

医薬品安全性情報 Vol.5 No.22 (2007/11/01)

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

- 欧州でのレビューによる rosiglitazone および pioglitazone のベネフィット/リスクのバランス評価が確定[英 MHRA]2
- Drug Safety Update, Vol.1, No. 2[英 MHRA]
 - 副腎皮質ステロイド剤: 早期出現型の精神障害(精神系の副作用)について3
- Perflutren (超音波診断用マイクロバブル造影剤): 死亡および重篤な心肺症状の副作用報告のため添付文書を改訂[米 FDA]5
- Exenatide (糖尿病薬): 急性膵炎の副作用の可能性について注意喚起[米 FDA]6
- PDE5 阻害薬 (sildenafil, vardenafil, tadalafil): 突発難聴の可能性のため添付文書を改訂[米 FDA]8
- Perflutren (超音波診断用マイクロバブル造影剤): 重篤な心肺症状に対する注意喚起[カナダ Health Canada]9
- Gefitinib [‘Iressa’]: 非小細胞肺癌患者を対象とする臨床試験で全生存期間について docetaxel に対する非劣性を示せず[カナダ Health Canada]11
- 咳止め・かぜ薬: 小児における OTC 薬の適正使用を勧告[カナダ Health Canada]12
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.4[カナダ Health Canada]
 - Sibutramine: 禁忌患者の使用による心血管系の副作用13
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.5[豪 TGA]
 - Zoledronic acid: 腎機能障害16
- Rosiglitazone および pioglitazone: ベネフィットがリスクを上回ることを確認[EU EMEA]17
- EMEA が遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤とインヒビター産生に関するレビューを終了[EU EMEA]19
- Nimesulide (NSAID): EMEA が肝臓に対する安全性を検討し, 使用制限を勧告[EU EMEA]21

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(2007/10/24 現在)

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R01

【 英 MHRA 】

- 欧州でのレビューによる **rosiglitazone** および **pioglitazone** のベネフィット/リスクのバランス評価が確定

Europe wide review confirms positive benefit-risk balance for rosiglitazone and pioglitazon

Press Statement

通知日:2007/10/18

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032783&ssTargetNodeId=387

[‘Avandia’] (rosiglitazone), [‘Avandamet’] (rosiglitazone/metformin) および [‘Actos’] (pioglitazone), [‘Competact’] (pioglitazone/metformin) は、チアゾリジン系 2 型糖尿病治療薬である。

最近新たに、rosiglitazone による治療を受けた患者で心筋梗塞のリスクがわずかに増加する可能性に対する懸念が生じていた。糖尿病患者は、心不全、虚血性心疾患などの心血管障害のリスクが高い。Rosiglitazone および pioglitazone は承認時より、心不全との関連が認識されており、心血管系に対する安全性について継続的に調査が行われてきた。2006 年 10 月に、入手可能な臨床試験データのレビューが行われ、製品情報が改訂され、心不全のリスク情報が追加されるとともに、rosiglitazone 投与患者ではプラセボ投与患者と比較して心筋梗塞のリスクがわずかに増加する可能性があるとの警告が追加された。

[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Actos’], [‘Competact’] は、中央審査方式により承認されており、安全性と有効性に関する入手可能データの広範なレビューが欧州医薬品庁 (EMA) で行われた。このレビューが終了し、EMA は結果を声明として発表した。

EMA の声明によれば、rosiglitazone, pioglitazone は共に、2 型糖尿病の治療薬としてベネフィットがリスクを依然として上回るとした。しかし、添付文書を改訂し、虚血性心疾患患者に対しては、個々の患者のリスクを慎重に評価した上でのみ rosiglitazone を使用することの警告を追加すべきであり、さらに、rosiglitazone とインスリンの併用は、特別な場合のみ厳重な監視下で行うべきであるとの勧告も行われた*1。

参考情報

*1: 詳細については、本号の EMA の項を参照のこと。

©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.22 (11/01) R02

【 英 MHRA 】

- 副腎皮質ステロイド剤: 早期出現型の精神障害 (精神系の副作用) について

Corticosteroids: early psychiatric side-effects

Drug Safety Update, Vol.1, No. 2

通知日: 2007/09/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032234&ssTargetNodeId=1100

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

副腎皮質ステロイド剤は、さまざまな疾患の治療用として、さまざまな用量で使用されている。すべての全身性ステロイド剤は、副作用として精神障害を起こす可能性がある。全身性ステロイド剤の使用により心配な症状が現れた場合、患者や介護者は直ちに医師の診察を求めること。16 歳の患者が自殺した最近の症例報告は、患者や介護者によく起こる副作用である精神障害に留意する必要性について警告している。

◇精神障害の病型

副腎皮質ステロイド剤の使用と関連して、さまざまな精神症状が報告されている。これらには、気分障害 (多幸感, うつ状態, 自殺念慮など), 精神病様症状 (躁病, 妄想, 幻覚, および統合失調症の増悪など), 行動障害, 易刺激性, 不安, 睡眠障害, 認知障害 (錯乱, 健忘など) が含まれる。

◇出現時期, 重篤度, 頻度, リスク要因

一般に副腎皮質ステロイド剤による精神障害は、治療開始後数日以内または数週間以内に発現する。高用量でリスクの高い可能性があるが、用量と精神障害の病型, 重篤度, 症状の持続期間との関係は必ずしも明らかでない。特別な治療が必要となる場合もあるが、ほとんどの患者はステロイド剤の減量または投与中止により回復する。

精神障害は成人でも小児でも起こる。成人の場合、重篤な精神障害の発現率は 5~6% にのぼると推定されている¹⁾。精神障害の副作用は、副腎皮質ステロイド剤の投与中止時にも報告がある。本人または近親者に重度の気分障害 (特にステロイド精神症) の既往歴がある患者は、ステロイド剤の投与には特別の注意が必要である。ただし、これらの患者が他の患者よりもリスクが高いこと

を示す明確なエビデンスはない。

◇患者および介護者に対する重要な情報

- すべての患者(または介護者)は、医療従事者からステロイド療法の重要なベネフィットに関する情報提供を受けるとともに、ステロイド剤の短期および長期使用に伴う最も重要な副作用に関する注意喚起を受けること(下記の枠組みを参照)。
- 全身性ステロイド剤を使用するすべての患者(または介護者)は、「患者向け情報リーフレット」(Patient Information Leaflet)を受け取ること。
- 全身性ステロイド剤を使用中に心配な症状(自殺念慮など)が起きた場合、すべての患者は直ちに医師の診察を受けること。
- 全身性ステロイド剤を3週間以上使用している患者、または高用量の吸入ステロイド剤を使用している患者は、治療を急に中止しないこと。また、これらの患者は担当医や薬剤師から「ステロイド・カード」(steroid card) *1を受け取ること。

副腎皮質ステロイド剤の安全性に関する患者向けのQ&Aリストは、MHRAのウェブサイトで見ることができる²⁾。

全身性ステロイド剤を使用する患者および介護者と話し合うべき重要な副作用

- 内分泌系: 副腎抑制, クッシング症候群
- 眼: 白内障, 緑内障, 視神経乳頭浮腫
- 消化器系: 潰瘍, 膵炎, カンジダ症
- 免疫系: 感染症(特に水痘)に罹患しやすくなる
- 筋骨格系: ミオパシー, 骨粗鬆症, 骨折, 成長抑制
- 神経系: てんかんの増悪
- 精神系: 精神病様症状, 気分障害(自殺リスクなど), 行動障害, 認知障害

文献

- 1) Lewis DA, Smith RE. *J Affect Disord*; 1983; 5: 319-32.
- 2) <http://www.mhra.gov.uk/mhra/steroids>

参考情報

*1: 英国で長期に高用量のステロイドを使用する患者に発行されるカード。詳細は、医薬品安全性情報 Vol.4 No.15 (2007/07/27)を参照のこと。

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R03

【 米 FDA 】

- Perflutren (超音波診断用マイクロバブル造影剤): 死亡および重篤な心肺症状の副作用報告のため添付文書を改訂

Micro-bubble contrast agents [marketed as [‘Definity’] (perflutren lipid microsphere) injectable suspension and [‘Optison’] (perflutren protein-type a microspheres for injection)]

FDA Alert

通知日: 2007/10/12

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

医療従事者向け情報

FDA 警告 (2007 年 10 月): FDA は、心エコーに使われる超音波診断用マイクロバブル造影剤の投与後に、死亡および重篤な心肺症状の副作用報告を受けている。11 件の死亡報告のうち 4 件は、造影剤の投与中または投与後 30 分以内に心停止を起こし死亡していた。重篤な非致死的心肺症状についても、ほとんどがこの時間枠で起きていた。FDA は、これらの製品の添付文書に重篤な心肺症状のリスクを強調する枠組み警告および他の警告を追加し、心肺症状の不安定な患者 (不安定狭心症, 急性心筋梗塞, 呼吸不全の患者やうっ血性心不全が最近悪化した患者を含む) への投与を禁忌とすることを要請した。

◇背景データ

超音波診断用マイクロバブル造影剤は、perflutren ガスを封入したマイクロスフェア*1 の無菌懸濁液で、造影剤なしでは良好な心エコー像が得られない患者を適応としている。これらの造影剤は、左室腔の染影度を増強し、左室腔と心内膜面の境界を明瞭にさせる目的で使用される。米国で販売承認されているマイクロバブル造影剤は、[‘Definity’] および [‘Optison’] のみである。[‘Optison’] は、1997 年に FDA の販売承認を受けたが、製造業者は 2005 年に販売を自主的に一時停止した。[‘Definity’] は、2001 年に FDA の販売承認を受けたが、市販後報告の大半は本剤の使用に関連するものである。

FDA は、[‘Definity’] 投与後の死亡報告を 10 件、[‘Optison’] 投与後の死亡報告を 1 件受けている。死亡報告の大半は基礎疾患が重篤な患者のもので、造影剤投与後 1~12 時間後に死亡していた。この中には、死亡に関与した可能性がある他の薬剤の投与を受けていた患者もいた。なお、[‘Definity’] の投与中または投与後 30 分以内に心停止を起こして死亡した例が 4 件あった。このうち 1 件は [‘Definity’] 投与後に心臓負荷試験を受けており、2 件は重篤なうっ血性心不全の症状があり、残る 1 件は呼吸不全のため機械的人工呼吸を受けていた。

また FDA は、[‘Definity’] 投与後に非致死的な重篤な症状を起こした報告を約 190 件、[‘Optison’] 投与後に同様の症状を起こした報告を 9 件受けている。これらの報告の多くでは、呼吸困難や蕁麻疹を含むアナフィラキシー様反応を示唆する急性症状が記載されている。他の報告

では、心停止、呼吸停止、意識消失、痙攣、症候性不整脈(心房細動、上室性頻脈、心室性頻脈、心室細動)、心虚血、低血圧、呼吸窮迫、およびアレルギー反応に特有の徴候/症状を伴わない酸素飽和度低下といった心肺症状が記載されている。上記の重篤な症状の多くは、マイクロバブル造影剤の投与中または投与後数分で起きていた。

['Definity']および['Optison']の製造業者は、これらの製品を安全に使用するため、添付文書を改訂し、枠組み警告、警告、禁忌の項を追加することに同意している。

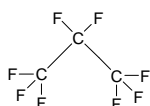
参考情報

*1: 中心が perflutren ガスで、周囲を脂質や蛋白質で包まれた粒子径が“ μm ”のオーダーの微小球。['Definity']は脂質, ['Optison']は蛋白質で包まれている。

◇関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.5 No.22 (2007/11/01) (同報)

◎Perflutren [超音波診断用マイクロバブル造影剤] 海外: 発売済



Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R04

【米 FDA】

● Exenatide (糖尿病薬): 急性膵炎の副作用の可能性について注意喚起

Exenatide ['Byetta']: Information for Healthcare Professionals

FDA Alert

通知日: 2007/10/16

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

医療従事者向け情報

FDA 警告 (2007 年 10 月): FDA は、成人患者の 2 型糖尿病治療薬である exenatide ['Byetta'] の使用患者における、急性膵炎*1 の市販後報告 30 件についてレビューを行った。いくつかの症例において、['Byetta'] と急性膵炎の関連が疑われた。

医師は患者に対し、原因不明の激しい腹痛(嘔吐を伴う場合と伴わない場合がある)が持続する場合は、早急に治療を受けるように指導すること。膵炎が疑われる場合は、['Byetta'] の使用を中止すること。膵炎と確定診断された場合は、病因が ['Byetta'] 以外であると特定されない限り、

['Byetta']の使用を再開しないこと。

['Byetta']の製造業者である Amylin Pharmaceuticals 社は、添付文書の「使用上の注意」欄に急性膵炎に関する情報を追加するとの FDA の要請に同意した。

◇背景情報およびデータ

FDA は、['Byetta']による治療を受けていた患者における、急性膵炎の市販後報告 30 件についてレビューを行った。患者 30 人のうち 27 人には、['Byetta']使用の他に胆石、重度の高トリグリセリド血症、アルコール摂取などの急性膵炎を起こすリスク因子が 1 つ以上あった。6 人は、['Byetta']の用量を 5 μ g 1 日 2 回から 10 μ g 1 日 2 回に増やした直後に、膵炎の症状が発現または悪化した。21 人が入院したが、出血性膵炎や壊死性膵炎の報告はなかった。しかし、5 人の患者は重篤な合併症を起こし、症状としては脱水症状および腎不全、イレウス(腸閉塞)様症状、蜂巣炎(結合組織の化膿性炎症)、腹水が含まれていた。症例報告 30 件のうち 22 件では、['Byetta']の投与中止後に患者の症状が改善したと述べられている。

3 件の報告では、['Byetta']の使用再開後に急性膵炎の症状が再発したと述べられている。うち 2 件では、['Byetta']の使用再開後に悪心および嘔吐が再発し、1 件では、['Byetta']の使用再開後に腹痛が再発したが、['Byetta']の使用を完全に中止したところ症状が軽減した。

参考情報

*1:膵炎は膵液(消化酵素)による自己消化が関与する炎症で、急性浮腫性、出血性、壊死性の膵炎がある。急性浮腫性(間質性)膵炎は、急性出血性膵炎、壊死性膵炎の前駆状態と考えられ、顕著な間質浮腫や毛細血管の拡張がみられる浸出性の炎症であるが易治癒性である。

急性出血性膵炎は、出血性炎症を主体とし、重症例では出血巣が後腹膜等におよぶ。急性壊死性膵炎では、壊死病変が膵や周囲脂肪組織に認められ、重症例では腹膜内臓器全体に広がる場合もある。[医薬品安全性情報 Vol.5 No.09 (2007/05/02)より再掲]

◎Exenatide[エクセナチド, 2 型糖尿病治療剤]国内:Phase II (2007/10/01 現在) 海外:発売済

※Exenatide は、血糖値上昇時に膵臓からのインスリン分泌を増強させる消化管ホルモンであるインクレチンの作用と類似作用を有するアミノ酸 39 個のペプチドで、2005 年に米国で承認された。Metformin, スルホニル尿素薬, チアゾリジン系糖尿病薬で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対し、これらの薬剤の併用療法として適応が承認されている。皮下投与で用いられる。

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R05

【 米 FDA 】

• PDE5 阻害薬 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) : 突発難聴の可能性のため添付文書を改訂
Sildenafil citrate [[‘Viagra’], [‘Revatio’]]; vardenafil hydrochloride [[‘Levitra’]];
tadalafil [[‘Cialis’]] information: Possible sudden hearing loss

FDA Summary, Questions and Answers, FDA NEWS

通知日 : 2007/10/18

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

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/ed_drugs/QA.htm

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01730.html>

医療従事者向け情報

FDA Summary [10/2007] (Viagra , Cialis , Levitra Information page) : FDA は、PDE5 (phosphodiesterase type 5) 阻害薬 [勃起不全治療薬の sildenafil [‘Viagra’], vardenafil [‘Levitra’], tadalafil [‘Cialis’], および肺動脈高血圧症治療薬の sildenafil [‘Revatio’]] の使用後に突発的な聴力低下や突発難聴 (sudden hearing loss) が発現したとの報告を受けた。突発難聴の報告の中には、耳鳴と浮動性めまいを併発している症例があった。医学的な追跡情報が十分でない場合が多く、これらの報告が PDE5 阻害薬の使用と直接関連があるのか、患者の基礎疾患や難聴を起こす他のリスク要因によるものか、またはこれらの要因や他の要因の組み合わせによるものかについて判断することは難しい。[‘Viagra’], [‘Levitra’], [‘Cialis’] については添付文書の改訂が承認されており、「使用上の注意」と「副作用」の項が更新された。[‘Revatio’] については、FDA が現在、製造業者と協力して添付文書の改訂作業を進めている。

◆Q&A (抜粋)

◇背景データ

[‘Viagra’] を服用した男性患者が突発難聴を発現した症例報告が文献発表されたことを受けて、FDA は AERS (Adverse Event Reporting System) 有害事象報告データベースにおいて、すべての PDE5 阻害薬について難聴の市販後報告を検索した。その結果、突発難聴の報告が 29 件検索されたが、前庭症状 (耳鳴、回転性めまい、浮動性めまい) を伴う場合と伴わない場合があり、sildenafil [‘Viagra’], tadalafil [‘Cialis’], vardenafil [‘Levitra’] の服用と突発難聴発現の間に強い時間的関連性が認められた。これらの製剤の臨床試験でも、数人の患者で難聴の報告があった。また、肺動脈高血圧症治療薬の [‘Revatio’] を服用した患者でも難聴の報告があった。FDA は、因果関係はまだ証明されていないものの、上記の症例で PDE5 阻害薬使用と突発難聴発現の間に強い時間的関連性が認められたことは、この薬剤クラスの添付文書を改訂する十分な根拠となると考えた。

◇突発難聴を発現するリスク要因、加齢との関連

突発難聴を発現するリスクがある患者のタイプを特定するには、まだ十分な情報が得られていない。難聴は、高齢者で多く報告され、勃起不全のリスク要因がある高齢患者では特に多い。しかし、突発難聴は、どの年齢層においてもまれな事象である。PDE5 阻害薬使用との時間的関連性が認められた突発難聴の報告症例において、加齢が発現要因となったかについては不明である。

◇突発難聴の副作用は一時的か永久的か

突発難聴の報告症例の約 3 分の 1 が一時的であった。残りの症例については、報告時点で難聴が持続していたか、または最終転帰に関する記載がなかった。症例のほとんどすべてが、片側のみの突発難聴であった。

◇突発難聴の前兆となる徴候はあるか

報告症例では、突発難聴の前兆となる徴候は認められなかった。

◎Sildenafil [シルデナフィル, 経口 PDE5 (phosphodiesterase type 5) 阻害剤, 勃起不全治療薬, 肺動脈高血圧症治療薬] 国内: 発売済 (勃起不全治療薬のみ)

海外: 発売済 (勃起不全治療薬, 肺動脈高血圧症治療薬)

◎Vardenafil [バルデナフィル, 経口 PDE5 (phosphodiesterase type 5) 阻害剤, 勃起不全治療剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Tadalafil [タダラフィル, 経口 PDE5 (phosphodiesterase type 5) 阻害剤, 勃起不全治療剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R06

【 カナダ Health Canada 】

• **Perflutren (超音波診断用マイクロバブル造影剤): 重篤な心肺症状に対する注意喚起**

Important safety information on perflutren injectable suspension [‘Definity’] and serious cardiopulmonary reactions

For Health Professionals

通知日: 2007/10/18

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

医療従事者向けドクターレター (Web 掲載日 2007/10/19)

Bristol-Myers Squibb Medical Imaging 社は、超音波診断用造影剤である [‘Definity’]

(perflutren 注射用懸濁液)に関する重要な安全性情報を通知した。[‘Definity’]の使用と関連して、重篤な心肺症状(死亡を含む)が認められた。

[‘Definity’]は、造影剤なしでは良好な心エコー像が得られない成人患者における心臓の構造的(心室腔と心内膜面の境界)および機能的(局所壁運動)評価のためのコントラスト心エコー検査を適応としている。また、成人患者における肝臓および腎臓の病変の造影にも適応がある。

市販後調査において、[‘Definity’]に関連する重篤な心肺症状が報告されている。2007年9月30日時点で99件の重篤な心肺症状の報告を受けているが、カナダ国内の報告はない。[‘Definity’]の販売開始以来、4人の患者が投与中または投与後30分以内に心停止を起して死亡した。うち2人は投与前に重篤なうっ血性心不全があり、1人は呼吸不全のため機械的人工呼吸を受けていた。残る1人の患者は、[‘Definity’]投与後に心臓負荷試験を受けていた。[‘Definity’]の投与中または投与直後に上記の他にまれではあるが重篤な症状が観察されたが、これらには心停止、呼吸停止、意識消失、痙攣、症候性不整脈(心房細動、上室性頻脈、心室性頻脈、心室細動)、低血圧、呼吸窮迫、心虚血が含まれていた。

Bristol-Myers Squibb Medical Imaging社は、上記の重要な安全性データを考慮し、Health Canadaと協力して[‘Definity’]の製品モノグラフの改訂作業を進めている。

暫定措置として、医師に対して以下の安全性情報の更新を通知した。

[‘Definity’]による重篤な心肺症状に関する医師への勧告

- ・ [‘Definity’]の投与中または投与後30分以内に、死亡を含む重篤な心肺症状が発現している。
- ・ 患者に[‘Definity’]投与を行うべきでない症状(下記参照)がないか評価すること。
- ・ [‘Definity’]の投与中および投与後30分間は、患者の状態をモニタリングすること。モニタリング項目としては、すべての患者に対するバイタルサイン測定および心電図検査、低酸素血症のリスクがある患者に対する経皮的酸素飽和度測定が含まれる。[‘Definity’]を投与する際は、蘇生のための設備および人員を用意しておくこと。

[‘Definity’]投与を行うべきでない症状としては下記のものがある。

- ・ 増悪期にある、または臨床的に不安定なうっ血性心不全
- ・ 急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群
- ・ 重篤な心室性不整脈、または不整脈のリスクが高い状態
- ・ 呼吸不全
- ・ 重篤な肺気腫、肺塞栓症、その他の肺高血圧症を起こす症状

また、運動負荷や薬物負荷(静注用 dipyridamole など)の状態で、[‘Definity’]を投与する場合は特に注意すること。

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.22 (2007/11/01) (同報)

◎Perflutren [超音波診断用マイクロバブル造影剤] 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R07

【カナダ Health Canada】

- Gefitinib [‘Iressa’]: 非小細胞肺癌患者を対象とする臨床試験で全生存期間について docetaxel に対する非劣性を示せず

Gefitinib [‘Iressa’] 250 mg tablets: Failure to demonstrate non-inferiority in overall survival versus docetaxel. Results from a Japanese phase III study in 2nd-line non-small cell lung cancer (NSCLC) patients.

For Health Professionals

通知日: 2007/09/04

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/iressa_5_hpc-cps_e.pdf

(Web 掲載日: 2007/10/11)

医療従事者向けドクターレター

[‘Iressa’]患者登録プログラム(IPR)*¹に参加している医師に対し、第 III 相市販後臨床試験で得られた重要な結果について通知する。この試験は日本で実施された多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験で、過去に1回または2回の化学療法が奏効しなかった、進行/転移性(III B期/IV期)または術後再発の非小細胞肺癌患者を対象に、gefitinib[‘Iressa’]と docetaxel の治療による生存期間を比較した。比較試験より、以下の重要な点が Health Canada に伝えられた。

本試験の主要評価項目である患者の全生存期間について、[‘Iressa’]群の docetaxel 群に対する非劣性を示すことはできなかった[ハザード比(HR) 1.12, 95% CI[0.89~1.40]]。

- Docetaxel 群と比較すると、副次的評価項目の一部(奏効率, 治療成功期間, QOL)は[‘Iressa’]群の方が良好な結果を示したが、他の副次的評価項目(無増悪生存期間, 病勢コントロール率, 疾患関連症状)では良好な結果を示さなかった。
- [‘Iressa’]の安全性について新たな知見は得られなかった。
- 間質性肺疾患(ILD)による治療関連死は、[‘Iressa’]群で3例あったが、

docetaxel 群には認められなかった。

カナダでは、IPR に登録していない患者に対して[‘Iressa’]を投与してはならない。Health Canada は、AstraZeneca 社と協力して、2006 年 12 月 31 日以降、[‘Iressa’]投与によりベネフィットが得られた患者に対し、その後もベネフィットが得られている限り[‘Iressa’]投与を継続できる IPR プログラムを支援している。医師は、担当する IPR 登録患者と上記の情報について話し合うこと。医師は、担当患者ごとの[‘Iressa’]投与のリスク/ベネフィットの特性について再検討する必要がある。

参考情報

*1:カナダにおける[‘Iressa’]の使用は、2006 年 10 月 31 日時点で[‘Iressa’]を処方されて治療によるベネフィットが得られており、同年 12 月 31 日までに IPR プログラムに登録された患者に限定されている。

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

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R08

【カナダ Health Canada】

● 咳止め・かぜ薬: 小児における OTC 薬の適正使用を勧告

Recommendations for the appropriate use of cough and cold products in children

Advisory

通知日: 2007/10/11

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_147_e.html

一般向け情報(抜粋)

小児における OTC の咳止め・かぜ薬の使用の安全性について、懸念が浮上している。Health Canada は消費者に対し、特に 2 歳未満の幼児において、OTC の咳止め・かぜ薬(ハーブ薬を含む)を適切に使用するように勧告した。2 歳未満の幼児において、OTC 咳止め・かぜ薬と関連する生命を脅かす有害事象(意図しない過量摂取を含む)が Health Canada に報告されている。

カナダで販売承認を受けている OTC の咳止め・かぜ薬は 700 種以上ある。Health Canada は、OTC 咳止め・かぜ薬の添付文書が安全な使用に関する情報を網羅しており、両親、保護者、医療従事者がこれらの情報にもとづいて適切に使用できるかについて、現在確認を進めている。

Health Canada は、保護者が 2 歳未満の幼児に OTC 咳止め・かぜ薬を使用する前に、安全かつ

適切な使用を確実にを行うため医師に相談するように強く求める。また、両親や保護者に対し、小児（特に2歳未満の幼児）に OTC 咳止め・かぜ薬を服用させる前に、添付文書をよく読み、用法・用量および薬効成分の情報を確認するよう勧告する。小児に関する情報が記載されていない製品は、小児に使用しないこと。多くの OTC 咳止め・かぜ薬は同じ薬効成分を含んでおり、同じ薬効成分を含む製品（ハーブ製品を含む）を2種以上使用したり、同じ製品を1用量以上使用すると、過量摂取を起すことがある。

また、OTC の咳止め・かぜ薬と OTC の解熱薬を併用することも、注意が必要である。OTC の解熱薬は acetaminophen や ibuprofen などを含むが、OTC の咳止め・かぜ薬もこれらの成分を含む製品があり、併用によりこれらの成分について小児が過量摂取になる可能性がある。

かぜそのものを治す治療法はなく、時間の経過と共に小児は自力で回復する。通常のかぜは軽度のウイルス感染症で、安静、十分な水分補給、安楽な環境を与えれば治癒する。しかし、幼児や乳児にかぜの症状がある場合、かぜ以外の重篤な疾患（肺炎、他の感染症など）ではないことを確認することは重要である。重篤な疾患が、かぜと同じような徴候/症状を示すことがある。かぜの症状が長引いたり、小児の容態が悪化している場合は、特に注意が必要である。

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】咳止め・かぜ薬：幼児死亡との関連性〔Vol.5 No.02 (2007/01/25)〕

【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〔Vol.5 No.18 (2007/09/06)〕

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R09

【カナダ Health Canada】

● Sibutramine: 禁忌患者の使用による心血管系の副作用

Contraindicated use of sibutramine and cardiovascular adverse reactions

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.4

通知日: 2007/10/09

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v17n4_e.html

Sibutramine [‘Meridia’] はセロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI) であり、カナダでは 2001 年 2 月より抗肥満薬として市販されている。治療開始時の体格指数 (BMI) が 30 kg/m² 以上の肥満患者、または、治療開始時の BMI が 27 kg/m² 以上で、他のリスク因子 (高血圧、2 型糖尿病、脂質異常症、内臓脂肪など) を伴う肥満患者における、体重管理プログラムの補助療法として適応がある¹⁾。

Sibutramine の製品モノグラフには、複数の禁忌が記載されている(表 1)。禁忌の患者が使用した場合、重篤な副作用が生じる可能性がある。Health Canada は、2007 年 5 月 31 日までに、sibutramine との関連が疑われる心血管系副作用の報告 65 件を受けており、うち 13 件は禁忌の患者の使用によるものであった。以下に、これら 13 件の症例の概略を述べる。

1 例は、心筋梗塞の既往があり、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の fluoxetine を服用中の患者で、sibutramine 投与開始後 2 日目に、致命的な心室細動を発症した。また、1 例は、心筋梗塞の既往があり、sibutramine 投与開始後 21 日目に、非 ST 上昇型心筋梗塞を発症した。この他に、SSRI と sibutramine を併用した患者 3 例で、心血管系の副作用(高血圧、動悸および頻脈など)を伴うセロトニン症候群*¹ が認められ、不整脈の既往がある患者 5 例で、sibutramine 服用中に不整脈が認められた。患者 1 例は、3 日間に sibutramine 10 カプセルを服用し、カナダでは承認されていない減量薬を併用し、頻脈と錯乱の症状を呈した。女性患者 1 例は、外科手術の 2 日後に、血圧が不安定な状態で、術前に使用していた sibutramine の服用を再開したところ、高血圧が悪化し、頭痛および脳浮腫を生じた。この症例では、sibutramine 以外にオピオイド系鎮痛薬 meperidine (pethidine) が被疑薬として報告されている。患者 1 例では、sibutramine 投与開始から約 10 日後、硝子体出血を生じた。この症例では、sibutramine 投与開始の 2 日前まで 2 種の抗うつ薬 [paroxetine (SSRI) および bupropion] を服用していた。

一部の患者では、治療用量の sibutramine により、血圧および心拍数がかなり上昇することが報告されている^{1,2)}。このような血圧および心拍数の上昇は、治療開始後 4 カ月以内に認められた。Sibutramine を処方する際には、血圧および心拍数の定期的なモニタリングが必要である¹⁾。治療開始後 3 カ月間は、こうしたパラメータを少なくとも 2 週間毎に測定し、その後も 1~3 カ月毎に定期的に測定する必要がある。

2002 年および 2003 年には、sibutramine 投与に伴う心血管系の副作用に関し、各国で安全性情報が通知された²⁻⁴⁾。Health Canada および各国の規制当局は、sibutramine の安全性についてレビューを行ったが、sibutramine の全般的なベネフィットはリスクを上回ると考えられる。Health Canada は今後も、sibutramine との関連が疑われる副作用の監視を継続する。

表 1: Sibutramine の使用における禁忌

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 冠動脈疾患, うつ血性心不全, 不整脈または脳血管疾患(卒中発作または一過性虚血発作)の既往 • コントロール不良 (> 145/90 mm Hg) または不安定な高血圧 • 精神疾患 • 精神疾患の治療を目的とした中枢神経作用薬(例: 抗うつ薬および抗精神病薬)またはハーブ薬(例: セントジョーンズワート), モノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害薬, またはその他の中枢神経作用性減量薬の併用 • 神経性無食欲症または神経性過食症といった重大な摂食障害の現症または既往 • Sibutramine または製剤中の成分, 包装材料に対する過敏症 |
|---|

医療従事者は、sibutramine の投与開始前に、製品モノグラフに記載されている禁忌を確認することが求められる。また、患者は、患者向け情報の「次の人は使用しないこと」の記載について、特に注意を払うことが推奨される。

文 献

- 1) Meridia (sibutramine hydrochloride monohydrate) [product monograph]. Saint-Laurent (QC): Abbott Laboratories Ltd; 2005.
- 2) Nisoli E, Carruba MO. A benefit-risk assessment of sibutramine in the management of obesity. Drug Saf 2003;26(14):1027-48.
- 3) Health Canada investigates safety of Meridia (sibutramine). Ottawa: Health Canada; 2002 Mar 27. Available: www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2002/2002_21_e.html (accessed 2007 July 10).
- 4) Health Canada reports back to public on safety profile of Meridia (sibutramine). Ottawa: Health Canada; 2003 Feb 28. Available: www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2003/2003_07_e.html (accessed 2007 July 10).

参考情報

*1: セロトニン症候群は、セロトニン活性の過剰により生じる副作用で、通常はセロトニン作動薬 (SSRI, SNRI 等) を 2 剤またはそれ以上併用した場合に起こるが、単剤でも報告されている。症状としては、精神症状 (錯乱, 昏睡など), 運動神経系症状 (反射亢進, 振戦など), 自律神経系症状 (高熱, 頻脈, 発汗, 悪感など) 等がある。

[参考資料:【カナダ Health Canada】セロトニン症候群。医薬品安全性情報 Vol.5 No.15 (2007/07/18)]

©Sibutramine [シブトラミン, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (抗肥満薬)]

国内: Phase III (2007/06/29 現在) 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R10

【 豪 TGA 】

• Zoledronic acid: 腎機能障害

Renal impairment with zoledronic acid

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>

ビスホスホネート系製剤の急速静脈内注入のリスクとして、腎機能の悪化はよく知られている。オーストラリア医薬品副作用諮問委員会 (ADRAC) は、これまでに pamidronate および経口ビスホスホネート系製剤である risedronate と alendronate に関する腎機能障害または腎不全の報告も数件受けているが、zoledronic acid [‘Zometa’] に関する報告が最も多く、31 件である (同薬の副作用報告総数は 268 件)。

Zoledronic acid に関する 31 件の報告のうち、16 件は腎不全、15 件は腎機能障害であった。20 件は、同薬が唯一の被疑薬であった。3 件には間質性腎炎の記載があった。患者の年齢は 44～88 歳 (中央値 63 歳) であった。約 3 分の 2 の報告では、zoledronic acid 投与開始から症状発現までの期間は 1～3 カ月であった。回復については、ほとんどの症例で不明または報告されなかった。

Zoledronic acid を投与した疾患は多発性骨髄腫 (13 例) が最も多く、乳癌 (5 例)、前立腺癌 (4 例)、形質細胞腫、悪性黒色腫、骨粗鬆症、骨転移、骨髄炎 (各 1 例) が含まれていたが、疾患を特定できない報告が 4 件あった。

['Zometa'] の製品情報の「使用上の注意」には、腎機能をモニタリングする必要性と、腎機能障害がある患者への使用に関する情報が記載されている。腎有害事象のリスク因子に関する詳細情報として、脱水、腎機能障害、ビスホスホネート系製剤の複数サイクル投与、腎毒性のある他の薬剤の併用、15 分以内の短時間での注入が記載されている。また、「副作用」の項目に、腎機能障害の頻度は 1～10%、腎不全の頻度は 0.1～1% として記載されている。

ADRAC への報告からは、ビスホスホネート系製剤の中でも特に zoledronic acid に関連する腎機能障害と腎不全の発症頻度が高い可能性が示唆されている。いくつかの症例では、腎毒性の発現が遅発性であったことから、この腎障害が注入速度とは無関係であることが示唆された。ただし、zoledronic acid 使用時の状況が患者の腎機能障害発症の素因となった可能性はある。多くの報告に、患者が zoledronic acid 使用前に腎機能障害があったことが記載されている。また、多発性骨髄腫への使用も交絡因子である。

ADRAC はビスホスホネート系製剤の処方者に対し、腎機能障害のリスク因子に周到な注意を払うよう、また投与法を厳密に順守するよう注意を喚起する。

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】[Vol.3 No.07 (2005/04/14)]

【カナダ Health Canada】[Vol.3 No.16 (2005/08/25)]

◎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.23 (11/15) R11

【 EU EMEA 】

● Rosiglitazone および pioglitazone: ベネフィットがリスクを上回ることを確認

European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance for rosiglitazone and pioglitazone

Press Release, Questions and Answers

通知日: 2007/10/18

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48427707en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48446407en.pdf>

◆ Press Release, Questions and Answers (抜粋)

EMEA は、チアゾリジン系糖尿病薬の rosiglitazone および pioglitazone 含有製剤のベネフィット/リスクに関するレビューを完了し、両製剤は承認適応においてベネフィットがリスクを上回っていると結論した。しかし EMEA は、rosiglitazone の製品情報の改訂を勧告するとともに、両製剤の安全性に関する科学的知見を得る活動を今後も進めていくとした。

Rosiglitazone 含有製剤としては、[‘ Avandia ’] (rosiglitazone) , [‘ Avandamet ’] (rosiglitazone/metformin) , [‘ Avaglim ’] (rosiglitazone /glimperide) , pioglitazone 含有製剤としては、[‘ Actos ’] および [‘ Glustin ’] (pioglitazone) , [‘ Competact ’] (pioglitazone/metformin hydrochloride) , [‘ Tandemact ’] (pioglitazone/glimperide) がある。いずれも中央審査方式で販売承認され、2 型糖尿病の単剤療法または他の経口糖尿病薬との併用療法を適応としている。

EMEA の CHMP (医薬品委員会) は、医薬品安全性の継続的モニタリングの一環として、rosiglitazone と pioglitazone の女性患者における骨折リスク、および rosiglitazone 服用患者における虚血性心疾患リスクの可能性に関する新たな副作用情報を受けてレビューを実施した。CHMP は入手したすべてのデータを評価した結果、rosiglitazone と pioglitazone 含有製剤はともに、2 型糖尿病治療薬としてのベネフィットがリスクを上回っていると結論した。しかし同時に、虚血性心疾患の患者では、個々の患者のリスクを慎重に評価した後に rosiglitazone の使用を限定すべきであると警告を製品情報に追加するよう勧告した。また、rosiglitazone とインスリンの併用は、例外的な症

例および厳重な監視下のみに制限すべきであると勧告した。なお、pioglitazone 含有製剤については、インスリンとの併用に関する警告がすでに製品情報に含まれており、変更の必要はない。

CHMP は今後、現在進行中の臨床試験結果のレビューも行う予定である。

◇EMEA が rosiglitazone と pioglitazone のレビューを行った理由

欧州では、rosiglitazone と pioglitazone は 2000 年以降販売されており、特に肥満のある 2 型糖尿病患者に使用されているが、ともに心不全患者には投与禁忌である。EMEA は、医薬品安全性の継続的モニタリングを行っているが、2007 年上半期に rosiglitazone と pioglitazone の副作用に関する新たな情報に注目した。これらには、両製剤のいずれかを服用中の女性患者における骨折リスクの情報、および rosiglitazone 服用患者における虚血性心疾患リスクの可能性が含まれていた。これらの新情報から、rosiglitazone と pioglitazone のベネフィット/リスク・バランスに懸念が提起されたため、EMEA は 2007 年 5 月に両製剤のベネフィット/リスクの全面的な再評価の実施を決定した。

◇EMEA がレビューしたデータ

本レビューでは rosiglitazone と pioglitazone のベネフィット/リスクに関する入手したすべての情報を対象としたが、特に両製剤が心臓に与える影響について注目した。レビューした情報には、臨床試験、メタアナリシス、疫学研究、製造業者から提供されたデータ、患者の副作用報告が含まれていた。レビューは、CHMP が EMEA の医薬品安全性監視作業部会 (Pharmacovigilance Working Party) と協力して実施した。

◇CHMP が出した結論

CHMP は、rosiglitazone および pioglitazone 含有製剤はともに、2 型糖尿病治療薬としてのベネフィットがリスクを上回っていると結論した。CHMP は、rosiglitazone による治療が虚血性心疾患リスクの増加と関連する可能性はあるものの、死亡リスクの増加とは関連しないと結論した。また、インスリンと rosiglitazone を併用すると、体液貯留と心疾患のリスクが増加する可能性があるかと結論した。

◇関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Rosiglitazone: 心臓への安全性について [Vol.5 No.12 (2007/06/14)]

【英 MHRA】、【米 FDA】、【EU EMEA】 [Vol.5 No.11 (2007/05/31)]

◇関連する文献情報

- 1) Singh S, Loke YK, Furberg CD., Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. JAMA. 2007 Sep 12;298(10):1189-95.
- 2) Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE., Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus (A meta-analysis of randomized trials). JAMA.

2007 Sep 12;298(10):1180-8.

◎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.22 (11/01) R12

【 EU EMEA 】

● EMEA が遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤とインヒビター産生に関するレビューを終了

EMEA completes the review of recombinant factor VIII products and inhibitor development

Public statement

通知日:2007/07/31

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/31022507en.pdf>

EMEA は、遺伝子組換え型第 VIII 因子製剤とその抗体(インヒビター)産生リスクに関するデータのレビューを終了した。欧州連合(EU)/欧州経済地域(EEA)において中央審査方式で承認された遺伝子組換え型第 VIII 因子(FVIII)製剤としては octocog alfa〔‘Advate’〕, [‘Kogenate Bayer/Helixate NexGen’], [‘Kogenate/Helixate’]], moroctocog alfa〔‘ReFacto’〕がある。また、octocog alfa〔‘Recombinate’〕は、オランダを審査基準国(Reference Member State, RMS)とする相互認証方式で承認されている。

組換え型第 VIII 因子製剤は、血友病 A 患者における出血の予防および治療に使用される。同製剤の使用に伴う主要な合併症は、第 VIII 因子に対するインヒビター産生とそれによる出血管理の不良である。インヒビター産生のリスクは、軽度～中等度の血友病 A 患者よりも重度の患者の方が高い。

過去に第 VIII 因子製剤による治療を受けたことがない患者におけるインヒビターの産生は、外来蛋白に対する免疫系の自然な反応である*¹。しかし、第 VIII 因子製剤の静注を複数回受けて状態が安定している患者におけるインヒビターの産生は、個々の組換え型製剤の性質に依存する可能性がある。

2005 年 10 月に、組換え型第 VIII 因子製剤によるインヒビター産生に関する予備レビューの結果が発表された¹⁾。予備レビューでは、同製剤によるインヒビター産生リスクに関するワークショップ開催の必要性が指摘された。2006 年に専門家会議が開催され、報告書が発表された²⁾。これをもって、2003 年以降に入手したデータの最終レビューが終了した。その結論は以下の通りである。

- ・ 入手したデータにもとづけば、組換え型第 VIII 因子製剤の製品間のインヒビター産生頻度の予測や比較は不可能である。
- ・ ある第 VIII 因子製剤の投与を 100 日以上受けた患者に対し、別の第 VIII 因子製剤に変更して投与を行うと、低力価のインヒビターが再出現する傾向がある。しかし、第 VIII 因子製剤の変更前にインヒビターが存在しないことを確認した症例は数例のみであったため、実際にインヒビターが再出現したのか、投与製剤変更後に患者を入念にモニタリングしたために検出されたのかを結論することはできない。
- ・ 組換え型第 VIII 因子製剤による確立された治療法を変更する必要はない。ただし、各第 VIII 因子製剤の製品概要 (SPC) の 4.4 節「警告および使用上の注意」に、下記のようなインヒビター産生に関する警告を追加する。
「過去に第 VIII 因子製剤の投与を 100 日以上受けてインヒビターが産生した既往がある患者において、別の第 VIII 因子製剤に変更した後、(低力価の)インヒビターが再出現する症例が認められた。」
- ・ 第 VIII 因子製剤のインヒビター産生に関する信頼できるデータを得るため、販売承認を受けた第 VIII 因子製剤をもつすべての製薬会社に対し、専門家会議の勧告に従い、インヒビターの問題に対する調査をさらに進めるよう求めていく。これにあたっては、現在改訂中の『遺伝子組換え型第 VIII および IX 因子製剤の臨床調査に関するガイドライン解説』³⁾ を参照すること。
- ・ 血友病患者におけるインヒビター産生を検出し、詳細な記録をとるためには、患者と血友病センターの協力が重要である。第 VIII 因子インヒビター産生に関する有益なデータを得るため、最新の勧告およびガイダンスに従って実施される市販後調査プログラムに、医師と患者が登録して参加することが期待される。
- ・ 血漿由来の第 VIII 因子製剤は本レビューの対象ではなく、同製剤の使用に伴うインヒビター産生に関する結論は得られていない。

患者は治療を継続し、医師のアドバイスに従うこと。患者が組換え型第 VIII 因子製剤の通常用量で出血が制御できない場合、早急に医師の診察を受けること。

文 献

- 1) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/33131605en.pdf>
- 2) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwwg/12383506en.pdf>
- 3) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwwg/156199endraft.pdf>

参考情報

*1: 遺伝子組換え型第 VIII 因子の使用に関連するインヒビターの産生の多くは、初めて第 VIII

因子を使用する小児におけるものであるとされる。これらの場合、治療の継続により、インヒビターが消失する例も少なくないとされる。

[参考資料:文中の『遺伝子組換え型第 VIII および IX 因子製剤の臨床調査に関するガイドライン解説』 p.5]

◎Moroctocog alfa [遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤] 海外: 発売済

◎Octocog alfa [オクトコグアルファ, ルリオクトコグアルファ, 遺伝子組換え型血液凝固第 VIII 因子製剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Moroctocog alfa は、第 VIII 因子の中央部にある B region と呼ばれる機能に直接関与しない部分が欠損しており、90 kD の重鎖と 80 kD の軽鎖を 14 アミノ酸で結合している。

Octocog alfa は分子量約 300 kD の第 VIII 因子全長の遺伝子組換え型製剤で、JAN ではオクトコグアルファとルリオクトコグアルファを区別するが、INN では全長の第 VIII 因子製剤をすべて octocog alfa として区別しないで扱う。

[参考資料:Boedeker BG. Production processes of licensed recombinant factor VIII preparations. Semin Thromb Hemost 2001;27(4):385-394.]

Vol.5 (2007) No.22 (11/01) R13

【 EU EMEA 】

● Nimesulide (NSAID) : EMEA が肝臓に対する安全性を検討し、使用制限を勧告

European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products

Press Release, Questions and Answers

通知日: 2007/09/21

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/43098807en.pdf>

◆ Press Release

EMEA は、nimesulide 含有全身投与製剤の肝臓への安全性に関するレビューを終了し、これらの製剤のベネフィットはリスクを上回っているものの、患者が肝障害を起こすリスクを最小化させるため、使用期間を制限する必要があると結論した。

Nimesulide は非選択的 NSAID (非ステロイド性抗炎症薬) で、骨関節炎 (変形性関節症) の疼痛、生理痛および急性疼痛の治療を適応として、多くの EU 加盟国で販売承認を受けている。

アイルランドの規制当局は、国内の重篤な肝臓への副作用報告を受けて、2007 年 5 月 15 日に nimesulide 含有製剤の販売承認を一時停止した*¹。これを受け、EMEA の CHMP (医薬品委員会) は 2007 年 6 月に nimesulide 含有製剤の肝臓に対する安全性の評価を開始し、アイルランドが取った規制措置を EU 全域でも実施すべきかについて検討した。

CHMP は、入手したすべてのエビデンスを検討した結果、EU 全域の販売一時停止を支持するだけのデータはなかったと結論した。しかし同時に、肝障害のリスクを避けるため販売承認を一部変更する必要があるとして、nimesulide による治療は 15 日以内に制限すべきであり、これに対応して 30 用量を超える製品（錠剤または分包）は市場からすべて撤去すべきであると勧告した。また、医師が nimesulide の処方を決める際は、患者個々の全般的なリスク評価にもとづいて行うよう勧告した。

◆Questions and Answers

◇Nimesulide の過去のレビューについて

Nimesulide 含有製剤は 1985 年以降多くの EU 加盟国で販売承認されているが、いずれの製品も処方箋がないと入手できない。Nimesulide は発売以来、幅広い症状の治療に使用されてきたが、2001 年に CHMP のレビューにおいて肝臓への影響に関する懸念が浮上した。このため、2004 年 4 月に nimesulide の適応が上記の 3 症状に制限され、最大用量が 100 mg を 1 日 2 回までに制限された。また、nimesulide を肝障害がある患者に禁忌とし、添付文書に「できるだけ短期間使用すること」との警告が追加された。

◇CHMP が今回レビューしたデータについて

CHMP は今回、EU 各国の製造業者から入手した nimesulide の安全性データ、文献情報、EMA のデータベースのレビューを行った。これらには、2004 年 4 月の規制導入以前と以後の情報が含まれている。また、nimesulide 含有製剤の販売停止により、代替鎮痛薬が使用された場合の副作用発生率をシミュレーションした結果も検討された。

◇CHMP が出した結論について

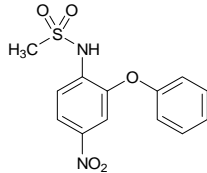
CHMP は得られた情報にもとづき、下記を結論とし、欧州全域で販売承認を一時停止するだけのエビデンスが得られないとした。

- Nimesulide は患者に肝障害を起こすリスクがあるものの、全般的な安全性プロファイルについては前回のレビューから変更はない。
- Nimesulide の販売一時停止により、肝障害の頻度は減少する可能性があるが、代替鎮痛薬の使用による胃腸障害の副作用の頻度は増加する可能性もある。
- Nimesulide 含有全身投与製剤のベネフィットは依然リスクを上回っているものの、肝障害のリスクを避けるため使用を制限する必要がある。Nimesulide の肝臓に関連する副作用の大半は、投与開始後 2 週間以降に起きているため、使用期間を 15 日以内に制限する必要がある。
- 医師が nimesulide の処方を決める際は、患者個々の全般的なリスク評価にもとづいて行うべきである。

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol. 5 No.16 (2007/08/09)

◎Nimesulide〔ニメスリド, 非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)] 海外: 発売済
Nimesulide はスルホンアニリド化合物で, 構造式は下記のとおりである。



以上

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 芦澤 一英