

医薬品安全性情報 Vol.6 No.17 (2008/08/21)

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)】

- Diboterminalfa [‘InductOs’] (rhBMP-2 製剤): 急性の脛骨開放骨折の髄内釘固定術における感染症の報告.....2
- Bevacizumab [‘Avastin’]: sunitinib malate との併用は未承認.....3

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

- 頸椎固定術における組換え型ヒト骨形成蛋白の使用に伴う生命を脅かす合併症.....5
- Bevacizumab [‘Avastin’]: sunitinib malate との併用で微小血管症性溶血性貧血 (MAHA) が発現.....6
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2008 年 4 月)9

【カナダ Health Canada】

- Bevacizumab [‘Avastin’]: 転移性腎細胞癌患者における sunitinib malate との併用に伴う微小血管症性溶血性貧血 (MAHA) の発現.....12

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

- Prescriber Update Vol. 29 No.1
 - 抗精神病薬 clozapine による心疾患 (心筋炎と心筋症)13
 - Leflunomide: 重篤な有害反応に関する最新情報.....18
 - 非選択的 NSAIDs: 心血管, 皮膚, 胃腸への有害作用のリスク.....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

Vol.6(2008) No.17(08/21) R01

【 英 MHRA 】

- **Dibotermin alfa** [‘InductOs’] (rhBMP-2 製剤)^A: 急性の脛骨開放骨折の髄内釘固定術における感染症の報告

Reports of infections in patients receiving [‘InductOs’] for acute open tibia fractures using a reamed intramedullary nail

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=CON017934&RevisionSelectionMethod=Latest

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

(Web 掲載日: 2008/06/03)

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

◇ 概 要

急性の脛骨開放骨折に対する、リーミングを行う髄内釘固定術による標準治療 (SOC) の補助としての dibotermin alfa [‘InductOs’] の使用に関する臨床研究 (study 400) で、患脚に局限した感染症の発現数が、SOC のみの場合より多いという結果が示された。

この研究は、リーミングを行う髄内釘固定術における [‘InductOs’] の使用に関する有効性および安全性を評価するためにデザインされた。[‘InductOs’] 使用群では、SOC 群 (対照群) と比較して感染症発現率が高いことが観察された (19% 対 9%)。

したがって、リーミングを行う髄内釘固定術における [‘InductOs’] の使用は推奨されず、これに伴い、[‘InductOs’] の適応を変更する。

本情報の通知に関しては、EMEA および MHRA から承認を得ている。

◇ 製品概要 (SPC) の改訂

Study 400 の結果にもとづき、[‘InductOs’] の SPC を改訂した。変更のあった項目は、下記の「効能・効果」の他、「警告および使用上の注意」、「好ましくない作用」、「薬力学的特性」である。

^A BMP (bone morphogenetic protein) は、骨形成を誘導する作用をもつ蛋白質であり、10 種類以上の BMP 遺伝子がクローニングされている。それらのヒト組換え型蛋白質のうち、英国では少なくとも rhBMP-2 が、特定の用途に限って承認されている。

4.1 効能・効果

(下線部を追加した)

['InductOs']は, 成人の急性の脛骨骨折に対する, 観血的整復法*¹ およびリーミングを行わない髄内釘固定術による標準治療の補助を適応とする。

参考情報

*1:骨折部が不安定なために保存的治療では保持が困難な場合, 手術的に骨折部を整復すること。[参照:標準整形外科学 第9版 2005, 医学書院]

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.17(2008/08/21) (同報)

◎Dibotermis Alfa〔遺伝子組換え型骨形成蛋白製剤(rhBMP-2 製剤)〕海外:発売済

Vol.6(2008) No.17(08/21) R02

【英 MHRA】

• Bevacizumab[‘Avastin’]:sunitinib malate との併用は未承認

Avastin is not approved for use in combination with sunitinib for any indication

Safety information on medicines for healthcare professionals sent in July 2008

通知日:2008/07/14

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON023073&RevisionSelectionMethod=Latest

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON023075>

(Web 掲載日:2008/08/01)

◆Roche 社からの医療従事者向けドクターレター(抜粋)

◇概要

- Roche 社は, bevacizumab[‘Avastin’]と sunitinib malate の併用に関する重要な新規の安全性情報を通知する。[‘Avastin’]は, いかなる適応においても sunitinib malate との併用では承認されていないことに留意するよう要請する。現在までのところ, [‘Avastin’]と sunitinib malate の併用の安全性に関する臨床データは不十分であり, 確固たる結論は得られていない。

- ・ 本情報は、転移性腎細胞癌(mRCC)患者における、[‘Avastin’]と sunitinib malate(3 段階の用量)の併用に関する医師主導の第I相用量比較試験*¹でみられた有害事象に関するものである。Sunitinib malateを最高用量(50 mg, 1日1回)投与した患者12人中5人が、微小血管症性溶血性貧血(MAHA)と一致する臨床検査所見を示した。
- ・ 本情報を[‘Avastin’]の処方者、腫瘍科長および腫瘍専門の薬剤師に通知することに関し、欧州医薬品委員会(CHMP)およびMHRAから同意を得ている。

◆[‘Avastin’]の承認適応*²

[‘Avastin’]は、以下の併用療法で承認されている^A。

- ・ 転移性結腸・直腸癌患者に対する、フッ化ピリミジン系抗癌剤ベースの化学療法との併用
- ・ 転移性乳癌患者に対する、paclitaxelとの併用による一次療法
- ・ 主たる組織型が扁平上皮細胞ではない切除不能な進行性、転移性または再発性の非小細胞肺癌(NSCLC)患者に対する、プラチナ系抗癌剤ベースの化学療法との併用による一次療法
- ・ 進行性や転移性の腎細胞癌患者に対する、インターフェロン α -2aとの併用による一次療法

参考情報

*1:本記事に関連する臨床試験についての詳細は、同報の米国FDAの記事を参照。

*2:国内での適応は治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌のみである。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.6 No.17(2008/08/21) (同報)

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ, ヒト化抗 VEGF 抗体, 抗腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Sunitinib〔スニチニブ, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗腫瘍薬, 消化管間質腫瘍(GIST)治療薬, 腎細胞癌治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

^A 現行の[‘Avastin’]添付文書は次の URL から参照。<http://www.medicines.org.uk>

Vol.6(2008) No.17(08/21) R03

【 米 FDA 】

- 頸椎固定術における組換え型ヒト骨形成蛋白の使用に伴う生命を脅かす合併症

Life-threatening complications associated with recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP) in cervical spine fusion

FDA CDRH, Public Health Notification

通知日:2008/07/01

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/070108-rhbmp.html>

(Web 掲載日:2008/07/02)

◆医療従事者向け情報

本通知により、組換え型ヒト骨形成蛋白 (recombinant human bone morphogenetic protein, rhBMP) を頸椎固定術で使用した際に、生命を脅かす合併症が発現したとの報告に対する注意喚起を行う。頸椎における rhBMP の使用の安全性および有効性は実証されておらず、この適応は FDA 未承認であることに留意すること。

◇公衆衛生上の懸念:有害事象と健康リスク

FDA は、頸椎固定術における rhBMP の使用に伴う合併症の報告を、過去 4 年間で少なくとも 38 件受けている。これらの合併症は、頸部組織および咽喉組織の腫脹に関連しており、気道や頸部の神経構造の圧迫をきたす。嚥下、呼吸または発話の困難を挙げた報告もあった。rhBMP 製剤を用いた頸椎固定術の施行後に重度の嚥下障害がみられたとの文献報告もある。

頸椎が気道構造と解剖学的に近接していることが、緊急の医療介入を要する重篤な有害事象発現の一因となっている。合併症の作用機序は不明であり、どのような患者が高リスクであるかは明らかになっていない。

合併症の大半は術後 2~14 日で発現しており、術後 2 日目以前に発現した例は少なかった。気道合併症の発現例では、医療介入を要した場合が多かった。治療としては、挿管による呼吸補助、抗炎症薬投与、気管切開等が行われ、多くの症例で術部の排膿のための再手術が必要であった。

◇リスクの軽減

頸椎の治療における rhBMP の安全性および有効性が実証されていないこと、および上述のように重篤な有害事象が発現していることから、FDA は医療従事者に対し、承認されている別の治療法を用いるか、承認されている臨床試験に試験担当医師として参加することを検討するよう勧告する。

頸椎の治療で rhBMP を使用する場合、患者に以下のことを知らせること。

- ・ 気道合併症の徴候や症状として、呼吸や嚥下の困難、頸部、舌、口腔、咽喉および肩や上胸部の腫脹等があること
- ・ 気道合併症の何らかの徴候が最初に現れた時点で、直ちに医療従事者に相談する必要があること
- ・ 術後 2～14 日は気道合併症発現の可能性が高く、特に注意する必要があること

◇rhBMP の規制状況

FDA は、明確な医学的状況にある限られた患者に対してのみ、rhBMP の適応を承認している*1。
rhBMP-2, rhBMP-7ともに、骨格が未成熟な患者(18歳未満)、妊娠中の患者、特定の rhBMP, ウシコラーゲン I 型, または製剤中の他の成分に対する過敏症がある患者には禁忌である。

参考情報

*1: 適応が承認されている医学的状況については、本記事の原文を参照。

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/070108-rhbmp.html>

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.17(2008/08/21) (同報)

Vol.6(2008) No.17(08/21) R04

【米 FDA】

- ・ Bevacizumab[‘Avastin’]:sunitinib malate との併用で微小血管症性溶血性貧血(MAHA)が発現

Microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) in patients treated with [‘ Avastin ’] (bevacizumab) and sunitinib malate

FDA MedWatch

通知日:2008/07/11

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

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

(Web 掲載日:2008/07/14)

◆Genentech 社からの医療従事者向けドクターレター

Genentech 社は、bevacizumab[‘Avastin’]と sunitinib malate を併用した固形癌患者において、微小血管症性溶血性貧血(MAHA)の発現が数例報告されたことを通知する。[‘Avastin’]は、sunitinib malate との併用では承認されていない。

['Avastin']と sunitinib malate の併用は推奨されない。

['Avastin']と sunitinib malate の併用に関する医師主導の第 I 相用量比較試験^Aは、患者 25 人を対象とし、3つのコホートで調査を行った¹⁾。患者は['Avastin']10 mg/kg(固定用量)を2週間毎の静脈投与、および sunitinib(各コホートで 25 mg, 37.5 mg, 50 mg)の併用を受けた。Sunitinib は連日経口投与とし、4 週間投薬/2 週間休薬のスケジュールで行った。Sunitinib を最高用量(50 mg)投与した患者 12 人中 5 人は、MAHA と一致する臨床検査所見を示した。この 5 例中 2 例は、血小板減少症、貧血、網状赤血球増加症、血清ハプトグロビン低下、末梢血塗抹標本における分裂赤血球、血清クレアチニンの中程度の上昇、重度の高血圧、可逆性後白質脳症症候群(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)、タンパク尿が認められたことから、重症とみなされた。2 例におけるこれらの病態はいずれも、['Avastin']と sunitinib の投与中止から 3 週間以内で回復し、治療介入は行わなかった。

上記の情報にもとづき、Genentech 社主導の第 II 相試験(sunitinib 50 mg と['Avastin']の併用または sunitinib 単独投与、第 I 相と同様の投与スケジュール)は中止された。この試験では、登録患者 7 人中 2 人に MAHA が認められた。

さらに、固形癌患者における['Avastin']と sunitinib および化学療法の併用に関する Genentech 社主導の 2 つの無作為化第 II 相試験でも、骨髄抑制、疲労、消化管合併症(下痢、食欲不振、脱水、口内炎等)が認められたことを主な根拠として患者の忍容性が低いと判断され、2 試験とも中止された。これらの試験では、MAHA は報告されなかった。

医療従事者は、['Avastin']の使用との関連が疑われる MAHA やその他の重篤な有害事象のいかなる症例も、Genentech 社または FDA の MedWatch 報告システムに報告すること。

◇['Avastin']の安全性に関する補足情報

・ 消化管穿孔

['Avastin']の使用により消化管穿孔が発現する可能性があり、死亡に至る例もある。消化管穿孔は腹腔内膿瘍を伴うことがあり、['Avastin']による治療中のさまざまな時期に発現した。消化管穿孔を発現した患者に対しては、['Avastin']による治療を中止し、今後も治療再開をしないこと。

・ 創傷治癒遅延による合併症

['Avastin']の使用により創し開が生じる可能性があり、死亡に至る例もある。医療介入を要する創し開をきたした患者に対しては、['Avastin']による治療を中止し、今後も治療再開しないこと。['Avastin']による治療の中止から手術の施行までの妥当な間隔については、確定していない。

・ 出血

化学療法と['Avastin']の併用治療を受けた非小細胞肺癌(NSCLC)患者において、重度の肺

^A 記事原文では dose-escalation study。

出血が生じる可能性があり、死亡に至る例もある。最近、喀血(茶さじ 1/2 以上)が認められた患者に対しては、[‘Avastin’]を使用しないこと。重篤な出血をきたした患者に対しては、[‘Avastin’]による治療を中止し、積極的治療を開始すること。

その他の重篤な有害事象としては、消化管以外における瘻孔形成、動脈血栓塞栓症、高血圧性クレーゼ、RPLS、好中球減少症と感染症、ネフローゼ症候群、うっ血性心不全等がある。

[‘Avastin’]の適応(NSCLC の一次療法、転移性結腸・直腸癌の一次、二次療法)において、最も多くみられたグレード3~5(非血液系)および4~5(血液系)の有害事象としては、好中球減少症、疲労、高血圧、感染、出血、無力症、腹痛、疼痛、深部静脈血栓症、腹部内の血栓症、失神、下痢、便秘、白血球減少症、悪心、嘔吐、脱水、イレウス、感覚性ニューロパチー、その他の神経学的異常、頭痛等があった。

文 献

- 1) Feldman DR, et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*.26:2008 (May 20 supplement; 2008 ASCO Annual Meeting abstract No: 5100).

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】、【カナダ Health Canada】Vol.6 No.17(2008/08/21) (同報)

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ、ヒト化抗 VEGF 抗体、抗腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Sunitinib〔スニチニブ、チロシンキナーゼ阻害薬、抗腫瘍薬、消化管間質腫瘍(GIST)治療薬、腎細胞癌治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6(2008) No.17(08/21) R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2008年4月)

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—April 2008

FDA MedWatch

通知日:2008/07/01

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/apr08_quickview.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/apr08.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告,

P (precautions): 使用上の注意, AR (adverse reactions): 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Aldurazyme (laronidase) Solution for Intravenous Infusion Only	○		○		○	
Emtriva (emtricitabine) Capsules and Oral Solution	○		○			PPI
Lotronex (alosetron hydrochloride) Tablets	○		○	○	○	MG
Advair Diskus (fluticasone propionate and salmeterol inhalation powder)		○	○	○	○	MG
Amitiza (lubiprostone) Capsules		○	○	○	○	
Crixivan (indinavir sulfate) Capsules		○	○	○		PPI
Tigan (trimethobenzamide hydrochloride) Injectable for Intramuscular Use Only		○		○		
Actonel (risedronate sodium) Tablets			○	○	○	PPI
Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Tablets			○	○		
Augmentin ES-600 (amoxicillin/clavulanate potassium) Powder for Oral Suspension			○	○		
Augmentin XR (amoxicillin/clavulanate potassium) Extended Release Tablets			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Declomycin (demeclocycline hydrochloride) Tablets			○	○		
Evamist (estradiol transdermal spray)			○	○		
Levaquin (levofloxacin) Tablets and Oral Solution Levaquin (levofloxacin) Injection, for Intravenous Use Levaquin (levofloxacin in 5% dextrose) Injection, for Intravenous Use			○	○	○	PPI
Luvox (fluvoxamine maleate) Tablets			○	○		
Nafcillin Injection, USP in PL 2040 Plastic Container For Intravenous Use Only - Galaxy Container (PL 2040 Plastic)			○	○		
Neulasta (pegfilgrastim)			○		○	PPI
Orencia (abatacept) Lyophilized Powder for Intravenous Infusion			○	○	○	PPI
Oxacillin (oxacillin) Injection, Solution in Plastic Container For Intravenous Use Only - Galaxy Container (PL 2040)			○	○		
Pipracil (piperacillin for injection) for Intravenous and Intramuscular Use			○	○		
Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Oral Suspension Prevacid SoluTab (lansoprazole) Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets			○	○	○	
Timentin (ticarcillin disodium and clavulanate potassium) for Intravenous Administration			○	○		
Timentin (ticarcillin disodium and clavulanate potassium) Injection - Galaxy (PL 2040) Plastic Container			○	○		
Unasyn (ampicillin sodium/sulbactam sodium)			○	○		
Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate) Capsules			○	○	○	
Zosyn (piperacillin and tazobactam injection) in Galaxy Containers (PL 2040 Plastic)			○	○		
Zosyn (piperacillin and tazobactam for injection) Individual Vials Zosyn (piperacillin and tazobactam for injection) Pharmacy Bulk Package			○	○		
Cardiolite Kit for the Preparation of Technetium Tc99m Sestamibi for Injection				○		
Cetrotide (cetrotirelix acetate for injection)				○		
Dibenzylamine (phenoxybenzamine hydrochloride capsules, USP)				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Fiorinal with Codeine (butalbital, aspirin, caffeine, and codeine phosphate) Capsules				○		
Maxitrol (neomycin and polymyxin B sulfates and dexamethasone ophthalmic suspension)				○		
Pilopine HS (pilocarpine hydrochloride ophthalmic gel) 4%				○		
Propranolol Hydrochloride Injection, USP				○		
Pulmicort Flexhaler (budesonide inhalation powder) For Oral Inhalation Only				○	○	PPI
Synthroid (levothyroxine sodium tablets, USP)				○		
Tenormin (atenolol) Tablets				○		
Copegus (ribavirin, USP) Tablets					○	
Enablex (darifenacin) Extended-Release Tablets					○	
Flomax (tamsulosin hydrochloride) Capsules					○	
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets and Oral Suspension					○	PPI
Navane (thiothixene) Capsules Navane (thiothixene hydrochloride) Concentrate					○	
RotaTeq (rotavirus vaccine, live, oral, pentavalent) Oral Solution					○	PPI
Singulair (montelukast sodium) Granule Singulair (montelukast sodium) Tablet, Chewable Singulair (montelukast sodium) Tablet, Film Coated					○	PPI
Theophylline in 5% Dextrose Injections, USP					○	
Zerit (stavudine) Capsules Zerit (stavudine) for Oral Solution					○	PPI
NuvaRing (etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring)						PPI

Vol.6(2008) No.17(08/21) R06

【カナダ Health Canada】

- Bevacizumab[‘Avastin’]: 転移性腎細胞癌患者における sunitinib malate との併用に伴う微小血管症性溶血性貧血(MAHA)の発現

Association of microangiopathic haemolytic anemia (MAHA) with the combined use of [‘Avastin’] (bevacizumab) and sunitinib malate in metastatic renal cell carcinoma

For Health Professionals

通知日: 2008/07/11

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

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

(抜粋)

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada と協議の上、bevacizumab[‘Avastin’]と sunitinib malate の併用に関する重要な新規の安全性情報を通知する。

[‘Avastin’]は、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)を標的とする組換え型ヒトモノクローナル抗体である。本薬は、転移性結腸・直腸癌に対する一次療法として、フッ化ピリミジン系抗癌剤ベースの化学療法との併用で承認されている。

◇臨床試験報告のレビューより:

- ・ 米国で最近行われた、[‘Avastin’](10 mg/kg, 2 週間毎に静注)と sunitinib malate (50 mg, 1 日 1 回)の併用に関する 2 つの臨床試験では、転移性腎細胞癌患者 19 人中 7 人^A(37%)が、微小血管症性溶血性貧血(MAHA)と一致する臨床検査所見を示した。
- ・ この 19 人のうち、3 人(16%)にグレード 4 の高血圧、2 人(11%)に可逆性後白質脳症症候群(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)が認められた。
- ・ [‘Avastin’]は、sunitinib malate との併用、また 5 mg/kg(2 週間毎に静注)以上の用量での使用は承認されていない。

MAHA は、溶血性貧血の一種であり、血栓性の微小血管障害またはその他の機序により発現し、血小板減少症および赤血球断片化を伴う。顕微鏡下で血液塗抹標本に分裂赤血球が認められるとともに、LDH の上昇および血清ハプトグロビンの低下等の異常検査値がみられた場合、MAHA と診断される。

◇安全性に関する詳細情報

臨床試験^{*1}では、bevacizumab(10 mg/kg, 2 週間毎に静注)と sunitinib malate(50 mg, 1 日 1 回)を併用した患者 19 人のうち、7 人が MAHA を発現した。この 7 人の年齢範囲は 41~76 歳で

^Aカナダの本報告では第 I 相試験と第 II 相試験(早期中止)で発現した有害事象数を合計して記載している。有害事象数は、第 I 相試験で 5 人、第 II 相試験で 2 人。

あった。5人については投与開始から MAHA の発現までの期間について報告があり、14～196 日であった。19 例のうち、4 例ではグレード 3 および 4 の高血圧を伴い、2 例では RPLS も認められた。RPLS を発現した例では、血小板減少症、貧血、網状赤血球増加症、血清ハプトグロビンの低下、血清クレアチニンの中程度の上昇、重度の高血圧、タンパク尿も認められた。高血圧および RPLS は、[‘Avastin’]と sunitinib malate の添付文書に記載されている。

Roche 社は、カナダの[‘Avastin’]製品モノグラフを改訂し、今回の新たな情報を反映する予定である。

参考情報

*1:さらに詳しい情報は、本報の米国 FDA の記事を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.17(2008/08/21) (同報)

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ, ヒト化抗 VEGF 抗体, 抗腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Sunitinib〔スニチニブ, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗腫瘍薬, 消化管間質腫瘍 (GIST) 治療薬, 腎細胞癌治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6(2008) No.17(08/21) R07

【NZ MEDSAFE】

- 抗精神病薬 clozapine による心疾患(心筋炎と心筋症)

Clozapine and achy breaky hearts (myocarditis and cardiomyopathy)

Prescriber Update Vol. 29 No.1

通知日:2008/05/26

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

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Jun08.pdf

◇要旨

抗精神病薬の clozapine は心筋炎*¹ を起こすことがあり、致命的となる場合もある。また、同薬は心筋症*² との関連も認められている。これらのリスク要因は不明であるが、clozapine の服用開始前に心血管検査の実施を推奨する。心筋炎は、clozapine の服用開始後 1～2 カ月で発現することが多い。心筋症は通常これよりも遅く、服用開始後約 9 カ月で発現する。心筋炎でよくみられる症状は、胸痛、頻脈、インフルエンザ様症状等である。これらの症状が認められた場合、処方者は直ち

に診断を行うとともに、clozapine による治療を中止すべきである。

◇Clozapine による心筋炎(抜粋*³)

処方者は、clozapine が心疾患(最も重篤なものは心筋炎)のリスク上昇と関連することに留意すべきである。Clozapine による心筋炎は、よくみられる有害作用ではないが、致命的となる場合もある。比較的若い年齢層で認められ、急激に発現することがあり、その発現は必ずしも用量依存的ではない¹⁾。ある公表された症例集積研究では、心筋炎を起こした clozapine 服用患者の死亡率は10.3%であった¹⁾。

◇Clozapine による心筋症

心筋炎ほどではないが、clozapine は心筋症との関連も認められている。ただし心筋症は、心筋炎が初期段階で見過ごされた結果によるものか、あるいは心筋炎とは臨床的に異なる慢性心疾患であるかについては確定していない^{1,4)}。

Clozapine による心筋炎の推定発現率は、10,000 人あたり1 例から500 人あたり1 例まで幅がある⁵⁾。一方、clozapine による心筋症の推定発現率は、2,000 人・年あたり約1 例である⁴⁾。真の発現率の算出は困難であるが、その理由としては、徴候・症状の発現が非特異的であることや、確定診断のエビデンスが不完全であること等であり、これらが症例報告の解釈を複雑にしている。

◇報告症例の特徴が地域間で類似

ニュージーランドでは2000年3月～2007年11月に、clozapine による心筋炎が25例⁶⁾、心筋症が17例報告された。心筋炎の症例では、患者の年齢中央値は30.5歳、発現までの期間は80%が1カ月であり、2例の患者が死亡した⁶⁾。オーストラリアでの報告も傾向が類似しており、1993年1月～2003年12月にclozapine の服用に伴う心筋炎が116例(死亡12例を含む)、心筋症が90例報告された¹⁾。

◇心筋炎と心筋症のリスク因子

現時点では、clozapine による心筋炎や心筋症について、明確なリスク因子は特定されていない。用量漸増の速度が寄与因子として疑われているが、この仮説を裏付ける明確なエビデンスは得られていない¹⁾。ある公表された症例集積研究では、clozapine による心筋炎の症例の90%以上で、1日用量が100～450 mgの範囲であったと報告されていることから、用量は必ずしもリスク因子ではないことが示唆されている¹⁾。

◇心筋炎と心筋症の発現時期

Clozapine による心筋炎でよくみられる症状は、発熱、呼吸困難、インフルエンザ様症状、頻脈、胸痛等である。心筋炎の臨床所見としては、心電図異常、クレアチンキナーゼ(CK)とトロポニンの上昇、好酸球増加症等が多くみられる。心筋炎の症例の大半が、clozapine の服用開始後1カ月

以内に発現している^{1,2)}。一方、心筋症の発現は通常これよりも遅く、clozapine の服用開始後約 9 カ月に発現している³⁾。

◇Clozapine による治療時の心血管検査

Clozapine による治療開始前の心血管検査の際に、心臓障害に関する詳細な既往歴の聴取を行うべきである⁷⁾。重度の心疾患(心筋炎等)がある患者に対し、clozapine の使用は禁忌である^{8,9)}。Clozapine による心筋炎を防ぐためのガイドラインがいくつかあり、服用開始前にベースラインの心電図検査、およびトロポニン(I または T)、血清クレアチニン、好酸球の測定を行い、服用開始後 7 日目と 14 日目に心電図およびトロポニン(I または T)の再検査を推奨している。しかし、これらはニュージーランド独自のガイドラインではない¹⁰⁾。Clozapine の用量が維持量に到達したら、トロポニン(I または T)および心電図の再検査を検討すべきである⁷⁾。また、服用開始後 6 カ月目に心エコー検査を行い、心筋症の発現をスクリーニングすることが推奨されている¹⁰⁾。処方者は、心筋炎に対するクレアチンキナーゼの感度が非常に低い可能性があること¹⁰⁾、ならびに好酸球の増加が心筋炎の予測手段として信頼できるかについては不明であること^{8,9)}に留意すべきである。

◇心筋炎が示唆される徴候・症状

Clozapine の服用開始後 1 カ月以内にまれに(それ以降にも非常にまれに)、持続性頻脈が安静時に起こることがある。頻脈には、不整脈、息切れ、心不全の徴候・症状が同時にみられる。これらの徴候・症状が認められた場合、特に用量漸増期には、緊急に心筋炎の診断評価を行う必要がある^{8,9)}。

Clozapine 服用患者が、原因不明の疲労感、呼吸困難、頻呼吸、発熱、胸痛、頻脈、動悸、他の心不全の徴候・症状、心電図の変化(ST-T 波の異常等)、不整脈を呈した場合、特に服用開始後 2 カ月以内の場合は、心筋炎の可能性について検討すべきである^{8,9)}。処方者は、clozapine 服用患者と介護者に対し、心筋炎が示唆される上記の症状の発現に常に注意する(特に服用開始後 2 カ月間)とともに、症状が発現した場合は直ちに担当医の診察を受けるよう助言すべきである。

◇心筋炎や心筋症が疑われる場合の処方者の対応

処方者は、特に心疾患のリスク因子がない若年患者に細心の注意を払うべきであり、少しでも心筋炎や心筋症の疑いが認められた場合は、躊躇せず心臓専門医に患者を紹介すべきである^{5,11)}。心筋炎が疑われる患者には、以後の clozapine 投与を休止し、診断のため緊急に心臓専門医を紹介すべきである。なお、一般開業医が心電図とトロポニンの検査を直ちに行うと、心臓専門医を予約する緊急性の判断材料となり、入院の必要性がわかる場合もあるため、有益であると考えられる。

心筋炎が確定診断された場合、処方者は clozapine による治療を中止し、その後の処方も避けるべきである⁷⁾。これらの有害事象を Dunedin の CARM(Centre for Adverse Reactions Monitoring: 副作用モニタリングセンター)に報告すると、当該患者に関する警告や注意喚起が政府管轄の

MWS (Medical Warning System: 医療警告システム) *⁴ に確実に登録されるため、その患者が将来医療を受ける際に clozapine を再び服用するリスクが回避できる。診断時に心筋炎が除外された場合は、心筋症等の他の疾患の可能性を検討すべきである¹⁾。

文献

- 1) Haas SJ, Hill R, Krum H, et al. Clozapine-associated myocarditis: A review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Safety* 2007;30(1):47-57.
- 2) Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Clozapine and myocarditis. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2007;26(3).
<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0706.htm#a1>
〔医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.5 No.13 (2007/06/28)を参照。〕
- 3) Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25(1):32-41.
- 4) Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-1845.
- 5) Tanner M A, Culling W. Clozapine associated dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J* 2003;79:412-413.
- 6) Hill GR, Harrison-Woolrych M. Clozapine and myocarditis: a case series from the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *NZMJ* 2008 [in press].
- 7) Personal communication, July 2007 and February 2008. Cardiologist, Wellington.
- 8) Novartis New Zealand Limited. *Clozaril (clozapine) data sheet* 2 October 2007.
www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/c/Clozaril.htm
- 9) Douglas Pharmaceuticals Ltd. *Clopine (clozapine) data sheet* September 2007.
www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/c/Clopinetab.htm
- 10) Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. *Clozaril and Myocarditis: Clinical Guidelines*. 16 December 1999.
- 11) Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876-890.

参考情報

- *1: 心筋炎は、心筋に炎症が起きている状態であり、その結果動悸や息切れ等の症状を呈する。炎症が刺激伝導系に及ぶと不整脈を起こすことがあり、多数の心筋に影響が及ぶと急性心不全を起こすことがある。
- *2: 心筋症は、拡張型心筋症、肥大型心筋症等いくつかの疾患を含む概念であるが、心筋の拡

張や肥大が起こった状態である。拡張型心筋症では、心室が拡張して収縮能(ポンプ作用)が障害され、うっ血性心不全の症状を呈する。拡張型心筋症の代表的な原因の一つとして、心筋炎の慢性化がある。

*3:原文中に引用文献との整合性が確認できない箇所があり、省略した。省略した箇所において、心筋炎の発生机序として薬剤性の急性過敏症の可能性があることが言及されているが、これには参考となる文献として以下のものがある。

a) Fineschi V, Neri M, Riezzo I, Turillazzi E. Sudden cardiac death due to hypersensitivity myocarditis during clozapine treatment. *Int J Legal Med* 2004;118(5):307-9.

b) Pieroni M, Cavallaro R, Chimenti C, Smeraldi E, Frustaci A. Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis. *Chest* 2004;126(5):1703-5.

*4:ニュージーランド国民にはNHI(National Health Index)と呼ばれる固有の番号が割り当てられており(氏名、住所、生年月日等の基本情報が登録されている)、医療を受ける際に個人の識別に利用されている。患者に薬剤アレルギーや過敏症、重篤な疾患の既往や家族歴等の生命に関わる事項がある場合は、MWSにその旨がNHI別に登録される。MWSの情報は、(患者のプライバシーに配慮しつつ)国内の医療従事者が参照することができ、治療方針の決定時に活用されている。

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.1 No.11(2003/06/20)

◎Clozapine〔クロザピン、非定型抗精神病薬(MARTA, multi acting receptor targeted agents)〕

国内:申請中(2008/07/01 現在) 海外:発売済

Vol.6(2008) No.17(08/21) R08

【NZ MEDSAFE】

● **Leflunomide: 重篤な有害反応に関する最新情報**

Leflunomide - update on serious toxicity

Prescriber Update Vol. 29 No.1

通知日: 2008/05/26

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

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

Leflunomide は有効な疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) であるが、肝臓、血液、呼吸器、皮膚に重篤な有害反応を起こすことがある。Leflunomide は強力な免疫抑制剤であり、感染症への抵抗力を低下させるため、感染症が起こると重症化し全身に拡大することがある。また、結核の再燃も報告されている。Leflunomide は末梢性ニューロパシーを起こすとのエビデンスが得られており、その主症状はリウマチ性血管炎によく似ていることがある。Leflunomide を methotrexate と併用すると、汎血球減少症、間質性肺炎、肝毒性が起こりやすくなるとのエビデンスが最近得られており、これらの有害反応は leflunomide のみを服用している患者でも報告されている。

◇重篤な感染症

CARM (副作用モニタリングセンター) への報告や公表された症例報告には、leflunomide に起因する日和見感染、肺炎、敗血症、他の重篤な感染症、結核の再燃が記載されている^{1,2)}。CARM への報告では、多くの患者が他の DMARD、副腎皮質ステロイド薬、TNF α 阻害薬³⁾ を併用していたが、重度の関節リウマチ自体と同様に、これらの薬剤も感染症への抵抗力を低下させる^{1,2)}。Leflunomide は強力な免疫抑制剤であるため、同薬の服用患者の感染症は早急に診断し治療することが重要である。診断や治療が遅れると、感染症が重症化して症状管理が困難になることがある^{1,2)}。

◇末梢性ニューロパシー

公表されたオーストラリアの症例報告では、末梢性ニューロパシーの報告 24 件において、leflunomide が唯一の被疑薬であった⁴⁾。末梢性ニューロパシーの発症は潜行性で、通常は感覚変化を伴うことが記載されており、その臨床像はリウマチ性血管炎との区別がつきにくいことがあった。6 例の患者は服用中止により回復したが、このうち 3 例は cholestyramine によるウォッシュアウトを受けていた。報告時点では、数例の患者が回復していなかった。重要なことは、末梢性の感覚変化が leflunomide の服用中止により回復する可能性があることを認識することである。

◇Methotrexate との併用時の有害反応

Methotrexate と leflunomide の併用は、一部の関節リウマチ患者で有効性が証明されている⁵⁾。Leflunomide と同様に、methotrexate は肝毒性があり、汎血球減少症や間質性肺炎を起こすことが知られている。したがって、この2剤を併用することにより、これらの有害反応が起こる可能性が高まると考えられる。

Methotrexate と leflunomide の併用患者 30 人による臨床試験では、患者 5 人(17%)で正常値上限の 3 倍以上の肝トランスアミナーゼ上昇が認められ、いずれかの単剤使用で通常みられる発生率よりも高かった^{1,2)}。

Leflunomide に起因する汎血球減少症については、オーストラリアの報告⁶⁾では 11 件中 9 件(82%)で、ニュージーランドの報告では 2 件とも、methotrexate の併用が記載されていた。これとは対照的に、leflunomide のすべての有害反応報告に占める methotrexate の併用の割合は、オーストラリアのデータベースでは 32%、CARM のデータベースでは 38%に過ぎなかった。汎血球減少症の推定発症率は、leflunomide の単剤療法では約 4,000 人中 1 人、leflunomide と methotrexate の併用療法では約 700 人中 1 人であった⁶⁾。

ニュージーランドとオーストラリアのデータベースでは、leflunomide の服用に伴う間質性肺炎(肺の間質の炎症性疾患で急速に進行して死亡することもある)の報告 12 件でも上記と同様の傾向が認められ、患者 12 人中 9 人(75%)が methotrexate を併用していた⁷⁾。

Leflunomide を、血液毒性や肝毒性が知られている他の薬剤と一緒に処方する場合は、よく注意することが必要である^{1,2)}。

◇追加情報

上記の有害反応に関する詳細、leflunomide の他の重篤な有害反応、患者のモニタリングの必要性、cholestyramine によるウォッシュアウトの方法については、既報の *Prescriber Update*^{8,9)} および leflunomide の製品データシート^{1,2)}で見ることができる。

文 献

- 1) Sanofi-aventis New Zealand Limited. *Arava (leflunomide) data sheet*. 3 July 2007.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/a/aravatab.htm>
- 2) AFT Pharmaceuticals Ltd. *AFT-Leflunomide data sheet*. 24 July 2007.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/a/AFTLeflunomidetab.htm>
- 3) Savage R. Tumour necrosis factor inhibitors: recognise and treat infection promptly. *Prescriber Update* 2008;29(1):5-6. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/TumourNecrosis.htm>
〔医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.14(2008/07/10)を参照。〕
- 4) Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Leflunomide and peripheral neuropathy. *Aust Adverse Drug React Bull* 2006;25(5):18-19.
<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0610.htm#a2>

〔医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.4 No.22(2006/11/02)を参照。〕

- 5) Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable dose of methotrexate: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-733.
- 6) McEwen J, Purcell PM, Hill RL, et al. The incidence of pancytopenia in patients taking leflunomide alone or with methotrexate. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:65-73.
- 7) Savage RL, Highton J, Boyd IW, et al. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. *Internal Medicine Journal* 2006;36(3):162-165.
- 8) Medsafe Editorial Team. Leflunomide: serious multi-system adverse effects. *Prescriber Update* 2004;25(1):2-3. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/Arava.htm>
〔医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.2 No.09(2004/05/13)を参照。〕
- 9) Savage R. Leflunomide and pneumonitis. *Prescriber Update* 2006;27(1):7-8.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/LeflunLung.htm>
〔医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.4 No.08(2006/04/20)を参照。〕

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.1 No.34(2003/11/28), 【カナダ Health Canada】Vol.2 No.13(2004/07/08),
【豪 TGA】Vol.4 No.25(2006/12/14)

©Leflunomide〔レフルノミド, ピリミジン代謝阻害薬, DMARD(disease-modifying antirheumatic drug, 疾患修飾性抗リウマチ薬)〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6(2008) No.17(08/21) R09

【NZ MEDSAFE】

- 非選択的 NSAIDs: 心血管, 皮膚, 胃腸への有害作用のリスク

Non-selective NSAIDs- cardiovascular, skin and gastrointestinal risks

Prescriber Update Vol. 29 No.1

通知日: 2008/05/26

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

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Jun08.pdf

◇非選択的 NSAIDs の安全性評価を実施

MARC(医薬品副作用委員会)は、非選択的非ステロイド性抗炎症薬(非選択的 NSAIDs)の安全性を評価した。非選択的 NSAIDs は COX-1 と COX-2*¹ を区別せずに阻害するため、COX-2 阻害薬とは異なるクラスの薬剤である。評価の一環としてMARCは、CARM(副作用モニタリングセンター)と WHO(Vigibase)が受けた有害反応報告とともに、最近公表された文献および世界的な規制活動についてレビューを行った。

このレビューにもとづき、ニュージーランドで承認されているすべての非選択的 NSAIDs のデータシート(data sheet)*² を改訂し、心血管, 皮膚, 胃腸へのリスクに関する警告を追加するとともに、海外の添付文書改訂状況との調和を図った。

◇データシート改訂の概要

- 非選択的 NSAIDs は、患者ごとにリスク/ベネフィット比の評価を行った上で、最小有効量で最短期間使用すること。
- 非選択的 NSAIDs は、心不全、心筋梗塞、脳卒中等の重篤な心血管事象のリスク上昇と関連があり、用量や使用期間に応じてリスクが上昇する可能性がある。
- 非選択的 NSAIDs により、高血圧の初発や悪化が起こることがある。降圧薬と NSAIDs を併用している患者では、降圧効果が減弱される可能性がある。非選択的 NSAID による治療開始時およびその後は定期的に、血圧を注意深くモニタリングすること。
- NSAIDs を使用している患者の一部で、体液貯留や浮腫が認められている。したがって、体液貯留や心不全がある患者では特に注意を払うこと。
- 非選択的 NSAIDs は、まれに潰瘍、出血、穿孔等の重篤で致命的となりうる胃腸への有害作用を起こすことがあり、用量や使用期間に応じてリスクが上昇する可能性がある。これらの胃腸への有害作用は、時期を問わず前兆なしに起こることがある。胃腸に出血や潰瘍が認められた場合は、直ちに NSAIDs による治療を中止すること。
- Aspirin と非選択的 NSAIDs の併用により、胃腸の重篤な有害事象のリスクが上昇する。
- 非選択的 NSAIDs は、まれに剥脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死症、スティーブンス・ジョンソン症候群等の皮膚の重篤な有害事象を起こすことがある。これらの事象は致命的となることがあ

り、前兆なしに起こることもある。これらの重篤な皮膚反応は特異体質的に起こるため、用量や使用期間とは無関係である。

- ・ 処方者は患者に対し、非選択的 NSAIDs による重篤な胃腸および皮膚の有害反応の徴候・症状に特に注意するよう伝えること。

◇処方に関する一般的助言

- ・ できる限り低用量を使用し、長期使用の必要性について定期的に再検討すること。
- ・ 各患者の特性(特に胃腸、心血管、皮膚の有害反応のリスク要因)を考慮し、非選択的 NSAIDs のリスク/ベネフィットを検討すること。
- ・ 非選択的 NSAIDs の使用に伴うリスク、重篤な有害反応の前兆となる徴候を患者に伝え、患者と処方者が協力して非選択的 NSAIDs の使用に伴うリスクを管理できるようにすること。

◇Piroxicam: 適応範囲を制限

処方者は、piroxicam の使用について最近下記の変更が加えられたことに留意すること。Piroxicam は、他の非選択的 NSAIDs に比べて胃腸への副作用や重篤な皮膚反応のリスクが高く、これらのリスクを管理するため下記の制限が加えられた。

- ・ 急性痛風、原発性月経困難症、術後痛、急性筋骨格障害、急性外傷後障害 (acute post-traumatic disorders) については、piroxicam の適応から除外した。
- ・ Piroxicam は、骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎に罹患した患者において、疼痛および炎症緩和のための第 2 選択薬としてのみ使用すること。
- ・ Piroxicam は、骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎の診断と治療の経験を有する医師のみが処方を行うこと。
- ・ Piroxicam の初回処方 は 2 週間分のみとし、その後の処方を行う前に必ず患者の状態を再検討すること。
- ・ Piroxicam は、出血を伴う胃腸障害の既往がある患者、および他の薬剤に対し皮膚反応を起こした経験がある患者には禁忌である。
- ・ Piroxicam の用量は最大 20 mg/日に制限し、定期的に用量を再検討すること。
- ・ Piroxicam は、必ず最小有効量(20 mg/日未満)で最短期間使用すること。
- ・ すべての患者(特に高齢患者)に対し、胃を保護する薬剤の併用を慎重に検討すること。
- ・ Piroxicam は、他の NSAID や抗凝固薬と組み合わせて処方しないこと。

上記の制限を反映させるため、ニュージーランドで販売されているすべての piroxicam 製品のデータシートが改訂された。

参考情報

*1: COX (cyclooxygenase:シクロオキシゲナーゼ)はプロスタグランジン (PG) 産生に関与する酵素で、COX-1とCOX-2の2種類がある。COX-1は消化管粘膜保護や止血等に関係するPG、COX-2は炎症反応に関係するPGの産生に関与する。非選択的NSAIDsはCOX-2を阻害して抗炎症作用を示すが、同時にCOX-1も阻害してしまうため、特に胃腸への有害作用(潰瘍、出血等)が起こりやすい。そこで、COX-2を選択的に阻害するNSAIDs(COX-2阻害薬)が開発された。非選択的NSAIDsに比べると胃腸への有害作用が少ないとされている。

*2: ニュージーランドの医薬品添付文書で、製造販売承認を受けた製薬企業が作成し、MEDSAFEが内容を審査して承認している。下記のサイトで検索することができる。

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/DSForm.asp>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.3 No.08(2005/04/28), 【EU EMEA】Vol.4 No.21(2006/10/19), Vol.5 No.14(2007/07/12), 【英 MHRA】Vol.5 No.14(2007/07/12), Vol.5 No.17(2007/08/23)ほか

◎Piroxicam〔ピロキシカム, NSAID〕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