

医薬品安全性情報 Vol.5 No.25 (2007/12/13)

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

- Strontium ranelate (骨粗鬆症治療薬): EMEA の緊急添付文書改訂の声明への対応 [英 MHRA]2
- Lumiracoxib [‘Prexige’]: 販売承認の一時停止 [英 MHRA]3
- Aprotinin [‘Trasylol’]: 英国における販売承認を一時停止 [英 MHRA]5
- Mycophenolate mofetil [‘CellCept’]: 妊娠時の使用による先天異常の情報を製品概要に追加 [英 MHRA]6
- Mycophenolic acid [‘Myfortic’]: 早期流産や先天異常のため薬剤胎児危険度分類を D に変更 [米 FDA]8
- Desmopressin acetate: 低ナトリウム血症, 痙攣発作の可能性のため一次性夜尿症の適応を削除 [米 FDA]9
- Aprotinin [‘Trasylol’]: Bayer 社による販売一時停止 (病院向け通知) [カナダ Health Canada]12
- Strontium ranelate (骨粗鬆症治療薬): 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS) を含む重症の過敏症反応に関し添付文書を緊急改訂 [EU EMEA]13
- Aprotinin: 販売承認の一時停止を勧告 [EU EMEA]15

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(2007/12/05 現在)

Vol.5 (2007) No.25 (12/13) R01

【 英 MHRA 】

● **Strontium ranelate**(骨粗鬆症治療薬): EMEA の緊急添付文書改訂の声明への対応

MHRA response to European Medicines Agency (EMA) statement on the safety of strontium ranelate [‘Protelos’]

Safety warnings and messages for medicines

通知日: 2007/11/16

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033058&ssTargetNodeId=221

Strontium ranelate [英国での商品名は[‘Protelos’], その他の欧州諸国では[‘Osseor’]]は, 女性の閉経後骨粗鬆症に用いられる非ホルモン性の治療薬である*1。

Strontium ranelate の使用に関連して, 「好酸球増加と全身症状を伴う薬疹」(DRESS: Drug Rash with Eosinophilia Systemic Symptoms)を含む重症のアレルギー反応のリスクの懸念が生じている。DRESS は, 一部の医薬品で起こる重篤で生命を脅かすアレルギー反応である。初発症状は皮疹で, 発熱, リンパ節腫脹, 白血球数増加を伴い, 肝, 腎, 肺にも影響を与える。原因薬剤の投与を中止してステロイド療法を行えば, 通常は症状が軽快するが, 回復は緩慢で, 回復期間中に再燃のリスクがある。

EMA は, [‘Protelos’]の処方および患者向け情報を緊急に改訂し, このリスクに関する警告を加えるよう勧告する声明を発表した。

◇処方者および患者への勧告

処方者は[‘Protelos’]を服用する患者に, 重症アレルギー反応のリスクについて警告すること。また, 患者は, 発疹を認めた場合, 服用を中止し, 医師の診察を受けること。[‘Protelos’]の投与中止後は, 再投与を行わないこと。

参考情報

*1: 本件に関する詳細情報および strontium ranelate の作用機序等については, 本号の EMA の記事を参照。

©Strontium Ranelate [ラネリック酸ストロンチウム, 骨粗鬆症治療薬] 国内: 開発中止 (2006/05/30)
海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.25 (12/13) R02

【 英 MHRA 】

• Lumiracoxib [‘Prexige’]: 販売承認の一時停止

Lumiracoxib [‘Prexige’]: Suspension of marketing authorisations

Press Release

通知日: 2007/11/19

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033073&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033083&ssTargetNodeId=364

MHRA は、CHM (Commission on Human Medicines, 医薬品委員会) の勧告を受けて、lumiracoxib [‘Prexige’] の販売承認を一時停止した。この措置は、lumiracoxib 100 mg/日 (EU の承認用量) の服用に関連した重篤な肝毒性に関する国内外の自発報告症例の最新データをレビューした結果にもとづくものである。

◆ 新たなデータ

最近、lumiracoxib 100 mg (承認用量) の服用後、比較的短期間 (1 カ月以内の症例もある) で重篤な肝毒性を呈した症例が新たに数例確認された。このため、CHM は、2007 年 9 月に英国内で導入したリスク最小化のための措置 (治療開始時および開始後月 1 回の肝機能検査の実施、肝機能障害患者に対する投与禁忌等) *1 では、患者の安全が十分に確保されず、緊急措置として lumiracoxib の販売承認の一時停止が必要であると判断した。

◆ 今後の欧州におけるレビュー

今後、欧州規模で lumiracoxib のリスクとベネフィットのレビューが行われる予定である。このレビューの終了後、新たに勧告を行う予定である。

◆ Lumiracoxib に関する Q & A (抜粋)

◇ 全世界における重症の肝障害の副作用報告数

2007 年 10 月 31 日 *2 までに、全世界で、lumiracoxib の使用と関連する (あるいは関連の可能性のある) 重症 (severe) の肝障害^Aの副作用報告 20 例があり、肝不全 14 例が含まれていた。2 例は致命的転帰をとり、3 例では肝移植が必要となった。100 mg の用量に関連する 9 例のうち、1 例では肝移植が必要となった。

^A 重症の肝障害の定義となる事象: 肝不全, トランスアミナーゼ > 3 × ULN (基準値上限) かつビリルビン > 2 × ULN, 致命的転帰, および肝移植。

◇全世界における肝障害の副作用報告総数

2007年10月26日までに、全世界で、lumiracoxibの使用と関連する肝障害の自発報告は159例あり、うち91例は重篤(serious)(死亡2例を含む)、68例は非重篤(non-serious)と報告されている。

◇英国における肝障害の副作用報告数

英国内では、2006年3月～2007年11月13日に、lumiracoxibに関連するYellow Card副作用報告23例を受けた。うち3例が血液検査で判明した肝障害の報告であり、重症の例はなかったが、2例は重篤と報告され、残る1例は入院を必要とした。英国内では、lumiracoxibによる致死的な副作用の報告はない。

◇肝障害に関連する各国の規制措置

2007年8月10日、肝不全の報告にもとづいて、オーストラリアは販売承認を取り消した。この時点で、オーストラリア人患者の死亡2例、肝移植2例を含む8例の重症の肝障害が報告されており、大半がlumiracoxib 200 mg/日による長期治療を受けていた。その直後に、ニュージーランドは急性疼痛の短期治療の適応があった200 mg錠と400 mg錠の販売承認を取り消したが、変形性関節症を適応とする1日量100 mgの販売は継続することとした。

トルコは100 mg錠の販売を一時停止して、安全性の検討を行っている。カナダは、10月に100 mg錠の販売承認を取り消した。

◆追加情報

2007年11月19日付けの本情報に関連して、lumiracoxib全製剤の薬局からの回収(5日以内)が行われた。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033083&ssTargetNodeId=364

参考情報

*1:【英 MHRA】Lumiracoxib:肝臓に対する安全性の懸念から新たな(暫定的)処方制限[医薬品安全性情報 Vol.5 No.18(2007/09/06)]

*2:【英 MHRA】Lumiracoxib:肝有害事象に関する更新情報[医薬品安全性情報 Vol.5 No.23(2007/11/15)]では、2007年10月17日時点までの情報提供が行われた。

◎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.25 (12/13) R03

【 英 MHRA 】

- **Aprotinin[‘Trasylol’]: 英国における販売承認を一時停止**

Aprotinin[‘Trasylol’]: Suspension of UK marketing authorisations (licences)

Safety warnings and messages for medicines

通知日: 2007/11/29

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033201&ssTargetNodeId=221

MHRA は 2007 年 11 月 6 日, aprotinin[‘Trasylol’]の医薬品販売承認取得者(MAH)である Bayer 社および Nordic Pharma 社が, 安全性の懸念のため同薬の世界的な販売を自主的に停止したことを通知した*¹。

MHRA の CHM (Commission on Human Medicines, 医薬品委員会) は, aprotinin の欧州全域におけるリスク・ベネフィット・バランスのレビュー結果が出されるまで, 英国での販売承認を一時停止するよう勧告した。レビュー終了までに 3 カ月以上かかると考えられ, [‘Trasylol’] の販売は 12 月 7 日 から一時停止する。

CHM による今回の販売承認一時停止の勧告は, 心臓手術における 3 種の抗線維素溶解薬 (aprotinin, tranexamic acid, aminocaproic acid) の出血予防効果を比較した三重盲検無作為化試験である BART 試験*² の予備解析結果にもとづいている。同試験は, aprotinin 投与群で死亡率増加が認められたため (tranexamic acid 投与群および aminocaproic acid 投与群に対する相対リスクが 1.5), 早期中止された。これとは別に, 上記の 3 剤を比較した観察研究において, aprotinin 投与は, 死亡率増加だけでなく, 心臓や脳血管, 腎臓に対する副作用のリスクの増加も示唆されている*³。CHM は, 出血の減少については aprotinin の方が対照薬よりもベネフィットが高い可能性があるものの, 上述したリスクはこのベネフィットを上回ると述べている。また, 現在得られているデータからは, aprotinin の使用により死亡率増加の可能性のある患者集団や, ベネフィットが得られる患者集団が特定できていない。したがって, aprotinin の販売承認の範囲内で, 使用制限を設けて患者の安全性を確保することは不可能と考えられる。

販売一時停止が発効した後も, 特別な制限のもと, 一部の患者に対して aprotinin の供給が許可される予定である。この制度を利用して aprotinin の処方を行う医師は, このような使用が承認外であることや, 使用の責任が医師にあることについて留意すること。MHRA は, 欧州のレビューが終了次第, さらにガイダンスを出す予定である。副作用が疑われる場合は, Yellow Card 副作用報告システムを通じて報告するよう要望する。

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.23 (2007/11/15)

*2: Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population study

*3: 【米 FDA】〔医薬品安全性情報 Vol.4 No.05 (2006/02/23)〕, 【米 FDA】〔医薬品安全性情報 Vol.4 No.21 (2006/10/19)〕等

◎Aprotinin〔アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 抗線溶薬 (抗プラスミン薬), 止血剤〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.25 (12/13) R04

【英 MHRA】

• Mycophenolate mofetil [‘CellCept’]: 妊娠時の使用による先天異常の情報を製品概要に追加

Congenital malformations observed following use of mycophenolate mofetil [‘CellCept’] in pregnancy

Safety warnings and messages for medicines

通知日: 2007/11/12

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2033234&RevisionSelectionMethod=Latest

(Web 掲載日: 2007/12/03)

医療従事者向けドクターレター (Roche Products 社)

Roche Products 社は, mycophenolate mofetil [‘CellCept’] に関する新たな安全性情報について通知する。

米国の National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) *¹ のレビュー, および当社の安全性データベースの妊娠転帰に関する累積的なレビューにもとづき, [‘CellCept’] の製品概要 (SmPC) の 4.6 章「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」を改訂した。今回の改訂では, 妊娠中に他の免疫抑制剤と併用して [‘CellCept’] を使用した患者が出産した小児における, 先天異常 (外耳/内耳の形成異常や欠損などの耳の形態的異常を含む) の報告に関する情報が追加された。

NTPR および当社の全世界有害事象報告システムの市販後データにおいて, 妊娠中に [‘CellCept’] を使用した患者が出産した小児に, 先天異常 (外耳/内耳の形成異常や欠損など) のリスク増加が認められた。

[‘CellCept’] が 1995 年に初めて販売承認を受けて以来, 当社は妊娠中に同薬を使用した患者

が生産児を出産した報告を 43 件受けている。うち 10 件では、生産児に形態的先天異常が認められた。これらの報告件数には自発報告の制約があり、その扱いには注意を要する。しかし当社は、製品概要の妊娠に関する章に上記の情報を追加することが適切であると考えた。

医療従事者は、妊娠中の患者に[‘CellCept’]を使用する際に特に注意すること。

- ・ 妊娠中の患者への[‘CellCept’]の使用は、同薬のベネフィットが胎児に対するリスクを上回ると考えられる場合を除き、推奨しない。したがって、同薬の使用は、適切な代替療法が見つからない症例のみに制限すること。
- ・ 妊娠中の女性が[‘CellCept’]を使用すると胎児に害が及ぶ可能性があるため、妊娠する可能性がある女性に対し、効果的な避妊法を使用するよう指導すること。
- ・ [‘CellCept’]による治療は、妊娠反応陰性が確認されるまで開始しないこと。患者が自分の妊娠に気づいた場合は、直ちに担当医に相談するよう指導すること。

当社は今後も、確立された報告システムを通じて[‘CellCept’]の安全性モニタリングを続け、重大な有害事象があれば規制機関に報告する。

Mycophenolate mofetil[‘CellCept’]は、販売開始から 10 年以上経過した免疫抑制薬であり、腎臓、心臓、肝臓移植を受けた成人患者および腎臓移植を受けた小児～青年(2～18 歳)患者の急性移植拒絶反応の予防を適応とし、ciclosporin (cyclosporine) や副腎皮質ステロイド剤と併用して使用される。

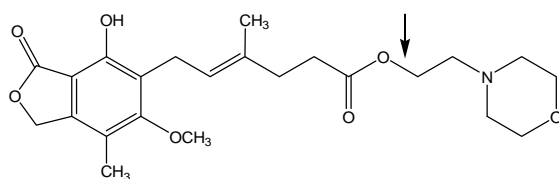
参考情報

* 1: NTPR は、臓器移植を受けた女性が、妊娠中に免疫抑制薬を使用した場合の胎児の転帰をモニタリングする目的で設立された登録プログラム。データの詳細は、下記の記事を参照。

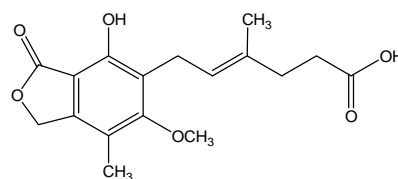
【米 FDA】Mycophenolate mofetil[‘CellCept’]: 早期流産および先天異常のため薬剤胎児危険度分類を C から D に変更[医薬品安全性情報 Vol.5 No.23 (2007/11/15)]

【米 FDA】Mycophenolic acid[‘Myfortic’]: 早期流産や先天異常のため薬剤胎児危険度分類を D に変更[医薬品安全性情報 Vol.5 No.25 (2007/12/13) 同報]

◎Mycophenolic Acid[ミコフェノール酸, プリン拮抗薬, 免疫抑制剤]国内: 発売済 海外: 発売済
Mycophenolate Mofetil (USAN, JAN) は体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。



Mycophenolate Mofetil



Mycophenolic Acid

Vol.5 (2007) No.25 (12/13) R05

【 米 FDA 】

- **Mycophenolic acid** [‘Myfortic’]: 早期流産や先天異常のため薬剤胎児危険度分類を D に変更

Mycophenolic acid [‘Myfortic’] delayed-release tablets

FDA MedWatch, Dear Healthcare Professional Letter

通知日: 2007/11/27

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

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

◆ **FDA MedWatch**

Novartis 社および FDA は、免疫抑制薬の [‘Myfortic’] (mycophenolic acid, MPA) 放出遅延錠剤 (腸溶性製剤) の妊娠中における服用が、流産や先天異常 (外耳や顔の異常など) のリスク増加と関連することについて、医療従事者および患者に通知する。 [‘Myfortic’] の薬剤胎児危険度分類が D (胎児リスクに確かなエビデンスがある) に変更されたが、これは米国の National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR: 臓器移植を受けた女性が、妊娠中に [‘Myfortic’] 等の免疫抑制薬を使用した場合の胎児の転帰をモニタリングする目的で設立された登録プログラム) が公表した市販後データ、および妊娠中に mycophenolate mofetil [MMF, [‘CellCept’]] の投与を受けた女性における他の市販後データにもとづくものである*¹。MMF は、経口投与または静脈内投与された後、 [‘Myfortic’] の活性成分である mycophenolic acid (MPA) に変換される。

妊娠を予定している女性患者は、他の免疫抑制薬では十分な治療効果が得られない場合を除き、 [‘Myfortic’] を服用しないこと。医療従事者は、 [‘Myfortic’] のリスク・ベネフィットや代替の免疫抑制療法について、患者と話し合うこと。妊娠する可能性がある女性患者は、避妊に関するカウンセリングを受け、 [‘Myfortic’] 服用中は効果的な避妊法を用いること。 [‘Myfortic’] は、腎移植を受けた患者の拒絶反応の予防を適応とし、cyclosporine や副腎皮質ステロイド剤と併用される。

◆ **医療従事者向けドクターレター (抜粋)**

Sifontis らの論文 (*Transplantation* 2006;82:1698-1702, Pregnancy Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients with Exposure to Mycophenolate or Sirolimus), NTPR が公表した市販後データ*² および mycophenolate mofetil [MMF, [‘CellCept’]] の世界規模の有害事象報告にもとづき、妊娠中の MMF の使用は、妊娠前期の流産のリスク増加や、先天異常 (特に口唇口蓋裂を含む外耳と顔の異常、四肢遠位部、心臓、食道、腎臓の異常) のリスク増加と関連することが明らかになってきた。MMF は体内で mycophenolic acid [MPA, [‘Myfortic’]] に変換されるため、どちらの薬物もヒトに対して同じ催奇形性リスクをもたらす。

[‘Myfortic’] の開発中に、同薬による先天異常の可能性を評価するため、動物を用いた生殖毒性試験が行われた。Mycophenolate sodium によるラットの催奇形性試験では、1 mg/kg 用量で胎

仔に無眼球症, 脳脱出症, 臍ヘルニアなどの奇形が認められた。1 mg/kg 用量の全身投与は, [‘Myfortic’]の臨床用量 1.44 g/日の 0.05 倍に相当する。ウサギの催奇形性試験では, 母体に毒性がみられなかった 80 mg/kg/日の用量(体表面積換算で推奨臨床用量の約 0.8 倍に相当)で, 胚吸収や奇形が認められた。Mycophenolate sodium と mycophenolate mofetil の催奇形性に, 質的/量的な差はない。

参考情報

- *1: [‘CellCept’]は, 市販後データにもとづき, 薬剤胎児危険度分類が C(胎児リスクの可能性を除外できない)から D(胎児リスクに確かなエビデンスがある)に変更された[医薬品安全性情報 Vol.5 No.23(2007/11/15)]。
- *2: NTPR が公表した[‘CellCept’]使用患者におけるデータ詳細については, 上記の医薬品安全性情報を参照。

◎Mycophenolic Acid[ミコフェノール酸, プリン拮抗薬, 免疫抑制剤]国内:発売済 海外:発売済
Mycophenolate mofetil (USAN, JAN)は体内で活性型である mycophenolic acid (INN)に変換される。国内では, mycophenolate mofetil は発売されているが, mycophenolic acid は発売されていない。

Vol.5 (2007) No.25 (12/13) R06

【 米 FDA 】

- **Desmopressin acetate**:低ナトリウム血症, 痙攣発作の可能性のため一次性夜尿症の適応を削除

Desmopressin acetate [marketed as [‘DDAVP Nasal Spray’], [‘DDAVP Rhinal Tube’], [‘DDAVP’], [‘Minirin’], and [‘Stimate Nasal Spray’]]

FDA MedWatch, FDA Alert

通知日:2007/12/04

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

医療従事者向け情報

FDA は desmopressin (抗利尿ホルモンであるバソプレシンの合成アナログ)の製造業者に対して, 添付文書を改訂し, 重度の低ナトリウム血症および痙攣発作のリスクに関する重要な新情報を追加することを要請した*¹。Desmopressin を使用する患者の一部で, 重度の低ナトリウム血症による痙攣発作や死亡のリスクがある。特に, 一次性夜尿症 (primary nocturnal enuresis: PNE) *² の治療に desmopressin の点鼻剤を使用する小児は, 重度の低ナトリウム血症および痙攣発作を起こす危険

がある。したがって、**desmopressin** の点鼻剤について、一次性夜尿症の適応を削除する。低ナトリウム血症(既往を含む)の患者には本点鼻剤を使用しないこと。体液平衡失調や電解質失調を来す可能性のある急性症状を呈している際には、**desmopressin** の経口錠剤による一次性夜尿症の治療を一時中断すること。**Desmopressin** の全剤型に関して、水中毒^{*3}による低ナトリウム血症のリスクのある患者に対しては慎重に使用すること。

◆ 勧告および留意点

- Desmopressin の点鼻剤:

重篤な低ナトリウム血症を発症して痙攣発作の発現や死亡に至る可能性があるため、一次性夜尿症を適応症から除外する。 医師は、一次性夜尿症については他の治療選択肢を検討すること。

- 経口錠剤:

- 発熱、反復性の嘔吐または下痢、あるいは激しい運動等の多量の水分摂取を必要とする状態など、体液平衡失調や電解質失調を来した際には、desmopressin の経口錠剤による一次性夜尿症の治療を中断すること。

- Desmopressin の経口錠剤服用の 1 時間前～8 時間後は、水分摂取を制限すること。

- 全剤型:

習慣性または心因性の多飲症の患者、あるいは三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)等の水分摂取を促進させる可能性のある薬剤を使用する患者に対しては、慎重に使用すること。 **Desmopressin** を使用し、水分を過剰摂取した患者は、低ナトリウム血症の発症リスクが高い。

◆ 背景となる情報およびデータ

Desmopressin はバソプレシンの合成アナログで、尿中の水分の過剰な損失を防止する抗利尿ホルモンである。**Desmopressin** 使用時に水分の過剰摂取があると、細胞内と細胞外のナトリウムが不均衡となる低ナトリウム血症を来し、痙攣発作、脳浮腫および死亡の転帰をとる可能性がある。

FDA は、**desmopressin** 使用と関連した低ナトリウム血症による痙攣発作の市販後報告 61 例をレビューした。55 例で、痙攣発作の発現時のナトリウム濃度が 104～130 mEq/L と報告されている。2 例で患者は死亡した。この 2 例の患者はともに、低ナトリウム血症および痙攣発作を呈したが、**desmopressin** が死亡の直接原因であったかは明らかでない。36 例は点鼻剤に関連しており、うち 25 例は小児患者(17 歳未満)であった。この 25 例では、夜尿症治療のために使用した例が最も多かった。61 例中 39 例で、低ナトリウム血症や痙攣発作を起こす可能性のある他剤の併用あるいは合併症があった。

参考情報

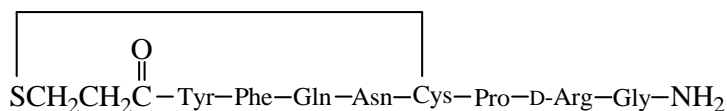
- *1: Desmopressin は、点鼻剤（[‘DDAVP’], [‘Minirin’], [‘Stimate’]）および経口錠剤 [‘DDAVP’] が販売され、中枢性尿崩症（下垂体性尿崩症）に適応がある。また、静注用注射剤 [‘DDAVP’] もあり、血友病患者の止血管理に適応がある。
- *2: 一次性夜尿症 (Primary Nocturnal Enuresis)。夜尿症は夜間睡眠中に無意識の排尿がある場合をいうが、乳児期から引き続いて夜尿がみられる場合を一次性夜尿症という。幼児期から学童期にかけて少なくとも1年以上にわたって夜尿症が消失したにもかかわらず、何らかの原因で夜尿が再びみられる場合を二次性夜尿症という。
- *3: 水中毒。水分過剰による低ナトリウム血症。浸透圧低下が短時間で起こり、脳浮腫による精神症状や痙攣、意識障害等が出現した状態。

◇関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Desmopressin 点鼻スプレー：一次性夜尿症の適応を削減 [Vol.5 No.09 (2007/05/02)]

◎Desmopressin [デスモプレシン, 中枢性尿崩症治療剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
国内では、点鼻剤、注射剤が販売されている。

◇Desmopressin の構造式



Vol.5 (2007) No.25 (12/13) R07

【カナダ Health Canada】

- **Aprotinin[‘Trasylol’]: Bayer 社による販売一時停止 (病院向け通知)**

Health Canada endorsed important safety information on [‘Trasylol’] (aprotinin)

Notice to Hospitals

通知日: 2007/11/23

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/trasylol_nth-aah_2_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/trasylol_nth-aah_2_e.pdf

◆病院向け通知

Bayer 社は aprotinin[‘Trasylol’]に関する情報を更新する。[‘Trasylol’]は、心肺バイパスを用いた冠動脈バイパス(CABG)手術の際に、失血および輸血の必要性のリスクが高い患者に対して失血および輸血を減らす目的で使用される。

- Health Canada, FDA, ドイツ医薬品・医療機器庁 (BfArM) 等の規制当局との協議を受け、Bayer 社は aprotinin[‘Trasylol’]の販売を一時停止した。
- 本措置は、BART 試験の予備的なデータ中間解析を受けたものである。この中間解析では、aprotinin 投与群に、他の試験薬投与群と比較して、原因を問わない死亡率の増加(術後 30 日の死亡率が統計的に有意な差に近かった)が示唆された。なお、同試験は早期中止された。
- [‘Trasylol’]の販売一時停止期間中、Bayer 社は Health Canada と協議の上、患者が aprotinin による治療を要し、現在の承認適応に合致すると医師が判断した場合、[‘Trasylol’]を入手可能とする措置を講じる。

詳細なデータを入手次第、Bayer 社は Health Canada と協同で、BART 試験の結果が [‘Trasylol’]のリスク・ベネフィットの評価にどのような影響を与えるかを評価し、販売停止について再度検討を行う予定である。

◇関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】【米 FDA】【カナダ Health Canada】Vol.5 No.23 (2007/11/15)

◎Aprotinin[アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 抗線溶薬 (抗プラスミン薬), 止血剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.25 (12/13) R08

【 EU EMEA 】

- **Strontium ranelate** (骨粗鬆症治療薬) : 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹 (DRESS) を含む重症の過敏症反応に関し添付文書を緊急改訂

EMA recommends changes in the product information for [‘Protelos’]/[‘Osseor’] due to the risk of severe hypersensitivity reactions

Press Release, Questions and Answers

通知日 : 2007/11/16

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/PressRelease_Protelos_41745807en.pdf

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/Protelos_Q&A_53461307en.pdf

EMA は、strontium ranelate を含有する[‘Protelos’]/[‘Osseor’]の処方情報および患者向け情報に、重症過敏症反応のリスクに関する警告を緊急に加えることを決定した。[‘Protelos’]/[‘Osseor’]は、欧州連合では 2004 年 9 月に脊椎および股関節部の骨折リスクを低下させる閉経後の骨粗鬆症治療薬として承認された。

[‘Protelos’]/[‘Osseor’]は、世界で合計約 570,000 人・年の使用経験があるが、EMA は、同薬を使用した患者での「好酸球増加と全身症状を伴う薬疹」(DRESS: Drug Rash with Eosinophilia Systemic Symptoms) 16 例(うち 2 例は死亡)の報告を受けている。DRESS は重篤かつ生命を脅かす疾患である。報告症例では、投与開始後 3~6 週間で皮疹が発現し、発熱、リンパ節腫脹、白血球数増加を伴い、肝、腎、肺にも影響がみられる。

EMA の医薬品委員会(CHMP)は、最新データを評価した結果、迅速手続きにより、製品情報を暫定的に更新し、DRESS、スティーブンス・ジョンソン症候群を含む重症の過敏症症候群に関する警告を加えることを決定した。

患者は、[‘Protelos’]/[‘Osseor’]服用中に発疹を認めた場合、服用を中止して医師の診察を受けること。投与中止後は、再投与を行わないこと。CHMP は、欧州連合で市販されるすべての医薬品に対する監視と同様、[‘Protelos’]/[‘Osseor’]についても監視を続け、必要と認められる場合には適切な措置を取る予定である。

◆ **Questions and Answers** (抜粋)

◇ **Strontium ranelate** について

Strontium ranelate は、閉経後女性の骨粗鬆症に対し、脊椎および股関節部の骨折リスクを低下

させる治療薬として、長期間毎日服用される。骨粗鬆症は、自然に破壊される骨に対して新しい骨の成長が間に合わない状態である。Strontium は calcium と類似した性質を持つ。生体内では、strontium が strontium ranelate から遊離し、calcium と同様に骨に吸収される。Strontium の作用メカニズムは完全には解明されていないが、骨形成が刺激され、骨破壊が抑制される。

◇DRESS について*¹

DRESS は、まれではあるが一部の医薬品に対する重篤かつ生命を脅かすアレルギー反応である。初発症状は皮疹で、発熱、リンパ節腫脹、白血球増加を伴い、さらに肝、腎、肺などの多臓器障害を伴う。これらの臓器障害は進行すると腎不全または肝不全に至る。投薬を中止し、ステロイド療法を行えば、通常は症状が軽快するが、回復は緩慢で、回復期間中に再燃のリスクがある。

◇その他

2007年11月、CHMP は、継続的な安全性監視の過程で、[‘Protelos’]/[‘Osseor’]を服用する患者におけるDRESSの報告数の増加に気づいた。CHMPに報告された16例は、全例が重症で、入院加療を要した。2例は死亡した。DRESS と[‘Protelos’]/[‘Osseor’]との関連が即座には認識されず投薬中止が遅れたため、これらの患者の転帰が悪化した可能性がある。

参考情報

*1: 薬剤に対する重篤な皮膚反応には、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)、中毒性表皮壊死症(TEN)と並んで、従来、過敏症症候群(hypersensitivity syndrome)と分類される病型があった(Roujeau JC, Stern RC. *N Engl J Med* 1994; 331:1272-1285.)。過敏症症候群は、皮疹、発熱、臓器障害を3主徴とし、通常、薬剤投与後2～6週間で発症する(比較としてSJS, TENは1～3週間で発症することが多い)。従来の過敏症症候群の定義には、軽症～重症が含まれる。

DRESS(Drug Rash with Eosinophilia Systemic Symptoms, 好酸球増加と全身症状を伴う薬疹)は、特に重症の過敏症症候群を診断するために1996年に欧州で提唱された診断基準で、(1)薬疹、(2)血液学的異常(好酸球増加または異型リンパ球出現)、(3)臓器障害(リンパ節腫脹、肝障害、間質性腎炎、間質性肺炎、心筋炎のいずれか)の3項目すべてを満たすことを要件とする。

日本国内では、薬剤性過敏症症候群(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)の診断基準が2005年に作成されており、(1)薬疹、(2)薬剤中止後も2週間以上遷延する、(3)発熱、(4)肝機能障害、(5)血液学的異常、(6)リンパ節腫脹、(7)human herpesvirus-6(HHV-6)の再活性化の7項目すべてを含む場合を典型的DIHSとする。また、(1)～(5)すべて(ただし4に関しては、その他の重要な臓器障害を持って代えることができる)を非典型的DIHSとする。
[参考資料:藤山幹子他 *医学のあゆみ* 2007;220:885-888.]

◎Strontium Ranelate〔ラネリック酸ストロンチウム, 骨粗鬆症治療薬〕国内: 開発中止 (2006/05/30)
海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.25 (12/13) R09

【 EU EMEA 】

• Aprotinin: 販売承認の一時停止を勧告

European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation of aprotinin-containing medicines for systemic use

Press Release, Questions and Answers

通知日: 2007/11/21

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/53467807en.pdf>

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/Aprotinin_Q&A.pdf

◆Press Release

(Web 掲載日: 2007/11/22)

EMEA は, aprotinin 含有医薬品^{注)}の販売承認の一時停止を勧告した。Aprotinin は, 冠動脈バイパス (CABG) 手術中に心肺バイパスを行う患者に対し, 周術期の失血を予防し, 輸血の必要性を減少させる目的で使用される。

EMEA の医薬品委員会 (CHMP) は, 2007 年 11 月の会議におけるレビュー結果を受け, aprotinin 含有医薬品のリスクがベネフィットを上回っており, 同薬を承認している EU 加盟各国における販売を一時停止すべきであると結論した。今回の CHMP の勧告は, ドイツが 2007 年 11 月 5 日に aprotinin 含有医薬品の販売を一時停止した措置に呼応して行われた。ドイツ規制当局の措置は, 新たに入手した BART 試験の中間解析結果で, aprotinin 投与患者の死亡率増加が認められたことにもとづいて行われた。同試験は中止され, ドイツの製造業者の Bayer 社は, 自社の aprotinin 含有医薬品の [‘Trasylol’] と [‘Trasynin’] の販売を世界的に一時停止した。

CHMP は, BART 試験の中間解析結果や他の観察研究結果のレビューを行い, aprotinin 含有医薬品のリスクはベネフィットを上回ると結論した。また CHMP は, 今後出される予定の BART 試験の最終解析結果を含めて, aprotinin 含有医薬品のリスク・ベネフィット・バランスの全面的な再評価を行うよう勧告した。CHMP による勧告は, 間もなく欧州委員会 (European Commission) に送られ, EU 全域の市場での適用について採決される予定である。

注) Aprotinin 含有医薬品は, 欧州では 1974 年以来, オーストリア, ベルギー, ブルガリア, チェコ, キプロス, ドイツ, デンマーク, ギリシャ, エストニア, フィンランド, フランス, ハンガリー, リトアニア, ルクセンブルク, ラトビア, マルタ, オランダ, ノルウェー, ポーランド, ポルトガル, ルーマニア

ア, スロバキア, スロベニア, スウェーデン, 英国において承認され, [‘Acset’], [‘Antagosan’], [‘Antilysin Spofa’], [‘Gordox’], [‘Pantinol’], [‘Traskolan’], [‘Trasylol’], [‘Trasynin’]の商品名で販売されている。

◎Aprotinin〔アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 抗線溶薬(抗プラスミン薬), 止血剤〕

国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 芦澤 一英