

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*1。
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*2。
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*3。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*4。
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

*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

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’] ^A との 薬剤名の混同	FDA/CDER の医療過誤部門 ^B は、Institute for Safe Medication Practices (ISMP) ^{*5} 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 ^{*6} 。
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

◆ 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)

^A 一般名 bicalutamide

^B 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

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^A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

^A [‘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

◆ **Press Release**

EMEA (欧州医薬品庁)の諮問委員会であるCHMP^A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。

^A 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、および座薬として、[‘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