

医薬品安全性情報 Vol.9 No.04 (2011/02/17)

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)】

- Insulin glargine [‘Lantus’]: 癌のリスクに関する進行中の安全性レビューの最新情報2
- Acetaminophen 処方箋薬: 重度肝不全リスクなどを低下させるため 1 回服用量あたりの含量を 325 mg に制限4
- Dronedarone [‘Multaq’]: 重度肝障害のリスク8

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

- Romiplostim [‘Nplate’]: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者での用量調節の変更, および肝障害のある ITP 患者への使用に対する警告11
- Drug Safety Update Vol. 4, No. 7, 2010
 - Dronedarone: 心不全と肝障害のリスク12

【WHO (World Health Organization)】

- マラリア療法を守るために必要な緊急措置: 薬剤耐性原虫の発生および拡散を防ぐ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。

I. 各国規制機関情報

Vol.9 (2011) No.04 (02/17) R01

【 米 FDA 】

• Insulin glargine[‘Lantus’]: 癌のリスクに関する進行中の安全性レビューの最新情報

Update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk of cancer

Drug Safety Communication

通知日: 2011/01/12

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm>

(抜粋)

FDA は、insulin glargine[‘Lantus’]の使用に伴う癌のリスク上昇の可能性に関する進行中の安全性レビューについて、最新情報を広く通知する。[‘Lantus’]は、長時間作用型に改変されたヒトインスリン(インスリンアナログ)であり、1型、2型糖尿病患者の血糖コントロールに用いられる。

FDA は 2009 年 7 月、公表された 4 つの観察研究をレビューしていることを通知した*¹。うち 3 つは、[‘Lantus’]の使用に伴う癌のリスク上昇を示唆していた^{1)~4)}。FDA はこれらの 4 つの研究をレビューした結果、デザインや実施方法、解析に使用できるデータに限界があるため、エビデンスは確定的ではないと判断した。これらの限界があることから、観察された癌のリスクと[‘Lantus’]の因果関係は確定できない。

現時点では、FDA は[‘Lantus’]が癌のリスクを上昇させるとは結論していない。FDA のレビューは、現行の臨床試験からの情報のレビューを含めて現在進行中であり、FDA は新たな情報が得られた場合に通知する予定である。

- 医療従事者は、[‘Lantus’]を処方する際、添付文書の推奨に今後も従うべきである。
- 患者は、担当の医療従事者から[‘Lantus’]の使用を中止するよう指示されない限り、引き続き使用すべきである。
- [‘Lantus’]の使用について懸念がある患者は、担当の医療従事者に相談すべきである。

◇データの要約

4 研究ではいずれも患者のフォローアップ期間が、薬物曝露による癌リスクの評価に通常必要と考えられる期間よりも短かった。またこれらの 4 研究では、患者のインスリン製品の使用に関する情報が限られていた。さらに、これらの研究の一部では、研究開始前に患者が抗糖尿病薬を使用していたかについてや、研究期間にこれらの医薬品の使用法に変化があったかについては考慮されていなかった。加えて、これらの研究では喫煙、癌の家族歴、肥満などの癌のリスク因子が適切にコントロールされていなかったことも考えられる。このため、観察された癌のリスクを[‘Lantus’]のみに帰することはできない。

FDAは公表された 4 観察研究の他に、経口薬とインスリンを併用する 2 型糖尿病患者での糖尿病性網膜症進行の評価に関する試験 (Evaluation of Diabetic Retinopathy Progression in Subjects

with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Oral Agents Plus Insulin trial)の結果をレビューした。この試験は、2型糖尿病患者において[‘Lantus’]とNPH insulin^Aを比較した5年間の無作為化試験であった。癌発現に関する事後評価(事前に規定していないアウトカムについて試験終了後にデータを検討すること)が行われた。対象は、各治療群につき500人以上の患者(曝露期間の中央値は約5年)であった。癌(種類を問わない)の総発現率は、[‘Lantus’]群で5.8%、NPH insulin群で9.3%であった。癌のオッズ比は0.60[95%信頼区間[0.36~0.99]]であった。これらの結果は、[‘Lantus’]がNPH insulinと比較して癌リスク上昇と関連があることを支持していなかった。しかし、この試験は癌のアウトカムを評価するためのデザインと検出力を備えておらず、これらのアウトカムについて医療記録での検証や癌専門医によるレビューは行われていない。

FDAは、[‘Lantus’]の製造企業およびその他の科学者と引き続き協力し、同薬の安全性をさらに評価していく。同製造企業が現在実施しているORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention)臨床試験は、試験中に生じた癌の全症例を判定できるよう変更が行われた(癌の評価のための専門家委員会を設置)。ORIGIN試験は、前糖尿病状態または初期糖尿病の患者について、[‘Lantus’]による治療で空腹時血糖値を95 mg/dL以下に低下させた場合に、標準的な治療と比較して心血管系イベントが減少するかを明らかにするためにデザインされた。独立データモニタリング委員会によるデータの間接レビューでは、癌のリスク上昇のシグナルを表すエビデンスは示されなかった。ORIGIN試験の結果は2011年末に得られる見込みである。

FDAは、同薬の使用に関連する癌のリスクをさらに評価するため、[‘Lantus’]の製造企業が3つの疫学研究の実施を計画していることを認識している。これらの研究の結果は2011年6月末に得られる見込みである。

またFDAは、米国退役軍人省(VA)の患者データベースを用いて[‘Lantus’]の使用に伴う癌のリスクをさらに評価できるか判断するため、VAと共同作業を行っている。

文 献

- 1) Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52:1732-44.
- 2) Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009;52:1745-54.
- 3) Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009;52:1755-65.
- 4) Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1766-77.

^A Neutral Protamine Hagedorn insulin (中間型インスリン)

関連情報

•FDA の insulin glargine[‘Lantus’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm239389.htm>

参考情報

*1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.15 (2009/07/23)を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.22 (2009/10/29), 【米 FDA】, 【EU EMEA】Vol.7 No.15 (2009/07/23)

◎Insulin Glargine [インスリン グラルギン, 持効型溶解インスリンアナログ製剤] 国内: 発売済
海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.04 (02/17) R02

【米 FDA】

• Acetaminophen 処方箋薬: 重度肝不全リスクなどを低下させるため 1 回服用量あたりの含量を 325 mg に制限

Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure

Drug Safety Communication

通知日: 2011/01/13

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>

FDA は、処方箋薬の acetaminophen 製品の製造企業に対し、製品中の力価を制限するよう要請している。処方箋薬の acetaminophen 製品の大部分は、acetaminophen とオピオイド系薬剤の合剤である。今回の措置で、製品中の acetaminophen が 1 回服用量あたり 325 mg に制限され、患者がより安全に使用できる製品となる。

また、acetaminophen を含有するすべての処方箋薬の添付文書に、重度の肝障害の可能性を強調した枠組み警告、およびアレルギー反応(顔、口唇、咽喉の腫脹、呼吸困難、そう痒、発疹など)の可能性を強調した警告を追加する。

これらの措置は、acetaminophen に関連する重度の肝障害およびアレルギー反応のリスク低下に役立つであろう。

Acetaminophen は、処方箋薬と OTC 薬の製品があり、鎮痛や解熱に有効で広く用いられている。Acetaminophen は米国で最も一般的に使用されている医薬品のひとつである。処方箋薬の acetaminophen 含有製品の例として、hydrocodone との合剤[[‘Vicodin’], [‘Lortab’]], oxycodone との合剤[[‘Tylox’], [‘Percocet’]]がある。

OTC の acetaminophen 含有製品[[‘Tylenol’]など]は、今回の措置の対象ではない。OTC の acetaminophen 含有製品は、添付文書に肝障害の可能性に関する情報を記載するよう既に義務付けられている。FDA は、OTC の acetaminophen 製品に関連する肝障害のリスクを低下させる方法を引き続き評価している。OTC の acetaminophen 製品に関しては、現在進行中である内服鎮痛薬の OTC モノグラフに関する審議の一環としての規則作成など、個別の措置によりさらに安全対策を行う予定である。

◇患者向けの追加情報

- ・処方箋薬の acetaminophen 含有製品は指示通り使用した場合、安全かつ有効である(ただし、医薬品にはすべて何らかのリスクがある)。
- ・担当の医療従事者からの指示がない限り、処方された鎮痛剤の使用を中止しないこと。
- ・処方箋薬および OTC 薬の添付文書をすべて注意深く読み、処方された鎮痛剤に acetaminophen が含まれているか薬剤師に尋ねること。
- ・いかなる場合でも acetaminophen 含有製品を 2 種類以上使用しないこと。
- ・Acetaminophen 含有医薬品を指示以上に多く使用しないこと。
- ・Acetaminophen 含有医薬品の使用中はアルコールを摂取しないこと。
- ・下記の場合には、acetaminophen 含有医薬品の使用を中止して医師に相談すること。
 - Acetaminophen を指示以上に多く使用したと思われる場合
 - 顔、口唇、咽喉の腫脹、呼吸困難、そう痒、発疹などのアレルギー反応が生じた場合
- ・Acetaminophen 含有医薬品の使用に伴う副作用を、FDA の MedWatch プログラム ^A に報告すること。

◇医療従事者向けの追加情報

Acetaminophen 処方箋薬について、1 回服用量あたりの最大用量を 325 mg に制限する。しかし、acetaminophen の含量が低減されても、処方する錠剤/カプセルの総数や処方間隔が変わることはない。例えば、これまで acetaminophen を 500 mg 含有するオピオイドとの合剤製品を 4～6 時間ごとに 1～2 錠処方していた場合、acetaminophen 325 mg 含有の製剤に代えても用法は変更しなくてよい。

- ・患者に、acetaminophen の使用量が 1 日最大量(4 g/日)を超えないよう助言すること。
- ・Acetaminophen の使用に伴い、急性肝不全から肝移植や死亡に至る症例などの重度肝障害例が報告されている。

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

- 患者に、すべての処方箋薬/OTC薬の添付文書を読み、acetaminophen含有製品を複数併用していないと確認することの重要性を教えること。
- 患者に、acetaminophen含有医薬品の使用中はアルコールを摂取しないよう助言すること。
- Acetaminophenの使用に伴い、まれではあるがアナフィラキシーやその他の過敏反応の例が生じている。
- 患者に、acetaminophenを指示以上に多く使用した場合や、顔、口唇、咽喉の腫脹、呼吸困難、そう痒、発疹が生じた場合は、医師に相談するよう助言すること。
- Acetaminophen含有医薬品の使用に伴う有害事象を、FDAのMedWatchプログラム^Aに報告すること。

◇データの要約および考察

Acetaminophenの使用と肝障害がどの程度関連しているかとの疑問に、多くの研究が応えようとしてきた。この問題の全容については疑問が多く残るが、以下の例は、医学文献で肝不全例がどの程度報告されているかを示している。これらの例はacetaminophenに関する懸念を明確に示している。

- 米国では1998～2003年、acetaminophenが急性肝不全の主因であり、acetaminophen関連症例のうち48%(275例中131例)が偶発的過量服用に関連していた¹⁾。
- 疾病管理予防センター(CDC)による2007年の住民ベースの報告では、米国で年間1,600例の急性肝不全例(原因を問わない)が生じていると推測されている。Acetaminophen関連の急性肝不全が最も多くみられた²⁾。
- 3つの監視システムからのデータを総括すると、1990～98年にacetaminophen関連の過量服用により年間で救急外来56,000例、入院26,000例、死亡458例が生じたと推測される³⁾。
- 米国の22の専門病院からのデータを統合した研究によれば、1998～2003年ではacetaminophen関連の肝障害が急性肝不全の主因であった¹⁾。またこの研究では、acetaminophenによる肝障害例は高い割合で不慮の過量服用(患者が誤って過量のacetaminophenを使用)と関連していたことが見出された。この結果はその後の研究で確認された(2007年)²⁾。他の急性肝不全例の多くは、acetaminophenの企図的過量服用(自傷行為に関連)が原因である。
- 種々の研究から、OTC製品/処方薬製品のいずれの場合でも患者が推奨用量以上の用量を使用していたことが明らかになった。Toxic Exposure Surveillance System (TESS: 毒性曝露監視システム)^Bは、61の中毒事故管理センターへの電話を通じてデータを収集しているが、acetaminophenの過量服用と重篤な障害に関して補足的なデータを提供している。2005年にTESSは、重大な障害に至った中毒症例に関する電話がOTCのacetaminophen単剤製品について1,187例、OTCの合剤製品について653例、処方箋薬のオピオイドとの合剤製品について1,470例あったことを示している⁴⁾。

^B 現在は National Poison Data System (NPDS)。

Acetaminophenの使用に伴う肝障害のリスクについては、2009年6月29～30日のFDAのDrug Safety and Risk Management Advisory Committee (医薬品安全性・リスク管理諮問委員会), Nonprescription Drugs Advisory Committee (非処方箋薬諮問委員会), Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee (麻酔薬・生命維持薬諮問委員会)の合同会議で議論が行われた^C。

この合同諮問委員会は、処方箋薬の acetaminophen 製品添付文書への枠組み警告の追加、処方箋薬の合剤の市場撤退、1回服用量あたりの acetaminophen の含量を制限することなど、今後様々な規制措置をとるよう推奨した。FDAは acetaminophen 処方箋薬について1回服用量あたりの含量を制限することを決定した際に、同委員会の OTC 薬に関する助言についても検討した。

Acetaminophen 処方箋薬の1回服用量あたりの最大含量を325 mgに制限することにより、患者が acetaminophen 含有製品を誤って多く使用した場合でも、過量服用の可能性が低くなる。

関連情報

・FDAの acetaminophen 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm165107.htm>

文献

- 1) Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acute Liver Failure Study Group (ALFSG). Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005; 42:1364-72.
- 2) Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2459-63.
- 3) Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:398-405.
- 4) Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, Wruk KM. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol*. 2006;44:803-932.

参考情報

※米国FDAの今回の措置を受け、カナダHealth Canadaでも2011年1月13日付でacetaminophenの安全な使用を喚起する通知がなされた(新たな措置はない)。次のURLを参照。http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2011/2011_05-eng.php

^C 会議資料は次のサイトを参照。

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm126014.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.18 (2009/09/03)

◎Paracetamol〔パラセタモール, acetaminophen (USP), アセトアミノフェン (JP), 非ピリン系解熱鎮痛薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.04 (02/17) R03

【 米 FDA 】

● Dronedarone [‘Multaq’]: 重度肝障害のリスク

Multaq (dronedarone) - Risk of Severe Liver Injury

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日: 2011/01/14

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm240110.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm>

◆MedWatch Safety Information

FDA は医療従事者および患者に対し、抗不整脈薬の dronedarone [‘Multaq’] による治療を受けた患者においてまれであるが重度の肝障害が生じた症例について通知する。これらの症例のうち 2 例では、急性肝不全により肝移植に至った。Dronedarone による肝障害リスクについての情報は、同薬添付文書の「警告および使用上の注意」と「副作用」の項に追加される予定である。

◇背景

Dronedarone は、過去 6 カ月に不整脈のあった患者の不整脈治療に用いる医薬品である。Dronedarone は、重度心不全患者や心不全のため最近入院した患者への使用を避けることを目的とした REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy: リスク評価・軽減対策) を課した上で承認された。重度心不全患者や心不全のため最近入院した患者を対象とした研究では、これらの患者で dronedarone の服用により死亡リスクが 2 倍以上に上昇したことが示されている。

◇推奨

医療従事者は、dronedarone を服用中に肝障害や肝毒性の徴候・症状 (食欲不振, 悪心, 嘔吐, 発熱, 倦怠感, 疲労, 右上腹部痛, 黄疸, 暗色尿, そう痒) が生じた場合は、ただちに医療従事者に連絡するよう患者に助言すべきである。医療従事者は、特に治療開始後 6 カ月間は血清肝酵素の定期検査の実施を検討すべきである。

◆Drug Safety Communication (抜粋)

◇データの要約

FDA は、dronedarone による治療を受けた患者での肝細胞障害や肝不全の症例報告を数例受けた。これらの報告には、急性肝不全で肝移植を要した市販後報告 2 例が含まれていた。これらの有害反応は自発報告によるもので、dronedarone 服用患者の総数が不明なため、有害反応の頻度の確実な推定や、有害反応と薬剤曝露との因果関係の確立が必ずしも可能ではない。

急性肝不全で移植を要した 2 症例では、血清肝酵素値が正常であった患者が、dronedarone の服用を開始した後それぞれ 4.5 カ月、6 カ月で有害反応を発現した。患者は双方とも約 70 歳の女性であった。1 例目の患者は、基礎疾患として発作性心房細動、動脈性高血圧、安定した冠動脈疾患があった。この女性患者は dronedarone による治療を 4.5 カ月受けた。患者は入院 2 週間前に消耗感や疲労感の増加を訴えた。患者は入院 1 週間前に dronedarone の服用を中止したが、入院時に黄疸、凝固障害、高トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症が認められ、続く 9 日間で肝性脳症に至った。移植術前の精密検査では、dronedarone 以外の肝不全の原因は見当たらなかった。2 例目の患者は、発作性心房細動とシェーグレン症候群の既往があった。Dronedarone による 6 カ月の治療の後に、脱力、腹痛、凝固障害、高トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症が生じた。1 カ月後に移植が実施された。移植時の精密検査では、dronedarone 以外の肝不全の原因は特定されなかった。2 例とも、摘出した肝臓に広範囲の肝細胞壊死が認められた。

Dronedarone[‘Multaq’]は、発作性または持続性の心房細動や心房粗動の患者で、

- ・心房細動や心房粗動の最近の既往があり、
- ・心血管系のリスク因子(>70 歳、高血圧、糖尿病、脳血管発作の既往、左房径 \geq 50 mm、左室駆出率<40%など)を有し、
- ・正常な洞調律であるか電氣的除細動により洞調律に回復する患者

の心血管系の入院リスク低下を目的として承認されている。

Dronedarone は、NYHA 心機能分類^{*1}で IV 度の心不全患者、または II~III 度の心不全患者で最近に代償不全により入院を要したか、心不全専門の医院への紹介を受けた患者には投与禁忌である。症状悪化のため最近入院したか心不全の専門医院への紹介を受けた重度心不全患者を対象としたプラセボ対照試験(ANDROMEDA 試験)では、dronedarone 投与患者で死亡が 2 倍以上増加していた。このような患者には dronedarone を使用すべきではない。

参考情報

※本件に関し、欧州 EMA の通知によれば、CHMP(医薬品委員会)は上記の重篤な肝障害の 2 症例について検討し、dronedarone の使用と肝障害リスクの因果関係が除外できないことから、製品情報の改訂を推奨している。また、英国 MHRA からも注意喚起の通知があった(双方とも 2011 年 1 月 21 日付)。

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/01/news_detail_001187.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON105950>

* 1: NYHA (New York Heart Association) 心機能分類。

I 度: 心疾患はあるが, そのために身体活動が制限されることのない患者。日常的な身体活動では, 過度の疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を起こさない。

II 度: 身体活動に軽度の制限のある心疾患患者。安静時には症状はないが, 日常的な身体活動で, 疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を起こす。

III 度: 身体活動が高度に制限される心疾患患者。安静時には症状はないが, 日常的な身体活動以下の労作で, 疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を起こす。

IV 度: いかなる身体活動を行うにも不快感を伴う心疾患患者。安静時にも心不全や狭心痛の症状を示すことがあり, わずかな身体活動によっても不快感が増加する。

American Heart Association. 1994 Revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart

<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1712>

©Dronedarone [Dronedarone hydrochloride (USAN), 抗不整脈薬] 国内: Phase III (2010/12/20 現在) 海外: 発売済

【 EU EMA 】

該当情報なし

Vol.9 (2011) No.04 (02/17) R04

【 英 MHRA 】

- Romiplostim[‘Nplate’]:特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者での用量調節の変更, および肝障害のあるITP患者への使用に対する警告

Nplate (romiplostim) - Revised Dose Adjustment in ITP patients and warnings for use in ITP patients with hepatic impairment

Information sent to healthcare professionals in December 2010 about the safety of medicines

通知日:2010/12/16

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON105743&RevisionSelectionMethod=Latest

(Web 掲載日:2011/01/11)

◇Amgen 社からの医療従事者向けドクターレター

- 肝硬変や肝機能不全に伴う血小板減少症に対してトロンボポエチン(TPO)受容体作動薬による治療を受けた患者で, 門脈血栓症が発現している。
- 血栓/血栓塞栓事象のリスクを最小限にとどめるため, romiplostim を減量または治療中断すべき血小板数の閾値を従来より低く設定した(2 週間連続で $>150 \times 10^9/L$ の場合は減量, $>250 \times 10^9/L$ の場合は中断)。
- 中等度～重度の肝障害(肝硬変, Child-Pugh 分類でスコア 7 以上)のある患者に対しては, 門脈血栓症のリスク(肝機能不全のある血小板減少症に対して TPO 受容体作動薬による治療を受けた患者で特定されている)を上回るベネフィットが期待できる場合を除いて, romiplostim を使用すべきではない。

本情報は, EMA により是認されている。

Romiplostim[‘Nplate’]は, 慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病(ITP)により脾臓を摘出した成人患者で, 他の治療法(副腎皮質ステロイド, 免疫グロブリンなど)に不応性の場合に適応となる。また, 脾臓摘出しておらず摘出術が適応とならない成人患者の第二選択の治療として検討される場合もある。

◎Romiplostim[ロミプロスチム, トロンボポエチン受容体作動薬, 血小板減少症治療薬]国内:申請中(2010/12/15 現在) 海外:発売済

Vol.9 (2011) No.04 (02/17) R05

【 英 MHRA 】

• Dronedarone: 心不全と肝障害のリスク

Dronedarone: risk of cardiac failure and risk of hepatotoxicity

Drug Safety Update Vol. 4, No. 7, 2011

通知日: 2011/02/10

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con108718.pdf>

(抜粋)

Dronedarone の使用は、心不全の悪化や新たな発生のリスク上昇、および肝障害と関連する可能性がある。

医師は、治療中に心不全や肝障害の症状に注意するよう患者に助言すべきである。また、患者の肝機能検査を定期的に行うべきである。



Dronedarone [‘Multaq’] は、臨床的に安定しており、非永続性の心房細動^Aの既往または現在症状のある成人患者に対し、心房細動の再発予防または心拍数減少のため使用する抗不整脈薬である。Dronedarone は、400 mg のフィルムコート錠として販売されており、推奨用量は、400 mg を 1 日 2 回である。

◇臨床試験における心不全患者への dronedarone の使用

症候性のうっ血性心不全患者 627 名を対象としたプラセボ対照試験 (ANDROMEDA 試験)¹⁾ で、dronedarone 群ではプラセボ群と比較して高い死亡リスクが観察された (死亡数: dronedarone 群 n=25, プラセボ群 n=12, ハザード比: 2.13, 95% CI [1.07~4.25])。この知見により、dronedarone は、安静時や最小限の労作時に心不全の症状があるなど血行動態的に不安定な患者 (NYHA^B 心機能分類で IV 度および臨床的に不安定な III 度の患者) では禁忌となっている。

また、臨床的に安定しており、最近 (過去 1~3 カ月) に NYHA 心機能分類で III 度の心不全がみられたか左室駆出率 < 35% の患者については、dronedarone 治療経験が限られているため、これらの患者に対する dronedarone の使用は推奨しない。

◇心不全の新たな発生に関する最近の報告症例

2011 年 1 月 26 日までに、世界中で dronedarone との関連が疑われる心不全の新たな発生または悪化についての重篤症例が、257 例報告されている。

一部の患者では、心不全が心房細動の合併症と関連している場合がある。Dronedarone に関する

^A 永続性心房細動とは、電氣的除細動などによっても心房細動が停止しないものを指す (訳注)。

^B New York Heart Association

る5つのプラセボ対照試験^{2~5)}で、心不全イベントの粗発生率は、dronedarone群で3,282例中369例(11.2%)、プラセボ群で2,875例中312例(10.9%)であった。

文 献

- 1) Køber L, et al. *N Engl J Med* 2008; al. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678–68.
- 2) Touboul, et al. *Eur Heart J* 2003; 24: 1481–87.
- 3) Singh BN, et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–99.
- 4) Davy J-M, et al. *Am Heart J* 2008; 156: 527.e1–527.e9.
- 5) Hohnloser SH, et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 668–78.

参考情報

※本記事中の肝障害に関する部分は、FDA の通知内容と同様であるため省略した。医薬品安全性情報の本号; Vol.9 No.04 (2011/02/17) FDA 記事を参照。

©Dronedarone [Dronedarone hydrochloride (USAN), 抗不整脈薬] 国内: Phase III (2010/12/20 現在) 海外: 発売済

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.9 (2011) No.04 (02/17) R06

【WHO】

- マラリア療法を守るために必要な緊急措置: 薬剤耐性原虫の発生および拡散を防ぐ

Urgent action essential to protect malaria therapies says WHO: Preventing the development and spread of drug resistant parasites

News release

通知日: 2011/01/12

http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2011/malaria_therapies_20110112/en/index.html

WHO とマラリア撃退パートナーシップ (Roll Back Malaria partnership: RBM) は 2011 年 1 月 12 日に新たな行動計画を発表した。この計画に従い、薬剤耐性原虫の発生と拡散を防ぐため早急に対策を講じなければ、最も強力なマラリア療法を失う世界的な危機が訪れる可能性がある。

「世界 artemisinin 耐性封じ込め計画」(Global plan for artemisinin resistance containment: GPARC) *¹ は、artemisinin 類に対する耐性を封じ込め、出現を阻止するために必要な措置の概要をまとめたものである。Artemisinin は、「artemisinin を基本とする多剤併用療法」(artemisinin-based combination therapies: ACT) *^{2,3} の必須成分であり、マラリアの中で最も死亡率の高い熱帯熱マラリア治療における最も強力な治療手段である。カンボジアとタイの国境地帯では既に artemisinin 耐性が出現している。ACT は現在のところ世界的には 90% 以上の有効性があるが、早急な措置が必要である。これらでの治療が効かなくなった場合、多くの国で頼るべき治療法が全くなくなる。

◇ 薬剤耐性の出現を発生源で阻止する

世界計画では、以下の 5 段階の行動計画を通じて artemisinin 耐性を封じ込め、出現を阻止することを目指す。

1. 耐性原虫の拡散を阻止する

「世界マラリア行動計画」に概説されているように、十分な資金提供を受けて実施されるマラリアコントロール行動計画によって、artemisinin 耐性の封じ込めと耐性出現の予防に必要な多くの対策が講じられる予定である。しかし、既に artemisinin 耐性のエビデンスのある地域での耐性原虫の拡散を阻止するためには、さらなる資金が必要である。世界的な計画では、耐性が確認された地域(コロンビアとタイの国境地帯)で一人当たり 10~20 米ドルの追加コストがかかり、メコン河流域の危険地帯で一人当たり 8~10 米ドルかかると推定されている。

2. Artemisinin 耐性のモニタリングと監視を強化する

WHO は、2010 年に ACT の有効性について定期的検査を実施すべき 75 カ国のうち 31 カ国しか実際には検査を実施していないと推定している。監視を行っていない地域で静かに artemisinin

耐性が出現している危険性がある。

3. マラリア診断検査の利用を促進し合理的な ACT 治療を行う

ACT 治療は、以前はマラリア以外の発熱原因の治療に頻繁に使われていた。ACT を不必要に使用すると耐性のリスクを上昇させる可能性がある。マラリアに罹患しないでこの治療を受ける患者数を減少させるため、WHO は治療に先立ちマラリアが疑われるすべての症例について診断のための検査の実施を推奨する。

4. Artemisinin 耐性関連の研究投資を行う

より迅速に耐性原虫を検出する技術の開発、およびいずれは ACT に置き替わる新しいクラスの抗マラリア薬の開発が緊急に必要である。

5. 行動を促し、資源を結集する

この世界計画の成功は、世界/地域/国家レベルで、多くの利害関係者による十分に調整された適切な資金や援助を得られるかにかかっている。

WHO はマラリアの症例数が過去 10 年間で 43 カ国において 50% 以上減少したと推定している。最近のアフリカ 34 カ国でのマラリア予防のモデリング解析で 2000 年から 2010 年までの間に 730,000 人の生命が救われたと推定されるが、そのおよそ 4 分の 3 は 2006 年以降である。2006 年は殺虫剤を染み込ませた蚊帳と ACT の両方の使用が大きく普及した年である。有効な治療法としての ACT を失えば、結果としてマラリア関連死がかなり増加すると考えられる。

「世界 artemisinin 耐性封じ込め計画」が、RBM の 100 人以上のマラリア専門家との協議を通じて WHO 世界マラリアプログラムにより策定された。資金は、ビル&メリンダ・ゲイツ財団により提供された。

関連情報

・同日付で、「世界 artemisinin 耐性封じ込め計画」の立ち上げに際して WHO 事務局長 Margaret Chan 博士が声明を発表している：

http://www.who.int/dg/speeches/2011/malaria_plan_20110112/en/index.html

参考情報

*1: WHO が発表した計画の詳細は、以下の URL を参照

http://www.who.int/malaria/publications/atoz/artemisinin_resistance_containment_2011.pdf

*2: WHO の Facts on ACTs (Artemisinin-based Combination Therapies) のサイト

http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/364/RBMInfosheet_9.htm

*3: Artemisinin は、中国の伝統的な漢方薬であるヨモギ類の黄花蒿 (和名;クソニンジン, 学名; *Artemisia annua L.*) から抽出された現在のところ最も効果的な抗マalaria薬である。ACT は、artemisinin または artemisinin 誘導体を、異なるクラスの抗マalaria薬 1 種類以上と併用することによって、それぞれの薬効の相乗効果を高めつつ、原虫の耐性獲得をしにくくすることを狙った治療法である。2005 年に artemisinin 系薬剤への感受性を低下させる原虫の変異が発見されたため¹⁾, WHO は世界の製薬会社に対し、artemisinin 系薬剤の単剤での販売をやめるよう警告している²⁾。

1) Vogel G. Cracks in the First Line of Defense *Science*, 9 December 2005, p. 1607

2) Bohannon J. Arata Kochi profile. Fighting words from WHO's new malaria chief. *Science*. 2006 Feb 3;311(5761):599.

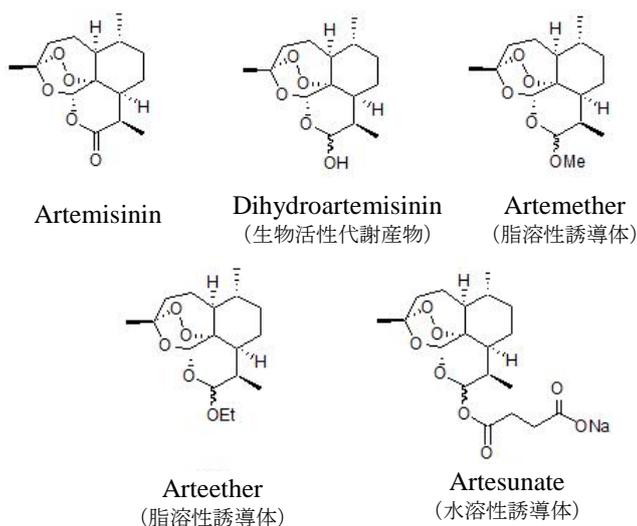


図: Artemisinin およびその誘導体

©Artemisinin [アーテミシニン, セスキテルペン類, 抗マalaria薬] 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