

医薬品安全性情報 Vol.5 No.21 (2007/10/18)

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

- Drug Safety Update Vol.1, No.2, 2007〔英 MHRA〕
 - ホルモン補充療法:最新勧告2
 - 注射用混合ビタミン B 製剤[‘Pabrinex’]:重篤なアレルギー反応に関するレビュー6
- Gadolinium 含有 MRI 用造影剤:腎性全身性線維症 (NSF) の枠組み警告〔米 FDA〕7
- ビスホスホネート系製剤:重篤な心房細動のリスクに関する早期伝達〔米 FDA〕10
- FDA が OTC 日焼け止め製品の新しい規則を提案〔米 FDA〕12
- Lumiracoxib[‘Prexige’]:販売承認を取り消し市場から回収〔カナダ Health Canada〕13
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.5〔豪 TGA〕
 - Thiazolidinediones:骨密度減少14
- 新たに設立された小児用医薬品委員会が初会合を開催〔EU EMEA〕16
- 小児用医薬品に関する欧州のイニシアチブ:小児用医薬品規制の歴史〔EU EMEA〕17
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2007〔WHO〕
 - Tegaserod(消化管運動機能改善薬):販売中止(中国, スイス)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(2007/10/10 現在)

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R01

【 英 MHRA 】

● ホルモン補充療法:最新勧告

Hormone-replacement therapy: updated advice

Drug Safety Update Vol.1, No.2, 2007

通知日:2007/09/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=1100

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032233&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

ホルモン補充療法 (hormone-replacement therapy: HRT) に関する情報が 2004 年 10 月に *Current Problems in Pharmacovigilance* に公表^{*1}されて以来, 処方勧告に影響を及ぼす重要なエビデンスが新たに得られている。最新の情報を下記にまとめる。

◆閉経期症状

HRT は血管運動症状^{*2}の緩和に有効である。多くの場合, 2~3 年の治療で十分であるが, より長期を要する場合もある。治療期間は患者毎に判断し, 治療中止について定期的に検討すること。HRT を中止する場合, 短期間の症状の再発がみられる場合がある。すべての患者に対し, 最低有効用量で最短期間の処方を行うこと。

◆冠動脈疾患

無作為化比較試験で, 閉経から 10 年以上経過した後に併用療法 (estrogen + progestogen) を開始した女性に冠動脈疾患のリスク増加が示されている¹⁾。閉経後間もない比較的若年の女性に関する無作為化比較試験は非常に少ないが, これらの女性の相対リスクは, より高齢の女性と比較して低いことが示唆されている。大半の若年女性ではベースラインの冠動脈疾患リスクが低いことから, 若年女性における冠動脈疾患の絶対リスクは高くはないと考えられる。現在までに, estrogen 単独 HRT による冠動脈疾患のリスク増加は確認されていない。しかし, 重要な点として, estrogen 単独 HRT あるいは併用 HRT による心血管系へのベネフィットを示す無作為化比較試験のデータは得られていない。医療従事者は HRT 処方前に, 年齢および閉経後期間にかかわらず患者の冠動脈疾患のリスクを慎重に評価すること。

◆卒中発作

無作為化比較試験で, estrogen 単独あるいは併用 HRT は, プラセボと比較して卒中発作 (大半は虚血性) のリスクが増加することが示されている²⁾。相対的なリスク増加の割合はどの年齢でも同様であったが, ベースラインの卒中発作のリスクは加齢に伴い増加するため, 高齢女性では絶対リ

スクが大きい。データは限られるが、観察研究により、卒中発作のリスクが **estrogen** の用量に依存する可能性が示唆されている³⁾。

◆静脈血栓塞栓症

無作為化比較試験および観察研究で、経口 **HRT** は静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症)のリスク増加に関連していた。静脈血栓塞栓症は、**HRT** 開始後 1 年以内に発現する可能性が高く、**estrogen** 単独 **HRT** よりも併用 **HRT** でリスクが高いことが示唆されている。

経口以外の投与経路に関連するリスクは明らかにされていない。経皮剤ではリスクが低い可能性がある。

◆子宮内膜癌

子宮のある女性では、**estrogen** 単独 **HRT** により子宮内膜増殖症および子宮内膜癌のリスクが用量および治療期間に依存して大幅に増加した。このリスクは、28 日周期のうち少なくとも 10 日間、**progestogen** を周期的に併用することにより大幅に減少する。また、**progestogen** を連日併用する場合には、リスクは消失する⁴⁾。

◆乳癌

数年間以上 **HRT** を継続した場合、乳癌のリスクが増加する。

- ・ 併用 **HRT** で、最も高いリスクが認められている。
- ・ **Estrogen** 単独 **HRT** では、併用 **HRT** と比較してリスクが低い。**Estrogen** 単独 **HRT** によるリスク増加が示されなかった研究もある⁵⁾。
- ・ リスクは、治療期間が長くなるとともに増加し、治療中止後数年でベースライン値に戻る。

HRT、特に併用療法はマンモグラフィにおける乳腺密度を高め、放射線による乳癌検出に悪影響を及ぼす場合がある。**Women's Health Initiative (WHI) 試験**⁵⁾ では、**estrogen** 単独 **HRT** および併用 **HRT** において、再検査が必要となるマンモグラフィの異常所見が増加した。

◆卵巣癌

長期の **estrogen** 単独あるいは併用 **HRT** により、卵巣癌のリスクがわずかに増加する可能性があること、また、このリスクは治療中止から数年でベースライン値に戻ることが、観察研究で示唆されている^{6,7)}。

◆骨粗鬆症

HRT は骨粗鬆症予防に有効であるが、骨に対する効果は治療中止後ほどなく消失する。**HRT** の長期実施に関連するリスクがあるため、骨粗鬆症予防のための **HRT** は、骨粗鬆症予防を適応とする他の治療薬が使用できない患者のみに実施すること。

表 1:HRT のリスクとベネフィット

年齢 (歳)	HRT 治療 期間(年)	欧州の女性 1,000 名あた りの背景発 現率*		Estrogen 単独 HRT		Estrogen+progestogen 併用 HRT	
				HRT 実施患 者 1,000 名あ たりの追加の 症例数†	リスク比 (95% CI)‡	HRT 実施患 者 1,000 名あ たりの追加の 症例数†	リスク比 (95% CI)‡
癌のリスク							
乳癌 §							
50~59	5	10	2(1~ 4)	1.2(1.1~1.4)	6(5~ 7)	1.6(1.5~1.7)	
60~69	5	15	3(2~ 6)		9(8~11)		
50~59	10	20	6(4~10)	1.3(1.2~1.5)	24(20~28)	2.2(2.0~2.4)	
60~69	10	30	9(6~15)		36(30~42)		
子宮内膜癌							
50~59	5	2	4(3~ 5)	3.0(2.5~3.6)	NS	1.0(0.8~1.2)	
60~69	5	3	6(5~ 8)		NS		
50~59	10	4	32(21~48)	9.0(6.3~12.9)	NS	1.1(0.9~1.2)	
60~69	10	6	48(32~71)		NS		
卵巣癌							
50~59	5	2	<1	1.1(1.0~1.3)	<1	1.1(1.0~1.3)	
60~69	5	3	<1		<1		
50~59	10	4	1(1~ 2)	1.3(1.1~1.5)	1(1~ 2)	1.3(1.1~1.5)	
60~69	10	6	2(1~ 3)		2(1~ 3)		
心血管系のリスク							
静脈血栓塞栓症							
50~59	5	5	2(0~ 4)	1.3(1.0~1.7)	7(5~10)	2.3(1.8~3.0)	
60~69	5	8	2(0~ 6)		10(7~16)		
卒中発作							
50~59	5	4	1(1~ 2)	1.3(1.1~1.4)	1(1~ 2)	1.3(1.1~1.4)	
60~69	5	9	3(1~ 4)		3(1~ 4)		
冠動脈疾患 Estrogen¶ E+P¶							
50~59	5	14 9	NS	0.6(0.4~1.1)	NS	1.3(0.8~2.1)	
60~69	5	31 18	NS	0.9(0.7~1.2)	NS	1.0(0.7~1.4)	
70~79	5	44 29	NS	1.1(0.8~1.5)	15(1~32)	1.5(1.0~2.1)	
ベネフィット**							
結腸直腸癌 Estrogen¶ E+P¶							
50~59	5	6 3	NS	0.9(0.7~1.1)	NS	0.9(0.7~1.1)	
60~69	5	10 8	NS		NS		
大腿骨骨折 Estrogen¶ E+P¶							
50~59	5	0.5 1.5	0	0.6(0.4~0.9)	NS	0.7(0.5~1.0)	
60~69	5	5.5 5.5	-2(-3~-1)		NS		
*背景発現率(バックグラウンドの発現率): 卒中発作および静脈血栓塞栓症は英国の入院記録の統計(Hospital Admissions in England), 冠動脈疾患は WHI 試験, 卵巣癌および子宮内膜癌は国際がん研究機関(Agency for Research on Cancer:ARC), 乳癌は Million Women Study において HRT を使用したことの無い患者のデータを用いた。 †相対リスクを用いた推定値および 95% CI。 ‡相対リスクおよび 95% CI: 卒中発作は無作為化比較試験のメタアナリシス; 静脈血栓塞栓症, 子宮内膜癌, 卵巣癌, 乳癌は無作為化比較試験および観察研究のメタアナリシス(乳癌は欧州のデータのみ); 冠動脈疾患は WHI 試験のデータを用いた。 § 一般に, 欧州の研究では北米の研究よりも高い乳癌発症リスクが認められたが, 肥満の有病率に差があるためと考えられる。 Progestogen を 28 日周期のうち 10 日間または 10 日間以上併用。 ¶ 子宮のない女性を対象とした estrogen 単独 HRT に関する WHI 試験のプラセボ群, および子宮のある女性を対象とした併用 HRT に関する WHI 試験のプラセボ群のデータからの推定値。E+P: Estrogen+progestogen **本表に閉経期症状の軽減に関するデータを含めないが, 閉経期症状の軽減は HRT の重要なベネフィットである。 NS 有意差なし							

◆医療従事者が HRT 処方前に留意すべき点

- ・ HRT 処方 は、治療の潜在的なベネフィットとリスクを十分に評価した上で決定すること。
- ・ 個別の患者の全般的なリスクを心血管系事象のリスクを含めて評価すること。特に 60 歳以上で重篤な有害事象のベースラインリスクが増加している患者のリスクを十分に評価すること。
- ・ 早発閉経患者に対する HRT 療法のリスクに関するエビデンスは限られている。しかし、これらの若年患者における有害事象のベースラインのリスクは低く、ベネフィットとリスクのバランスは高齢患者の場合よりも良好と考えられる。

文 献

- 1) Rossouw JE. *JAMA* 2007; 297:1465–77.
- 2) Hendrix SL, et al. *Circulation* 2006;113: 2425–34.
- 3) Lemaitre RN. *Arch Intern Med* 2006;166: 399–404.
- 4) Million Women Study Collaborators. *Lancet* 2005; 365:1543–51.
- 5) Stefanick ML. *JAMA* 2006; 295:1647–57.
- 6) Beral V. *Lancet* 2007; 369:1703–10.
- 7) Danforth KN. *Br J Cancer* 2007; 96: 151–56.

参考情報

- *1: 医薬品安全性情報 Vol.2 No.22 (2004/11/26)
- *2: ほてり、発汗などの症状。

◎Conjugated Estrogens〔結合型エストロゲン, 卵胞ホルモン剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Medroxyprogesterone〔メドロキシプロゲステロン, 黄体ホルモン剤〕国内: 発売済 海外: 発売済
但し、結合型エストロゲン/メドロキシプロゲステロンの配合剤は、国内で開発されていたが Phase III 終了後に中止されている(2003/09 届出, 2004/03/11 確認)。

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R02

【 英 MHRA 】

- 注射用混合ビタミン B 製剤 [‘Pabrinex’]: 重篤なアレルギー反応に関するレビュー

Pabrinex: allergic reactions

Drug Safety Update, Vol.1, No. 2, 2007

通知日: 2007/09/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032233&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

【‘Pabrinex’】(thiamine を含む注射用混合ビタミン B 製剤)は、ビタミン B および C の重度の欠乏または吸収不良症状(アルコール症などにより起こるウェルニッケ・コルサコフ症候群を含む)^{*1} に対する緊急治療を適応とする。1989 年に医薬品安全委員会 [CSM, 現 CHM (医薬品委員会)] は、注射用ビタミン B 製剤の使用を、非経口による治療が必須である患者に限定するよう勧告した。この勧告は、【‘Parentrovite’】^{*2} (当時英国で認可されていた高用量の注射用ビタミン B 製剤)の使用に伴う重篤なアレルギー反応(アナフィラキシーを含む)の報告にもとづいていた。

CHM は、ウェルニッケ・コルサコフ症候群の治療に用いる注射用 thiamine 製剤の安全性をレビューした。重篤なアレルギー反応の報告は、【‘Parentrovite’】が 1975～1991 年に 65 件(うち死亡は 2 件)であったのに対し、【‘Pabrinex’】は 1992～2006 年に 6 件(うち死亡は 1 件)であった。2001 年以降、【‘Pabrinex’】による重篤なアレルギー反応は報告されていない。

◇医療従事者への勧告

- 【‘Pabrinex’】を投与中または投与直後に、重篤なアレルギー反応がまれに起こる可能性があるが、thiamine の非経口投与による治療を必要とする患者(特に thiamine による治療が必須であるウェルニッケ・コルサコフ症候群を起こすリスクがある患者)に対して、【‘Pabrinex’】の使用を治療選択肢から除外すべきでない。
- 【‘Pabrinex’】の静注は、30 分以上かけて行うこと。
- 注射用 thiamine 製剤を投与する際は、蘇生のための設備を含むアナフィラキシーの治療法を用意しておくこと。

参考情報

*1: ビタミン B₁ (thiamine) 欠乏が重度の場合、間脳から中脳にかけて神経細胞が壊死し、意識障害、眼球運動障害等を症状とするウェルニッケ脳症を起こす。ウェルニッケ脳症は、記憶障害、見当識障害等を特徴とする精神症状(コルサコフ症候群)に移行することがある。ウェルニッケ脳症は、慢性アルコール中毒患者に起こることが多い。

*2: 【‘Parentrovite’】は、英国では 1989 年 4 月に回収された。 *Alcohol & Alcoholism* 2002; 37:

513-521.

◎Thiamine〔チアミン, Thiamine Chloride Hydrochloride (チアミン塩化物塩酸塩, JP), ビタミンB₁, ビタミン剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R03

【 米 FDA 】

● **Gadolinium 含有 MRI 用造影剤:腎性全身性線維症(NSF)の枠組み警告**

Important drug warning for gadolinium-based contrast agents, [‘Magnevist’] (gadopentetate dimeglumine) Injection, [‘MultiHance’] (gadobenate dimeglumine) injection, 529 mg/mL [‘Omniscan’] (gadodiamide) Injection, [‘OptiMARK’] (gadoversetamide) Injection, [‘ProHance’] (Gadoteridol) Injection, 279.3 mg/mL

FDA MedWatch, Dear Healthcare Professional Letter

通知日:2007/09/28

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

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

医療従事者向け情報

Gadolinium 含有造影剤の製造業者である Bayer HealthCare 社, Bracco Diagnostics 社, GE Healthcare 社, Mallinckrodt 社は, [‘Magnevist’] (gadopentetate dimeglumine), [‘MultiHance’] (gadobenate dimeglumine), [‘Omniscan’] (gadodiamide), [‘OptiMARK’] (gadoversetamide), [‘ProHance’] (gadoteridol) (商品名のアルファベット順に掲載)の添付文書における重要な改訂を通知する。Gadolinium 含有造影剤は, MRI(磁気共鳴画像法)用造影剤として FDA の承認を受けている。

市販後報告で, 重篤な急性/慢性腎機能不全(糸球体濾過率<30 mL/分/1.73 m²)の患者, 肝腎症候群*¹による腎機能不全の患者, および肝移植周術期における腎機能不全の患者において, gadolinium 含有造影剤の使用により重篤な疾患である腎性全身性線維症(NSF:nephrogenic systemic fibrosis)の発症リスクが増加することが示されている。

NSF は皮膚や内臓の結合組織の過形成を引き起こす疾患である。NSF は進行性であり, 衰弱や死亡に至る場合もある。FDA は 2007 年 9 月 28 日現在, gadolinium 含有造影剤使用後に NSF を発症した報告を 250 件以上受けている。

NSF 症例に関するこれらの報告を受け, すべての gadolinium 含有造影剤の添付文書を改訂し, 以下に示す「枠組み警告」を設けるとともに「警告」に新規情報を追加した。

◆**枠組み警告**

警告：腎性全身性線維症

- ◇ 以下の患者に対する gadolinium 含有造影剤の投与は腎性全身性線維症 (NSF) の発症リスクを増加させる。
- ・ 重篤な急性/慢性腎機能不全(糸球体濾過率 <30 mL/分/ 1.73 m²)の患者
 - ・ 肝腎症候群による急性腎機能不全(症状の程度は問わない)の患者, 肝移植周術期における急性腎機能不全(症状の程度は問わない)の患者
- ◇ これらの患者については, 造影剤を用いない MRI で治療上必須の診断情報が得られない場合を除いて, gadolinium 含有造影剤の投与は避けること。NSF は, 患者を衰弱させ, 死亡の可能性もある疾患であり, 皮膚, 筋肉, 内臓に影響を及ぼす。すべての患者に対し, 既往歴の聴取や臨床検査による腎機能障害のスクリーニングを行うこと。Gadolinium 含有造影剤を投与する場合は, 推奨用量を超えないこと。再投与を行う場合は, gadolinium 含有造影剤の排泄のために十分な時間間隔を設けること(「警告」の項を参照のこと)。

◆**警告**

◇**腎性全身性線維症 (NSF)**

Gadolinium 含有造影剤は, 重篤な急性あるいは慢性の腎機能不全(糸球体濾過率 <30 mL/分/ 1.73 m²)の患者, 肝腎症候群による急性腎機能不全(症状の程度は問わない)の患者, 肝移植周術期における急性腎機能不全(症状の程度は問わない)の患者において腎性全身性線維症 (NSF) のリスクを増加させる。これらの患者には, 造影剤を用いない MRI で治療上必須の診断情報が得られない場合を除いて, gadolinium 含有造影剤の投与は避けること。血液透析を受けている患者に対しては, gadolinium 含有造影剤の排泄を促進するため, 造影剤の投与後速やかに血液透析を開始することを考慮してもよい。ただし, 血液透析が NSF 予防に有用であるかは不明である。

NSF の発症リスクを増加させる要因として, gadolinium 含有造影剤の反復投与または推奨用量を超える用量の投与, gadolinium 含有造影剤投与時の腎機能障害が重症であることが挙げられる。

市販後報告では, gadolinium 含有造影剤の単回投与および反復投与の後の NSF 発症が報告されている。造影剤の種類は, 必ずしもすべての報告で特定されていない。造影剤の種類が特定されているケースで最も報告が多いものは gadodiamide [‘Omniscan’] であり, gadopentetate dimeglumine [‘Magnevist’] および gadoversetamide [‘OptiMARK’] の順である。また, gadodiamide [‘Omniscan’] と gadobenate dimeglumine [‘MultiHance’] の順次投与後, gadodiamide [‘Omniscan’] と gadoteridol [‘ProHance’] の順次投与後にも NSF 発症が報告されている。市販後報告数は経時的な変化を伴うので, 特定の gadolinium 含有造影剤に関連する発症頻度を反映していない場合がある。

個々の gadolinium 含有造影剤の投与における NSF のリスクの程度は不明であり, 造影剤の種

類によりリスクの程度が異なる可能性がある。文献報告は限られており、主として gadodiamide による NSF 発症リスクの評価に関するものである。Gadodiamide を投与された重篤な腎不全患者 370 人の回顧的研究では、NSF 発症の推定リスクは 4%であった (*J Am Soc Nephrol* 2006;17:2359)。軽度～中等度の腎機能不全の患者および腎機能が正常な患者における NSF 発症リスクの有無と程度は不明である。

すべての患者に対し、既往歴の聴取や臨床検査による腎機能障害のスクリーニングを行うこと。Gadolinium 含有造影剤を投与する場合は、推奨用量を超えないこと。再投与を行う場合は、gadolinium 含有造影剤の排泄のために十分な時間間隔を設けること(「薬物動態」および「用法・用量」の項を参照)。

参考情報

*1:肝腎症候群 (hepato-renal syndrome)。重篤な肝疾患の経過中に起こり、他に明らかな腎不全の原因の認められない急性腎不全。

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol. 5 No. 12 (2007/06/14)

【英 MHRA】 Vol.5 No. 14 (2007/07/12)

【カナダ Health Canada】 Vol.5 No. 09 (2007/05/02)

◎Gadodiamide〔ガドジアミド, Gadolinium (ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕国内:発売済
海外:発売済

◎Gadobenic Acid〔Gadobenate dimeglumine (USAN), Gadolinium (ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕海外:発売済

◎Gadoversetamide〔Gadolinium (ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕海外:発売済

◎Gadopentetic Acid〔Gadopentetate Dimeglumine (ガドペンテト酸ジメグルミン, USAN), Meglumine Gadopentetate (ガドペンテト酸メグルミン, JAN), Gadolinium (ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕国内:発売済 海外:発売済

◎Gadoteridol〔ガドテリドール, Gadolinium (ガドリニウム)含有 MRI 造影剤〕国内:発売済 海外:発売済

※日本では、上記の gadodiamide, gadoteridol, gadopentetate dimeglumine の他にガドリニウム系造影剤として、gadoterate meglumine も販売されている。

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R04

【 米 FDA 】

- ビスホスホネート系製剤: 重篤な心房細動のリスクに関する早期伝達

Bisphosphonates: Alendronate [[‘Fosamax’], [Fosamax Plus D’]], **Etidronate** [‘Didronel’], **Ibandronate** [‘Boniva’], **Pamidronate** [‘Aredia’], **Risedronate** [[‘Actonel’], [‘Actonel W/Calcium’]], **Tiludronate** [‘Skelid’], and **Zoledronic acid** [[‘Reclast’], [‘Zometa’]]

Early Communication

通知日: 2007/10/01

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

最近発刊された *New England Journal of Medicine (NEJM)* 誌において、ビスホスホネート系製剤の使用と心房細動の関連について懸念が提起された。FDA は、入手済の安全性データを検討し、ビスホスホネート系製剤を使用する患者における心房細動のリスク評価を進めるため、追加データの提出を要請した。

2007 年 5 月 3 日号の *NEJM* 誌に掲載された論文および編集者宛ての correspondence 欄に掲載された報告では、高齢女性の骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系製剤の zoledronic acid [‘Reclast’] または alendronate [‘Fosamax’] を使用した 2 つの試験において、重篤な心房細動(著者により「生命を脅かしたり、入院や障害に至る」と定義されている)の発生率が増加したと述べられている。どちらの試験でも、重篤な心房細動の発生率は、プラセボ群 ([‘Reclast’] 試験で 0.5%, [‘Fosamax’] 試験で 1.0%) よりも、ビスホスホネート系製剤投与群 ([‘Reclast’] 群で 1.3%, [‘Fosamax’] 群で 1.5%) の方が高かったと報告されている。なお、すべての心房細動(重篤度を問わない)の発生率については、どちらの試験でもビスホスホネート系製剤投与群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった。

◇FDA は上記の懸念についてどのように考えているか

FDA は、経口/静注ビスホスホネート系製剤の使用と関連がある心房細動に関する市販後自発報告をレビューしたが、ビスホスホネート系製剤を使用し心房細動のリスクが高い患者集団を特定することはできなかった。また FDA は、年 1 回投与の閉経後骨粗鬆症の治療薬として最近承認された [‘Reclast’] に関するデータのレビューの一環として、同薬の使用と心房細動発症に関連がある可能性について評価した。心房細動の発症例の大半は、[‘Reclast’] の点滴静注後 1 カ月以上経過して発生していた。また、点滴静注後 11 日目まで心電図によるモニタリングを行った患者集団では、[‘Reclast’] 投与群とプラセボ群の心房細動の発生率に有意な差は認められなかった。

心房細動は心拍の乱れを伴う疾患で 65 歳以上の高齢者で多くみられるが、*NEJM* 誌に発表された論文は、この年代の患者を対象としている。現時点のレビューでは、重篤な心房細動のデータをどのように解釈すべきかは不明確である。したがって FDA は、現時点では医療従事者や患者がビスホスホネート系製剤の処方手順や使用方法を変更する必要はないと考えている。

この早期伝達は、進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知するFDAの責務に従って行ったものである。FDAは、心房細動の問題がビスホスホネート系薬剤のクラス作用であるかについて、より詳細な評価が行える新たなデータを求めている。FDAが評価を完了し、その結論と勧告について国民に通知するまでに、最長1年ほどかかる予定である。またFDAは、ビスホスホネート系薬剤を使用する患者における心房細動の市販後自発報告のモニタリングを継続して行っていく。

なお、ビスホスホネート系薬剤は、骨粗鬆症患者の骨量増加と骨折リスク低減のために主に使用される医薬品である。また、骨ペーজেット病^{*1}の患者の骨代謝を遅らせたり、癌患者における骨転移や高カルシウム血症の治療にも使われる。FDAが承認したビスホスホネート系薬剤としては、alendronate[['Fosamax'], [Fosamax Plus D']], etidronate['Didronel'], ibandronate['Boniva'], pamidronate['Aredia'], risedronate[['Actonel'], ['Actonel W/Calcium']], tiludronate['Skelid'], zoledronic acid[['Reclast'], ['Zometa']]の7種類がある。

FDAは、ビスホスホネート系薬剤の使用に伴う副作用報告を、FDAのMedWatch有害事象報告プログラムに報告するよう、医療従事者および患者に強く望む。

参考情報

*1:骨ペーজেット病は、骨代謝が亢進した疾患で、破骨細胞数の増加と活性亢進が起こる。原因はまだ不明であるが、遺伝子とウイルスの両者が関わりとする説が有力である。ペーজেット病の発生頻度は国によって異なり、東アジアでは稀とされる。

- ◎Alendronic acid [アレンドロン酸, Alendronate Sodium Hydrate (JAN), Alendronate Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Etidronic Acid [エチドロン酸, Etidronate Disodium (JAN, USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ibandronic acid [イバンドロン酸, Ibandronic Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: Phase II/III (注射), Phase II (経口) (2007/10/01 現在) 海外: 発売済
- ◎Pamidronic acid [パミドロン酸, Pamidronate Disodium (JAN, USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Risedronic acid [リセドロン酸, Sodium Risedronate Hydrate (JAN), Risedronate Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Tiludronic acid [チルドロン酸, Tiludronate Disodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: Phase II 後期 (中止) (1998/03/05 届出, 2004/04/08 現在) 海外: 発売済
- ◎Zoledronic acid [ゾレドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R05

【 米 FDA 】

• FDA が OTC 日焼け止め製品の新規則を提案

FDA proposes new rule for sunscreen products: Highlights include new UVA rating system, sun warning information

FDA NEWS, Questions and Answers

通知日 : 2007/08/23

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01687.html>

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

FDA は 2007 年 8 月 23 日、紫外線から皮膚を保護する OTC の日焼け止め製品について、製剤設計、試験、ラベル表示の基準を定める新規則を提案した。

紫外線には紫外線 A 波 (UVA) と紫外線 B 波 (UVB) *¹ の 2 種類があり、UVA はタンニンゲ (色素沈着)、UVB はサンバーン (紅斑形成) の原因となる。どちらの紫外線も皮膚に損傷を与え、皮膚癌のリスクを高める。30 年以上にわたり、日焼け止め製品の効能は、UVB の防御効果を示す SPF (sunburn protection factor) 値のみで表示されてきたが、今回の規則案では、UVA の防御効果についても評価を行い、星印 (星 1~4 つ) を用いた表示を行うことが提案されている。

UVA の防御効果は、2 つの試験によって評価される予定である。1 つは水晶板を用い、日焼け止め製品による UVA 透過量の低減効果を測定する*²。もう 1 つは、ヒトにおけるタンニンゲの予防効果を評価する。この試験は、UVB の防御効果の評価に用いられる SPF 試験とほぼ同じ方法である。

また、日焼け止め以外にも紫外線防御の方策を取ることが重要であることを強調するため、すべての製品に、「日光に含まれる紫外線は、皮膚癌、皮膚の老化、その他の皮膚障害のリスクを高める。日光に当たる時間を短縮し、衣服で皮膚を保護し、日焼け止めにより紫外線を減らすことが重要である」との「警告」の記載を義務付ける。

今回の規則案では、SPF の最高値を 30+ から 50+ へ引き上げ、ナノ粒子の安全性に関するコメントも求めている。新規則に関するコメントは、2007 年 11 月 26 日まで募集される。

参考情報

*1: UVA は波長 320~400 nm, UVB は 290~320 nm で、それぞれ色素沈着、紅斑形成の作用を有する。

*2: この項は、Questions and Answers の第 10 項より補足。

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R06

【カナダ Health Canada】

• Lumiracoxib [‘Prexige’]: 販売承認を取り消し市場から回収

Withdrawal of Market Authorization for [‘Prexige’] (lumiracoxib) tablets

For the Public, For Health Professionals

通知日: 2007/10/04

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_141_e.html

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

◆一般向け情報

Health Canada は、抗炎症薬の lumiracoxib [‘Prexige’] について、重篤な肝臓への副作用のため、カナダにおける販売を中止し、販売承認を取り消すことを消費者に通知した。

COX-2 を選択的に阻害する NSAID (非ステロイド性抗炎症薬) である [‘Prexige’] は、成人における骨関節炎 (変形性関節症) の徴候/症状の治療用 (最大用量は 100 mg/日) として、2006 年 11 月からカナダで販売されてきた。

オーストラリアで 200 および 400 mg/日の [‘Prexige’] 使用と関連する重篤な肝臓への副作用報告があり、2007 年 8 月に [‘Prexige’] が同国の市場から回収されたことを受けて、Health Canada は、製造業者の Novartis Pharmaceuticals Canada 社に対し追加の安全性情報の提出を求めた。Health Canada は、追加の安全性情報をレビューした結果、[‘Prexige’] による重篤な肝臓への副作用のリスクを、100 mg/日の用量では安全かつ効果的に管理できないとの結論に達した。

[‘Prexige’] はカナダで販売承認されて以降多くの患者に使用されてきたが、国内では同薬の使用に関連する重篤な肝臓への副作用報告が 2 件ある。100 mg 用量の [‘Prexige’] 使用と関連する重篤な肝臓への副作用 (肝炎) は、世界的には合計 4 件 (カナダの 2 件を含む) 報告されている。

[‘Prexige’] を現在使用中の患者は担当の医師に連絡を取り、適切な代替治療薬について話し合うこと。消費者は未使用の [‘Prexige’] を自分で廃棄してはならず、廃棄を適切かつ確実にを行うために薬局に返却すること。同薬の払い戻しについては、購入した薬局または製造業者の Novartis Pharmaceuticals Canada 社に連絡を取ること。

◆医療従事者向け情報 (通知日 2007/10/03, web 掲載日 2007/10/05, 抜粋)

処方者に対して以下の勧告を行う。

- 新たな患者の治療に [‘Prexige’] を使用しないこと。
- 患者に [‘Prexige’] の使用を中止するように伝えること。
- [‘Prexige’] を現在使用中の患者に対し、代替治療薬を検討すること。

薬剤師に対して以下の勧告を行う。

- 今後 [‘Prexige’] の処方箋があっても、調剤はしないこと。

- ・患者に[‘Prexige’]の使用を中止するように伝えること。

◇関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】、【NZ MEDSAFE】、【英 MHRA】、【カナダ Health Canada】 Vol. 5 No. 18
(2007/09/06)

◎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; NZ:400 mg 錠を回収・100mg を販売継続 2007/08/21; カ
ナダ:回収 2007/10/03)

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R07

【豪 TGA】

- **Thiazolidinediones:骨密度減少**

Thiazolidinediones and reduced bone density

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.5

通知日:2007/10/02

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0710.htm>

チアゾリジン系糖尿病薬には rosiglitazone [[‘Avandia’]および[‘Avandamet’] (rosiglitazone/metformin)]や pioglitazone [‘Actos’]がある。これらの医薬品はインスリン抵抗性を改善し、2型糖尿病の治療薬として広く処方されている。最近得られたエビデンスでは、閉経後女性におけるチアゾリジン系糖尿病薬に関連した骨折リスク増加が示唆されている。

ADOPT 試験¹⁾は、新規に糖尿病と診断された患者 4,360 例の疾患の進行について中央値 4.0 年にわたり追跡調査した無作為化二重盲検並行群間試験である。Metformin を服用する女性患者の骨折発生率は 5.1% (1.5 人/100 人年)、glibenclamide を服用する女性患者の骨折発生率は 3.5% (1.3 人/100 人年)であったのに対し、rosiglitazone を服用する女性患者の骨折発生率は 9.3% (2.7 人/100 人年)であった。これらの患者の骨折のほとんどは上腕、手または足に認められた。男性患者の骨折発生率は 3 群間で同程度であった。また、女性患者の股関節および脊椎の骨折発生率も 3 群間で同程度であった。

製薬企業が行った、最長 3.5 年の pioglitazone 投与を受けた患者における骨折リスクに関するレビューでも、pioglitazone を服用した女性患者は対照薬を服用した患者と比較して骨折が多いという結果が得られた。男性では骨折リスク増加は認められなかった。

これらを受け、rosiglitazone と pioglitazone の製品情報は更新され、医療従事者への通知が行わ

れた。

骨折リスク増加のメカニズムについて、ニュージーランドの健康な閉経後女性 50 例を対象とした 14 週間の試験で検討が行われている²⁾。この試験では、rosiglitazone 8 mg/日を投与した女性患者はプラセボ群の患者と比較して骨形成マーカーが減少していることが明らかになった。この変化は投与 4 週後に明らかになり、試験期間中持続した。また、股関節および腰椎にも骨密度のわずかな減少が認められた。

最近得られたこれらの知見の臨床的意義は、まだ完全には確定していない。しかし、チアゾリジン系糖尿病薬の投与にあたっては、すべての患者において骨折リスクを考慮に入れるべきであり、特に女性患者では注意が必要である。2 型糖尿病患者の治療にあたっては、現行の標準療法に従って骨を評価し、骨を適切な状態に維持する必要がある。

文 献

- 1) Kahn S et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
- 2) Grey A et al. The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrin Metab.* 2007; 92:1305-1310.

◇関連する医薬品安全性情報 (Vol.5 No.11 より再掲)

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
※無作為化比較試験 (ADOPT) 試験において 4,360 例を rosiglitazone 群, metformin 群, glibenclamide (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, glibenclamide (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。	

Pioglitazone	
米 FDA (2007/03/09)	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
※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。	

◎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.21 (10/18) R08

【 EU EMEA 】

- 新たに設立された小児用医薬品委員会が初会合を開催

New Paediatric Committee holds its first meeting

Press Release, PDCO webpage information

通知日:2007/07/06

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pdco/29568907en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/PDCO/PDCO.html>

◆Press Release

EMEA に新たに設立された小児用医薬品委員会 (Paediatric Committee:PDCO) は, 2007 年 7 月 4~5 日, ロンドンの EMEA 本部で初会合を開いた。同委員会は, 2007 年 1 月に発効した小児用医薬品に関する新たな規制 (Paediatric Regulation) の一環として設立されたものである。

PDCO は, 小児用医薬品に関する専門的・科学的な検討を行う委員会であり, 小児用医薬品の開発, 薬理学, 小児医療, 小児を対象とする臨床研究, ファーマコビジランス, またこれらに関連する倫理, 公衆衛生等を扱う。PDCO は以下のメンバーにより構成される。

- 医薬品委員会 (CHMP) により任命された委員 5 名とその代理人。
- 各加盟国により任命された委員 1 名と代理人 1 名。ただし, CHMP により任命された委員の属する加盟国は除く。
- 医療従事者団体を代表する委員 3 名と代理人。
- 患者団体を代表する委員 3 名と代理人。

医療従事者団体および患者団体を代表する委員は, 現段階では PDCO に参加していないが, 今後, 欧州議会と協議の上, 欧州委員会により任命される予定である。

PDCO の委員の任期は 3 年であり, 再任可能である。PDCO の委員長は 2007 年 9 月の会合で選出される予定であるが, 当面, 小児作業部会 (Paediatric Working Party:PEG) *¹ の元委員長である Daniel Brasseur 氏が委員長代理を務める。

PDCO の初会合では, 同委員会の今後の活動に関する基本原則が定められ, 以下の事項についての討議が行われた。

- 小児研究計画 (paediatric investigation plan: PIP) の科学的評価法および手順。

- ・ EU 小児研究ネットワーク(EU-wide paediatric-research network)に関する EMEA の実施計画。
- ・ 小児に適応がある医薬品に使用されるシンボルの選択に関する欧州委員会への勧告。
- ・ 現行の EU 域内での小児医薬品の使用状況に関する調査。
- ・ 特許切れ医薬品の研究に関する第 7 次研究方針にもとづく資金提供。

注:

1. 小児用医薬品に関する欧州規則は (EC) No 1901/2006 を参照のこと。
2. 小児用医薬品に関する文書の詳細情報は、EMEA の「Medicines for children」および欧州委員会のウェブサイトを参照。

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/index.htm>

参考情報

*1:小児用作業部会については、次の記事を参照のこと。

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R09

【 EU EMEA 】

- ・ 小児用医薬品に関する欧州のイニシアチブ:小児用医薬品規制の歴史

The European paediatric initiative: History of the paediatric regulation

Public Statement

通知日:2007/07/11

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/1796704en.pdf>

(Web 掲載日:2007/07/16)

◇小児における医薬品の研究はなぜ必要か

小児に対する医薬品の使用は、多くの場合適応外使用(小児に対する使用は承認事項に含まれていない)となっており、近年この問題に関する懸念が増している。欧州連合(EU)で小児に使用される医薬品の 50%以上は、実際に小児を対象とした臨床試験が行われていない。また、成人の臨床試験では、小児で使用される場合と異なる適応症に対する検討しか行われていない場合がある。

小児での医薬品使用に関する情報が全般的に不足していること、適切な小児用の剤型のない場合が多いことから、小児が望ましくない副作用にさらされたり、医薬品の使用による恩恵を得られない可能性がある。小児での医薬品の使用について適切な情報を得るため研究の推進が必要で

あるという見解は、現在、世界的に共通のものとなっている。

以上の理由から、製薬会社が小児に使用される医薬品を開発する場合、臨床試験の実施を法的に義務付ける必要性があるのは明らかである。

◇欧州での経緯

1997年、欧州委員会は、小児用医薬品について討議する専門家会議を EMEA に設置した。この専門家会議で得られた結論の一つは、小児での臨床試験実施を促すシステムの導入などにより、法律を強化する必要性があるという見解であった。

1998年、欧州委員会は日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において、小児を対象とした臨床試験の実施について国際的な討議を行う必要があるとの見解を支持した。これに従い、ICH ガイドラインが制定された。この ICH ガイドラインの目的は、時宜を得た小児用医薬品の開発を国際的に奨励、促進し、また、小児用医薬品の開発における重要事項および小児集団に対し、安全かつ有効で倫理的な臨床試験を行う方法の概略を示すことである。その後、本 ICH ガイドラインは EU におけるガイドライン「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (ICH トピック E11)」となり、2002年7月に発効した。

医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する指令 (2001/20/EC) は 2001年4月に採択され、2004年5月に施行された。この指令では、小児を対象とした臨床試験の実施に関する懸念を考慮し、特に臨床試験における小児の保護に関する基準を規定している。

また、2006年10月、欧州委員会は、「小児を対象とした臨床試験における倫理的配慮について (Ethical considerations for clinical trials performed in children – Recommendations of the Ad Hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use)」と題するドラフトを発表した。この文書は、小児を対象とした臨床試験のさまざまな倫理的側面について勧告を行うことを目的としたものである。臨床試験実施の承認は、倫理面での承認を含め、主として各国の権限のもとにある。この勧告は、臨床試験の被験者としての小児を保護し、EU 加盟国間における臨床試験方法の調和を促進することを意図するものである。

◇小児用医薬品に関する欧州のイニシアチブに関連する規制の制定過程

EU の保健担当閣僚理事会は、2000年12月14日、公衆衛生上の優先事項として、小児用医薬品の問題に関する法案 (規則) の作成を欧州委員会に求める理事会決議を採択した。

2002年2月、欧州委員会は、「小児により良い医薬品を提供するための行政措置案 (Better medicines for children - proposed regulatory actions in paediatric medicinal products)」を公表し、その後、2002年6月に受領したコメントをまとめた報告書を公表した。また、小児用医薬品に関する行政措置案について経済、社会、環境等に対する広範な影響評価 (impact assessment) を実施した。この影響評価の終了後に立法に着手した。

2004年9月29日、欧州委員会は小児用医薬品に関する最初の規則案を欧州議会に提出した。

この規則案に関する欧州議会の全体投票が 2005 年 9 月 7 日に行われ、その後、欧州委員会は、欧州議会で採択された修正に応じ、修正法案を作成した。

小児用医薬品に関する新しい規制 (Paediatric Regulation) は、規則 (EC) No 1901/2006 および修正規則 (EC) No 1902/2006 より成る。2006 年 6 月 1 日に欧州議会で承認され、2006 年 12 月 27 日付の EU 官報に掲載され、2007 年 1 月 26 日に発効した。

◇CHMP 小児作業部会

欧州医薬品委員会 (CHMP, 旧名称: CPMP) は、当初小児科専門家グループ (PEG: Expert Group on Paediatrics) を臨時の委員会として設置し、CHMP 委員長で小児科医の Daniel Brasseur 博士が委員長となり、2005 年に小児作業部会 (Paediatric Working Party, 略称は PEG を継続して使用) となった。PEG は、主要専門領域 (製剤, 薬物動態, 臨床試験法, 免疫, 腎臓, 新生児・思春期医療等) を代表する専門家 14 名で構成された。PEG の責務は、小児用医薬品の開発および使用に関するあらゆる問題について、必要な措置をまとめると共に、EMA および CHMP, 希少疾病用医薬品委員会 (Committee for Orphan Medical Products: COMP) 等の委員会に対して勧告を行うことであった。PEG の検討対象には、中央審査方式および相互認証方式で承認された医薬品および開発中の医薬品が含まれる。

新しく制定された小児用医薬品に関する規制に従い、EMA の委員会の一つとして小児医薬品委員会 (Paediatric Committee, PDCO) が設置され、PEG の活動は終了した。PDCO の初会合は 2007 年 7 月 4~5 日に開催された。

Vol.5 (2007) No.21 (10/18) R10

【WHO】

- Tegaserod (消化管運動機能改善薬): 販売中止 (中国, スイス)

Tegaserod: Suspended in China; withdrawn in Switzerland

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2007—Regulatory Matters

通知日: 2007/09/24

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN_No_4_2007.pdf

中国 (1): 国家食品薬品监督管理局 (SFDA) は、過敏性腸症候群の女性患者の症状の治療薬として承認されていた tegaserod [‘Zelnorm’] の製造, 販売, 使用の許可を中止した。SFDA は、tegaserod の使用と関連して卒中発作および心臓発作のリスク増加が認められ、国内および海外の副作用報告から、患者の一部において tegaserod による治療のリスクがベネフィットを上回るとしている。中国で tegaserod の市販が開始された 2003 年以降、副作用モニタリングセンター (National Centre for Adverse Drug Reaction Monitoring) には、tegaserod に関連する副作用が 98 件報告され

ている。下痢および悪心の報告が多いが、頻脈 1 件、動悸 2 件、および低血圧 1 件も報告されている。

スイス(2):スイス規制当局(Swissmedic)は、tegaserod[‘Zelmac’]がプラセボに比較して心血管障害のリスクを増加させるという新たな臨床データの解析結果を受けて、tegaserod のスイスでの販売承認の延長を認めない方針を明らかにした。Tegaserod は、スイスでは 2001 年 10 月末に過敏性腸症候群の女性患者の治療薬として承認された。Swissmedic は tegaserod のリスクはベネフィットを上回るとしている。Novartis Pharma Schweiz AG 社は、医療従事者に対しスイスでの同薬の回収について通知する予定である。

※WHO 副作用データベースにおける tegaserod[‘Zelnorm’]の報告は下痢 406 件、頻脈 39 件、動悸 36 件、低血圧 27 件で、tegaserod[‘Zelmac’]の報告は心筋梗塞 3 件、心不全 3 件である。

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】、【カナダ Health Canada】、【豪 TGA】 Vol. 5 No.08 (2007/04/19)

【米 FDA】 Vol.5 No.16 (2007/08/09)

◎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)

以上

連絡先

安全情報部第一室:竹村 玲子, 芦澤 一英