医薬品安全性情報 Vol.7 No.04（2009/02/19）

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

I. 各国規制機関情報

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

- 経口リン酸ナトリウム（OSP）製剤（腸管洗浄剤）〔[‘Visicol’][‘OsmoPrep’], OTC 製品〕：急性リン酸腎症 2
- Ezetimibe/simvastatin[‘Vytorin’], ezetimibe[‘Zetia’], simvastatin[‘Zocor’]：ENHANCE 試験のデータレビューに関する更新情報 4
- Montelukast[‘Singulair’], zafirlukast[‘Accolate’], zileuton〔[‘Zyflo’]および[‘Zyflo CR’]〕：進行中の安全性レビューに関する更新情報 7

【カナダ Health Canada】

- Bevacizumab[‘Avastin’]：適応外使用（硝子体内注射）後の眼の炎症，眼内炎および TASS（中毒性前眼部症候群） 9
- Efalizumab[‘Raptiva’]：進行性多巣性白質脳症（PML）を含む重篤な感染症のリスク 10
- Botulinum toxin type A[‘Botox’], [‘Botox Cosmetic’]：安全性に関する更新情報 12

【WHO（World Health Organization）】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5 & 6, 2008 － Feature
  - 敗血症患者における血栓症は drotrecogin alfa 投与と関連しない 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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No .04（02/19）R01

【 米 FDA 】

• 経口リン酸ナトリウム（OSP）製剤（腸管洗浄剤）〔[‘Visicol’][‘OsmoPrep’], OTC 製品〕：急性リン酸腎症

Information for healthcare professionals—oral sodium phosphate（OSP） products for bowel cleansing（marketed as [‘Visicol’]and [‘OsmoPrep’], and oral sodium phosphate products available without a prescription）

FDA Alert

通知日：2008/12/11

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/OSP_solution2008HCP.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#OSP

◆医療従事者向け情報（抜粋）

FDA 警告

FDA は，大腸内視鏡検査などの前処置としての腸管洗浄用の経口リン酸ナトリウム（OSP，oral sodium phosphate）製剤の使用に関連して，急性腎障害の一種である急性リン酸腎症の報告があることを認識している。これらの製剤としては，処方箋薬の[‘Visicol’]，[‘OsmoPrep’]，および緩下薬としてOTCで入手可能なOSP製剤（[‘Fleet Phospho-soda’]など）がある。腸管洗浄用にOSPを使用した際に，急性腎障害のリスク因子が確認されない患者でこれらの重篤な有害事象が生じた例があった。しかし，OSP の使用前に脱水状態にあったか，使用後に十分な水分補給を行わなかった患者がいたことは否定できない。

急性リン酸腎症は，腎尿細管内でのリン酸カルシウム結晶の沈着と関連のある急性腎障害の一種であり，永続的な腎機能障害に至る場合がある。同症は，OSP の使用に関連があるまれで重篤な有害事象である。この有害事象の発現については，2006 年 5 月に公表した FDA の医療従事者向け情報[*1] および“Science Paper”[A]で既に報告した。これ以降も，急性リン酸腎症の新たな症例がFDA への報告や文献に記載されている。

OSP の使用に伴う急性リン酸腎症の発現リスクが高いとみられる患者は，55 歳を超える患者，血液量減少症を呈すか血管内容量が減少した患者，OSP の使用前に腎疾患，腸閉塞，活動性の大腸炎があった患者，腎血流や腎機能に影響を及ぼす薬剤〔利尿薬，アンジオテンシン変換酵素

[A] http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/OSP_solution/backgrounder.htm

（ACE）阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB），影響する可能性のある薬剤として非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）など］を使用している患者などである。

FDA は新たな安全性情報を受けた結果，処方箋薬の OSP である［‘Visicol’］と［‘OsmoPrep’］の製造企業に対し，これらの製剤の添付文書に枠組み警告を追加するよう要請している。また FDA は製造企業に対し，これらの製剤のベネフィットが急性リン酸腎症のリスクを上回ることを確実にするため，患者向け医薬品ガイド（Medication Guide）を含む REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy：リスク評価・軽減対策）を策定・実施し，これらの製剤の使用に伴う急性リン酸腎症のリスクをさらに評価するため市販後臨床試験を実施するよう要請している。

FDA は，OSP 製剤が腸前処置用に加え，非処方箋薬の緩下薬（便秘緩和用）として長年にわたり安全に使用されていることを認めており，この適応の OTC 薬は引き続き入手可能とする。しかし，急性リン酸腎症のリスクを考慮し，OTC 用緩下薬としての OSP 製剤は腸管洗浄には使用しないこと。患者は，腸管洗浄に際しては医療従事者の処方に従って腸管洗浄用の OSP 製剤のみを使用すること。FDA は，OTC 用 OSP 製剤が腸管洗浄用に使用される懸念に対処し，使用上の安全性を向上させるため，OTC 用 OSP 製剤の表示に関する変更を行う予定である。FDA は OTC 用 OSP 製剤について，腸管洗浄に関する医療従事者向け表示を削除する旨を官報（Federal Register）で公表する予定である。

◇医療従事者が腸管洗浄用 OSP 製剤を処方する際に考慮すべき情報

急性リン酸腎症は，OSP に曝露後間もなく急性腎障害として発現し，微量蛋白尿と非感染性の（bland）尿沈渣がみられる。腎生検では通常，急性および/または慢性（診断時期による）の尿細管障害，遠位尿細管内と集合管内でのリン酸カルシウム結晶の沈着がみられ，その他の組織学的障害のパターンはみられない。

◇医療従事者が腸管洗浄用 OSP 製剤を処方する際に考慮すべき事項

- 患者に，前処置の方法について容易に理解できるような説明を行い，急性腎障害のリスクを認識し低減させるために注意すべき症状について話す。
- 患者に，腸管洗浄の前後や洗浄中に十分量の水分を摂取する必要があることを説明する。電解質や糖質・電解質の補液により，腸管洗浄用 OSP 製剤に関連した電解質異常および血液量減少症の発現が減少する可能性を示唆する文献がある。
- OSP 製剤は最大推奨用量を超えて使用しないようにすること。
- リン酸ナトリウム含有の緩下薬と併用しないようにすること。
- 18 歳未満の小児には使用しないようにすること。
- 55 歳を超える患者には慎重に使用すること。
- 脱水や腎疾患，排便の遅延，急性大腸炎がみられる患者には慎重に使用すること。
- 腎機能や腎灌流に影響を及ぼす薬剤（利尿薬，ACE 阻害薬，ARB，影響する可能性のある薬

剤として NSAID など）の使用患者には OSP 製剤を慎重に使用すること。

- 嘔吐や脱水徴候がみられるなど急性リン酸腎症のリスクが高いと考えられる患者では，腸管洗浄前および処置後に臨床検査値（電解質，カルシウム，リン酸，BUN，クレアチニン）を測定する。小柄で虚弱な患者には，糸球体濾過率のモニタリングも行う。
- 十分な水分摂取ができないか，自宅で介助者がいないと考えられる虚弱な患者では，腸管洗浄に際して入院および点滴による水分補給を検討する。

参考情報

＊1：医薬品安全性情報 Vol.4 No.10（2006/05/18）【 米 FDA 】を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.3 No. 25（2005/12/28）【カナダ Health Canada】

◎Oral Sodium Phosphate Product〔経口リン酸ナトリウム製剤，経口腸管洗浄剤〕

国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No .04（02/19）R02

【 米 FDA 】

- **Ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］，ezetimibe［‘Zetia’］，simvastatin［‘Zocor’］：ENHANCE 試験のデータレビューに関する更新情報** [A]

Update of safety review ― Follow-up to the Janua ry 25, 2008 early communication about an ongoing dat a r eview fo r ez etimibe/simvastatin〔marketed as ［‘Vytorin’］〕, ez etimibe〔marketed as［‘Zetia’］〕, and simvastatin〔marketed as［‘Zocor’］〕

Update of Safety Review（Early Communication）

通知日：2009/01/08

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin200901.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Ezetimibe

Ezetimibe［‘Zetia’］はコレステロールの腸管吸収阻害薬で，LDL コレステロール値を低下させる効能・効果が承認されている。Simvastatin［‘Zocor’］は高脂血症治療薬（スタチン系薬剤）で，LDL（悪玉）コレステロール値を低下させ HDL（善玉）コレステロール値を上昇させ，心臓発作や脳卒中などの心血管系有害事象のリスクを低下させる効能・効果が承認されている。［‘Vytorin’］は

[A] 本情報は，これらの医薬品について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。

ezetimibeとsimvastatinの合剤で，LDLコレステロール値を低下させHDLコレステロール値を上昇させる効能・効果が承認されている。

FDAは2008年1月25日，ENHANCE試験（Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia）のデータをレビューする予定であることを通知した*[1]。本試験の予備的結果では，ezetimibe/simvastatin合剤の［‘Vytorin’］はsimvastatinに比べてLDLコレステロール値を大幅に低下させるものの，頚動脈の肥厚については［‘Vytorin’］群とsimvastatin群で有意差がないことが示された。頚動脈内膜中膜肥厚（carotid intima-media thickness：cIMT）とも呼ばれる頚動脈の肥厚は，心血管疾患リスクの指標である。ENHANCE試験の予備的結果では，cIMTとLDLコレステロールとの関係や，医薬品開発におけるcIMTの役割などのいくつかの疑問が提起された。

FDAはENHANCE試験の最終報告書のレビューを完了した。治療2年後の頚動脈肥厚は［‘Vytorin’］群で0.011 mm，simvastatin群で0.006 mm増加したが，2群間の差は統計的に有意でなかった。しかし，LDLコレステロール値は［‘Vytorin’］群で56%，simvastatin群で39%低下し，2群間の差は統計的に有意であった。

LDLコレステロール値上昇は心血管疾患のリスク因子であり，LDLコレステロール値低下により心血管疾患のリスクが低下するとのFDAの見解は，ENHANCE試験の結果を受けても変更はない。現在得られているデータにもとづけば，［‘Vytorin’］や他の高コレステロール血症治療薬を使用中の患者は使用を中止すべきでなく，［‘Vytorin’］や［‘Zetia’］，またはENHANCE試験について何か質問がある場合は担当医に尋ねるべきである。

ENHANCE試験は，ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（HeFH）の患者を対象として行われた無作為化二重盲検実薬対照試験である。計725人の患者は，［‘Vytorin 10/80’］（ezetimibe 10mg，simvastatin 80 mgを含有）またはsimvastatin 80 mgによる治療を2年間受ける群に1:1に無作為割り付けされた。有効性の主要エンドポイントは，超音波で測定した頚動脈肥厚（cIMT）の変化であった。

以前に実施されたcIMTの変化を調査した試験[1)]のデータ，および［‘Vytorin’］とsimvastatinによるコレステロール低下の予測値にもとづき，2年間のENHANCE試験におけるcIMTの変化は，［‘Vytorin’］群で約0.03 mmの減少，simvastatin群で約0.02 mmの増加と予測された。［‘Vytorin’］群で観察されたLDLコレステロール値の大幅な低下がcIMTの有意な改善につながらなかった理由については，いくつかの説明が考えられるが，これには以下のものがある。

- 以前に脂質異常症治療薬またはスタチン系薬剤による治療を受けたことがあり，ベースラインのcIMT値が比較的正常な患者が試験に参加したため，simvastatin群に比べて［‘Vytorin’］群のcIMTに減少や改善が示されにくくなった可能性がある。
- ENHANCE試験の2年の治療期間では，LDLコレステロール値の低下がcIMTに良好な影響を与えるには短すぎた可能性がある。
- LDLコレステロール値低下がcIMTに与える良好な影響に，ezetimibeの何らかの未知の性質

が不利に作用した可能性がある。

現在進行中の IMPROVE-IT 試験（Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial）は，［‘Vytorin’］による治療が，simvastatin の単剤治療に比べて心血管系有害事象（心血管死，主要冠動脈イベント，脳卒中の複合エンドポイント）のリスクを低下させるかについて調査している。患者 18,000 人が参加している本試験は，2012 年に完了する予定である。IMPROVE-IT 試験により，［‘Vytorin’］が心血管疾患のリスクに与える影響について新たなデータが得られるであろう。

IMPROVE-IT 試験の結果が出るまでの間，患者は［‘Vytorin’］や他の高コレステロール血症治療薬の使用を中止すべきでなく，これらの医薬品について質問があれば担当医に尋ねるべきである。

文 献

1） Smilde T, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia（ASAP）: a prospective, randomized double-blind study; *Lancet* 2001;357:577-581.

参考情報

＊1: 下記のサイトおよび医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.04（2008/02/21）を参照。
http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.15（2008/07/24）

◎Ezetimibe〔エゼチミブ，コレステロール吸収阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済

◎Simvastatin〔シンバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済

※Ezetimibe/Simvastatin の合剤は海外で発売されているが，国内では発売されていない。

Vol.7（2009） No .04（02/19）R03

【 米 FDA 】

- **Montelukast［‘Singulair’］，zafirlukast［‘Accolate’］，zileuton〔［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］〕：進行中の安全性レビューに関する更新情報** [A]

Update of safety review — Follow-up to the M arch 27, 2008, c ommunication about the ongoing safety review of montelukast［‘Singulair’］

Update of Safety Review（Early Communication）

通知日：2009/01/13

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/montelukast_200901.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Singulair

Montelukast［‘Singulair’］は，ロイコトリエン受容体拮抗薬のクラスに属する医薬品である。ロイコトリエン受容体拮抗薬は，生理活性物質であるロイコトリエンの受容体への結合を阻害することで作用する。ロイコトリエンは，アレルゲンを吸入した時など，炎症性の刺激に応答して体内で放出される物質である。［‘Singulair’］は，喘息やアレルギー性鼻炎の症状（くしゃみ，鼻づまり，鼻汁，鼻のそう痒）の治療，および運動誘発性喘息の予防に使用される。Zafirlukast［‘Accolate’］も，ロイコトリエン受容体拮抗薬のクラスに属しており，喘息の治療に使用される。Zileuton〔［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］〕は，ロイコトリエン合成阻害薬のクラスに属する医薬品である。ロイコトリエン合成阻害薬は，気道の腫脹，狭窄，粘液産生を引き起こすロイコトリエンの合成を阻止することで作用する*[1]。［‘Zyflo’］および［‘Zyflo CR’］は喘息の治療に使用される。

FDA は 2008 年 3 月 27 日，montelukast の使用と，行動/気分の変化，自殺傾向（自殺念慮や自殺行動），自殺との関連に懸念が提起された安全性データをレビューしていると通知した*[2]。

FDA は，ロイコトリエン経路を介して作用し喘息やアレルギー性鼻炎の治療を適応とする製品（montelukast，zafirlukast，zileuton）の製造業者に対し，入手したすべてのプラセボ対照試験の有害事象データ（自殺傾向の有害事象，行動/気分関連の有害事象）を提出するよう要請した。FDA は当時，予備的なレビューに約 9 カ月かかると予想し，レビューが完了次第，結論と勧告を公表する予定であると述べていた。

FDA は，Merck 社，Astra Zeneca 社，Cornerstone Therapeutics 社に対し，Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）*[3] を用いて自殺関連事象を分類するよう要請した。Merck 社は montelukast について，6 歳以上の患者を対象とした 41 のプラセボ対照試験の結果を提出した。患者の内訳は montelukast 群が 9,929 人，プラセボ群が 7,780 人であった。Montelukast 群 9,929 人のうち 1 人の成人患者（0.01%）に自殺念慮がみられたが，自殺既遂の患者はいなかった。プラセボ群では，自殺念慮がみられたり自殺した患者はいなかった。Astra Zeneca 社は zafirlukast について，5 歳以上の患者を対象とした 45 のプラセボ対照試験の結果を

[A] 本情報は，これらの医薬品について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。

提出した。患者の内訳は zafirlukast 群が 7,540 人，プラセボ群が 4,659 人であった。Zafirlukast 群では自殺念慮や自殺既遂の患者はいなかったが，プラセボ群の患者 2 人（0.04%）に自殺傾向がみられた（自殺企図と自殺念慮が各 1 人）。Cornerstone Therapeutics 社は zileuton について，12 歳以上の患者を対象とした 11 のプラセボ対照試験の結果を提出した。患者の内訳は zileuton 群が 1,745 人，プラセボ群が 1,063 人であった。Zileuton 群もプラセボ群も，自殺念慮や自殺既遂の患者はいなかった。これらのデータでは montelukast，zafirlukast，zileuton が自殺や自殺行動と関連していることは示唆されなかったが，これらの臨床試験は精神神経系事象の調査に特化してデザインされたものではなかったため，報告されなかった事象もあった可能性がある。

FDA は，ロイコトリエン経路を通じて作用する医薬品（montelukast，zafirlukast，zileuton）に関連する他の精神神経系事象（行動/気分の有害事象）を評価するため，臨床試験データを引き続きレビューしている。現時点で FDA は，montelukast，zafirlukast，zileuton に関連する行動/気分の有害事象についての臨床試験データに関し，最終的な結論には達していない。レビューが完了次第，FDA は結論や勧告を公表する予定であるが，レビューの完了には数カ月かかる可能性がある。

Montelukast，zafirlukast，zileuton に関連する精神神経系事象の市販後報告が，FDA の AERS（Adverse Event Reporting System：有害事象報告システム）に報告されている。精神神経系事象の報告の大半が montelukast に関連するものであり，同薬はロイコトリエン経路を通じて作用する医薬品として現在最も多く処方されている。Montelukast が関係するいくつかの報告の詳細な臨床状況は，これらの事象が薬剤性の影響であることを示している。Zafirlukast や zileuton が関係する報告数が少ないため，この 2 剤による薬剤性の影響の評価は不十分である。したがって，現時点で患者および処方者は，これらの薬剤に関連して精神神経系事象が起こる可能性をモニタリングすべきである。

参考情報

＊1：具体的には，米国の添付文書に「アラキドン酸からのロイコトリエン合成酵素である 5-リポキシゲナーゼを阻害する」と記載されている。

＊2：下記のサイトおよび医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.09（2008/05/02）を参照。
http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/montelukast.htm

＊3：FDA の委託により Columbia 大学と New York State Psychiatric Institute（NYSPI）の専門家が開発した，自殺傾向を示す全事象の分類法。事象を 3 種に分け，下記の 8 つのカテゴリがある。

- 自殺事象：自殺既遂，自殺企図，自殺実行の準備行動，自殺念慮
- 非自殺事象：自殺意思のない自傷行動，その他の偶発的な自傷行動
- 不確定なまたは可能性がある自殺事象：自殺意思が不明な自傷行動，情報不足

〔参考文献：Posner K, et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment（C-CASA）: Classification of Suicidal Events in the FDA's Pediatric Suicidal Risk Analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry* 164:7, July 2007.〕

◎Montelukast〔モンテルカスト，ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗アレルギー薬，喘息治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済
◎Zafirlukast〔ザフィルルカスト，ロイコトリエン受容体拮抗薬，喘息治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済
◎Zileuton〔ロイコトリエン合成阻害薬，喘息治療薬〕　海外：発売済

Vol.7（2009） No .4（02/19）R04

【 カナダ Health Canada 】

• Bevacizumab［‘Avastin’］：適応外使用（硝子体内注射）後の眼の炎症，眼内炎および TASS（中毒性前眼部症候群）

Reports of eye inflamm ation, endophthalmitis, and Toxic Anterior Segment Syndrome（TASS）following off-label intravitreal use of［‘Avastin’］（bevacizumab）

For Health Professionals

通知日：2008/12/16

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/avastin_4_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/avastin_4_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日：2008/12/19）

◆Hoffmann-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada との協議を受け，bevacizumab［‘Avastin’］の適応外使用（硝子体内注射）について，安全性に関する重要な新たな情報を通知する。

［‘Avastin’］は，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）を標的とする遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。同薬は転移性結腸・直腸癌の患者に対する一次療法（first-line treatment）として，フッ化ピリミジン系薬剤ベースの化学療法と併用する静脈内注射薬として承認されている。

- Health Canada は，眼科領域における［‘Avastin’］の使用に関してレビューを行っておらず，承認もしていない。
- 2008 年 11 月 26 日までに Roche 社は，［‘Avastin’］ロット番号 B3002B028 の硝子体内注射を受けた患者における眼の炎症，眼内炎，霧視，飛蚊症についてカナダの自発報告症例が 25 例あることを認識している。このうち一部の症例は，TASS（Toxic Anterior Segment Syndrome：中毒性前眼部症候群）と報告されている。この問題は現在，さらなる調査の対象となっている。Roche 社はこのロットについて出荷のための分析データをすべてレビューしたが，全検査値とも［‘Avastin’］の品質基準値に十分適合していた。
- 2008 年に受領した有害事象報告のレビューでは，カナダで販売された［‘Avastin’］を承認適応

において使用した場合に，当該ロットやその他のロットに関連して通常と異なる報告パターンはみられなかった。

TASS は，非感染性の物質が前眼部に侵入することにより生じ，眼内組織に中毒性の損傷をきたす無菌性の術後炎症反応である[1)]。

Roche 社は，眼科領域における［‘Avastin’］の使用に関しては研究，承認申請とも行っていない。［‘Avastin’］の現行の製造法，剤型および用法・用量は癌治療での静脈内注射用に開発されたものである。

文 献

1）Mamalis N, Edelhauser H, Dawson D, Chew J, LeBoyer R, Werner L. Toxic anterior segment syndrome. Journal of Cataract & Refractive Surgery 2006; 32（2）:324-333.

◎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

Vol.7（2009） No .04（02/19）R05

【 カナダ Health Canada 】

• Efalizumab［‘Raptiva’］：進行性多巣性白質脳症（PML）を含む重篤な感染症のリスク

Association of efaliz umab［‘Raptiva’］with serious infections , including progressive multifocal leukoencephalopathy

For Health Professionals

通知日：2008/12/22

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

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

（Web 掲載日：2008/12/30）

◆EMD Serono Canada 社からの医療従事者向けドクターレター

EMD Serono Canada 社は Health Canada と協力し，efalizumab［‘Raptiva’］の使用患者における，進行性多巣性白質脳症（PML）を含む重篤な感染症のリスクに関する重要な新規安全性情報を通知する*[1]。

［‘Raptiva’］は免疫調節性のヒト化モノクローナル抗体であり，中等度～重度の慢性尋常性乾癬で，全身療法や光線療法を受けることができる成人患者（18 歳以上）への適応が承認されている。同薬が初めて承認されて以来，全世界で約 46,000 人の患者に使用されたと推定される。

- ［‘Raptiva’］の使用により，感染症のリスク上昇や潜伏/慢性感染症の再燃の可能性がある。市販後に重篤な細菌感染症，ウイルス感染症，真菌感染症，日和見感染症が報告されており，これらの感染症による死亡例もある。
- ［‘Raptiva’］を用いた尋常性乾癬の治療に関連して，米国で PML による死亡例が 2 件報告されている。2 例とも患者は 70 歳以上で，［‘Raptiva’］による治療を約 4 年間続けていた。
- ［‘Raptiva’］を用いて患者の治療を行う医師は，患者が何らかの神経症状を新たに呈した場合，PML を疑うこと。患者に PML が発現した場合，［‘Raptiva’］の使用を永久に中止するとともに，適切な治療を開始すること。

［‘Raptiva’］による治療を受けた患者で感染症が観察されており，重篤で入院や死亡に至った例もある。これらの感染症には，細菌性敗血症，ウイルス性髄膜炎，帯状疱疹，侵襲性真菌感染症， JC（John Cunningham）ウイルス感染（PML に至った），その他の日和見感染症が含まれる。

PML はまれにみられる中枢神経系の進行性脱髄疾患であり，死亡や重度の障害に至ることがある。PML は JC ウイルスの活性化により起こるが，JC ウイルスは通常，最大 80%の健常成人に常在し休眠状態で潜伏している。JC ウイルスは通常，免疫力が低下した患者にのみ PML を引き起こす。ウイルスの活性化には T 細胞の異常が重要であると報告されているが，潜伏感染している JC ウイルスを活性化させる要因の解明は十分に進んでいない。

乾癬治療にも使用される他の全身療法に関連して PML の報告症例があるが，これらの患者は乾癬以外の疾患の治療を受けていた。PML は，HIV 陽性患者，免疫力が低下した癌患者，臓器移植を受けた患者，自己免疫疾患の患者でも観察されている。

［‘Raptiva’］による尋常性乾癬の治療を受けていた患者が JC ウイルス感染から PML に至り死亡した症例が，米国で 2 件報告されている。どちらの患者も乾癬に長期間罹患しており，うち 1 例は［‘Raptiva’］による治療開始前および治療期間中に，他の免疫抑制薬による短期治療を計 2 回受けていた。2 例とも［‘Raptiva’］による治療を約 4 年間続けた後で PML と診断された。いずれも PML の診断は，脳脊髄液中の JC ウイルス DNA の検出，臨床症状，MRI（磁気共鳴画像）の所見にもとづいて行われた。当社の世界的な安全性データベースにおいて，［‘Raptiva’］による治療を受けた患者が PML と確定診断された症例はこの 2 件のみである。

なお，EMD Serono Canada 社は慢性尋常性乾癬患者の PML が疑われる死亡報告を 1 件受けており，この患者には［‘Raptiva’］による治療を 3 年以上受けた後で進行性の神経変性症状が発現した。しかし，この患者は最終的な診断がされておらず，PML とは確認されなかった。

PML を確実に予防する方法や，PML が発現した場合の適切な治療法は今のところ存在しない。

以上から，医療従事者に対し下記の助言を行う。

- カナダの製品モノグラフが改訂され，［‘Raptiva’］使用患者の PML を含む，重篤な感染症のリスクに関する枠組み警告が追加される予定である。患者に感染症の症状をよく説明するとともに，［‘Raptiva’］による治療中および治療後に，患者に重篤な感染症の症状・徴候がみられないか

入念にモニタリングすること。患者に重篤な感染症が発現した場合は，［‘Raptiva’］による治療を中止し，適切な治療を開始すること。

・［‘Raptiva’］を用いて患者の治療を行う医師は，患者が何らかの神経症状を新たに呈した場合，PML を疑うこと。患者に PML が発現した場合，［‘Raptiva’］の使用を永久に中止するとともに，適切な治療を開始すること。臨床上必要であれば，神経科医の診察，脳 MRI，腰椎穿刺を検討すること。

・［‘Raptiva’］の使用中止により乾癬が悪化することがある。［‘Raptiva’］の使用中止後は，患者を入念にモニタリングするとともに，必要に応じて適切な乾癬治療を開始すること。

参考情報

＊1：本件について同時に通知された一般向け情報（For the Public）は下記のサイトを参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2008/raptiva_pc-cp-eng.php

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.23（2008/11/13），【英 MHRA】Vol.7 No.03（2009/02/05）

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体（humanized monoclonal IgG1 antibody），尋常性乾癬治療薬〕海外：発売済

Vol.7（2009） No .04（02/19）R06

【 カナダ Health Canada 】

• Botulinum toxin type A［‘Botox’］，［‘Botox Cosmetic’］：安全性に関する更新情報

Additional safety in formation related to ［‘Botox’］and ［‘Botox Co smetic’］（botulinum toxin type A）

For Health Professionals

通知日：2009/01/13

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

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/botox_hpc-cps-eng.php

◆Allergan Canada 社からの医療従事者向けドクターレター

本ドクターレターは，botulinum toxin type A（A 型ボツリヌス毒素）（［‘Botox’］，［‘Botox Cosmetic’］）と，遠隔部位への毒素拡散とも呼ばれる重篤な有害作用（注射部位から離れた部位の筋力低下）のリスクに関する重要な安全性情報の更新について通知する。Allergan 社は Health

Canada と数カ月にわたり緊密に協力して，［‘Botox’］および［‘Botox Cosmetic’］の製品モノグラフを改訂し，これらの製品の新たな安全性情報と最適な投与法のガイダンスを追加した。［‘Botox’］，［‘Botox Cosmetic’］の製品モノグラフ改訂における安全性情報の主要な変更点を以下に挙げる。

- ［‘Botox’］，［‘Botox Cosmetic’］の製品モノグラフ改訂では，注射部位から離れた部位に筋力低下が起こる可能性について記載が追加された。起こりうる症状には，筋力低下，嚥下障害，嚥下性肺炎，会話障害，呼吸抑制などがある。これらは致死的な反応となる可能性がある。
- 患者に嚥下，会話，呼吸の障害が生じた場合にはただちに医師の処置を求めるよう，患者や介護者に助言する。
- ［‘Botox’］，［‘Botox Cosmetic’］は，これらの製品の投与に関して十分な技能と経験のある医師のみが投与すること。製品モノグラフ改訂では，推奨用量および推奨投与頻度に従う必要性を強調している。
- 神経疾患や嚥下障害のある患者，誤嚥の既往がある患者には，細心の注意を払って治療を行うこと。これらの患者への botulinum toxin 製品の投与は，治療によるベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合にのみ専門医の指示下で行うこと。

Allergan 社および Health Canada によるまれな有害事象報告のレビューにもとづき，［‘Botox’］，［‘Botox Cosmetic’］の製品モノグラフ改訂では「警告および使用上の注意」に追加の記載がなされた。［‘Botox’］と［‘Botox Cosmetic’］は同じ薬剤であるが，治療と美容という異なる承認用途の 2 剤を区別するために異なる販売名で販売されている。

注射部位から離れた部位の筋力低下およびその他の有害作用（嚥下障害，嚥下性肺炎など）が，小児患者および成人患者への［‘Botox’］の投与でまれに，また成人患者への［‘Botox Cosmetic’］の投与で非常にまれに報告されている。［‘Botox’］の投与に伴う有害作用では死亡に至った症例も一部ある。［‘Botox Cosmetic’］の投与に伴う有害事象では死亡例はなかった。

製品モノグラフでは用量に関して「一般的に，あらゆる適応における筋ごとの至適用量と投与部位数は確立されていない。治療は最小有効量で開始すること。必要であれば，以後の治療で最大推奨量まで漸増することができる。」と記載されている。当モノグラフでは投与ガイドラインの推奨事項および適切な投与法が承認適応毎に一覧で示されている。例えば，［‘Botox’］の製品モノグラフでは，脳性小児麻痺に伴う痙直の治療[*1] には一般に，治療 1 回あたり 6 U/kg または 200 U の用量を超えず，3 カ月の投与間隔をおくよう推奨している。

［‘Botox’］，［‘Botox Cosmetic’］の製品モノグラフ改訂は Health Canada のウェブサイト上で入手できる[A]。

A http://205.193.93.51/dpdonline/startup.do?applanguage=en_CA
“Product Name”フィールドに Botox または Botox Cosmetic と入力して“Search”をクリックする。“Product Monograph”の紫色のボタンを押すと製品モノグラフを参照することができる。

参考情報

＊1：日本での承認適応は眼瞼痙攣，片側顔面痙攣，痙性斜頸である。添付文書は下記 URL を参照。
http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/340278_1229404A1023_3_05.pdf

◎Botulinum Toxin Type A〔A 型ボツリヌス毒素，ボツリヌス毒素製剤〕国内：発売済　海外：発売済
※USAN，JAN，欧州薬局方の表記方法。WHO ATC 分類では「Botulinum Toxin」となる

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No .04（02/19）R07

【WHO】

• 敗血症患者における血栓症は drotrecogin alfa 投与と関連しない

Drotrecogin alfa: Thrombosis?

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5 & 6, 2008 － Feature

通知日：2008/12/16

http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2008news5_6.pdf

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PharmNewsletter08_5-6/en/index.html

（Prof Tamás Paál, Hungary: Signal reviewer for the WHO-UMC Programme for International Drug Monitoring）

◇緒言

Drotrecogin alfa（活性型）は遺伝子組換え型ヒト活性化プロテインCであり，抗血栓作用，抗炎症作用，線溶促進作用がある。同薬は重症敗血症（急性臓器不全を伴う敗血症）の治療用として，主に集中治療室で使用される。同薬は通常，24 μ g/kg/時の用量で4日間，複数回に分けて低速で静注される[1)]。

敗血症は感染症と炎症が関与する複合的な疾患で，身体反応は感染部位に限局されず全身性である。感染に対するこの「過剰反応」により臓器障害に至ることがあり，最初の感染症自体よりも危険である[2)]。

敗血症が発現して死亡した患者には，血中のアンチトロンビンIIIやプロテインCが低値である等の凝血異常があることが多い。プロテインCはビタミンK依存性の抗凝血性プロテアーゼである。敗血症では，敗血症性ショックの徴候が観察される前にプロテインC欠乏が現れる。プロテインCアナログを投与することにより，敗血症患者の反応を緩和できると考えられる[1,3]。

Drotrecogin alfaの既知の有害反応の中で，臨床試験で唯一観察された重篤な有害反応は出血事象であった[3,4]。

◇VigiBase の血栓性事象報告（抜粋）

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoringの有害事象データベースであるVigiBaseには2002～2007年に，drotrecogin alfaによる治療を受けた敗血症患者における血栓性事象が13症例報告されており，内訳は米国からが12件，英国からが1件であった[A]。

13件中6件の報告には併用薬に関する情報がなかった。Drotrecogin alfaが使用される臨床状況を考慮すると，併用薬が使用されたことはほぼ確実である。したがって，報告に記載がない何らかの併用薬が血栓性事象の一因となった可能性がある。

残り7件の報告には様々な併用薬の情報があった。これらの併用薬の欧州の製品概要（SPC）と国際データベース[5]の情報によれば，（1件のみで併用された）静脈麻酔薬のpropofolのみが血栓性静脈炎を起こすことが知られているが，この有害事象は非常にまれである[6]。

◇血栓症のシグナル評価

Drotrecogin alfaの薬理学的特性にもとづけば，同薬の使用により血栓症は起こりにくいと考えられる。反対にdrotrecogin alfaの使用は，同薬の抗血栓作用や線溶促進作用に関連して出血を伴うことが多い[1]。ある第III相プラセボ対照試験では，血栓性事象の発生率はdrotrecogin alfa群とプラセボ群で類似していた[4]。この結果は臨床試験の統合解析でも確認されており，drotrecogin alfa群はプラセボ群よりも血栓性事象の発生数が少なかったものの，その差は統計的に有意ではなかった[7]。

血栓症は重症敗血症の患者で頻発している。播種性血管内凝固（DIC）は重症敗血症や敗血症性ショックの患者の30～50%に発現することがあり，特に敗血症がグラム陰性菌により引き起こされた場合に発現する。敗血症の死亡率は，DICの発現や重症度と相関している[8]。プロテインCは重要な抗凝血性の代償機構として働く。敗血症で産生されたサイトカインは，プロテインC経路を阻害する。DICの重要なメディエーターの1つとして，膜貫通型糖蛋白質である組織因子（Tissue Factor：TF）の放出がある。TFはサイトカインやエンドトキシンへの曝露に反応して放出され，敗血症患者のDIC発現に主要な役割を果たしている。したがって，drotrecogin alfaはDICの治療に使用が推奨されている[8,9]。また，ある臨床試験の後ろ向きサブグループ解析では，DICの診断基準に適合したdrotrecogin alfa群の患者で死亡率の低下が示された[10]。

以上から，Vigibaseへの自発報告では，基礎疾患（重症敗血症）の症状（血栓症）が，可能性の

[A] 原文ではこの後に各症例の概要が記載されている。

ある医薬品有害反応として報告されたと結論する。この仮説は以下によりさらに支持される。

- DIC の臨床症状は非常に多様である [9]。関係する病理過程により血小板や凝固因子が激減し，血栓形成と出血の両方が逆説的に起こる可能性がある。
- 敗血症の患者は一般に集中治療室（ICU）で治療を受けているが，有害作用報告者（記載がある場合）は大半が一般医（GP），薬剤師，「その他の医療従事者」であり，自ら得た情報ではない可能性がある。
- Vigibase を検索した結果，2002～2007 年の drotrecogin alfa に関する他の報告として，43 件の DIC 症例とともに様々な出血（drotrecogin alfa のよく知られている有害作用）の症例が特定された。

◇結論

Vigibaseで検索されたdrotrecogin alfaの使用時における血栓症の報告13件では，報告された血栓性事象は，投与薬に対する有害反応ではなく，基礎疾患（重症敗血症）の症状であると考えられた。今回の解析から，報告されたすべての医薬品有害反応データを慎重に評価することの重要性が強調された。

文 献

1） L Goshman: Drotrecogin Alfa, Activated. *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin*, Mar/Apr 2002, 33-35.

2） Sepsis.com – understanding sepsis and severe sepsis. http://www.sepsis.com/family_friends/understanding.jsp?reqNavId=5.2

3） D J Cada, T Levien: Drotrecogin Alfa. *Hospital Pharmacy*, 2002, 37（5）, 511-517.

4） G R Bernard, J-l Vincent, P-F Laterre: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344, 699-709.

5） 1974-2207 Thomson MICROMEDEX Database.

6） Propofol. *Merck Manual*. http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/propofol.html

7） G R Bernard et al.: Extended evaluation of Recombinant Human Activated Protein C United States Trial（ENHANCE US）. *Chest* 2004, 125, 2206-2216.

8） J U Becker, C R Wira: Disseminated Intravascular Coagulation. http://www.emedicine.com/emerg/topic150.htm

9） A Aysola, I Lopez-Plaza: Disseminated Intravascular Coagulation. http://www.itxm.org/TMU1998/tmu3-99.htm

10）J F Dhainaut et al.: Treatment effects of drotrecogin alfa（activated）in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004, 2（11）, 1924-1933.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.5 No.01（2007/01/12）

◎Drotrecogin alfa（activated）〔活性型ドロトレコジン アルファ，遺伝子組換えヒト活性化プロテインC，重症敗血症治療薬〕国内：開発中（2008/06） 海外：発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼 喜美子，芦澤 一英