

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.22 (2008/10/30)

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)】

- Cabergoline[‘Cabaser’]および[‘Dostinex’]:EU EMEA による線維症に関するレビューを受けて製品概要(SPC)を改訂.....2
- Drug Safety Update Vol.2, No.3, 2008
  - 早産の妊婦における抗生物質の使用に関する最新情報.....4

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

- TNF- $\alpha$  阻害薬 [certolizumab pegol [‘Cimzia’], etanercept [‘Enbrel’], adalimumab [‘Humira’], infliximab[‘Remicade’]]:ヒストプラスマ症など真菌感染のリスク.....8
- ドイツの臨床試験での epoetin alfa 投与患者の死亡率上昇に関する早期伝達 .....10
- FDA の解析でスタチン系薬剤による筋萎縮性側索硬化症(ALS)のリスク上昇は示されず ....11
- Tiotropium[‘Spiriva HandiHaler’]:脳卒中リスクに関する早期伝達の続報 .....13
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2008年8月) .....14

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.22 (10/30) R01

### 【 英 MHRA 】

- Cabergoline[‘Cabaser’]および[‘Dostinex’]:EU EMEA による線維症に関するレビューを受けて製品概要(SPC)を改訂

**Cabergoline[‘Cabaser’] and [‘Dostinex’]: fibrotic cardiac valvulopathy**

**Information sent to healthcare professionals in September 2008 about the safety of medicines**

通知日:2008/09/15

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON028263&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028263&RevisionSelectionMethod=Latest)

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON028262>

(Web 掲載日 2008/10/02)

#### ◆Pfizer 社からの医療従事者向けドクターレター

Pfizer 社は、下記の 2 製品について、心臓弁膜症や線維症の発現に関する新規の重要な安全性情報を医療従事者に通知する。

- [‘Cabaser’] (cabergoline 1, 2, 4 mg 錠: パーキンソン病の治療を適応とする)
- [‘Dostinex’] (cabergoline 0.5 mg 錠: 高プロラクチン血症関連疾患\*<sup>1</sup> の治療および乳汁分泌の阻害・抑制を適応とする)

#### ◇重要な安全性情報

Cabergoline [[‘Cabaser’]および[‘Dostinex’]]による治療は、線維化による心臓弁膜症の発現との関連が認められている。

[‘Cabaser’]および[‘Dostinex’]の製品概要(SPC)を下記の通り改訂する予定である。

#### ◆[‘Cabaser’]

- パーキンソン病治療における最大推奨用量を 3 mg/日とする。
- 線維症の既往がある患者や、治療開始前の心エコーで心臓弁膜症のエビデンスが認められた患者には投与禁忌とする。
- 治療開始前および治療中の定期的な心エコーによる心臓弁膜症モニタリングの義務化、および他の線維症発現の臨床モニタリングについて「警告」の項に追加する。
- 非常によく起こる副作用として、心臓弁膜症および関連する疾患(心膜炎と心嚢液貯留)を「副作用」の項に追加する。

麦角系ドパミン作動薬の安全性に関するEU EMEAのCHMP(医薬品委員会)の結論\*<sup>2</sup>に従い、

Pharmacia Laboratories 社\*3 は、2008 年 10 月 31 日をもって EU における[‘Cabaser’]4 mg 錠の製造・販売を中止する。

◆[‘Dostinex’] (高プロラクチン血症関連疾患の治療用として)

- ・ 線維症の既往がある患者や、治療開始前の心エコーで心臓弁膜症のエビデンスが認められた患者には投与禁忌とする。
- ・ 治療開始前および治療中の定期的な心エコーによる心臓弁膜症モニタリングの義務化、および他の線維症発現の臨床モニタリングについて「警告」の項に追加する。
- ・ 非常によく起こる副作用として、心臓弁膜症および関連する疾患(心膜炎と心嚢液貯留)を「副作用」の項に追加する。
- ・ 治療開始時の推奨用量は引き続き 0.5 mg/週(週 1~2 回服用)とし、血中プロラクチン値に応じて漸増していく。治療量は通常 1 mg/週である。

処方者は、[‘Dostinex’]使用前に患者が妊娠していないことを確認すること。妊娠を希望する女性は、妊娠予定の 1 カ月以上前に[‘Dostinex’]の服用を中止すること。

◆背景情報

EU EMEA は 2007 年 6 月 21 日、cabergoline を含む麦角系ドパミン作動薬の安全性に関するレビューを開始した\*2。

この安全性レビューは、cabergoline を含む麦角系ドパミン作動薬による治療を受けたパーキンソン病患者で、線維症や心臓弁膜症のリスク上昇が報告された論文[Zanettini<sup>1)</sup>および Schade<sup>2)</sup>]を契機として行われた。

Cabergoline は既にパーキンソン病治療の第 2 選択薬に適応が制限されており、同薬の SPC には「いずれかの心臓弁に弁膜症の解剖学的エビデンス」がある患者への投与禁忌が記載されている。

上記のレビューから CHMP は、cabergoline の SPC の「禁忌」、「警告および使用上の注意」、「副作用」の項を改訂すべきであると結論した。

文 献

- 1) Zanettini R et al. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson’s Disease, *N Engl J Med* 2007; 356-39
- 2) Schade R et al. Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation, *N Engl J Med* 2007; 356-29

## 参考情報

- \*1: 具体的には、下垂体腺腫(プロラクチノーマ)、排卵障害、乳汁漏出症などがある。
- \*2: 詳細については、医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.6 No.16 (2008/08/07)を参照。
- \*3: Pharmacia Laboratories 社は、欧州における[‘Cabaser’]と[‘Dostinex’]の製造販売承認を保有しており、2003年にPfizer社と合併したが、現在もPharmacia社名義で販売されている。

◎Cabergoline [カベルゴリン, ドパミン D<sub>2</sub> 受容体作動性パーキンソン病治療薬, 高プロラクチン血症関連疾患治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

## Vol.6 (2008) No.22 (10/22) R02

### 【英MHRA】

- 早産の妊婦における抗生物質の使用に関する最新情報

#### Use of antibiotics in premature labour: latest information

#### Drug Safety Update Vol.2, No.3, 2008

通知日: 2008/10/06

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON028266&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028266&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON028267>

早産<sup>\*1</sup>におけるerythromycinとco-amoxiclav (amoxicillinとclavulanic acidの合剤)の影響について検討した大規模無作為化プラセボ比較対照試験(ORACLE 臨床試験)の7年間の追跡調査であるORACLE 小児対象研究(ORACLE Children Study, OCS)<sup>\*2</sup>で、破水がなく抗生物質が投与されていた母親からの出生児には、軽度の機能障害または脳性麻痺がわずかに増加したことが報告された。この結果についてはさらに研究を行う必要がある。抗生物質は生命を救う医薬品であり、妊婦に感染症の可能性がある場合や感染症が明らかな場合は、抗生物質による治療実施を検討しなければならない。

#### ◆ORACLE 臨床試験<sup>1,2), \*2</sup>

ORACLE 臨床試験(1994~2000年に実施)は、抗生物質で治療可能な無症候性の母体感染と早産が関連しているかを解明することを目的として行われた。本試験では、破水(前期破水<sup>\*1</sup>)した妊婦<sup>1)</sup>および破水がなかった(自然早産の前兆があった)妊婦<sup>2)</sup>の2グループの早産妊婦を登録した。感染症のエビデンスを有する妊婦は登録しなかった。試験当時、妊娠中に一般に用いられ

た抗生物質(erythromycinとco-amoxiclav)の単剤および併用の影響を、プラセボとの比較により検討した。

前期破水した妊婦では、erythromycinの予防的投与により、複合一次評価項目の死亡、慢性肺疾患、主要な脳異常(退院前の超音波診断による)が認められた単生児の数は有意に減少した。また、erythromycinの投与により、破水から分娩までの時間がわずかに延長し、母体感染が減少した。しかし、破水した妊婦にco-amoxiclavを予防的に投与した場合は、新生児壊死性腸炎のリスクが増加した。

主に上記の知見をもとに、RCOG(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 王立産科婦人科学会)は、前期破水した妊婦に対して、erythromycinをルーチンに使用することを推奨したガイダンスを発行した。また同ガイドラインでは、妊婦へのco-amoxiclavの使用は、治療に必須と考えられる場合を除いて推奨しないことが記載されている。

破水がなく自然早産した妊婦では、早産前の抗生物質の予防的投与が新生児に及ぼす短期的な影響に関してベネフィット、有害性のいずれも認められなかった。RCOGガイダンスでは、早産の可能性があるが破水がなく、明らかな感染症が認められない妊婦に対する抗生物質の使用は推奨していない。

#### ◆ORACLE 小児対象研究<sup>3,4)</sup>, \*2

当初のORACLE臨床試験に登録された英国女性から出生した小児約6,500人について、7年後に親への質問票を用いて追跡調査が行われた。

前期破水した群では、erythromycin, co-amoxiclavのいずれも、母児に対して長期的なベネフィットや有害性は認められなかった<sup>3)</sup>。

母親が自然早産で破水のなかった群では、erythromycin投与群(単剤またはco-amoxiclavとの併用)で、機能障害のある小児の数がわずかに増加したことが示された<sup>4)</sup>。Erythromycin投与群の小児では、erythromycin非投与群と比較して、多くは軽度であるが何らかの機能障害が認められる割合が高かった(投与群42.3%, 非投与群38.3%)。また、小児の脳性麻痺がわずかであるが統計的に有意な増加を示し、erythromycin投与群では3.3%, 非投与群では1.7%にみられた。小児の脳性麻痺は、co-amoxiclav投与群(単剤またはerythromycinとの併用)で3.2%, co-amoxiclav非投与群で1.9%にみられた。抗生物質の併用群(co-amoxiclavとerythromycin)では、絶対数は少ないものの脳性麻痺の増加が最も明らかであった(併用群4.4%, プラセボ群1.6%)。

#### ◆現行のガイダンス

**自然早産**—早産の可能性があるが破水がなく、明らかな感染症が認められない妊婦に対する抗生物質の使用は推奨していない。

**前期破水**—前期破水があり、明らかな感染症が認められない妊婦に対しては、erythromycinを予防的に使用するよう推奨している。

#### ◆医療従事者への助言

- ・ 今回の研究は特定の女性群を対象に実施されたことから、本結果により、妊娠中の抗生物質の使用は一般に安全でないことが示されたわけではない。感染症を未治療のまま放置することは、妊婦と胎児の双方にとって危険であり、生命が脅かされる可能性があるため、現行のガイダンスおよび製品の適応承認に従い、抗生物質の使用を継続すること。
- ・ 今回の研究では、早産の可能性はあるが破水がなく、明らかな感染症が認められない妊婦に対しては、抗生物質をルーチンに使用しないという現行の治療の正しさが確認された。
- ・ 破水しなかった母親において、抗生物質と出生児の機能障害や脳性麻痺との関連性が認められた上記の結果は予想外であり、特に、同じ抗生物質を投与された破水した母親の出生児で機能障害等の増加がなかったことを考慮すると、その発生機序は不明である。これらの結果を解明するためには、さらに研究を行う必要がある。

詳細は、NHS Direct<sup>A</sup>、Oracle 小児対象研究のウェブサイト<sup>B</sup>、および首席医務官 (Chief Medical Officer) の通達<sup>C</sup>を参照。

#### 文 献

- 1) Kenyon SL, et al. *Lancet*. 2001 Mar 31;357 (9261):989-94.
- 2) Kenyon SL, et al. *Lancet*. 2001 Mar 31;357 (9261):979-88.
- 3) Kenyon S, et al. *Lancet*. 2008 Oct 11;372 (9646):1310-8.
- 4) Kenyon S, et al. *Lancet*. 2008 Oct 11;372 (9646):1319-27.

---

#### 参考情報

\*1: 早産は、満 22 週～満 37 週未満の分娩を指す。また、陣痛開始以前に羊膜の破綻により羊水が漏出することを前期破水 (premature rupture of membrane, PROM) という。

#### \*2: ORACLE 臨床試験と ORACLE 小児対象研究の概要

##### ◆ORACLE 臨床試験 (1994～2000 年に実施)

臨床的に明らかな感染症の徴候がない下記の妊婦を対象に 4 群のいずれか [amoxicillin-clavulanate (co-amoxiclav) 375mg , erythromycin 250mg, 両方の薬剤, プラセボ] が, 1 日 4 回, 10 日間または出産まで (短い方の期間) 投与された。

---

<sup>A</sup> <http://www.nhsdirect.nhs.uk/>  
<http://www.nhsdirect.nhs.uk/articles/article.aspx?articleId=2557>

<sup>B</sup> <http://www.le.ac.uk/cm/rs/oracle/>

<sup>C</sup> <https://www.cas.dh.gov.uk/ViewandAcknowledgment/ViewAlert.aspx?AlertID=219>

試験	ORACLE I <sup>1)</sup>	ORACLE II <sup>2)</sup>
対象妊婦	前期破水した妊婦	破水していないが自然早産の前兆のある妊婦
結果	Erythromycin 投与群で新生児の複合一次評価項目(死亡, 慢性肺疾患, 主要な脳異常)のリスクが減少し, 破水から分娩までの時間が延長した。Co-amoxiclav を予防的に投与した場合, 新生児壊死性腸炎のリスクが増加した。	どの抗生物質使用群とプラセボ群の間でも, 新生児の複合一次評価項目に差は見られなかった。

1) Kenyon SL, et al. *Lancet*. 2001 Mar 31;357(9261):989-94.

2) Kenyon SL, et al. *Lancet*. 2001 Mar 31;357(9261):979-88.

#### ◆ORACLE 小児対象研究(2002年から実施)

ORACLE 臨床試験に参加した妊婦(4群の試験薬のいずれかが早産前に投与された)からの出生児を対象に, 7年後に調査された。

研究	OCS (ORACLE Children Study) I <sup>1)</sup>	OCS (ORACLE Children Study) II <sup>2)</sup>
対象小児	前期破水した妊婦からの出生児	破水していない自然早産の妊婦からの出生児
結果	両抗生物質の使用と小児の死亡率や, 機能障害, 脳性麻痺などの罹病率との関連は見られなかった。	Erythromycin の投与は機能障害の増加と関連が認められ, erythromycin, co-amoxiclav どちらの抗生物質投与によっても, 小児の脳性麻痺のリスクは増加した。

1) Kenyon S, et al. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1310-8.

2) Kenyon S, et al. *Lancet*. 2008 Oct 11;372(9646):1319-27.

◎Erythromycin [エリスロマイシン, マクロライド系抗生物質製剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Amoxicillin [アモキシシリン, ペニシリン系抗生物質製剤(βラクタム系抗生物質)] 国内: 発売済  
海外: 発売済

◎Amoxicillin / Clavulanic Acid [アモキシシリン/クラブラン酸, βラクタム系抗生物質/βラクタマーゼ阻害薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.22 (10/30) R03

【 米 FDA 】

- TNF- $\alpha$  阻害薬 [certolizumab pegol [‘Cimzia’], etanercept [‘Enbrel’], adalimumab [‘Humira’], infliximab [‘Remicade’]] : ヒストプラズマ症など真菌感染のリスク  
[‘Cimzia’] (certolizumab pegol), [‘Enbrel’] (etanercept), [‘Humira’] (adalimumab), and [‘Remicade’] (infliximab)

FDA Drug Alert

通知日: 2008/09/04

[http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/TNF\\_blockersHCP.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/TNF_blockersHCP.htm)

◆医療従事者向け情報(抜粋)

FDA 警告

FDA は医療従事者に対し、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha: TNF- $\alpha$ ) 阻害薬の certolizumab pegol [‘Cimzia’], etanercept [‘Enbrel’], adalimumab [‘Humira’], infliximab [‘Remicade’] の使用患者におけるヒストプラズマ症およびその他の侵襲性真菌感染症のリスクに対する認識の徹底が不十分であることについて注意喚起を行う。この認識不足のために適切な治療の開始が遅れ、死亡に至った例がある。

FDA は、TNF 阻害薬の使用中の患者に、肺ヒストプラズマ症および播種性ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、ブラストミセス症およびその他の日和見感染症が発現したとの報告を受けた。一部の患者では、ヒストプラズマ症であることが初期には認識されず、抗真菌治療の開始が遅れたため、死亡した患者もあった。コクシジオイデス症やブラストミセス症による死亡もみられた。

医療従事者は、TNF 阻害薬の使用患者が発熱、倦怠感、体重減少、発汗、咳嗽、呼吸困難、肺浸潤、ショックを伴うまたは伴わないその他の重篤な全身性疾患など、全身性の真菌感染症が疑われる徴候・症状を示した場合、その患者が地域流行型真菌症のみられる地域に居住または旅行しているかを確認すること。臨床医は、ヒストプラズマ症やその他の侵襲性真菌感染症のリスクのある患者に対し、原因菌が同定されるまで経験的な抗真菌治療の実施を検討すること。可能であれば感染症専門医の意見を求めること。他の重篤な感染症と同様に、感染症と診断されて適切な治療が行われるまでは、TNF 阻害薬の使用中止を検討すること。

FDA は TNF- $\alpha$  阻害薬の製造業者に対し、添付文書および患者向け医薬品ガイド (Medication Guide) の「枠組み警告」と「警告」中のヒストプラズマ症などの侵襲性真菌感染症のリスクに関する情報をさらに強調するよう要求する予定である。FDA はまた、TNF 阻害薬の製造業者に対し、処方者に上記のリスクについて教育するよう要求する予定である。

◇医療従事者の検討事項

- TNF 阻害薬は免疫抑制薬である。TNF 阻害薬を使用している患者には、ヒストプラズマ症、コクシジオイデス症、ブラストミセス症、アスペルギルス症、カンジダ症およびその他の日和見感染症

などの侵襲性真菌感染症のリスクがある。医療従事者は、地域流行型真菌症のみられる地域に居住している患者については、TNF 阻害薬にともなう上記のリスクに注意すること。

- TNF 阻害薬による治療中および治療後は、患者に発熱、倦怠感、体重減少、発汗、咳嗽、呼吸困難、肺浸潤(X 線診断による)、ショックを伴うこともあるその他の重篤な全身性疾患など、全身性の真菌感染症が疑われる徴候・症状が発現していないかを慎重にモニタリングすること。感染症を発現した患者に対して、TNF 阻害薬の使用を中止し、真菌培養、病理組織学的または細胞学的な評価、抗原検出、血清抗体価測定などの包括的な診断検査を実施すること。
- 地域流行型真菌症のみられる地域に居住しているか旅行した患者に、全身性の真菌感染症の可能性のある徴候・症状が発現した場合は、侵襲性真菌感染症を疑うこと。可能であれば、侵襲性真菌感染症の診断と治療の経験が豊かな感染症専門医に相談し、これらの患者に対して経験的な抗真菌治療を実施するかを判断を行うこと。
- 感染症の回復後に TNF 阻害薬の使用を再開してもよい場合がある。使用再開の可否の判断に際し、特に真菌症の流行地域の居住患者については、同薬のリスク・ベネフィットの再評価も行うこと。可能であれば、感染症専門医に相談した上で、TNF 阻害薬の使用再開および抗真菌治療の実施期間について判断を行うこと。

#### ◇背景情報およびデータ

TNF 阻害薬は、炎症を起こして免疫関連疾患を誘発する TNF を阻害し、免疫系を抑制する薬剤である。米国で現在販売されている 4 種類の TNF 阻害薬[['Cimzia'], ['Enbrel'], ['Humira']]および['Remicade']]は、承認時から添付文書に真菌感染症などの重篤な感染症のリスクに関する情報が記載されている。しかし、FDA がレビューした報告から、ヒストプラズマ症やその他の侵襲性真菌感染症の症例に関する医療従事者の認識が不十分であり、治療開始の遅れにつながっていることが示された。侵襲性真菌感染症で死亡した患者もあった。

FDA は、TNF 阻害薬の使用患者におけるヒストプラズマ症の報告 240 例[['Remicade']]の使用 207 例, ['Enbrel']]17 例, ['Humira']]16 例)をレビューした。その大半は、ヒストプラズマ・カプスラーツム\*<sup>1</sup> 感染の流行地であるオハイオ・ミシシッピ川流域から報告されていた。報告のうち少なくとも 21 例では、ヒストプラズマ症であることが初期には認識されず、抗真菌治療の開始が遅れた。これらの患者 21 人中 12 人が死亡した。FDA は、2008 年 4 月承認の['Cimzia']]を使用した患者におけるヒストプラズマ症の報告 1 例をレビューした。FDA は、TNF 阻害薬を使用した患者におけるコクシジオイデス症やブラストミセス症の報告もレビューしており、これらの報告には死亡報告も含まれていた。

#### 参考情報

\*1:ヒストプラズマ症の原因菌のひとつ。

©Certolizumab Pegol [PEG 化抗 TNF alfa モノクローナル抗体, クロウン病治療薬] 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, 抗リウマチ薬ほか〕  
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎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, クロウン病治療薬ほか〕国内: 発売済 (適応症は関節リウマチのみ) 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, クロウン病治療薬ほか〕国内: 発売済 海外: 発売済

#### Vol.6 (2008) No.22 (10/30) R04

#### 【 米 FDA 】

- ドイツの臨床試験での epoetin alfa 投与患者の死亡率上昇に関する早期伝達<sup>A</sup>

#### Early communication about an ongoing safety review: epoetin alfa

#### Early Communication

通知日: 2008/09/26

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

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#ESA3>

FDAは、epoetin alfaの急性虚血性脳卒中(脳梗塞)治療への使用について研究したドイツの臨床試験での予備的な安全性知見に関する情報を得ている。本試験で使用されたepoetin alfa製剤は、米国では販売されていない[‘Eprex’]であった。[‘Eprex’]は、ある種の貧血患者の治療用としてFDAが承認しているESA (Erythropoiesis Stimulating Agent: 赤血球造血刺激剤)のクラスに属している。

試験開始後90日間における患者の死亡率は、epoetin alfa投与群の方がプラセボ群よりも高かった(16% vs 9%)。両群の死亡患者の約半数は、投与開始後7日以内に死亡していた。また、頭蓋内出血による死亡率は、epoetin alfa群の約4%に対し、プラセボ群は約1%であった。貧血の治療は本試験の目的ではなく、ほとんどの患者が貧血ではなかった。現在、患者背景と結果に関する追加データの解析が行われている。

本試験は多施設共同の二重盲検プラセボ対照試験で、中大脳動脈部の虚血性脳卒中がMRIで確認された成人患者522人を対象とした。患者はプラセボ群またはepoetin alfa群(40,000単位/日を3日間静注)に無作為に割り付けられた。血栓溶解のため急性虚血性脳卒中に使われることが多いR-tPA (Recombinant tissue-type Plasminogen Activator: 遺伝子組換え組織プラスミノゲン活

<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。

性化因子)も、臨床上の必要に応じて投与された。本試験の目的は、比較的高用量(40,000単位/日)のepoetin alfaを3日間投与すると、虚血性脳卒中を起こした患者の自立性(機能予後)が改善されるかについて確認することであった。

本試験では、FDAが承認したepoetin alfa製剤の添付文書に記載されている貧血治療の推奨用量よりも、かなり高い用量が使用された。FDAは、epoetin alfaの神経保護作用(虚血性脳卒中を起こした患者の機能予後を改善)の可能性について調べた他の臨床試験に関する情報も得ている。今回のドイツの試験でepoetin alfa投与患者の死亡率上昇が認められた知見は、現在行われている他の臨床試験に参加している患者の有害事象を注意深くモニタリングする必要があること、およびこれらの患者におけるベネフィットがリスクを上回るかについて評価する必要があることを示唆している。

FDAは、数週間以内に追加データを入手する予定である。これらのデータのレビューを終了次第、FDAは結論および勧告について国民に通知する。

この早期伝達は、進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知するFDAの責務に従って行ったものである。FDAは、ESAの製造業者や他の臨床試験のスポンサーと協力し、神経保護薬としてのESAの研究使用に伴うリスク・ベネフィットに関する臨床パラメータの評価を進めている。

---

◎Epoetin Alfa〔エポエチンアルファ、エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.6(2008) No.22(10/30)R05

【米FDA】

●FDAの解析でスタチン系薬剤による筋萎縮性側索硬化症(ALS)のリスク上昇は示されず

**FDA analysis shows cholesterol lowering medications do not increase the risk of “Lou Gehrig's disease” — agency recommends no change in prescribing and use of statins**

**FDA News**

通知日:2008/09/29

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01892.html>

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

FDAの解析で、スタチン系薬剤の使用により「ルー・ゲーリック病」とも呼ばれる神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症(ALS)\*<sup>1</sup>の発症率が上昇しないとの新たなエビデンスが示された。この解析結果は、2008年9月29日月曜日に*Pharmacoepidemiology and Drug Safety*誌で報告された<sup>1)</sup>。

「2007年に開始した今回のレビューは、製品のライフサイクルを通じて解析を行い、新たな安全性データを医療従事者と患者に継続的に通知するFDAの任務の一例である」と、FDA CDER (Center for Drug Evaluation and Research: 医薬品評価研究センター)のファーマコビジランスI部の部長であるMark Avigan博士は述べている。

上記のFDAの解析は、スタチン系薬剤を使用している患者のALS症例がFDAのAERS (Adverse Event Reporting System: 有害事象報告システム)に予想以上に多く報告されたことを受けて開始され、41の長期プラセボ対照試験で得られたデータにもとづいて行われた。その結果、スタチン系薬剤治療群のALS発症率はプラセボ群と比較して上昇しないことが示された。

HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチン系薬剤は、米国で最も多く処方されている高コレステロール血症治療薬である。ALSは致命的な神経変性疾患で、年間の総発症率は一般人口100,000人あたり1~2例である。ALSの発症率は加齢と共に上昇する。

またスタチン系薬剤は、幅広い患者で心疾患のリスクを低減させることが示されている。現在得られている情報にもとづけば、医療従事者はスタチン系薬剤の処方内容を変更すべきでなく、患者も現在の使用方法を変更すべきでない。

上記のFDAの論文<sup>1)</sup>では、長期プラセボ対照試験の実施中にALSと診断された患者数は、スタチン系薬剤群が約64,000人中9人、プラセボ群が約56,000人中10人であったと記載されている。このデータから算出されたALSの発症率は、スタチン系薬剤群で4.2/100,000人・年、プラセボ群で5.0/100,000人・年であった。

「FDAは、臨床試験でスタチン系薬剤群の患者にALS発症率上昇が示されず安堵したが、スタチン系薬剤が広く使用されていることとALSの重篤性を考慮し、本件に関する研究の継続を約束する」とAvigan博士は述べている。

FDAは、Lorene Nelson博士ら<sup>A</sup>が行っているスタチン系薬剤の使用とALSに関する症例対照研究または疫学研究の完了に期待しており、本研究の結果は6~9カ月以内に入手できる予定である。またFDAは、スタチン系薬剤の使用患者におけるALSの発症率や臨床経過を調査する追加の疫学研究実施について検討中である。

## 文 献

- 1) Colman E, Szarfman A, Wyeth J, et al. An evaluation of a data mining signal for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous adverse event reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; DOI: 10.1002/pds.1643.  
<http://www3.interscience.wiley.com/journal/121395851/abstract>

---

<sup>A</sup> Dr. Lorene Nelson, Chief of the Division of Epidemiology, Stanford University School of Medicine, and colleagues at the Division of Research, Kaiser Permanente.

## 参考情報

\*1: 上位および下位運動ニューロンが選択的に障害される(変性して細胞死を起こす)進行性の神経変性疾患で、障害されたニューロンの支配を受ける筋肉に重篤な筋力低下や萎縮を起こす。患者の男女比は約 2:1 で、中年以降の発症が多く、数年かけて症状が全身に拡大して致死性転帰をとることが多い(主に呼吸筋麻痺による呼吸不全)。その発症機序は十分解明されておらず、現在有効な治療法はない。

Vol.6 (2008) No.22 (10/30) R06

### 【 米 FDA 】

• Tiotropium [‘Spiriva HandiHaler’]: 脳卒中リスクに関する早期伝達の続報

Early communication about an ongoing safety review of tiotropium [‘Spiriva HandiHaler’]

Early Communication

通知日: 2008/10/07

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

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

FDAが2008年3月18日に公表した進行中の安全性レビューに関する早期伝達\*<sup>1</sup>では、[‘Spiriva HandiHaler’] (tiotropium bromide)の製造業者であるBoehringer Ingelheim社が29の臨床試験の統合解析 (pooled analysis)を行った結果、tiotropium投与群がプラセボ群よりも脳卒中のリスクがわずかに高い(1,000例あたり2例)ことが示唆されたと伝えた。FDAは今回、UPLIFT (Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium)試験の予備データを受け取った。本試験は[‘Spiriva HandiHaler’]に関する4年間の大規模プラセボ対照試験で、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)の患者約6,000人を対象として行われた。Boehringer Ingelheim社がFDAに報告した本試験の予備結果では、プラセボに比べてtiotropium bromideによる脳卒中のリスク上昇はみられなかったとしている。

一方、最近の2つの論文<sup>1,2)</sup>では、tiotropiumや吸入抗コリン薬を使用した患者における死亡や心血管系事象のリスク上昇がみられたことが報告されている。どちらの研究も心血管系の転帰について調査したものである。Singhら<sup>1)</sup>は吸入抗コリン薬による治療を受けたCOPD患者14,783人が登録された17の臨床試験について、システムティックレビューとメタアナリシスを行い、Leeら<sup>2)</sup>は抗コリン薬などの吸入剤による治療を受けたCOPD患者32,130人(対照患者は320,501人)について、症例対照研究を行った。

FDAは、UPLIFT試験の最終報告を2008年11月に受け取る予定である。本試験で得られる結果は、上記の2研究で提起されたtiotropiumに関する懸念の評価にも役立つと考えられる。UPLIFT試

験で得られたデータが多いため、試験結果のレビュー完了には数カ月を要する可能性がある。FDAはレビューが完了次第、本試験の最終解析結果、およびtiotropiumと脳卒中リスクについて得られたデータに関し、今回の早期伝達情報を更新する予定である。

## 文 献

- 1) Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2008; 300 (12): 1439-1450.
- 2) Lee TA, Pickard S, et al. Risk of Death Associated with Medications for Recently Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine* 2008; 149: 380-390.

---

## 参考情報

\*1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.09 (2008/05/02)を参照。

©Tiotropium Bromide〔チオトロピウム臭化物, Tiotropium Bromide Hydrate (JAN),  
気管支拡張薬, 抗コリン薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.6 (2008) No.22 (10/30) R07**

## 【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2008 年 8 月)

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

### FDA MedWatch

通知日: 2008/09/16

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/aug08\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/aug08_quickview.htm)

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/aug08.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
Abilify (aripiprazole) Tablets Abilify Discmelt (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets Abilify (aripiprazole) Oral Solution Abilify (aripiprazole) Injection For Intramuscular Use Only	○		○			
Clozaril (clozapine HCl) Tablets	○		○			
FazaClo (clozapine) Orally Disintegrating Tablets	○		○			
Geodon (ziprasidone HCl) Capsules Geodon (ziprasidone mesylate) for Injection - For IM Use Only	○		○			
Haldol (haloperidol injection) For Immediate Release	○		○			
Haldol Decanoate (haloperidol) For IM Injection Only	○		○			
Invega (paliperidone) Extended-Release Tablets	○		○			
Moban (molindone hydrochloride tablets, USP)	○		○			
Navane (thiothixene capsules) Navane (thiothixene hydrochloride concentrate)	○		○			
Risperdal (risperidone) Tablets Risperdal (risperidone) Oral Solution Risperdal M-Tab (risperidone) Orally Disintegrating Tablets	○		○			
Risperdal Consta (risperidone) Long-Acting Injection	○		○			
Seroquel (quetiapine fumarate) Tablets	○		○			
Seroquel XR (quetiapine fumarate) Extended-Release Tablets	○		○			
Symbyax (olanzapine and fluoxetine HCl capsules)	○		○			
Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets	○	○	○	○	○	PPI
Zyprexa (olanzapine tablets) Zyprexa Zydis (olanzapine orally disintegrating tablets) Zyprexa IntraMuscular (olanzapine for injection)	○		○			
Metadate CD (methylphenidate HCl, USP) Extended-Release Capsules		○		○	○	
Reyataz (atazanavir sulfate) Capsules		○		○		PPI
Rocephin (ceftriaxone sodium) For Injection		○	○	○	○	
Phosphocol P 32 (chromic phosphate P 32 suspension)			○	○	○	
Retisert (fluocinolone acetonide intravitreal implant)			○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Sustiva (efavirenz) Capsules and Tablets			○		○	
Vidaza (azacitidine for injection) For SC or IV Use			○	○	○	
Zemuron ( rocuronium bromide ) Injection Solution For Intravenous Use			○	○		
Corzide (nadolol and bendroflumethiazide tablets)				○		
Glucophage (metformin hydrochloride tablets) Glucophage XR ( metformin hydrochloride extended-release tablets)				○		
Kerlone (betaxolol hydrochloride tablets)				○		
Metaglip (glipizide and metformin HCl) Tablets				○		
Norvir (ritonavir capsules) Soft Gelatin Norvir (ritonavir oral solution)				○	○	PPI
Precose (acarbose tablets)				○		
Sandostatin (octreotide acetate) Injection				○		
Somavert (pegvisomant for injection)				○	○	PPI
Cialis (tadalafil) Tablet, Film Coated					○	
Estring (estradiol vaginal ring)					○	PPI
Femara (letrozole tablets)					○	
Megace ES (megestrol acetate oral suspension)					○	
Symlin (pramlintide acetate) Injection					○	
Synagis (palivizumab) For Intramuscular Administration					○	
Viagra (sildenafil citrate) Tablets					○	
Zovirax (acyclovir) Capsules and Tablets Zovirax (acyclovir) Suspension					○	
Omnitrope Pen 10 (somatropin [rDNA origin] injection), For Subcutaneous Use						PPI

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

**【 豪 TGA 】**

該当情報なし

**【 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