

医薬品安全性情報 Vol.9 No.26 (2011/12/22)

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)】

- TNF阻害薬:小児および青少年での悪性腫瘍リスクに関する最新情報.....2
- Fenofibric acid[‘Trilipix’]:ACCORD脂質試験で心血管系リスクが低下せず.....4
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年10月).....6

【米 CDC (Centers for Disease Control and Prevention)】

- 米国における12歳以上の年齢層での抗うつ薬使用状況(2005～2008年).....9

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Buflomedil含有医薬品:販売承認の一時停止を推奨(続報).....11

【EU ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)】

- 欧州でのカルバペネム系薬に対する耐性菌の増加(欧州抗生物質啓発デーの開催).....12

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

- Sildenafil citrate[‘Revatio’]:肺動脈性肺高血圧症の小児患者で死亡リスク上昇.....13
- Drug Safety Update Vol. 5, No. 4, 2011
 - Lenalidomide[‘Revlimid’]:二次原発がんのリスクに関する最新情報.....15

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.26(12/22)R01

【米FDA】

● TNF阻害薬:小児および青少年での悪性腫瘍リスクに関する最新情報

UPDATE on Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers and risk for pediatric malignancy

Drug Safety Communication

通知日:2011/11/03

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm>

FDAは、TNF(腫瘍壊死因子)阻害薬と小児および青少年(30歳以下)の悪性腫瘍(癌)に関する進行中の安全性レビューについて最新情報を通知する。FDAはTNF阻害薬の製造業者に、同薬について強化した安全性調査の実施を求めている。

強化した安全性調査では、製造業者が悪性腫瘍の症例報告について綿密な追跡調査を実施し、小児や青少年での悪性腫瘍に関する報告をすべてFDAに緊急報告(報告を入手した日から15日以内)として提出することになる。また製造業者はFDAに、悪性腫瘍とTNF阻害薬使用データに関する年次概要と評価も提出することになる。このような安全性調査は、FDAがTNF阻害薬で治療中の小児や青少年の悪性腫瘍について認識を深めるために重要である。この調査により、報告の完全性と一貫性が高まり、それによって悪性腫瘍の全症例をFDAがより詳細に把握・解析することが可能になるからである。

…… TNF阻害薬について ……………

- ・ TNF阻害薬は生物製剤クラスに分類され、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬、およびまたは若年性特発性関節炎の治療に用いられる。
- ・ TNF阻害薬には、infliximab[‘Remicade’], etanercept[‘Enbrel’], adalimumab[‘Humira’], certolizumab pegol[‘Cimzia’], golimumab[‘Simponi’]がある。

医療従事者は、TNF阻害薬で治療中の患者に悪性腫瘍の症例がないか常に警戒し、あればFDAのMedWatchプログラム^Aまたは製造業者に報告すべきである。医療従事者はFDAまたは製造業者から、悪性腫瘍症例に関連する臨床・診断上の追加情報の問い合わせを受けることがある。問い合わせる情報は以下のようなものである:

- ・ 患者の特性(年齢および性別。患者識別情報は不要)
- ・ 悪性腫瘍のリスク因子
- ・ 他の免疫抑制薬、または悪性腫瘍リスクのある製品などへの曝露
- ・ TNF阻害薬治療の適応

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

- ・TNF阻害薬への曝露(期間, 用量)
- ・癌の診断(診断日, 病期)
- ・生検結果
- ・悪性腫瘍の転帰(治療, 事象の転帰)

FDAは、この安全性調査の強化要求について今後10年間にわたり定期的に見直しを行う。FDAはこれまでも、2008年6月*¹、2009年8月*²,^B、2011年4月*³に、TNF阻害薬に関連した悪性腫瘍報告に関して通知している。

関連情報

- ・FDAのTNF阻害薬(商品名[‘Remicade’], [‘Enbrel’], [‘Humira’], [‘Cimzia’], および[‘Simponi’])関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm>

参考情報

- *1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.10 (2011/05/12)
- *2: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.22 (2009/10/29)
- *3: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.15 (2008/07/24)

薬剤情報

- ◎Infliximab [インフリキシマブ (遺伝子組換え), Infliximab (Genetical Recombination) (JAN), 抗ヒトTNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬] 国内: 発売済
海外: 発売済
- ◎Etanercept [エタネルセプト (遺伝子組換え), Etanercept (Genetical Recombination) (JAN), 可溶性TNF alfa/LT alfa レセプター製剤, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Adalimumab [アダリムマブ (遺伝子組換え), Adalimumab (Genetical Recombination) (JAN), 抗ヒトTNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬]
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Certolizumab Pegol [セルトリズマブ ペゴル, PEG化抗TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬] 国内: Phase II/III (2011/11/8現在) 海外: 発売済
- ◎Golimumab [ゴリムマブ (遺伝子組換え), Golimumab (Genetical Recombination) (JAN), 抗TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^B FDA の記事を参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174449.htm>

Vol.9(2011) No.26(12/22)R02

【 米 FDA 】

● Fenofibric acid[‘Trilipix’]:ACCORD脂質試験で心血管系リスクが低下せず

Review update of Trilipix (fenofibric acid) and the ACCORD Lipid trial

Drug Safety Communication

通知日:2011/11/09

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278837.htm>

FDAは、コレステロール低下薬 fenofibric acid[‘Trilipix’]の使用により、心臓発作や脳卒中のリスクが低下しない可能性があることを通知する。これは、2型糖尿病患者を対象に、simvastatin/fenofibrate 併用療法と simvastatin 単独療法の有効性と安全性を評価した ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)脂質試験から得たデータにもとづいている(「データの要約」参照)。FDAは[‘Trilipix’]の安全性と有効性を継続的に調査しており、その一環としてこの試験をレビューした。

ACCORD 脂質試験から得た情報を、[‘Trilipix’]の医師向け添付文書と患者向け医薬品ガイド (Medication Guide)の「重要な使用上の制限」および「警告および使用上の注意」の項に追加した。

医療従事者は、患者への[‘Trilipix’]の処方を選択する際に、同薬のベネフィットとリスクを考慮すべきである。患者は、[‘Trilipix’]について質問や懸念があれば、担当の医療従事者に連絡すべきである。

ACCORD 脂質試験では、simvastatin 単独群と simvastatin/fenofibrate 併用群で、重大な心血管系有害事象の発症リスクに有意差はみられなかった。さらに、サブグループ解析では、女性は男性に比べ、simvastatin/fenofibrate 併用で simvastatin 単独より重大な心血管系有害事象のリスクが上昇したことが示された。Fenofibrate を対象とした別の大規模無作為化プラセボ対照試験ではこのような結果が観察されなかったことから、このサブグループ解析の結果にどのような臨床上的意義があるのか不明である。

ACCORD 脂質試験、および[‘Trilipix’]に類似した医薬品を対象とした他の臨床試験の結果にもとづき、FDAは[‘Trilipix’]の製造業者に、心血管疾患リスクが高く、かつすでにスタチン系薬を使用中の患者を対象に[‘Trilipix’]の心血管系への影響を評価するための臨床試験を実施するよう求めている。

FDAは2010年3月15日付の医療従事者への声明^Aでも、ACCORD脂質試験について通知している。同試験の結果は、その後2011年5月19日に開かれたFDA内分泌・代謝薬諮問委員会 (FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee)の会議^Bで討議された。

^A<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203681.htm>

^B<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/ucm252891.htm>

- …… Fenofibric acid[‘Trilipix’]について ……………
- LDL^Cコレステロール(“悪玉コレステロール”)を低下させ、HDL^D コレステロール(“善玉コレステロール”)を上昇させる作用により、血中コレステロールを改善するために用いる処方箋薬。
 - 血中トリグリセリドが極めて高い患者で、血中トリグリセリドを低下させるために使用することがある(膵炎発症のリスク低減を助ける)。
 - 心血管疾患リスクの高い患者では、他のコレステロール低下薬(スタチン系薬)と併用することがある。
- ……………

◇医療従事者への追加情報

- [‘Trilipix’]135mg に相当する用量の fenofibrate は、2型糖尿病患者を対象とする2つの大規模無作為化比較試験で、冠動脈疾患の罹患率と死亡率を低下させる効果が示されなかった。
- 患者への[‘Trilipix’]の処方を判断する際、[‘Trilipix’]のベネフィットとリスクを検討し、患者にこれらのベネフィットとリスクについて助言すべきである。
- [‘Trilipix’]の処方と共に患者に渡される患者向け医薬品ガイド(Medication Guide)を読むよう患者に促すべきである。
- [‘Trilipix’]に関わる有害事象は、FDA MedWatchプログラムに報告すること^E。

◇データの要約

ACCORD 脂質試験は、2型糖尿病患者を対象に、simvastatin 治療に fenofibrate を追加した場合の有効性と安全性を評価するために実施された無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。Simvastatin に fenofibrate を追加する群(n=2,765)と、simvastatin にプラセボを追加する群(n=2,753)に、患者を無作為に割り付けた。全員が、fenofibrate またはプラセボによる盲検治療の開始前に、simvastatin による非盲検治療を4週間受けた。主要評価項目は、重大な心血管系有害事象(major adverse cardiovascular events:MACE)とした。MACE は、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、および心血管死からなる複合評価項目であった。

追跡期間は平均 4.7 年であった。本試験結果から、simvastatin/fenofibrate 併用は、simvastatin/プラセボ併用に比べ、主要評価項目の MACE について有意ではないが相対リスクの 8%の低下と関連があることが示された(ハザード比 0.92, 95%CI[0.79~1.08], p=0.32)。事前に規定した主要有効性評価項目 MACE に関するサブグループ解析では、simvastatin 単独療法と比較して、併用療法を受けた男性患者でのハザード比は 0.82(95%CI[0.69~0.99])であり、併用療法を受けた女性患者でのハザード比は 1.38(95%CI[0.98~1.94])(交互作用:p=0.01)であった。Fenofibrate とプラセボを比較した別の大規模無作為化比較試験ではこのような結果が観察されなかったことから、このサブグループの結果がどのような臨床上の意義を持つのか不明である。

しかし、この研究結果から、トリグリセリド値が高く HDL コレステロール値が低い患者グループで

^C 低比重リポ蛋白

^D 高比重リポ蛋白

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

は, simvastatin 単独に比べ, simvastatin/fenofibrate 併用で MACE のリスクがいくらか低下する可能性があるという仮説が提起された。

ACCORD 脂質試験, および[‘Trilipix’]に類似した医薬品に関する他の臨床試験の結果にもとづき, FDA は[‘Trilipix’]の製造業者に, スタチン治療により LDL コレステロール値が改善されているがなおトリグリセリド値が高く HDL コレステロール値が低い高リスクの男性および女性を対象に, [‘Trilipix’]/スタチン併用療法が, スタチン単独に比べ, 重大な心血管系有害事象を有意に低下させるという仮説を検証するための無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施するよう求めている。

関連情報

・FDA の fenofibric acid[‘Trilipix’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm279187.htm>

薬剤情報

◎Fenofibrate [フェノフィブラート, フィブラート系高脂血症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9(2011) No.26(12/22) R03

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年10月)

2011 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—October

FDA MedWatch

通知日: 2010/11/22

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/feb08_quickview.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^A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,

^A 詳細版は FDA の表示改訂サイト

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm279222.htm>) で医薬品をクリックすることにより詳細が閲覧できる。

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide) : 患者用情報, REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) : リスク評価・軽減対策, 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
Definity Vial for (Perflutren Lipid Microsphere) Injectable Suspension	○		○	○	○	
Evamist (estradiol transdermal spray)	○		○	○		PCI/PPI
Selzentry (maraviroc) Tablets	○		○	○		
Demerol (meperidine hydrochloride)		○		○		
Oral Hycamtin (topotecan) Capsules		○	○	○	○	
Premarin (conjugated estrogens tablets, USP)		○	○			PPI
Suprenza (phentermine hydrochloride) ODT		○				
Amturnide (amlodipine/aliskiren/hydrochlorothiazide) Tablets			○	○	○	
Avelox (moxifloxacin hydrochloride) Tablets and IV			○	○		
Byetta (exenatide) injection			○	○	○	PCI/MG
Clozaril (clozapine) Tablets			○	○		
Ciprofloxacin Tablets Ciprofloxacin IV for Inusion Vial Ciprofloxacin 0.2 % Solution in 5% Dextrose Ciprofloxacin Oral Suspension Cipro XR Tablets			○			
Factive (gemifloxacin mesylate) Tablets			○			
Gallium Citrate Ga 67 Injection			○			
Lactated Ringer's injection in aviva plastic container Lactated Ringer's, Lactated Ringer's and 5% Dextrose Sodium Lactate (M/6 sodium lactate) injections in viaflex plastic container			○	○	○	
Levaquin (levofloxacin) Tablets			○	○		
Lithium Carbonate 150 mg, 300 mg, and 600 mg capsules			○		○	PCI
Lithobid (lithium carbonate) Extended-Release tablets			○		○	PCI
Nexavar (sorafenib)			○	○	○	PCI
Noroxin (norfloxacin) Tablets			○			

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
OxyContin (oxycodone hydrochloride) Controlled-Release Tablets			○	○		
Tasigna (nilotinib) Capsules			○	○		
Veramyst, (fluticasone furoate) Nasal Spray			○	○	○	PCI
Votrient (pazopanib hydrochloride) Tablets			○	○	○	MG
Vumon (teniposide) Injection			○		○	
Vytorin (ezetimibe/simvastatin) Tablets			○	○	○	PCI
Zocor (simvastatin) Tablets			○	○		
Accupril (quinapril hydrochloride) Tablets				○		
Accuretic (quinapril HCl/hydrochlorothiazide)				○		
Azor (amlodipine and olmesartan medoxomil) Tablets				○		
Dexilant (dexlansoprazole) delayed-release capsules				○		
Exforge (amlodipine/valsartan) Tablets				○		
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets				○		
Intelence (etravirine) Tablets				○		PPI
Ixempra kit (ixabepilone) for injection				○		
Leukeran (chlorambucil) Tablet				○		
Lotrel (amlodipine besylate and benazepril hydrochloride) Capsules				○		
Macugen (pegaptanib sodium injection)				○		
Norvasc (amlodipine besylate) Tablets				○		
Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules and Prevacid Solutab (lansoprazole) Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets				○		
Protonix (pantoprazole sodium) For Delayed Release Oral Suspension and Delayed Release Tablets				○		
Tekturna (aliskiren) Tablets				○		
Prezista (darunavir) Tablets					○	PPI
Reyataz (atazanavir sulfate)					○	
Saphris (asenapine) sublingual Tablets					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Sprycel (dasatinib) Tablets					○	
Symbyax (olanzapine and fluoxetine HCl)					○	
Humalog (insulin lispro injection) Humalog Mix 75/25 (75% insulin lispro protamine suspension/25% insulin lispro injection [rDNA origin]) Humalog Mix 50/50 (50% insulin lispro protamine suspension/50% insulin lispro injection [rDNA origin])						PPI

Vol.9(2011) No.26(12/22) R04

【 米 CDC 】

- 米国における 12 歳以上の年齢層での抗うつ薬使用状況 (2005～2008 年)

Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008

NCHS Data Brief Number 76, October 2011

通知日:2011/10

<http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76.pdf>

(抜粋)

抗うつ薬は、2005～2008 年に米国人(全年齢層)が 3 番目に多く使用した処方箋薬であり、最も使用の多い年齢層は 18～44 歳であった¹⁾。1988～1994 年から 2005～2008 年にかけて、米国での抗うつ薬の使用率は約 4 倍上昇した¹⁾。

本報告では、使用理由を問わずすべての抗うつ薬の使用を検討対象としている。抗うつ薬の大半はうつ病の治療で用いられるが、不安障害などの治療にも用いられる。

◇主な結果—National Health and Nutrition Examination Survey^Aからのデータ(2005～2008 年)

- 12 歳以上の米国人の約 11%が抗うつ薬を使用している(図 1)。
- 男性より女性のほうが(図 1)、また非ヒスパニック系黒人やメキシコ系米国人よりも非ヒスパニック系白人のほうが、抗うつ薬を使用する傾向が高い。
- 重度のうつ症状を有する人の約 3 分の 1 が抗うつ薬を使用している。
- 抗うつ薬を使用している米国人の 60%以上が 2 年以上使用しており、このうち 14%は 10 年以上使用している。

^A 米国での成人および小児の健康状態や栄養状態を評価するためのプログラム。次の URL を参照。
<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>

・抗うつ薬を使用している米国人のうち、過去 1 年間にメンタルヘルス専門の医療従事者の診察を受けたのは、単剤を使用している人の 3 分の 1 未満、多剤を併用している人の 2 分の 1 未満であった。

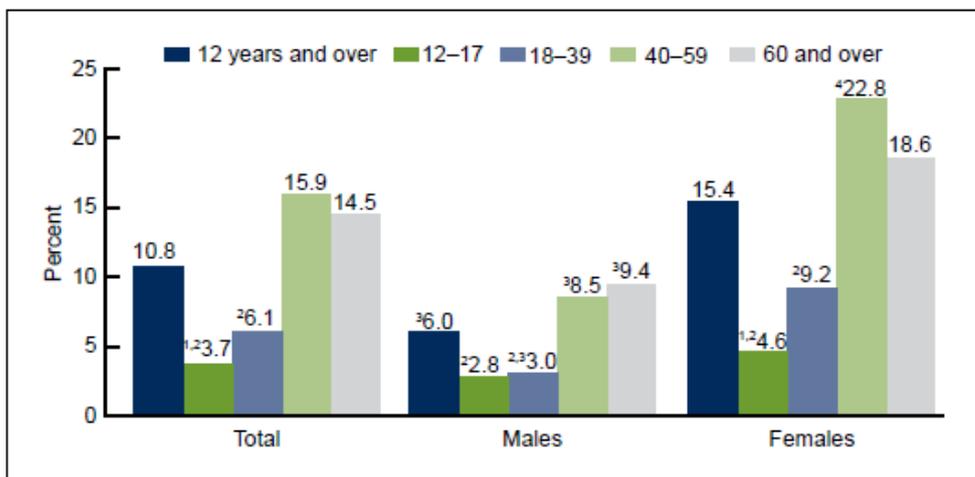


図 1: 12 歳以上の米国人での抗うつ薬使用者の割合(年齢別・性別) (2005～2008 年)

¹ 18～39 歳の年齢層とは有意差がある

² 40～59 歳, 60 歳以上の年齢層とは有意差がある

³ 女性とは有意差がある

⁴ 60 歳以上の年齢層とは有意差がある

※12 歳以上の米国人 10 人あたり約 1 人が抗うつ薬を使用している

表: 図 1 のデータ

	Percent	SE
Total		
12 years and over	10.8	0.5
12-17 years	3.7	0.7
18-39 years	6.1	0.5
40-59 years	15.9	1.0
60 years and over	14.5	0.8
Males		
12 years and over	6.0	0.4
12-17 years	2.8	0.7
18-39 years	3.0	0.6
40-59 years	8.5	0.9
60 years and over	9.4	0.8
Females		
12 years and over	15.4	0.7
12-17 years	4.6	1.0
18-39 years	9.2	0.8
40-59 years	22.8	1.4
60 years and over	18.6	1.1

SE: 標準誤差

文 献

- 1) National Center for Health Statistics. Health, United States, 2010: With special feature on death and dying. Table 95. Hyattsville, MD. 2011.

Vol.9(2011) No.26(12/22) R05

【 EU EMA 】

● Buflomedil含有医薬品：販売承認の一時停止を推奨(続報)

European Medicines Agency recommends suspension of all buflomedil-containing medicines

Press Release

通知日:2011/11/17

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/1/human_pha_detail_000045.jsp&mid=WC0b01ac058001d126#

本記事は2011年5月20日付EU EMA Press Releaseの続報*¹である。

Buflomedil含有医薬品の血管作動薬としてのベネフィットは、重篤な心臓系および神経系の副作用のリスクを上回らない。



EMAのCHMP(医薬品委員会)は、buflomedilの安全性と有効性のレビューを完了し、buflomedil含有医薬品のリスク、特に、重度の心臓系および神経系有害反応のリスクは、慢性末梢動脈閉塞性疾患(peripheral arterial occlusive disease:PAOD)治療薬としての限られたベネフィットを上回ると結論した。したがってCHMPはすべてのbuflomedil含有医薬品について、現在同薬を承認している全EU加盟国での販売承認を一時停止するよう推奨した。

医師はbuflomedilの使用を中止し、PAODのリスクを高める可能性のある糖尿病、高血圧症、喫煙など患者の健康問題の管理を含め、代替治療法を検討すべきである。

Buflomedil含有医薬品を使用中の患者は、適宜予約を取り、継続中の治療について担当医と話し合うべきである。

参考情報

*1: 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.9 No.13(2011/06/23)を参照

薬剤情報

©Buflomedil〔alfa遮断薬、末梢閉塞性動脈疾患治療薬〕海外:発売済

Vol.9(2011) No.26(12/22) R06

【 EU ECDC 】

- 欧州でのカルバペネム系薬に対する耐性菌の増加(欧州抗生物質啓発デーの開催)

Resistance to last-line antibiotics is increasingly established in Europe

ECDC Press Release

通知日:2011/11/17

<http://ecdc.europa.eu/en/press/Press%20Releases/1111-EAAD-2011.pdf>

(抜粋)

欧州疾病予防管理センター(ECDC:European Centre for Disease Prevention and Control)は、抗生物質のより慎重な使用を促す欧州規模のイニシアチブである第4回欧州抗生物質啓発デー(European Antibiotic Awareness Day)^Aに際して、EU内でカルバペネム系薬に耐性の肺炎桿菌が増加していることを示す新たな欧州規模の調査データを公表する^B。複数のEU加盟国が現在、血流感染症で検出された肺炎桿菌の15～50%がカルバペネム系薬に耐性を示すことを報告している。カルバペネム系薬は、病院での肺炎や尿路感染症の原因となることの多い肺炎桿菌などの多剤耐性グラム陰性菌による感染症の治療において、最後の砦とされる主要な抗生物質クラスである。

欧州抗生物質啓発デーおよび欧州委員会(EC)による抗生物質耐性への対策の開始に際し、ECDCのセンター長であるMarc Sprengerは次のように述べている。「欧州の複数の国から初めて、最後の砦とされる抗生物質に対する耐性発現がECDCに報告されており、抗生物質耐性の増加に歯止めをかけるため協力して取り組むことが不可欠である。取り組みを行わなければ、病院での血流感染症、肺炎、尿路感染症の治療選択肢は極めて限られるであろう。このためECDCはECと密接に協力し、抗生物質耐性に対処する多角的な方策を実施するよう支援している。」「ECDCは、2008年から年1回開催している欧州抗生物質啓発デーを取りまとめしており、2011年には37カ国がこの啓発デーの取り組みに参加することを歓迎する。」

参考情報

※2011年11月18日の欧州抗生物質啓発デー開催に際してWHO、欧州EMA、ECが公表した通知は、それぞれ次のURLを参照。

<http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/information-for-the-media/sections/latest-press-releases/antibiotic-resistance-what-is-not-measured,-is-not-done.-surveillance-to-be-strengthened-throughout-europe>

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/11/news_detail_001383.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true

^A 毎年11月18日開催。

^B ECDCが行った2つの調査データは、次のURLを参照。

http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110913_Risk_assessment_resistant_CPE.pdf

http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_TER_Risk-assessment-NDM.pdf

<http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/11/1359&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en>

Vol.9(2011) No.26(12/22) R07

【英MHRA】

● Sildenafil citrate[‘Revatio’]: 肺動脈性肺高血圧症の小児患者で死亡リスク上昇

Increased risk of mortality in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension with the use of higher than recommended doses of Revatio (sildenafil citrate)

Information sent to healthcare professionals in October 2011 about the safety of medicines

通知日:2011/10/04

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON134744>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con134761.pdf>

(Web掲載日:2011/11/02)

◆Pfizer社からの医療従事者向けドクターレター

小児患者の肺動脈性肺高血圧症(PAH)治療薬であるsildenafil citrate[‘Revatio’]錠に関して、新たに重要な安全性情報を通知する。

◇要約

- ・小児PAH患者に[‘Revatio’]10～80 mgを1日3回投与する治療を行った臨床試験において、試験内で規定した用量群で比較すると、より高用量の群で死亡率が高かった。
- ・したがって、SmPC(製品概要)での推奨量より高い用量の[‘Revatio’]を使用すべきではないことを処方者に注意喚起する。用量は、体重が20 kg以下の患者には10 mgを1日3回、20 kgを超える患者には20 mgを1日3回とする。
- ・SmPCでの推奨量より高い用量が現在処方されている患者については、患者の状態を医学的に判断しながら、速やかに推奨量まで漸減すべきである。

◇安全性の懸念に関する追加情報

Study A1481156^Aは長期延長試験であり、16週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験(Study A1481131)^Bを完了した小児PAH患者を適格とした。患者を低用量群、中用量群、高用量群に分け、sildenafilを非盲検下で投与した(sildenafilの用量は10～80 mg)。体重カテゴリー別に用量を規定し、この長期延長試験中の全期間を通じて用量調整ができるものとした。

^A <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159874?term=a1481156&rank=1>

^B <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159913?term=A1481131&rank=2>

表: 主要な (pivotal) 試験 (Study A1481131), 延長試験 (Study A1481156) での投与量一覧
(以下の1回用量を1日3回投与する)

体重	低用量	中用量	高用量
≥8~20 kg	NA	10 mg	20 mg*
>20~45 kg	10 mg	20 mg	40 mg*
>45 kg	10 mg	40 mg*	80 mg*

*EUのSmPCでの承認用量を超える用量。 NA = not applicable (該当せず)

3年間 (一部は7年間) の投与が終了した時点で、高用量群での死亡率が高かった。高用量群、中用量群、低用量群の死亡率はそれぞれ20% (100人中20人)、14% (74人中10人)、9% (55人中5人) であった。

データモニタリング委員会 (DMC) は、この臨床試験での高用量の sildenafil は、低用量に比べ、生存率低下と関連があると結論した。さらに DMC は、用量増加と死亡率上昇との用量反応関係に対する懸念も表明した。そのため DMC は、同試験の高用量群で用量を漸減するよう勧告した。

入手情報によれば、SmPCの推奨量に従って使用する限り、[‘Revatio’] は引き続き小児患者での安全かつ有効な PAH 治療薬である。

担当患者が SmPC での記載を超える用量を現在処方されている場合、患者の状態を医学的に判断しながら、速やかに下記の推奨量まで漸減すべきである。小児 PAH 患者の治療のための [‘Revatio’] の推奨用量は変わっていない。

[‘Revatio’] の SmPC に記載された小児患者向けの推奨用量は下記の通りである。

1歳~17歳の小児患者について、体重が20 kg以下の場合、推奨量は10 mg (配合懸濁液 1 mL) を1日3回、20 kgを超える場合、20 mg (配合懸濁液2 mLまたは1錠) を1日3回。

SmPCは、SmPCの推奨量を超える用量の [‘Revatio’] を小児 PAH 患者に使用すべきでないという警告を加えて改訂されている。

参考情報

※Sildenafil citrate [‘Revatio’] の SmPC は、次の URL を参照。

<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/17443/SPC/Revatio+20+mg+film-coated+tablets/>

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.5 No.02 (2007/01/25)

薬剤情報

©Sildenafil [シルデナフィルクエン酸塩, Sildenafil Citrate (JAN)], PDE5 (phosphodiesterase type

5) 阻害薬, 勃起不全治療薬, 肺動脈性肺高血圧症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
※日本では小児のPAHの用法・用量は承認されていない。下記のお知らせを参照。

<https://pfizerpro.jp/documents/info/rvt01info.pdf>

Vol.9(2011) No.26(12/22) R08

【 英MHRA 】

• **Lenalidomide** [‘**Revlimid**’]: 二次原発がんのリスクに関する最新情報

Lenalidomide (Revlimid ▼): risk of second primary malignancy—update

Drug Safety Update Vol. 5, No. 4, 2011

通知日: 2011/11/16

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON134927>

多発性骨髄腫と新たに診断された患者でのlenalidomideの使用を検討した臨床試験で、二次原発がん(急性骨髄性白血病, ホジキン病, B細胞性リンパ芽球性白血病などの造血器悪性腫瘍, 骨髄異形成症候群, 固形腫瘍, 黒色腫など)の4倍のリスク上昇が示された。再発性または難治性の骨髄腫(いずれも承認適応)をlenalidomideで治療している患者での二次原発がんのリスク上昇は新たに診断された患者よりもわずかであると考えられる。医療従事者はlenalidomide治療患者での二次原発がんの可能性を考慮すべきである。



Lenalidomide [‘**Revlimid**’]は、1回以上の治療歴のある患者での多発性骨髄腫の治療用としてdexamethasoneとの併用が承認されている。Lenalidomideは、thalidomideと類似の免疫調節薬であり、抗腫瘍作用、抗血管新生作用、抗赤血球産生作用を有する。

多発性骨髄腫と新たに診断された患者(適応範囲外)に対し、維持療法としてlenalidomideを使用した臨床試験で、二次原発がん(主として造血器悪性腫瘍)の発生率が高いというシグナルが示された。MHRAは2011年5月発行のDrug Safety Updateで、そのシグナルの予備調査に関する記事を公表した^A。

その後、再発性または難治性の多発性骨髄腫(いずれも承認適応)で治療中の患者の二次原発がんのリスクに関し、これらの患者への代替治療法も考慮しつつ(lenalidomideの承認時には使用可能な代替治療法はなかった)、lenalidomideのリスク/ベネフィット・バランスを評価するため、欧州規模のレビューが実施された。

^A 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.9 No.12(2011/06/09)参照。

◇再発性または難治性骨髄腫患者の二次原発がんのリスク

これまでのところ、lenalidomide群353人と対照群350人を対象としたlenalidomide承認申請の主要な(pivotal)試験から、8件の浸潤性二次原発がん(非黒色腫皮膚癌を除く)の症例報告があり、うち1人は報告に記載の二次原発がんのため死亡し、4人は他の原因により死亡し、3人が生存していた。Lenalidomideに曝露された患者と対照患者の浸潤性二次原発がん(非黒色腫皮膚癌を除く)の発生率は、100人・年あたり1.71対0.91であった。

入手したエビデンスでは、二次原発がんの発症リスクがわずかに上昇する可能性が示唆されている。また一方で、これらの臨床試験全体では、再発性または難治性の骨髄腫をlenalidomideで治療中の患者の全生存期間と無増悪生存期間に改善がみとめられた。Lenalidomideのベネフィット/リスク・バランスは、承認適応内ではベネフィットの方が依然として上回っている。

◇骨髄腫と新たに診断された患者の二次原発がんのリスク

多発性骨髄腫と新たに診断された患者(未承認適応)を対象とした臨床試験で、二次原発がんの発生率が、lenalidomideを使用した患者(7.0%)は対照群(1.8%)に比べ4倍高いことが観察された。骨髄腫と新たに診断された被験者の追跡期間の中央値は、27.2カ月～36.5カ月であった。

入手したデータからは、二次原発がん発症のリスク因子と考えられるものは特定できていないため、二次原発がんの可能性は、lenalidomideで治療中のすべての患者で考慮すべきである。

◇医療従事者への助言

- ・ 未承認の適応へのlenalidomideの使用は、臨床試験を除き、推奨しない。
- ・ Lenalidomideによる治療の開始前および治療中の患者について、二次原発がん発生の有無を定期的な癌スクリーニングで検査すること。また、必要であれば治療を行うこと。
- ・ 医療従事者は、二次原発がんを含め、lenalidomideとの関連が疑われるすべての有害事象を、Yellow Card Scheme^Bを通じて速やかに報告すること。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.23(2011/11/10), 【英 MHRA】Vol.9 No.12(2011/06/09), 【米 FDA】Vol.9 No.10(2011/05/12)

薬剤情報

◎Lenalidomide〔レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate (JAN), 多発性骨髄腫治療薬〕国内:
発売済, 海外:発売済

^B <http://yellowcard.mhra.gov.uk/>

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子