるため, 「枠組み警告」を新設し, 「警告」, 「使用上の注意」, 「禁忌」の内容を更新する。

[Pioglitazone]^A

FDA 警告 (2007 年 8 月) : FDA は、pioglitazone hydrochloride 含有製剤 [[‘Actos’] (pioglitazone) , [‘Actoplus Met ’] (pioglitazone/metformin) , [‘Duetact ’] (pioglitazone/glimepiride)] の重要な処方情報の改訂について通知する。Pioglitazone は (特にある患者集団に対し) 心不全を発症または増悪させることがあるため、「枠組み警告」を新設し、「警告」, 「使用上の注意」, 「禁忌」の内容を更新する。

Rosiglitazone および pioglitazone はチアゾリジン系薬剤 (TZD) で、経口糖尿病薬として承認されている。TZD は核内転写因子の PPAR- γ (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ) の選択的リガンドであり、インスリン感受性を高めて血糖値管理を改善する。Rosiglitazone m aleate 含有製品としては、[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’] の 3 種があり、いずれも GlaxoSmithKline 社が製造している。また、Pioglitazone 含有製品としては、[‘Actos’], [‘Actoplus Met’], [‘Duetact’] の 3 種があり、いずれも Takeda 社が製造している。TZD の副作用としては、体液貯留、体重増加、浮腫、心不全が知られている。TZD 製剤による心不全の市販後報告が続いているため、FDA は同製剤のラベリングに心不全に関する安全性問題について強調して記載する必要があると考えるようになった。Rosiglitazone および pioglitazone を処方する医師に向けて、今回のラベリング改訂の概要を以下に記す。

なおこの心不全の問題は、先ごろ問題となった rosiglitazone の心筋虚血のリスク上昇とは別の懸念である*¹。

◆使用上の注意

- [‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’], [‘Actos’], [‘Actoplus Met’], [‘Duetact’] を含むチアゾリジン系薬剤は、一部の患者に対し、うっ血性心不全を発症または増悪させることがある。
- NYHA II I 度または IV 度の心不全*² と確定診断された患者に対し、[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’], [‘Actos’], [‘Actoplus Met’], [‘Duetact’] を禁忌とする。
- [‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’], [‘Actos’], [‘Actoplus Met’], [‘Duetact’] の投与開始後および用量増加後は、患者に心不全の徴候/症状 (過剰で急速な体重増加、呼吸困難、浮腫を含む) が認められないか注意深く観察すること。
- 上記の徴候/症状が認められて心不全が確認された場合は、適切な治療を開始すること。[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’], [‘Actos’], [‘Actoplus Me t’], [‘Duetact’] の投与中止または減量を検討すること。

◆患者に対する情報提供

- 医師は患者に対し、rosiglitazone, pioglitazone の単剤投与や他の糖尿病薬との併用投与に

^A 本情報には、2007/08/14 に [‘Actos’], [‘Duetact’] が記載され、2007/08/22 に [‘Actoplus Met’] が追加された。

より体液貯留を起こす可能性について知らせること。体液貯留は心不全を発症または増悪させることがある。

- ・ 医師は患者に対し、心不全の徴候/症状に注意し、これらを自覚した場合は医師に報告するよう指導すること。心不全の徴候/症状としては、体液貯留による浮腫、息切れ、呼吸困難、異常に急速な体重増加、異常な疲労等がある。

◆臨床試験データ

◇Rosiglitazone

2型糖尿病とNYHA I度またはII度のうっ血性心不全(駆出率45%以下)を併発した患者224人を対象とした[‘Avandia’]の52週二重盲検プラセボ対照比較試験において、心エコー検査による評価を行った。NYHA III度またはIV度の患者は、本試験の対象から除外した。ベースラインと治療実施後の駆出率の変化に群間差は認められなかったが、心不全が悪化するリスクはプラセボ群よりも[‘Avandia’]投与群の方が高かった。心不全増悪の発生率は、プラセボ群が4%であったのに対し、[‘Avandia’]投与群は6%であった。浮腫悪化、呼吸困難の悪化、心不全治療薬用量増加の発生率はそれぞれ、プラセボ群が9%、17%、18%であったのに対し、[‘Avandia’]投与群は25%、26%、33%であった。

2型糖尿病患者を対象とした26週の臨床試験3試験において、[‘Avandia’]4mg/日+インスリン群は216人、[‘Avandia’]8mg/日+インスリン群は322人、インスリン+プラセボ群は338人であった。これら3試験の患者は糖尿病に長期罹患しており、末梢神経障害、網膜症、虚血性心疾患、血管疾患、うっ血性心不全といった疾患が高頻度に既存していた。3試験の結果では、浮腫、心不全、その他の心血管系有害事象の発生率は、インスリン+プラセボ群よりも[‘Avandia’]+インスリン群の方が高かった。心血管系有害事象を示した患者は、平均的に年齢が高く、糖尿病の罹患期間も長かった。これらの心血管系有害事象は、[‘Avandia’]の4mg群と8mg群の両方で認められた。しかし上記の患者群では、[‘Avandia’]+インスリン併用療法において心不全やその他の心血管系有害事象のリスクをもつ患者の特定に利用できるリスク因子を突き止めることはできなかった。固定用量による二重盲検試験では、[‘Avandia’]+インスリン併用療法で心不全を発症した患者10人のうち3人には、既存のうっ血性心不全のエビデンスや心血管系症状は認められていなかった。

◇Pioglitazone

NYHA II度またはIII度の心不全で駆出率が40%未満(ベースラインの平均値は30%)の患者を対象とした24週の比較試験[[‘Actos’]投与群262人、glyburide投与群256人]において、うっ血性心不全のため入院した患者の割合は、glyburide投与群が4.7%であったのに対し、[‘Actos’]投与群は9.9%と報告された。うっ血性心不全は、ベースラインでインスリンを使用していた患者や、年齢が65歳以上の患者で多く認められた。

すでに使用している糖尿病薬に加えて[‘Actos’]を使用した場合の心血管系の転帰を調べる長

期試験において、患者 5,238 人を[‘Actos’]投与群(2,605 人)またはプラセボ群(2,633 人)に無作為に割り付けた。患者の追跡調査期間の平均は 34.5 カ月であった。原因を問わない死亡、非致死的な心筋梗塞、卒中発作、急性冠動脈症候群、心臓血行再建術、下肢切断、下肢血行再建術といった主要複合エンドポイントについて、群間に有意差は認められなかった。重篤な心不全の発症率は、プラセボ群(4.1%, 108 人)よりも[‘Actos’]投与群(5.7%, 149 人)の方が高かった。心不全発症報告後の死亡率は、[‘Actos’]投与群が 1.5%(40 人)、プラセボ群が 1.4%(37 人)であった。ベースラインでインスリンを含む治療法を受けていた患者における重篤な心不全の発症率は、[‘Actos’]投与群が 6.3%(54/864 人)、プラセボ群が 5.2%(47/896 人)であった。ベースラインでスルホニル尿素薬を含む治療法を受けていた患者における重篤な心不全の発症率は、[‘Actos’]投与群が 5.8%(94/1,624 人)、プラセボ群が 4.4%(71/1,626 人)であった。

◆今後の施策

医師は患者の個々の治療法を決める際に、上記のラベリング改訂内容について留意すること。FDA は今後も心不全の市販後報告の監視を続け、本件に関する新たな研究およびその他の重大な有害作用について解析を進めていく。また、新たな情報が得られ次第、更なる規制措置および情報伝達を行う予定である。

参考情報

- * 1 : Rosiglitazone の心筋虚血の可能性については、医薬品安全性情報 Vol.5 No.1 1 (2007/05/31), 同 No.12 (2007/06/14) の米 FDA, 英 MHRA, EU EMEA, カナダ Health Canada を参照のこと。
- * 2 : NYHA 心機能分類については、本号の米 FDA「チアゾリジン系糖尿病薬 (rosiglitazone, pioglitazone) : 心不全関連の市販後副作用報告が続いているため、ラベリングの警告を強化」を参照。

◎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 (2007/06/13 現在) 海外: 発売済

◎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.18 (09/06) R05

【 米 FDA 】

- **咳止め・かぜ薬:小児用 OTC 薬の安全性と有効性を諮問委員会で検討**

Nonprescription cough and cold medicine use in children

FDA MedWatch, Public Health Advisory

通知日:2007/08/15

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold.htm

公衆衛生勧告

FDA は、2007 年 10 月の非処方箋薬諮問委員会 (Nonprescription Drug Advisory Committee) で小児における咳止め・かぜ薬の安全性および有効性を検討すると発表した。小児用咳止め・かぜ薬の安全性が懸念されており、特に 2 歳未満の小児ではベネフィットが潜在的リスクに見合うかどうかという点が疑問視されている。FDA は委員会開催を前に、小児用咳止め・かぜ薬の成分に関する安全性、有効性のデータのレビューを行っている。

これらの医薬品に関連した小児での重篤な有害事象の報告の中には、過量投与によると思われるものもある。OTC の咳止め・かぜ薬は、推奨用量を超えて使用した場合や、投与間隔が短すぎる(投与回数が多すぎる)場合、同じ有効成分を含有する咳止め・かぜ薬を複数併用した場合に、有害となるおそれがある。小児への過量投与を回避するため、OTC 薬の表示ラベルである“Drug Facts(薬の詳細情報)”の枠組み*¹に記載されている使用方法に従わなければならない。

◆保護者が小児に咳止め・かぜ薬を使用する際の留意点

- ・ 2 歳未満の小児には、医療従事者から特に指示があった場合を除いて、咳止め・かぜ薬を使用しないこと。
- ・ 成人用の医薬品を小児に使用しないこと。小児用(例、babies, infants, children, pediatric)と記載された医薬品のみを使用すること。
- ・ 咳止め・かぜ薬の効果の強さはさまざまである。自分の子供に合う医薬品が分からない場合は、医療従事者に尋ねること。
- ・ 他の医薬品(OTC 薬または処方箋薬)を小児が使用している場合、咳止め・かぜ薬の併用については、医療従事者が検討して許可する必要があることを理解すること。
- ・ “Drug Facts”のすべての情報を読み、「有効成分」および「警告」の内容を理解すること。
- ・ “Drug Facts”の「用法・用量」に従うこと。小児に対し、記載の指示よりも頻回あるいは多量に使用してはならない。
- ・ 特に 2 歳以下の小児への医薬品の過剰な使用は、重篤で生命を脅かす副作用を引き起こすおそれがある。
- ・ 液剤の場合、各薬剤に付属の計量器具(推奨用量分を計量できる目盛りが付いているスポイト、カップ、スプーン)を用いること。調理用の計量スプーンは、小児への投薬に適切な計

量器具ではない。

- 液剤に計量器具が付属していない場合は、薬局で購入すること。“Drug Facts”の「用法・用量」に記載された用量(または医療従事者が指示した用量)に当たる目盛りが付いているスポイト、カップ、スプーンを購入すること。
- 用法・用量に関する説明、あるいは計量器具(スポイト、カップ、スプーン)の使用法が理解できない場合、その薬剤を使用しないこと。疑問点や不明点があれば、かかりつけの医療従事者に相談すること。
- 咳止め・かぜ薬は、鼻汁、うっ血、発熱、疼痛、易刺激性などの風邪の症状を緩和するにすぎず、風邪そのものを治すものではない。時間の経過とともに、小児は風邪から回復する。
- 小児の症状が悪化したり、回復しない場合は、薬剤の使用を中止し、ただちに医師の診断を受けること。

参考情報

*1: ‘Drug Facts’はFDAがOTC薬のラベルとして新規に定めた書式であり、すべてのOTC薬について重要な情報が一定の書式で表示される。有効成分(active ingredient)、効能・効果(uses)、警告(warnings)、薬効分類(purpose)、用法・用量(directions)、その他の情報(other information)、添加剤(inactive ingredients)等が一定の枠組み形式で記載される。詳細は下記を参照。

<http://www.fda.gov/cder/consumerinfo/OTClabel.htm>

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R06

【米FDA】

- Entecavir[‘Baraclude’]:抗HIV療法を受けていないHIV/HBV共感染患者での薬剤耐性HIVの出現の可能性を枠組み警告に追加

[‘Baraclude’](entecavir) tablets and oral solution: Important drug warning

FDA MedWatch

通知日:2007/08/16

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Baraclude%20DHCP_aug1607.pdf

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

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Baraclude_PI_jul2407.pdf

医療従事者向け情報

FDAとBristol-Myers Squibb社は、B型肝炎ウイルス(HBV)治療薬である entecavir

['Baraclude']の処方情報の「枠組み警告」、「微生物学」、「警告」、「使用上の注意」、「患者用情報」の改訂を行ったことを通知する。高活性抗レトロウイルス療法 (HAART: highly active antiretroviral therapy)を受けていない HIV/HBV 共感染患者は、薬剤耐性 HIV が出現する可能性があるため、['Baraclude']による治療を推奨しない。処方情報改訂の概要を以下に示す*¹。

◆枠組み警告

(以下の項を追加)

抗 HIV 療法を受けていない HIV/HBV 共感染患者の B 型慢性肝炎に対して['Baraclude']を投与した場合、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬に耐性の HIV が出現する可能性があることが、症例数は限られるものの臨床経験上示唆されている。HAART を併用していない HIV/HBV 共感染患者には['Baraclude']の投与を推奨しない。「警告:HIV 共感染」の項を参照のこと。

◆微生物学

(以下の項を追加)

◇抗 HIV 活性

種々の細胞および条件を用いた抗ウイルス試験では、ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) の実験室株および臨床分離株に対する entecavir の EC₅₀ は 0.026~10 μM を超える濃度であった*²。少ないウイルス量を用いた試験では EC₅₀ は低値を示した。細胞培養試験では、μM レベルの entecavir の存在下で HIV 逆転写酵素の M184I 変異株が選択され、高濃度の entecavir は変異株以外のウイルス増殖を抑制した*³。M184V 変異を有する HIV 株は、entecavir に対する感受性低下を示した。

◆警告

慢性 B 型肝炎の標準的治療法ガイドラインの内容に合わせ、次の情報を追加した。

['Baraclude']による治療を開始する前に、すべての患者が HIV 抗体検査を受ける必要がある。['Baraclude']は HIV 感染治療用としては研究されておらず、この用途での投与は推奨しない。

この他に「警告」、「使用上の注意」および「患者向情報」の項についても、上述の情報に合わせた改訂が行われた。

参考情報

*1:先に、米 FDA、英 MHRA、カナダ Health Canada は、entecavir を投与した HIV/HBV 共感染患者において、薬剤耐性の HIV 逆転写酵素 M184V 変異株が選択されたことについて情報提供を行った [Vol.5No.05 (2007/03/08), Vol.5 No.0 6 (2007/03/22)]。今回これを受け、米 FDA の処方情報改訂が通知された。

*2:EC₅₀ は、ウイルスの増殖を 50%抑制する有効濃度。

*3:HIV-1 が増殖する際に、高い頻度で逆転写酵素の読み間違いが起こり、突然変異が発生する。その際に抗 HIV 薬が存在していても、増殖可能なウイルスが選択的に増殖して、変異株が出現する。M184I は M184V の変異の前に一次的に出現するとの報告がある[*Nucleic Acid Research* 26:3066 (1998)]。

M184V は、逆転写酵素の 184 番のアミノ酸がバリン(V)に変異し、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬 lamivudine, emtricitabine に対して高度の耐性となる。[平成 18 年度厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究班」抗 HIV 治療ガイドライン(2007 年 3 月発行)]

<http://www.haart-support.jp/guideline2007.pdf>

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

国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R07

【 米 FDA 】

● Warfarin[‘Coumadin’]:ファーマコゲノミクス情報追加による添付文書改訂

Warfarin [marketed as [‘Coumadin’]]

FDA MedWatch, labeling

通知日:2007/08/16

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

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/warfarin/default.htm>

◆FDA MedWatch

FDA は、広く使用されている血液抗凝固薬 warfarin[‘Coumadin’]に関して、ファーマコゲノミクス情報を加えた添付文書の改訂を承認した。「薬効薬理」、「使用上の注意」、「用法・用量」の項にファーマコゲノミクス情報が加えられている。この新しい情報は、ヒトの遺伝子が warfarin の作用に影響する可能性を説明している。特に 2 種の遺伝子(CYP2C9 および VKORC1)に変異がある患者は、変異がない患者と比較して、warfarin 投与量の減量が必要となる場合がある。CYP2C9 遺伝子は warfarin の分解(代謝)に関与し、VKORC1 遺伝子は warfarin の抗凝固能の調節を助けている。

Warfarin の「用法・用量」は、各患者の薬剤に対するプロトロンビン時間(PT)/国際標準比(INR)*¹に従って個別に決定すべきである。具体的な推奨投与量は、warfarin の初回量および warfarin の作用に対する遺伝子型の影響に関する情報とともに、添付文書に記載されている。

Warfarin 治療は継続的な INR モニタリングの下で進めるべきである。

◆[‘Coumadin’]添付文書情報より抜粋

◇ファーマコゲノミクス

2,775 人の患者(うち 99%が白人)を含む適格な 9 研究のメタ分析が, warfarin 使用患者における CYP2C9 の遺伝子変異に関連する臨床上的アウトカムを調べるために行なわれた。このメタ分析の 3 つの研究は出血リスクを評価し, 8 つの研究は 1 日あたりに必要な投与量を評価している。この解析では, CYP2C9*2 アリル, CYP2C9*3 アリルのどちらかを有する患者における出血リスクが増加したことを示された。少なくとも CYP2C9*2 アリルの 1 コピーを有している患者は, CYP2C9*1 アリルの同型(homozygous)患者に対して平均で 17%少ない 1 日量を必要とした。また少なくとも CYP2C9*3 アリルの 1 コピーをもつ患者に関しては, CYP2C9*1 アリルの同型患者の投与量よりも平均で 37%少ない 1 日量であった。

一方, 219 人のスウェーデン人患者を対象として CYP2C9 遺伝子型を回顧的に分類した観察研究において, 最初の 3 週間の warfarin 治療の間に INR>3 になるリスクを検討した。最初の 2 週間の治療で抗凝固反応が INR>3 となる相対リスクは, CYP2C9*2 アリルか CYP2C9*3 アリルと分類される患者では CYP2C9*1 アリルの同型患者と比較しておよそ 2 倍であった。

◇代 謝

Warfarin の光学異性体の S-warfarin は, 主に CYP2C9 により 7-hydroxywarfarin に代謝される。CYP2C9*2 および CYP2C9*3 の変異アリルは, *in vitro* で CYP2C9 酵素による S-warfarin の 7-ヒドロキシル化の低下を起こす。白人における変異アリルの頻度は, CYP2C9*2 が約 11%, CYP2C9*3 が約 7%である。CYP2C9 の変異アリルが 1 つ以上ある患者では, S-warfarin のクリアランス低下が認められた(表 1)。

表 1 : Warfarin のクリアランスと白人患者における CYP2C9 の遺伝子型との関連性

CYP2C9 の遺伝子型	N	除脂肪体重あたりの warfarin クリアランス (mL/分/kg) 平均値 (SD) ^a
*1/*1	118	0.065 (0.025) ^b
*1/*2 または *1/*3	59	0.041 (0.021) ^b
*2/*2, *2/*3 または *3/*3	11	0.020 (0.011) ^b
計	188	

a: 標準偏差。b: $p < 0.001$ 。ペアワイズ比較で 3 種すべての遺伝子型間で有意差を示した。

◇初回量

Warfarin [‘Coumadin’] の投与量は, PT/INR によって示される患者の感受性に従って個別に決定しなければならない。初回大量負荷は, 出血やその他の合併症の発症率を上昇させる可能性があり, 血栓形成に対する保護作用が早まる訳ではないため推奨されない。

[‘Coumadin’] による治療は, PT/INR の結果にもとづいて用量調整を行い, 2~5 m g/日の用量

で開始することが推奨される。CYP2C9 と VKORC1 酵素遺伝子に変異がある患者、高齢の患者、衰弱した患者、[‘Coumadin’]に対して予想されるよりもより大きな PT/INR を示す可能性のある患者に対しては、開始用量をさらに減量することを考慮すること。

参考情報

*1: INR (International Normalized Ratio, 国際標準比)

Warfarin に対する感受性は個人差が大きく、血栓形成を十分に抑制し、かつ出血の危険が少ない維持量を決定するために、血液凝固能のモニタリングが必須である。血液凝固能の総合的な検査がプロトロンビン時間(PT)であり、測定試薬の違い等を国際的に標準化したものが INR である。Warfarin 治療では INR が 2~3 に維持されることが多い。

©Warfarin [ワルファリン, クマリン系抗凝固剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R08

【米 FDA】

• Warfarin [‘Coumadin’]: 新しい添付文書について(Q&A)

Questions and answers on new labeling for warfarin [‘Coumadin’]

Questions and Answers

通知日: 2007/08/16

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/warfarin/qa.htm>

【Questions and Answers より一部抜粋】

◆ Warfarin の新しい添付文書情報は患者にどのようなベネフィットを与えるか

新しい添付文書情報は、CYP2C9 や VKORC1 遺伝子に変異のある患者が、変異のない患者と比較して warfarin 投与量の減量が必要な場合があることを説明している。医師がこのような遺伝子変異のある患者に適正用量を処方することに役立つため、患者にベネフィットがあると考えられる。血液凝固の阻害と出血回避には warfarin の適正用量を選択することが重要となるので、遺伝子変異のある患者を同定することにより warfarin をより安全に使うように改善していくことができると考えられる。

◆ 医師はこの情報をどのように実際の医療に用いるか

医師は、患者に対する warfarin の初回量をより良く推定するために、種々の臨床情報や患者の特徴(年齢、体重など)と合わせて CYP2C9 と VKORC1 の遺伝情報を考慮することができる。

Warfarin は連日投与されることが多く、warfarin に対する感受性は主として INR により測定する。Warfarin 投与を受けているすべての患者に対し、INR 測定をして血液凝固能を定期的に検査すべきである。一方、遺伝情報は INR 定期検査の代用にはならない。

Warfarin に対する感受性と出血リスクは、重度の基礎心疾患や、warfarin との相互作用が考えられる薬剤の併用など、多くの要因の影響を受ける場合がある。これらの臨床情報は、医師が warfarin の使用や初回量を決定する時に役立てられる。最近改訂された warfarin 製剤の添付文書には、投薬の際に考慮すべき情報に、CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子変異の情報が追加された。この添付文書で推奨投与量についての変更はない。

◆ **Warfarin を処方する前に、患者に CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子変異の検査を行うことを医療従事者に求めるか**

Warfarin 治療開始前に CYP2C9 と VKORC1 の検査を実施するには医療従事者に求めている。遺伝子検査によって warfarin 治療の開始を遅延させるべきではない。

◆ **臨床研究では添付文書に遺伝情報を追加することを支持するどんなデータが示されたのか**

臨床研究により、CYP2C9*2 および CYP2C9*3 の遺伝子変異のある患者は warfarin 治療において出血リスクが増加することが示されている。これらの研究では、CYP2C9*2 および CYP2C9*3 に遺伝子変異のある患者は、INR を適切にコントロールして出血リスクを減少させるために、一般に warfarin 量の減量を必要とした。

一般的には、VKORC1 の遺伝子変異に関する利用可能な情報は CYP2C9 の場合よりも限られている。注目すべき研究に、白人患者 201 名を対象とした研究があり、VKORC1 の重要性が明らかにされた。すなわち、これらの患者の適正な INR を維持するために要する warfarin 用量が非常にばらつくため調査したところ、VKORC1 の遺伝子変異が、このばらつきの 30%に関与し、また、CYP2C9あるいは VKORC1 のいずれかの変異が 40%関与していると考えられた。他には、年齢や体重などの非遺伝的要因も 10~15%関与していた。

幾つかの人種集団で、CYP2C9 と VKORC1 の遺伝子変異の頻度について推定した研究が報告されている。これらの研究では、CYP2C9 の遺伝子変異の頻度あるいは遺伝子型を推定し、白人およびアフリカ系米国人の約 10~20%は warfarin 量に影響がある遺伝子型と考えられた。VKORC1 の問題となる遺伝子型の頻度は 14~37%であるが、アジア人では 89%に上ると報告されている。

正常な酵素活性を有する通常の CYP2C9 遺伝型は CYP2C9*1 と呼ばれる。CYP2C9*2 と CYP2C9*3 の遺伝子変異を有する患者では CYP2C9*1 を有する患者よりも warfarin 代謝が遅いため、これらの遺伝子変異が重要であることが示されている。白人患者を対象とした研究では、患者の約 11%は CYP2C9*2 を、約 7%は CYP2C9*3 を有していた。数少ない臨床データであるが、非白人患者における CYP2C9 の遺伝子変異の頻度はこれより少ないことが示されている。

CYP2C9 と VKORC1 に遺伝子変異がある患者は、目標とする INR の値を維持するための

warfarin 初回量および維持量がより少ないことが示されている。今後の臨床研究では、CYP2C9とVKORC1の異なる遺伝子変異を有する患者に対する最適なwarfarin初回量を明らかにすることが期待される。これらの研究の多くが、www.clinicaltrials.gov（「warfarin」を検索語に用いる）に情報提供されている。

◆ **患者にCYP2C9やVKORC1の遺伝子変異があった場合に、warfarin投与によって出血する可能性はより高まるか**

臨床のデータで、出血リスクの増加が示されているが、CYP2C9あるいはVKORC1の遺伝子変異を一つ以上有する患者すべてが出血するわけではなく、遺伝子変異がない患者すべてが出血エピソードを回避できるわけでもない。すべての患者に対し、その遺伝的要因、非遺伝的要因に関わらず、INRをコントロールするために慎重なINRモニタリングが不可欠である。

◆ **Warfarinに対する患者の薬物への反応は、CYP2C9やVKORC1の遺伝子変異以外の因子による影響を受けるか**

患者のwarfarinに対する感受性は、年齢、体表面積(体重および身長)、高血圧、重度の心疾患、warfarinとの相互作用がある併用薬、腎臓の状態、出血歴、warfarinの吸収や抗凝固反応を阻害するおそれのある食物など、多くの因子によって影響を受ける場合がある。

◆ **['Coumadin']の添付文書改訂は、個別化医療の方針にどのように適合するのか**

添付文書改訂により、医療従事者が遺伝子検査を利用して各患者に対するwarfarinの適正用量を早期に予測できることに重点を置いている。このような予測により、warfarinの投与法が最適化され、出血リスクが抑えられる可能性がある。

◆ **FDAは他の企業にも遺伝子変異に関する情報を添付文書に含めることを要請してきたか**

これまでに、遺伝子変異の情報が6-mercaptopurine, azathioprine, irinotecan, atomoxetineの添付文書において承認されている。

◆ **このような添付文書改訂は今後さらに増えるか**

新しいファーマコゲノミクスのデータから、遺伝子変異が薬剤のベネフィットやリスク、あるいは薬剤の使用について重要な影響を与えるとのエビデンスが得られており、FDAは添付文書にこれらの新情報が加えられることを期待している。新薬開発の分野では、FDAは製薬企業に対して、臨床試験の中で遺伝子データを集積することにより、開発中の新薬の副作用リスクが高い患者の識別や、ベネフィットが大きいと考えられる患者の予測が可能となっていくことに期待している。

©Warfarin〔ワルファリン、クマリン系抗凝固剤〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R09

【 米 FDA 】

- **Codeine**:授乳中の母親が **ultra-rapid-metabolizer** の場合、乳児の血中モルヒネ濃度増加により生命を脅かす副作用発現の可能性

Use of codeine by some breastfeeding mothers may lead to life-threatening side effects in nursing babies

FDA Public Health Advisory

通知日:2007/08/17

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

公衆衛生勧告

FDA は、codeine を服用している母親が母乳育児をする場合、乳児に非常にまれではあるが重篤な副作用が起こる可能性があるという新たな重要情報を得ている。この副作用の発現には、母親の薬物代謝能の個人差が影響すると考えられる。

Codeine は体内で代謝されてモルヒネに変換され、疼痛治療薬として作用する*¹。Codeine の代謝には、遺伝的素因など多くの要因が影響している。肝薬物代謝酵素に遺伝子変異があると、codeine のモルヒネへの変換が加速され、かつ変換される割合も増加する場合がある。このような変異のある人は **ultra-rapid metabolizer** と呼ばれる。授乳中の母親が **ultra-rapid metabolizer** である場合、codeine 服用後の血中のモルヒネ濃度が正常より高くなる可能性が高い。さらに母乳中のモルヒネ濃度も高くなり、乳児がモルヒネ過量摂取となり、乳児の生命を脅かすあるいは致死的な副作用が起こるおそれがある。多くの場合、母親が **ultra-rapid metabolizer** であるかは不明である。

Codeine は長年、授乳中の母親に安全に使用されてきた。Codeine は、多くの処方箋鎮痛薬の成分であり、OTC 薬の咳止めシロップにも含まれる。

2006年、生後13日の健康な乳児がモルヒネ過量摂取により死亡したという医学雑誌の報告があった。この乳児の母親は、会陰側切開時の疼痛に処方される通常用量以下の codeine を服用していた [Korenら, *Lancet*. 2006 Aug 19;368(9536):704.]*²。臨床検査で、この乳児の血中モルヒネ濃度が高かったことが示され、遺伝子診断により、母親が codeine の **ultra-rapid metabolizer** であることが判明した。

FDA はこの公衆衛生勧告により、医療従事者および授乳中の母親に次の安全性情報を伝える。

- 医師が授乳中の母親に codeine を処方する場合、疼痛や咳嗽の緩和用には最低用量で最短期間の処方とすべきである。医師は授乳中の母親に、母親とその乳児のモルヒネ濃度が高くなった場合の徴候をあらかじめ伝える必要がある。
- Codeine を服用している授乳中の母親は、非常に強い眠気があり、乳児の世話に問題が生じている場合は医師に連絡すること。
- 母乳育児中の乳児は通常、2～3時間毎に授乳が必要であり、1回の睡眠は4時間を超えない。

い。乳児に(通常よりも)強い眠気, 哺乳困難, 呼吸困難あるいは弛緩の徴候が認められた場合, 直ちにかかりつけの医師に相談すること。直ちに医師に連絡が取れない場合, 乳児を救急外来に連れて行くか救急車を要請する(あるいは地域の救急サービスに電話すること)。

- ・ 授乳中の母親は, codeine の服用に関して質問があれば, 医師に相談すること。

Ultra-rapid metabolizer は, 100 人あたり 1 人未満~28 人と推定されている*³。Ultra-rapid metabolizer が codeine を服用した場合の有害事象の頻度は不明である。

自分が ultra-rapid metabolizer であることを認識していない可能性は誰にでもある。唯一の確認方法は遺伝子検査であり, ultra-rapid metabolizer の判定には FDA が認可した検査法があるが, codeine 代謝にこの検査法を用いる際の情報は限られている。現時点では, 母親が疼痛治療に codeine を服用した場合, 母乳に過剰のモルヒネが含まれる可能性について, 検査結果のみで正確に予測することはできないと考えられる。検査は医師の診断による判断の代わりにはならない。

Ultra-rapid metabolizer の問題は, 鎮痛薬では codeine のみで報告されているが, 他の麻薬性薬剤にも影響を及ぼす可能性がある。すべての麻薬性薬剤は, 母乳中の薬剤濃度が非常に高い場合, 乳児に同様の重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

FDA は codeine を含有する処方箋医薬品の製造業者に対し, codeine 代謝の個人差と授乳における懸念に関する情報を薬剤表示に追加するように求めている。Codeine は出産後の疼痛管理に一般に使用されているが, 乳児の重篤な副作用の報告はきわめてまれである。Codeine を処方する医師は, codeine の ultra-rapid metabolizer である母親の授乳に関するリスク増加の可能性を認識する必要がある。

参考情報

- *1: Codeine はそのままではオピオイド受容体に結合できず, 投与された codeine の 10%が肝薬物代謝酵素 CYP2D6 により O-脱メチル化を受けてモルヒネに代謝変換され, 鎮痛作用を示す [N Engl J Med. 351:2827; 2004]。
- *2: 満期産の健康な新生児であったが, 生後 7 日目より授乳困難と弛緩があり, 12 日目には肌が灰色となり 13 日目に死亡した。母親は codeine 30 mg, paracetamol (acetaminophen) 500 mg を 12 時間ごとに 2 錠, 2 日目以降は傾眠と便秘のためその半量を 2 週間服用した。新生児の血中モルヒネ濃度は 70 ng/mL であった(通常 codeine を服用中の母親が授乳中の乳児の血中モルヒネ濃度は 0~2.2 ng/mL である。)母親の母乳中のモルヒネ濃度は 87 ng/mL であった (codeine 60 mg を 6 時間ごとに服用する母親の通常血中濃度は 1.9~20.5 ng/mL である)。この母親は遺伝子解析の結果, CYP2D6 に変異のある ultra-rapid metabolizer であったことが判明した。
- *3: CYP2D6 ultra-rapid metabolizer はフィンランド, デンマークで 1%, ギリシア, ポルトガルで 10%,

エチオピアで 29%との報告がある〔*Lancet* 368:704; 2006〕。

◇関連する医薬品安全性情報

- ・【WHO】Codeine: 授乳中の母親に最低用量の服用を推奨(スウェーデン) Vol.5 No.1 3 (2007/06/28)

◎Codeine〔コデイン, 麻薬性鎮咳剤, 鎮痛剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R10

【カナダ Health Canada】

- Pergolide[‘Permax’]:カナダでの販売を 2007 年 8 月 30 日に中止
Cease sale of [‘Permax’] (pergolide mesylate) in Canada as of August 30, 2007
For Health Professionals, For the Public

通知日: 2007/08/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/permax_3_hpc-cps_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/permax_3_pc-cp_e.pdf

医療従事者向け

Health Canada との協力のもと Eli Lilly Canada 社は, pergolide mesylate[‘Permax’]の販売を 2007 年 8 月 30 日より中止することを通知する。

New England Journal of Medicine (NEJM) の 2007 年 1 月 4 日号に発表された 2 つの研究論文で, 以前報告があった pergolide 投与患者における心弁膜症の症例に一致するエビデンスがさらに得られたとの新たな市販後安全性情報が報告された^{1,2)}。これを受けて Health Canada は, [‘Permax’]の製品モノグラフに記載されている現在の推奨条件下では, 同薬の継続使用が安全であることを支持するエビデンスが不十分であると考えている。特に, 1 つ目の症例対照疫学研究¹⁾では, 非麦角系ドパミン作動薬に比べ, セロトニン 5-HT_{2B} 受容体作動性を併せ持つ麦角系ドパミン作動薬(pergolide を含む)に曝露された患者の方が心弁膜症のリスクが著しく高いことがわかった*¹。また, pergolide の曝露期間が 6 カ月以上の場合にはリスクが高かった。Pergolide の用量が 3 mg/日以上の場合には特にリスクが上昇し, 3 mg/日未満の場合にはリスク上昇が認められるものの顕著というほどではなかった。心エコーを用いた 2 つ目の研究²⁾では, pergolide 投与患者において心弁膜異常(無症候性の場合もあり)が頻繁に認められた。この研究における pergolide の平均用量は 2.8 mg/日であり, 投与の累積に応じて心弁膜症のリスクが増加していた。

- ・ [‘Permax’]の製造業者は、2007年8月30日より販売を中止する。
- ・ [‘Permax’]投与患者は、医学的に妥当な最短時期にパーキンソン病の代替療法に移行すること。
- ・ 新たな患者に対し、[‘Permax’]の投与を開始しないこと。
- ・ [‘Permax’]の投与を中止する場合は、製品モノグラフの指示に従って数週間かけて減薬していくよう勧告する。これは、急激な投与中止に関連する基礎疾患の症状再発や重大な有害事象(悪性症候群様症状*², 幻覚, 錯乱など)の発現を避けるためである。
- ・ 代替療法への移行計画は、患者の状態に応じて個別に立案すること。
- ・ 患者が代替療法に移行する間、調剤薬局は[‘Permax’]の在庫分の提供を続けてもよい。
- ・ [‘Permax’]の販売中止の発効後に、代替療法が良好な反応を示さなかった患者は、Health Canada の Special Access Programme (特別入手プログラム)を通じて[‘Permax’]を入手できる。

◆背景情報

[‘Permax’]は、特発性パーキンソン病の徴候/症状の治療に使われるドパミン作動薬である。[‘Permax’]は、levodopa を併用しない初期治療薬、および levodopa (通常、脱炭酸酵素阻害薬と併用)の補助薬として適応がある。

[‘Permax’]が 1991 年にカナダで販売開始されて以降、まれな有害事象として後腹膜、胸膜および心膜の線維症が報告されている。また 2002 年以降、[‘Permax’]投与に関連する心弁膜症の発症も報告されている。[‘Permax’]の製品モノグラフは、これらの市販後情報を反映して数年にわたって改訂がなされてきた。これらの安全性に関する知見は、2003 年 4 月および 2004 年 10 月に国内の医療従事者に向けて通知されている*³。

これらに加え前記の *NEJM* 誌の研究から得られた新たな市販後情報を検討した結果、Health Canada は、[‘Permax’]の製品モノグラフに記載されている現在の推奨条件下では、同薬の継続使用が安全であることを支持するエビデンスが不十分であると考えている。したがって、Health Canada との協力のもと Eli Lilly Canada 社は、[‘Permax’]の出荷および販売を 2007 年 8 月 30 日より中止する予定である。

◆[‘Permax’]投与患者の投与中止および代替療法移行に関する勧告

担当医師は[‘Permax’]投与患者に対し、同薬が 2007 年 8 月 30 日より販売中止となることを通知し、医学的に妥当な最短時期にパーキンソン病の代替療法に移行すべきであると勧告すること。また、適切な治療計画を立てるとともに、[‘Permax’]の適切な供給を確保して安全に投与中止できるように配慮すること。

[‘Permax’]の投与を中止する場合は、製品モノグラフの指示に従って数週間かけて減薬していくよう勧告する。これは、基礎疾患の症状再発や悪性症候群様症状、幻覚、錯乱等の重大な有害事象の発生を避けるためである。

パーキンソン病薬物療法について別の治療法に移行する治療ガイドラインはないが、臨床現場で広く採用されている方法、および治療法移行の際に考慮すべき重要な要因をレビューした文献から情報を得ることができる。他のドパミン作動薬への移行方法には、**cross-tapering** 法(現在の薬剤を漸減しながら、新しい薬剤を漸増していく)、**overnight switching** (現在の薬を中止し、翌日から新しい薬剤に変更する)法が含まれる。**Overnight switching** 法を採用する場合は、等価用量のドパミン作動薬を用いること³⁻⁷⁾。

代替療法への移行計画の選択およびその実施は、患者の状態に応じて個別に行うこと。処方医は、代替療法の選択および移行にあたって、潜在的に重大な有害事象が起こらないか特に注意を払うこと。

◆販売中止後の[‘Permax’]の入手法

[‘Permax’]の製造業者による販売は2007年8月30日より中止されるが、患者が代替療法に移行する間、調剤薬局は在庫分の提供を続けてもよい。Eli Lilly Canada 社および Health Canada は、患者が代替療法に適切に移行できるように十分な在庫を調剤薬局が保有していると予測している。調剤薬局に十分な在庫がなく、患者が代替療法に安全に移行できない場合、処方医は Health Canada の Special Access Programme (特別入手プログラム)に連絡し、患者が一時的に [‘Permax’]を入手できるよう要求すること。

ほとんどの場合、パーキンソン病の代替療法薬は入手可能である。Special Access Programmeを通じた[‘Permax’]の入手は、運動障害の治療経験が豊富な神経科医が心弁膜症のリスク増加を考慮に入れた上で同薬の使用を支持した患者や、代替療法が良好な反応を示さなかった患者のための選択肢となる。

文 献

- 1) Schade R, Andersohn F, Suissa S, et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29-38.
- 2) Zanettini R, Antonini A, Gatto G, et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007;356:39-46.
- 3) Hanna PA, Ratkos L, Ondo WG, Jankovic J. Switching from pergolide to pramipexole in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108:63-70.
- 4) Goetz CG, Blasucci L, Stebbins G T. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease: Is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1999;52:1227-1229.
- 5) Canesi M, Antonini A, Mariani CB, et al. An overnight switch to ropinirole therapy in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1999;106:925-929.
- 6) Grosset K, Needleman F, Macphie G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord* 2004;19(11):1370-1374.

- 7) Thobois S. Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: A review of the literature. *Clin Therapeut* 2006;28(1):1-12.

参考情報

*1: 心弁膜症は、ドパミン作動性パーキンソン病治療薬のうち、セロトニン 5-HT_{2B} 受容体作動性の作用を併せ持つ薬剤でみられており、心弁膜に厚い粘液性の線維性被膜が形成され、弁の可動域障害が生じる。これは、弁膜の細胞がセロトニン 5-HT_{2B} 受容体を介した刺激により異常増殖を起こすためと考えられており、同様の心弁膜症は他のセロトニン受容体作動薬(片頭痛治療薬として用いられる麦角アルカロイドの ergotamine, methysergide や食欲抑制薬の fenfluramine, phentermine)でも起こることが知られている。

米 FDA は、2007 年 3 月 29 日に pergolide を心弁膜症との関連のために回収した[医薬品安全性情報 Vol.5 No.08 (2007/04/19)]。 *N Engl J Med* 誌の研究報告については、同号の米 FDA の項の参考情報で紹介したため、参照されたい。

*2: 悪性症候群。高熱、筋硬直、意識障害などの多彩な自律神経症状を呈し、適切な治療が行われない場合、死亡に至ることがある。抗精神病薬服用中やパーキンソン病治療薬の急激な減量、中止でみられることが知られている。

*3: 医薬品安全性情報 Vol.1. No.6 (2003/05/15), Vol.2 No.21 (2004/11/11)

©Pergolide[ペルゴリド, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療剤] 国内: 発売済
海外: 発売済(米国: 回収, 2007/03/29, カナダ: 回収, 2007/08/30)

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R11

【カナダ Health Canada】

- Rituximab [‘Rituxan’]: 全身性エリテマトーデス、血管炎の適応外使用で進行性多巣性白質脳症について注意喚起

Reports of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) following [‘Rituxan’] use in systemic lupus erythematosus and vasculitis (off-label use)

For Health Professionals, For the Public

通知日: 2007/08/08

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/rituxan_4_hpc-cps_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2007/rituxan_4_pc-cp_e.html

(Web 掲載日: 2007/08/13)

医療従事者向けドクターレター

Hoffmann-La Roche 社は、Health Canada との協議を受け、rituximab [‘Rituxan’] の使用に関する新規で重要な安全性情報について通知する。

[‘Rituxan’] 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、B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (NHL) および関節リウマチの治療に適応がある。[‘Rituxan’] の投与患者は、全世界で 100 万人以上と推定される。

最近の市販後報告および臨床安全性報告のレビューを行った結果、以下の事項が明らかになった。

- ・ 全身性エリテマトーデス (SLE) や血管炎を含むある種の自己免疫疾患の治療のため、[‘Rituxan’] を適応外使用した結果、進行性多巣性白質脳症 (PML) を発症して死亡した症例が報告されている。上記の自己免疫疾患患者は、過去に免疫抑制療法を受けたか、[‘Rituxan’] 投与と同時に免疫抑制療法を受けており、[‘Rituxan’] の最終投与後 1 年以内に PML と診断された。なお、自己免疫疾患の患者では、[‘Rituxan’] による治療を受けていない場合でも PML 発症報告がある。
- ・ 関節リウマチ患者における PML 発症報告はない。
- ・ 自己免疫疾患患者を治療している医師は、神経症状が報告された患者の鑑別診断の際に PML を発症していないか検討すること。また、PML が臨床的に示唆される場合は、神経科専門医に診察してもらうことを検討すること。
- ・ 関節リウマチを除く自己免疫疾患の治療に対する [‘Rituxan’] の有効性および安全性については、まだ確立されていない。

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性疾患であり、死亡または重篤な障害に至ることが多い。PML は、免疫不全状態でポリオマウイルスの JC ウイルスが活性

化することにより起こる。JC ウイルスは健常成人の 8 割に潜伏感染しているが、JC ウイルスが活性化の詳細な機構は解明されていない。

PML の発症は、HIV 陽性患者、免疫機能が低下した癌患者、臓器移植を受けた患者、全身性エリテマトーデス(SLE)を含む自己免疫疾患の患者で報告されている。JC ウイルス活性化や PML 発症には T 細胞の機能異常が関与するとの文献報告がある。化学療法のみまたは[‘Rituxan’]投与を受けた非ホジキンリンパ腫の患者では、PML 発症は極めてまれ(1/10,000 未満)ではあるが、報告されている。発症例の大半は[‘Rituxan’]を他の化学療法と併用した場合や、造血幹細胞移植時のものである。

[‘Rituxan’]投与を行った SLE 患者で、PML を発症して死亡した症例が 2 件報告されている。どちらの患者も SLE を長期罹患し、[‘Rituxan’]投与開始前に免疫抑制剤投与を複数回受けており、[‘Rituxan’]の最終投与後 1 年以内に PML と診断された。また、[‘Rituxan’]の投与を行った抗好中球細胞質抗体(ANCA)陰性血管炎/クリオグロブリン血症(C 型肝炎陰性)の患者 1 名でも、PML 発症の報告があった。この患者は[‘Rituxan’]投与開始前に免疫抑制療法を受けており、その後も[‘Rituxan’]と併用して免疫抑制療法を継続した。[‘Rituxan’]の投与開始後 1 年以内に PML と診断され、現在治療中である。

[‘Rituxan’]を併用せずに免疫抑制剤投与を行った SLE 患者および血管炎患者でも、PML 発症が報告されている。[‘Rituxan’]と PML の因果関係はまだ確立していない。SLE または血管炎の患者における PML の発症率は不明である。カナダ国内で[‘Rituxan’]投与を受けている自己免疫疾患患者における PML 発症は報告されていない。Hoffmann-La Roche 社は本件の追跡を継続しており、新たな情報が得られれば直ちに通知する。

自己免疫疾患や悪性リンパ腫の患者を治療している医師は、患者に神経学的徴候が新たに現れた場合、PML を発症していないか検討すること。臨床上必要であれば、患者に対し神経科専門医の紹介、脳 MRI や腰椎穿刺の実施を検討する。現在、一般に認められている PML のスクリーニング法はない。

患者が PML を発症した場合、[‘Rituxan’]の投与を中止すること。また、[‘Rituxan’]と併用する免疫抑制剤についても減薬または中止とし、他の適切な治療法について検討すること。PML の確実な予防法や、PML が発症した場合の適切な治療法は今のところ知られていない。

[‘Rituxan’]のカナダ製品モノグラフ(CPM:Canadian Product Monograph)を改訂し、PML に関する情報を追加した。

◆一般向け情報より

患者が気づくべき PML の徴候/症状の例としては、以下のものがある。

- ・ 記憶喪失
- ・ 思考困難, 錯乱
- ・ 視力喪失
- ・ 歩行または会話困難

- ・ 発作
- ・ 身体平衡または運動協調の喪失

参考情報

※ 本件に関しては、先に米 FDA, 英 MHRA も情報提供を行っているので併せて参照されたい
〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.1 (2007/01/12), Vol.5 No.10 (2007/05/17)〕。

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

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R12

【カナダ Health Canada】

● Lumiracoxib: 最新安全性情報－重篤な肝有害事象について検討中

New safety information regarding [‘Prexige’] (lumiracoxib) (information update, for immediate release)

For the public

通知日: 2007/08/16

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_102_e.html

現在, Health Canada は COX-2 選択的阻害薬の lumiracoxib [‘Prexige’] の服用患者における重篤な肝有害事象に関して最新の安全性情報の検討を行っている。[‘Prexige’] は成人の変形性関節症 (骨関節炎) の治療に使用される薬剤である。

最近, 豪 TGA は, オーストラリアで [‘Prexige’] に関連した重篤な肝有害事象が 8 件 (死亡 2 件, 肝移植 2 件を含む) 報告されたため, [‘Prexige’] の販売承認を取り消した。これらの有害事象は主として 1 日量 200 mg および 400 mg の服用により発現した。

カナダでは, [‘Prexige’] は 2006 年 11 月に成人の変形性膝関節症の徴候と症状の急性および慢性の治療に対し, また 2007 年 7 月に成人の変形性関節症全般を適応として販売承認された。最新の添付文書では, この薬剤は重篤な肝機能障害または活動性肝疾患の患者に使用すべきではないと記載されている。

[‘Prexige’] の推奨最大 1 日量は, カナダで 100 mg, オーストラリアでは 100~400 mg である。COX-2 阻害薬全般の安全性に対する懸念から, カナダでは [‘Prexige’] の安全性に関する包括的市販後モニタリングプログラムが実施されている。

入手可能なデータの検討終了後, Health Canada は何らかの勧告も含めた最新情報をカナダ国

民およびカナダの医療従事者に公表する予定である。

['Prexige']の使用は可能な限りの最短期間、最小有効量にとどめるべきである。患者は、['Prexige']の服薬に関して変更を行う場合、および質問や懸念がある場合には、医師に相談すべきである。

参考情報

※本号の英 MHRA, 豪 TGA, NZ MEDSAFE の項に関連記事がある。

◎Lumiracoxib [ルミラコキシブ, COX-2 阻害剤] 国内: Phase II 中断 (2006/08/10 現在)

海外: 発売済 (豪: 回収 2007/08/10)

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R13

【 豪 TGA 】

• Lumiracoxib: 重篤な肝障害により緊急回収

Urgent advice regarding management of patients taking lumiracoxib ['Prexige']

Advice for health professionals (2007/08/13), Media Statement (2007/08/11), Recall Notice (2007/08/10)

通知日: 2007/08/13

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/prexige.htm>

<http://www.tga.health.gov.au/media/2007/070811-lumiracoxib.htm>

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

- すべての患者は lumiracoxib の服用を直ちに中止すること。
- すべての患者は肝細胞障害について臨床的または生化学的エビデンスによる評価を医師から受けること。

Lumiracoxib は 2004 年 7 月にオーストラリアで初めて承認され、2006 年中旬に PBS [Pharmaceutical Benefits Scheme, (豪)薬剤給付制度]に掲載されて以降、広く使用されるようになった。100 mg 錠, 200 mg 錠, 400 mg 錠が販売され、オーストラリア国内で約 60,000 名が lumiracoxib を服用している。

承認適応は以下の通りである。

- 変形性関節症 (骨関節炎) の症状の軽減
- 術後痛, 歯科処置などによる急性疼痛の軽減

- ・ 原発性月経困難症による疼痛の軽減

◆安全性情報

2007年8月10日までに、TGAはlumiracoxibの服用に関連した重篤な肝障害の副作用報告8件を受けた。うち2件は死亡に至り、2件は肝移植を必要とした。これらの報告はすべて2007年3月以降に受けたもので、うち6件は最近6週間での報告である。TGAは、緊急にこれらの報告を検討した結果、これ以上のlumiracoxibによる肝障害を回避するために、承認を取り消した(deregister)。

Lumiracoxibによる肝細胞障害の副作用の自然歴に関するデータは少ないが、臨床試験データでは、lumiracoxib服用中に肝機能検査値が上昇した場合、服用中止により回復する可能性が高いことが示唆されている。しかし、8件のオーストラリアの重篤報告例の中には、肝障害が重症であったために服用を中止しても改善がみられない場合があった。

したがって、すべての患者はlumiracoxibの服用を直ちに中止し、肝細胞障害について臨床的または生化学的エビデンスによる評価を医師から受けることを勧告する。医療従事者は、lumiracoxibを処方されていた患者に至急連絡を取り、肝機能の臨床評価および必要であれば生化学検査を行うこと。肝機能異常が認められる患者は肝臓専門医に紹介し、診断および必要であればさらに詳しく検査を行うこと。

所持している[‘Prexige’]の医薬品サンプルはすべてNovartis社の販売員に返却すること。配布してはならない。

参考情報

※本号の英MHRA, Health Canada, NZ MEDSAFEの項に関連記事がある。

©Lumiracoxib[ルミラコキシブ, COX-2阻害剤]国内:PhaseII中断(2006/08/10現在) 海外:発売済(豪:回収2007/08/10)

Vol.5 (2007) No.18 (09/06) R14

【NZ MEDSAFE】

- Lumiracoxib: 200 mg 錠および 400 mg 錠の承認を取り消し

['Prexige'] 200 mg and 400 mg tablets to be withdrawn in New Zealand

Media Releases

通知日: 2007/08/21

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2007/Prexige.asp>

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/PrexigeHPLetter21Aug07.pdf>

ニュージーランドの MEDSAFE (Medicines and Medical Devices Safety Authority) は、COX-2 選択的阻害薬である lumiracoxib ['Prexige'] の 200 mg 錠および 400 mg 錠の承認を取り消した。

MEDSAFE はこの決定に先立ち、['Prexige'] を 200 mg/日 以上服用した患者における重度の肝障害の報告に関するニュージーランド国内外の安全性データを検討した。また、MEDSAFE は承認取り消しの決定に際して、['Prexige'] の総合的なリスクとベネフィットに関してオーストラリア、シンガポールおよび英国の規制当局と協議した。

MEDSAFE は、['Prexige'] 100 mg 錠については販売を継続するが、1) ['Prexige'] の最大用量を 100 mg/日とし、2) 承認適応を変形性関節症(骨関節炎)の治療に限定し、3) 処方情報および患者向け情報に、['Prexige'] の投与開始前および投与開始後は毎月、血液検査により肝機能を評価すべきであるという警告を追加した。MEDSAFE と MARC (Medicines Adverse Reactions Committee, 医薬品副作用委員会) は、100 mg 錠の安全性について慎重なモニタリングを引き続き行い、今後新たに得られるデータにもとづき 100 mg 錠の販売に関して再検討する予定である。

◆Questions and Answers より抜粋

◇['Prexige'] の概要

['Prexige'] は処方箋薬である。オーストラリアおよびニュージーランドでは、急性疼痛の短期治療の適応では最大で 400 mg/日、変形性関節症の適応では 100 mg/日で承認されていた。今回、200 mg 錠および 400 mg 錠の承認が取り消され、変形性関節症以外の適応は取り消された。

◇問題となった点は何か

豪 TGA は、['Prexige'] を 200 mg/日 以上服用した患者で重篤な肝障害の報告が増加していることを受け、['Prexige'] の承認を取り消した。オーストラリアで報告された 8 例の重篤な肝障害では、2 例は死亡し、2 例は肝移植を必要とした。

◇ニュージーランド国内での副作用報告

ニュージーランドの副作用モニタリングセンター (Centre for Adverse Reactions Monitoring, CARM) では、['Prexige'] の承認から 2 年間で本剤の副作用の症例報告を計 15 件受けている。

しかし、この中には肝障害 (liver damage) の報告は含まれていない。

◇200 mg 錠, 400 mg 錠の承認取り消し, 100 mg 錠の販売継続について

MARC は, WHO, 豪 TGA, Novartis 社から提供されたデータを検討し, オーストラリア, シンガポールおよび英国の規制当局とも協議した結果, 200 mg 錠および 400 mg 錠には肝障害との明らかな関連が認められるが, 100 mg 錠については他の抗炎症薬とのリスクの差を示唆するエビデンスは明らかでない判断した。100 mg 錠については, [‘Prexige’] 以外の治療が有効でない変形性関節症患者に対して臨床的な必要性があると考えられる。このため, 現時点で MEDSAFE と MARC は, [‘Prexige’] の 100 mg 錠は変形性関節症の治療用として入手可能のままとするが, 新たな警告を医療従事者向け処方情報および患者向け情報に追加することした。なお, [‘Prexige’] の使用に伴う肝機能の生化学検査によるモニタリング等の詳細については, Novartis 社からの医療従事者にドクターレターの配布が行われる。

◇影響を受ける患者数

ニュージーランドでは過去 3 カ月に, 100 mg/日 (用量) の包装を 500~600 人/月が購入し, 400 mg 錠を 10 錠含む包装を 1,000~1,100 人/月が購入している。

◇患者への勧告

変形性関節症のため [‘Prexige’] を服用している患者は, 医師に連絡を取り, 肝機能の血液検査を受けること。急性疼痛のため [‘Prexige’] を服用している患者は, 医師に連絡を取り, 代替薬を検討すること。

◇諸外国での対応

英国, 欧州, カナダでは [‘Prexige’] の販売を継続しており安全性データを検討中である。

参考情報

※本号の英 MHRA, Health Canada, 豪 TGA の項に関連記事がある。

◎Lumiracoxib [ルミラコキシブ, COX-2 阻害剤] 国内: Phase II 中断 (2006/08/10 現在) 海外: 発売済 (豪: 100mg, 200mg, 400mg 錠を回収 2007/08/10, NZ: 400 mg 錠を回収 2007/08/21*)

*: NZ で承認された lumiracoxib は 100mg, 200mg, 400mg 錠であったが, 200mg は販売されなかった。

以上

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 芦澤 一英