

# 医薬品安全性情報 Vol.2 No.15 (2004/08/12)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

### I. 各国規制機関情報

- ・Methotrexate 経口剤による有害作用の低減のために〔英 NPSA〕…………… p.1
  - ・Health Canada が aristolochic acid 含有製品を使わないよう消費者に勧告〔カナダ Health Canada〕… p.3
  - ・[‘Rituxan’](rituximab)によるB型肝炎の再活性化の可能性〔カナダ Health Canada〕…………… p.4
  - ・Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.23, No.4(2004年8月)〔豪 TGA〕
    - Pergolide による心臓弁膜症…………… p.5
    - Clopidogrel - 出血と血液学的障害…………… p.6
    - Nitrofurantoin の長期使用による肺毒性…………… p.8
    - Tramadol と warfarin との相互作用…………… p.8
  - ・CHMP 6月例総会報告(2004年6月1-3日)〔EU EMEA〕…………… p.9
  - ・CHMP 6月例総会報告(2004年6月22-23日)〔EU EMEA〕…………… p.10
- ### II. 評価情報
- ・Tacrolimus 軟膏: 余りにも多い不明点〔仏 Prescrire〕…………… p.11

### I. 各国規制機関情報(2004/08/04 現在)

#### 【英 MHRA】

該当情報なし

#### 【英 NPSA】

NHS, NPSA (National Patient Safety Agency)

**Patient safety alert03: Reducing the harm caused by oral methotrexate(2004/07/29)**

#### **患者安全性警告 03: Methotrexate 経口剤による有害作用の低減のために**

NPSA は、英国の医療安全推進の中心的機関として、2001年7月に設立されたナショナルセンターである。医療機関から医療事故情報を収集し、医療事故防止および患者の安全性の向上に努めることを目的としている。

#### 背景

NPSA は、methotrexate 経口剤使用に伴った患者の安全性に関わる事象で、過去10年(1993～2002年)にイングランドで法律事務所に報告、または専門誌に掲載された137件について把握している。これらのうち、25件は患者の死亡に至っており、26件は患者に重篤な障害をもたらした。

これらの事象の 2/3 (67%) は錠剤の投与回数を間違えた処方により生じており、19% は治療のモニタリング (監視) が行われていないか不十分であったため、また、7% は医療従事者または患者が錠剤を誤認したことにより生じている。

#### NHS への通達およびその詳細情報

英国のイングランドおよびウェールズの NHS acute trust, primary care organizations および local health boards は 2005 年 3 月までに次の措置をとるよう通達した。

#### 1) 地域に必要な措置について合意

Drug/Medicines and Therapeutics Committee を通して、リウマチ科、皮膚科、その他、週 1 回 methotrexate を使用する臨床領域で、methotrexate 経口剤の処方と監視の共通管理体制の見直しを行うこと。見直しに当たっては、必要に応じて、臨床チーム、薬局、危機管理、IT (情報技術) 等の代表者を含めることとした。

#### 2) 治療前および治療中に患者向け情報を提供

同委員会 (Drug/Medicines and Therapeutics Committee) は、添付した文書中のガイドラインとコアとなる部分を用い、治療前の情報小冊子および患者が所持するモニタリングと服薬の記録を再構成する。専門外来で methotrexate 経口剤治療を始めた患者も、プライマリケア施設で methotrexate 経口剤治療を継続中の患者も、すべて両方の書類を受け取るように計らう。

同委員会は、連絡先や相談電話先の詳細などの地区情報や地区の必要に応じた追加情報を含めてもよい。しかし、いかなる追加情報も、臨床上の知見が変わらない限り、コア部分の情報を書き換えるものであってはならない。

書類は関係するすべての臨床医が、2005 年 3 月までに入手し、使用できるようにする。

#### 3) 処方用および調剤用のソフトウェアプログラムを更新

NPSA は、ソフトウェアの安全性強化がいつでも確保できるように、主要なデータベースおよびシステム供給業者と共同作業を行ってきた。

- ・EMIS が提供する GP (一般開業医) 用処方支援システムは自動的に更新されており、それ以上の作業を要しない。

- ・開業医および薬局向けの通常の更新には、更新内容が含まれる。NHS の職員は、開業医および薬局に最新版を提供し、地区別にこの警告措置が実施されていることを確認する。

#### 4) 購入の見直し

Pfizer 社および Mayne Pharma は、臨床医および患者が 2.5mg 錠剤と見分けやすいように 10mg 錠剤の外観を変更した。NPSA は、今後の混乱を避けるため、互いに外観が異なる 10mg 錠剤および 2.5mg 錠剤のみを購入できるよう NHS の機関に勧告している。

[http://81.144.177.110/site/media/documents/593\\_methotrexate\\_alert.pdf](http://81.144.177.110/site/media/documents/593_methotrexate_alert.pdf)

メトトレキサート (Methotrexate, 葉酸代謝拮抗剤 (抗癌剤, 抗リウマチ剤)) 国内: 発売済  
海外: 発売済

## 【 米 FDA 】

該当情報なし

## 【 カナダ Health Canada 】

### 1. Warning: Health Canada advises consumers not to use the products containing Aristolochic Acid (2004/07/26)

#### Health Canada が aristolochic acid 含有製品を使わないよう消費者に勧告

Health Canada は、癌、ヒト細胞における突然変異、末期腎不全を起こす可能性がある天然毒素の aristolochic acid を含む製品を使わないように消費者に勧告した。

Aristolochic acid の含有が判明した製品を摂取したことにより、腎不全で死亡または障害の報告が、国際的に多数寄せられている。

Health Canada は 1999 年 11 月に初めて aristolochic acid に関する警告を出したが、米国、オーストラリア、EU 加盟国等も、消費者に aristolochic acid のリスクを通知する規制措置を取っている。

Health Canada は現在、aristolochic acid 含有製品がカナダ市場で販売されているか調査中であり、カナダへの輸入を食い止めるよう、Canadian Border Services Agency に警告を出した。カナダでは aristolochic acid に関する副作用の報告はない。

薬草の中国での製品名に対するびん音(中国語の発音記号)のつづりが、中国語で薬草を正しく区別している発音上の重要な特徴を必ずしも捉えているとは限らないので、輸出入されている薬草は適切にラベル表示されていない可能性がある。びん音の製品名も、異なる薬草を正しく区別している適切な形容詞が抜けている場合があるかもしれない。

そのため、以下のものを含有するとの表記がある製品は、aristolochia およびその毒性成分である aristolochic acid を誤って含有している可能性がある。

Aristolochia	Aristolochic Acid	Mu Tong
Stephania	Menispermum	Cocculus
Diploclisia	Sinomenium	Akebia
Clematis	Saussurea	Vladimiria
	Asarum	Bragantia

Aristolochia (birthwort, Virginia snakeroot), asarum (wild ginger - 通常のショウガとは無関係), bragantia (apama または thottea としても知られている) は、aristolochic acid の含有が判明している植物である。

香港の Chinese Medicine Council の Chinese Medicines Board は、最近 Health Canada に aristolochic acid の含有が判明している漢方薬の以下のリストを提供している。香港 Department of Health はこれらの製品の製造元に市場からの引き上げを指示した。

表 Aristolochic Acid 含有が判明している漢方薬

商品名	製造元(会社名)
"Hoi Ping Pai" Refined Sanshetan Chuanpeimo	Guangzhou Qixing Pharmaceutical Co. Ltd.
Hua Tan Cough Capsules	Guangzhou Zhongyi Pharmaceutical Company Limited
Herba Asari	Purapharm(Nanning) Pharmaceuticals Co. Ltd.
Yishen Juanbi Wan	Jackson Industrial (販売元)
Chaisentomg Nasal	Chaisentomg Pharmaceutical Factory Ltd.
Fu Zhi Ling	Man's Cheung Hong (販売元)
San Bi Tang-Joint Formula	Purapharm(Nanning) Pharmaceuticals Co. Ltd.
Chinese Medicine Nasal Rescue	Wai Yuen Tong Medicine Co., Ltd.
Rheumatic Pills (翻訳)	Lee Hoong Kee Limited
Pak Fung Pills (翻訳)	Lee Hoong Kee Limited
Shunai Zhike Huatan Wan	Beijing Tong Ren Tang Hong Kong Medicine Management Limited
Hay Fever Killer	Tung Tak Tong Chinese Medicine MFG. Co., Ltd.
Minor Blue Dragon Combination	ACE Pharmaceuticals(HK) Limited (販売元)
Ling Kan Chiang Wei Hsin Jen Tang Extract Granules	Sun Ten Pharmaceutical Co., Ltd.
Ma Huang Fu Tzu His Hsin Extract Granules	Sun Ten Pharmaceutical Co., Ltd.
Pu Fei E Jiao San Extract Granules	Sun Ten Pharmaceutical Co., Ltd.
Song Dan Segan Pills	Henan Shizhen Medicines Products Co., Ltd.
Gentiana Combination	ACE Pharmaceuticals(HK) Limited (販売元)
Du Zhong Jin Gu Bi Tong Wan	Ming Wah Company (販売元)
Chui Fong Tou Ku Wan	Po Wo Tong Medicine Factory Ltd.
So Hop Pills	Ma Pak Leung Co., Ltd.

[http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004\\_43.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_43.htm)

<http://www.hc-sc.gc.ca/english/pdf/warnings/chinese-2004-43.pdf> (中国語版)

## 2. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [ Rituxan ](rituximab) (2004/07/30)

Health Canada が [ Rituxan ](rituximab) に関する重要な安全性情報を是認

Subject: Possible Association of [ Rituxan ](rituximab) with Hepatitis B Reactivation

件名: [ Rituxan ](rituximab) による B 型肝炎の再活性化の可能性(医療従事者向け)

Hoffmann-La Roche 社は、Health Canada との協議に基づき、[‘Rituxan’] (rituximab) の使用に関連する新しい安全性データを通知した。

[‘Rituxan’] は、再発性または治療抵抗性ローグレードあるいは濾胞グレードの CD (cluster of differentiation) 20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者、および CD20 陽性のびまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の患者に、CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) 化学療法との併用で適応を持つ。世界で 50 万例以上の治療が実施されていると推定される。[‘Rituxan’] の上市后、Hoffmann-La Roche 社は [‘Rituxan’] の安全性と有効性に関する情報の収集を続けている。

最近の市販後および臨床安全性報告のレビューに基づいて

・HBV (B 型肝炎ウイルス) の再活性化、ときに劇症肝炎、肝不全および死亡が、[‘Rituxan’] (大部分が化学療法との併用) による治療を受けた血液学的悪性疾患の患者の一部で報告されている。

・HBV 感染のリスクが高い人は、[‘Rituxan’] を開始する前に検査すべきである。

・B型肝炎キャリアーとB型肝炎から回復したエビデンスがある患者は、[‘Rituxan’]による治療期間中および治療終了後1年間は、活動性HBV感染の臨床および検査所見と肝炎の徴候を厳密にモニターすべきである。

[‘Rituxan’]療法に関連したB型肝炎再活性化のごくまれな症例(10,000人の治療を受けた患者あたり1件未満の有害事象)が、国際的に報告されており、1件はカナダの患者に関するものである。患者の大多数が、化学療法との併用で[‘Rituxan’]の投与を受けた。治療前にB型肝炎表面抗原に対する抗体の有無にかかわらず、症例が報告されている。自発報告された市販後の有害事象に基づく報告率は通常、薬物治療に伴うリスクを低く見積もると推測される。肝炎と診断されるまでに要する期間の中央値は、[‘Rituxan’]の治療開始から約4ヶ月、最終投与から約1ヶ月であった。

HBV感染のリスクが高い人は、[‘Rituxan’]を開始する前に検査すべきである。HBV感染の再活性化は、慢性B型肝炎の、特に細胞障害性療法や免疫抑制療法を受けている患者でよく知られている合併症である。さらに、非ホジキンリンパ腫自体が、HBV再活性化の独自のリスク・ファクターとなる可能性がある。B型肝炎のキャリアーとB型肝炎から回復したとエビデンスがある患者は、[‘Rituxan’]による治療期間中および治療終了後1年間は、活動性HBV感染の臨床および検査所見と肝炎の徴候を厳密にモニターすべきである。

ウイルス性B型肝炎が再活性化した患者では、[‘Rituxan’]および併用化学療法をすべて中止し、抗ウイルス療法等の適切な治療を開始すべきである。HBV再活性化に続き肝炎を進行させた患者に[‘Rituxan’]療法を再開する場合、安全性に関する十分なデータはない。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/rituxan\\_2\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/rituxan_2_hpc_e.html)

リツキシマブ(遺伝子組換え) [Rituximab (Genetical Recombination), 抗悪性腫瘍剤, 抗CD20モノクローナル抗体] 国内: 発売済 海外: 発売済

関連情報

2004年7月30日付けで、Health CanadaよりPublic Advisory, “Health Canada Endorsed Important Safety Information on [ Rituxan ](rituximab)”が通達された。

[http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004\\_38.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_38.htm)

【 豪 TGA 】(2004/07/29)

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.23 , No.4(2004年8月)

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0408.htm>

### 1) Cardiac valvulopathy with pergolide

#### Pergolide による心臓弁膜症

[ Permax ](pergolide)は、パーキンソン病の補助療法に適応のあるドパミン作動薬であり麦角誘導体である。Pergolide と弁膜性心臓疾患の関連が最近明らかになった。続いて、pergolide で治療を受けたパーキンソン病の患者78人のうち26人(33%)に心臓弁膜症が発見され、麦角誘導体のドパミン作動薬

で治療を受けていない 18 人の患者においては一人も発見されなかったという研究により、このエビデンスは支持された。Pergolide 群の平均の累積用量は 3,000g であり、平均の使用期間は 18 ヶ月であった。Pergolide に対する曝露が多いほど、重篤な疾病となる傾向(蓄積用量に関連性あり)があった。患者のほとんど(20 人)において僧帽弁への影響があり、比較的少数の患者では大動脈弁や三尖弁の狭窄(または/かつ閉鎖不全)があった。収縮期の肺動脈圧の平均は対照群に比較して pergolide 投与患者で有意に高かった( $P=0.02$ )。拘束性の弁膜性心臓疾患の患者のうち 6 人のみ pergolide の投与を中止し、そのうち 2 人が pergolide 投与中止後 6 ヶ月で改善した。

Pergolide 関連の弁膜症は心臓弁膜の線維部分に限定された病変に関連するものであり、通常は弁逆流を合併する。Methysergide や ergotamine のようなその他の麦角誘導体や、食欲抑制剤の fenfluramine や dexfenfluramine(1997 年に世界的に回収)は同様の心弁膜症を引き起こすことが知られている。カルチノイド症候群や pergolide を含む麦角誘導体に関連する弁膜症はセロトニン濃度の上昇に起因する。Fenfluramine および dexfenfluramine もまた肺高血圧症を生じ、pergolide と同様にセロトニン 5-HT<sub>2B</sub> 受容体に関連する。

ADRAC は pergolide での弁膜性心臓疾患の報告を現時点で受けていない。おそらく、両者の関連に対する認識が欠如していることの反映であろう。[ Cabaser ], [ Dostinex ](cabergoline)もまた麦角誘導体であるが、現在のところ ADRAC や公表された文献において弁膜症との関連の報告はない。ADRAC は pergolide および cabergoline の使用に関連する可能性のある弁膜性の心臓疾患のいかなる症例も報告するよう要請している。

Pergolide を処方する前に、弁膜症のリスクについて患者に説明すべきである。処方医は投与開始時に既往の調査を含む臨床的な心血管検査を徹底的に行い、pergolide 服用患者の追跡検査を定期的に行うべきである。心雑音を検知した場合、心エコー検査を検討すべきである。弁膜疾患が新規に発症したことが確立された場合、pergolide の投与中止を検討すべきである。

メシル酸ペルゴリド(Pergolide Mesilate, ドパミン D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> 受容体作動性パーキンソン病治療剤)

国内:発売済 海外:発売済

## 2) Clopidogrel - haemorrhage and haematological disorders

### Clopidogrel 出血と血液学的障害

[ Plavix ], [ Isocover ](clopidogrel)はアテローム性動脈硬化症の患者における心筋梗塞や卒中発作の予防、急性冠動脈症候群の治療に対して aspirin との併用において適応がある。血小板の凝集を抑制し、その効果は 7 日間にわたり持続する。2003 年、1,300 万件の PBS(Pharmaceutical Benefits Scheme, (豪)薬剤給付制度)処方が調剤された。

ADRAC が clopidogrel に関して受けた報告のうち 28%が出血性の事象であった(計 460 件の報告のうち 130 件)。27 症例において clopidogrel が唯一の被疑薬であった。また、他の 27 症例は clopidogrel と aspirin の併用に起因していた(表 1 参照)。63 症例(48%)では、患者は出血を生じることが知られている複数の薬剤(抗凝固剤、血栓溶解剤、抗血小板薬、NSAIDs)を clopidogrel と併用していた。130 件の報告のうち 18 件が致死的な転帰をとった。

CAPRIE 研究では, clopidogrel に関連するあらゆる出血疾患の割合は 9.3% であった(うち 15% は重篤)。この研究においてはランダム化の前に抗凝固剤や抗血小板薬の投与を中止することにより, 出血性の事象のリスクが減少した。更に, 卒中発作のリスクが高い患者についての MATCH 研究の初期の報告では, clopidogrel に aspirin を追加することにより生命を脅かす出血のリスクが 1.3% から 2.6% へ倍加することが示された ( $P < 0.001$ )。出血のリスクが増加することに加えて, ADRAC のデータにより, 出血を起こすおそれのある 3 剤以上の薬物を併用することにより致死率が上昇する可能性があることが示された(3 剤以上被疑薬のある報告の 19% が致死性的転帰, 表 1 参照)。

ADRAC に合計 80 件の報告のあった血液疾患もやはり clopidogrel の一般的な副作用である。

表 2 で [ Ticlid ], [ Tilodene ] (clopidogrel と ticlopidine) の血液疾患の報告数を比較した。使用量 (PBS 処方総数) を考慮した場合, ticlopidine は clopidogrel に比較して無顆粒球症, 好中球減少症および血小板減少症の報告の比率が非常に高い。ADRAC はそれぞれの薬剤について, 播種性の血小板凝集を伴う, 生命を脅かす TPP (血栓性血小板減少性紫斑病) の報告を 1 件ずつ受けた。骨髄抑制や TPP に関する安全性が比較的高いことから, ticlopidine の大部分は clopidogrel に変更されている。

アレルギー性の皮膚反応, 特に蕁麻疹, 発疹, そう痒症もまた clopidogrel の副作用の最も一般的なものであった (141 件の報告)。

処方医は, 特に他の抗血栓薬と併用する際には, clopidogrel の出血性の合併症のリスクに注意すべきである。

硫酸クロピドグレル (Clopidogrel Sulfate, チェノピリジン誘導体, 血小板凝集阻害剤) 国内: 申請中 (2004/04/19 現在) 海外: 発売済

表 1 Clopidogrel に関連する出血の報告

被疑薬	症例数 (死亡数)
Clopidogrel 単独	27 ( 1 )
Clopidogrel + aspirin	27 ( 1 )
Clopidogrel + その他の 1 薬剤*	25 ( 4 )
Clopidogrel + その他の複数の薬剤*	63 (12)
出血事象の報告の合計	130 (18)

\* : 抗凝固剤, 血栓溶解剤, 抗血小板薬, NSAIDs

表 2 Clopidogrel および ticlopidine に伴う血液学的障害

	Clopidogrel	Ticlopidine
好中球減少症	14	26
無顆粒球症	4	22
その他の白血球減少症	4	6
血小板減少症	42	19
血小板減少性紫斑病	4	5
汎血球減少症	1	2
貧血	19	4
報告総数	460	181
PBS 処方総数 (100 万)	4	0.16

### 3) Pulmonary toxicity with long-term nitrofurantoin

#### Nitrofurantoin の長期使用による肺毒性

[ Macrochantin ], [ Furadantin ], [ Ralodantin ](nitrofurantoin)は尿路感染症の治療に適応がある。抗生剤の治療ガイドラインでもまた, nitrofurantoin は尿路感染症の予防薬として推奨されている。2004年5月までの12ヶ月間に, nitrofurantoin の122,000件のPBS処方があった。

現在までにADRACはnitrofurantoinの副作用が疑われる576件の報告を受けている。そのうち肺の副作用は142件(25%)であり, 1995年に本件に関して最後にADRACを発行して以来46件の報告があった。肺の副作用報告のうち40件は長期の使用に関するものであり, 胸部X線写真, CTスキャン, 生検および死亡後の解剖に基づいて判断された肺線維症や間質性肺臓炎が共通していた。最も一般的に現れた症状は呼吸困難および咳嗽であるが, 過敏症の特徴を示すものもいくつかあった(発熱, 悪寒, そう痒症, 発疹および好酸球増加症)。

おそらく適応症を反映して, 報告の多くは年配の女性のものであった(女性7:男性1;平均年齢70歳;47~90歳の範囲)。Nitrofurantoinの用量は50~300mg/日であった(予防のための1日推奨用量は50~100mg)。50mg/日の低用量で8ヶ月間投与した患者に重篤な肺の副作用の報告もあった。投与開始からの最長期間は16年であった。12症例で報告時までの回復が記録されたが, 永続的な肺障害を示した患者もあった。肺毒性の結果として2人の患者が死亡した。

Nitrofurantoinの肺毒性は治療が6ヶ月以上にわたる場合, 特に年配の患者で生じると考えられる。患者に肺毒性の可能性を知らせ, 呼吸困難や持続的な咳嗽が生じたら報告するように伝えるべきである。肺の副作用が生じた場合, 直ちにnitrofurantoinの投与を中止すべきである。投与中止後に症状は回復する可能性があるが, 長期投与により生じる肺障害は完全には回復しない可能性がある。

Nitrofurantoin(抗菌剤)海外:発売済

### 4) Tramadol-warfarin interaction

#### Tramadol と warfarin との相互作用

[ Tramal ], [ Zydol ](tramadol)と[ Coumadin ], [ Marevan ](warfarin)の相互作用の影響を受けやすい人がいる。ADRACはINR(国際標準比)の上昇および出血性の事象を生じるこの相互作用の報告を11件受けた。発症時期の中央値は, 安定したwarfarin療法にtramadolを追加して4日後(3~7日の範囲)だった(6週間後という外れ値1つを除く)。5件の報告ではwarfarinの減量をするしなにかかわらず, tramadolの投与中止後1~4日以内に急速に回復した。76歳と88歳の患者2人が出血性の卒中発作で死亡した。そのうち1人は, INR値5.0が測定された後も6日間tramadolとwarfarinの両方を投与され続けた。

Tramadolとwarfarinの相互作用の4件の症例が英語文献で報告されている。Tramadolを含む製品のオーストラリアの添付文書情報はそれらの相互作用の情報を含む。Tramadol注射薬で相互作用が生じるかどうかは不明である。

Boeijingaらはphenprocoumon(warfarinと同様の性質を持つクマリン系抗凝固剤)で安定している19人にtramadolを投与することによるINRへの影響に関する薬力学的研究を行った。Tramadolを投与し



ている間、19人のうちの2人がそれぞれINR6.0および7.3と臨床的には有意な増大を示した。しかし、すべての参加者のINR値の差の平均は統計的に有意ではなかった。相互作用のメカニズムは不明であるが、これらの結果は相互作用が少数の割合で存在する代謝の変異に関連している可能性があることを示す。経口 tramadol の合計 4,200 万の PBS 処方 で tramadol-warfarin 相互作用の 11 件の報告 (tramadol の報告は合計 827 件) があり、相互作用は両剤を服用する場合、まれに起こるようである。

Warfarin 療法に tramadol を追加した後数日から 1 週間は INR のモニターをするよう、処方医に勧告する。

塩酸トラマドール (Tramadol Hydrochloride, 鎮痛剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 【 EU EMEA 】

### 1. Committee for Medicinal Products for Human Use 1-3 June 2004 Plenary Meeting Monthly Report(2004/06/11)

#### CHMP 6 月例総会報告(2004 年 6 月 1-3 日)

CHMP(欧州ヒト用医薬品委員会)の第1回全体会議が2004年6月1~3日に開催された。Dr Daniel Brasseur および Dr Eric Abadie がそれぞれ議長、副議長に選出された。

新薬事規則の一部が施行された後、CHMP は CPMP を引き継ぐ。CHMP を構成するのは各 EU 加盟国から委員 1 名、委員代理 1 名に加え、アイスランドおよびノルウェーからそれぞれ委員 1 名、委員代理 1 名である。

なお、今回は、5 月 1 日の EU(欧州連合)拡大後、新加盟国 10 ヶ国から新委員すべてが委員会業務に参加した初めての会議となる。

#### 医薬品に関する協議事項

・[‘Apidra’](insulin glulisine, Aventis Pharma Deutschland GmbH) :

成人糖尿病に適用するための新規販売承認申請に対して、委員会は肯定的な見解を示した。EMEA の審査は 2003 年 6 月 23 日に開始され、215 日間の実質審査期間の後、2004 年 6 月 3 日にこの見解が承認された。

・[‘Aldra’](imiquimod, Laboratories 3M Sante) :

成人の小型の表在型基底細胞癌の効能追加に対し、委員会は肯定的な見解を示した。[‘Aldra’] は 1998 年 9 月 18 日に EU で新規承認された。この効能追加に関する詳細情報は、EC(欧州委員会)が最終的に承認すれば、EPAR(公開審査報告書)に記載される。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/040904en.pdf>

Insulin Glulisine (Genetical Recombination) (超速効型インスリンアナログ製剤) 海外: 発売済

イミキモド (Imiquimod, immune response modifier(免疫反応調整剤, IRM 製剤)) 国内: Phase II 後期 (2004/08/12 現在) 海外: 発売済

## 2. Committee for Medicinal Products for Human Use 22-23 June 2004 Plenary Meeting Monthly Report (2004/07/06)

### CHMP 6 月例総会報告 (2004 年 6 月 22-23 日)

CHMP は第 2 回全体会議を 6 月 22 ~ 23 日に開催した。

#### 医薬品に関する協議事項

委員会は以下の新規販売承認申請に対し、6 件の肯定的見解を示した。

- ・[‘Angiox’](bivalirudin, The Medicines Company UK Ltd): 経皮的冠動脈インターベンションで使用  
する抗凝固剤としての新規承認。EMA の審査は 2003 年 8 月 18 日に開始され、実質審査期間は  
176 日であった。
- ・[‘Alimta’](permetrexed, Eli Lilly Nederland B.V.): 悪性胸膜中皮腫および肺非小細胞癌治療薬と  
しての新規承認。EMA の審査は 2003 年 8 月 18 日に開始され、実質審査期間は 197 日であった。
- ・[‘Protelos’]および[‘Osseor’](strontium ranelate, Les Laboratoires Servier): 脊椎骨折および股関節  
部骨折のリスク減少を目的とした閉経後骨粗鬆症治療薬としての新規承認。EMA の審査は 2003  
年 7 月 21 日に開始され、実質審査期間は 194 日であった。
- ・[‘Raptiva’](efalizumab, Serono Europe Ltd): 中等症 ~ 重症の慢性のプラーク状の乾癬治療薬とし  
ての新規承認を得た。EMA の審査は 2003 年 2 月 24 日に開始され、実質審査期間は 185 日  
であった。
- ・[‘Wilzin’](zinc acetate dehydrate, Orphan Europe SARL): ウィルソン病治療薬としての新規承認。  
EMA の審査は 2003 年 3 月 24 日に開始され、実質審査期間は 195 日であった。[‘Wilzin’]は 2001  
年 7 月 31 日に希少医薬品に指定されており、CHMP の肯定的な見解を得た 18 番目の希少医薬  
品である。

同委員会は、すでに EU で承認されている次の 2 製品の効能追加に対しても肯定的な見解を示し  
た。

- ・[‘Mabthera’](rituximab, Roche Registration Ltd): 未治療の無症候性非ホジキンリンパ腫治療にお  
ける CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) 療法との併用についての効能追加。  
[‘Mabthera’]は 1998 年 6 月 2 日に EU で新規承認されている。
- ・[‘Prevenar’](pneumococcal conjugate vaccine (肺炎球菌結合ワクチン), Wyeth-Lederle Vaccines  
SA): ワクチン接種年齢幅を 2 歳までから 5 歳までに広げる適応拡大。[‘Prevenar’]は 2001 年 2 月 2  
日に EU で初めて承認された。

以上の効能追加に関する詳細情報は、EC (欧州委員会) が最終的に承認すれば、EPAR (公開審査  
報告) に記載される。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/065104en.pdf>

Bivalirudin (thrombin inhibitor) 海外: 発売済

Permetrexed (multitargeted antifolate) 海外: 承認済

ラネリック酸ストロンチウム (Strontium Ranelate, bone formation stimulant, bone resorption inhibitor)

国内: Phase II (2004/08/12 現在) 海外: 承認済

Efalizumab (ヒト化モノクローナル IgG1 抗体 (humanized monoclonal IgG1 antibody)) 海外: 発売済  
酢酸亜鉛二水和物 (Zinc Acetate Dehydrate, ウィルソン病治療薬) 国内: 臨床試験準備中

海外: 発売済

リツキシマブ (遺伝子組換え) (Rituximab (Genetical Recombination), 抗悪性腫瘍剤, 抗 CD20 モノクローナル抗体) 国内: 発売済 海外: 発売済

Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine (肺炎球菌結合ワクチン) 海外: 発売済

## II. 評価情報

### 【 仏 Prescrire 】

**Tacrolimus ointment: Too many unknowns**

**Tacrolimus 軟膏: 余りにも多い不明点**

アトピー性皮膚炎 (アトピー性湿疹) の増悪に対する薬物療法は, アレルゲンの除去や皮膚軟化剤では効果が不十分であった場合にのみ, 考慮すべきである。第一選択薬は外用ステロイド剤であり, 患者の病変部位および年齢に適した力価の薬剤を使用する。

Tacrolimus は真菌 *Streptomyces tsukubaensis* 由来のマクロライド系免疫抑制剤である。肝・腎移植片拒絶反応の予防および治療時に, 経口または注射剤として使用されている。今回, フランスでアトピー性皮膚炎の治療薬として 2 種類の濃度 (0.1% と 0.03%) の軟膏が発売された。外用ステロイド剤が無効あるいは忍容性が低かった場合に使用する。2 歳以上の小児には 0.03% 軟膏のみが承認されている。外用ステロイド剤が無効であった症例を対象とした臨床試験はない

Tacrolimus 軟膏を第一選択薬として使用した試験はあるが, 外用ステロイド剤が無効であった場合に使用した例はない。

最適な用法・用量か?

3 種類の濃度 (0.03%, 0.1%, 0.3%) の tacrolimus 軟膏を軟膏基剤と比較した 2 試験では, tacrolimus 軟膏は軟膏基剤よりも高い有効性を示した。副作用は用量依存的であったが, 治療効果は用量依存的でなかった。2 種類の濃度 (0.03%, 0.1%) の tacrolimus 軟膏の 3 試験では, 成人を対象とした 1 試験でのみ 0.1% 軟膏が 0.03% 軟膏よりも優れた効果を示した。

小児: 外用ステロイド剤に対する優位性はあったとしてもわずかである

小児を対象とした無作為化二重盲検試験において, 有効性を修正 EASI (Eczema Area and Severity Index) を用いて判定したところ, tacrolimus の 0.1% 軟膏は 0.03% 軟膏やレベル IV (作用・弱) の外用ステロイド剤 hydrocortisone acetate よりも有意に優れた有効性を示した。他の同様の試験では, tacrolimus 0.03% 軟膏の 1 日 2 回投与群が 1 日 1 回投与群よりも有意に有効性が高く, 2 群とも hydrocortisone acetate よりも高い効果を示した。

ただし, EMEA に招集された専門家たちは, EASI (Eczema Area and Severity Index) はアトピー性皮膚炎患者においては症状評価の妥当性が立証されていない, また hydrocortisone acetate の効果は中程度に過ぎず, 治療効果比較薬としては最適とは言えないと指摘している。

成人: 外用ステロイド剤を超える有効性はない

成人を対象とした比較試験において tacrolimus を第一選択薬として使用した場合、レベル II(作用・強)の外用ステロイド剤を超える有効性は示さなかった。成人において 0.1%軟膏は 0.03%軟膏よりわずかに優れた効果を示した。

長期試験：症状改善効果は持続するよう見える

12 ヶ月間のコントロールのない試験において、小児でも成人でも有効性は継続治療しても減弱せず、治療中止後もリバウンド現象はなかった。

QOL：外用ステロイド剤と比較していない

アトピー性皮膚炎が QOL に与える影響を tacrolimus と外用ステロイド剤で比較した論文はない。2 種類の濃度の tacrolimus はともに成人の QOL の要素を多く改善したが、QOL 全体としては 0.1%軟膏のほうが有意に優れていた。小児では濃度による差は認められなかった。

長期間のリスクは？

Tacrolimus を全身投与した場合の副作用として、腎毒性、感染性合併症、耐糖能異常、骨髄増殖性症候群(特に低年齢小児)、神経毒性、心血管障害がある。薬物相互作用のリスクもある。Tacrolimus 軟膏でも、経皮吸収により全身的副作用および薬物相互作用発現の恐れがある。

比較試験において tacrolimus 軟膏を使用した患者に発現した全身的副作用の主なものは、インフルエンザ様症候群と頭痛であった。局所的な副作用は、塗布部位の灼熱感、そう痒症等が患者の 50%に発現した。これらの副作用は軟膏基剤および tacrolimus の両方に起因している。

Tacrolimus 軟膏の 4 年を超える使用データはない。Tacrolimus には局所免疫抑制作用があるため、長期に使用すると皮膚感染症のリスクが増大する可能性がある。また、UV 照射を併用する場合には皮膚癌のリスクが増大する可能性がある。

結 論

外用ステロイド剤が無効な症例に tacrolimus を使用した研究がないので、tacrolimus で効果が得られるかどうかは不明である。副作用に関しても不明な点が多く、薬物相互作用のデータも不十分である。さらに研究が進むまでは、外用 tacrolimus をアトピー性皮膚炎の患者に処方すべきではない。

引用文献

1) Prescrire International June 2004; 13(71): 86-89.

<http://www.prescrire.org/index.php>

タクロリムス水和物(Tacrolimus Hydrate, 免疫抑制・アトピー性皮膚炎治療剤)国内：発売済  
海外：発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 天野, 山本