

医薬品安全性情報 Vol.6 No.26(2008/12/25)

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)】

- Etoricoxib[‘Arcoxia’]:高血圧関連リスクおよび高血圧患者の使用禁忌に対する注意喚起.2

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

- ビスホスホネート系薬剤:心房細動に関する 2007 年 10 月 1 日付通知の続報3
- Epoetin alfa[‘Procrit’]/[‘Epogen’], darbepoetin alfa[‘Aranesp’]:Medication Guide に関する Q&A5

【カナダ Health Canada】

- Alemtuzumab[‘MabCampath’]:B 細胞性慢性リンパ性白血病に対する化学免疫療法後の地固め療法における感染症関連死亡 6 例を受けてカナダの製品モノグラフを改訂7

【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- Rimonabant[‘Acomplia’]:EMEA が欧州における製造販売承認一時停止を勧告9

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.26(12/25) R01

【 英 MHRA 】

• Etoricoxib[‘Arcoxia’]:高血圧関連リスクおよび高血圧患者の使用禁忌に対する注意喚起

Direct healthcare professional communication on in patients treated with [‘Arcoxia’]
(etoricoxib)

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

通知日:2008/10/02

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON030894&RevisionSelectionMethod=Latest

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON030903>

(Web 掲載日:2008/10/31)

◆Merck Sharp & Dohme 社からの医療従事者向けドクターレター

Etoricoxib の使用に伴う高血圧関連の有害事象のリスク, および血圧管理が十分ではない高血圧患者における etoricoxib の使用禁忌について,すでに医療従事者に通知を行っている*1。 EMEA は最近, etoricoxib[‘Arcoxia’]90mg 錠を用いた関節リウマチと強直性脊椎炎の治療*2 に関するベネフィットとリスクのレビューを完了した。レビューにはデータベース(General Practice Research Database)を用いた観察研究からの解析が含まれており,この研究では,以前に勧告があったにもかかわらず,収縮期血圧>150 mmHg および/または拡張期血圧>90 mmHg である相当数の患者に対して etoricoxib による治療が開始されていることが示唆されていた。

したがって,医師は下記の新たに強化された安全性情報に留意する必要がある。

- Etoricoxib は,血圧が持続して 140/90 mmHg を超え,かつ血圧管理が十分ではない高血圧患者に使用しないこと。
- Etoricoxib による治療を開始するすべての患者に,開始後2週間以内に血圧のモニタリングを行い,以後は定期的にモニタリングを行うこと。

上記の変更を英国における同薬の承認事項にただちに組み込む必要があり,改訂した製品概要(SPC)を年内に公表する*3。

参考情報

*1:2008年6月26日付の EMEA の勧告は次の URL を参照。

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33363608en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32917708en.pdf>

*2: Etoricoxib [‘Arcoxia’] は、骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、急性痛風性関節炎に伴う炎症徴候および疼痛の症状軽減を適応としている (英国 SPC より)。

*3: 英国 SPC は、2008 年 10 月 23 日に更新された。

<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=8734>

©Etoricoxib [COX-2 選択的阻害薬] 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.26 (12/25) R02

【 米 FDA 】

● ビスホスホネート系薬剤: 心房細動に関する 2007 年 10 月 1 日付通知の続報

Update of safety review follow-up to the October 1, 2007—early communication about the ongoing safety review of bisphosphonates: alendronate [[‘Fosamax’], [‘Fosamax Plus D’]], etidronate [‘Didronel’], ibandronate [‘Boniva’], pamidronate [‘Aredia’], risedronate [[‘Actonel’], [‘Actonel W/Calcium’]], tiludronate [‘Skelid’], and zoledronic acid [[‘Reclast’], [‘Zometa’]]

Early Communication

通知日: 2008/11/12

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/bisphosphonates_update_200811.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#bisphosphonates2>

FDA は 2007 年 10 月 1 日、ビスホスホネート系薬剤による治療を受けた患者において、心房細動のリスク上昇に関する懸念が安全性データから提起され、データのレビューを行っていることを通知した^{*1}。New England Journal of Medicine 誌 2007 年 5 月 3 日号の論文および correspondence (letter to the editor) 欄で、ビスホスホネート系薬剤の zoledronic acid [‘Reclast’], alendronate [‘Fosamax’] による治療を受けた骨粗鬆症の 65～89 歳女性患者を対象とした 2 つの試験において、重篤な心房細動の発現率が上昇したことが報告された。

FDA が当時入手していたデータ [[‘Reclast’] の骨粗鬆症を適応とした新薬承認取得時のデータなど] から、重篤な心房細動のリスク上昇が示され、[‘Reclast’] 添付文書にこのリスクに関する情報が追加された。FDA が現在得ているデータにもとづくレビューを終了後も、医療従事者はビスホスホネート系薬剤の処方パターンを変更すべきではない。また、患者はビスホスホネート系薬剤の

使用を中止すべきではない。

FDA は 2007 年 10 月 1 日、ビスホスホネート系薬剤による治療を受けた男性患者と女性患者において心房細動リスクの可能性を検討するため、alendronate, ibandronate, risedronate, zoledronic acid の製造企業に対してプラセボ対照比較臨床試験の情報提供の要請を開始した。

上記 4 種の薬剤の製造企業から提出されたデータには、ビスホスホネート系薬剤投与患者 19,687 人、プラセボ投与患者 18,358 人(追跡調査 6 カ月～3 年)のデータが含まれていた。

各試験とも心房細動の発現はまれであり、多くの試験で 2 例以下であった。各試験でのビスホスホネート系薬剤群とプラセボ群との心房細動発現率の絶対差は、1,000 人あたり 0～3 人であった。

Zoledronic acid に関する大規模な 1 試験では、重篤な心房細動イベントの発現率が統計的に有意な上昇を示した。しかし、全試験を通じて、ビスホスホネート系薬剤への曝露と重篤/非重篤な心房細動の発現率との間に明確な関連性は観察されなかった。また、ビスホスホネート系薬剤の増量や投与期間延長は、心房細動発現率の上昇と関連していなかった。

FDA は、ビスホスホネート系薬剤使用患者における心房細動の発現率と臨床経過に関しては、文献とその他の疫学研究とで結果が一致しないことを認識している。FDA は、さらに疫学研究を実施できるかを検討している。また FDA は、ビスホスホネート系薬剤使用患者における心房細動について市販後報告のモニタリングを引き続き行っている。

なお、ビスホスホネート系薬剤は、骨粗鬆症患者の骨量増加と骨折リスク低減のために主に使用される医薬品である。また、骨ペーজেット病の患者の骨代謝を遅らせることや、癌患者における骨転移や高カルシウム血症の治療にも使われる。FDA が承認したビスホスホネート系製剤としては、alendronate[['Fosamax'], ['Fosamax Plus D']], etidronate['Didronel'], ibandronate['Boniva'], pamidronate['Aredia'], risedronate[['Actonel'], ['Actonel W/Calcium']], tiludronate['Skelid'], zoledronic acid[['Reclast'], ['Zometa']] の 7 種類がある。

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.21 (2007/10/18)【米 FDA】を参照。

◎ Alendronic acid [アレンドロン酸, Alendronate Sodium Hydrate (JAN), Alendronate Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Etidronic Acid [エチドロン酸, Etidronate Disodium (JAN, USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Ibandronic Acid [イバンドロン酸, Ibandronic Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: Phase II/III(注射), Phase II(経口) (2008/10/21 現在) 海外: 発売済

◎ Pamidronic Acid [パミドロン酸, Pamidronate Disodium (JAN, USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Risedronic Acid [リセドロン酸, Sodium Risedronate Hydrate (JAN), Risedronate Sodium

(USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Tiludronic Acid〔チルドロン酸, Tiludronate Disodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕海外:発売済

◎Zoledronic Acid〔ゾレドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6(2008) No.26(12/25) R03

【米FDA】

●Epoetin alfa[‘Procrit’]/[‘Epoen’], darbepoetin alfa[‘Aranesp’]:Medication Guideに関するQ&A

Questions and answers on medication guides for erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) — epoetin alfa[‘Procrit’]/[‘Epoen’] and darbepoetin alfa[‘Aranesp’]

FDA MedWatch, Questions and Answers

通知日:2008/12/02

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#ESA2>

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/qa2008.htm>

◆FDA MedWatch

FDAは、epoetin alfa[‘Procrit’]/[‘Epoen’]および darbepoetin alfa[‘Aranesp’]の最近承認した Medication Guide(患者向け医薬品ガイド)*1に関するQ&Aを公表した。これらの Medication Guideは、上記のESA(Erythropoiesis-Stimulating Agent:赤血球造血刺激剤)の使用に伴うリスクに関する重要情報を患者に提供するために作成された。Medication Guideに記載された情報は、患者のESA使用に関する意思決定に影響を与える可能性があり、ESA処方 of 医学的判断について担当医と話し合うための基本情報を患者に提供する。

◆Questions and Answers (抜粋)

◇ESAとは何か

ESAは、ヒトエリスロポエチン蛋白質を人工合成したものである。ESAは、腎不全のため、あるいは他の薬剤(化学療法、抗HIV薬の zidovudine等)の副作用のため、赤血球数が減少した貧血患者、またはある種の手術を受ける予定の患者に投与される。ESAは、骨髄を刺激して赤血球産生を促す作用があり、患者が輸血を必要とする機会を減らすことができる。

◇ESAの使用に伴う重要なリスクは何か、またこれらをどのように管理するか

ESAの使用により重篤な副作用が起こることがあり、死亡する可能性もある。一部の副作用は、癌や腎不全の患者で起こりやすい。

FDA が ESA 使用を承認したすべての癌患者について

- ESA の使用時に、腫瘍の進行が早まり、患者の死亡が早まることがある。
- 医師は、輸血回避に必要な最低用量の ESA を処方すること。
- ESA は、骨髄を刺激して赤血球産生を促す作用があるが、癌患者の貧血症状、生活の質 (quality of life)、倦怠感、満足度の改善は示されていない。したがって ESA は、赤血球数が減少した貧血患者が輸血を受ける機会を減らす目的のみに使用すること。
- 化学療法の終了後は、ESA による治療を中止すること。

ESA を使用するすべての患者について

目標ヘモグロビン濃度を $>12\text{g/dL}$ として ESA による治療を受けている患者は、心臓発作、脳卒中、心不全等の重篤な心臓障害や死亡率上昇のリスクがある。

ESA を使用中の患者は、時期を問わず血栓が生じる危険性がある。手術を受ける予定があり ESA を使用中の患者は、術中や術後に血栓が生じる危険性を減らすため、抗凝固薬を併用すべきかについて担当医と話し合うこと。血栓は血管(静脈)内、特に脚の静脈内で形成される(深部静脈血栓症)。一部の血栓は肺に移動し、肺の血液循環を阻止する危険性がある(肺塞栓症)。起こりうる血栓の症状には、以下のものがある。

胸痛;呼吸困難や息切れ;脚の疼痛(腫脹を伴う場合と伴わない場合がある);腕や脚の冷感や蒼白化;突発的な錯乱や会話障害;顔、腕、脚(特に身体の片側)の突発的なしびれ感や脱力;突発的な視覚障害;突発的な歩行障害、浮動性めまい、平衡感覚や協調運動の喪失;意識消失(失神);血液透析の血管アクセス(vascular access)での血流停止(慢性腎不全で血液透析を行う患者では、血栓が血管アクセス内に形成されることがある)

◇Medication Guide はいつ患者に渡されるか

患者に ESA を調剤する際、患者や介護者に Medication Guide を直接渡さなければならない。

参考情報

*1: 各製品の Medication Guide は以下のサイトを参照。

['Procrit']: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103234s5196Meguide.pdf>

['Epogen']: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103234s5195Medguide.pdf>

['Aranesp']: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/103951s5195Medguide.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.20(2008/10/02)

◎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

◎Darbepoetin Alfa〔ダルベポエチン 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.26(12/25) R04

【カナダ Health Canada】

● Alemtuzumab〔‘MabCampath’〕:B細胞性慢性リンパ性白血病に対する化学免疫療法後の地固め療法における感染症関連死亡6例を受けてカナダの製品モノグラフを改訂

Infection-related deaths reported with the use of [‘MabCampath’] (alemtuzumab) as consolidation therapy following chemoimmunotherapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia

Notice to Hospitals

通知日:2008/11/18

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

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

(Web掲載日:2008/11/21)

◆Bayer HealthCare社およびGenzyme社からの病院向け通知

Bayer HealthCare社およびGenzyme社はHealth Canadaと協力して、化学療法薬または生物学的製剤による併用療法後の地固め療法としてのalemtuzumab〔‘MabCampath’〕の使用についての重要な安全性情報を通知する。

〔‘MabCampath’〕は、遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体であり、B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)でアルキル化剤による治療歴があり、fludarabineによる治療が奏効しなかった患者の治療を適応として販売承認されている。

- ・地固め療法としての〔‘MabCampath’〕の使用は、承認されていない。
- ・米国で実施中のCALGB10101臨床試験^Aからの予備的な安全性情報では、3種の化学療法薬による治療(fludarabine + rituximab併用後に〔‘MabCampath’〕による地固め療法)を受けた患者51人のうち6人が、感染症関連で死亡したと報告された¹⁾。
- ・複数の化学療法薬または生物学的製剤による治療の後に、感染症関連の合併症のリスクが上昇する可能性がある。

^A CALGB10101臨床試験の詳細は次のURLを参照。<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098670>

◆安全性問題の追加情報(抜粋)*1

CALGB10101 臨床試験フェーズ II は現在進行中の試験であり、治療歴のない症候性 B-CLL 患者を対象とし、fludarabine + rituximab (FR)による寛解導入療法と寛解後の[‘MabCampath’]による地固め療法の効果を検討している。Fludarabine 最終静注から約 4 カ月後に、安定または寛解状態にある患者に対し、地固め療法として[‘MabCampath’](1 日目に 3 mg, 3 日目に 10 mg, 5 日目に 30 mg, 6 日目以降 6 週間は 1 回 30 mg 週 3 回)が皮下投与された。

本試験でみられた感染症関連の死亡 6 例はそれぞれ、ウイルス性髄膜炎、リステリア髄膜炎、レジオネラ肺炎、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 (PCP)、エプスタイン・バーウイルス (EBV) 関連のリンパ増殖性障害と報告された¹⁾。さらに、Bayer HealthCare 社と Genzyme 社は感染症関連ではない死亡の報告も受けている。この患者は放射線非照射の血液製剤の投与を受けたことがあり、リンパ球減少がみられず、死因は輸血後移植片対宿主病 (TAGVHD) と考えられた。本通知の時点では、Bayer HealthCare 社、Genzyme 社のいずれも本試験に関して新たに受けた重要な安全性情報はない。

CLL に対する地固め療法における[‘MabCampath’]の使用は、積極的に研究が行われている分野である。また、CALGB10101 試験のデザインでは、このレジメンにおける各薬剤 [[‘MabCampath’] など] の相対的な寄与を直接評価することはできなかった。Fludarabine, rituximab および[‘MabCampath’]はいずれも免疫抑制性を示すことが知られており、本試験でみられた感染性合併症は、十分な回復期間(寛解導入療法と地固め療法との間隔)を置かずにこれらの薬剤を順次投与したことから免疫抑制期間が長期化し、その結果生じた可能性がある。また、感染性合併症のリスクは、寛解導入療法のレジメン、投与量や投与スケジュールにより異なる場合がある。入手したデータでは、本試験における安全性アウトカムに対する各薬剤の相対的な寄与は明らかではない。

[‘MabCampath’]の臨床試験に参加しているカナダの研究者は、CALGB10101 試験からの安全性情報の通知をすでに受けている。Bayer HealthCare 社および Genzyme 社は、B-CLL の治療における[‘MabCampath’]の安全かつ適切な使用(地固め療法における使用の可能性も含め)に向けて引き続き努力していく。[‘MabCampath’]の地固め療法としての使用は、適応として承認されていない。企業主導型の臨床試験において発現した事象は、プロトコルに従って報告すべきである。

[‘MabCampath’]製品モノグラフが改訂され、当安全性情報が反映される予定である。

文 献

- 1) Lin et al., Consolidation Therapy with Subcutaneous (SC) Alemtuzumab Results in Severe Infections Toxicity in Previously Untreated CLL Patients Who Achieve a Complete Response (CR) after Fludarabine and Rituximab (FR) Induction Therapy: Interim Safety Analysis of the CALGB Study 10101. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007 110: Abstract 755. (CALGB10101 試験の中間解析結果の要旨)

参考情報

*1: CALGB10101 臨床試験の中間解析結果の詳細は、当医薬品安全性情報【英 MHRA】
Vol.6 No.08(2008/04/17)を参照。

◎Alemtuzumab〔アレムツズマブ, ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕
海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.6(2008) No.26(12/26) R05

【 EU EMEA 】

● **Rimonabant**〔‘Acomplia’〕: EMEA が欧州における製造販売承認一時停止を勧告

The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of rimonabant〔‘Acomplia’〕

Press Release, Questions and Answers

通知日: 2008/10/23

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53777708en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/53715308en.pdf>

◆ **Press Release**

EMEA(欧州医薬品庁)は、Sanofi-Aventis 社の rimonabant〔‘Acomplia’〕の製造販売承認を一時停止することを勧告した。EMEA の CHMP(医薬品委員会)は、〔‘Acomplia’〕のベネフィットがリスクを上回っておらず、EU(欧州連合)における製造販売承認を一時停止すべきであると結論した。

〔‘Acomplia’〕は、肥満患者、または関連するリスク因子を有する過体重患者の食事/運動療法の補助薬として、2006年6月にEUにおける製造販売承認を受けた。最初の承認時から同薬の製品情報(Product Information)には、精神医学的副作用(特にうつ病)に関する警告が記載されている。〔‘Acomplia’〕の製品情報は、同薬使用に伴うリスク管理を目的として、上記の懸念に関する禁忌の追加や警告の強化のため、その後も度々改訂・強化されてきた。

CHMP は、〔‘Acomplia’〕のリスク/ベネフィットについて入手した情報(承認取得後に終了した研究データを含む)を評価し、10月20~23日の会議で、〔‘Acomplia’〕を服用した肥満/過体重患者の精神障害のリスクが、プラセボ服用患者に比べ約2倍高いことを確認した。

CHMP は、市販後報告と進行中の臨床試験で得られた新たなデータでは、承認審査時に評価した臨床試験結果よりも重篤な精神障害が多く起こる可能性が示されていると考えた。また CHMP は、リスク最小化策をさらに行っても、これらの精神医学的副作用に適切に対処できないとの見解に達した。

さらに CHMP は、[‘Acomplia’]が一般に短期間しか服用されていないことが入手データから示されたため、実際の治療における同薬の有効性が、臨床試験にもとづいて期待された有効性よりも限定的であると述べた。

処方者は、今後[‘Acomplia’]を処方しないこと。また、現在同薬を服用中の患者の治療法を再検討すること。[‘Acomplia’]を現在服用中の患者は、都合の良い時に担当の医師や薬剤師を訪ね、治療法について話し合うこと。患者は[‘Acomplia’]による治療を直ちに中止する必要はないが、希望すればいつでも中止できる。現在[‘Acomplia’]の臨床試験に参加している患者は、治験担当医師に連絡を取ること。その医師から、さらに情報が得られるであろう。

上記の CHMP の勧告は、間もなく欧州委員会 (European Commission) に提出され、全 EU 加盟国における適用について採決が行われる予定である。

◆Questions and Answers (抜粋)

◇[‘Acomplia’]とはどんな薬か

[‘Acomplia’]は、有効成分 rimonabant を含有する医薬品であり、下記の成人患者の体重減量のため、食事/運動療法と併用される。

- BMI ≥ 30 kg/m² の肥満患者
- 過体重 (BMI ≥ 27 kg/m²) であるとともに、2 型糖尿病や脂質異常症 (血中脂質値の異常) などの他のリスク因子を有する患者

有効成分の rimonabant は、カンナビノイド受容体拮抗薬であり、カンナビノイド 1 型 (CB1) 受容体を遮断して作用する。CB1 受容体は神経系にあり、摂食を制御するシステムの一部である。Rimonabant は、CB1 受容体を遮断することにより、患者の摂食量を減らして減量効果を示す。なお、CB1 受容体は脂肪細胞にも存在する。

[‘Acomplia’]は、2006 年 6 月に EU の製造販売承認を受け、EU 加盟国 18 カ国で販売されている。Rimonabant は[‘Zimulti’]としても承認されているが、EU では販売されていない。

◇[‘Acomplia’]の何が問題とされているか

承認審査時から CHMP は、[‘Acomplia’]が精神医学的副作用 (特にうつ病) を引き起こす可能性について認識していた。精神医学的安全性に関する警告は、最初の承認時から製品情報に記載されている。その後も CHMP は、[‘Acomplia’]の綿密なモニタリングを続けており、新たなデータが得られた場合は製品情報を改訂している。

継続的なレビューの過程で CHMP は 2007 年 7 月、[‘Acomplia’]の使用を制限する勧告*1 を出し、大うつ病に罹患しているか抗うつ薬を使用している患者への禁忌を追加した。また、患者にう

うつ病が発現した場合は[‘Acomplia’]による治療を中止すべきであるとの警告も、製品情報に追加した。

CHMPは2008年5月、精神医学的副作用に関する新情報を反映させ、処方者に対し治療開始後に患者の精神障害(特にうつ病)の徴候・症状をモニタリングするよう助言するため、製品情報の改訂を勧告*²した。

CHMPは、新たなデータで[‘Acomplia’]の精神医学的安全性に関する懸念の高まりが示されたため、糖尿病、心血管疾患、精神医学の専門家グループに同薬のレビューを依頼することを決定した。専門家グループは2008年6月の会議で、[‘Acomplia’]のリスク/ベネフィットについてすべての入手データを調査した。専門家グループは、[‘Acomplia’]のベネフィットとリスクの差が承認以降に狭まっていることを懸念したが、結論を出すにはさらにデータが必要であることで合意した。

製薬企業からの最新データの評価でも、引き続き[‘Acomplia’]の安全性について懸念が示されていたため、欧州委員会は規則(EC)No 726/2004の第20条[Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004]にもとづき、本件についてCHMPの意見を要請した。これによりCHMPは、今後のEUにおける[‘Acomplia’]の製造販売承認の方針(維持, 変更, 一時停止, 取り消し)に関する意見を取りまとめることとなった。

◇CHMPがレビューしたデータは何か

このレビューは[‘Acomplia’]のリスク/ベネフィットに関するすべての入手情報を対象とし、服用患者の精神医学的副作用に焦点を当て、2008年6月の専門家会議以降に入手した新情報もレビューした。これらの情報には、[‘Acomplia’]の販売開始から2008年9月までの製薬企業による使用モニタリング、および承認取得後に終了した製薬企業による研究から得たものであった。

◇CHMPが出した結論は何か

CHMPは、[‘Acomplia’]が患者の減量補助にある程度の有効性があることを確認した。また、血中脂質と血糖値コントロールへの効果に若干のベネフィットがあることも確認した。しかし、新たなデータでは、患者が実際には[‘Acomplia’]の服用を早期に中止してしまう傾向が示された。このような短期服用では、臨床試験にもとづいて期待されたベネフィットが得られない可能性がある。また、[‘Acomplia’]が心血管疾患を防止するとのエビデンスはない。

CHMPは、[‘Acomplia’]服用患者の精神医学的副作用(うつ病, 睡眠障害, 不安, 攻撃性など)のリスクが、プラセボを服用した肥満/過体重患者に比べて約2倍高いことを確認した。進行中の研究や市販後報告から得られた新たなデータでは、承認審査時に評価した臨床試験結果よりも重篤な精神障害が多く起こる可能性が示された。

[‘Acomplia’]の販売開始以降、自殺を含む重篤な精神障害の報告数が増えている。また、進行中の複数の臨床試験(全患者数約36,000人)では、2008年6~8月に[‘Acomplia’]服用患者の自殺が5件(プラセボ服用患者の自殺は1件)報告された。さらにCHMPは、2007年に抗うつ薬

使用患者への[‘Acomplia’]投与が禁忌とされたにもかかわらず、依然として一部の患者に処方され続けていることにも懸念を示した。

CHMP は、精神障害を起こすリスクが高い患者を特定できないため、[‘Acomplia’]の使用をさらに制限しても、リスクを許容水準まで下げることができないであろうと結論した。したがって CHMP は、[‘Acomplia’]のベネフィットはリスクを上回っていないと結論し、EU における製造販売承認を一時停止すべきであると勧告した。

◆他の規制機関からの情報

上記の EMEA による[‘Acomplia’]の製造販売承認一時停止の勧告については、他の規制機関からも通知されている。詳細は下記のサイトを参照。

◇英 MHRA

- News Centre からの通知

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/CON028544>

- MHRA からの医療従事者向けドクターレター

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON028545&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

- Sanofi-Aventis 社からの医療従事者向けドクターレター

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON030893&RevisionSelectionMethod=Latest

◇WHO

- Drug Alert (No. 119)

http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_119_Rimonabant.pdf

参考情報

*1: 医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.5 No.16 (2007/08/09)を参照。

*2: 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.6 No.19 (2008/09/18)を参照。

◎Rimonabant [リモナバン, カンナビノイド 1 型受容体拮抗薬 (肥満または過体重患者の減量薬)]

国内: 開発一時停止 (2008/11/06 発表) 海外: 販売一時停止 (欧州, 2008/10/23 発表)

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 芦澤 一英