

医薬品安全性情報 Vol.8 No.02 (2010/01/21)

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>

I. 各国規制機関情報

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

• Drug Safety Update Vol.3, No.5, 2009

- Ciclosporin: 製品名を指定した処方と調剤が必須2
- Finasteride: 男性乳癌のリスク4
- Warfarin: 医療従事者に明確で最新の助言を行うため製品概要を改訂5

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

- Sibutramine hydrochloride[‘Meridia’]: 現在進行中の安全性レビューに関する早期伝達.....7
- 2009年9月30日時点でのFDA有害事象報告システム(AERS)の集計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。

I. 各国規制機関情報

Vol.8 (2010) No.02 (01/21) R01

【 英 MHRA 】

• **Ciclosporin**: 製品名を指定した処方と調剤が必須

Ciclosporin: must be prescribed and dispensed by brand name

Drug Safety Update Vol.3, No.5, 2009

通知日: 2009/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON065445&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON065444>

Ciclosporin は、慎重なモニタリングを行わずに製品を変更すると、臨床的に重大なバイオアベイラビリティの変化が起こる可能性がある。したがって、単一の ciclosporin 製品で患者の症状を安定化させること。すべての ciclosporin 含有製品は、慎重な治療モニタリングを行う場合に限り、相互に変更が可能である。不注意な変更を避けるため、ciclosporin の処方と調剤は製品名を指定して行うこと。



◇Ciclosporin は治療係数が小さい

Ciclosporin は治療係数*¹ が小さい critical-dose drug*² である。Ciclosporin は、移植拒絶反応、乾癬、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、ネフローゼ症候群の予防と治療を適応としている。評価が確立している製品は、[‘Neoral’] (経口溶液, ソフトゼラチンカプセルとして販売), および [‘Sandimmun’] (経口溶液, 静注用濃縮液, ソフトゼラチンカプセルとして販売) である。British National Formulary (BNF)*³ の助言に従い, [‘Sandimmun’] の経口剤は, 別の経口 ciclosporin 製品に変更できない特定の患者に限り投与すべきである。カプセルと経口溶液は 1 日 2 回投与すべきであり, いずれの用量も患者の体重にもとづいて決定する。

◇新たな ciclosporin 製品が販売開始

英国では新たな ciclosporin 含有製品がいくつか製造販売承認を受けている。2009 年 10 月より, 新たな ciclosporin 製品 (25 mg, 50 mg, 100 mg カプセル) が販売開始された*⁴。これらの新製品は, 健康なボランティアによる試験で, 先発品の [‘Neoral’] との生物学的同等性が示されている。

しかし, ciclosporin は critical-dose drug であるため, バイオアベイラビリティの差がわずかであっても, 特定の製品/製剤により症状が安定していた患者の血中濃度に影響を及ぼすことがある。バイオアベイラビリティの差により, 移植臓器拒絶反応が起こる可能性がある。したがって, 上記の新製品は, 特定の製品名で承認されている。

不注意な製品変更のリスクを最小化し, BNF の助言を遵守するため, すべての ciclosporin 含有製品は製品名を指定して処方すべきである。

◇Ciclosporin 製品の安全使用のための重要な安全性情報

Ciclosporin の血中濃度が異なる可能性があるため、処方者・薬剤師・患者は、慎重な治療モニタリングを行わずに他の経口製品/製剤に変更することが推奨されていないことを認識すべきである。同じ製品名の ciclosporin を処方・調剤する際は、特に注意を払うべきである。処方者・薬剤師・患者は、処方製品を十分に確認すべきである。

Ciclosporin 製品は、慎重な治療モニタリングを行わずに相互に変更可能とは考えられていない。単一の ciclosporin 製品で症状が安定している患者において製品変更が避けられない場合は、患者の副作用、血中 ciclosporin 濃度、血清クレアチニン濃度、血圧、移植臓器の機能を慎重にモニタリングすべきである。

◇医療従事者への助言

- Ciclosporin は治療係数が小さい critical-dose drug である。
- 単一の ciclosporin 製品で患者の症状を安定化させるよう注意を払うこと。また、同じ製品を患者に確実に処方・調剤するよう注意すること。
- 単一の ciclosporin 製品で症状が安定している患者において製品変更が避けられない場合は、患者の副作用、血中 ciclosporin 濃度、移植臓器の機能を慎重にモニタリングすること。

参考情報

- *1: 本来は「最小致死量÷最小有効量」の値をいうが、最小致死量、最小有効量とも正確な値を定めることが難しいため、「50%致死量(LD50)÷50%有効量(ED50)」(安全域)を治療係数とすることが多い。治療係数が大きいほど有害性が発現する危険性が低く、安全性が高い(一般に100以上が安全、3以下が危険とされている)。
- *2: 用量や血中濃度のわずかな変化が、有効性や有害性に関し臨床的に重大な変化をもたらす可能性がある医薬品。したがって、患者個々における用量や血中濃度などのモニタリングが必要となる。
- *3: 英国医療用医薬品集。英国医学会と英国王立薬剤師会の共同編集による医薬品処方集。詳細は次のサイトを参照。 <http://www.bnf.org/bnf/>
- *4: Dexcel Pharma 社の[‘Deximune’]を指す。2009年12月14日付で同社より、本記事に関連する内容の医療従事者向けドクターレターが発行された(下記リンクを参照)。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON068167&RevisionSelectionMethod=Latest
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON068166>

©Ciclosporin [シクロスポリン, Cyclosporine (USAN), カルシニューリン阻害薬, 免疫抑制薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.02 (01/21) R02

【 英 MHRA 】

• Finasteride: 男性乳癌のリスク

Finasteride: potential risk of male breast cancer

Drug Safety Update Vol.3, No.5, 2009

通知日: 2009/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON065445&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON065444>

Finasteride について、男性乳癌の症例が報告されている。患者に対し、乳房組織に腫瘍、疼痛、乳頭分泌などの変化が見られた場合は、直ちに担当医に報告するよう助言すること。



Finasteride は 5 α -還元酵素 II 型 [テストステロンをより強力なアンドロゲンであるジヒドロテストステロン (DHT) に代謝する酵素] の阻害薬であり、血清と標的組織中の DHT 濃度を低下させる。前立腺の肥大はテストステロンから DHT への変換に依存しているため、finasteride 5 mg 錠 [‘Proscar’] は良性の前立腺肥大症の治療とコントロールに使用される。また、finasteride は頭皮と血清中の DHT 濃度を低下させる作用があり、finasteride 1 mg 錠 [‘Propecia’] は男性型脱毛症の治療を適応として、毛髪の成長を促進し脱毛を予防する。

2009 年 11 月までに全世界で男性乳癌の症例が、finasteride 5 mg 錠で 50 例、1 mg 錠で 3 例報告されている。Finasteride 5 mg 錠の臨床試験では、全体的に男性乳癌の発生率に有意な上昇は見られず、finasteride を 1 年以上使用した患者で 7.8/10 万人・年 [95% 信頼区間 [3.7~16.4]]、finasteride 未使用患者で 3.8/10 万人・年 [1.2~11.9] であった。

Finasteride の作用機序 (5 α -還元酵素 II 型の阻害) は DHT 濃度を低下させるが、これに伴いテストステロンとエストラジオールの濃度が上昇する。テストステロンとエストラジオールの比率に変化は見られないものの、これらの濃度上昇は乳癌のリスクを高める可能性がある。入手データのレビュー結果は、finasteride による乳癌のリスク上昇が除外できないことを示唆している*¹。

◇医療従事者への助言

- Finasteride による治療に関し、臨床試験 [[‘Proscar’]] と市販後調査 [[‘Proscar’] および [‘Propecia’]] で男性乳癌の症例が報告されている。
- 患者に対し、乳房組織に腫瘍、疼痛、乳頭分泌などの変化が見られた場合は、直ちに担当医に報告するよう助言すること。

参考情報

*1: MHRA によるレビューの詳細は、下記リンクの公開医薬品評価報告書 (Public Assessment Report) を参照。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON065504&RevisionSelectionMethod=Latest

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON065479>

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.7 No.25 (2009/12/10)

◎Finasteride〔フィナステリド, 5 α -還元酵素 II 型阻害薬, 前立腺肥大症治療薬, 男性型脱毛症治療薬〕国内: 発売済 (0.2mg と 1mg の錠剤。男性型脱毛症治療薬として販売) 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.02 (01/21) R03

【 英 MHRA 】

● **Warfarin**: 医療従事者に明確で最新の助言を行うため製品概要を改訂

Warfarin: product information to be amended to give clearer, up-to-date advice

Drug Safety Update Vol.3, No.5, 2009 — Stop press

通知日: 2009/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON065445&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON065444>

MHRA は Yellow Card Scheme を通じて、warfarin に関する多数の重篤で致死的な有害事象報告を引き続き受けている。

先ごろ MHRA は、warfarin 製品の安全性情報が Yellow Card の報告、最新の医学文献、最新の診療ガイドランスの情報に即しているかを評価するため、レビューを実施した。このレビューでは、安全性情報に新たな問題は特定されなかった。しかし、医療従事者に明確で最新の助言を行うため、すべての warfarin 製品の製品概要 (SPC) を改訂すべきである。また、この重要な医薬品に関し、同様の適切な情報を患者に確実に知ってもらうため、今回の改訂で患者向けリーフレットも改善する予定である。

新たな SPC では、特に以下に関する助言を行う。

- ・ 虚血性脳卒中後に warfarin 治療を行う時期
- ・ 外科手術や歯科手術前の患者の管理
- ・ 出血のリスクが特に高い患者
- ・ ハーブ製品, 食品, 栄養補助食品との相互作用
- ・ 著しい INR*¹ 上昇や出血が見られる患者の管理

上記のレビューに関する詳細情報, および改訂する warfarin の安全性情報は, 公開医薬品評価報告書 (Public Assessment Report)^A で見ることができる。医療従事者は特に, warfarin 治療の禁忌, 関連する警告, 臨床的に重大な薬物相互作用について確実に理解すること。

Warfarin に関する重篤で予期しない有害事象は, 引き続き Yellow Card Scheme を通じて報告すること。

(なお, 抗凝固薬の安全な使用に関する詳細情報は, National Patient Safety Agency のウェブサイト^B を参照。)

参考情報

*1: INR (International Normalized Ratio, 国際標準比)

Warfarin に対する感受性は個人差が大きく, 血栓形成を十分に抑制し, かつ出血の危険が少ない維持量を決定するためには, 血液凝固能のモニタリングが必須である。血液凝固能の総合的な検査がプロトロンビン時間 (PT) であり, 測定試薬の違い等を国際的に標準化したものが INR である。Warfarin 治療では INR が 2~3 に維持されることが多い。

©Warfarin [ワルファリン, クマリン系抗凝固剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A 以下のリンクを参照。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON065506&RevisionSelectionMethod=Latest
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON065505>

^B <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59814>

Vol.8 (2010) No.02 (01/21) R04

【 米 FDA 】

**• Sibutramine hydrochloride [‘Meridia’]: 現在進行中の安全性レビューに関する早期伝達^A
Early communication about an ongoing safety review of [‘ Meridia ’] (sibutramine hydrochloride)**

Early Communication

通知日: 2009/11/20

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm191650.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm191655.htm>

FDA は、sibutramine に関して最近行われた臨床試験の予備的データをレビューしている。これらのデータは、sibutramine 服用患者で、プラセボ服用患者よりも心血管事象〔心筋梗塞、脳卒中、心停止（その後に蘇生）、死亡〕の発生数が多いことを示唆していた。Sibutramine は、米国では処方箋薬の[‘Meridia’]として販売されている*¹。

これらのデータの解析は現在進行中であり、現時点で FDA は予備的知見について何も結論していない。予備的知見は、現在の sibutramine の添付文書で推奨されている通り、冠動脈疾患（心疾患）、うっ血性心不全、不整脈、脳卒中の病歴がある患者には sibutramine の使用を避けることの重要性を強調している。

[‘Meridia’] (sibutramine 5mg, 10 mg, 15 mg) は、低カロリー食事療法との併用による肥満の管理（減量とその維持を含む）を適応として、1997 年に FDA の承認を受けた。[‘Meridia’] は、治療開始時に BMI（体格指数） $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ の場合、または BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ でその他のリスク因子（糖尿病、高コレステロール、高血圧など）がある場合に限り使用が推奨されている。

SCOUT^B と名付けられた上記の試験は 2002 年に開始された。製造業者^C による試験結果の解析は現在進行中である。2009 年 11 月中旬に FDA は、本試験の主要評価項目〔心臓発作、脳卒中、心停止（その後に蘇生）、死亡の組み合わせ〕の予備的結果について報告を受けた。本試験は、

^A 原文にはこの早期伝達に関する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 による現時点での解析結果を反映している。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。新たな情報や解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。」

^B Sibutramine Cardiovascular morbidity/mortality OUTcomes in overweight or obese subjects at risk of a cardiovascular event (心血管事象のリスクがある過体重または肥満の患者における sibutramine による心血管疾患の罹患率/死亡率のアウトカム)

^C Abbott Laboratories 社

EMA(欧州医薬品庁)と製造業者との間のPost-Approval Commitment^Dの一環として実施され、sibutramineと標準療法による減量が、プラセボと標準療法による減量と比べて心血管事象の減少に対する効果が高いことを明らかにする目的でデザインされた。

本試験の患者は、55歳以上の過体重または肥満の患者で、心疾患または2型糖尿病の病歴に加え、心血管系のリスク因子が1つあることを条件とした。心臓発作や脳卒中を最近起こした患者、うっ血性心不全のコントロールが不良な患者は、本試験に組み入れなかった。本試験は約1万人の患者を登録した。

主要評価項目の予備的解析は、sibutramine服用患者で、プラセボ服用患者に比べて心血管事象の発生数が多いことを示唆していた。予備的データは、心血管事象がsibutramine服用患者の11.4%、プラセボ服用患者の10%で報告されたことを示していた。この差は予測よりも大きく、本試験の患者集団ではsibutramineが心血管系のリスク上昇と関連していることを示唆していた。

本試験の予備的結果は、現在のsibutramineの添付文書で推奨されている通り、冠動脈疾患(心疾患)、うっ血性心不全、不整脈、脳卒中の病歴がある患者にはsibutramineの使用を避けることの重要性を強調している。引き続き医療従事者は、各患者の病歴を考慮してsibutramineのベネフィット/リスクを評価すべきである。また、患者は、sibutramineによる治療が自分に適しているかについて、医療従事者と話し合うべきである。

この早期伝達は、現在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はこの予備的データの重大性を十分認識しており、迅速な安全性レビューを行っている*2。FDAはレビューが完了次第、その結果を国民に通知する予定である。

参考情報

*1: 米国以外では[‘Reductil’], [‘Sibutral’], [‘Obestat’]などさまざまな製品名で販売されている。

*2: EMAも、本件についてレビュー中であるとのPress Releaseを2009年12月18日に公表した(下記リンクを参照)。

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/81787609en.pdf>

また、オーストラリアのTGAは、製造業者からSCOUT試験の中間結果の報告を受け、sibutramine[‘Reductil’]の製品情報(PI)を改訂した(下記リンクを参照)。

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/medicines/reductil.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.5 No.22 (2007/11/01), 【豪 TGA】Vol.4 No.13 (2006/06/29),

【英 MHRA】Vol.1 No.27 (2003/10/10)

^D 医薬品の承認の際に、規制機関が製造業者に対し、承認後に得られる情報(試験データ、安全性情報など)の提出を義務付ける取り決め。(訳注)

◎Sibutramine〔シブトラミン, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI), 抗肥満薬〕
国内:申請中(2009/12/24 現在) 海外:発売済

Vol.8 (2010) No.02 (01/21) R05

【 米 FDA 】

● 2009 年 9 月 30 日時点での FDA 有害事象報告システム (AERS) の集計

Adverse Event Reporting System (AERS) statistics as of September 30, 2009

FDA CDER

通知日:2009/12/31

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>

有害事象報告システム (Adverse Event Reporting System, AERS) には、400 万件以上の有害事象報告が含まれており、1969 年から現在までのデータを反映している。本稿では、最近 10 年間に受理された AERS データの概要を集計して紹介する。これらのデータは、個々の報告レベルで提示されている。したがって報告数には、1 つの症例について複数の追跡調査報告が行われた場合や、同一患者の症例を複数報告した場合等による重複報告が含まれている。FDA では四半期ごとにこれらのデータを更新する予定である。

◇年次別の受領報告数と AERS 登録報告数

図 1 は、医薬品、治療用生物製剤に関して受理した総報告件数と、AERS データベースに登録された件数を示す。FDA が医薬品と治療用生物製剤に関して受理した報告のすべてが、AERS データベースに登録されるわけではない。現在、下記の種類の報告が入力されている。

- 直接 FDA に報告されるもの
- 製造業者によって書式 3500A (または CIOMS) で報告されるもので、3 つのカテゴリーがある。
 - ・ 15 日報告 (15-day reports)
 - ・ 重篤な有害事象の定期報告
 - ・ 新規製品 (FDA 承認から 3 年以内の製品) についての非重篤な有害事象の定期報告
- 製造業者から電子媒体によって報告されるもの (上記のカテゴリーを問わない)

製造業者からの 15 日報告には、現在の添付文書に記載がなく、患者の転帰が重篤であった事象が少なくとも 1 件含まれている。製造業者からの定期報告には、15 日報告の基準に該当しないものが含まれる。定期報告としては、新しい医薬品 (FDA 承認後 3 年以内のもの) では年 4 回、それ以前に承認されたものに関しては年 1 回行う。

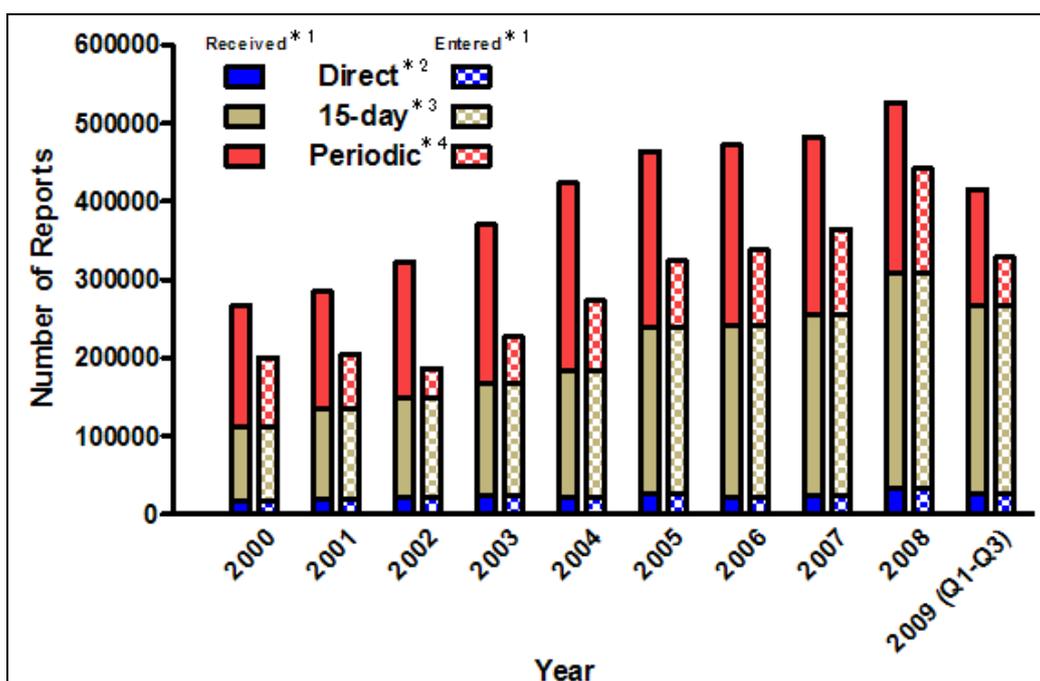


図 1: 種類別報告数(2000~2009 年第 3 四半期)

- *1 Received : 受領した報告数, Entered : AERS に登録した報告数
- *2 製造業者を通さず FDA に直接報告されたもの
- *3 製造業者からの 15 日報告
- *4 製造業者からの定期報告

◇年次別の米国内および米国外からの登録数

図 2 の国内(Domestic)は米国内からの報告, 国外(Foreign)は米国以外からの報告を示す。不明(Unknown)は, 報告元の国名の記載がなかったものである。

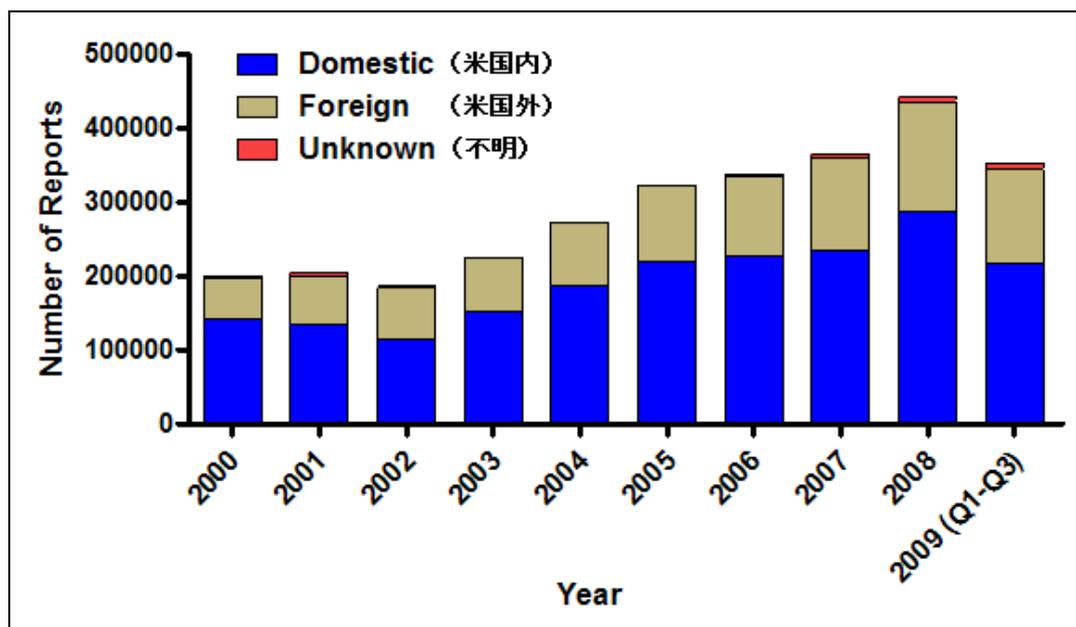


図 2: AERS に登録された米国内および米国外からの登録数

◇年次別の報告者別の登録数^A

図 3 は、FDA への報告者の内訳である。報告者とは FDA に報告した人あるいは、製造業者に報告した人(その製造業者から FDA に報告が送られる)である。医療従事者(HCP, healthcare providers)からの報告では、医師や薬剤師によるものが最も多い。看護師、歯科医、その他の医療従事者による報告もある。消費者(Consumer)とは、報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者のことを指す。図 3 では報告者情報が明らかであったデータのみ集計しており、1つの有害事象報告を複数の報告者が行っている場合もある。

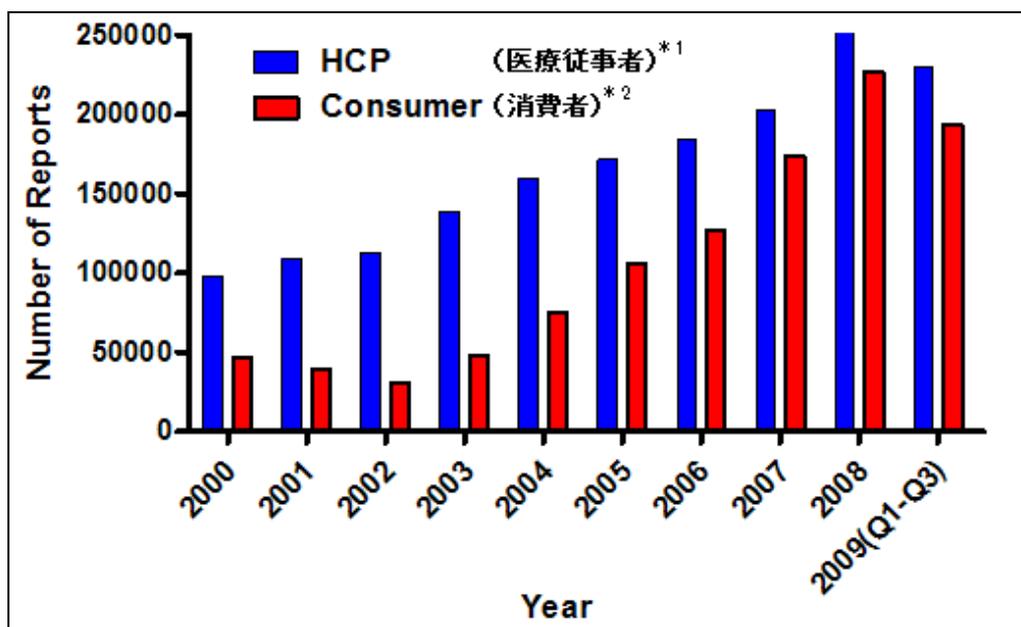


図 3: FDA への報告者の内訳

*1 医師, 薬剤師, 看護師, 歯科医, その他の医療従事者を指す。

*2 報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者を指す。

◇年次別の AERS 登録患者のアウトカム

図 4 は、米国報告規則(U.S. reporting regulations, 21 CFR 310.305, 314.80, 314.98, 600.80)および FDA の書式 3500, 3500A (MedWatch 書式)において規定された、患者の重篤な転帰および死亡の報告数を示す。重篤(Serious)は、報告の中に以下に述べる転帰、すなわち死亡、入院、生命を脅かすもの、重大な障害や機能不全、先天異常、および/または他の重篤な転帰が 1 つ以上記載されていることを示す。報告書にこれらの転帰が記載されていても、被擬薬として記載されている製品が必ずしもその転帰の原因ということではない。

^A 報告者情報が明らかであったデータのみ集計している。

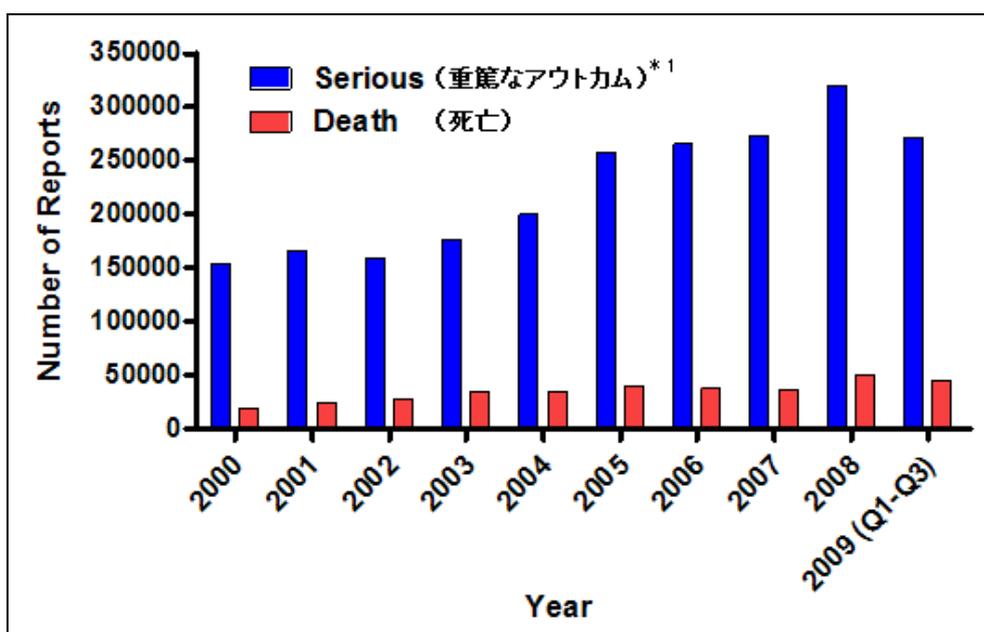


図 4: AERS に登録された重篤なアウトカム(Serious)数および死亡(Death)数

*1 死亡, 入院, 生命を脅かすもの, 重大な障害や機能不全, 先天異常および/または他の重篤なアウトカムが報告中に1つ以上記載されているものを指す。

訳注) FDA の原報には各図に対応した集計表が掲載されているが, ここでは省略した。

【 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