

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.11 (2008/05/29)

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>

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol.1, No.9, 2008
  - OTC の小児用咳止め・かぜ薬に関する最新の勧告 .....2

### 【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 2, Winter 2008
  - 腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 拮抗薬 [infliximab [‘Remicade’], etanercept [‘Enbrel’], adalimumab [‘Humira’]] : 重篤な皮膚反応 .....3
- Mycophenolate mofetil [‘CellCept’] および mycophenolic acid [‘Myfortic’] : 進行性多巣性白質脳症 (PML) に関する早期伝達 .....9
- Aprotinin 注射剤 [‘Trasylol’] : Bayer 社がすべての在庫品を回収 (使用は研究目的に制限) .....11

### 【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No.2
  - Varenicline [‘Champix’] : 重篤な精神有害反応 .....13
- Aprotinin [‘Trasylol’] および BART 試験の結果発表に関する Health Canada のコメント .....15

### 【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- Bortezomib [‘Velcade’] : 投与禁忌の追加に関する Q&A .....16

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。

## 各国規制機関情報

Vol.6 (2008) No.11 (05/29) R01

【 英 MHRA 】

• OTC の小児用咳止め・かぜ薬に関する最新の勧告

**Updated advice: over-the-counter cough and cold medicines for children**

**Drug Safety Update Vol.1, No.9, 2008**

通知日: 2008/04/07

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/index.htm>

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON014444&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014444&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

小児用医薬品専門家諮問グループ (Paediatric Medicines Expert Advisory Group) および医薬品委員会 (CHM: Commission on Human Medicines) は先ごろ、OTCの小児用咳止め・かぜ薬の安全性を評価した。今回の評価は、小児におけるこれらの薬剤の安全性に関する米国FDAの最近の勧告\*<sup>1</sup> を受けて実施されたものである。

CHMは、英国のデータからは米国と同じレベルの懸念は認められないが、Yellow Card副作用報告システムを通じて、2歳未満の小児における咳止め・かぜ薬の使用に伴う死亡が5件報告されていることを指摘した(最初の報告は1981年)。またCHMは、これらの薬剤が小児に対し有効であることを示す確固たるエビデンスがないこと、さらに、これらの薬剤は疾患の経過には影響を与えず、症状を緩和するに過ぎないことも指摘した。

OTCの小児用咳止め・かぜ薬の添付文書には患者の年齢に適した用量が記載されており、多くの製品は薬剤師の管理下で販売されている。しかし、親や介護者は、同じ有効成分を含有する製品を併用することによる過量投与のリスクを認識していない可能性がある。2歳未満の小児は身体が小さいため、過量投与による重篤な有害事象が起こるリスクが高い。

小児用医薬品専門家諮問グループおよびCHMはどちらも、現在得られているエビデンスにもとづき、2歳未満の小児における咳止め・かぜ薬の使用に伴うリスク/ベネフィットのバランスは良好とは言えないと結論した。またCHMは、2～6歳の小児を対象とした咳止め・かぜ薬の添付文書に最新情報を加えるように勧告した。

### ◇医療従事者に対する勧告

- 親や介護者に対し、小児の咳およびかぜの症状緩和には、下記の薬剤の使用を推奨すること。
  - Paracetamolまたはibuprofenを唯一の有効成分とする薬剤
  - 単純な咳止め薬(例えば、グリセリンを含有する薬剤やハチミツとレモンを含有する薬剤)
  - 外用かぜ薬(vapour rub: 胸や背中などに塗り、蒸気により呼吸を楽にする外用薬)および吸入タイプのうっ血除去薬(液剤を小児の衣類に染み込ませて使用できる)
  - 生理食塩水点鼻剤(特に幼児に使用する)

- 下記の有効成分を含有するOTCの咳止め・かぜ薬は、2歳未満の小児に使用しないこと。
  - brompheniramine, chlorphenamine, diphenhydramine (抗ヒスタミン薬)
  - dextromethorphan, pholcodine (鎮咳薬)
  - guaifenesin, ipecacuanha (去痰薬)
  - phenylephrine, pseudoephedrine, ephedrine, oxymetazoline, xylometazoline (うっ血除去薬)
- 上記の有効成分を含み、2～6歳の小児への使用が承認されている薬剤は、添付文書が改訂される予定である。改訂に際し、1日あたりの最大用量に関する情報、他の咳止め・かぜ薬の併用を禁じる警告、親や介護者に対し使用前に薬剤師や他の医療従事者に相談を勧める指示を追加すること。
- 2歳以上の小児に咳止め・かぜ薬を推奨用量で使用する場合は安全であると考えられるが、推奨用量は厳格に守り、これを超えないこと。また、親や介護者に対し、商品名が違っていても有効成分が同じ場合があるため、2種類以上の咳止め・かぜ薬を小児に使用しないよう指導すること。

---

#### 参考情報

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.6 No.04 (2008/02/21)【米 FDA】を参照。

#### ◇その他の関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.10 (2008/05/14)【豪 TGA】

#### Vol.6 (2008) No.11 (05/29) R02

##### 【米 FDA】

- 腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )拮抗薬 [infliximab [‘Remicade’], etanercept [‘Enbrel’], adalimumab [‘Humira’]]: 重篤な皮膚反応

**Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) antagonists; infliximab [marketed as [‘Remicade’]], etanercept [marketed as [‘Enbrel’]], and adalimumab [marketed as [‘Humira’]]: Serious Skin Reactions**

**Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 2, Winter 2008**

通知日: 2008/03/18

[http://www.fda.gov/cder/dsn/2008\\_winter/2008\\_winter.pdf](http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_winter/2008_winter.pdf)

<http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm>

(抜粋)

FDA は、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha: TNF- $\alpha$ )拮抗薬である infliximab

['Remicade'], etanercept['Enbrel'], adalimumab['Humira']の安全性レビューを行った結果、これらの生物製剤の使用により、多形紅斑(EM:Erythema Multiforme), スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS:Stevens-Johnson syndrome), 中毒性表皮壊死症(TEN:Toxic Epidermal Necrolysis)等の重篤な皮膚反応がまれに発現していることを確認した。Infliximabの添付文書は、重篤な皮膚反応の市販後報告を記載するため、改訂されている<sup>1)</sup>。FDAは、etanerceptとadalimumabについても添付文書を改訂する必要性やその内容について、検討を継続している。医療従事者および患者は infliximab, etanercept, adalimumab の使用に伴う皮膚反応に注意するとともに、症例を認めただけの場合にはFDAのMedWatchに報告すること。

Infliximab, etanercept, adalimumab は炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$ を阻害する生物製剤であるが、その作用機序は異なる。Infliximab と adalimumab は TNF- $\alpha$ に結合するモノクローナル抗体であるが、etanerceptはヒトTNF受容体の一部をヒトIgG1のFc部分に結合した二量体の融合蛋白である。TNF- $\alpha$ 拮抗薬は、関節リウマチ[['Remicade'], ['Enbrel'], ['Humira']], 乾癬性関節炎[['Remicade'], ['Enbrel'], ['Humira']], 強直性脊椎炎[['Remicade'], ['Enbrel'], ['Humira']], 多関節型若年性特発性関節炎[['Enbrel'], ['Humira']], 潰瘍性大腸炎['Remicade'], クローン病[['Humira'], ['Remicade']]の徴候および症状の緩和、ならびに成人患者における中等度～重度の慢性尋常性乾癬の治療[['Enbrel'], ['Remicade'], ['Humira']]を適応として承認されている<sup>1,2,3)</sup>。Infliximab は点滴静注剤, etanercept と adalimumab は皮下注射剤である。市販後 infliximab, etanercept または adalimumab の使用に伴う重篤な皮膚反応がFDAの有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System:AERS)に報告された市販後症例の人口統計学的データと特徴の概要を表1に示す。

表 1:Infliximab, etanercept または adalimumab の使用に伴う重篤な皮膚反応の人口統計学的データと特徴の概要			
生物製剤	infliximab(1998/08～2006/08)*n = 21 件 <sup>†</sup>	etanercept(1998/11～2006/11)*n = 22 件 <sup>†</sup>	adalimumab(2002/12～2006/11)*n = 7 件 <sup>†</sup>
<b>性別</b>			
男性	5	7	1
女性	16	14	6
不明	-	1	1
<b>年齢</b>			
中央値	54	53	51
範囲	27～70 (20人分のデータ, 1例はデータなし)	16～84	23～61
<b>適応</b>			
	RA-13	RA-15	RA- 5
	CD- 4	PA- 3	CD- 1
	UC- 3	AS- 1	不明- 1
	その他 <sup>§</sup> - 1	その他 <sup>§</sup> - 2	
		不明-1	

皮膚反応			
EM	15	13	4
SJS	5	4	2
TEN	1	4	-
SJS/TEN	-	1	-
EM/SJS	-	-	1
EM, SJS および/または TEN と関連のある薬剤を 1 種類以上使用している患者			
	15 (71%) carbamazepine, celecoxib, diltiazem, furosemide/hydrochlorothiazide, leflunomide, methotrexate mercaptopurine, meloxicam, naproxen, rofecoxib, sulfasalazine, sertraline	15 (68%) aspirin, amoxicillin, celecoxib, ciprofloxacin, diclofenac, etoricoxib <sup>‡</sup> , ethinyl estradiol/levonorgestrel, flurbiprofen, hydroxychloroquine, indapamide, isoniazid, lamotrigine, methotrexate, meloxicam, naproxen, rofecoxib, sulfasalazine, terbinafine, venlafaxine, warfarin	2 (29%) methotrexate
初回投与から事象発現までの時間			
中央値 (日数)	28	50	60
範囲	4 日～18 カ月 (11 人分のデータ)	5 日～52 カ月	6 日～3 年
投与回数 (投与レジメンは製剤および適応により異なる)			
	中央値- 2 回	1 回-2	1 回-1
	範囲-1～6 回 (17 人分のデータ)	2 回-1	2 回-1
	不明- 4	4 回- 3	不明- 5
		17 回-1	
		不明- 15	
転帰 (1 症例中に 1 つ以上の転帰が報告されている場合あり)			
死亡	1	1	0
入院	12	9	1
機能障害	1	1	-
生命を脅かす事象	-	-	1
その他 (医学的に重要な事象)	8	-	5
不明	-	11	1
投与中止後に皮膚反応消失			
投与中止後に皮膚反応消失	15	11	4
再投与後に再発	2	3	-
再投与後に再発せず	1	3	-

略語: RA: 関節リウマチ, CD: クロウン病, UC: 潰瘍性大腸炎, PA: 乾癬性関節炎, AS: 強直性脊椎炎, EM: 多形紅斑, SJS: スティーブンス・ジョンソン症候群, TEN: 中毒性表皮壊死症

\* 米国での承認月 (年月) ~ AERS 検索月 (年月)

§ Etanercept 投与の 2 例はそれぞれ全身性エリテマトーデスおよび移植片対宿主病 (GVHD), infliximab 投与の 1 例は多発性関節炎の治療目的で薬剤が使用されているが, いずれも未承認の適応。

† 各列の総報告数は, AERS への自発報告と FDA の AERS データベースに掲載された臨床試験/患者登録の症例数を合計。AERS データベースに報告された症例数を用いて, 発現率の算出, 特定の医薬品のリスクの推定, 医薬品間のリスク比較を行うことはできない。また, これらのデータを報告した今回レビューでは, これらの症例で若干異なる組み入れ基準が用いられた。

‡ Etoricoxib は米国で承認されていない。

重篤な皮膚反応の徴候および症状は主に、体幹、脚、腕、肩、背部、手、顔面の発疹と皮膚病変であった。一部の SJS 症例では、口腔の粘膜炎または潰瘍、性器の潰瘍、発熱が報告された。女性患者の 1 例ではアレルギー型反応が発現し、初めに蕁麻疹と口唇・眼・顔面の腫脹、続いて背部の多形紅斑病変がみられ、その後、低酸素症に至った。TEN の数例では皮膚反応として、全身の皮膚剥離と進行性のそう痒症、全身の皮膚剥離、全身に及ぶ重度の落屑性かつ色素沈着性の壊死性発疹、ならびに眼瞼結膜炎、血管浮腫、咽喉部の絞扼感を伴う紅斑が報告された。

#### ◇Infliximab[‘Remicade’]

FDA は、1998 年 8 月の承認日から 2006 年 8 月までの間に、成人患者における infliximab の投与に伴う重度の皮膚有害反応の報告を 21 件(米国内 7 件、海外 14 件)受けており、これには EM (15 例)、SJS(5 例)、TEN(1 例)が含まれた。これらの 21 例のうち、16 例は市販後報告、5 例は臨床試験/患者登録(study/registry cases)で報告された。これらの一連の症例のうち、SJS 2 例と EM 3 例は医学文献でも報告されている<sup>4,5,6)</sup>。

症例の大半(76%)は女性であった。多くの患者(62%)は関節リウマチの治療のため infliximab の投与を受けていた。初回投与から有害反応発現までの期間の中央値は 28 日であった。患者は有害事象の発現までに 1~6 回の投与を受けていた(中央値は 2 回)。1 例では、2 回目の投与後に皮膚に湿疹様病変が発現し、3 回目の投与後に SJS が発現した(SJS の臨床診断は皮膚科医により確認された)。

患者 15 例(71%)では、EM、SJS、TEN との関連性が知られている薬剤が 1 種類以上併用されていたが、このうち 5 例のみが併用薬も被疑薬として報告されていた(sulfasalazine, mercaptopurine, leflunomide)。併用薬の投与開始日と中止日に関する情報は十分ではなかった。

12 例は皮膚反応に対する入院加療を必要とした。TEN のため入院した 1 例は、初回投与から 20 日後に多臓器不全で死亡した。15 例で投与中止後に皮膚反応が消失、2 例で再投与後に再発(infliximab の再投与に伴い同様の皮膚病変が再発)したと報告されたが、1 例は(約 5 カ月後に infliximab を再投与しても有害事象は再発しなかった)。交絡因子(皮膚反応との関連がある併用薬の投与など)はあるものの、AERS に報告された数症例では、妥当性のある時間的関連性、投与中止後による皮膚反応の消失、再投与後の再発がみられたことから、infliximab と重篤な皮膚反応との関連が支持された。

#### ◇Etanercept[‘Enbrel’]

FDA は、1998 年 11 月の承認日から 2006 年 11 月までの間に、etanercept の投与に伴う青年および成人患者における重度の皮膚有害反応報告を 22 件(米国内 10 件、海外 12 件)受けており、これには EM、SJS、TEN が含まれていた。これらの症例のうち、17 例は市販後報告、5 例は臨床試験/患者登録で報告された。22 件の内訳は、EM が 13 例、TEN が 4 例、SJS が 4 例、SJS/TEN が 1 例であった。EM 13 例のうちの 2 例では、生検の結果が EM の診断と一致したことが報告された。EM の 1 例と SJS/TEN の 1 例は文献にも報告されている<sup>7)</sup>。患者 14 人(64%)は女性であった。多

くの患者は関節リウマチの治療で etanercept を使用していた。

Etanercept の最終投与から有害反応発現までの期間は 2 例で報告されており、それぞれ 5 日および 9 日であった。Etanercept の合計投与回数は市販後症例では 6 例で報告されており、1~4 回であった。また、患者登録の 1 例では、etanercept を 17 回投与された後に皮膚反応が発現した。4 例では、etanercept が唯一の投与薬であったことが報告された。

15 例(68%)では、EM, SJS, TEN との関連がある併用薬の使用が報告された。このうちの 5 例では、etanercept に加え、併用薬も被疑薬として(isoniazid, indapamide, ciprofloxacin, terbinafine, または ethinyl estradiol/levonorgestrel) 報告されていた。重篤な皮膚反応との関連がある併用薬の投与開始日と中止日に関する情報は十分ではなかったが、多くの症例では etanercept 投与と重篤な皮膚反応との時間的関連性が報告されていた。

11 例は皮膚反応に対する入院加療を必要とした。11 例で投与中止後に皮膚反応が消失し、3 例で再投与後再発したが、3 例では再投与後も再発しなかったことが報告された。関節リウマチの治療で約 6 カ月間 etanercept 投与を受けていた 1 例は死亡したが、この患者は重篤な皮膚反応との関連がある 4 種類の併用薬による治療を受けていた。この患者は etanercept の投与中止から 1 カ月後に白血病および EM と診断されたが、白血病の治療を拒否し、EM と診断されてから約 1 カ月後に死亡した。報告された死因は白血病であった。

#### ◇Adalimumab[‘Humira’]

FDA は、2002 年 12 月の承認日から 2006 年 11 月までの間に、重度の皮膚反応の報告を 7 件(米国内 4 件, 米国外 3 件)受けた。7 件の内訳は、EM が 4 例, SJS が 2 例, EM と SJS いずれも発症したのが 1 例であった。これに加え、adalimumab の投与に伴う EM 1 例が文献で報告されている<sup>7)</sup>。多くの患者(85%)は女性であり、5 人(71%)が関節リウマチの治療で adalimumab の投与を受けていた。Adalimumab の投与開始から皮膚反応発現までの期間の中央値は 60 日であった。3 例の皮膚反応は投与開始後 2 カ月以内(adalimumab を 1~2 回投与後)に発現した。1 例では EM の診断と一致する生検結果が報告された。

2 例では adalimumab が唯一の治療薬であった。2 例では、EM, SJS, TEN との関連がある併用薬として methotrexate の使用が報告されたが、AERS に報告された 7 例のうち、adalimumab 以外を被疑薬とした報告はなかった。1 例は入院加療を必要とした。死亡例は報告されなかった。7 例中 4 例で adalimumab 投与中止後に回復したことが報告され、adalimumab の再投与に関する報告はなかった。

#### ◇考察

これら 3 種類の TNF- $\alpha$ 拮抗薬はいずれも蛋白製剤であるため、抗原となるおそれがあり、EM, SJS, TEN といった免疫反応による皮膚反応を引き起こす可能性がある<sup>6,7,8)</sup>。

EM, SJS, TEN との関連がある 1 種類以上の薬剤の併用といった交絡因子があるため、TNF- $\alpha$ 拮抗薬と重篤な皮膚反応との関連性の評価は難しい場合もある。いくつかの市販後報告では、併

用薬の投与開始日および中止日に関する情報は欠けているものの、TNF- $\alpha$ 拮抗薬の初回または直近の投与と皮膚反応発現までの期間について、時間的な関連性が報告されている。これらのデータは、投与中止後の皮膚反応の消失や再投与後の再発を示す報告とともに、infliximab, etanercept, adalimumab と重篤な皮膚反応との関連性を支持している。FDA は、TNF- $\alpha$ 拮抗薬の投与に伴う重篤な皮膚反応を今後も監視を続ける。

TNF- $\alpha$ 拮抗薬を処方する医師は、投与中に軽度～重度の皮膚有害反応がまれに起こる可能性について認識しておくこと。TNF- $\alpha$ 拮抗薬の投与中に何らかの重度の皮膚反応が発現した場合は、適切な診断と治療法を決定するための精密検査を行い、代替療法を検討する必要がある。

## 文 献

- 1) Infliximab [‘Remicade’] product labeling.
- 2) Etanercept [‘Enbrel’] product labeling.
- 3) Adalimumab [‘Humira’] product labeling
- 4) Kiely PDW, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *Rheumatology* (Oxford) 2002;41 (6):631-637.
- 5) Bingham SJ, Buch MH, Kerr MA, et al. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. *Arthritis Rheum.* 2004;50 (12):4072-4073.
- 6) Vergara G, Silvestre JF, Betloch I, et al. Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Dermatol.* 2002;138 (9):1258-1259.
- 7) Soliotis F, Glover M, Jawad AS. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61 (9):850-851.
- 8) Beuthien W, Mellinshoff HU, von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1690-1692.

---

◎Infliximab [インフリキシマブ, 抗 TNF  $\alpha$  モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Etanercept [エタネルセプト, TNF  $\alpha$ /LT  $\alpha$  レセプター融合蛋白, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Adalimumab [アダリムマブ, 抗 TNF  $\alpha$  モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬] 国内: 申請中 (2008/02/01 現在) 海外: 発売済

**Vol.6 (2008) No.11 (05/29) R03**

**【 米 FDA 】**

- **Mycophenolate mofetil** [‘CellCept’] および **mycophenolic acid** [‘Myfortic’]: 進行性多巣性白質脳症 (PML) に関する早期伝達<sup>A</sup>

**Communication about an ongoing safety review of mycophenolate mofetil [‘CellCept’] and mycophenolic acid [‘Myfortic’]**

**Early Communication**

通知日: 2008/04/10 (2008/04/16 一部更新)

[http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/mycophenolate.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/mycophenolate.htm)

FDA は現在、臓器移植における拒絶反応抑制に用いられる mycophenolate mofetil [‘CellCept’] および mycophenolic acid [‘Myfortic’] の使用と、生命を脅かす疾患である進行性多巣性白質脳症 (PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) 発症との関連性について調査している。

PML は中枢神経系が冒されるまれな疾患であり、通常は疾病または薬剤により免疫系が抑制されている患者で発症する。PML は、ポリオーマウイルス (JC ウイルスとしても知られる) が活性化されると発症する。JC ウイルスはほとんどの成人に潜伏感染しているが、通常は症状を起こさない。JC ウイルスが活性化される機序については、十分解明されていない。JC ウイルスが活性化されると、神経細胞の保護皮膜であるミエリンを形成する細胞を攻撃するようになる。PML の徴候・症状には、視覚の変化、協調運動の失調、不器用、記憶喪失、会話困難、脚の脱力などの局所的な神経性の徴候・症状が含まれる。PML 発症患者の多くが死亡するが、生存する場合でも、回復不能な神経損傷のため永続的な障害が残る可能性がある。PML に関する詳細情報は、NIH (米国国立衛生研究所) のウェブサイト\*<sup>1</sup> で見ることができる。

[‘CellCept’] は心臓、肝臓、腎臓移植、[‘Myfortic’] は腎臓移植における拒絶反応抑制のため承認されている。[‘CellCept’] の有効成分である mycophenolate mofetil は、体内で代謝されて [‘Myfortic’] の有効成分である mycophenolic acid となる。[‘CellCept’] と [‘Myfortic’] はどちらも他の免疫抑制剤と併用される。

[‘CellCept’] の製造業者である Roche 社は 2007 年 11 月 8 日、他の免疫抑制剤と [‘CellCept’] を併用した患者における PML 症例の評価結果を提出した。また同社は、[‘CellCept’] の添付文書に PML に関する情報を追加する改訂案も FDA に提出した。Roche 社は医療従事者向けドクターレター (Dear Health Care Professional letter) を発行することを 2008 年 3 月 14 日に FDA に連絡したが、同レターは欧州では 2008 年 2 月 18 日に発行されている\*<sup>2</sup>。

<sup>A</sup> 早期伝達について (原文では、文頭に一般的説明として以下の内容が記載されている。)

本情報は、これらの医薬品について入手したデータの FDA による最新の解析結果を反映している。本情報の公表は、これらの医薬品と新たに発生した安全性問題に因果関係があると FDA が判断したことを示すものではない。また、FDA がこの医薬品を処方しないよう医療従事者に勧告するものでもない。FDA は、本情報が何らかの規制措置の根拠となりうるか検討中であるが、まだ結論には達していない。新たな情報や分析結果が得られた場合、FDA は本情報を更新する予定である。

Roche 社は、臓器移植を受けた患者、および全身性エリテマトーデス(SLE)〔自己免疫疾患であり、治療に[‘CellCept’]が用いられることがある〕の患者において、PML 発症例があることを認識している。ただし、[‘CellCept’]と[‘Myfortic’]は、SLE または類似の自己免疫疾患の治療用としては承認されていない。

FDA は現在、[‘CellCept’]使用患者における PML の市販後報告を含むデータ、および[‘CellCept’]の添付文書改訂案についてレビューしている。また FDA は、[‘Myfortic’]の製造業者である Novartis 社に対し、[‘CellCept’]と同様に、PML に関する情報を追加するために[‘Myfortic’]の添付文書を改訂するよう要請した。

FDA は、[‘CellCept’]と[‘Myfortic’]の PML に関する市販後報告と添付文書改訂案のレビューに約 2 カ月を要すると予想している。FDA はレビューを完了次第、その結論および勧告について通知する予定である。追加情報が得られるまで患者および医療従事者は、[‘CellCept’]や[‘Myfortic’]で治療中の患者を含む免疫抑制状態の患者において、局所的な神経性の徴候・症状が発現した場合は PML の可能性があることに留意すること。また、免疫抑制剤の総量を減らすことにより、PML 発症患者の転帰が改善される可能性がある。

---

#### 参考情報

\*1: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/pml/pml.htm>

\*2: 下記のサイト、および医薬品安全性情報 Vol.6 No.08 (2008/04/17)【英 MHRA】を参照。

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON014106&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON014106&RevisionSelectionMethod=Latest)

◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル, Mycophenolic Acid (INN), プリン拮抗薬, 免疫抑制剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

※Mycophenolate Mofetil は、体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。

◎Mycophenolic Acid〔ミコフェノール酸, プリン拮抗薬, 免疫抑制剤〕海外: 発売済

**Vol.6 (2008) No.11 (05/29) R04**

**【 米 FDA 】**

- **Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]: Bayer 社がすべての在庫品を回収(使用は研究目的に制限)**

**Manufacturer removes remaining stocks of aprotinin injection[‘Trasylol’] (Access limited to investigational use)**

**FDA News**

通知日: 2008/05/14

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01834.html>

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/aprotinin/default.htm>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Trasylol>

Aprotinin 注射剤[‘Trasylol’]は抗線溶薬(抗線維素溶解薬)であり、冠動脈バイパス(CABG: Coronary Artery Bypass Graft)手術中に心肺バイパスを受ける患者において、手術中の失血および輸血の必要性を減少させる適応が承認されている\*<sup>1</sup>。抗線溶薬は、血栓の溶解を遅らせて過度の出血を抑制する効果がある。

FDA は 2007 年 11 月 5 日、Bayer Pharmaceuticals 社(Bayer 社)が FDA の[‘Trasylol’]販売一時停止の要請に同意したことを通知した\*<sup>2</sup>。当時、カナダの試験\*<sup>3</sup>の予備解析結果から、他の 2 つの止血薬と比較して[‘Trasylol’]では死亡リスクが高まることが示唆された。

Bayer 社は今回、米国市場からすべての[‘Trasylol’]の在庫品(大半が倉庫、病院、医師の在庫品)の回収を開始することを FDA に連絡した。FDA は、回収が順調かつ完全に行われるよう Bayer 社と共同で作業を進めていく。

[‘Trasylol’]の使用制限に関する合意により、同薬の使用は特別治療プロトコル(special treatment protocol)\*<sup>4</sup>に記載された手順に従った研究目的に制限された。このプロトコルにより、冠動脈バイパス手術中に失血や輸血のリスクが高い患者、および代替療法がない患者の治療が可能となる。この状況で[‘Trasylol’]を使用する医師は、患者にとって同薬使用のベネフィットがリスクを明らかに上回ることを検証しなければならない。

FDA は一部の医薬品について、他に治療選択肢がなく、その医薬品による治療でベネフィットが得られる可能性がある重篤または直ちに生命の危険がある疾患や状態の患者に限り、使用を認めている。この種の医薬品の使用にはプロトコルの提出が必要であり、FDA がプロトコルを審査し許可を与える。Bayer 社はこの手順を通じて、上記の使用に限り[‘Trasylol’]を提供することに同意している。

2007 年 11 月の[‘Trasylol’]販売一時停止の契機となったカナダの無作為化試験\*<sup>3</sup>の結果が、まもなく発表\*<sup>5</sup>される予定である。この論文データでは、本試験で使用された他の 2 つの抗線溶薬に比べて、[‘Trasylol’]が患者の死亡リスクを高める可能性が示唆されている。

この無作為化試験で得られた知見は、2007 年 9 月に開催された FDA 諮問委員会の会議で議論された観察研究の知見\*<sup>6</sup>に類似している。当時入手していたデータにもとづき、諮問委員会は

['Trasylol']の販売継続を推奨した。しかし FDA は、この予備的なデータで示唆された転帰の重篤さにもとづき、患者の安全性を考慮して['Trasylol']の販売一時停止を要請した。また諮問委員会は、他の医薬品との比較により['Trasylol']の安全性評価を進めるためには、大規模無作為化臨床試験の実施が必要であると助言した。まもなく結果が発表されるカナダの試験は、この追加情報の要求に応えるものである。

FDA は、Ottawa Health Research Institute の本試験の研究者からすべての試験データをまだ入手していないが、通常使用の['Trasylol']を米国市場からすべて回収すると Bayer 社の決定を支持する。また FDA は、入手済の本試験のデータを現在レビューしており、['Trasylol']使用を可能とする特別治療プロトコルについて再評価を行っている。

FDA は、今後申請される抗線溶薬のレビューを支援するさまざまな試験デザインについて検討する予定であり、まもなく発表されるカナダの試験から得られる情報もこれらの検討に取り入れていく。

---

#### 参考情報

- \*1: 日本の添付文書の効能・効果は「急性循環不全(外傷性ショック, 細菌性ショック)」である。
- \*2: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.23 (2007/11/15) R07【米 FDA】を参照。
- \*3: BART 試験[Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population study (心臓手術患者群における抗線溶薬による出血予防の無作為化試験)]を指す。
- \*4: 右記のサイトを参照。 [http://www.trasylol.com/Trasylol\\_01\\_04\\_08-2.pdf](http://www.trasylol.com/Trasylol_01_04_08-2.pdf)
- \*5: 2008年5月14日付の *The New England Journal of Medicine* 誌の電子版で発表された〔書籍版は2008年5月29日付。358(22):2319-31〕。  
<http://content.nejm.org/cgi/reprint/358/22/2319.pdf>
- \*6: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.23 (2007/11/15) R06【米 FDA】を参照。

©Aprotinin〔アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 抗線溶薬(抗プラスミン薬), 止血剤〕

国内:販売一時停止(2007/11/07 発表) 海外:販売一時停止(2007/11/05 発表)

Vol.6 (2008) No.11 (05/29) R05

【カナダ Health Canada】

● Varenicline[‘Champix’]: 重篤な精神有害反応

Varenicline[‘Champix’] and serious psychiatric reactions

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No.2

通知日: 2008/04/08

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v18n2\\_e.html#1](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n2_e.html#1)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei\\_v18n2\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n2_e.pdf)

Varenicline tartrate[‘Champix’]は2007年4月にカナダで販売開始され、禁煙カウンセリングとの組み合わせで、成人の禁煙補助を適応とする<sup>1)</sup>。禁煙におけるvareniclineの有効性は、 $\alpha_4\beta_2$ ニコチン性アセチルコリン受容体\*<sup>1</sup>の部分アゴニスト活性によるものと考えられている。Vareniclineは、この受容体に結合することにより2つの作用を誘起する<sup>2)</sup>。第一に、ドーパミン放出のシグナルを送り、ニコチン様の強化作用を示す。ただし、受容体と部分結合するため、作用の程度はニコチンより弱い<sup>2)</sup>。第二に、ニコチン受容体に結合し、ニコチンやニコチン代替薬の作用を阻害することにより、物理的なアンタゴニストとして働く<sup>2)</sup>。

禁煙は、治療の有無を問わず、抑うつ気分、不眠症、易刺激性、欲求不満や怒り、不安といったさまざまな症状を伴う<sup>1)</sup>。Health Canadaは、2007年4月1日～11月23日にvareniclineとの関連が疑われる有害反応の報告を107件受けている。このうち46件は精神的な有害反応の報告であり、14件で攻撃性、うつ病、自殺念慮が報告された(表)。その他の精神障害の症例報告には、健忘、異常な夢、不安、不眠症、異常思考、傾眠等の有害反応が含まれていた。

Vareniclineのようなニコチン受容体の部分アゴニストの禁煙治療薬が、基礎疾患として精神疾患がある患者に与える影響については不明であり、これらの患者には注意を払う必要がある<sup>1)</sup>。Varenicline服用患者の最近の症例報告では、統合失調症の増悪<sup>3)</sup>、および双極性障害患者の躁病エピソード<sup>4)</sup>がそれぞれ1件報告されている。

カナダにおけるvareniclineの製品モノグラフが最近改訂され<sup>1)</sup>、抑うつ気分、激越、行動の変化、自殺念慮、自殺の市販後報告があることについて記載された。この製品モノグラフには、必ずしもすべての患者が事前に精神疾患を有していなかったこと、また完全に禁煙していなかったことも記載されている<sup>1)</sup>。米国FDAは2007年11月\*<sup>2</sup>と2008年2月\*<sup>3</sup>、varenicline服用患者の精神的な有害反応に関する安全性情報を通知した<sup>5,6)</sup>。Health Canadaは、vareniclineとの関連が疑われる有害反応の監視を今後も継続していく。解析の結果、新たな安全性情報が得られた場合は、MedEffect e-Notice\*<sup>4</sup>により通知する予定である。

表:2007年4月1日～11月23日に Health Canada に提出された varenicline との関連が疑われる攻撃性, うつ病, 自殺傾向の報告の概要\*

症例	患者の年齢 (性別)	精神疾患の 既往	有害反応†	服用開始から 発症までの 日数‡	服用中止後の 転帰
1	51(女)	なし	攻撃性	4	不明
2	65(男)	あり	攻撃性	36	回復
3	46(男)	あり	うつ病	1	回復
4	55(女)	不明	うつ病	≤2	回復
5	64(男)	なし	うつ病	2	回復
6	データなし(女)	あり	うつ病	≤42	データなし§
7	64(女)	不明	うつ病	不明	データなし¶
8	33(女)	なし	自殺傾向	11	不明
9	55(女)	不明	自殺傾向	≤14	不明
10	53(女)	なし**	自殺傾向/うつ病	≤29	回復
11	30(女)	不明	自殺傾向/うつ病	≤31	不明
12	46(男)	なし	自殺傾向/うつ病	≤32	回復
13	54(男)	なし	自殺傾向/うつ病	≤72	回復
14	58(女)	あり	自殺傾向/うつ病/怒り	≤13	回復

\*: 有害反応は過少報告されがらであり, 使用患者数も販売期間も考慮されていないため, これらのデータを用いて有害反応の発生率を算出することはできない。

†: 用語はWHOART (World Health Organization Adverse Reaction Terminology) に従った。

‡: 服用開始日から推定した。

§: 報告時点において患者はvareniclineを服用中で, 有害反応は回復していなかった。

¶: Varenicline服用中止後にうつ病を発症した。

\*\* : うつ病の家族歴が報告されている。

## 文献

- 1) Champix (varenicline tartrate tablets) [product monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada Inc; 2007.
- 2) Stack NM. Smoking cessation: an overview of treatment options with a focus on varenicline. *Pharmacotherapy* 2007;27(11):1550-7.
- 3) Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1269.
- 4) Kohen I, Kremen N. Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1269-70.
- 5) Early Communication About an Ongoing Safety Review - Varenicline (marketed as Chantix). Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2007 Nov 20. Available: [www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Chantix](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Chantix) (accessed 2008 Feb 18).
- 6) Information for Healthcare Professions - Varenicline (marketed as Chantix). Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2008 Feb 1. Available:

[www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Varenicline](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Varenicline) (accessed 2008 Feb 18).

#### 参考情報

\*1: ニコチン性アセチルコリン受容体は、骨格筋では $\alpha_1$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ と $\gamma$ または $\epsilon$ サブユニットからなるが、神経組織では少なくとも8種の $\alpha$ サブタイプと3種の $\beta$ サブユニットがある。末梢神経では $\alpha_3\beta_4$ と $\alpha_3\beta_2$ の組み合わせが多く、脳では $\alpha_4\beta_2$ が多いと考えられている。

[参考資料:グッドマン・ギルマン薬理書第11版]

\*2: 医薬品安全性情報 Vol.6 No.01 (2008/01/10)【米 FDA】

\*3: 医薬品安全性情報 Vol.6 No.05 (2008/03/06)【米 FDA】

\*4: Health Canada の医薬品や健康関連製品の安全性に関するウェブサイトである“MedEffect”において、新たな安全性情報や勧告等が出されたことを電子メールで通知するサービス。詳細は下記のサイトを参照。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_e.html)

©Varenicline〔バレニクリン,  $\alpha_4\beta_2$  ニコチン受容体部分アゴニスト, 禁煙補助薬〕

国内:発売済 海外:発売済

#### Vol.6 (2008) No.11 (05/29) R06

##### 【カナダ Health Canada】

● Aprotinin[‘Trasylol’]および BART 試験の結果発表に関する Health Canada のコメント  
Health Canada comments on aprotinin[‘Trasylol’] and the publication of the BART Study  
Information Update

通知日:2008/05/15

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2008/2008\\_76\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2008/2008_76_e.html)

(抜粋し要約)

Aprotinin[‘Trasylol’]に関するBART試験<sup>\*1</sup>の結果が2008年5月14日付の*The New England Journal of Medicine* 誌(電子版)に発表されたことを受け、Health Canada はカナダにおける[‘Trasylol’]の最新状況について通知する。

Health Canada は2007年11月5日、[‘Trasylol’]の製造業者であるBayer社に対しカナダにおける販売一時停止を要請した。カナダでは同様の製品は販売されていない。Bayer社は、冠動脈バイパス(CABG)手術中に[‘Trasylol’]を使用するベネフィットがリスクを上回ると医師が判断した患者に限り、同薬を提供する使用制限プログラム(limited access program)を設けた。

['Trasylol']の使用は販売一時停止後に著しく減少し、使用制限プログラムの開始以降に Health Canada に有害事象は報告されていない。使用制限プログラムは、Health Canada が現在行っている安全性レビューが完了するまで継続される。

Health Canada は、['Trasylol']に関する安全性情報のレビューを続けており、必要に応じて国民および医療従事者に対し新たな安全性情報を通知していく。

---

## 参考情報

\*1: ['Trasylol']および BART 試験については、本号の FDA の記事も参照。

### ◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.5 No.23 (2007/11/15), Vol.5 No.25 (2007/12/13)

◎Aprotinin[アプロチニン, 蛋白分解酵素阻害剤, 抗線溶薬(抗プラスミン薬), 止血剤]

国内:販売一時停止(2007/11/07 発表) 海外:販売一時停止(2007/11/05 発表)

### 【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.6(2008) No.11(05/29)R07

### 【 EU EMEA 】

• Bortezomib['Velcade']:投与禁忌の追加に関する Q&A

Questions and answers on the addition of a contraindication for ['Velcade'](bortezomib)

Questions and Answers

通知日:2008/03/20

[http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/velcade/Q&A\\_Velcade\\_13838708en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/velcade/Q&A_Velcade_13838708en.pdf)

EMEAは、医薬品安全性の継続的なモニタリングの一環として、bortezomib['Velcade']の安全性、特に肺および心血管系(肺, 心臓, 血管)への副作用に関する情報のレビューを行った。EMEAのCHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use, 医薬品委員会)は、['Velcade']のベネフィットがリスクを上回っていると結論した。しかしCHMPは、「急性びまん性浸潤性肺疾患」(重度の肺疾患)および心膜疾患(心臓を取り囲む嚢に関連する疾患)がある患者には['Velcade']を処方しないよう勧告した。

#### ◇[‘Velcade’]について

[‘Velcade’]は凍結乾燥製剤であり、注射液に用時調製して使用する。[‘Velcade’]は、少なくとも1つの他の治療法が無効で、骨髄移植をすでに受けた患者または受けられない患者の進行性多発性骨髄腫(骨髄中のプラズマ細胞の癌)の治療に使用される。

[‘Velcade’]の有効成分であるbortezomibは、プロテアソーム阻害薬である。プロテアソームは細胞内の不要となった蛋白質の分解システムである。癌細胞内の蛋白質(細胞増殖を制御する蛋白質など)が分解されなくなると、癌細胞は最終的に死滅する。

[‘Velcade’]は2004年4月にEU域内で承認されており、ほとんどの加盟国で販売されている。

#### ◇[‘Velcade’]の安全性に関する問題

CHMPは、[‘Velcade’]が最初に承認されて以来、同薬の安全性モニタリングを続けている。[‘Velcade’]投与患者において肺の副作用症例があったことを受け、肺障害の警告を追加するため欧州の添付文書は2006年7月に改訂された。

CHMPはこの添付文書改訂の追加措置として、[‘Velcade’]の製造業者に対し同薬の安全性、特に肺および心臓に関連する副作用について、すべての情報(市販後調査と最近の臨床試験から得られた情報)を提供するよう要請した。これらの情報のレビューは、2008年3月17～19日のCHMP会議で完了した。

#### ◇CHMPの結論

CHMPは、急性びまん性浸潤性肺疾患および心膜疾患がある患者において、[‘Velcade’]のベネフィットがリスクを上回っていないと結論した。したがってCHMPは、これらの疾患がある患者に対し[‘Velcade’]を投与禁忌とすることを追加するため、添付文書を改訂するよう勧告した。

またCHMPは、肺障害に関する現在の警告を強化するとともに、心臓および肺への副作用を添付文書に記載するよう勧告した。

#### ◇患者および処方者に対する助言

- ・ 医師は、改訂された添付文書に従って[‘Velcade’]を処方すること。
- ・ 医師は、[‘Velcade’]による治療を開始する前に患者の胸部X線検査を実施すること。治療中の患者に息切れや咳嗽の初発または増悪がみられる場合、この胸部X線像が患者を評価するベースラインとなる。
- ・ [‘Velcade’]投与を受けている患者は、質問や懸念がある場合、担当医や薬剤師に相談すること。

---

©Bortezomib〔ボルテゾミブ、抗悪性腫瘍薬、プロテアソーム阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 芦澤 一英