

医薬品安全性情報 Vol.9 No.14 (2011/07/07)

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)】

- Drospirenone含有経口避妊薬: 血栓リスクに関する安全性レビュー2
- Simvastatin[‘Zocor’]: 筋障害リスク低減のための新たな制限, 禁忌, 用量制限3
- 5 α -還元酵素阻害薬 (5-ARI): より悪性度の高い前立腺癌のリスク上昇の可能性7
- Liraglutide[‘Victoza’]注射液: 甲状腺C細胞癌, 急性膵炎のリスク10
- Pioglitazone[‘Actos’]: 膀胱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12

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Ethinylestradiol+ drospirenone含有経口避妊薬: 静脈血栓塞栓症のリスク15
- Pioglitazone含有医薬品: 進行中の安全性レビューに関する最新情報: フランスで使用を一時停止, 欧州全体のレビューは継続18

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

- Paracetamol: 小児に対し, より厳密な用量を導入20

【カナダ Health Canada】

- Rituximab[‘Rituxan’]: 関節リウマチ患者での静注に伴う致死的な有害反応21

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 32 No.2
 - Paracetamol: 小児での有害作用のリスク低減のために23

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.14 (07/07) R01

【 米 FDA 】

● Drospirenone含有経口避妊薬: 血栓リスクに関する安全性レビュー

Safety Review of possible increased risk of blood clots with birth control pills containing drospirenone

Safety Information, Drug Safety Communication

通知日: 2011/05/31

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm257337.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257164.htm>

(抜粋)

FDA は、drospirenone 含有経口避妊薬を使用している女性での静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスクを評価した 2 つの研究^{1,2)}について情報を得ている。最近発表されたこれら 2 つの研究では、VTE のリスクについて drospirenone 含有経口避妊薬と別のプロゲスチン (levonorgestrel) を含む経口避妊薬を比較し、drospirenone 含有経口避妊薬使用に伴う VTE のリスクが 2~3 倍高いことが報告されている。これまでの他の研究ではリスク上昇は報告されていない。FDA は現在、相反するこれらの研究結果を評価しており、drospirenone 含有経口避妊薬のリスク/ベネフィットを十分に評価するため、現在入手可能なすべての情報を調査する予定である。

FDA が資金提供し実施したさらなるホルモン避妊薬の大規模試験は完了するところであり、データのレビューを実施するところである。この試験は 80 万人以上の米国女性を含み、多種のホルモン避妊薬の血栓症/血栓塞栓症のリスク (VTE を含む) を調査するためデザインされている。結果は今夏の終わり頃に出ると予想される。FDA は新たな安全性情報が得られた場合には引き続き情報を伝達する予定である。

◇推 奨

現在使用中の経口避妊薬に drospirenone が含まれている場合は、医療従事者に相談せずに服用を中止しないこと。持続的な足の痛み、激しい胸痛、突発性の息切れなどの血栓症状を呈した場合には、ただちに担当医に相談すること。喫煙者でかつ 35 歳以上の女性は、血栓症などの重篤な心血管イベントのリスクが高まるため、混合型経口避妊薬を使用しないこと。

文 献

- 1) Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. *BMJ* 2011; 340:d2139.
- 2) Jick SS, Hernandez RK. *BMJ* 2011; 340:d2151.

関連情報

・FDA の drospirenone 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm257168.htm>

・Q&A:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm257175.htm>

◎Drospirenone/Ethinylestradiol [Drospirenone, ドロスピレノン (JAN)/ Ethinylestradiol Betadex, エチニルエストラジオール ベータデクス (JAN), 黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤, 経口避妊薬]
国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での適応は月経困難症のみ。

◎Levonorgestrel [レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内における単剤での適応は緊急避妊のみ。

Vol.9 (2011) No.14 (07/07) R02

【 米 FDA 】

・ Simvastatin [‘Zocor’]: 筋障害リスク低減のための新たな制限, 禁忌, 用量制限

New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury

Drug Safety Communication

通知日: 2011/06/08

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>

FDA はコレステロール低下薬の simvastatin について、筋障害のリスクが上昇するため、承認された最高用量 (80 mg) での服用を制限するよう推奨している。Simvastatin 80 mg は、この用量で筋障害 (ミオパチー) が見られず 12 カ月間以上使用してきた患者のみが服用すべきである。より低用量の simvastatin の服用患者を含め、患者に simvastatin 80 mg による治療を新たに開始すべきではない。FDA はこれらの新たな制限に加え、simvastatin の添付文書を改訂し、新たな禁忌 (ある種の医薬品と simvastatin を併用しないこと) およびある種の医薬品と simvastatin を併用する場合の用量制限を追加するよう求めている。

Simvastatin 80 mg/日の服用患者は、simvastatin をより低用量服用している患者や同一クラスの他の医薬品を服用している患者と比較して、ミオパチーのリスクが高い。このリスクは、治療開始 1 年目に高く、ある種の医薬品との相互作用の結果であることが多く、simvastatin によるミオパチーを

発現する遺伝的素因と関連していることが多い。ミオパチーを発現した患者には通常、筋肉痛、圧痛または筋力低下、血中の筋酵素値(クレアチンキナーゼ)の上昇が見られる。ミオパチーの最も重篤な型である横紋筋融解症では、腎臓が損傷して致死的な腎不全に至る可能性がある。横紋筋融解症はまれであり、simvastatin を1年間服用した患者 100,000 人あたり 4.9 人に、入院を要する横紋筋融解症が生じる(atorvastatin, pravastatin, または simvastatin を服用した場合の平均発現率は 100,000 人あたり 4.4 人)¹⁾。

FDA は、simvastatin および[‘Vytorin’](simvastatin と ezetimibe の合剤)の添付文書を改訂し、80 mg の用量に関する新たな制限について追加した。また simvastatin, [‘Vytorin’], [‘Simcor’] の添付文書を改訂し、相互作用により体内の simvastatin の濃度を上昇させるような医薬品と上記の simvastatin 含有製品を併用した場合の新たな用量の推奨について追加した。体内の simvastatin の濃度上昇により、ミオパチーのリスクが高くなる可能性がある(後出の「simvastatin の用量制限」を参照)。

2010 年 3 月に FDA は、simvastatin の安全性レビューを行っていると通知している^{*1)}。

◇データの要約

Simvastatin 含有医薬品の添付文書に対する今回の改訂は、SEARCH 試験(Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine trial)およびその他のデータに関する FDA のレビューにもとづいている^{*1)}。

SEARCH 試験は 7 年間にわたる無作為化二重盲検臨床試験であり、心筋梗塞の既往のある患者での simvastatin 80 mg または 20 mg の有効性および安全性について、ビタミン B₁₂と葉酸の服用/非服用との組み合わせで比較が行われた。

試験終了時に、主要な血管系事象の発現率は 20 mg 群で 25.7%, 80 mg 群で 24.5%であった[RR=0.94, 95% CI[0.88~1.01], p=0.10]^A。Simvastatin 20 mg 群では LDL コレステロール(LDL-C)低下薬の使用(SEARCH試験の検討対象外)が 80 mg 群より多かったこともあり、2 群間の平均 LDL-C の差は 13 mg/dL であった(予測値は 20 mg/dL)。しかし、80 mg 群において主要な血管系事象の相対リスクが 6%低いことと、LDL-C 値が 13 mg/dL 低いことには整合性がある。

80 mg 群で患者 52 人(0.9%), 20 mg 群で 1 人(0.02%)がミオパチーを発現した[原因不明の筋力低下または筋痛で、血清クレアチンキナーゼの ULN(基準値上限)の 10 倍を超える上昇を伴う場合と定義]。この数値は、添付文書に記載された 0.53%というリスク(臨床試験データにもとづく)よりも高かった。80 mg 群で患者 22 人(0.4%), 20 mg 群で 0 人が横紋筋融解症を発現した[原因不明の筋力低下または筋痛で、血清クレアチンキナーゼの ULN(基準値上限)の 40 倍を超える上昇を伴う場合と定義]。横紋筋融解症に関連した致死例はなかった。

80 mg 群におけるミオパチーおよび横紋筋融解症のリスクは、治療開始後 12 カ月までが最も高く、1,000 人・年あたりそれぞれ 5 人、2 人であり、その後は 1,000 人・年あたりそれぞれ 1 人、0.4 人に減少した。

^A 原文は RR=0.094(訳注)

高齢であることおよび女性であることで、ミオパチーのリスクが高かった。SEARCH 試験では、カルシウムチャネル遮断薬、特に diltiazem の使用患者では、ミオパチーのリスクが約 2 倍であった。ミオパチーの症例の約 60%が、肝臓への simvastatin の取り込みを担うトランスポーターのコードに影響を及ぼす遺伝的変異と関連があった。この変異により、simvastatin の血漿中濃度が上昇してミオパチーのリスクが高くなる。

SEARCH 試験の結果は、FDA の AERS (有害事象報告システム) データベースの解析により支持されている。AERS の解析では、simvastatin 80 mg に伴う致死的な横紋筋融解症は、より低用量の simvastatin やその他の低用量スタチン系薬の大半と比較して報告割合が高いことが示されている。また、スタチン系薬に関する他の長期臨床試験のデータから、simvastatin 80 mg による治療を受けた患者では、より低用量の simvastatin または他のスタチン系薬による治療を受けた患者と比べてミオパチーおよび横紋筋融解症の総発現率が高いことが示されている。

◇Simvastatin の用量制限

Simvastatin と下記の医薬品を併用した場合、体内の simvastatin の濃度が上昇してミオパチーのリスクが高まる可能性がある。これらの医薬品と併用する際に simvastatin を推奨用量以下にすることにより、体内の simvastatin の濃度を安全域に抑えることができる。

従来の simvastatin 添付文書	新たな simvastatin 添付文書
以下の医薬品と simvastatin との併用は避けること • Itraconazole • Ketoconazole • Erythromycin • Clarithromycin • Telithromycin • HIV protease inhibitors • Nefazodone	以下の医薬品と simvastatin との併用は禁忌である • Itraconazole • Ketoconazole • Posaconazole (New) • Erythromycin • Clarithromycin • Telithromycin • HIV protease inhibitors • Nefazodone • Gemfibrozil • Cyclosporine • Danazol
1 日 10 mg を超える simvastatin と以下の医薬品を併用しないこと • Gemfibrozil • Cyclosporine • Danazol	1 日 10 mg を超える simvastatin と以下の医薬品を併用しないこと • Amiodarone • Verapamil • Diltiazem (注: [‘Simcor’] は simvastatin 20 mg または 40 mg のみ販売されているため、上記の医薬品と [‘Simcor’] との併用は禁忌である。)
1 日 20 mg を超える simvastatin と以下の医薬品を併用しないこと • Amiodarone • Verapamil	1 日 20 mg を超える simvastatin と以下の医薬品を併用しないこと • Amlodipine (New) • Ranolazine (New)
1 日 40 mg を超える simvastatin と以下の医薬品を併用しないこと • Diltiazem	
大量のグレープフルーツジュースの摂取を避けること [1 日 1 クォート(0.95L)を超える量]	大量のグレープフルーツジュースの摂取を避けること [1 日 1 クォート(0.95L)を超える量]

◇スタチン系薬およびスタチン系薬を基本とした治療による相対的な LDL 低下効果

Atorva	Fluva	Pitava	Lova	Prava	Rosuva	['Vytorin']*	Simva	%↓ LDL-C
-----	40 mg	1 mg	20 mg	20 mg	-----	-----	10 mg	30%
10 mg	80 mg	2 mg	40 or 80 mg	40 mg	-----	-----	20 mg	38%
20 mg	-----	4 mg	80 mg	80 mg	5 mg	10/10 mg	40 mg	41%
40 mg	-----		-----	-----	10 mg	10/20 mg	80 mg	47%
80 mg	-----		-----	-----	20 mg	10/40 mg	-----	55%
	-----		-----	-----	40 mg	10/80 mg	-----	63%

Atorva=Atorvastatin; Fluva=Fluvastatin; Pitava=Pitavastatin; Lova=Lovastatin; Prava=Pravastatin; Rosuva=Rosuvastatin; Simva=Simvastatin.

*心血管系の死亡および罹患について, simvastatin で示されたベネフィットを上回る['Vytorin']のベネフィットは確立されていない。

文 献

- 1) Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004;292:2585-90.

関連情報

•FDA の simvastatin 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203669.htm>

参考情報

*1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.09 (2010/04/28) 参照。

©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.9 (2011) No.14 (07/07) R03

【 米 FDA 】

- 5 α -還元酵素阻害薬(5-ARI) : より悪性度の高い前立腺癌のリスク上昇の可能性

5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) may increase the risk of a more serious form of prostate cancer

Drug Safety Communication

通知日 : 2011/06/09

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm>

FDA は医療従事者に対し、5 α -還元酵素阻害薬(5-ARI)の添付文書の「警告と使用上の注意」を改訂し、より悪性度の高い前立腺癌のリスク上昇に関する新たな安全性情報を追加したことを通知する。このリスクは低いと考えられるが、医療従事者はこの安全性情報を認識しておくべきであり、男性患者に対して5-ARIによる治療を開始あるいは継続を判断する場合には、既知のベネフィットと上記のリスクとを比較検討すべきである。

上記の新たな安全性情報は、2つの大規模無作為化比較試験〔Prostate Cancer Prevention (PCPT) 試験とReduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) 試験〕についてFDAが実施したレビューにもとづいている。これらの試験では、50歳以上の男性における前立腺癌のリスクを低下させるため、それぞれ finasteride 5 mg またはプラセボの7年間毎日服用、および dutasteride 0.5 mg またはプラセボの4年間毎日服用の評価が行われた。これらの試験は、finasteride 5 mg および dutasteride による治療で、前立腺癌と診断されるリスクの全体的な低下を示した(データの要約を参照)。この全体的な低下は、低リスク型の前立腺癌の発生率低下によるものであった。しかしながらこれらの2試験は、finasteride や dutasteride による治療で悪性度の高い前立腺癌の発生率が高くなることを示していた。

…… 5-ARI について ……………

- このクラスの医薬品には、finasteride〔[‘Proscar’] (5 mg), [‘Propecia’] (1 mg)〕, および dutasteride〔‘Avodart’〕がある。Dutasteride は、tamsulosin との合剤[‘Jalyn’]も販売されている。
- [‘Proscar’], [‘Avodart’], [‘Jalyn’]は前立腺腫大(良性前立腺肥大症)の症状の改善を適応として承認されている。[‘Proscar’]と[‘Avodart’]は前立腺肥大に関連した尿閉または手術のリスク低下を適応としても承認されている。
- [‘Propecia’]は男性型脱毛の治療を適応として承認されている。
- 2002～9年に約5百万人の男性患者が5-ARIの処方を受け、うち約3百万人が50～79歳であった¹⁾。

……………

◇医療従事者向けの追加情報

- 5-ARI が悪性度の高い前立腺癌のリスクを上昇させる可能性を認識しておくこと。
- 5-ARI による治療を開始する前に、前立腺癌など他の泌尿器系疾患（良性前立腺肥大と取り違えられる可能性がある）を除外するため、適切な評価を行うこと。
- 5-ARI 治療により、6 カ月間で前立腺特異抗原 (PSA) 値が約 50% 低下することを認識しておくこと。しかし、PSA 値の低下の程度は 5-ARI による治療を受ける個々の患者によりさまざまであると考えられる。5-ARI による治療中に PSA 値の上昇（程度を問わない）が確認された場合は、前立腺癌の発生を示唆することが考えられ、その PSA 値が 5-ARI を服用していない男性の正常値に当たる場合でも、評価を行うべきである。
- 前立腺癌の予防は 5-ARI の承認適応となっていないことを認識すること。
- 5-ARI に関する有害事象を、FDA の MedWatch プログラムに報告すること^A。

◇データの要約

PCPT 試験は、直腸指診の結果が正常で PSA 値が 3 ng/mL 以下の 55 歳以上の男性 18,882 人を対象とした多施設の無作為化二重盲検プラセボ比較試験であった。前立腺癌のリスクが高い男性（以前に前立腺生検で悪性度の高い前立腺上皮内癌と診断されたなど）はこの研究から除外された。この試験では、前立腺癌のリスク低下について finasteride 5 mg (9,423 人) とプラセボ (9,459 人) との比較が行われた。無作為化後の治療は 7 年間を通じて、もしくは前立腺癌の診断、5-ARI による良性前立腺肥大症の治療開始、許容できない副作用の発現までとした。試験プロトコルには、治療中に PSA 値が上昇したか直腸指診で異常と診断された場合、経直腸的超音波断層法や前立腺 6 カ所生検を受けることが明記されていた。以前に前立腺癌と診断されたことのないすべての試験参加者は、7 年間の試験終了後に経直腸的超音波断層法や前立腺の 6 カ所のコア生検を受けることになっていた。

PCPT 試験の結果は、finasteride 群ではプラセボ群と比較して、前立腺癌と診断される全体的なリスクが 26% 低い ($p < 0.0001$) ことを示していた。前立腺癌のリスク低下は、Gleason スコア (GS)^{*1} で 6 以下の前立腺癌の場合に限られた。しかし、finasteride 群ではプラセボ群と比較して、GS で 8 ～ 10 の前立腺癌の発生率が高かった（それぞれ 1.8%, 1.1%）。

REDUCE 試験は、前立腺癌のリスクが高いと考えられる 50 ～ 75 歳の男性を対象とし、生検で検出できる前立腺癌のリスク低下について dutasteride の 1 日 1 回服用の有効性と安全性を評価した無作為化二重盲検プラセボ比較試験であった。この試験では、8,231 人の男性がプラセボ (4,126 人) または dutasteride 0.5 mg (4,105 人) 1 日 1 回を計 4 年間服用するよう割り付けられた。前立腺の生検が 2 年および 4 年時点で実施された。試験担当医師の判断により臨床上必要と考えられる場合には、プロトコルに指定された 2 年および 4 年時点の生検に加えて予定された以外の生検が可能であったが、奨励されてはいなかった。

REDUCE 試験の結果は、dutasteride 群ではプラセボ群と比較して、生検で検出できる前立腺癌

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

と診断される全体的なリスクが 23%低い($p < 0.0001$)ことを示していた。この全体的なリスクの低下は、GS で 6 以下の前立腺癌の場合に限られていた。これに対し、dutasteride 群ではプラセボ群と比較して、GS で 8～10 の前立腺癌の発生率が高かった(それぞれ 1%, 0.5%)。

PCPT試験およびREDUCE試験のデータは、2010 年 12 月 1 日に開催されたFDAの抗腫瘍薬諮問委員会(ODAC: Oncologic Drugs Advisory Committee)で検討された^B。

文 献

1) SDI, Vector One: Total Patient Tracker (TPT). Years 2002～2009. データ抽出 2011 年 5 月 24 日

参考情報

※本件に関し、FDA から同日付で Questions and Answers も通知されている。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258358.htm>

*1: Gleason の腫瘍(異型度)分類について

腺様分化の型式の評価による前立腺腺癌の分類法。腫瘍の異型度を Gleason スコアで表すが、優勢な型式と二次的な型式のそれぞれを 1 から 5 までの評点とし、その合計で示す。

[ステッドマン医学大辞典 改訂第 5 版より]

◎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 海外: 発売済

※国内での適応は男性における男性型脱毛症のみ。

◎Dutasteride〔デュタステリド, 5 α -還元酵素阻害薬, 前立腺肥大症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

^B 同会議で検討された安全性レビューおよび背景情報の詳細は、次の URL を参照。
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm230653.htm>

Vol.9 (2011) No.14 (07/07) R04

【 米 FDA 】

● **Liraglutide** [‘Victoza’] 注射液: 甲状腺C細胞癌, 急性膵炎のリスク

Victoza (liraglutide [rDNA origin]) Injection: REMS - Risk of Thyroid C-cell Tumors, Acute Pancreatitis

Safety Information

通知日: 2011/06/13

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm258826.htm>

Novo Nordisk 社は、医療従事者に対し、liraglutide (遺伝子組換え) [‘Victoza’] 注射液について、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy: リスク評価・軽減対策) として要求された重要な安全性情報を再度注意喚起している。最近の医療従事者を対象に行った評価結果から、一次診療従事者の一部は [‘Victoza’] の使用に伴う重篤なリスクを十分認識していないことが明らかになったことを受け、このような情報提供を行っている。

Liraglutide は、雌雄のラットおよびマウスにおいて、臨床的に意義のある使用量で用量依存性かつ治療期間依存性に甲状腺 C 細胞癌を引き起こす。ヒトでの関連性が臨床試験や非臨床試験で排除できていないため、[‘Victoza’] がヒトにおいて甲状腺髄様癌 (MTC) を含む甲状腺 C 細胞癌を引き起こすかどうかは不明である。さらに、[‘Victoza’] の臨床試験では、対照薬による治療を受けた患者よりも [‘Victoza’] による治療を受けた患者で膵炎の発症例が多かった。

◇ 背 景

FDA は、新規または既存の承認された処方薬製品に対し、医薬品のベネフィットがリスクを上回れることを確実にするために REMS が必要であると判断した場合に、REMS を要求することがある。[‘Victoza’] は、2 型糖尿病の成人患者で血糖コントロールを改善するために、食事療法および運動療法の補助療法としての適応がある。

◇ 推 奨

健康診断やその他の理由で撮った頸部画像で甲状腺結節を指摘された患者を、さらなる診断を受けるために内分泌専門医に照会すること。[‘Victoza’] 治療患者における血清カルシトニンの定期的なモニタリングの有用性は不明確であるが、患者の血清カルシトニン値が上昇していることが分かった場合には、さらなる診断を受けるために内分泌専門医に照会すること。

[‘Victoza’] 治療開始後、および投与量増量後は、患者に膵炎の徴候や症状がないか注意深く観察すること。膵炎の徴候・症状には、持続的な激しい腹痛、時として背部へ放散する痛みなどがあり、嘔吐を伴うことも伴わないこともある。

医療従事者および患者は[‘Victoza’]の使用に関連する有害事象, 副作用, または品質の問題をFDAのMedWatch安全性情報^Aおよび有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System:AERS)に報告すること。

◎Liraglutide〔Liraglutide (Genetical Recombination), リラグルチド(遺伝子組換え)(JAN), ヒト GLP-1 アナログ注射薬, 2 型糖尿病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

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

Vol.9(2011) No.14(07/07) R05

【 米 FDA 】

● Pioglitazone[‘Actos’]:膀胱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 Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer
Drug Safety Communication

通知日:2011/06/15

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm>

FDA は、糖尿病薬 pioglitazone[‘Actos’]の1年以上の使用が膀胱癌のリスク上昇と関連する可能性があることを一般に通知する。このリスクに関する情報は、pioglitazone 含有医薬品の添付文書の「警告および使用上の注意」の項に追加される予定である。これらの医薬品の Medication Guide(患者向け医薬品ガイド)も膀胱癌のリスクに関する情報を含むよう改訂される予定である。

この安全性情報は、10年間の疫学研究で計画されていた5年時点の中間解析データ¹⁾のFDAによるレビューにもとづいている。この解析データは2010年9月にFDAの進行中の安全性レビューに記載され^{*1}、さらに下記のデータの要約に示した。5年時点の結果では、pioglitazoneの使用全体では膀胱癌のリスク上昇は見られていないが、pioglitazoneを最も長期に使用した患者およびpioglitazoneの累積投与量が最も多い患者で膀胱癌のリスク上昇が見られた。

FDA はまた、フランスで実施された最近の疫学研究で pioglitazone の使用に伴う膀胱癌のリスク上昇が示唆されていることも認識している。この研究結果にもとづき、フランスは pioglitazone の使用を一時中止し、ドイツは新規患者に対し pioglitazone の治療を開始しないよう勧告した。

FDA は医療従事者に対し以下のことを推奨する:

- ・活動性膀胱癌の患者に pioglitazone を使用しないこと。
- ・膀胱癌の既往歴のある患者には pioglitazone を注意して使用すること。Pioglitazone による血糖コントロールのベネフィットが癌の再発という未知のリスクを上回るものでなくてはならない。

FDA は、現在進行中の10年間の疫学研究から得られるデータを引き続き評価する予定である。FDA はまた、フランスの研究結果の包括的なレビューも実施する予定である。さらに情報が得られた場合には、FDA は最新の情報を公開する予定である。

…… pioglitazone について ……………

- ・単一成分製剤として[‘Actos’]の商品名で販売されている。また、metformin との配合剤として[‘Actoplus Met’], [‘Actoplus Met XR’]の商品名で、glimepiride との配合剤として[‘Duetact’]の商品名で販売されている。
- ・2 型糖尿病の成人患者において血糖コントロールを改善するために、食事療法および運動療法とともに使用する。
- ・2010 年 1 月から 2010 年 10 月までに、約 230 万人の患者が外来薬局で pioglitazone 含有医薬品の処方を受けた²⁾。

……………

◇医療従事者への追加情報

- ・活動性膀胱癌の患者に pioglitazone を使用しないこと。
- ・膀胱癌の既往歴のある患者には pioglitazone を注意して使用すること。膀胱癌の既往歴のある患者では pioglitazone の血糖コントロールのベネフィットと癌再発の未知のリスクを比較検討すべきである。
- ・血尿, 尿意切迫, 排尿痛, もしくは背部痛や腹痛は膀胱癌による可能性があることから, これらのいずれかの徴候や症状がある場合には報告するよう患者に助言すること。
- ・Pioglitazone 薬を有効に使用するために Medication Guide を読むよう患者に勧めること。
- ・Pioglitazone薬に関する有害事象をFDA MedWatchプログラムに報告すること^A。

◇データの要約

Pioglitazone の使用に伴う膀胱癌の長期リスクを明らかにするため, 製造業者である武田薬品工業(株)は, カイザー・パーマネンテ・北カリフォルニア (Kaiser Permanente Northern California: KPNC) 健康保険加入者の糖尿病患者を対象として, 10 年間の観察コホート研究およびコホート内症例対照研究を実施している¹⁾。この試験は, 試験登録時に 40 歳以上の糖尿病患者を対象とした。膀胱癌の罹患歴のある患者あるいは KPNC 加入から 6 カ月以内の患者はこの試験から除外した。このコホートは, 193,099 人の糖尿病患者を含んでいた。

コホート研究の主要評価項目は, KPNC 癌登録から特定した新たに診断された膀胱癌とした。調査対象の主要な曝露は pioglitazone による治療とした。薬剤投与量, 曝露期間, 潜在的交絡因子に関するデータもこの試験で収集している。

計画された 5 年時点の中間解析が, 1997 年 1 月 1 日から 2008 年 4 月 30 日までに収集したデータにもとづいて実施された。Pioglitazone 治療患者の治療期間の中央値は 2 年(範囲;0.2~8.5 年)であった。その結果, pioglitazone を使用したことのある患者では, pioglitazone を未使用の患者と比較して, 有意な膀胱癌のリスク上昇は見られなかった[ハザード比 (HR) 1.2;95%信頼区間 (CI) [0.9~1.5]] (年齢, 性別, 喫煙, 他の糖尿病薬の使用, 他のリスク因子で調整)。しかし, pioglitazone の投与量と使用期間の増加に伴って, 膀胱癌のリスクは上昇した。Pioglitazone 未使用患者と比較して, pioglitazone 治療期間が 12 カ月以上の場合では, 40%のリスク上昇と関連が見られた (HR 1.4;95%CI[0.9~2.1])。Pioglitazone 使用が 24 カ月を超える場合のハザード比は 1.4 (95%CI[1.03~2.0])であり, わずかに統計的に有意であった。これらのデータにもとづき, FDA は, 12 カ月より長期の治療期間では, pioglitazone 未使用患者と比較して, 10 万人・年あたり 27.5 例の膀胱癌症例の増加と関連すると算出した。

FDA は, フランス国民健康保険プランのデータを用いた後ろ向きコホート研究の情報も得ている。この試験のコホートは, 約 150 万人の糖尿病患者を含んでおり, 最大 4 年にわたって追跡された (2006~2009 年)。その結果, pioglitazone 使用患者において, 他の糖尿病薬使用患者と比較して, 有意な膀胱癌のリスク上昇が認められた (HR 1.22;95%CI[1.03~1.43]) (年齢, 性別, 他の糖尿

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

病薬の使用で調整)。また、用量効果(累積投与量>28,000 mg と関連)(HR 1.75;95%CI[1.22～2.5])や、1年より長期の曝露期間との関連(HR 1.34;95%CI[1.02～1.75])が示された。有意なリスク上昇は男性で観察されたが(HR 1.28;95%CI[1.09～1.51])女性では観察されず、女性の症例はほんのわずかであった。欧州医薬品庁(EMA)のプレスリリース*² やフランス保健製品衛生安全庁(Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé: AFSSAPS)のプレスリリース*³からは、さらに情報を入手することができる。

文 献

- 1) Lewis JD, Ferrara A, PengHedderston M, Bilker WB, Quesenberry Jr, et al. *Diabetes Care*. 2011;34:916-22.
- 2) SDI, Vector One: Total Patient Tracker (TPT). January 2010-October 2010. Data extracted 12-15-10.

関連情報

・FDA の pioglitazone 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109136.htm>

参考情報

*1: 2010年9月, FDAは, pioglitazoneと膀胱癌のリスクとの関連性を評価するためデザインされた疫学研究(期間10年)の5年時点での解析結果を入手し, 全体としては統計的に有意な関連は見られないが, 最も長期間(2年以上)使用した患者では膀胱癌リスクの上昇が観察されたことを発表している。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>

※ 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.22 (2010/10/28) 参照

*2: 欧州医薬品庁(EMA)のプレスリリース:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001275.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 ※ 医薬品安全性情報【EU EMA】本号参照

*3: フランス保健製品衛生安全庁(Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé: AFSSAPS)のプレスリリース(フランス語):

<http://www.afssaps.fr/>

※ Health Canadaからも, 6月17日付けでpioglitazoneの膀胱癌リスクに関して通知がなされた。

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2011/2011_79-eng.php

◎Pioglitazone〔Pioglitazone Hydrochloride, ピオグリタゾン塩酸塩(JAN), チアゾリジン系インスリン抵抗性血糖降下薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内でも, ピオグリタゾン塩酸塩単剤, ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合剤, ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合剤が販売されている。

Vol.9(2011) No.14(07/07)R06

【 EU EMA 】

• Ethinylestradiol+ drospirenone含有経口避妊薬: 静脈血栓塞栓症のリスク

Ethinylestradiol + drospirenone-containing oral contraceptives (YASMIN, YASMINELLE and other products) – Risk of venous thromboembolism

PhVWP Monthly Report May 2011 plenary meeting

通知日:2011/05/27

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500106708

◇要 旨

新しい疫学研究により, drospirenone含有混合型経口避妊薬^A(combined oral contraceptive: COC)の静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)のリスクはlevonorgestrel含有COC(いわゆる第二世代COC)のリスクより高いこと, また, desogestrelまたはgestodene含有COC(いわゆる第三世代COC)のリスクと同様である可能性があることが示された。

◇安全性の懸念と今回の安全性レビューを行った理由

1961年に混合型経口避妊薬が導入されて以来, 同薬使用に伴う静脈血栓塞栓症(VTE)はまれであるがよく知られた有害事象である。VTEはすべての混合型経口避妊薬〔COC;2種類のホルモン(エストロゲンとプロゲステロン)の合剤〕の使用に伴い報告されている。このCOCには[‘Yasmin’]や[‘Yasminelle’]のようなethinylestradiolとdrospirenoneの合剤も含まれている。COCを使用しておらず妊娠していない女性では, 10万人・年あたり約5~10人がVTEを発症すると考えられる。一方, COCを服用している女性ではこれに相当する値は, 20症例(levonorgestrel含有COC使用女性10万人・年あたり)から, 40症例(desogestrelまたはgestodene含有COC使用女性10万人・年あたり)までの幅がある。妊娠女性10万人あたりでは約60人がVTEを発症すると考えられる。

Drospirenone含有COCは, EUにおいて2000年からさまざまな商品名で承認されている。この中には, [‘Yasmin’](ethinylestradiol 0.03mg+drospirenone 3mg)と[‘Yasminelle’]

^A Drospirenone含有混合型経口避妊薬は第四世代COC。(訳注)

(ethinylestradiol 0.02mg+drospirenone 3mg)が含まれる。VTE のリスクは、承認以来、継続してモニターされてきた。製品情報は直近では 2010 年 4 月に改訂され、VTE のリスクに関する 2 つの疫学研究のデータが反映されている^{1,2)}。

◇評価したデータに関する情報

Drospirenone 含有 COC と VTE との関連を解析/評価した 7 つの疫学研究¹⁻⁷⁾ (一部さらなる再解析を含む)をレビューした。

◇評価の結果

PhVWP はレビューを完了した。今回の評価により、VTE のリスクはいずれの COC ([‘Yasmin’] および [‘Yasminelle’]を含む)に伴うリスクも非常にわずかであるという結論は変わらなかった。レビューした研究の結果から、drospirenone 含有 COC は levonorgestrel 含有 COC よりも高い VTE のリスクに関連していることが示された。データからは drospirenone のリスクは desogestrel または gestodene 含有 COC のリスクと同等であると考えられた。

PhVWP は、これらの結論を反映するため、すべての drospirenone 含有 COC の製品情報を改訂するよう推奨している。患者向けリーフレットにはすでに VTE の症状に関する明確な情報が含まれている。

このレビューにもとづいて、女性が [‘Yasmin’]や [‘Yasminelle’]などの drospirenone 含有 COC やその他の COC の服用を中止する理由はない。

文 献

- 1) Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. *Br Med J*. 2009; 339: b2890.
- 2) van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. *Br Med J*. 2009; 339: b2921.
- 3) Jick SS, Hernandez RK. *Br Med J*. 2011; 342: d2151.
- 4) Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. *Br Med J*. 2011; 342: d2139.
- 5) Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 587-593.
- 6) Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. 2007; 75: 344-354.
- 7) Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010; 36: 123-129.

関連情報

* :2011 年 5 月 27 日付けで、英国MHRAより、現在入手可能な疫学データのレビューにもとづく [‘Yasmin’]のリスク/ベネフィットに関する最新情報が公開されている：

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON117560>

<http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/DefaultSP/CON117560>

また、MHRAより2011年6月3日付けで発行されたDrug Safety Updateにも[‘Yasmin’]の静脈血栓塞栓症リスクに関する情報が掲載されている:

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con120237.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.8 No.10 (2010/05/13)

◎Drospirenone/Ethinylestradiol [Drospirenone, ドロスピレノン (JAN)/Ethinylestradiol Betadex, エチニルエストラジオール ベータデクス (JAN), 黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤, 経口避妊薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での適応は月経困難症のみ。

◎Levonorgestrel [レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内における単剤での適応は緊急避妊のみ。

◎Desogestrel [デソゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では卵胞ホルモン剤との合剤でのみ販売。

◎Gestodene [黄体ホルモン剤, 経口避妊薬] 海外: 発売済

※Gestodene は卵胞ホルモン剤との合剤でのみ販売されている。

Vol.9 (2011) No.14 (07/07) R07

【 EU EMA 】

- **Pioglitazone含有医薬品**: 進行中の安全性レビューに関する最新情報: フランスで使用を一時停止, 欧州全体のレビューは継続

Update on ongoing European review of pioglitazone-containing medicines: Suspension of use of these medicines in France while Europe-wide review continues

Press release

通知日: 2011/06/09

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001275.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001275.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1#

EMAは、フランス医薬品庁(Afssaps^A)から、pioglitazone([‘Actos’], [‘Competact’]^B)含有医薬品のフランスでの使用を一時停止する決定通知を受けたが、その一方で、これらの抗糖尿病薬のベネフィットとリスクに関する現在進行中の欧州でのレビュー結果を待っている。

このフランス規制当局の決定は、2011年6月9日に入手したフランスで実施された後ろ向きコホート研究の結果を受けたものである^C。これらの結果はpioglitazone治療に伴う膀胱癌のリスク上昇を示唆していると考えられる。

2011年3月、EMAのCHMP(医薬品委員会)は、pioglitazoneの使用に伴う膀胱癌のリスク上昇のシグナルについて調査するため、pioglitazone含有医薬品に関する欧州全体のレビューを開始した^{*1}。

現在CHMPは、pioglitazone含有医薬品のベネフィット/リスク・バランスへの影響を評価するために、薬剤疫学研究、非臨床/臨床データ、膀胱癌の市販後報告や公表データなどの関連するすべてのデータについてレビューを行っている。CHMPはまた、フランスの研究結果およびフランスの研究がEU全体でpioglitazone含有薬の使用に及ぼす影響についても評価中である。CHMPは、2011年6月20～23日に開催される次のミーティングでこの問題について協議し、必要に応じて適切な措置を勧告する予定である。

EMAは新たな情報が得られた場合にはすぐに、追加情報を発表する予定である。

注:

- ・中央審査方式で承認されたpioglitazone含有医薬品[‘Actos’], [‘Glustin’]^D, [‘Competact’],

^A Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé: フランス保健製品衛生安全庁

^B Pioglitazone と metformin の合剤

^C 2011年6月11日、フランスに続いてドイツも膀胱癌リスク上昇の懸念を受けて pioglitazone の使用一時停止を決定した(ドイツ語): <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm05-2011.html>

^D Pioglitazone 単剤のポルトガルなどでの販売名

[‘Glubrava’]^E, [‘Tandemact’]^Fと膀胱癌の発生に関する欧州のレビューは、規則(EC) No 726/2004 の第 20 条[Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004]にもとづき、2011 年 3 月 16 日に欧州委員会の要請により開始された正式なレビューに則って行われている。

- ・フランス人を対象とした疫学研究は、フランスの健康保険(Caisse National d’Assurance Maladie: 国民健康保険基金)のデータを用いて行われた後ろ向きコホート研究であり、2006 年から 2009 年の間に抗糖尿病薬治療を受けた糖尿病患者が追跡調査された^G。

関連情報

- ・[‘Actos’]の EPAR (欧州公開医薬品審査報告書):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000285/human_med_000624.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

参考情報

- *1:2011 年 3 月 18 日付けで公表されたCHMPの会議議事録(2011 年 3 月 14～17 日開催)に、CHMPがpioglitazone含有医薬品のレビューを開始したことが記載されている。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/03/news_detail_001225.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

- ※ 2011 年 6 月 23 日付けでEMAは、pioglitazone含有医薬品のリスク/ベネフィット・バランスの継続的な評価の更新結果を公表し、CHMPが7月にレビューを終了し、これらの医薬品の使用について勧告を行う予定であるとしている。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_01284.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/06/WC500107902.pdf

◎Pioglitazone [Pioglitazone Hydrochloride, ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN), チアゾリジン系インスリン抵抗性血糖降下薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

- ※国内でも、ピオグリタゾン塩酸塩単剤, ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合剤, ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合剤が販売されている。

^E Pioglitazone と metformin の合剤

^F Pioglitazone と glimepiride の合剤

^G 以下の Afssaps のウェブページで閲覧可能 (フランス語):

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf

Vol.9 (2011) No.14 (07/07) R08

【 英 MHRA 】

- **Paracetamol: 小児に対し、より厳密な用量を導入**

More exact paracetamol dosing for children to be introduced

Press release

通知日 : 2011/06/06

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON120251>

小児用 paracetamol 含有液剤について、小児での最も効果的な用量の摂取が確保されるよう、また、保護者が最良の投与を行えるよう、用量の表示更新を予定している。今回の用量更新では、年齢幅を狭くして年齢分けを細かくし、各年齢層に対して 1 用量を規定している。Paracetamol は、同薬含有医薬品に添付された患者向け情報にしたがって使用する限り、短期間使用する小児用解熱鎮痛薬として、引き続き安全で有効な医薬品であると考えられる。

MHRA の医薬品安全性監視・リスク管理部長である Raine 博士は、「Paracetamol 用量の表示変更は、小児での年齢に最適な摂取用量を確保するためのものである。この更新では用量を明確にすることにより、保護者は小児に与えるべき paracetamol 用量を正確にかつ容易に知ることができる。」とし、「この変更は、安全性の懸念から行ったものではない。」と述べている。

現行の用量表示は、6～12 歳を 1 つの年齢層としている。新たな表示では、この年齢層を、6～8 歳、8～10 歳および、10～12 歳の 3 つに分ける。

現在市販されている小児用 paracetamol 製品は、2011 年末までに用量指示が更新されるはずである。それまでの間、保護者は現行の用量に従ってよいが、表示された助言をよく読み、推奨用量を超えることのないようにすべきである。

英国には用量の異なった paracetamol 液剤が 2 種類あるが、両液剤とも表示が更新される。

乳児用 paracetamol 液剤 (120 mg / 5mL)

更新前			更新後		
年齢	用量	24 時間での投与回数	年齢	用量	24 時間での投与回数
3 カ月～1 歳未満	2.5 mL	4 回	3～6 カ月	2.5 mL	4 回
1 歳～6 歳未満	5～10 mL	4 回	6～24 カ月	5 mL	4 回
			2～4 歳	7.5 mL	4 回
			4～6 歳	10 mL	4 回

Paracetamol (6 歳以上) 液剤 (240/250mg / 5mL)

更新前			更新後		
年齢	用量	24 時間での投与回数	年齢	用量	24 時間での投与回数
6～12 歳	5～10 mL	4 回	6～8 歳	5 mL	4 回
			8～10 歳	7.5 mL	4 回
			10～12 歳	10 mL	4 回

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

※国内では、「1 日総量として 60mg/kg を限度とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、成人の用量を超えない。」とされている。

Vol.9 (2011) No.14 (07/07) R09

【 カナダ Health Canada 】

● **Rituximab [‘Rituxan’]: 関節リウマチ患者での静注に伴う致死的な有害反応**

RITUXAN (rituximab) - Fatal Infusion Related Reactions in Patients with Rheumatoid Arthritis - For Health Professionals

Advisories, Warnings and Recalls for Health Professionals

通知日: 2011/06/02

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/Rituxan_6_hpc-cps-eng.php

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/public/_2011/Rituxan_6_pc-cp-eng.php

(Web 掲載日: 2011/06/07)

◇ **Hoffmann-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター**

Hoffmann-La Roche 社は Health Canada と協議の上、関節リウマチ患者での rituximab [‘Rituxan’]の使用後に生じる静注に伴う致死的な有害反応について新たな重要な情報を提供する。Roche 社は、関節リウマチの治療選択肢として[‘Rituxan’]を検討する際に最新情報を考慮できるように、情報提供を行っている。

[‘Rituxan’]は、膜貫通型抗原である CD20 に特異的に結合するマウス/ヒトキメラ化モノクローナル抗体である。[‘Rituxan’]は、1 種類以上の腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤での治療が奏効しないかまたは同薬剤に忍容性のない中等度～重度の活動性関節リウマチの成人患者において、徴候や症状の緩和を適応として承認されている。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• [‘Rituxan’]による治療を受けた関節リウマチ患者で、静注に伴う致死的な有害反応の市販後症例が報告されている。• アナフィラキシーまたは重篤な過敏症や静注に伴う反応が起こった場合には、<ul style="list-style-type: none">◦ [‘Rituxan’]の投与を速やかに中止し、◦ 適切な医療処置を開始すること。• 蘇生装置を容易に、かつただちに利用できる施設以外では、静注を行わないこと。 |
|---|

- ・関節リウマチ治療のために[‘Rituxan’]を静注する前に、常に予防的薬物投与を行うこと(下記参照)。
- ・既存の心臓疾患のある患者や、以前心肺系に有害反応が生じたことのある患者は、[‘Rituxan’]静注後は注意深くモニターする必要がある。

致死的な反応を呈した患者の中には、[‘Rituxan’]静注の前に推奨される予防的薬物投与を受けたかどうか不明な場合がある。解熱鎮痛薬 (acetaminophen など) や抗ヒスタミン薬 (diphenhydramine など) を、[‘Rituxan’]静注の都度、必ず前投与すべきである。毎回の[‘Rituxan’]静注の 30 分前に 100 mg の methylprednisolone を患者に静注すべきである。

医療従事者は、[‘Rituxan’]投与中または投与後に静注に伴う反応を起こしているすべての患者について、過敏症やアナフィラキシーの徴候に気を配らなければならない。

静注に伴う致死的な有害反応に関する市販後自発報告の詳細は下記のとおりである(カナダでの報告はない)。

- ・心嚢液貯留および睡眠時無呼吸症候群の既往歴のある患者では、5 回目の rituximab 治療後に息切れと四肢の脱力を発現し、心肺停止に至った。CPR (心肺機能蘇生) は成功しなかった。
- ・大動脈弁閉鎖不全症の病歴をもつ患者では、rituximab 初回治療の 2 度目の静注中にアナフィラキシー反応を発現した。この患者は ICU に搬送された。はじめは改善が見られたが、患者の容体が悪化し、死に至った。
- ・他の 2 人の患者は、rituximab 静注を受けた同じ日に死亡した。アナフィラキシー反応を示唆する症状はいずれの患者についても報告されていない。しかし、静注と死亡の時間的関連にもとづいて、静注に伴う反応である可能性を排除することはできなかった。

Roche 社は、Health Canada と協力して、新たな安全性情報が反映されるよう製品モノグラフを改訂する予定である。

参考情報

- * : 同じモノクローナル抗体製剤である tocilizumab [‘Actemra’] でも致死的なアナフィラキシーのリスクが報告されている。(Tocilizumab は関節リウマチ薬であるが、標的分子は IL-6 であり rituximab とは異なる) ※ 医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.8 No.22 (2010/10/28) 参照

©Rituximab [Rituximab (Genetical Recombination), リツキシマブ (遺伝子組換え) (JAN), 抗 CD20 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬, 関節リウマチ治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

※ 国内での適応は抗悪性腫瘍のみ。

Vol.9 (2011) No.14 (07/07) R10

【NZ MEDSAFE】

• Paracetamol: 小児での有害作用のリスク低減のために

Paracetamol toxicity in children – let's reduce the risk

Prescriber Update Vol. 32 No.2

通知日: 2011/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/ParacetamolJune2011.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_June2011.pdf

小児での paracetamol による重篤な有害反応について、過去 12 カ月間にわたる報告を見ると、paracetamol の適切な使用が重要であることが明らかである。

Paracetamol 経口液剤は、小児の重篤でない疾患に使用される最も一般的な医薬品の 1 つである。しかしながら、使用する paracetamol 液剤の濃度、および用量計算や計量を取り違えると、簡単に有害作用が生じる。

国立中毒センター (National Poisons Centre) のデータは、paracetamol が関与する意図的でない慢性過量摂取の件数が過去 5 年間にわたって増加していることを示唆している。年齢別での増加は、0～2 歳の小児で最も著しい。

◇主要メッセージ

- Paracetamol が関与する小児での意図的でない慢性過量摂取の件数が、過去 5 年間にわたって増加している。
- 保護者に対し、小児への paracetamol 使用は、適正用量で推奨頻度を超えないようにすることおよび解熱と鎮痛の治療に限って使用することの重要性について、知らせる必要がある。また保護者は、小児に投与する前に、毎回、容器に記載された用量の確認を忘れないようにすべきである。
- 処方者は、paracetamol の小児への処方について、1 回の処方用量の制限 (例えば 200mL までとする^A) を検討すべきである。
- すべての paracetamol 含有液剤には、小児では開けることのできない適切な蓋を付けるべきである。
- 正確な計量器具は、意図的でない過量摂取のリスクを低減することから、できる限り添付すべきである。保護者が器具の適正な使用のしかたを理解しているか確認することも重要である。

^A ニュージーランドで処方箋薬として販売されている paracetamol 含有液剤は 120mg / 5mL および 250mg / mL である。(訳注)

参考情報

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

※国内では, 「1 日総量として 60mg/kg を限度とする。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 成人の用量を超えない。」とされている。

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子