

# 医薬品安全性情報 Vol.8 No.09 (2010/04/28)

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)】

- ビスホスホネート系薬剤: 非定型的な大腿骨転子下骨折に関する進行中の安全性レビュー .....2
- Clopidogrel[‘Plavix’]: 代謝活性化能の低い患者における有効性の低下 .....4
- Simvastatin[‘Zocor’]: 高用量で筋障害のリスク上昇 .....7
- Entacapone/carbidopa/levodopa[‘Stalevo’]: 前立腺癌発現の可能性 .....10
- 2009年4～6月期, 7～9月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について .....13

#### 【カナダ Health Canada】

- Moxifloxacin[‘Avelox’]: 重度肝障害のまれなリスク .....16

#### 【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- Bufexamac: EMEA が製造販売承認取り消しを勧告 — 接触アレルギー発現の高いリスク .....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

### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

### Vol.8 (2010) No.09 (04/28) R01

### 【 米 FDA 】

- ビスホスホネート系薬剤:非定型的な大腿骨転子下骨折に関する進行中の安全性レビュー

#### **FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures**

#### **Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日:2010/03/11

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204127.htm>

患者や医療従事者は、経口ビスホスホネート系薬剤と非定型的な大腿骨転子下骨折(股関節直下の骨折)の関連性について疑問があるかもしれない。経口ビスホスホネート系薬剤は一般に、閉経後女性の骨粗鬆症の予防や治療のために処方される。ビスホスホネート系薬剤でよく知られている製品は、[‘Fosamax’], [‘Actonel’], [‘Boniva’], [‘Reclast’]などである。

最近の報道で、これらの薬剤を使用している骨粗鬆症患者でこの種の骨折リスク上昇に関する問題が提起された。現時点では、FDAがレビューしたデータからビスホスホネート系薬剤の使用と非定型的な大腿骨転子下骨折のリスクとの明確な関連性は示されていない。FDAは、最近招集された米国骨代謝学会大腿骨転子下骨折調査委員会<sup>A</sup>のメンバーなど外部専門家と密接に協力し、この問題をより理解するため新たな情報を収集している。

ビスホスホネート系薬剤を使用している骨粗鬆症の女性での非定型的な大腿骨転子下骨折に関する既公表の症例報告にもとづき、FDAは2008年6月、すべてのビスホスホネート系薬剤製造企業にこの安全性シグナルに関する情報提供を要求した。入手可能なすべての症例報告および臨床試験のデータの提出が要求された。FDAによるこれらのデータのレビューでは、ビスホスホネート系薬剤を使用している女性で非定型的な大腿骨骨折のリスク上昇は示されなかった。

FDAはさらに、2008年12月に公表された*Journal of Bone and Mineral Research*のAbrahamsenらの論文<sup>1)</sup>をレビューした。この論文は、骨粗鬆症患者についての2つの大規模な観察研究からのデータを解析したものである。著者らは、非定型的な大腿骨転子下骨折は、定型的な骨粗鬆症性の股関節骨折と比較して、患者年齢、性別、損傷の機序など多くの類似点があったと結論して

<sup>A</sup> American Society for Bone and Mineral Research Subtrochanteric Femoral Task Force

いる。また、定型的な骨粗鬆症性の股関節骨折と非定型的な大腿骨転子下骨折の比は、ビスホスホネート系薬剤使用者と非使用者とではほぼ同じであった\*<sup>1</sup>。

#### ◇患者向けの詳細情報

経口ビスホスホネート系薬剤を現在使用している患者は、下記事項に留意すべきである。

- ・担当の医療従事者の指示がない限り、同薬の使用を中止しないこと。
- ・新たに股関節または大腿部の疼痛が生じた場合や、使用薬に懸念がある場合は、担当の医療従事者に相談すること。
- ・ビスホスホネート系薬剤の使用に伴ういかなる副作用も、FDAのMedWatchプログラム<sup>B</sup>に報告すること。

#### ◇医療従事者向けの詳細情報

FDA は医療従事者に、下記事項に留意するよう推奨する。

- ・経口ビスホスホネート系薬剤の使用患者には非定型的な大腿骨転子下骨折のリスクがあることを認識すること。
- ・経口ビスホスホネート系薬剤を処方する際には、引き続き添付文書の推奨に従うこと。
- ・経口ビスホスホネート系薬剤の使用に伴う既知のベネフィットとリスクについて、患者と話し合うこと。
- ・ビスホスホネート系薬剤の使用に伴ういかなる有害事象も、FDA の MedWatch プログラムに報告すること。

#### 文 献

- 1) Abrahamsen B., Eiken P., Eastell R. Subtrochanteric and Diaphyseal Femur Fractures in Patients Treated With Alendronate: A Register-Based National Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2009 Jun;24(6):1095-102.

#### 関連情報

・FDA のビスホスホネート系薬剤関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm101551.htm>

---

#### 参考情報

\*1: Abrahamsen らの論文によると、定型的な股関節骨折と非定型的な大腿骨転子下骨折の発生率は、ビスホスホネート系薬剤使用者で 1,000 人・年あたりそれぞれ 18.23 および 2.80, 非使用

---

<sup>B</sup> MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

者でそれぞれ 11.86 および 1.68 であった。また、ビスホスホネート系薬剤使用者での非使用者に対する定型的な股関節骨折の調整ハザード比 (HR) は、1.45 95%CI[1.21~1.74], 非定型的な大腿骨転子下骨折の HR は 1.46 [0.91~2.35]と報告されている。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.09 (2009/04/30)

- ◎ 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
- ◎ 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) (2010/04/23 現在) 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
- ◎ 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.8 (2010) No.09 (04/28) R02

【米 FDA】

- Clopidogrel [‘Plavix’]: 代謝活性化能の低い患者における有効性の低下

**FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of clopidogrel [‘Plavix’] in patients who are poor metabolizers of the drug**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日: 2010/03/12

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm204256.htm>

FDA は、抗血液凝固薬 clopidogrel [‘Plavix’] の添付文書に枠組み警告を追加した。この枠組み警告は、効率的に [‘Plavix’] を代謝活性化せず、結果として当該薬のベネフィットを十分に得られない患者 (poor metabolizers) に関するものである。

**枠組み警告**には以下の情報が含まれる。

- Poor metabolizers における [‘Plavix’] の有効性の低下についての警告。Poor metabolizers は体内で [‘Plavix’] をその活性型に効率的に変換しない。

- ・薬物代謝酵素 CYP2C19 の遺伝子検査が可能であることについて医療従事者へ情報提供。
- ・Poor metabolizers に対して他の抗血小板薬の使用や[‘Plavix’]の代替用量を検討するよう医療従事者に推奨。

Clopidogrel[‘Plavix’]は心疾患患者における心臓発作、不安定狭心症、脳卒中、および心血管死のリスクの低減に用いられる。[‘Plavix’]は血小板の活性を低下させ、血小板凝集を起こりにくくさせることにより作用を発現する。

[‘Plavix’]が作用を発現するためには、肝臓内の酵素(特に CYP2C19)により活性型に変換(代謝)されなければならない。Poor metabolizers では、CYP2C19 活性が低いために[‘Plavix’]の活性型への効率的な変換が起こらない。これらの患者では[‘Plavix’]の抗血小板作用は弱く、したがって心臓発作、脳卒中、および心血管死の予防効果は低い。米国民の 2~14%が poor metabolizers であると推定される。人種背景によりこの割合は異なる。

医療従事者は、患者の一部は poor metabolizers で[‘Plavix’]を効率的に代謝せず、その場合は[‘Plavix’]の有効性が低下することがあることを認識すべきである。また、これらの患者に対しては、他の抗血小板薬の使用や[‘Plavix’]の代替用量を検討すべきである。

患者はかかりつけの医療従事者に勧められない限り、[‘Plavix’]の服用を中止すべきではない。患者は[‘Plavix’]について懸念がある場合はかかりつけの医療従事者に相談すべきである。また、poor metabolizers の検査を受けるべきかを知りたい時も同様である。

2009年5月、FDAは[‘Plavix’]の poor metabolizers に関する情報をその添付文書に追加した。しかし、FDAがレビューした追加のデータ(「データの要約」を参照)にもとづき、今回、枠組み警告が添付文書に追加された。

#### ◇医療従事者向けの追加情報

- ・Poor metabolizers における高用量レジメン(600 mg の初回投与後 1日1回 150 mg)は抗血小板作用を増進させるが、poor metabolizers への適切な用量レジメンが臨床アウトカム試験により確立しているわけではないことを認識すべきである。
- ・[‘Plavix’]の使用に関する詳細情報を知るために[‘Plavix’]の新たに承認された添付文書を再検討すべきである。

#### ◇データの要約

肝臓の酵素である CYP2C19 が clopidogrel[‘Plavix’]の活性代謝物への変換に最も重要な役割を果たしている。薬物動態学的研究により、[‘Plavix’]活性代謝物および抗血小板活性のレベルは CYP2C19 酵素の遺伝子型により異なることが判明している。患者に見られる CYP2C19 の対立遺伝子として以下のものが知られている。

- ・CYP2C19\*1:[‘Plavix’]の代謝は正常である。
- ・CYP2C19\*2 および\*3:[‘Plavix’]を代謝しない。白人(85%)およびアジア系(99%)の poor

metabolizers の大部分はこれらの対立遺伝子を持っている。

- CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, \*8 およびその他: ['Plavix']を代謝しないか, 代謝能が低下している可能性がある。CYP2C19\*2 および\*3 より出現頻度は低い。
- 上記の機能喪失型対立遺伝子を2つ持つ患者が poor metabolizers になり得る。

クロスオーバー試験により, 40 人の健康な被験者において['Plavix']投与後の薬物動態および抗血小板作用の消長が評価された。CYP2C19 の代謝能が異なる4つのグループ (ultrarapid, extensive, intermediate, poor) はそれぞれ10人の被験者よりなり, これら10人は2つの治療レジメンのどちらかに無作為に割り付けられた。一方は300 mg の初回投与後75 mg/日で, 他方は600 mg の初回投与後150 mg/日で, それぞれ合計5日間の投与を受けた。ウォッシュアウト期間の後, 被験者はもう一方の治療レジメンにクロスオーバーした。

Poor metabolizers 群では, 他の群に比べて活性代謝物への曝露の減少と血小板凝集の増加が観察された。Poor metabolizers が600 mg の初回投与およびそれに引き続く150 mg/日の投与を受けると, 300 mg/75 mg の用量レジメンに比べ活性代謝物への曝露, および抗血小板作用は増大した。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

Clopidogrel と CYP2C19 との関連:【米 FDA】Vol.7 No.25 (2009/12/10), 【NZ MEDSAFE】Vol.8 No.08 (2010/04/15) 他

©Clopidogrel [クロピドグレル, チェノピリジン誘導体, 抗血小板薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.09 (04/28) R03

【 米 FDA 】

• Simvastatin [ ‘Zocor’ ] : 高用量で筋障害のリスク上昇

**FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of high-dose [ ‘Zocor ’ ] (simvastatin) and increased risk of muscle injury**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日 : 2010/03/19

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm205404.htm>

(抜粋)

FDA は大規模臨床試験などからのデータのレビューにもとづき、コレステロール低下薬 simvastatin [ ‘Zocor’ ] について、承認された最高用量である 80 mg の使用では、低用量の simvastatin やおそらく他のスタチン系薬剤の使用と比較して筋障害のリスク上昇が見られることを、国民に通知する。

レビューした臨床試験データは、SEARCH 試験 (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine trial) からのデータである。FDA は高用量 simvastatin の使用と筋障害の関係をより理解するために、他の臨床試験や観察研究、有害事象報告からのデータ、および simvastatin の処方箋薬の使用に関するデータもレビューしている(下記のデータの要約を参照)。

筋障害はミオパチーとも呼ばれ、スタチン系薬剤全般の既知の副作用である。ミオパチーの患者には通常、筋肉痛、圧痛または脱力、血中の筋酵素(クレアチンキナーゼ)の上昇が見られる。スタチン系薬剤が高用量であるほど、ミオパチー発現のリスクも高い。ミオパチーのリスクは、simvastatin (特に高用量) をある種の薬剤と併用した場合にも上昇する(下記の simvastatin の用量制限を参照)。

ミオパチーの最も重篤な症状は横紋筋融解症と呼ばれる。横紋筋融解症では、筋線維が破壊されて蛋白(ミオグロビン)が流出する。ミオグロビンにより腎が障害される可能性がある。横紋筋融解症の患者では、筋症状の他に暗色尿または赤色尿、疲労が見られることがある。横紋筋融解症による腎障害は極めて重症であり、腎不全をきたすこともあり、この場合死亡に至る可能性がある。

横紋筋融解症の既知のリスク因子には、高齢 (>65 歳)、甲状腺ホルモン低値(甲状腺機能低下症)、腎機能障害などがある。Simvastatin やその他のスタチン系薬剤の添付文書には、起こりうる副作用としてミオパチーと横紋筋融解症が挙げられている。

**医療従事者は下記事項に留意すべきである。**

- ・ 横紋筋融解症はスタチン系薬剤全般で報告されているまれな有害事象であることを理解しておくこと。
- ・ 80 mg の simvastatin では、低用量の simvastatin やおそらく他のスタチン系薬剤と比較して筋障害のリスクが上昇する可能性があることに注意すること。
- ・ 同薬との併用で筋障害のリスクが上昇する可能性のある薬剤に関する simvastatin 添付文書の助言に従うこと(下記の simvastatin の用量制限を参照)。

**患者は下記事項に留意すべきである。**

- ・ 担当の医療従事者の指示がない限り、simvastatin の使用を中止しないこと。
- ・ Simvastatin の使用について質問がある場合は、担当の医療従事者に相談すること。
- ・ 次のいずれかの症状がある場合は担当の医療従事者に連絡すること。筋肉痛、圧痛または脱力、暗色または赤色の尿、原因不明の疲労。

**◇医療従事者向けの追加の留意事項**

- ・ Simvastatin の使用が臨床上適切であるか判断するため、患者の薬歴と使用薬を確認すること。
- ・ Simvastatin 治療に伴うベネフィットと、ミオパチーや横紋筋融解症などのリスクについて、患者と話し合うこと。
- ・ Simvastatin の使用に伴ういかなる有害事象も、FDA の MedWatch プログラム <sup>A</sup> に報告すること。

**◇データの要約**

SEARCH 試験では、6.7 年間に発現した主要な心血管系事象(心臓発作、血行再建術実施、心血管系の死亡)の数を、simvastatin 80 mg 使用患者 6,031 人と simvastatin 20 mg 使用患者 6,033 人とで比較した。全対象患者に心臓発作の既往があった。

SEARCH 試験の予備的結果は、simvastatin 80 mg 群では 20 mg 群と比較して、ミオパチーが発現した患者が多かったことを示していた[52 例(0.9%) vs 1 例(0.02%)]。さらに、FDA によるこのデータの予備的解析は、simvastatin 80 mg 群のうち 11 例(0.2%)に横紋筋融解症が発現したが、20 mg 群では発現例がなかったことを示唆している。

2008 年に FDA は、20 mg を超える simvastatin と amiodarone を併用した場合の横紋筋融解症のリスク上昇について広く注意喚起を行った。FDA は、2008 年夏の *Drug Safety Newsletter* <sup>\*1</sup> および 2008 年 11 月の *Patient Safety News broadcast* <sup>B</sup> で、この薬物相互作用に関する情報を提供した。

2010 年 3 月に FDA は、進行中の臨床試験 HPS2 (Heart Protection Study 2) の中間結果にもとづき simvastatin 添付文書改訂を承認した。改訂された添付文書では、中国系患者には 80 mg の

<sup>A</sup> MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

<sup>B</sup> <http://www.accessdata.fda.gov/psn/transcript.cfm?show=81>

simvastatin とコレステロールを調節する用量の niacin 含有製品を併用すべきでない」と記載されている。改訂された添付文書ではさらに、中国系患者が 40 mg 以下の simvastatin とコレステロールを調節する用量の niacin 含有製品を併用する際は慎重を期すよう助言している。HPS2 の中間結果は、40 mg の simvastatin とコレステロールを調節する用量(1 g/日以上)の niacin 含有製品を併用する中国系患者では、ミオパチーの発現率が非中国系患者と比較して高い(0.43% vs 0.03%)ことを示していた。中国系患者で観察されたこのミオパチーのリスク上昇が、他のアジア系患者にも当てはまるかは不明である。

また FDA は simvastatin の製造企業に対して、ミオパチーのリスク上昇を避けるため、患者が diltiazem を使用している場合は 40 mg/日を超えて simvastatin を処方しないよう医療従事者に指示するため、添付文書を改訂するよう要求した。

FDA が 2010 年に実施した simvastatin の処方箋薬使用データのレビューでは、同薬添付文書に用量制限や薬物相互作用に対する注意が記載されているにも関わらず、高用量の simvastatin が、横紋筋融解症のリスクを上昇させることが知られている他の薬剤とともに依然として処方されていることが明らかになった(simvastatin の用量制限を参照)。

医療従事者は、simvastatin の使用を検討する際に、simvastatin と他のコレステロール低下薬治療との比較でリスクと既知のベネフィットを考慮することが重要である。また医療従事者は、simvastatin の処方・調剤前に、薬物相互作用を避けるために患者の使用薬を注意深く確認すべきである。

#### ◇Simvastatin の用量制限

下記の用量制限は、simvastatin の全使用患者に適用される。

- Simvastatin と以下の薬剤を併用しないこと

Itraconazole

Ketoconazole

Erythromycin

Clarithromycin

Telithromycin

HIV プロテアーゼ阻害薬

Nefazodone

- 10 mg を超える simvastatin と以下の薬剤を併用しないこと

Gemfibrozil

Cyclosporine

Danazol

- 20 mg を超える simvastatin と以下の薬剤を併用しないこと  
Amiodarone  
Verapamil
- 40 mg を超える simvastatin と以下の薬剤を併用しないこと  
Diltiazem

#### 関連情報

- FDA News Release (2010 年 3 月 19 日付):  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm205215.htm>
- FDA の simvastatin 情報関連サイト:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203669.htm>

---

#### 参考情報

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.6 No.21 (2008/10/26)【米 FDA】, Vol.6 No.18 (2008/09/04)【豪 TGA】

◎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

※米国では simvastatin 単剤 [‘Zocor’], ezetimibe との合剤 [‘Vytorin’], niacin との合剤 [‘Simcor’] が販売されている (国内では単剤のみ)。

#### Vol.8 (2010) No.09 (04/28) R04

##### 【 米 FDA 】

- Entacapone/carbidopa/levodopa [‘Stalevo’]: 前立腺癌発現の可能性

**FDA Drug Safety Communication: Ongoing Safety Review of Stalevo (entacapone /carbidopa /levodopa) and possible development of Prostate Cancer**

**Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers**

通知日: 2010/03/31

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm206363.htm>

(抜粋)

FDA は、パーキンソン病治療薬 entacapone/carbidopa/levodopa [‘Stalevo’] の使用患者で前立

腺癌のリスクが上昇する可能性を示唆する臨床試験データを評価している。この試験では、[‘Stalevo’]の使用患者を、同じくパーキンソン病治療用の合剤である carbidopa/levodopa [‘Sinemet’]使用患者と比較した。

現時点では、FDA による[‘Stalevo’]のレビューは進行中であり、同薬の使用に関して新たな結論や推奨は出していない。

[‘Stalevo’]は有効成分 entacapone, carbidopa, levodopa を含有している。Entacapone は、[‘Comtan’]の販売名で単剤製品としても入手可能である。[‘Stalevo’], [‘Comtan’]ともパーキンソン病症状の治療に用いられる。

FDA がレビューしているデータは、STRIDE-PD (Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation – Parkinson's Disease) と呼ばれる長期臨床試験からのデータである。STRIDE-PD 試験では、[‘Stalevo’]を使用しているパーキンソン病患者におけるジスキネジア (随意運動のコントロール困難) 発現までの期間を、carbidopa/levodopa のみを使用しているパーキンソン病患者との比較で評価した。この試験での予想外の結果は、[‘Stalevo’]群では carbidopa/levodopa 群と比較して、前立腺癌を発現した患者が多かったことである。

FDA は、[‘Stalevo’]が実際に前立腺癌リスクを上昇させるかについて明らかにするため、新たな方法を模索している。パーキンソン病治療での[‘Stalevo’]について評価した従来の短期比較対照臨床試験では、前立腺癌リスク上昇は見出されなかった(データの要約を参照)。前立腺癌は、STRIDE-PD 試験に参加した男性被験者と同じ年齢層の男性で最も多く診断されている。

医療従事者は、上記のリスクを認識し、前立腺癌検査に関する現行のガイドラインの指示に従うべきである。

患者は、担当の医療従事者からの指示がない限り、使用薬を中止すべきではない。

#### ◇医療従事者向けの追加情報

- STRIDE-PD 試験で、[‘Stalevo’]群では前立腺癌の症例が carbidopa/levodopa 群と比較して多かった。
- [‘Stalevo’]または[‘Comtan’]を評価した他の比較対照臨床試験では、前立腺癌のリスク上昇は認められなかった。
- FDA は入手可能な情報を現在もレビュー中であり、[‘Stalevo’]が前立腺癌のリスクを上昇させると結論づけてはいない。
- [‘Stalevo’]または[‘Comtan’]を処方する際は、添付文書の推奨に従うこと。
- [‘Stalevo’]や[‘Comtan’]を使用している男性の多くは前立腺癌と最も関係の深い年齢層に属するため、現行の前立腺癌検査ガイドラインでの推奨通りに患者のモニタリングを続けること。

#### ◇データの要約

STRIDE-PD 試験は、2004年9月～2008年11月に14カ国77施設(米国の31施設を含む)

で実施された二重盲検無作為化並行群間比較試験である。本試験の目的は、[‘Stalevo’]を使用しているパーキンソン病患者におけるジスキネジア(随意運動のコントロール困難)発現までの期間を、carbidopa/levodopa のみを使用しているパーキンソン病患者との比較で評価することであった。パーキンソン病患者計 745 人が本試験に参加し、541 人が治療を完了した。治療を完了した患者のうち 265 人は[‘Stalevo’]、276 人は carbidopa/levodopa を使用していた。治療は 2.6 年～4 年間(平均期間 2.7 年間)継続された。試験患者の平均年齢は約 60 歳であった。患者の大半は白人(95.2%)で、男性(62.7%)が多かった。

本試験では、計 467 人の男性が無作為割り付けにより治療を受けた。治療を受けたこれらの患者のうち、[‘Stalevo’]群の患者では前立腺癌の症例数が carbidopa/levodopa 群の患者と比較して多かった。具体的には、[‘Stalevo’]群の男性 245 人中 9 人(3.7%, 95%CI[1.69～6.86])に前立腺癌が認められ、これに対し carbidopa/levodopa 群では 222 人中 2 人(0.9%)であった。前立腺癌の発現率は、[‘Stalevo’]群で 1,000 患者・年あたり 14 例、carbidopa/levodopa 群で 1,000 患者・年あたり 3.2 例であった。[‘Stalevo’]を使用している男性での前立腺癌発現のオッズ比は、4.19, CI [0.90～19.63]であった。[‘Stalevo’]群での前立腺癌診断前の治療期間は 148～949 日間(平均 664 日間)であった。

STRIDE-PD 試験は、パーキンソン病治療での[‘Stalevo’]を評価した最初の長期臨床試験である。[‘Stalevo’]に関する従来の臨床試験では、前立腺癌のリスク上昇は見出されなかった。[‘Stalevo’]を評価したこれらの試験の多くは実施期間 1 年未満であり、一方、STRIDE-PD 試験は 4 年間にわたり実施され、平均治療期間は 2.7 年であった。

## 関連情報

・FDA の entacapone/carbidopa/levodopa[‘Stalevo’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm206513.htm>

## 参考情報

◎Carbidopa[カルビドパ, 末梢芳香族 L-アミノ酸デカルボキシラーゼ阻害薬, パーキンソン病治療薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Entacapone[エンタカポン, 末梢 COMT(カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)阻害薬, パーキンソン病治療薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Levodopa[レボドパ, ドパミン前駆体, パーキンソン病治療薬]国内:発売済 海外:発売済

※国内では、entacapone/carbidopa/levodopa の合剤は販売されていない。

**Vol.8 (2010) No.09 (04/28) R05**

**【 米 FDA 】**

- 2009年4～6月期, 7～9月期にAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について

**Potential signals of serious risks/new safety information identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between April – June, July – September 2009**

**FDA CDER**

通知日: 2010/02/24

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm199543.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm199544.htm>

表1と2は, AERS データベースを用いて 2009年4～6月期, 7～9月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDA は, 本表に掲載した医薬品に表中で示したリスクがあると結論したことを意味してはいない。すなわち掲載は, FDA がその医薬品に関して安全性検討事項 (potential safety issue)を特定したことを示しているが, 医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は, さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に, 添付文書の改訂要求, REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)の策定要求, リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集など様々な措置をとることがある。

FDA は, ある医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより, 医療従事者がその医薬品を処方しないように, あるいは患者が使用を中止するよう示唆しているわけではないことを強調したい。下表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は, 担当医に相談すること。FDA は, 個々のシグナル/新たな安全性情報の評価を行い, 必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表 1: AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報 (2009 年 4~6 月)

製品名:一般名[‘販売名’]または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報
Aliskiren [‘Tekturna’], [‘Tekturna HCT’]	挿管を要する血管浮腫	FDA は 2009 年 9 月 16 日に[‘Valtuma’](aliskiren 含有製品)を承認した。[‘Valtuma’]添付文書の「警告と使用上の注意」の項に血管浮腫のリスクについて記載されている。2009 年 11 月に[‘Tekturna’]の添付文書を改訂し、「警告と使用上の注意」の項に挿管を要する血管浮腫について追加した* <sup>1</sup> 。
抗精神病薬	無顆粒球症	FDA はすべての抗精神病薬に関し、添付文書の「使用上の注意」に無顆粒球症について追加するよう要求した* <sup>2</sup> 。
Bumetanide[‘Bumex’]	重度皮膚反応(スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症)	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Cisplatin[‘Platinol’]	白質脳症	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Deferasirox[‘Exjade’]	死亡	FDA は本件の進行中の安全性レビューについて2009年9月に早期伝達を行った* <sup>3</sup> 。FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Gabapentin [‘Neurontin’]	DRESS 症候群(好酸球増加と全身症状を伴う薬疹)	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Imatinib mesylate [‘Gleevec’]	聴覚障害と難聴	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
免疫抑制薬(移植用)	BK ウイルス腎症	FDA は 2009 年 7 月に FDA Alert により免疫抑制薬の添付文書改訂(BK ウイルス腎症を記載)に関する通知を行った。
Natalizumab [‘Tysabri’]	ヘルペスウイルス感染	FDA は AERS の症例報告を評価し、現行の添付文書(「警告および使用上の注意」,「副作用」の項にヘルペスウイルス感染の記載あり)は適切であると判断した。
Natalizumab [‘Tysabri’]	心膜炎	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Oseltamivir phosphate [‘Tamiflu’]	低体温	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Riluzole [‘Rilutek’]	間質性肺疾患	2009 年 11 月に添付文書の「警告」の項を改訂し、間質性肺疾患について追加した* <sup>4</sup> 。
Simvastatin[‘Zocor’]と Diltiazem [‘Cardizem’]	薬物相互作用によるミオパチー	FDA は simvastatin 添付文書(ミオパチーについての記載あり)が適切かを判断するため、本件を評価している。
Ticlopidine	播種性血管内凝固異常症	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。

\* 1: Aliskiren[‘Tekturna’]の添付文書は次の URL を参照。

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021985s0081bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021985s0081bl.pdf)

\* 2: 2009 年 7 月の Drug Safety Labeling Changes を参照。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm172740.htm>

\* 3: 医薬品安全性情報 Vol.7 No.22 (2009/10/29)【米 FDA】参照。

\* 4: Riluzole[‘Rilutek’]の添付文書は次の URL を参照。

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/020599s0131bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020599s0131bl.pdf)

表 2: AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報 (2009 年 7~9 月)

製品名:一般名[‘販売名’]または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報
Alvimopan [‘Entereg’]	消化管穿孔	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Bendamustine [‘Treanda’]	注入部位血管外漏出	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Dexlansoprazole [‘Kapindex’]	[‘Casodex’] <sup>A</sup> との 薬剤名の混同	FDA/CDER の医療過誤部門 <sup>B</sup> は、Institute for Safe Medication Practices (ISMP) <sup>*5</sup> といくつかの検討事項について密接に協力している。FDA, ISMPともに左記検討事項の評価を行っている。本検討事項に関するISMPの考察を参照 <sup>*6</sup> 。
Doripenem [‘Doribax’]	発作、肝臓のイベント、血小板減少症、重度皮膚反応	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Enoxaparin [‘Lovenox’]	カテーテル関連血栓、脾破裂	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
HMG-CoA 還元酵素阻 害薬(スタチン系薬剤)	認知への影響	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Lamotrigine [‘Lamictal’]	中枢神経系感染、無菌性髄膜炎	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
神経筋遮断薬	アナフィラキシー反応、および交差反応性の可能性	FDA は添付文書が適切かを判断するため、本件を評価している。
Ramipril [‘Altace’]	血管浮腫(挿管を要する)	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Sirolimus [‘Rapamune’]	進行性多巣性白質脳症(PML)	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
TNF(腫瘍壊死因子)阻害薬	脱髄性ニューロパチー	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Valsartan 含有製品	血管浮腫(挿管を要する)	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Zonisamide [‘Zonegran’]	横紋筋融解症、膵炎	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。

\*5: ISMP のサイトは次の URL を参照。 <http://www.ismp.org/>

\*6: [http://www.ismp.org/Newsletters/ambulatory/archives/200907\\_1.asp](http://www.ismp.org/Newsletters/ambulatory/archives/200907_1.asp)

◆ 関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.23 (2009/11/12), Vol.7 No.15 (2009/07/23), Vol.7 No.05 (2009/03/05)

<sup>A</sup> 一般名 bicalutamide

<sup>B</sup> medication error division

**Vol.8 (2010) No.09 (04/28) R06**

**【 カナダ Health Canada 】**

**• Moxifloxacin [‘Avelox’]: 重度肝障害のまれなリスク**

**Updated labelling for antibiotic [‘Avelox’] (moxifloxacin) regarding rare risk of severe liver injury**

**Advisories, Warnings & Recalls**

通知日: 2010/03/22

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2010/2010\\_42-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_42-eng.php)

Health Canada は、処方箋薬の抗菌薬 moxifloxacin [‘Avelox’] の添付文書改訂について医療従事者およびカナダ国民に通知する。改訂された添付文書には、重度の肝障害がまれに発現するリスクについて記載されている。

[‘Avelox’] はキノロン系抗菌薬であり、呼吸器感染を含む広範囲の細菌感染の治療に用いられる。[‘Avelox’] には経口錠剤と静注剤がある。Health Canada は安全性レビューを行い、[‘Avelox’] は肝不全など、まれであるが生命を脅かす可能性のある肝障害リスクと関連することがあると結論した。

肝障害の症状には、腹痛、食欲喪失、皮膚や眼の黄変、重度のそう痒、暗色尿、淡色便などがある。これらのいずれかの症状が見られる患者は [‘Avelox’] の使用を中止し、ただちに医療従事者に連絡するよう助言する。

上記の情報は、[‘Avelox’] 製品モノグラフ<sup>A</sup>の「警告および使用上の注意」と「消費者向け情報」の項に追加された。

Health Canada は患者に対し、この抗菌薬の安全性情報を良く理解するため、カナダの [‘Avelox’] 製品モノグラフの「消費者向け情報」の項を読むことを助言する。[‘Avelox’] の使用に関して質問や懸念のある患者は、担当の薬剤師または医師に相談すべきである。

---

©Moxifloxacin [モキシフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**【 豪 TGA 】**

該当情報なし

---

<sup>A</sup> [‘Avelox’] 製品モノグラフは次の URL を参照。  
<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00008742>

Vol.8 (2010) No.09 (04/28) R07

【 EU EMEA 】

● **Bufexamac**: EMEAが製造販売承認取り消しを勧告 — 接触アレルギー発現の高いリスク

**European Medicines Agency recommends revocation of marketing authorisations for bufexamac**

**Medicines to be taken off EU markets because of high risk of contact allergies**

**Press Release, Questions and Answers**

通知日: 2010/04/22

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/bufexamac/24639510en.pdf>

[http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/bufexamac/Bufexamac\\_Q&A\\_23992310en.pdf](http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/bufexamac/Bufexamac_Q&A_23992310en.pdf)

◆ **Press Release**

EMEA (欧州医薬品庁)の諮問委員会であるCHMP<sup>A</sup>は、bufexamac含有医薬品の製造販売承認取り消しを勧告した。

CHMPの勧告は、bufexamac使用に伴う接触アレルギー反応のリスクが高いことを確認した科学的レビューにもとづいている。このリスクは、ある種の湿疹など bufexamac が頻繁に処方される疾患を素因として有する患者ではさらに高かった。アレルギー反応は時として入院を必要とするほど重篤であった。その上、bufexamac によって引き起こされるアレルギー反応は、治療対象の疾患と非常に似ており、そのため、患者の正確な診断および治療に遅れを招く可能性がある。また、治療の不成功とアレルギー反応の区別が困難であることは、接触アレルギー反応の症例の過小報告をもたらすと考えられる。

これに加えて bufexamac の有効性を支持するデータは非常に限られており、CHMPは入手可能な情報にもとづいて bufexamac 含有医薬品のベネフィットはリスクを上回らないと結論づけ、それら医薬品の欧州連合(EU)市場での販売を取りやめることを勧告した。

Bufexamac は非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)であり、局所製剤として、湿疹や皮膚炎といった皮膚疾患や、痔核や裂肛といった直腸の疾患の治療に用いられている。Bufexamac 含有医薬品は、1970年代以降 EU 加盟国において販売されている。

以前から、bufexamac が接触アレルギー反応を誘発する可能性が知られていた。このことが、過去何年かの間、いくつかの EU 加盟国における当該薬の使用制限につながった。Bufexamac のベネフィットとリスクに関する最新のレビューが 2009 年 12 月にドイツの医薬品規制機関で終了し、ドイツにおける bufexamac に関するすべての製造販売承認を取り消す決定がなされた。EU 規則にしたがって、ドイツの規制機関はこの措置について CHMP に報告し、CHMP は、これらの医薬品の製造販売承認を EU 全体にわたって取り消すべきか、あるいは維持、変更、または一時停止にすべきかに関して見解を作成した。

<sup>A</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

CHMP は、入手可能なデータにもとづき、bufexamac の製造販売承認は取り消されるべきであると結論した。

CHMP の意見は、採決のため欧州委員会 (EC) に送付された。

#### ◆ Questions and Answers (抜粋)

##### ◇ Bufexamac について

Bufexamac は非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) であり、プロスタグランジン産生に関わるシクロオキシゲナーゼを阻害することによって作用する。プロスタグランジンは炎症メディエーターであり、その産生を阻害することにより炎症の症状が軽減される。

Bufexamac は、湿疹や皮膚炎などの疾患における炎症 (発赤やそう痒など) をコントロールするために使われる。また、他剤との併用で、痔核や裂肛 (肛門管の粘膜に生じた裂傷) を有する患者で肛門の周りに起こる炎症をコントロールするために使用できる。

Bufexamac 含有医薬品は、オーストリア、ブルガリア、チェコ共和国、フランス、ハンガリー、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、ポルトガル、ルーマニア、およびスロバキアで認可されている。それらはクリーム、直腸軟膏、および坐薬として、[‘Parfenac’], [‘Bufal’], [‘Calmaderm’], [‘Fansamac’], [‘Mastu S’], [‘Parfenoide’], [‘Proctosan’] および他の製品名で入手可能である。

##### ◇ Bufexamac の有効性に関するエビデンス

CHMP は、bufexamac の有効性を支持するために提示されたデータは非常に限られているとしている。試験の大部分は、bufexamac の開発初期から 1970 年代や 1980 年代のものであり、今日要求されるよりも低い基準によるものであった。そのために、これらの試験から bufexamac の有効性に関するエビデンスを得ることはできなかった。さらに、より最近の少数の比較試験では、bufexamac の有効性は示されていないと CHMP は述べている。

##### ◇ 処方者および患者への勧告

- ・医師は、bufexamac 含有医薬品の処方を中止すべきである。代替抗炎症治療薬は広く利用可能である。
  - ・現在 bufexamac 含有医薬品を使用している患者は、適切な代替治療に切り替えるよう担当医師と相談すべきである。
  - ・質問のある患者は、担当医師か薬剤師と相談すべきである。
- この勧告についての欧州委員会の決定が、近いうちに発行される予定である。

---

©Bufexamac [ブフェキサマク, 非ステロイド抗炎症薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 :天沼 喜美子, 青木 良子