

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.14 (2008/07/10)

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

### 【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Natalizumab[‘Tysabri’]: 重篤な肝障害の報告.....2
- Drug Safety Update Vol.1, No.11, 2008
  - Natalizumab[‘Tysabri’]: 安全性の概要－進行性多巣性白質脳症, 過敏症および肝毒性.....3

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

- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 2, Winter 2008
  - PDE5 阻害薬と SSSL (突発性難聴).....6
- 糖尿病性足潰瘍治療薬 becaplermin[‘Regranex’]: 反復使用患者における癌のリスクに関する早期伝達.....10
- 糖尿病性足潰瘍治療薬 becaplermin[‘Regranex’]: 反復使用患者における癌のリスクに関する安全性レビューの更新情報.....11
- Heparin: スクリーニング法に関する新たな情報.....13

### 【カナダ Health Canada】

- Natalizumab[‘Tysabri’]: 肝障害および過敏症.....13
- Pegvisomant[‘Somavert’]: somatostatin 類似薬との併用による肝酵素上昇リスク.....15
- Heparin: heparin コート医療機器に関する安全性情報.....18
- Abacavir[‘Ziagen’], [‘Kivexa’], [‘Trizivir’]: 心臓関連有害事象のリスク増加の可能性.....19

### 【NZ Medsafe (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Articles Vol. 29 No.1
  - TNF $\alpha$  阻害薬: 感染症の早期発見と迅速治療の必要性.....20

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

Vol.6 (2008) No.14 (07/10) R01

【 英 MHRA 】

● Natalizumab [‘Tysabri’]: 重篤な肝障害の報告

**Reports of serious liver injury**

**Safety information on medicines for healthcare professionals sent in May 2008**

通知日: 2008/05/19

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON017933&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON017933&RevisionSelectionMethod=Latest)

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON017935>

(Web 掲載日: 2008/06/04)

◆ **Elan 社と Biogen Idec 社からの医療従事者向けドクターレター**

◇ **概要**

- ・ Natalizumab [‘Tysabri’] の市販後使用に伴い、重篤な肝障害が発現したとの報告を受けている。
- ・ [‘Tysabri’] の初回使用からわずか 6 日後に血清中の肝酵素や総ビリルビンの上昇など肝障害の徴候を示した例が報告されたが、治療中 6 日目以降に徴候が現れた報告もあった。
- ・ 少数例では、[‘Tysabri’] の使用中止後に肝障害が回復したが、使用再開により再発した。
- ・ [‘Tysabri’] 使用患者の肝機能障害の徴候について適切なモニタリングを行い、患者が肝障害を示唆する徴候・症状を認めた場合は担当医に知らせるように患者を指導すること。
- ・ 重大な肝障害が生じた場合は治療を中止すること。

◇ **安全性情報の詳細**

[‘Tysabri’] の関与が否定できない重篤な肝有害事象が報告されている。死亡あるいは肝移植に至った例は報告されていない。

多発性硬化症とクローン病に対する [‘Tysabri’] の臨床試験では、重篤な肝有害事象が報告されたが、[‘Tysabri’] 群で肝有害事象を発現した患者の割合はプラセボ群と同等であった。市販後のデータにもとづき、[‘Tysabri’] の製造販売承認取得者は製品概要 (SPC) を改訂した。これらの重篤な肝有害事象は市販後調査における報告であるため、正確な発現率は不明であるが、3,000 人以上の患者を対象として最長 2 年以上行った臨床研究では重篤な肝有害事象が観察されなかったことから、発現はまれであると考えられる。

◇医療従事者向け詳細情報

- ・ [‘Tysabri’]使用患者の肝機能障害の徴候について適切なモニタリングを行い、患者が肝障害の徴候・症状を認めた場合は担当医に伝えるように患者を指導すること。
- ・ 重大な肝障害が生じた場合は治療を中止すること。
- ・ [‘Tysabri’]の製造販売承認取得者は、本薬使用に伴うリスクを最小化するための対策の一環として、医療従事者に提供する教育情報 (educational information)\*<sup>1</sup>を更新する予定である。

参考情報

\*1:Natalizumab の使用を制限するプログラムである TOUCH program などが提供する教育情報。

◎Natalizumab〔抗 $\alpha 4$  インテグリンヒト型モノクローナル抗体、多発性硬化症治療薬〕

海外:発売済(再販売)

Vol.6(2008) No.14(07/10) R02

【英MHRA】

・ Natalizumab[‘Tysabri’]:安全性の概要－進行性多巣性白質脳症、過敏症および肝毒性  
Natalizumab[‘Tysabri’]:safety overview－progressive multifocal leukoencephalopathy, hypersensitivity, and hepatotoxicity

Drug Safety Update Vol.1, No.11, 2008

通知日:2008/06/04

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON017930&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON017930&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON017928>

Natalizumab の使用中は、進行性多巣性白質脳症 (PML) および肝機能障害に関して定期的にモニタリングを行うこと。患者が PML を発現した場合は、natalizumab の使用を中止し以後、絶対に使用してはならない。また、natalizumab 使用患者には、PML の症状に関する情報を記載した警告カード (alert card) を渡さなければならない。重大な肝障害が発現した場合も、natalizumab の使用を中止すること。過敏反応の場合には、治療開始から短期間使用した後に natalizumab に対する抗体が持続して検出される場合 (例えば 6 週間以上) は、使用を再開しないこと。

Natalizumab[‘Tysabri’]は、 $\alpha 4$  インテグリンに特異的な組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、多発性硬化症の患者で、 $\beta$  インターフェロンによる治療を行っても疾患活動性が高い場合、または重度の再発寛解型で進行が速い場合に適応となる。Natalizumab は選択的接着分子阻害

物質として初めての $\alpha 4$  インテグリン拮抗薬である。

標準的な用法では、natalizumabとして300 mgを4週毎に1回静注(約1時間)する。静注時および静注後1時間は、患者に過敏症の徴候や症状がないか観察すべきである。治療開始から6カ月経過してもベネフィットのエビデンスがみられない患者に対しては、治療継続について慎重に検討しなければならない。Natalizumabの2年を超える使用に関する安全性と有効性のデータはない。

#### ◆安全性情報の要点

Natalizumabは、2006年4月にEUで販売開始された。英国では少なくとも1,000人が同薬を現在使用していると推定される。英国では現在までに、同薬に対する有害反応の報告を18件受けており、うち1件は死亡転帰をとった。現在までに、これまで特定されていなかった安全性問題を提起するような報告はない。

販売開始時に確認されていたnatalizumabの使用に伴うリスクとしては、進行性多巣性白質脳症(PML)、過敏反応、日和見感染などの発現がある。

販売開始以降も、natalizumabの使用に伴い肝毒性、メラノーマを含む悪性疾患などのリスクが確認されている。

#### ◆肝有害反応

EU内では、natalizumabの市販後使用に伴う肝有害事象の自発報告を17件受けた。報告では、初回使用から最短で6日後に肝障害の徴候が現れた。報告のうち、死亡または肝移植に至った例はなかった。

#### ◆メラノーマ

Natalizumabの使用とメラノーマの発現に密接な時間的關係があるとする文献報告が2件ある。この新たなリスクに関しては、現在欧州でレビューが行われており、さらに安全性研究を計画中である。

臨床試験データから確認された以下の副作用を添付文書に列記した。

	発現数	副作用
・感染症および寄生虫症	よく起こる*	尿路感染 鼻咽頭炎
・免疫系障害	よく起こる* まれ**	蕁麻疹 過敏症
・神経系障害	よく起こる*	頭痛 浮動性めまい
・胃腸障害	よく起こる*	嘔吐 悪心
・筋骨格系および結合組織障害	よく起こる*	関節痛
・全身障害および投与局所様態	よく起こる*	悪寒 発熱 疲労

\*臨床試験で、100人中1人より多く、10人中1人より少ない発現数

\*\*臨床試験で、1,000人中1人より多く、100人中1人より少ない発現数

## ◆医療従事者への助言

### ◇治療の開始

- Natalizumab による治療は、神経学的状態の診断および治療の経験を有する専門医が開始、管理すること。
- Natalizumab による治療を開始する前に、患者の最近の MRI 画像を確認すること。
- Natalizumab による治療を受ける患者には、PML の症状に関する情報を記載した警告カード (alert card) を渡さなければならない。

### ◇禁忌—以下に該当する患者には **natalizumab** を使用しないこと

- Natalizumab または natalizumab 製剤中の賦形剤に対する過敏症を有する患者 [賦形剤については natalizumab の製品概要 (SPC) を参照]
- PML 患者
- 免疫不全患者など、日和見感染の発現リスクが高い患者
- $\beta$  インターフェロンまたは glatiramer\*<sup>1</sup> を使用している患者
- 活動性の悪性疾患が確認されている患者、ただし皮膚基底細胞癌患者を除く
- 小児および青年の患者

### ◇使用上の警告

#### ◇PML

- 患者に対し、PML が疑われる何らかの神経学的症状・徴候の初発または悪化の有無を定期的にモニタリングしなければならない。患者が PML を発現した場合は、natalizumab の使用を中止し、以後絶対に使用してはならない。

#### ◇肝有害反応

- 患者に対し、定期的に肝機能障害のモニタリングを行うこと。重大な肝障害が発現した場合は、natalizumab の使用を中止すること。

#### ◇アナフィラキシー反応またはアナフィラキシー様反応を含む過敏反応

- 医師は患者に対し、特に治療開始後数カ月間については、使用を中断しないことが重要であることを説明すること。
- 治療開始から短期間使用した後に、natalizumab に対する抗体が持続して検出される場合 (例えば 6 週間以上) は、使用再開しないこと。

## ◆Natalizumab に関する有害反応

Natalizumab の安全性に関しては、他のすべての薬剤と同様に厳密なレビューを続けている。natalizumab の使用に伴う有害反応が疑われる場合はすべて、Yellow Card 副作用報告システムを

通じて MHRA と医薬品委員会 (CHM: Commission on Human Medicines) に報告するよう要望する。

---

## 参考情報

\*1: 英国で使用されている再発寛解型多発性硬化症薬。

©Natalizumab [抗  $\alpha 4$  インテグリンヒト化モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬]

海外: 発売済 (再販売)

## Vol.6 (2008) No.14 (07/10) R03

### 【 米 FDA 】

#### ● PDE5 阻害薬と SSHL (突発性難聴)

**Phosphodiesterase Type 5 (PDE5) inhibitors [sildenafil citrate (marketed as [‘Viagra’] and [‘Revatio’]), vardenafil hydrochloride (marketed as [‘Levitra’]), and tadalafil (marketed as [‘Cialis’])]: sudden hearing loss**

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

通知日: 2008/03/18

[http://www.fda.gov/cder/dsn/2008\\_winter/postmarketing.htm#pde5](http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_winter/postmarketing.htm#pde5)

[http://www.fda.gov/cder/dsn/2008\\_winter/2008\\_winter.pdf](http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_winter/2008_winter.pdf)

勃起不全の治療のため sildenafil citrate [‘Viagra’] を服用した男性患者が, SSHL [Sudden Sensorineural Hearing Loss: 突発性 (感音\*) 難聴] を起こした症例報告が文献<sup>1)</sup> に発表されたことを受け, FDA は AERS (Adverse Event Reporting System: 有害事象報告システム) データベースにおいて, PDE5 阻害薬の服用に伴う聴覚障害の市販後報告を検索した。その結果, SSHL の症例が 29 件抽出されたが, 前庭症状を伴う場合と伴わない場合があった。いずれの症例も SSHL の定義 (後述参照) に適合しており, PDE5 阻害薬 [sildenafil citrate [‘Viagra’] および [‘Revatio’], vardenafil hydrochloride [‘Levitra’], tadalafil [‘Cialis’]] の服用と SSHL 発現との間に強いまたは説得力のある時間的関連性が報告されていた。これらの情報にもとづき, PDE5 阻害薬に属する薬剤の添付文書が改訂され, 「副作用」の項に SSHL に関する情報が反映されるとともに, 「使用上の注意」および「患者向け情報」の項に SSHL を起こした患者に対するガイダンスが記載された。本報告では, 添付文書改訂の契機となった市販後データを紹介するとともに, 医療従事者および患者に対して SSHL に関する適応症別の推奨を行う。

#### ◆PDE5阻害薬について

PDE5 (phosphodiesterase type 5:5型ホスホジエステラーゼ)はcGMP(環状グアノシンーリン酸)を分解する酵素である。PDE5が阻害されると、平滑筋の弛緩作用があるcGMPが増加する。勃起不全(ED)および肺動脈高血圧症(PAH)に対するPDE5阻害薬の効果は、それぞれ陰茎海綿体および肺動脈の血管床における平滑筋の弛緩によるものである。Sildenafil[‘Viagra’], vardenafil, tadalafilはそれぞれ1998年, 2003年, 2003年にED治療薬として承認され, sildenafil[‘Revatio’]は2005年にPAH治療薬として承認された。ED治療において, tadalafilとvardenafilの推奨用量は5～20 mgであり, sildenafilの推奨用量は25～100 mgである。これらの薬剤はEDに対して頓服し, 1日2回以上の服用は避けるべきである。PAH治療におけるsildenafilの推奨用量は, 20 mgを1日3回(60 mg/日)である。PAH患者はsildenafilを継続的に服用し, 同薬を[[‘Viagra’]として]頓服するED患者よりも用量が多くなることもある。

#### ◆SSHLの症例報告

FDAと製薬企業は2007年9月20日までに, PDE5阻害薬を服用した患者が難聴を起こした症例報告を113件受領している。このうち84件はSSHLの症例から除外された。その理由は, PDE5阻害薬服用と難聴発現との時間的関連性が明らかでないこと, 難聴がSSHLの定義(後述参照)に適合しないこと, 難聴の発現日がPDE5阻害薬服用よりも前であること, 因果関係を判断するには報告が著しく曖昧であること, 難聴が数年間かけて徐々に進行していること等である。

このようにして, FDAのAERSデータベースから条件に適合するSSHLの症例が29件(米国内が14件, 米国外が15件)抽出された。これらの症例には, 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, vardenafil, tadalafilの服用とSSHL発現との間に強いまたは説得力のある時間的関連性を支持する内容が記載されていた。各薬剤の臨床試験でも, SSHLは数人の患者で報告されていた。PDE5阻害薬がSSHLと関連する機序については, まだ解明されていない。また, 症例の多くにおいて, 患者の病状や他の要因がSSHLの一因となった可能性がある。以下では, 上記29症例の分析に焦点を当てて考察を行った。

上記29症例に関係した薬剤は, sildenafil(ED治療が15例, PAH治療が4例), vardenafil(5例), tadalafil(5例)であった。うち1例は, SSHL発現日付近で2種以上のPDE5阻害薬を併用していた。また, 関与した薬剤の判定は, 各患者が通常使用していた薬剤またはAERSの報告に最初に記載された薬剤にもとづいて行った。

EDを適応としてPDE5阻害薬を服用した25例では, 患者の年齢は38～85歳であった。このうち9例では, 高血圧, 心疾患, 糖尿病といった難聴のリスク要因となる疾患の共存が報告された。また, 3例では難聴(1例はメニエール病)の既往が記載されていた。しかし症例報告の多くには, 共存症, 喫煙歴, 併用薬に関する情報が含まれていなかった。

PAHのためsildenafilによる治療を受けていた4例(女性3例, 男性1例)の患者で, SSHLが報告された。Sildenafil服用開始からSSHL発現までの期間は, 3週間未満～11カ月であった。4例とも片

側のみ難聴であり、報告時点で難聴が持続していた。うち3例はsildenafil服用を継続し、1例は服用を中止した。

PAH患者4例は、ED患者25例とは異なり、sildenafilを1日2～3回服用し、いずれもSSHL発現時に他の長期薬物療法も受けていた。PAH患者はSSHL発現の何週間または何カ月も前からsildenafilを長期的に毎日服用しており、上述のED患者25例とは服用条件が異なるが、sildenafil服用中にSSHLが発現した。したがってPAH患者のSSHLも、sildenafil服用と関連する可能性が除外できなかった。

報告された29症例では、SSHLの予兆は認められなかった。一部の症例では、SSHLが耳鳴や浮動性めまいを伴っていた。これら29症例から得られた情報では、何らかの患者固有のリスク要因がSSHL発現と関連するかについて判断するには不十分であった。これらの市販後症例報告では医学的な追跡情報が十分でないため、これらの症例がPDE5阻害薬服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、これらの要因の組み合わせによるものか、またはこれら以外の要因によるものかについて判断することは難しい。

SSHLが発現した29症例について、主な人口統計データと患者特性は以下の通りである。

- 27例では、PDE5阻害薬を服用後24時間以内にSSHLの発現が報告された〔sildenafil (ED治療が15例、PAH治療が4例)、vardenafil (4例)、tadalafil (4例)〕。
- PDE5阻害薬服用患者の年齢範囲は、ED治療が38～85歳(平均値61歳、中央値63歳)、PAH治療が36～63歳(平均値47歳、中央値44歳)であった。
- 13例(45%)では、全身性血管疾患(高血圧、糖尿病、アテローム性動脈硬化症)や他のリスク要因(喫煙、難聴の既往)が報告された。
- SSHLは、17例が片側のみ、4例が両側であり、8例は報告がなかった。
- SSHLの発現は、10例が初回服用時、4例が2回目以降の服用時であり、15例は服用回数に関する報告がなかった。
- 15例(52%)では、SSHLと同時に耳鳴または前庭症状、あるいはその両方が報告された。
- 9例(31%)ではSSHLが一過性であったと報告されたが、16例では報告時点で難聴が持続しており、4例は転帰に関する報告がなかった。
- 20例(70%)では、SSHLに対する薬物治療(コルチコステロイド薬の全身投与、抗ウイルス薬、制吐薬など)の実施や、PDE5阻害薬の服用中止が報告された。
- ED患者の2例では、服用再開後にSSHLの再発が報告された。

#### ◆現在の状況

上記の29症例では、PDE5阻害薬服用とSSHL発現との間に強いまたは説得力のある時間的関連性があると考えられる。しかし、症例の多くにおいて、患者の病状や他の要因がSSHLの一因となった可能性もある。FDAは以下の事項を推奨する。

- ED治療のため[‘Viagra’], [‘Levitra’], [‘Cialis’]を処方する医師は、患者に対し、突発的



な聴力低下や難聴を自覚した場合は直ちに服用を中止し、速やかに医師の診察を受けるよう助言すること。

- ・ 医師はPAH患者に対し、[‘Revatio’]服用中に突発的な聴力低下や難聴を自覚した場合は、速やかに医師の診察を受けるよう助言すること。患者は、他の治療選択肢について担当医に相談せずに、[‘Revatio’]の服用を中止しないこと。

医療従事者および患者は、sildenafil, vardenafil, tadalafilの服用に伴うSSHLに注意を払うとともに、SSHLが認められた場合はFDAのMedWatchに症例報告すること。

#### ◇SSHLについて

NIDCD (National Institute on Deafness and Other Communication Disorders: 米国立聴覚・伝達障害研究所)によれば<sup>2)</sup>、突発性感音難聴 (SSHL) (一般に「突発性難聴」として知られる)は、突発的に発現、または3日以内に進行する急激な聴力損失である。SSHLは緊急治療を要する疾患であり、SSHLを自覚した患者は直ちに医師の診察を受けるべきである。

SSHLの90%が片側のみの難聴であり、耳鳴や前庭症状(平衡感覚の異常、悪心など)を伴うことがある。患者の15%は経時的に聴力が低下するが、聴力が部分的または完全に自然回復することもある。

NIDCDの推定によれば、米国におけるSSHLの年間発症数は約4,000例(年間発症率は10万人あたり約1~2例)である。他の研究者の報告では、SSHLの年間発症率は10万人あたり5~20例と高い値を推定している<sup>3)</sup>。SSHLの原因は、血管障害、薬物関連の聴器毒性など100種類以上が考えられ、原因が特定される症例は10~15%に過ぎない。

難聴は高齢者ではごく普通に報告されており、EDのリスク要因がある高齢患者では特に多い。しかし、SSHLはどの年齢層でもまれな事象である。PDE5阻害薬服用との時間的関連性が報告されたSSHLの症例において、加齢が発症要因となったかについては不明である。

#### 文 献

- 1) Mukherjee B, Shivakumar T. A case of sensorineural deafness following ingestion of sildenafil. *J Laryngol Otol.* 2007;121 (4) :395-397.
- 2) National Institute on Deafness and Other Communication Disorders: Sudden Deafness. Retrieved at <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/sudden.htm>
- 3) Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope.* 1984;94:647-661.

---

#### 参考情報

\*1: 難聴には伝音難聴と感音難聴がある。伝音難聴は、外耳、鼓膜、中耳の障害(鼓膜穿孔、中

耳炎など)による難聴であり(内耳および聴覚神経系は正常),治療や補聴器により聴力改善が期待できる。一方,感音難聴は内耳(蝸牛,前庭,半規管を含む)および聴覚神経系の障害による難聴であり,伝音難聴に比べると治療が難しい。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.5 No.22(2007/11/01)【米FDA】

◎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 海外:発売済

◎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.6(2008) No.14(07/10)R04

【米FDA】

- 糖尿病性足潰瘍治療薬 becaplermin[‘Regranex’]:反復使用患者における癌のリスクに関する早期伝達<sup>A</sup>

Communication about an ongoing safety review becaplermin[‘Regranex’]

Early Communication

通知日:2008/03/27

[http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/becaplermin.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/becaplermin.htm)

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

FDAは,局所薬のbecaplermin[‘Regranex’]を下肢(足および脚)の潰瘍に直接塗布した糖尿病患者で,癌のリスクが高まる可能性を調査した研究に関する情報を受けた。この研究は,健康保険(health insurance plan)データベースにおいて19歳以上で癌の既往がなく,[‘Regranex’]を処方された,あるいはされていない糖尿病患者のデータを用いて行われた。本研究では,[‘Regranex’]を3回以上処方された患者群で,癌による死亡数の増加が認められた。しかし,癌が新たに発現した患者数が増加したかについては情報が不足していた。

<sup>A</sup> 早期伝達について(原文では,文頭に一般的説明として以下の内容が記載されている。)

本情報は,この医薬品について入手したデータのFDAによる最新の解析結果を反映している。本情報の公表は,この医薬品と新たに発生した安全性問題に因果関係があるとFDAが判断したことを示すものではない。また,FDAがこの医薬品を処方しないよう医療従事者に勧告するものでもない。FDAは,本情報が何らかの規制措置の根拠となりうるか検討中であるが,まだ結論には達していない。新たな情報や分析結果が得られた場合,FDAは本情報を更新する予定である。

FDAは現時点で, [‘Regranex’]を反復使用した患者において癌による死亡リスクが高まることについて, ある程度のエビデンスがあると考えている。糖尿病性下肢(足および脚)潰瘍が治癒しない場合, リスクを伴うことが知られているため, [‘Regranex’]使用のリスク/ベネフィットを患者ごとに評価すべきである。

#### ◇FDAがこれらのデータに関して現在把握していること

[‘Regranex’]はヒト血小板由来増殖因子の遺伝子組換え製剤であり, 難治性の糖尿病性下肢(足および脚)潰瘍に直接塗布する。遺伝子組換え型の血小板由来増殖因子は, 体内で産生される増殖因子によく似た生物活性をもつ。増殖因子は細胞分裂を促進する。このため製造業者は, [‘Regranex’]が1997年12月に承認を受ける以前に開始された複数の臨床研究について, 癌の増加等の有害作用の有無についてモニタリングを続けてきた。

2001年に完了した長期安全性試験では, [‘Regranex’]使用群で, 非使用群に比べて多くの癌が認められた。

この研究報告に続き, 1998年1月～2003年6月の健康保険データベースを用いて追加研究が行われた。本研究では, 診断名, 使用薬剤, 利用医療機関が類似する2つの患者群[[‘Regranex’]使用群と非使用群]を特定するため, データベースを使用した。その結果, [‘Regranex’]を3回以上処方された患者群では, 同剤の処方を受けなかった患者群に比べて癌による死亡数が多いことが判明した。特定の癌による死亡に増加はみられず, すべての癌種での死亡が認められた。

---

◎Becaplermin[糖尿病性足潰瘍治療薬]海外:発売済

Vol.6(2008) No.14(07/10)R05

#### 【米FDA】

- 糖尿病性足潰瘍治療薬 becaplermin[‘Regranex’]:反復使用患者における癌のリスクに関する安全性レビューの更新情報

**Update of safety review: follow-up to the March 27, 2008, communication about the ongoing safety review of becaplermin[‘Regranex’]**

#### Early Communication

通知日:2008/06/06

[http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/becaplermin\\_update\\_200806.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/becaplermin_update_200806.htm)

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

FDAは2008年3月27日, becaplermin[‘Regranex’]の市販後疫学研究に関する情報を受けたこ

とを通知した\*<sup>1</sup>。本研究は、局所薬の[‘Regranex’]を下肢(足および脚)の潰瘍に直接塗布した糖尿病患者において、癌のリスクが高まる可能性を調査するために行われた。この時FDAは、入手データのレビュー完了後に結論および勧告を公表するとしていた。

FDAは本研究のレビューを完了し、[‘Regranex’]を3チューブ以上使用した患者は、同剤を使用しなかった患者に比べて、癌による死亡リスクが5倍高かったと結論した。しかし、[‘Regranex’]使用患者で癌が新たに発現するリスクは、非使用患者に比べて上昇がみられなかった。ただし、本研究の追跡期間は、新たな癌の発現を検出するには十分でなかった。これらの情報にもとづき、[‘Regranex’]の製造業者は上記の情報と枠組み警告を添付文書に追加した\*<sup>2</sup>。

[‘Regranex’]を効果的な潰瘍治療法(壊死組織の切除、体重負荷の軽減、感染症の管理など)と併用すると、他の治療選択肢がほとんどない糖尿病性潰瘍が完全に治癒する可能性が高まる。足潰瘍の感染症による合併症は、糖尿病患者が入院する主な原因の1つである。FDAは、[‘Regranex’]使用によるベネフィットが添付文書に記載されたリスクを上回ると期待される場合に限り、同薬を使用すべきであると勧告する。改訂された添付文書には、枠組み警告追加に関する情報が記載されている。

FDAは医療従事者および患者に対し、[‘Regranex’]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。

---

## 参考情報

\*1: 同報の米 FDA の記事を参照。

\*2: 改訂された添付文書は下記のサイトを参照。

[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/becaplermin/regranex\\_cbe\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/becaplermin/regranex_cbe_lbl.pdf)

©Becaplermin〔糖尿病性足潰瘍治療薬〕海外:発売済

**Vol.6 (2008) No.14 (07/10) R06**

**【 米 FDA 】**

- **Heparin**:スクリーニング法に関する新たな情報

**Screening methods—new information**

**FDA CDER**

通知日:2008/07/07

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#AE>

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

米国薬局方(USP)は2008年6月18日, heparin sodium USP に関し, 2種類のスクリーニング試験法(以前に FDA ウェブサイト上で掲載したもの)を追加した最新の公定試験法を公表した。即時発効にて, すべての heparin sodium USP は, 連邦食品医薬品化粧品法第 501 条 (b) に従い, 次の URL に明示した試験法の要件を満たさなければならない。

<http://www.usp.org/hottopics/heparin.html>

---

©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

**Vol.6 (2008) No.14 (07/10) R07**

**【 カナダ Health Canada 】**

- **Natalizumab**〔‘Tysabri’〕:肝障害および過敏症

**New safety information regarding liver injury and hypersensitivity associated with  
〔‘Tysabri’〕 (natalizumab)**

**For Health Professionals**

通知日:2008/06/06

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/tysabri\\_hpc-cps-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/tysabri_hpc-cps-eng.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2008/tysabri\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/tysabri_hpc-cps-eng.php)

◆**Biogen Idec Canada** 社からの医療従事者向けドクターレター

Biogen Idec Canada 社は Health Canada との協議にもとづき, natalizumab〔‘Tysabri’〕投与患者における肝障害と過敏症のリスクに関して新たな安全性情報を通知する。

## ◆概要

### ◇肝障害

- ・市販後の使用で、まれではあるが重大な肝障害例が報告されている。これには、[‘Tysabri’]の初回投与からわずか6日後に血中の肝酵素の顕著な上昇と総ビリルビンの上昇がみられた例が含まれる。患者が以前から肝疾患を有していた例や、肝障害と関連がある他の薬剤を併用していた例もあった。一部の患者では、[‘Tysabri’]の再投与に伴い肝障害が再発した。
- ・患者が黄疸やその他の重大な肝障害のエビデンス(血中の肝酵素の5倍以上の上昇など)を示した場合、[‘Tysabri’]の投与を中止し、患者の状態を十分に評価すること。他に原因が確認されない場合は、[‘Tysabri’]の投与中止し、今後も投与しないこと。

### ◇過敏症

- ・[‘Tysabri’]を投与休止後に再開した患者に関する解析結果から、治療開始時の投与期間が短い場合、再投与に伴う過敏反応発現のリスクが増加することが示唆されている。

## ◆添付文書の改訂

### ◇肝障害

胆道の閉塞を認めることなく、トランスアミナーゼとビリルビンが同時に上昇した場合は、重度の肝障害の重要な徴候とされており、死亡に至ることや肝移植を要することがある。

肝疾患の既往やアルコール乱用歴のある患者、また肝障害を引き起こすことが知られている治療を受けている患者の場合は、[‘Tysabri’]による治療の開始前に患者の状態を慎重に評価し、治療中および治療後に肝障害の発現がないかを綿密にモニタリングすること。医師は肝機能障害の徴候および症状に注意し、臨床判断を下すとともに、製品モノグラフに記載された処置を行うこと。

比較対照臨床試験では、natalizumab 群とプラセボ群は、同様の肝有害事象発現率および肝酵素の上昇を示した。重篤な肝毒性の市販後調査報告はまれである(<1/1,000)。2007年11月23日時点で、[‘Tysabri’]の市販後の累積投与患者数は24,000人と推定された。[‘Tysabri’]の関与が否定できない重篤な肝有害事象が8例あり、うち1例はカナダからの報告であった。8例いずれも、肝疾患の既往や、肝障害を起こすことが知られている他の治療を受けていたことなどの交絡するリスク因子が1つ以上あった。患者2人は、投与休止により肝障害が改善した後、再投与により再発した。2例では、肝移植の順番待ちリストに一時的に記載された。しかし現在までに、肝移植または死亡に至った例はない。

### ◇過敏症

[‘Tysabri’]を投与休止後に再開した患者に関する解析結果から、治療開始時の投与期間が短い場合、再投与に伴う過敏反応のリスクが増加することが示唆されている。過敏反応が発現した場合は、[‘Tysabri’]の投与をただちに中止し、適切な治療を開始すること。

['Tysabri']の治療開始時の投与期間が短く(最大 3 回の静注), その後の治療中止期間が長い(3 カ月以上)患者には, 抗体検査を実施すること。

Biogen Idec Canada 社は, 上記の変更とは別に最近行われた製品モノグラフの変更について, あらためて表明する。

#### ◇ヘルペス感染

臨床試験で, natalizumab 群ではプラセボ群と比較してヘルペス感染の発現頻度がわずかに高かった。市販後報告では, 重篤な症例はまれである。重篤なヘルペス感染が発現した場合, 感染治療が成功するまで['Tysabri']による治療は休止すること。

カナダの['Tysabri']添付文書を改訂し, 「警告および使用上の注意」の項に肝障害と過敏症, 「副作用」の項にヘルペス感染に関する新たな情報を追加した。添付文書は Tysabri Care Program\*<sup>1</sup> から入手可能である。

---

#### 参考情報

\*1: ['Tysabri']の処方を受けるカナダの患者が登録し, ['Tysabri']の安全かつ有効な使用を目的として, 医師および患者をサポートする包括的なプログラム。

◎Natalizumab[抗 $\alpha$ 4 インテグリンヒト型モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬]  
海外: 発売済(再販売)

Vol.6(2008) No.14(07/10)R08

【カナダ Health Canada】

• Pegvisomant['Somavert']: somatostatin 類似薬との併用による肝酵素上昇リスク

**Increased risk of marked hepatic enzyme elevations in patients taking ['Somavert'] (pegvisomant) in combination with a somatostatin analogue**

**For Health Professionals**

通知日: 2008/06/10

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2008/somavert\\_hpc\\_cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/somavert_hpc_cps-eng.php)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/somavert\\_hpc-cps-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/somavert_hpc-cps-eng.pdf)

#### ◆Pfizer 社からの医療従事者向けドクターレター

Pfizer 社は Health Canada と協議の上, pegvisomant['Somavert']を somatostatin 類似薬

(octreotide acetate)と併用した患者において、顕著な肝酵素上昇のリスク増加がみられたことを通知する。

Pegvisomant は成長ホルモン受容体拮抗剤であり、先端巨大症の患者で、外科的処置および/または放射線療法、あるいは他剤による治療(other medical therapies)で効果が不十分な場合、もしくはこれらの治療法が適さない場合に適応となる。

- Pegvisomant を octreotide acetate と併用した患者 26 人中 3 人(約 10%)に、顕著な肝酵素上昇[基準値上限(ULN)の 10 倍を超える値]が、市販後の研究で報告された。
- Pegvisomant を octreotide acetate と併用した患者 32 人中 2 人(約 6%)に、ULN の 10 倍を超える肝トランスアミナーゼ上昇が文献<sup>1)</sup>で報告された。
- Pegvisomant と octreotide acetate との併用については安全性と有効性が確立しておらず、先端巨大症の治療として承認されていない。

Pegvisomant と octreotide acetate との併用に関する国際的な市販後研究では、pegvisomant 群患者 25 人中 1 人、octreotide acetate 群 27 人中 1 人でトランスアミナーゼが ULN の 3 倍を超える値を示した。この 2 剤を併用した 26 人中 3 人では、併用開始後 3 カ月以内に、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)が ULN の 13~45 倍に上昇した。この 3 人のうち 2 人は、通常用量より多い octreotide acetate (2 週毎に 30 mg)と通常用量の pegvisomant (毎日 10 mg)を併用していた。3 人の肝酵素値はいずれも治療中止後に正常に戻った。

Negers<sup>1)</sup>は、通常用量の pegvisomant と octreotide acetate の併用患者 32 人中 11 人に肝酵素上昇が観察されたと報告した。ULN の 10 倍を超える顕著な肝トランスアミナーゼ上昇が 2 人で報告され、うち少なくとも 1 人は octreotide acetate による治療を続けていることが知られている。

市販前の臨床研究では、pegvisomant 使用患者の 0.8%に ULN の 10 倍を超える顕著な肝酵素上昇が報告された<sup>2)</sup>。

Pegvisomant を使用する全患者について、pegvisomant による治療開始前に血清中の ALT, AST, 総ビリルビン(TBIL)およびアルカリホスファターゼ(ALP)のベースライン値を求め、治療中は定期的にこれらの検査値をモニタリングすること。

Pegvisomant の使用中に、肝機能検査値(LT)上昇や、肝機能障害を示すその他の徴候・症状がみられた場合は、患者に対して以下の処置(表 1)をとることを推奨する。



表1:肝機能検査結果にもとづく pegvisomant 治療の継続

肝機能検査値 (LT) および 臨床徴候・症状	推奨事項
ULN の 3 倍以上 5 倍未満の LT 上昇 (肝炎その他の肝障害の徴候・症状, 血清 TBIL の上昇なし)	Pegvisomant による治療を継続してもよい。ただし, 週 1 回のモニタリングでさらに LT 上昇がみられないか確認すること (下記参照)。また, 包括的な肝臓の精密検査を行い, 肝機能障害の他原因があるか調べる
ULN の 5 倍以上の LT 上昇, または血清 TBIL 上昇を伴う, ULN の 3 倍以上のトランスアミナーゼ上昇 (肝炎その他の肝障害の徴候・症状ありなし)	Pegvisomant による治療をただちに中止すること。包括的な肝精密検査 (継続的な LT 検査を含む) を行い, 血清中濃度が正常に戻ったか, またいつ戻ったかを確認すること。LT が正常に戻った場合は (肝機能障害の他原因が特定されたか否かにかかわらず), pegvisomant による治療の再開を慎重に検討すること。再開する場合, LT のモニタリングを頻繁に行うこと。
肝炎その他の肝障害を示唆する徴候・症状あり (例: 黄疸, ビリルビン尿, 疲労, 悪心, 嘔吐, 右上腹部痛, 腹水, 原因不明の浮腫, 挫傷を起こしやすいこと)	Pegvisomant による治療をただちに中止すること。包括的な肝精密検査をただちに行うこと。肝障害が確認された場合は, pegvisomant による治療を中止し, 今後も再開しないこと。

カナダの製品モノグラフを改訂し, 上記の新情報を追加する予定である。

Pfizer 社は, 市販後の安全性に関する活動の一環として, 肝機能異常の報告を厳密にモニタリングする予定である。

## 文 献

- 1) Neggers SJMM, van Aken MO, et al. 2007 Long-Term Efficacy and Safety of Combined Treatment of Somatostatin Analogs and Pegvisomant in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4598–4601.
- 2) Pfizer Canada Inc. SOMAVERT Product Monograph, 28 February 2007.

©Pegvisomant〔ペグビソマント, 成長ホルモン受容体拮抗剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.6 (2008) No.14 (07/10) R09**

**【 カナダ Health Canada 】**

**• Heparin: heparin コート医療機器に関する安全性情報**

**Possible safety concern due to presence of contaminated heparin on medical devices**

**For Health Professionals**

通知日: 2008/06/12

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/heparin\\_2\\_nth-aah-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/heparin_2_nth-aah-eng.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2008/heparin\\_2\\_nth-aah-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/heparin_2_nth-aah-eng.php)

Health Canada は、不純物混入の可能性のある heparin コート医療機器に関し、医療従事者向けに安全性情報を通知する。

医療機器には heparin コートされている製品があり、例として一部の心血管用カテーテル、人工肺、ポンプ、フィルター、血液リザーバーや採血管がある。Heparin コート医療機器の使用に伴うリスクおよび問題を最小限とするため、Health Canada は以下の措置をとるよう勧告する。

- Heparin コート医療機器の使用および使用直後は、患者にアレルギー反応またはアナフィラキシー反応や、胃腸症状(悪心、嘔吐、腹痛および下痢)、原因不明の低血圧の徴候がみられないか患者を慎重に観察すること。
- 回収対象の医療機器は使用せず、製造業者の指示に従い返却するよう徹底すること。製品回収に関する説明は、Health Canada のサイト<sup>A</sup>を参照。
- 病院以外の場で回収対象製品が使用されていることを知っている場合、本情報を周知させること。

Health Canada は現在、heparin コート医療機器の全製造業者と協力して事態の評価を行っている。Health Canada は製造業者に対し、医療機器をコートするために用いられた heparin の安全性と質に関する具体的な情報を提供するよう要請した。現在までに、heparin コート医療機器中の低濃度の OSCS が有害作用の原因となったことを示すエビデンスはない。

Health Canada は、医療機器製造業者と協力して調査を継続し、新たに安全性情報が得られた場合は必要に応じて更新情報を提供する予定である。

**◆関連する医薬品安全性情報**

Vol.6 No.07 (2008/04/03)【カナダ Health Canada】、Vol.6 No.10 (2008/05/15)【米 FDA】

<sup>A</sup> <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/compli-conform/recall-retrait/index-eng.php>

**Vol.6 (2008) No.14 (07/10) R10**

**【カナダ Health Canada】**

● **Abacavir** [‘Ziagen’], [‘Kivexa’], [‘Trizivir’]: 心臓関連有害事象のリスク増加の可能性

**Potential risk of cardiac events in patients treated with [‘Ziagen’], [‘Kivexa’] and [‘Trizivir’]**

**For Health Professionals**

通知日: 2008/06/18

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/abacavir\\_hpc-cps-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/abacavir_hpc-cps-eng.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2008/abacavir\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/abacavir_hpc-cps-eng.php)

(Web 掲載日: 2008/06/23)

◆ **GlaxoSmithKline** 社からの医療従事者向けドクターレター (抜粋)

GlaxoSmithKline 社は Health Canada と協力して、abacavir 含有医薬品 [[‘Ziagen’], [‘Kivexa’], [‘Trizivir’]] による治療を受けている HIV 感染患者に心筋梗塞のリスクが増加する可能性に関し、新たな安全性情報を提供する。

GlaxoSmithKline 社は Health Canada に、2008 年 4 月 26 日号の *Lancet* 誌に発表された abacavir に関する最近の知見を提出した。この新たな安全性情報は、進行中の前向き観察研究である D:A:D 研究 (Data collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs Study) にもとづいている。D:A:D 研究は、抗レトロウイルス薬の併用療法を受けている HIV 感染患者の心筋梗塞発症率を求めめるためにデザインされた。2007 年 2 月 1 日までに収集したデータの解析により、abacavir 含有医薬品による治療を受けている HIV 感染患者において、心筋梗塞のリスクが増加する可能性があることが示唆されている。<sup>\*1</sup>

Health Canada は現在、この安全性データのレビューに着手したところであり、abacavir の使用に伴うリスクに対してさらに措置が必要であると判断した場合、カナダ国民に勧告を行う予定である。

---

**参考情報**

\*1: D:A:D 研究の結果詳細は、医薬品安全性情報 Vol.6 No.09 (2008/05/02) の FDA の記事を参照。

◆ **関連する医薬品安全性情報**

Vol.6 No.10 (2008/05/15) 【英 MHRA】、【EU EMEA】

© Abacavir [アバカビル, 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI), 抗 HIV 薬] 国内: 発売済  
海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.6 (2008) No.14 (07/10) R11

【NZ MEDSAFE】

- TNF  $\alpha$  阻害薬: 感染症の早期発見と迅速治療の必要性

**Tumour necrosis factor inhibitors - recognise and treat infection promptly**

**Prescriber Update Articles Vol. 29 No.1**

通知日: 2008/05/26

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/TumourNecrosis.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_Jun08.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Jun08.pdf)

著者: Ruth Savage (Senior Medical Assessor, New Zealand Pharmacovigilance Centre, Dunedin)

◇要旨

TNF  $\alpha$  阻害薬\*<sup>1</sup> の adalimumab, etanercept, infliximab の使用患者において、肺炎、敗血症、結核などの重篤な感染症が報告されている。これらの感染症は急速に進行して重症化し、患者が死亡する例もある。また、結核やB型肝炎の再燃が起こることもある。処方者は、TNF  $\alpha$  阻害薬の使用患者に原因不明の症状が現れた場合、感染症の可能性を検討すべきである。ニュージーランドで報告された2症例では、歯膿瘍が最初の感染源であると考えられた。TNF  $\alpha$  阻害薬の使用患者において、生命を脅かす、または致命的となる敗血症を防止するためには、あらゆる感染症を早期に発見し、迅速に治療を行うことが不可欠である。

◇TNF  $\alpha$  阻害薬と感染症のリスク

ニュージーランドで承認されているTNF  $\alpha$  阻害薬は、adalimumab, etanercept, infliximab の3剤である。これらは強力な免疫抑制剤であり、重症の関節リウマチおよび他の疾患(乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、乾癬など)を適応としている<sup>1-3)</sup>。

TNF  $\alpha$  阻害薬の使用に伴い、肺炎、敗血症、結核、結核再燃、その他の日和見感染症などの重篤な感染症(死亡例を含む)が報告されている<sup>1-3)</sup>。B型肝炎ウイルスの慢性キャリアでは、肝炎の再燃が起こることもある<sup>4)</sup>。TNF  $\alpha$  阻害薬を使用している患者には重症の炎症性疾患があり、共存症や他の免疫抑制剤の影響もあるため、すでに感染症のリスクが高い状態にある<sup>5)</sup>。

◇感染症リスクの上昇を支持する研究

ある関節リウマチの長期非無作為化研究では、TNF  $\alpha$  阻害薬を使用する患者群(7,664例)と、TNF  $\alpha$  阻害薬を併用せずに疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)\*<sup>2</sup> のみを使用する患者群

(1,354例)を比較した。その結果、TNF  $\alpha$  阻害薬群では、重篤感染症の全体的な発現率に有意な上昇はみられなかったが、皮膚と軟部組織の感染症の発現率は有意に高かった(11.9対3.0/1,000人・年)<sup>6)</sup>。ただし、TNF  $\alpha$  阻害薬の使用開始後90日間に限定して解析を行ったところ、TNF  $\alpha$  阻害薬群の重篤感染症のリスクは、DMARDs群に比べて4倍高かった(72.2対24.4/1,000人・年)<sup>7)</sup>。結核はTNF  $\alpha$  阻害薬群の10例で認められたが、DMARDs群では認められなかった。予想よりも多くの肺外結核の症例がみられた<sup>6)</sup>。TNF  $\alpha$  阻害薬の使用に伴う重篤感染症の研究では、症例の大半が肺炎であり、続いて蜂巣炎と軟部組織感染症、腎/尿路感染症の順であった<sup>5)</sup>。

#### ◇感染症を起こした患者への対応

TNF  $\alpha$  阻害薬使用患者の感染症は、急速に進行して重症化することも考慮する必要がある。CARM(ニュージーランドの副作用モニタリングセンター)のadalimumabおよびinfliximabに関する報告では、TNF  $\alpha$  阻害薬の使用患者の感染症が急速に全身に広がって重症化し、生命を脅かす、または致命的となる敗血症に至る場合があることが示されている。したがって、TNF  $\alpha$  阻害薬の使用患者が何らかの感染症を起こした際は、軽症と思われる場合であっても、早期に治療することが重要である。CARMに報告された2症例では、歯膿瘍が最初の感染源であると考えられた。患者に原因不明の症状が現れた際の鑑別診断では、日和見感染を含む感染症の可能性を検討することも重要である。例えば、錯乱を起こしたある高齢患者は、トキソプラズマ症による脳炎であった。患者が重篤な感染症を起こした場合は、TNF  $\alpha$  阻害薬による治療を中止すべきである<sup>1-3)</sup>。

#### ◇TNF $\alpha$ 阻害薬による治療を行う医師の対応

ニュージーランドで承認されているTNF  $\alpha$  阻害薬の添付文書には、治療開始前に専門医が行う感染症のスクリーニングおよび管理方法が明記されている<sup>1-3)</sup>。TNF  $\alpha$  阻害薬による治療中、患者に感染症を示唆する症状が現れた場合は迅速に対応するとともに、結核やB型肝炎の再燃リスクがある患者をモニタリングすることが重要である。TNF  $\alpha$  阻害薬の免疫抑制作用は数カ月間持続することがあるため、治療中止後も同様の対応が必要である<sup>1-3)</sup>。

#### 文 献

- 1) Abbott Laboratories (NZ) Ltd. Humira (adalimumab) data sheet. 22 January 2008.  
[www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/h/Humirainj.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/h/Humirainj.htm)
- 2) Schering-Plough. Remicade (infliximab) data sheet. 5 October 2007.  
[www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/r/Remicadeinj.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/r/Remicadeinj.htm)
- 3) Wyeth Consumer Healthcare Pty Limited. Enbrel (etanercept) data sheet. 12 March 2008.  
[www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/e/Enbrelinj.htm](http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/e/Enbrelinj.htm)
- 4) Medsafe. Hepatitis B reactivation associated with the anti-TNF agents, Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab) and Remicade (infliximab) - letter sent to specialists. 8 November 2006.  
[www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/HepBLtr.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/HepBLtr.pdf)

- 5) Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:1125-1133.
- 6) Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54:2368-2376.
- 7) Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, et al. Serious infection following anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56(9): 2896-2904.

---

#### 参考情報

\*1: TNF $\alpha$  阻害薬 (Tumour Necrosis Factor alpha inhibitors)

関節リウマチなどの炎症性サイトカインである TNF $\alpha$  (腫瘍壊死因子 $\alpha$ ) を特異的に抑制することを目的とし、遺伝子組換えにより製造される抗体や受容体などの生物学的製剤。

\*2: 疾患修飾性抗リウマチ薬 (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs: DMARDs)

関節リウマチの炎症自体を抑える作用はないが、免疫異常を修飾(改善)することにより、関節リウマチの活動性をコントロールする薬剤の総称。作用機序により、免疫調整薬(金製剤, D-penicillamine など)と免疫抑制薬(methotrexate, mizoribine など)に分類される。

#### ◆関連する医薬品安全性情報

Vol.4 No.24(2006/11/30)【NZ MEDSAFE】、Vol.4 No.25(2006/12/04)【豪 TGA】、  
Vol.6 No.12(2008/06/12)【米 FDA】

◎Adalimumab〔アダリムマブ, 抗 TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬〕

国内: 申請中(2008/02/01 現在) 海外: 発売済

◎Etanercept〔エタネルセプト, TNF alfa/LT alfa レセプター融合蛋白, 抗リウマチ薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Infliximab〔インフリキシマブ, 抗 TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

**【 EU EMEA 】**

該当情報なし

以上

---

連絡先

安全情報部第一室：天沼 喜美子, 芦澤 一英