

医薬品安全性情報 Vol.6 No.13 (2008/06/26)

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

【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Zanamivir[‘Relenza’]:精神神経系事象について添付文書を改訂2
- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 2, Winter 2008
 - Duloxetine[‘Cymbalta’]:新規化合物(NME)の発売3年次の安全性レビュー5
 - 医薬品安全性におけるファーマコゲノミクスの役割8
- Cefepime[‘Maxipime’]:死亡率上昇の可能性に関する安全性レビューの最新状況12
- Mycophenolate mofetil[‘CellCept’], mycophenolic acid[‘Myfortic’]:妊娠中の服用に関する留意事項13

【カナダ Health Canada】

- Perflutren[‘Definity’](超音波診断用造影剤):重篤な心肺有害反応に関する更新情報15

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.2
 - Nicorandil:潰瘍の報告17
 - Topiramate 等:緑内障の報告19
- Diethylstilboestrol (DES):胎内曝露された女性のための検診ガイドライン20

【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- アンジオテンシン II 受容体拮抗薬:妊娠中の使用に関する Q&A22

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2008
 - 血液透析患者の heparin 使用に伴う急性アレルギー反応に関する各国および WHO の対応状況24

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R01

【 米 FDA 】

● Zanamivir [‘Relenza’]: 精神神経系事象について添付文書を改訂

Zanamivir [‘Relenza’]: Important prescribing information

FDA MedWatch

通知日: 2008/03/11

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/relenza_DHCP.pdf

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Relenza>

(Web 掲載日: 2008/04/01)

◆ GlaxoSmithKline 社からの医療従事者向けドクターレター

GlaxoSmithKline 社は、zanamivir [‘Relenza’] 粉末吸入剤*¹ の添付文書を最近改訂したことを通知する。今回の添付文書の改訂は、[‘Relenza’] の市販後に報告された有害事象の情報にもとづいている。

[‘Relenza’] の添付文書の「警告および使用上の注意」の項を改訂し、新たに「精神神経系事象」の小項目を設け、以下の情報とガイダンスを追加した。

◆ 精神神経系事象

インフルエンザは、発作、幻覚、譫妄、異常行動等のさまざまな神経・行動症状を伴うことがあり、致命的転帰に至る例もある。これらの事象は、脳炎や脳症を発症した状況で起こることがあるが、明らかな重症疾患がない状況で起こることもある。

[‘Relenza’] 等のノイラミニダーゼ阻害剤を使用したインフルエンザ患者が、譫妄や異常行動を起こして負傷したとの市販後報告がなされている(主に日本から)。これらの事象報告は医療現場からの自発報告であるため、発生頻度を推定することはできないが、[‘Relenza’] の使用量からまれであると考えられる。これらの有害事象は主に小児患者で報告されており、急激に発現して急速に回復することが多かった。[‘Relenza’] がこれらの事象に関与しているかについては、まだ結論が得られていない。インフルエンザ患者では、異常行動の徴候を慎重に監視すること。精神神経症状が認められた場合は、患者ごとに[‘Relenza’] による治療を続けるリスクとベネフィットを評価すること。

また、[‘Relenza’] の患者向け情報 (Patient Information) の「重大または主要な副作用」の項に、

以下の情報を追加した。

インフルエンザ患者、特に小児および青年患者は、初期に発作、錯乱、異常行動を起こすリスクが高まることがある。これらの事象は、[‘Relenza’]使用開始後に起こることがあるが、インフルエンザの治療を受けていない場合でも起こることがある。これらの事象の発現はまれであるが、患者が異常行動を起こして負傷することがある。したがって、患者に通常と異なる行動の徴候がみられないか観察し、何らかの徴候が認められた場合は直ちに医療従事者に連絡すること。

なお、上記の有害事象については、2007年11月27日の小児科諮問委員会 (Pediatric Advisory Committee) で協議された。議事録および協議内容については FDA のウェブサイト^A を参照。

◇[‘Relenza’]使用に関する他の留意事項

[‘Relenza’]は、成人および7歳以上の小児患者において、A型およびB型インフルエンザウイルスの感染症状発現から2日以内の急性期治療に適応がある。

- ・ 基礎疾患として気道疾患(喘息、慢性閉塞性肺疾患など)がある患者に対し、インフルエンザの治療または予防のための[‘Relenza’]使用は、重篤な気管支痙攣のリスクがあるため推奨しない。
- ・ 基礎疾患として気道疾患がある患者では、インフルエンザ治療に対する[‘Relenza’]の有効性は立証されていない。
- ・ 老人ホーム等において、インフルエンザ予防に対する[‘Relenza’]の有効性は立証されていない。
- ・ [‘Relenza’]は、CDC (Centers for Disease Control: 疾病管理センター) の予防接種諮問委員会 (Immunization Practices Advisory Committee) の勧告により年1回実施されるインフルエンザワクチン接種の代替にならない。
- ・ A型およびB型インフルエンザウイルス以外の病原体による疾患に対し、zanamivir が有効であるというエビデンスはない。
- ・ インフルエンザ治療のための[‘Relenza’]使用が、他者へのインフルエンザ伝染のリスク低減につながることは証明されていない旨を、患者に助言すること。

[‘Relenza’]のその他の重要な安全性情報については、下記を参照。

GlaxoSmithKline 社は、確立された報告システムを通じて[‘Relenza’]の安全性モニタリングを今後も継続するとともに、すべての重篤な有害事象を評価のために規制当局に報告していく。また医療従事者に対し、今後も[‘Relenza’]の最新情報を提供していく。

^A http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/transcripts/2007-4325t1_transcript.pdf

◇安全性情報

基礎疾患として気道疾患(喘息, 慢性閉塞性肺疾患など)がある患者に対し, インフルエンザの治療または予防のための[‘Relenza’]使用は推奨しない。

基礎疾患として気道疾患の有無を問わず, [‘Relenza’]使用患者において, 重篤な気管支痙攣の症例(死亡例を含む)が報告されている。症例の多くは市販後報告であり, 因果関係の評価は困難であった。

患者に気管支痙攣や呼吸機能低下が認められた場合は, [‘Relenza’]の使用を中止すべきであり, 緊急の治療や入院が必要となることもある。

肺疾患の既往がない患者でも, 急性呼吸器感染症による呼吸異常が認められることがある。呼吸異常は, 医薬品有害反応に類似していたり, 医薬品による有害反応が発現しやすくなることがある。

第 I 相試験において, 軽度または中等度の喘息患者(急性インフルエンザ様疾患は発症していない)の 13 例中 1 例で, zanamivir 使用後に気管支痙攣が発現したことが報告されている。基礎疾患として喘息または慢性閉塞性肺疾患を有し, 急性インフルエンザ様疾患を発症した患者を対象とした第 III 相試験では, zanamivir 群患者の 10% (244 例中 24 例), プラセボ群患者の 9% (237 例中 22 例)で, 5 日間の治療後に FEV₁(努力呼気 1 秒量)が 20%以上低下した。

基礎疾患として気道疾患がある患者に対し[‘Relenza’]使用を検討する場合は, そのリスクとベネフィットを慎重に評価すること。このような患者に[‘Relenza’]処方を決断した場合は必ず, 患者の呼吸機能を注意深くモニタリングし, 観察を十分に行うとともに, 速効性の気管支拡張薬等の適切な対症療法を患者に提供すること。

[‘Relenza’]の含有成分(添加物の乳糖などを含む)に対するアレルギー反応の既往がある患者には, 同薬を使用しないこと。

[‘Relenza’]使用に伴い, 口腔咽頭浮腫, 重篤な皮疹, アナフィラキシー等のアレルギー様反応が市販後に報告されている。アレルギー反応が発現した場合や疑われる場合は, [‘Relenza’]使用を中止し, 適切な治療を行うこと。

高リスクの臨床状況にある患者では, [‘Relenza’]の安全性および有効性は実証されていない。入院を要するほどの危険が切迫した状態と考えられる重症または不安定な患者において, [‘Relenza’]によるインフルエンザ治療に関する情報は得られていない。

重篤な細菌感染症は, インフルエンザ様症状とともに発現することもあれば, インフルエンザ罹患中に共存症や合併症として発現することもある。[‘Relenza’]にはこのような細菌感染症を予防する効果は示されていない。

[‘Relenza’]を効果的かつ安全に使用するためには, 専用の吸入器を正しく使って薬剤を吸入する必要がある。処方者は, 低年齢の小児に[‘Relenza’]使用を検討する際, 吸入器を正しく使えるか慎重に評価すること。

臨床試験において, [‘Relenza’]群患者の 1.5%以上で報告された主な有害事象のうち, プラセボ群患者よりも多いものは, インフルエンザ治療試験では副鼻腔炎, 浮動性めまい, インフルエン

ザ予防試験では発熱や悪寒、関節痛、関節リウマチであった。

['Relenza']と鼻腔内投与型のインフルエンザ弱毒生ワクチン(LAIV)との併用については、評価が行われていない。しかし、両薬剤が干渉する可能性があるため、医学的な必要性がない限り、['Relenza']使用前2週間および使用後48時間はLAIVを投与しないこと。抗ウイルス薬が生ワクチンのウイルス複製を阻害する可能性があるため、両薬剤の干渉が懸念される。なお、三価のインフルエンザ不活化ワクチンは、['Relenza']使用前後のいつでも投与できる。

参考情報

*1: Zanamivir の混合粉末を封入したブリスターのディスクを専用の吸入器にセットして、ブリスターに穴を開けた後、混合粉末のみを吸入する。添付文書(患者向け情報を含む)は下記のサイトを参照。

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021036s016lbl.pdf>

©Zanamivir[ザナミビル, 抗インフルエンザウイルス薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6(2008) No.13(06/26) R02

【米FDA】

• Duloxetine['Cymbalta']: 新規化合物(NME)の発売3年次の安全性レビュー

New molecular entity (NME) – 3 years later: duloxetine [marketed as ['Cymbalta']]

Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 2, Winter 2008

通知日: 2008/03/18

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_winter/nme.htm

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_winter/2008_winter.pdf

Duloxetine hydrochloride['Cymbalta']は経口で用いるセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)で、2004年8月に大うつ病の治療薬として初めて承認された。その後、FDAはduloxetineを成人の糖尿病性末梢神経障害性疼痛(2004年9月)および全般性不安障害(2007年2月)の治療薬としても承認した。

FDAは、承認後の新規化合物(new molecular entity:NME)の安全性に関する新しい体系的なレビュー方法に関し、予備的評価を進めている^Aが、duloxetineはこのレビューを受けた初めての製品となった。この予備的評価の目的は、体系的レビューの方法の有用性を判定すること、ならびに最も有用なレビューの方法や実施時期、対象製品を決定することである。

^A http://www.fda.gov/cder/drug/postmarketing_safety/default.htm

NME の評価は安全性データの包括的レビューとして行われ、レビューには FDA の有害事象報告システム (AERS) データベース上の報告のレビュー、AERS データのデータマイニング解析、企業が提出した定期安全性報告のレビュー、文献レビュー、医薬品に関する過誤の分析、製品の使用に関する分析、市販後臨床試験と疫学研究の知見に関するレビュー等が含まれている。以下に duloxetine についての結果を要約する。

2004 年 8 月～2006 年 12 月に 300 万例以上の患者に duloxetine が処方された¹⁾。この期間に duloxetine を処方した医療施設の記録で最も多かった診断名は、精神疾患 (72%) および疼痛/ニューロパチー (17%) である²⁾。膀胱性尿失禁および女性の腹圧性尿失禁と診断された患者のうち、duloxetine を適応外処方された患者は 1% 未満であった²⁾。

使用症例の約 50% は 41～60 歳であり、小児患者 (0～16 歳) が占める割合は調剤済み処方箋の総数の 1% 未満であった^{1,3)}。

安全性データの最初のレビューから、より詳細な評価とレビューが必要な有害事象を確定した。こうした有害事象には、出血、失明、薬物相互作用、転倒・転落、意識消失、低ナトリウム血症、排尿躊躇/尿閉、医薬品に関する過誤、および肝毒性が含まれていた。失明の症例についてはその後、基礎疾患やその他の薬物使用以外の原因によるものであると確定した。意識消失の原因については、すでに現行の添付文書に適切に反映されていると考えられる。肝毒性のリスクの可能性については臨床試験および市販後情報の分析からすでに確認されており、現行の添付文書に反映されている。肝障害の追加報告については現在分析中であり、必要に応じて添付文書の改訂を行う予定である。

以下に、このレビューで確認されたその他の有害事象、すなわち出血、低ナトリウム血症、転倒・転落、尿閉/排尿躊躇、ならびに医薬品に関する過誤について述べる。

◇出血性障害

AERS の市販後報告では、duloxetine 治療に関連した出血症例が 170 例あった。最も多く出血が認められたのは消化器系であるが、血管系 (脳出血等)、腎/泌尿器系、生殖器系 (膣出血等)、呼吸器系、耳、および眼の出血も報告された。出血の重症度は挫傷から致命的な胃腸出血までさまざまであった。死亡の転帰をとった出血は 6 例あった。うち 4 例の死亡例は duloxetine との関連はないと考えられたが、残り 2 例は duloxetine との関連を否定できなかった。その他に出血性事象に起因する入院が 33 例認められた。このうち 12 例は warfarin, aspirin, その他の NSAID (ibuprofen 等) といった出血リスク増加の可能性のある併用薬を使用していた。170 例の中には血小板機能異常 1 例、血小板減少症 9 例、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) の延長 5 例も含まれていた。セロトニンは血液凝固過程において重要な役割を果たすことから、異常出血はセロトニン再取り込み阻害剤で予測される副作用である。すべての選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) およびその他の SNRI (venlafaxine) の添付文書には、異常出血の可能性が記載されている。この情報は NME 評価の結果として duloxetine の添付文書に追加記載された。

◇低ナトリウム血症および転倒・転落

転倒・転落と意識消失に関連した報告の評価の過程で、市販後報告中に低ナトリウム血症が 11 例確認された。これらの患者の血清ナトリウム濃度は 100～120 mmol/L であった。低ナトリウム血症は duloxetine の添付文書にすでに記載されているが、FDA は、低ナトリウム血症による症状を詳細に記載することにより添付文書の情報がより明確になると結論した。その結果、頭痛、集中力の欠如、記憶障害、錯乱、脱力、および不安定 (unsteadiness) といった低ナトリウム血症の臨床症状が添付文書に追加された。これらの症状が重症および/または急性の症状として現れ、転倒・転落の他、幻覚、失神、発作、昏睡、呼吸停止および死亡をきたす可能性がある。

◇尿閉/排尿躊躇

市販後報告では、duloxetine の使用に関連した尿閉/排尿躊躇の症例が 78 例あった。報告では 78 例中 26 例 (女性 16 例, 男性 10 例) が重篤な転帰をたどり、うち女性 8 例と男性 4 例は投与中止により症状が消失したと記載されていた。これらの 26 例中 9 例は入院してカテーテル処置を要し、8 例は入院したがカテーテル処置は不要であった。また、9 例はカテーテル処置を要したが入院しなかった。入院患者のうち 7 例は、尿閉/排尿躊躇との主診断または副診断を受けた。既存の製品添付文書にはすでに duloxetine による排尿躊躇の可能性が記載されているが、医療従事者に対し重篤な転帰 (カテーテル処置および/または入院) の可能性を知らせるために情報を追加した。

◇医薬品に関する過誤

医薬品に関する過誤の症例 177 例をレビューし、誤った用量、カプセル剤の開封に関連した誤投与、誤薬の 3 種類に分類した。レビュー担当者は、それぞれの種類の過誤について容器のラベル、外箱、添付文書等がどのように関与していたかを特定した。

◆FDA の勧告

この NME レビューの結果、duloxetine の添付文書または容器ラベルに以下のような変更を加えた。

- ・ 低ナトリウム血症のリスクに関する情報は、このレビュー以前に duloxetine の添付文書にすでに記載されているが、これを更新して低ナトリウム血症の臨床症状に関する詳細な情報を加えた。変更は添付文書の「低ナトリウム血症」ならびに「過量投与」の項目に対し行った。
- ・ 「警告および使用上の注意」、「患者向け情報」の項目に出血のリスクに関する情報を加えた。また、warfarin 等の止血に影響する薬剤と duloxetine との併用に関する記載を追加した。改訂された添付文書には、NSAID, aspirin, warfarin 等の止血に影響を与える薬剤との併用は出血のリスクを高める可能性があるとして記載した。さらに、warfarin 治療を受けている患者に duloxetine 投与を開始または中止する際には注意深いモニタリングが必要であると記載した。
- ・ 排尿躊躇/尿閉に関する添付文書の情報を更新した (「警告および使用上の注意」の項目に注意事項を記載)。

- ・ 製品の容器ラベルおよび添付文書に、腸溶コーティング効果が失われることになるカプセル剤の開封防止のための警告等、医薬品に関する過誤を予防するために変更を加えた。

FDA は今後も duloxetine による肝毒性の可能性についてモニタリングを継続する予定であるが、このリスクに関しては現行の添付文書に適切に反映されていると結論している。FDA は現在、duloxetine の使用に関連した薬物相互作用の症例のレビューを実施中である。医療従事者には、duloxetine 治療との関連が疑われる重篤な有害反応はどのような症例でも報告するよう求める。

◎Duloxetine〔デュロキセチン, SNRI, 糖尿病性神経因性疼痛治療薬, 腹圧性尿失禁治療薬〕

国内: 申請中(うつ病治療), PhaseIII(糖尿病性神経因性疼痛治療) (2008/05 現在)

海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R03

【 米 FDA 】

- ・ 医薬品安全性におけるファーマコゲノミクスの役割

Pharmacogenomics and its role in drug safety

FDA Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 2, Winter 2008

通知日: 2008/03/18

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_winter/2008_winter.pdf

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

ファーマコゲノミクスとは、遺伝的多様性が薬物に対する生理的応答(吸収・代謝から薬理作用・治療効果まで)に与える影響を明らかにする研究分野である¹⁾。分子レベルでの薬物の作用の解明が進むにつれて、個人の遺伝子構成が薬物応答に与える影響の重要性が認識されるようになった。

薬物応答における遺伝的多様性の解明が進むと、(1)薬物の有害事象を起こしやすい患者の特定、および(2)或る治療法のベネフィットがより多く得られる患者の特定により、「個別化医療」への扉が開かれる。これらの情報により、各患者に適した薬剤の選択や、最適な治療効果が得られる用量設定が可能となる。また、感染病原体の遺伝子構成に関する知見は、治療の指標として利用されている。例えば、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)における薬剤耐性変異の同定は、患者にとって最も適した治療法、あるいは最も「的を絞った」治療法の選択に利用されている。このようにファーマコゲノミクスにより、医師が薬物療法を各患者の特性に合わせることが可能となり、最終的にはより安全で効果的な処方や投与方法につながる可能性がある。

◆投与法の改善および有害事象の低減

薬物代謝酵素の遺伝的変異が、患者の薬物に対する応答様式に著しく影響を与えることがある。遺伝的変異が酵素活性を上昇または低下させることがあり、時には酵素を失活させることもある。“Rapid metabolizer”として知られる一部の患者では、薬物が過剰に速く代謝されてしまう。その結果、標準用量では薬物が過剰に速く分解されて効果を発揮することができないため、より高用量が必要となることがある。逆に、代謝物に活性がある場合、急速な代謝により活性代謝物が過剰に蓄積し、毒性を示すレベルに至ることもある(後述のcodeineを参照)。一方“slow metabolizer”の患者では、推奨用量で投与した薬物は代謝速度が遅いため蓄積され、体内で毒性を示すレベルとなり有害反応を起こすことがある。このような患者では、用量を減らす必要があるかもしれない。他の要因を考慮した上でファーマコゲノミクスを応用することにより、或る薬物に対し患者がrapid metabolizerかslow metabolizerかを医師が特定し、用量調整を行うことで有効かつ安全な治療の実現が可能となると考えられる。

◆ファーマコゲノミクスの臨床応用

投与方法改善のためにファーマコゲノミクスを臨床応用した最近の例として、抗凝固薬のwarfarin [[‘Coumadin’]および後発品]がある*¹。Warfarinは治療域が狭く、患者間の応答の違いが大きいため、各患者の用量調整を慎重に行う必要がある。Warfarinが標的とするvitamin K epoxide reductase (VKORC1)と、同薬の代謝酵素であるcytochrome P450 2C9 (CYP2C9)における遺伝的変異は、患者の応答の違いに影響を与える。これらの遺伝子に変異型である患者では、warfarinの代謝速度が遅くなるため、一般に用量を低くする必要がある。これらの患者では、従来の用量を使用するとINR*² 上昇が起こりやすくなり、適正用量設定までの期間が長くなり、warfarin療法の導入期や用量漸増期に重篤な出血を起こすリスクが高くなると考えられる²⁾。

ファーマコゲノミクスを応用した別の例として、最近報告されたオピオイド性鎮痛薬codeineのultra-rapid metabolizerがある*³。Codeineのultra-rapid metabolizerは、codeineを活性代謝物のmorphineに変換する酵素cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)の遺伝子コピーを複数もつ。Codeineを服用中の母親がultra-rapid metabolizerである場合、母乳中のmorphine濃度が上昇することがあり、乳児がmorphineの過量摂取を起こすリスクが高まる³⁾。出産後の母親のcodeine服用は安全上問題がない例が大半ではあるものの、医師は鎮痛用のcodeineを最低用量で最短期間処方すべきであり、codeine服用中の母親から授乳を受けている乳児の様子を注意深くモニタリングする必要がある。

ファーマコゲノミクスの研究により最近同定されたもう一つの遺伝子マーカーとして、HLA (ヒト白血球抗原) アレル (対立遺伝子) のHLA-B*1502がある⁴⁾。このマーカーは、抗てんかん薬のcarbamazepine [[‘Carbatrol’], [‘Equetro’], [‘Tegretol’]および後発品]服用後にまれに発現する重篤で致死的となりうる皮膚反応[スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死症 (TEN)]と関連がある。HLA-B*1502アレルはアジア広域を祖先とする患者(南アジアのインド人等)にほぼ限定して認められるため、医師はリスクが懸念される患者に対し、carbamazepineによる

治療を開始する前にHLA-B*1502アレルのスクリーニングを実施すべきである^{5,6,7,8)}。検査結果がHLA-B*1502陽性を示した患者には、carbamazepineによるベネフィットがSJSやTENのリスクを明らかに上回る場合を除き、同薬による治療を行うべきでない*⁴。Carbamazepineのリスク/ベネフィットを検討する際、他の抗てんかん薬も上記の重篤な皮膚反応を起こすリスクがあることを認識することが重要である。

以上のwarfarin, codeine, carbamazepineについては、それぞれの遺伝子多型を同定する検査が利用できる。

FDAが承認した医薬品の添付文書に現在記載されている遺伝子マーカーについては、FDAのサイト^A で一覧表を見ることができる。この表には、これらのマーカーのリスト、それぞれの妥当性を支持するファーマコゲノミクスのデータへのリンク、一部のマーカーの臨床応用における推奨事項が記載されている。

◆ファーマコゲノミクスと標的療法

抗癌剤の前臨床・臨床研究にゲノミクスを導入することにより、新薬の開発に著しい進歩がもたらされている。正常細胞とは異なる蛋白質をもつ癌細胞に照準を合わせた標的療法の開発は、癌治療における技術革新の主な関心事である。抗癌剤の標的を癌細胞に特定することにより、正常細胞に対する抗癌剤の毒性を減らすことができる。一部の標的療法については、癌に有効かどうかを決めるための遺伝子診断検査が、抗癌剤とともに開発されている。これらの抗癌剤と標的の例を以下に示す。

- ・ Imatinib[‘Gleevec’]: 数種の癌における bcr-abl チロシンキナーゼ
- ・ Cetuximab[‘Erbixub’]: 頭頸部癌・結腸直腸癌における上皮細胞成長因子受容体(EGFR)
- ・ Trastuzumab[‘Herceptin’]: 乳癌における変異型の Her2 受容体

◆ファーマコゲノミクスと薬剤耐性ウイルスの検出

HIVのゲノムは絶え間なく急速に進化している。HIVが抗ウイルス薬やワクチンに耐性をもつようになるのは、ウイルスの標的蛋白質の変化が原因である可能性がある。HIV患者は、使用中の薬剤にウイルスが耐性をもつようになった場合、併用薬の組み合わせを変更しなければならないことが多い。FDAが承認した[‘Trugene HIV-1’]遺伝子タイピングキット^B が現在販売されており、HIVのプロテアーゼおよび逆転写酵素の遺伝子領域における数種の薬剤耐性変異型を検出できる。プロテアーゼおよび逆転写酵素は、抗レトロウイルス療法の標的である。検査の結果、薬剤耐性が判明すれば、それに応じて医師は治療レジメンを変更することができる。

◆ファーマコゲノミクスと個別化医療における FDA の役割

ファーマコゲノミクスは、われわれの健康管理を個別化し、すべての人にとって医薬品の安全性

^A http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm

^B <http://www.fda.gov/Cber/510ksumm/K000038S.pdf>

と有効性を改善することが期待できる。FDAは、ファーマコゲノミクスと個別化医療を促進する独自の位置にあり、医薬品の開発過程にファーマコゲノミクスの導入を奨励している^C。2004年にFDAはCritical Path Initiative^Dを開始した*⁵。これは、FDAが管轄する製品の開発、評価、製造のために、この分野の発展を刺激し促進する国家的取り組みである。Critical Path Initiativeの目的は、予測遺伝子検査、信頼性の高いバイオマーカー、アッセイ法、情報工学(IT)等の革新的な手法の開発を促進することであり、これにより安全で有効な医薬品の開発と評価の効率化が実現でき、FDAが管轄する製品の安全な使用が促進される。

FDAはCritical Path Initiativeの一環として、製薬産業が医薬品と診断検査を一体開発するためのガイダンスを作成中である。またFDAは、NIH(米国立衛生研究所)や他の研究機関と協力し、医薬品が関与する毒性を遺伝子レベルで究明する応用研究に取り組んでいる。これらの研究ネットワークは、前臨床・臨床開発段階にある医薬品、およびwarfarinやcarbamazepineのような市販後医薬品の安全性プロファイルの改善を図っている。患者個人の個別化医療の実現のために遺伝子が果たす役割を解明するには、まだ多くの研究が必要である。

文 献

- 1) Lesko LJ, Woodcock J. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(9):763-9.
- 2) Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;25(1):45-51.
- 3) Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2007;368(9568):704.
- 4) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004;428(6982):486.
- 5) Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, et al. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2006;7(6):813-818.
- 6) Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16(4):297-306.
- 7) Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al., RegiSCAR Group. A marker for Stevens-Johnson syndrome ... : ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(4):265-268.
- 8) Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48(5):1015-1018.

^C <http://www.fda.gov/cder/genomics/>

^D <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/>

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.18 (2007/09/06)を参照。

*2: 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は、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。

*3: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.19 (2007/09/20)を参照。

*4: 医薬品安全性情報 Vol.6 No.02 (2008/01/24)を参照。

*5: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.07 (2006/04/07)を参照。

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R04

【 米 FDA 】

• Cefepime [‘Maxipime’]: 死亡率上昇の可能性に関する安全性レビューの最新状況

Update of safety review: follow-up to the November 14, 2007, communication about the ongoing safety review of cefepime [marketed as [‘Maxipime’]]

Early Communication

通知日: 2008/05/14

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/cefepime_update_200805.htm

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

Cefepime [‘Maxipime’] は広い抗菌スペクトルをもつセフェム系抗菌薬で、さまざまな感染症の治療薬として承認されている。Cefepime は処方箋薬としてのみ販売されており、発熱性好中球減少症の経験的治療における単剤療法 (empiric monotherapy) が承認されている唯一の抗菌薬である。

FDA は 2007 年 11 月 14 日、Yahav らが発表したメタアナリシス¹⁾ において、他の β -ラクタム系抗菌薬に比べて cefepime で治療した患者の死亡率が高まるとの懸念が提起されたことを受け、FDA が同薬の安全性データのレビューを行うとともに、製造業者の Bristol-Meyers Squibb 社に追加データの提出を要請したことを通知した*¹。この時 FDA は、予備的レビューに約 4 カ月かかると予測しており、レビューが完了次第、結論および勧告を公表するとしていた。

FDA は、現在も cefepime の安全性データをレビュー中である。レビューすべき研究が多数あり、FDA が要請した研究データの一部はまだ提出されていない。このため FDA は、メタアナリシスで認められた cefepime 治療患者の死亡率上昇が cefepime によるものかについて、まだ最終的な結論に

達していない。

FDAは医療従事者および患者に対し、cefepimeの使用に伴う副作用を、FDAのMedWatch有害事象報告プログラムに報告するよう要望する。

文 献

- 1) Yahav D, Paul M, Fraser A et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 338-48.

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.24 (2007/11/29)を参照。

©Cefepime〔セフェピム, セフェム系抗菌薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R05

【 米 FDA 】

- **Mycophenolate mofetil** [‘CellCept’], **mycophenolic acid** [‘Myfortic’]: 妊娠中の服用に関する留意事項

Information for healthcare professionals: mycophenolate mofetil [marketed as [‘CellCept’]] and mycophenolic acid [marketed as [‘Myfortic’]]

FDA Alert

通知日: 2008/05/16

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

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#MMF>

FDAは、妊娠中のmycophenolate mofetil (MMF)の服用に伴い、乳児に重篤な先天異常(小耳症や口唇口蓋裂等)がみられたとの報告について認識している。MMF〔[‘CellCept’]中の活性成分〕は、活性代謝物mycophenolic acid〔MPA, [‘Myfortic’]中の活性成分〕のエステルである。大半の症例では、臓器移植後の拒絶反応を抑制するために母親がMMFを服用していた。一部は、全身性エリテマトーデス(SLE)および多形紅斑等の免疫疾患に対してMMFによる治療を受けていた。MMFの投与は妊娠前に開始され、妊娠第1三半期または妊娠判明時まで継続された。米国において、MMFは腎・心・肝移植患者の拒絶反応の抑制、MPAは腎移植患者の拒絶反応の抑制を目的に使用が承認されている。これらの薬剤は臓器移植患者においてほとんどの場合、他の免疫抑制剤と併用される。

MMFおよびMPAは、妊娠第1三半期の自然流産のリスクを高め、妊娠中に服用した場合には

先天異常を引き起こすおそれがある。MMFおよびMPAの添付文書は2007年11月に改訂しており、薬剤胎児危険度分類をD(胎児リスクに確かなエビデンスがあるが、潜在的リスクを上回る潜在的ベネフィットにもとづき妊婦への投与が妥当と判断される場合がある)に変更し、妊娠前期の流産と先天異常のリスクに関する知見を「枠組み警告」に記載している。

FDAは現在、胎児の薬物曝露リスクを軽減するための方法を開発、実施するため、これらの医薬品の製造業者と作業を進めている。

◇留意事項

医療従事者は、妊娠可能な女性(思春期および閉経前後の女性を含む)にMMFまたはMPAを処方する場合、妊娠中の服用による胎児リスクの増加とこのリスクの軽減策について留意すること。医師はMMFまたはMPAの処方に先立ち、下記の事項を行うこと。

- ・ **胎児リスクに関する情報を提供すること:**妊娠可能な女性には、妊娠中のMMFまたはMPAの服用による胎児へのリスクについて説明すること。
- ・ **避妊に関するカウンセリングを行うこと:**妊娠可能な女性には、MMFまたはMPA服用中のさまざまな避妊法について説明すること。避妊法として、性行為の回避のみを選択してもよい。避妊法のひとつとして経口避妊薬の使用を選択した場合には、MMFおよびMPAにより経口避妊薬の血中濃度が下がり、理論的に避妊効果が弱まる可能性があることを患者に説明すること。
- ・ **避妊法の適切な使用を指示すること:**妊娠可能な女性は、妊娠を避けるため、効果的な避妊法を2種類併用すること。MMFまたはMPAによる治療開始4週間前から2種類の避妊法を用い、最終投与後6週間は継続すること。避妊法として性行為の回避を選択した場合も、同様の開始日と終了日を守ること。
- ・ **患者が妊娠していないことを確認すること:**妊娠可能な女性にMMFまたはMPAによる治療を開始する場合、開始前1週間以内に、血清または尿の妊娠検査(感度は25 mIU/mL以上)が陰性であることを確認すること。検査結果が得られるまで治療開始しないこと。

病院で臓器移植直後にMMFまたはMPAによる治療を開始する場合は、その時点から適切な避妊法を開始すること。MMFまたはMPAを服用中で、妊娠可能な女性の場合は、2種類の避妊法の使用継続または代替の避妊法を選択する必要性について、来院時毎に話し合うこと。

妊娠中の患者に治療を開始する必要がある場合や、患者が服用中に妊娠した場合は、胎児に危険が生じる可能性があることを患者に知らせること。

◇妊娠可能な女性患者向けの情報

- ・ 妊娠前期にMMFまたはMPAを服用すると、自然流産および重篤な先天性欠損のリスクが増加する。
- ・ MMF[‘CellCept’]またはMPA[‘Myfortic’]の服用中に妊娠を予定した場合は、その旨を医

師に伝えること。医師は患者の状態にもとづき、妊娠中および妊娠予定中に最適な薬剤を判断すること。

- MMFまたはMPAを服用する場合は、避妊法として性行為の回避を選択しない場合は、効果的な避妊法を2種類用いること。
- MMFまたはMPAによる治療開始4週間前から2種類の避妊法を用い、MMFまたはMPA最終投与後6週間は避妊法を継続すること。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.23 (2007/11/15), Vol.5 No.25 (2007/12/13)

◎Mycophenolate Mofetil [ミコフェノール酸モフェチル, Mycophenolic Acid (INN), プリン拮抗薬, 免疫抑制剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Mycophenolic Acid [ミコフェノール酸, プリン拮抗薬, 免疫抑制剤] 海外: 発売済

※Mycophenolate Mofetil は、体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。Mycophenolate Mofetil は USAN (または JAN など) 表記であり、INN 分類によると Mycophenolic Acid に含まれる。米国では Mycophenolate Mofetil, Mycophenolic Acid の両成分の製品が販売されている。国内での販売は Mycophenolate Mofetil のみである。

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R06

【カナダ Health Canada】

- **Perflutren [‘Definity’] (超音波診断用造影剤): 重篤な心肺有害反応に関する更新情報**

Updated safety information on [‘Definity’] (perflutren injectable suspension) and serious adverse cardiopulmonary reactions

For Health Professionals

通知日: 2008/05/23

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/definity_hpc-cps_2-eng.php

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/definity_hpc-cps_2-eng.pdf

(Web 掲載日 2008/05/28)

◆**Bristol-Myers Squibb Medical Imaging 社からの医療従事者向けドクターレター**

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) の安全性情報に重要な変更を加えたことを通知する。

[‘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 (心室腔と心内膜の境界) および機能 (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理的な評価を行うためのコントラストエコー検査にも適応がある。

['Definity']の投与中、投与後 30 分以内、または投与後数日で死亡を含む重篤な心肺の有害反応が発現したことが世界各国で報告されている。2008 年 3 月 31 日時点で、カナダでは ['Definity']の投与後に致死的な心肺有害反応をきたした例が 1 例報告されている。

['Definity']を使用する検査は、適切な訓練を受け手順を熟知した医師の指示のもとで行うこと。

- すべての患者について、['Definity']投与を避けるような状態があるか評価すること。
- 肺高血圧症患者や心肺状態が不安定な患者では、['Definity']投与に伴う重篤な心肺反応の発現リスクが高まる可能性がある。
- 肺高血圧症患者や心肺状態が不安定な患者への['Definity']の投与の際には、投与中および投与後少なくとも 30 分間はバイタルサイン、心電図、経皮的酸素飽和度のモニタリングを行うこと。

Bristol-Myers Squibb Medical Imaging 社が提出したデータの評価結果および専門家との議論にもとづき、以下の情報を追加するため['Definity']の製品モノグラフを改訂している。

◇枠組み警告

製品モノグラフに「枠組み警告」を追加し、['Definity']の投与中または投与後 30 分以内に発現した、死亡を含む重篤な心肺反応について記載する。本節では、患者に['Definity']が禁忌となる状態が存在するかの評価、肺高血圧症患者や心肺状態が不安定な患者に対する慎重なモニタリング、['Definity']投与の際に蘇生のための設備および訓練された人員を確保しておく必要性について記載する。

◇警告(改訂版)

「警告」を改訂し、肺高血圧症患者や心肺状態が不安定な患者に対する慎重なモニタリングの必要性について下記のように追加する。

死亡を含む重篤な心肺反応が['Definity']投与中や投与後に発現している。肺高血圧症患者や心肺状態が不安定な患者[急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群、増悪期にあるか不安定なうっ血性心不全、重篤な心室性不整脈または呼吸不全の患者(人工呼吸患者を含む)]では、重篤な心肺反応の発現リスクが高まる可能性がある。これらの患者に ['Definity']を投与する場合、投与中および投与後少なくとも 30 分間はバイタルサイン、心電図、経皮的酸素飽和度のモニタリングを行うこと。

上記のような患者への['Definity']の投与は、リスク・ベネフィットを注意深く評価してから行うこと。前述のような重篤な心血管系、呼吸器系の共存症を有する患者の腹部造影を行う場合も、['Definity']投与後 30 分間はモニタリングを行うこと。

上記のような状態がない患者に対しても、['Definity']の投与中および投与後少なくとも

30 分間は、重篤な有害反応がみられないか慎重に観察すること。

◇市販後の副作用

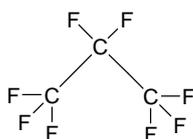
改訂した製品モノグラフでは市販後の有害反応に関して下記のように記述する予定である。

市販後使用において、致命的な心停止やその他の非致命的であるが重篤な有害反応が、まれに報告されている。例として、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, 酸素化能の低下, 心虚血がある(「副作用」「警告」の項を参照)。

◆関連する医薬品安全性情報

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

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



Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R07

【 豪 TGA 】

● Nicorandil: 潰瘍の報告

Nicorandil-associated ulceration

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.2

通知日: 2008/04/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0804.pdf>

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0804.htm>

Nicorandil [‘Ikorel’] はニコチン酸アミドの硝酸エステル誘導体であり、動静脈拡張作用がある。慢性安定狭心症の治療を適応としており、1 日 10~20 mg 投与する。

Nicorandil の使用に関連する潰瘍として、口腔粘膜の潰瘍が最初に報告された¹⁾。続いて、肛門、肛門周囲、外陰部、外陰部周囲、胃腸や人工肛門周囲の組織、および前下腿部、殿裂、臍、屈側部の乾癬の罹患部位などさまざまな皮膚の部位の潰瘍が報告された。複数の部位に潰瘍が生じる場合もある^{2,3)}。Nicorandil による潰瘍の発現はまれであり、用量依存的とみられ、同薬の使用開始から何カ月かを経て発現する場合がある。潰瘍は持続性で深部に達しており、

「打ち抜き像」を呈し、非特異的な炎症組織像がみられる。潰瘍の発生機序は不明である。

Nicorandil が潰瘍の原因であることを認識し、同薬の使用を中止しない限り、他の治療を行っても潰瘍が持続する可能性が高い。潰瘍の保存的治療は有効ではなく、また、手術的治療は組織損傷を悪化させる可能性がある。通常、nicorandil の使用中止後にあらゆる不快感は速やかに消失するが、治癒にはかなりの期間を要する可能性がある。

TGA が受けた nicorandil に関連する報告 51 件中 7 件は潰瘍であった。患者は 57～88 歳であり、6 人は女性であった。記載のある報告では、日用量は 20 mg (3 人) または 40 mg (2 人)、nicorandil の使用開始後、潰瘍発現までに 1 日から何カ月も要する場合があった。7 件中 6 件が舌または口腔の潰瘍の報告であった。86 歳の女性患者に関する報告では、硬結性の肛門周囲潰瘍が 18 カ月間みられ、従来の治療は奏効しなかった。Nicorandil の使用中止後に初めて回復を示し、数週間で完治した。

治療抵抗性の潰瘍がみられる場合、炎症や腫瘍といった他の原因を考慮すると同時に、患者の詳細な薬歴を入手することを提案する。Nicorandil の使用が潰瘍の原因であることを見落とした場合、重大な病状に至り、不適切な検査や治療、不要な手術を行うことになる可能性がある。

文 献

- 1) Reichert S et al. Major aphthous stomatitis induced by nicorandil. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 132-3.
- 2) Watson A et al. Nicorandil induced anal ulceration. *Lancet* 2002; 360: 546-7.
- 3) McKenna DJ et al. Nicorandil-induced leg ulceration. *Br J Dermatol* 2007; 156: 394-6.

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.04(2008/02/21) 文献情報

©Nicorandil [ニコランジル, 冠拡張薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R08

【 豪 TGA 】

• Topiramate 等: 緑内障の報告

Topiramate and other drugs causing glaucoma

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.2

通知日: 2008/04/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0804.pdf>

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

Topiramateは、成人および2歳以上の小児における単独療法または付加療法(add-on therapy)に適応がある抗てんかん薬であり、成人の片頭痛の予防も適応としている。Topiramateは、てんかんの治療に関しPBS[Pharmaceutical Benefits Scheme, 医薬品給付制度]*¹にAuthority requiredとして記載されており、最近、片頭痛の予防における第3選択薬としてもPBSに記載された。

Topiramateは、まれであるが使用に伴う閉塞隅角緑内障の発現に関与する。TGAは現在までのところ、topiramateに関する計175件の報告のうち、緑内障の報告を11件受けている。内訳は女性が9例、男性が2例であり、年齢の中央値は36歳(範囲:22~47歳)であった。発現までの期間は使用開始後1カ月以内が4件、次の1カ月間が2件、記載なしが5件であった。報告の時点において患者5例は回復していたが、3例はまだ回復しておらず、残りの3例は回復状況が不明であった。

これらの症例はすべて成人であったが、文献¹⁾では、5歳の少女がtopiramateの使用開始から10日後に頭痛、悪心、疲労を伴う両眼の閉塞隅角緑内障を発現したと報告されている。

Topiramateに関する眼の有害反応の報告をレビューした文献では、急性緑内障が86例報告されており、うち83例は両眼に発現していた²⁾。これらの症例において、発現までの期間はtopiramateの使用開始から1~49日後であり、症例の85%は使用開始後2週間以内に発現していた。永久的な視力喪失が7件で報告された。Topiramateの使用に伴い眼の有害作用が他にも多く認められており、急性近視、脈絡膜上の滲出、眼窩周囲浮腫、強膜炎等があった²⁾。

多くの薬剤について、その使用に伴う閉塞隅角緑内障が報告されている。TGAに最も多く報告されている薬剤は、topiramate (11件)、sertraline (10件)、tropicamide (7件)、venlafaxine (6件)、ipratropium bromide (5件)である。

Topiramateを原因とする緑内障の処置としては、本剤の使用を直ちに中止し、必要に応じて緑内障の緊急治療を行う。Topiramateの使用に伴う緑内障の発現については多くの機序が提唱されているが、瞳孔ブロックが関与しないため、pilocarpineの使用および虹彩切開は一般に無効である。緑内障が適切に管理されない場合は、永久的な視力喪失に至る可能性がある³⁾。

片頭痛そのものが眼痛を引き起こす場合があることに注意する必要がある。また、片頭痛に対してtopiramateによる治療を受け、眼痛が生じた患者では、片頭痛以外の原因を検討することが重要である。

文 献

- 1) Lin J, Fosnot J and Edmond J. Bilateral angle closure glaucoma in a child receiving oral topiramate. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus [JAAPOS]* 2003; 7: 66-68.
- 2) Fraunfelder FW et al. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary acute-angle closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004 Jan;111 (1):109-11.
- 3) Levy et al. Topiramate-induced bilateral angle-closure glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 221-225.

参考情報

*1: オーストラリアにおいて、患者が処方箋薬を購入する際の公的補助制度。対象となる処方箋薬は3区分(Unrestricted, Restricted, Authority required)に分類されている。後者2つは治療用途に制限があり、承認を要するものもある。詳細は下記のPBSのサイトを参照。

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Schem e+%28PBS%29-1>

©Topiramate〔トピラマート, 抗てんかん薬, 片頭痛〕国内: 発売済 海外: 発売済

※日本における適応症はてんかんのみ。

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R09

【 豪 TGA 】

• **Diethylstilboestrol (DES) : 胎内曝露された女性のための検診ガイドライン**
Screening guidelines for women exposed in utero to diethylstilboestrol (DES)

通知日: 2008/04/23

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

<http://www.tga.health.gov.au/media/2008/080423des.htm>

Diethylstilboestrol (DES) は stilboestrol としても知られる合成エストロゲンであり、過去の妊娠に問題があった女性の流産予防のため、1940～1970年代初めに使用された。

1970年代初め、DESに胎内曝露された若年女性(DES daughter)において、まれな型の膵腺癌(明細胞腺癌)の症例が報告された¹⁾。

TGAは2004年6月、ADRAC(医薬品副作用諮問委員会)と共同で、DES daughterで認められているDESに関連した他の有害作用に関する情報を公表した²⁾。この際にTGAは、DESに曝露され

た経験があるすべての女性 (DES motherおよびdaughter) に対し、国が勧告している子宮頸癌および乳癌検診を受けるよう助言した。

現在の子宮頸癌検診に関する勧告は、2005年6月にNational Health and Medical Research Council (NHMRC) が、「子宮頸癌の予防検診：検診で初めて異常が検出された女性に対する疾患管理ガイドライン」^A として発表した。本ガイドラインには、DESに胎内曝露された女性に関する項目が含まれている。ガイドラインでは、DESに曝露された女性に対し、子宮頸部と膣の両方について細胞診と膣鏡検査を年1回受けるよう助言している。検診は女性の希望に応じていつでも開始でき、無期限で継続し、バランスのとれた将来展望を維持できることとしている。また、DESに曝露された女性に検診で異常が検出された場合は、専門病院で経験豊富な膣鏡専門医が疾患の管理を行うこととしている。

国立乳癌・卵巣癌センター (National Breast and Ovarian Cancer Centre) は2008年2月、文献のレビュー結果から、DESの胎内曝露により乳癌のリスクが高まることを示唆する立場を表明した^B。この表明では、「適切な追跡調査が十分行われていないため、リスクの程度を正確に評価することはできないが、乳癌のリスク増加の方向性、年齢との関連性、他の乳癌リスク因子との関連の一貫性から、DESと乳癌が関連する可能性が支持される」と結論している。

文 献

- 1) Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina - Association of maternal stilboestrol therapy with tumour appearance in young women. *N Engl J Med* 1971; 284: 878.
- 2) The legacy of diethylstilboestrol (DES) from the 50s and 60s, *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin*, Volume 23, Number 3, June 2004

<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0406.htm>

[医薬品安全性情報 Vol.2 No.12 (2004/06/24) R7 を参照。]

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.2 No.12 (2004/06/24), Vol.3 No.20 (2005/10/20),

【NZ MEDSAFE】Vol.4 No.13 (2006/06/29)

◎Diethylstilboestrol [非ステロイド性のエストロゲン製剤]

^A <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/wh39syn.htm>

^B http://www.nbcc.org.au/media/DES_statement.html

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R10

【 EU EMEA 】

• アンジオテンシン II 受容体拮抗薬:妊娠中の使用に関する Q&A

Questions and answers on the use of angiotensin II receptor antagonists during pregnancy

Questions and Answers

通知日:2008/04/24

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Aprovel/21831808en.pdf>

EMEAは、医薬品の継続的なモニタリングの一環として、アンジオテンシンII受容体拮抗薬の安全性、特に妊娠中の患者が使用した場合の胎児への影響について、入手した情報のレビューを行った。

EMEAの医薬品委員会(CHMP)は、このクラスの薬剤の添付文書に、妊娠第1三半期(3カ月間)の使用を避けるべきであると統一して記載し、妊娠第2~3三半期(6カ月間)の使用を禁忌とする記載を継続するよう勧告した。

◇アンジオテンシンII受容体拮抗薬とは

アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor antagonist: AIIRA)は、本態性高血圧症(原因が特定されていない高血圧)の患者に使用される薬剤のグループである。AIIRAは、ホルモンであるアンジオテンシンII が受容体に結合することを阻害する。アンジオテンシンIIは、強力な血管収縮作用(血管を狭める作用)を有する。AIIRAは、本来アンジオテンシンII が結合する受容体に結合することで、アンジオテンシンII の作用を阻害する。これにより血管が拡張し、血圧が降下する。

AIIRAは、欧州連合(EU)において1990年代半ばから販売されている。欧州委員会により中央審査方式で承認され販売されているAIIRAは、irbesartan, telmisartan, valsartanの3種である。他のAIIRAはEU加盟各国の規制機関が承認したものであり、欧州委員会が承認したものではない。

◇アンジオテンシンII受容体拮抗薬の問題とは

今回のレビュー前にCHMPは、irbesartan含有薬剤およびtelmisartan含有薬剤の添付文書に、妊娠第1三半期の使用を避けるよう記載されていることを確認した。しかし、valsartan含有薬剤の添付文書には、妊娠第1三半期の使用を禁忌とすると記載されていた。CHMPは、中央審査方式で承認されたこのクラスの薬剤すべてについて、添付文書の記載を統一すべきであるかを検討することとした。

中央審査方式で承認されたすべてのAIIRAの添付文書には、妊娠第2~3三半期の使用を禁忌とするとすでに記載されている。

◇CHMPの結論とは

CHMPは、AIIRAの妊娠中の使用に関する安全性をレビューした結果、妊娠第2～3三半期におけるAIIRAのベネフィットはリスクを上回らないことを確認した。したがってCHMPは、このクラスのすべての薬剤の添付文書に、妊娠第2～3三半期の使用を禁忌とする記載を継続するよう勧告した。

またCHMPは、妊娠第1三半期にAIIRAを使用する場合、胎児に危害が及ぶリスクを判断するにはエビデンスが不足していると結論した。CHMPは、AIIRAによる治療継続が不可欠である場合を除き、妊娠の予定がある患者は代替治療法に切り替えるよう助言した。AIIRAによる治療継続が不可欠な女性患者には、高血圧と他のリスク因子(糖尿病や腎疾患など)がみられ、他の治療法よりもAIIRAによる治療の方が高いベネフィットが得られると考えられる患者が含まれる。すなわち、これらの患者では、AIIRAによる治療のベネフィットが、妊娠第1三半期の使用に伴うリスクを上回ることがある。ただし、これらの患者でも、妊娠が確認された時点で適切な代替治療法に切り替えるべきである。

CHMPはこれらの結論にもとづき、AIIRAの添付文書に、妊娠第1三半期の使用は避けるべきであり、妊娠第2～3三半期の使用は禁忌とすると統一して記載をするよう勧告した。

◇患者および処方者への助言

- ・ AIIRAを使用中の女性患者は、妊娠したか妊娠が考えられる場合、その旨を担当医に伝えること。
- ・ 医師は、AIIRAの改訂された添付文書に従って処方を行うこと。
 - AIIRAによる治療継続が不可欠である場合を除き、妊娠の予定がある患者は代替治療法に切り替えること。
 - 妊娠中の患者にAIIRAを処方しないこと。
 - 患者が妊娠した場合はAIIRAによる治療を中止し、必要に応じて代替治療法に切り替えること。
- ・ 患者は、質問や懸念がある場合、担当の医師または薬剤師に相談すること。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.04 (2008/02/21)

◎Irbesartan〔イルベサルタン、高血圧症治療薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Telmisartan〔テルミサルタン、高血圧症治療薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Valsartan〔バルサルタン、高血圧症治療薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.13 (06/26) R11

【WHO】

- 血液透析患者の heparin 使用に伴う急性アレルギー反応に関する各国および WHO の対応状況

A short report on recent events related to the acute allergic-type reactions reported with the use of heparin in some haemodialysis patients

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2008 – Feature

通知日: 2008/05/29

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN2008_2.pdf

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PharmNewsletter08_2/en/index.html

米国FDAは2007年1月1日～2008年4月13日に、heparinに関連した死亡報告を131件受けた。これらは原因を問わず、heparin投与後に死亡したものである。FDAは、アナフィラキシー反応や急性低血圧の増加が認められていると述べている。死亡報告131件のうち81件は、アレルギー症状による死亡であった¹⁾。

Baxter Healthcare社 (Baxter社) は、同社が製造したheparinの投与を受けた数名の血液透析患者が急性アレルギー反応を起こしたとの報告を受けた後、2008年1月17日に米国でheparin sodiumの数ロットの自主回収を開始した。FDAおよびBaxter社は、最近続発しているこれらのheparinに関連する有害反応報告について調査を行っている。FDAは、中国の常州SPL (Scientific Protein Labs) 社 (常州市) 製造のheparin原薬と未精製heparin、および米国のSPL社 (ウィスコンシン州 Waunakee) 製造のheparin原薬に不純物が混入していたことを検出した²⁾。これらのheparin原薬は、Baxter社が販売した最終製品に使用されていた。

FDAは、問題のheparinバッチに「heparinではないheparin様物質」である不純物が重量で5～20%含まれていることを確認した。また、この不純物は過硫酸化コンドロイチン硫酸 (over-sulfated chondroitin sulfate) であると同定された³⁾。FDAは、heparin様物質である過硫酸化コンドロイチン硫酸を検出する2つの試験法 [プロトンNMR法とキャピラリー電気泳動 (CE) 法] を公表した。米国では現在、すべてのheparin原薬バッチの出荷時に、これら2試験の実施が義務付けられている⁴⁾。

ドイツでも、Rotexmedica社が製造したheparin製品の特定のバッチで、同様の有害事象 (死亡例なし) が80件以上報告されている。Rotexmedica社は2008年3月上旬、heparin注射液の数バッチについて回収を開始した⁵⁾。これらの製品のheparin原料は、中国のChangzhou Qianhong^A Bio Pharma社およびYantai Dongcheng Biochemicals社が製造していた。

その後も米国や世界各国で、他の業者が販売したheparin製品の回収が相次いで行われている。

HeparinはWHO必須医薬品リストに掲載されている。WHOは、国際薬局方 (International

^A 原文の表記は“Quianhong”。

Pharmacopoeia)記載の方法に従った未分画heparin製剤の力価測定のために、第5次heparin国際標準品 (the 5th International Standard Heparin)を提供している。その他のWHOのheparin国際標準品には、生物活性と分子量検定のための低分子量heparin標準品がある。すべてのWHOのheparin国際標準品は、FDAの「NMRスペクトル法によるheparin sodiumの不純物評価法」⁶⁾の最新版で規定されている判定基準によって、不純物が混入していないことが確認されている。

WHOは、不純物混入の疑いがあるheparin原薬のバッチを特定する設備が十分でない各国の規制機関に対し、助言や援助を提供できる。英国ロンドンのWHO生物製剤標準品協力センター (WHO Collaborating Centre for Biological Standards) [NIBSC (National Institute for Biological Standards and Control, 英国ポッターズバー)]を通じて、FDAが推奨しているNMR法やCE法による検査を含めた協力を行うことができる⁷⁾。

国際薬局方に関する活動を監督するWHO医療用製剤規格専門委員会 (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations), およびWHO生物製剤規格専門委員会 (WHO Expert Committee on Biological Standardization)は、heparinの混入物や不純物に関する情報をレビューする予定である。このレビューは、現在の品質管理試験法を改訂する必要性の検討に役立つと考えられる。

Heparin製品による有害反応は各国の規制機関に報告すること。また、医薬品の安全性に関するモニタリングや国際的な分析を効果的に行うため、各国で報告されたすべての有害反応や有害事象は、WHOのICSR (Individual Case Safety Reports: 個別症例安全性報告) データベースであるVigibaseにも報告すること。Vigibaseは、スウェーデンのウプサラにあるWHO国際医薬品モニタリング協力センター (WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring)⁸⁾ が維持管理している。

文 献

- 1) http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/adverse_events.htm
- 2) Contaminant detected in heparin material of specified origin in the USA and in Germany; serious adverse events reported; recall measures initiated. Information Exchange System Alert No. 118, WHO, 7 March 2008 (<http://www.who.int/medicines>).
- 3) http://www.fda.gov/bbs/transcripts/2008/heparin_transcript_031908.pdf
- 4) <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>
- 5) http://www.rotexmedica.com/index.php?page_id=18
- 6) http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/Heparin_NM_method.pdf
- 7) <http://www.nibsc.ac.uk/>
- 8) <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx>

◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.6 No.06(2008/03/19)ほか

◎Heparin Sodium〔ヘパリンナトリウム, 血液凝固阻止剤〕国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 芦澤 一英