

医薬品安全性情報 Vol.8 No.04 (2010/02/18)

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. 6, 2010
 - Methylphenidate: 新たな患者向け情報.....2

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

- Diclofenac sodium 局所ゲル剤 [‘Voltaren Gel’]: 肝臓への影響について添付文書を改訂.....4
- Sibutramine [‘Meridia’]: 現在進行中の安全性レビューに関する早期伝達 (2009 年 11 月) の続報.....6
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2009 年 12 月).....9

【カナダ Health Canada】

- Deferasirox [‘Exjade’]: 骨髄異形成症候群 (MDS) 患者および高齢患者の腎臓障害や胃腸出血 (まれに死亡例).....11

【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- Sibutramine: EMEA が承認一時停止を勧告 [CHMP (医薬品委員会) のレビューに関する Q&A].....12

II. 新型インフルエンザ A (H1N1) 関連医薬品情報

- パンデミックインフルエンザに関する更新情報 [EU EMEA].....16
- 静注用 oseltamivir [‘Tamiflu IV’]: EMEA が例外的使用に関する初の意見を公表 [EU EMEA].....17

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.04 (02/18) R01

【 英 MHRA 】

• **Methylphenidate: 新たな患者向け情報**

Methylphenidate: new patient information

Drug Safety Update Vol. 3, No. 6, 2010

通知日 : 2010/01/13

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON068298&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON068297>

Methylphenidate は、6 歳以上の小児および青年の注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の治療に用いる中枢神経刺激薬である。

◇患者向け情報

患者と介護者が methylphenidate を安全かつ有効に使用するため、患者向け情報リーフレット (PIL) のデザインおよび内容を改訂し、最新のガイダンスを追加した。

新たな PIL には、methylphenidate を服用する小児および青年向けの項 (切り取りできるようになっている) がある。この項には、小児や青年の注意を引くようなスタイルで最も重要な注意点が記載されている。このリーフレットは成人、小児や青年によるユーザーテストを受けており、安全な使用のための主要なメッセージを簡単に見つけ、容易に理解できるようになっている。小児や青年は彼等向けの項があることを高く評価している。これらのリーフレットの例を次の URL で見ることができる。

[http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Labelspatientinformationleafletsandpackaging/Patientinformationleaflet\(PIL\)ofthemonth/index.htm](http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Labelspatientinformationleafletsandpackaging/Patientinformationleaflet(PIL)ofthemonth/index.htm)

◇医療従事者向けの注意喚起

Methylphenidate のより安全な使用に関する MHRA の最新ガイダンスでは、治療中に患者を注意深く継続的にモニタリングすることと、長期治療の必要性を少なくとも 1 年ごとに再評価することを推奨している。

Methylphenidate をより安全に使用するため医療従事者が注意すべきこと

Methylphenidate の処方者向けの製品情報を最近改訂し、同薬をより安全に使用するためのガイダンスを含めた。

- ・ 小児または青年の行動障害に対する methylphenidate による治療は、専門医の監督下で行うこと。
- ・ 診断はDSM-IV^Aの基準またはICD-10^Bのガイドラインに従って行い、現症状のみではなく全病歴とその評価にもとづいて診断すること。
- ・ 小児や青年には治療前に、全病歴および関連の検査(精神障害や精神症状、心血管状態、身長および体重)などにより厳密なスクリーニングを行うこと。
- ・ Methylphenidate による治療中は、以下の項目について患者を定期的にモニタリングすること。血圧および脈拍。身長、体重、食欲。精神症状(うつ病、自殺念慮、敵意、不安、激越、精神病、躁病など)の発現または悪化。心疾患を示唆する症状(専門医による心臓の検査を推奨)。
- ・ 少なくとも年1回休業し、治療継続が必要かを判断すること。

◇Methylphenidate の細胞遺伝学的影響

2005年に小規模の研究¹⁾で、methylphenidate の治療を受けているAD/HDの小児では染色体に重大な損傷が起こることが示唆された。この研究にはその信頼性を損なうような重大な方法論的限界があった^{2,3)}。Methylphenidate が遺伝的損傷および癌を引き起こす可能性についての懸念から、この問題に関していくつかの *in vitro* や *in vivo*、臨床的、薬剤疫学的な研究が行われた^{4~9)}。

MHRA はこれらの重要で新たな研究を評価し、現時点までのこの問題に関するすべての関連データと共にレビューに含めた。*In vitro* および *in vivo* の研究の大半では、methylphenidate が突然変異のリスク上昇や、悪性腫瘍、染色体損傷(癌形成に至る可能性がある)を引き起こす可能性についての明らかなエビデンスは見られなかった。

重要なことは、最初のEl-Zeinらによる研究¹⁾の後、改良したデザインを用いたいくつかの臨床研究^{4~6,8)}ではいずれも、El-Zeinらの結果が再現されなかったことである。すなわち、AD/HD治療におけるmethylphenidateの使用に関連した染色体損傷は見られていない。

MHRAの医薬品委員会(CHM:Commission on Human Medicines)はレビューについて助言を行った。全体としては、methylphenidate が染色体損傷を引き起こすかを検討したさまざまなデータソースから強力なエビデンスは得られず、現在のエビデンスは、同薬による治療に伴い癌のリスクが上昇すると考える明解な根拠とはならないと結論した。

^A Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (精神疾患の診断・統計マニュアル)。米国精神医学会が作成。右記のリンクを参照。<http://www.psychiatryonline.com/>

^B International Classification of Diseases, 10th Revision (国際疾病分類, 第10版)。WHOが作成。下記のリンクを参照。<http://www.cdc.gov/nchs/about/otheract/icd9/abticd10.htm>

◇結論

6歳以上の小児および青年のAD/HD治療に使用した場合、methylphenidateのベネフィットは依然としてリスクを上回っている。Methylphenidateの長期の安全性については引き続き慎重にレビューを行う。また、進行中の研究からAD/HD治療薬の既知または潜在的なリスクを明らかにするような結果が得られた場合は、入手次第評価を行う予定である。

文献

- 1) El-Zein RA, et al. *Cancer Lett* 2005; 230: 284–91.
- 2) Preston RJ, et al. *Cancer Lett* 2005; 230: 292–94.
- 3) Jacobson-Kram D, et al. *Cancer Lett* 2008; 260: 216–18.
- 4) Witt KL, et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 1375–83.
- 5) Tucker JD, et al. *Mutat Res* 2009; 677: 53–58.
- 6) Walitza S, et al. *Toxicol Lett* 2009; 184: 38–43.
- 7) Morris S, et al. *Mutat Res* 2009; 673: 59–66.
- 8) Ponsa I, et al. *Mutat Res* 2009; 666: 44–49.
- 9) Oestreicher N, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1268–72.

©Methylphenidate [メチルフェニデート, 中枢神経刺激薬, ADHD 治療薬, ナルコレプシー治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.04 (02/18) R02

【米FDA】

- Diclofenac sodium 局所ゲル剤 [‘Voltaren Gel’]: 肝臓への影響について添付文書を改訂 [‘Voltaren Gel’] (diclofenac sodium topical gel) 1% - hepatic effects labeling changes

Safety Information

通知日: 2009/12/04

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm193047.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM193101.pdf>

(抜粋)

Endo 社と Novartis 社, および FDA は医療従事者に対し, diclofenac sodium 含有の全製品につ

いて、添付文書の「5.3 肝臓への影響」の項を改訂し、使用中の肝機能検査値上昇の可能性について新たに警告および使用上の注意を追加したことを通知した。

◆改訂後の添付文書(改訂部分)

5.3 肝臓への影響

Diclofenac sodium 治療中に、肝機能検査値(1種類以上)が上昇することがある。治療継続によりこれらの検査値がさらに上昇する場合、上昇した値が変わらない場合、あるいは一過性である場合がある。Diclofenac による治療を受けた患者の約 15%に、境界域までのトランスアミナーゼ値上昇[ULN(基準値上限)の3倍を超えない上昇]またはそれ以上の上昇が見られている。肝障害のモニタリングには、肝機能マーカーのうち ALT (SGPT)を用いることを推奨する。

臨床試験では、diclofenac の投与を受けた患者約 5,700 人のうちおよそ 2%に、治療中いずれかの時期に AST (SGOT) 値の注意すべき上昇 (ULN の 3 倍を超える上昇) が見られた (ALT 値はすべての研究では測定されなかった)。患者 3,700 人の治療を 2~6 カ月行った大規模な非盲検比較試験で、8 週目に全患者、24 週目に再度 1,200 人に対し追跡調査が行われた。ALT 値およびまたは AST 値の注意すべき上昇が 3,700 人のうち約 4%に見られ、このうち約 1%は顕著な上昇 (ULN の 8 倍を超える上昇) であった。この非盲検試験では、他の NSAID の場合と比較して diclofenac による治療を受けている患者では ALT 値や AST 値の境界域までの上昇 (ULN の 3 倍を超えない)、中程度の上昇 (ULN の 3~8 倍)、顕著な上昇 (ULN の 8 倍を超える) が高率で見られた。骨関節炎患者では関節リウマチ患者よりも、トランスアミナーゼ値の上昇が頻繁に見られた。

トランスアミナーゼ値の注意すべき上昇をきたして症状が発現した患者のほぼ全例で、症状発現前に上昇が見られていた。全試験中でトランスアミナーゼ値の顕著な上昇を示した患者 51 人中 42 人が、diclofenac による治療開始から 2 カ月以内に検査値異常が認められた。

市販後の使用で、diclofenac による治療開始から 1 カ月以内や 2 カ月以内に薬剤性肝毒性が生じた症例が報告されているが、治療中いずれの時期にも肝毒性が現れる可能性がある。市販後調査では、肝壊死、黄疸、黄疸を伴うまたは伴わない劇症肝炎、肝不全など重度の肝有害反応症例が報告されている。これらの報告には、死亡または肝移植に至った例もある。

Diclofenac による治療を長期受けている患者では、明確な前徴がないままに重度の肝毒性が発現することがあるため、医師はこれらの患者のトランスアミナーゼ値を定期的に測定すべきである。初回およびそれ以降の最適なトランスアミナーゼ測定時期は知られていない。臨床試験データおよび市販後報告にもとづくと、diclofenac による治療開始後 4~8 週以内にトランスアミナーゼ値のモニタリングを行うべきである。しかし、重度の肝有害反応は、diclofenac による治療中いずれの時期にも起こりうる。

肝機能検査値の異常が持続するかさらに上昇した場合、肝疾患に相当する臨床徴候・症状が発現した場合、全身症状(好酸球増加症、発疹、腹痛、下痢、暗色尿など)が現れた場合は、diclofenac sodiumの使用をただちに中止すべきである。次のトランスアミナーゼ値測定までの間に肝障害が重症化する可能性を最小限に抑えるため、医師は患者に肝毒性の徴候・症状(悪心、疲労、嗜眠、下痢、そう痒症、黄疸、右上腹部圧痛、インフルエンザ様症状など)や、これらの徴候・症状が現れた場合にとるべき適切な行動について知らせるべきである。

Diclofenac sodiumによる治療に伴う肝臓関連の有害事象のリスクを最小限に抑えるため、同薬の使用は最低有効量で可能な限り最短期間とすべきである。肝毒性が知られている薬剤(抗生物質、抗てんかん薬など)との併用で diclofenac を処方する際には注意すべきである。

◎Diclofenac〔ジクロフェナク, NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.8 (2010) No.04 (02/18) R03

【 米 FDA 】

- **Sibutramine**〔‘Meridia’〕:現在進行中の安全性レビューに関する早期伝達(2009年11月)の続報

Follow-up to the November 2009 early communication about an ongoing safety review of sibutramine〔‘Meridia’〕

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日:2010/01/21

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm198206.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198221.htm>

FDAは、心血管疾患の既往があり、sibutramine〔減量薬〔‘Meridia’〕として販売〕を服用中の患者において、心臓発作と脳卒中のリスク上昇を示す新たなデータをレビューした。Sibutramineの添付文書には、心血管疾患がある患者へのsibutramineの使用に対する警告が既に記載されている。しかし、今回のレビュー結果の重大性にもとづき、FDAはsibutramineの添付文書に下記の新たな禁忌を追加するよう要求し、製造業者^Aもこれに同意した。

^A Abbott Laboratories 社

禁忌：下記の心血管疾患の既往がある患者には **sibutramine** を使用しないこと。

- ・冠動脈疾患(心臓発作, 狭心症など)の既往
- ・脳卒中, 一過性脳虚血発作(TIA)の既往
- ・不整脈の既往
- ・うっ血性心不全の既往
- ・末梢動脈疾患の既往
- ・コントロールされていない高血圧(145/90 mmHg を超える場合など)

現在 **sibutramine** を服用中の患者は, 同薬の服用継続が適切であるかを判断するため, 担当の医療従事者と話し合うこと。また, 自らの治療について質問がある場合は, 担当の医療従事者と話し合うこと。

医療従事者は, **sibutramine** を服用中の患者の血圧と心拍数を定期的にモニタリングし, 持続的な血圧上昇や心拍数増加が見られた場合は, **sibutramine** による治療を中止すること。また, 治療開始後 3~6 カ月でベースライン体重の 5% 以上の減少が見られない患者については, **sibutramine** による治療継続が有効とは考えにくく, 患者を不要なリスクに曝すことになるため, **sibutramine** による治療を中止すること。

SCOUT^B 試験は, **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, 心血管事象を減少させ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, 心血管疾患の既往, または 2 型糖尿病の既往に加えて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。

2009 年 11 月の FDA の早期伝達*¹ では, SCOUT 試験の予備的結果が, **sibutramine** 群の 11.4%, プラセボ群の 10% で心血管事象が発生したことを示していると伝えた。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。

FDA がレビューした SCOUT 試験の新たなデータは, 心血管疾患の既往がある患者で, **sibutramine** による心血管事象のリスク上昇が見られたことを示している。

^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)

表:SCOUT 試験における事前に定義したサブグループ別の心血管事象*

試験群 †	プラセボ	Sibutramine	ハザード比	p 値
	心血管事象数 ／総患者数	心血管事象数 ／総患者数	[95%信頼区間]	
	(%)	(%)		
DMのみの サブグループ	77／1,178 (6.5%)	79／1,207 (6.5%)	1.01 [0.737～1.383]	0.951
CVのみの サブグループ	66／793 (8.3%)	77／759 (10.1%)	1.274 [0.915～1.774]	0.151
CV+DMの サブグループ	346／2,901 (11.9%)	403／2,906 (13.9%)	1.182 [1.024～1.354]	0.023 ††

* 心臓発作, 脳卒中, 心停止(その後に蘇生), 心血管死のいずれかと定義した

† SCOUT 試験の患者については, 以下の3つのサブグループを比較した

- 1) 2型糖尿病の既往はあるが, 心血管疾患の既往はないサブグループ(DMのみのサブグループ)
- 2) 心血管疾患の既往はあるが, 2型糖尿病の既往はないサブグループ(CVのみのサブグループ)
- 3) 心血管疾患と2型糖尿病の既往があるサブグループ(CV+DMのサブグループ)

†† 統計的に有意

FDA は, SCOUT 試験のすべての報告(2010年3月に製造業者からFDAに提出される予定), および sibutramine のベネフィット/リスクに関連するその他の情報のレビューが終了次第, 公開諮問委員会を開催する予定である。この委員会では, sibutramine のベネフィット/リスク・プロファイルについて議論し, 同薬の安全な使用を確実なものにするために新たな規制措置をとるべきかを決定する予定である*2。

参考情報

*1: 下記のリンク, および医薬品安全性情報【米FDA】Vol.8 No.02(2010/01/21)を参照。

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

*2: 2010年1月21日にEU EMEAと英国MHRAは, sibutramine含有医薬品の製造販売承認一時停止を勧告した(本報のEU EMEAの記事を参照)。なお, 英国の sibutramine [‘Reductil’]の添付文書には, 今回FDAが追加を決定した心血管疾患の既往がある患者への禁忌が以前から記載されている(下記のリンクを参照)。

<http://emc.medicines.org.uk/medicine/14056/SPC/Reductil+10mg+%26+15mg/#CONTRAINDICATIONS>

また, ニュージーランドのMEDSAFEは, sibutramine[‘Reductil’]のベネフィット/リスク・バランスをレビュー中であるとのMedia Releaseを, 2010年1月22日に公表した(下記のリンクを参照)。<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2010/Sibutramine.asp>

◎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(EUと英国は承認一時停止)

Vol.8 (2010) No.04 (02/18) R04

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2009年12月)

2009 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—December

FDA MedWatch

通知日:2010/01/11

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194965.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,
 PCI: Patient Counseling Information

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Arixtra (fondaparinux sodium) injection	○					
Fragmin (dalteparin sodium) injection	○					
Innohep (tinzaparin sodium) injection	○					
Lovenox (enoxaparin sodium) injection	○					
Actonel (risedronate sodium) tablets		○	○	○		
Amlodipine besylate/ Benazepril hydrochloride capsule		○		○		
Didronel (etidronate disodium) tablets		○	○	○		
Innopran L (propranolol hydrochloride) extended release capsules		○		○		
Ortho Evra (norelgestromin and ethinyl estradiol) transdermal system		○		○	○	PPI

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Spiriva HandiHaler (tiotropium bromide) inhalation powder		○	○	○		
Arranon (nelarabine) injection			○	○	○	
Bicillin L-A (penicillin G benzathine) and Bicillin CR (penicillin G benzathine and penicillin G procaine) injectable suspensions			○	○		
Daytrana (methylphenidate) transdermal system			○		○	MG
Janumet (sitagliptin/metformin HCl) tablets *pancreatitis (膵炎)			○	○	○	PCI
Januvia (sitagliptin) tablets *pancreatitis (膵炎)			○	○	○	PCI
Lexiscan (regadenoson) injection			○	○	○	
Seroquel (quetiapine fumarate) tablets			○	○		
Seroquel XR (quetiapine fumarate) Extended-Release tablets			○	○		
Topamax (topiramate) tablets and sprinkle capsules			○	○		
Velcade (bortezomib) for injection			○	○		
Verelan PM (verapamil hydrochloride) Extended-Release capsules			○	○	○	
Famvir (famciclovir) tablets				○		
Flomax (tamsulosin hydrochloride) capsules				○		
Qualaquin (quinine sulfate) capsules				○		
Zyvox (linezolid) tablets, IV injection, and oral suspension				○	○	
Invanz (ertapenem) injection					○	
Zestril (lisinopril) tablets					○	
Ziac (bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide) tablets					○	

*医薬品安全性情報 Vol.7 No.23 (2009/11/12)【米 FDA】を参照。

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8 (2010) No.04 (02/18) R05

【 カナダ Health Canada 】

- Deferasirox[‘Exjade’]:骨髄異形成症候群(MDS)患者および高齢患者の腎臓障害や胃腸出血(まれに死亡例)

Use of [‘EXJADE’] (deferasirox) in patients diagnosed with myelodysplastic syndrome (MDS) and in elderly patients regarding renal events and gastrointestinal hemorrhage (fatal in rare cases)

For Health Professionals

通知日:2009/11/30

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/exjade_3_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/exjade_3_hpc-cps-eng.php

(Web 掲載日:2009/12/03)

◇Novartis 社からの医療従事者向けドクターレター(抜粋)

Deferoxamine^{*1}[‘Exjade’]は、6歳以上の輸血依存性の貧血患者における慢性鉄過剰の管理に適応がある。また、deferoxamine で十分に治療できない2~5歳の輸血依存性の貧血患者における慢性鉄過剰の管理にも適応がある。

[‘Exjade’]による治療は、輸血に起因する慢性鉄過剰の治療経験を有する医師が開始し、維持管理すること。

- [‘Exjade’]による治療を受けた患者における有害事象のレビューで、骨髄異形成症候群(MDS)患者および高齢患者では、MDS以外の慢性貧血(β サラセミア、鎌状赤血球症など)の若年患者と比較して、腎不全、胃腸出血(致死的な可能性がある)、死亡のリスクが高いことが示唆されている。報告された有害事象の多くは高齢患者やMDS患者によく見られる事象であることから、これらの事象と薬剤との関連について何らかの結論を下すことは難しい。
- Novartis社は、カナダ製品モノグラフの改訂を提案した。改訂内容は、高リスクMDS患者および進行癌の患者ではこれらの疾患の進行が速いと予想され、キレート療法でベネフィットが得られる可能性が低いことから、これらの患者への[‘Exjade’]の投与を禁忌とすることなどである。
- 既存の腎機能障害などが腎不全のリスク因子に含まれるため、治療開始前にクレアチニン・クリアランス(および/または血清クレアチニン)を2回測定するよう推奨する。治療開始後や治療変更後の1カ月間はクレアチニン・クリアランス(および/または血清クレアチニン)を週1回、その後は月1回モニターするよう推奨する。Novartis社は、現行の投与禁忌(クレアチニン・クリアランス<60 mL/min)に加え、血清クレアチニンが年齢別の基準値上限(ULN)の2倍を超える場合は投与禁忌とするよう提案した。
- [‘Exjade’]の有害反応として胃腸出血が知られている。進行した血液悪性疾患や血小板数減少が認められる高齢患者で特に、胃腸出血による致死例がまれに報告されている。

MDS 患者集団での死亡例のレビューで、死亡例の約 2/3 が治療期間 6 カ月未満であったことが明らかになり、このことは、疾患が進行して予後不良と考えられる患者が[‘Exjade’]による治療を受けていたことを示している。これらの患者では、[‘Exjade’]による治療でベネフィットが得られる可能性は低い。

臨床試験で、高齢患者では若年患者よりも高頻度で有害反応が認められたことから、高齢患者の有害反応発現を注意深くモニターすべきである。有害反応発現が見られた場合、用量調節が必要となることがある。

参考情報

*1: Deferoxamine (デフェロキサミン): 鉄キレート剤で、遺伝性または長期反復輸血によるヘモクロマトーシス(諸臓器に鉄が沈着し、多彩な症状を呈する疾患)の治療薬。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.22 (2009/10/29), 【英 MHRA】Vol.6 No.18 (2008/09/04)

©Deferasirox [デフェラシロクス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰症治療薬] 国内: 発売済
海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.04 (02/18) R06

【 EU EMEA 】

• **Sibutramine**: EMEA が承認一時停止を勧告 [CHMP (医薬品委員会) のレビューに関する Q&A]

Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine

Questions and Answers

通知日: 2010/01/21

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/Sibutramine_Q&A_80817909en.pdf

EMEA (欧州医薬品庁) は、sibutramine の安全性と有効性に関するレビュー*¹ を終了した。EMEA の CHMP (医薬品委員会) は、sibutramine のベネフィットがリスクを上回っていないため、欧州全域における sibutramine 含有医薬品のすべての製造販売承認を一時停止すべきであると結論した*²。

◇Sibutramine とは何か

Sibutramineは「セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)」であり、脳内で神経伝達物質の 5-hydroxytryptamine(セロトニンとも呼ばれる)とノルアドレナリン^Aの神経細胞への再取り込みを阻害する作用がある。神経伝達物質は、神経細胞間の情報伝達を可能にする化学物質である。Sibutramineは、上記の再取り込み阻害作用により、脳内の神経伝達物質の量を増加させる。

Sibutramine 含有医薬品は肥満の管理に使用される。脳内の神経伝達物質の量が増加すると、患者が食後に満腹を感じやすくなり、摂食量の減少に寄与する。Sibutramine 含有医薬品は、BMI(体格指数)が 30 kg/m²以上の肥満(著しい過体重)の患者、および過体重(BMI が 27 kg/m²以上)でその他の肥満関連のリスク因子(2 型糖尿病、脂質異常症など)がある患者に対し、食事療法・運動療法と併用される。

Sibutramine含有医薬品は、欧州連合(EU)では 1999 年から製造販売承認を受けている。これらは、10 mgまたは 15 mgのsibutramineを含有するカプセル剤として、[‘Reductil’]等の製品名^B(ジェネリック薬を含む)で販売されている。

◇なぜ sibutramine のレビューを行ったか

Sibutramine については、安全性の懸念[特に心血管系の副作用(血圧上昇と心拍数増加)^{*3}]から、EMA は 1999 年と 2002 年にレビューを行った。CHMP は当時、肥満と過体重の患者の管理における sibutramine のベネフィットはリスクを上回っていると結論した。しかし、CHMP は [‘Reductil’]の製造業者である Abbott Laboratories 社に対し、心血管系のリスク因子がある患者について、特に sibutramine の安全性を調査する臨床試験を開始するよう指示した。また、CHMP は同社に対し、6 カ月ごとに試験の最新情報を報告するよう指示した。

これを受けて 2002 年にAbbott社は、心血管疾患のリスクが高い肥満と過体重の大規模患者集団において、sibutramineによる体重減少が心血管疾患に与える影響を調査するため、SCOUT^C試験を開始した。本試験ではsibutramineとプラセボを比較し、患者の体重減少の量、および心血管事象(心臓発作、脳卒中、心停止など)の発生数を調査した。約 9,800 人の患者を 6 年間追跡した。

SCOUT試験の全データの解析はまだ終了していないが、2009 年 10 月に本試験のデータ安全性モニタリング委員会(DSMB^D)はEMAに対し、sibutramineがプラセボよりも心血管事象との関連性が高いことを予備的データが示唆していると通知した^{*4}。

これらのデータにもとづき、2009 年 11 月にドイツの医薬品規制機関(BfArM)は、Directive 2001/83/ECの 107 条によるレビュー^Eを提議した。BfArMはCHMPに対し、この新たなデータが sibutramineのベネフィット/リスク・バランスに与える影響を評価し、EU全域におけるsibutramine含有

^A ノルエピネフリンとも呼ばれる。

^B [‘Meridia’], [‘Obesan’], [‘Sibutral’], [‘Reduxade’], [‘Zelium’]など。

^C Sibutramine Cardiovascular Outcome

^D Data Safety Monitoring Board (臨床試験のアウトカムを定期的にレビューする専門家による独立委員会)

^E EU 加盟国レベルで承認されている医薬品について、加盟国が承認の取り消し、一時停止、変更を行う場合、EU レベルでの同様の措置の必要性について CHMP に意見を取りまとめるよう依頼する。

医薬品の製造販売承認の方針(維持, 変更, 一時停止, 取り消し)について意見を取りまとめるよう要請した。

◇CHMP はどのデータをレビューしたか

CHMP は, SCOUT 試験に関する一連の質問に対する Abbott 社の回答をレビューした。また, 体重減少に対する sibutramine の有効性に関するその他の研究もレビューした。

さらに, 代謝性疾患治療の専門家グループにも意見を求めた。

◇CHMP の結論は何か

CHMP は, SCOUT 試験において, 既知の心血管疾患があり sibutramine を服用中の患者で, 重篤な心血管事象(心臓発作, 脳卒中など)のリスク上昇が示されたと指摘した。

Sibutramine は心血管疾患がある患者には禁忌であるため, SCOUT 試験の患者の大半には通常は処方されないと考えられる。しかしながら, 肥満と過体重の患者には心血管疾患のリスクがあると考えられるため, これらの患者でもリスクが上昇する可能性があるとして CHMP は考えている。

CHMP は, 肥満の管理に sibutramine を使用したすべての研究の調査を行った。その結果, CHMP は, sibutramine による治療で達成された体重減少がプラセボの場合と比べるとさほど多くなく, 平均でプラセボよりも 2~4 kg 多い減量であったと指摘した。また, sibutramine による治療を中止した場合, この減量効果を維持できるかは明確でないと述べた。

現在入手しているデータの評価と CHMP 内での科学的議論にもとづき, CHMP は, sibutramine 含有医薬品のベネフィットがリスクを上回っていないため, EU 全域における sibutramine 含有医薬品の製造販売承認を一時停止すべきであると助言した。この一時停止措置は, sibutramine のベネフィットがリスクを明らかに上回る患者集団を十分に特定できるデータを, Abbott 社が提示するまで継続する予定である。

◇処方者と患者に対する助言は何か

- ・ 医師は, 肥満や過体重の患者に対する sibutramine 含有医薬品の処方を中止すること。また, 現在 sibutramine 含有医薬品による治療を実施中の患者について, 治療法を再検討すること。
- ・ 薬剤師は今後, sibutramine 含有医薬品を調剤しないこと。
- ・ 減量補助のため sibutramine 含有医薬品を服用中の患者は, 次の都合のよい機会に医師の診察を予約し, 減量の代替療法について話し合うこと。患者が医師との面会の前に治療中止を望む場合は, いつでも中止してよい。
- ・ 患者が何らかの疑問がある場合は, 担当の医師や薬剤師に尋ねること。

この意見に対する欧州委員会(EC)の採決は, まもなく公表される予定である。

参考情報

*1: EMEAがレビュー中であることに関するPress Releaseは下記リンクを参照。

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

[医薬品安全性情報【米FDA】Vol.8 No.02 (2010/01/21)の参考情報を参照。]

*2: 本件に関するPress Releaseは下記リンクを参照。

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/sibutramine/3940810en.pdf>

また、EMEAの勧告を受けて、英国MHRAもsibutramine[‘Reductil’]の製造販売承認を一時停止した(下記リンクを参照)。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON068475>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON070956>

なお、米国FDAの対応については、本報のFDAの記事を参照。

*3: 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.1 No.27 (2003/10/10), 【カナダ Health Canada】Vol.5 No.22 (2007/11/01)を参照。

*4: 英国MHRAからの医療従事者向けドクターレターでは、プラセボ群と比較してsibutramine群で心血管事象のリスクが 16%上昇したことが示された[ハザード比 1.161, 95%CI[1.029～1.311], $p=0.016$]と記載されている(下記リンクを参照)。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON068476&RevisionSelectionMethod=Latest

©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(EUと英国は承認一時停止)

II. 新型インフルエンザ A (H1N1) 関連医薬品情報

Vol.8 (2010) No.04 (02/18) R07

【 EU EMEA 】

● パンデミックインフルエンザに関する更新情報

European Medicines Agency updates on pandemic influenza

Press Release

通知日: 2010/01/22

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/3758910en.pdf>

EMEA (欧州医薬品庁) のCHMP (医薬品委員会) は、4つ目のパンデミックワクチンとして、[‘Arepanrix’]^A (GlaxoSmithKline Biologicals社) の条件付き製造販売承認 (conditional marketing authorisation) *¹ を認可するよう助言した。この助言は、パンデミック発生中に新規開発されたワクチンの評価を迅速に進める緊急手続きにより行った。2009年7月17日の最初に得られたデータの提出時にrolling review (逐次審査) を開始し、[‘Arepanrix’] の情報を迅速に評価した。まだ評価していない小児、青年、成人の臨床試験は現在進行中であり、2010年3月以降に結果が得られる予定である。

また、CHMPは、中央審査方式により承認したパンデミックインフルエンザワクチンの[‘Celvapan’], [‘Focetria’], [‘Pandemrix’], および抗ウイルス薬のoseltamivir [‘Tamiflu’] に関し、新たなデータをレビューした。

CHMPは、小児と成人の臨床試験で得られた[‘Celvapan’]^B 接種後の免疫原性の結果をレビューした。CHMPは、免疫原性の結果が、現在の2回接種から1回接種へのスケジュール変更を支持していないことで合意した。新たなデータをレビューした際、CHMPは、[‘Celvapan’] 接種後の免疫応答測定に用いた血清学的検査でバラツキが見られたことを検討した。CHMPは、本件についてワクチンの専門家との議論を継続する予定であり、製造販売承認取得者に対しさらに解析を行うよう要求している。これらのデータの解析が終了次第、CHMPは本件について結論を出す予定である。

CHMPは、[‘Pandemrix’] の製品情報 (PI)^C を改訂し、3～9歳の小児における免疫原性と安全性に関する新たなデータを追加するよう助言した。これらのデータでは、3～9歳の小児に半分の用量を1回接種後に、予測された反応原性 (reactogenicity) と免疫原性が確認されている。なお、[‘Focetria’] については変更の助言はなく、引き続き評価中である。

CHMPは、免疫機能が低下した患者における[‘Tamiflu’] の安全性データに関し、製品情報 (PI)^D を改訂するよう助言した。また、CHMPは、パンデミックインフルエンザや季節性インフルエン

^A [‘Arepanrix’] は筋注用の不活化ワクチン (調製時にアジュバントと混和)。詳細情報は下記のサイトを参照。
<http://www.ema.europa.eu/influenza/vaccines/arepanrix/arepanrix.html>

なお、日本でも2010年1月20日に特例承認を受けた。

^B 製品情報 (PI) は次のサイトを参照。http://www.ema.europa.eu/influenza/vaccines/celvapan/celvapan_pi.html

^C 次のサイトを参照。http://www.ema.europa.eu/influenza/vaccines/pandemrix/pandemrix_pi.html

^D 次のサイトを参照。http://www.ema.europa.eu/influenza/antivirals/tamiflu/tamiflu_pi.html

ザにより生命を脅かす症状がある危篤患者の治療のため、静注用[‘Tamiflu IV’]の例外的使用 (compassionate use)に関する意見を採択した*2。本件は、EMEAが公表した例外的使用に関する初の意見である。

参考情報

- *1: 新薬の審査は通常、すべての申請データがそろった後で開始する。ただし、非常事態に対処する新薬(パンデミックワクチン等)については、個々の申請データが提出されるごとに rolling review (逐次審査)を行い、迅速に製造販売を承認する特例措置がある。EMEA ではこれを conditional marketing authorisation と呼んでいる。条件付き製造販売承認の取得後に、すべての申請データの審査が終了すると、通常の製造販売承認に置き換えられる。
- *2: 本件については同報の EU EMEA の記事を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.7 No.25 (2009/12/10), Vol.7 No.24 (2009/11/26), Vol.7 No.22 (2009/10/29)ほか

Vol.8 (2010) No.04 (02/18) R08

【 EU EMEA 】

- 静注用oseltamivir[‘Tamiflu IV’]:EMEAが例外的使用に関する初の意見を公表

Oseltamivir[‘Tamiflu IV’]: European Medicines Agency gives first opinion on compassionate use

Press Release

通知日:2010/01/21

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/compassionate_use/4243810en.pdf

(抜粋)

EMEA (欧州医薬品庁)のCHMP (医薬品委員会)は、医薬品の例外的使用 (compassionate use)*1に関する初の意見を公表した。例外的使用プログラムは、生命に危険がある患者、疾患が長期化している患者、疾患による障害が重篤な患者で、他の治療選択肢がない場合に、開発中でまだ承認されていない治療薬を使用可能とすることを目的としている。

今回の例外的使用に関するCHMPの初の意見は、フィンランドの要求にもとづいている。この意見は、静注用oseltamivir[‘Tamiflu IV’]の例外的使用に関するものである。パンデミックインフルエンザ(疑い例または確定例)や季節性インフルエンザにより生命を脅かす症状がある危篤患者で、

承認された抗ウイルス薬を経口または吸入投与できない場合の治療に, [‘Tamiflu IV’]を例外的に使用可能とする*2。

欧州連合(EU)でoseltamivirは, 経口薬の[‘Tamiflu’]が既に承認されている。承認薬は通常, 例外的使用プログラムから除外される。これに対し, 未承認の[‘Tamiflu IV’]は, 新たな患者集団を治療対象とした新規開発の静注薬である。現在得られている薬学的データ, 前臨床データ, 臨床データは非常に少ない。EMAは, 関連情報が得られ次第すべてを評価し, この例外的使用に関する意見を必要に応じて更新する予定である。

参考情報

*1: EMAにおける医薬品の例外的使用に関する詳細情報は, 下記のウェブサイトを参照。

http://www.ema.europa.eu/htms/human/compassionate_use/compassionate_use.htm

*2: [‘Tamiflu IV’]の例外的使用に関する詳細情報は, 下記のリンクを参照。

http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/compassionate_use/4556610en.pdf

以上

連絡先

安全情報部第一室 :天沼 喜美子