

医薬品安全性情報 Vol.6 No.15 (2008/07/24)

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.11, 2008
 - Nicorandil: 消化管潰瘍2
 - Ezetimibe: ENHANCE 試験からの新たなデーター動脈硬化へのベネフィット認められず ..3

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

- TNF 阻害薬 [infliximab [‘Remicade’], etanercept [‘Enbrel’], adalimumab [‘Humira’], certolizumab pegol [‘Cimzia’]]: 小児および青年の癌のリスクに関する早期伝達4
- 2007年12月31日時点でのFDA有害事象報告システム(AERS)の集計6
- 抗精神病薬: 従来型, 非定型とも認知症の高齢患者への使用で死亡リスク上昇10
- Mycophenolate mofetil [‘CellCept’] および mycophenolic acid [‘Myfortic’]: 進行性多巣性白質脳症 (PML) に関し添付文書を改訂12
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2008年2月)15

【カナダ Health Canada】

- 禁煙補助薬 Varenicline tartrate [‘Champix’]: 精神神経有害事象に関する新たな安全性情報18

【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- エリスロポエチン製剤: 添付文書に癌患者への使用に関する警告追加を勧告20

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.15 (07/24) R01

【 英 MHRA 】

• Nicorandil: 消化管潰瘍

Nicorandil: gastrointestinal ulceration

Drug Safety Update Vol.1, No.11, 2008

通知日: 2008/06/04

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON017930&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON017928>

Nicorandil [‘Ikorel’] は、狭心症の予防および治療に広く処方されている。推奨開始用量は 10 mg 1 日 2 回であるが、特に頭痛を起こしやすい患者では 1 日 2 回 5 mg でもよい。臨床反応に応じて漸増し、通常は 10~20 mg 1 日 2 回、必要であれば 30 mg 1 日 2 回まで投与できる。

Nicorandil による治療の副作用として、以前から口内潰瘍が認識されているが、最近、肛門周囲部を含むあらゆる消化管部位の潰瘍との関連が指摘されている。通常、これらの潰瘍は重度であり、少数例では穿孔に至った。服薬から潰瘍の発現までの期間は、症例により大きく異なる。

Nicorandil の使用により生じる潰瘍は、手術等の治療に抵抗性を示し、同剤の使用中止ではじめて治癒に向かう。しかし、nicorandil が潰瘍の原因となっていることが多くの場合見逃され¹⁾、原因が判明するまでの間、患者は不要かつ不適な処置を施される可能性がある。

◇医療従事者に対する助言

- 開業医およびその他の医療従事者は、患者が消化管潰瘍の症状を呈した場合、nicorandil が原因である可能性を考慮すること。
- Nicorandil の使用により生じる潰瘍は、治療抵抗性であり、同剤の使用中止ではじめて回復する。
- Nicorandil の使用中止は、循環器専門医の指示下でのみ行うこと。

文献

1) Baker RP, et al. *Tech Coloproctol* 2007; 11: 343–45.

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.6 No.13 (2008/06/26)

©Nicorandil [ニコランジル, 硝酸薬・K⁺チャンネル開口薬, 狭心症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.15 (07/24) R02

【 英 MHRA 】

• Ezetimibe: ENHANCE 試験からの新たなデーター動脈硬化へのベネフィット認められず

Ezetimibe: new data from the ENHANCE trial

Drug Safety Update Vol.1, No.11, 2008

通知日: 2008/06/04

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON017930&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON017928>

Ezetimibe は腸管のコレステロール吸収を選択的に阻害し、主に低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロール値を低下させる。Ezetimibe は単剤では[‘Ezetrol’]で、スタチン系薬剤が不相当か同剤に忍容性がない高コレステロール患者の治療を適応とする。Ezetimibe と simvastatin との合剤[‘Inegy’]は、スタチン系薬剤のみでは適切なコレステロール管理ができない高コレステロール患者における食事療法との組み合わせを適応とする。

2008年4月、ENHANCE 試験(Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolaemia Enhances Atherosclerosis Regression)¹⁾により、simvastatin/ezetimibe 投与は simvastatin/プラセボ投与と比較して、アテローム性動脈硬化の進展抑制のベネフィットがみられなかったことが示唆された。ENHANCE 試験は、家族性高コレステロール血症(高い LDL コレステロール値と早発性冠動脈疾患のリスク増加を特徴とする)の患者 720 人を対象とした 2 年間の臨床試験である。患者は simvastatin/ezetimibe 群または simvastatin/プラセボ群に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、頸動脈内膜中膜肥厚の変化の平均値(アテローム性動脈硬化の進展および心血管系有害事象リスクの代替マーカーで、超音波診断により測定)であった。

本試験の結果¹⁾から、試験終了時に simvastatin/ezetimibe 群では simvastatin/プラセボ群よりも LDL コレステロール平均値が有意に低かったことが示された[3.65 mmol/L[SD 1.36]対 4.98 mmol/L[SD 1.56], 群間差 16.5%, $p<0.01$]。しかし、頸動脈内膜中膜肥厚の変化の平均値については 2 群間で有意差がなかった[0.0111 mm[SE 0.0038]対 0.0058 mm[SE 0.0037], $p=0.29$]。

現在までに、ezetimibe に関して予後を指標とした大規模な臨床試験のデータはない。進行中の IMPROVE-IT 試験(IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)は、急性冠動脈症候群の患者約 10,000 人に ezetimibe/simvastatin または simvastatin 単剤を投与し、心血管系疾患の発症と死亡に関する臨床上のベネフィットを評価している。しかし、結果の入手に今後 4 年を要する見通しである。

現在、MHRA は EU の他の規制機関と協力して、ezetimibe の臨床的重要性と、リスク・ベネフィットのバランスを評価するために、ENHANCE 試験の結果をレビューしている。レビューを終了次第、処方に関する推奨事項に変更があれば、医療従事者に通知する予定である。

文 献

- 1) Kastelein JJP, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431- 43.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.04 (2008/02/21)

◎Ezetimibe〔エゼチミブ, コレステロール吸収阻害薬, 高コレステロール血症治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎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

※Ezetimibe/Simvastatin の合剤は海外で発売されているが, 国内では発売されていない。

Vol.6 (2008) No.15 (07/24) R03

【 米 FDA 】

- TNF 阻害薬〔infliximab〔‘Remicade’〕, etanercept〔‘Enbrel’〕, adalimumab〔‘Humira’〕, certolizumab pegol〔‘Cimzia’〕〕: 小児および青年の癌のリスクに関する早期伝達

Early communication about an ongoing safety review of tumor necrosis factor (TNF) blockers〔marketed as [‘Remicade’], [‘Enbrel’], [‘Humira’], and [‘Cimzia’]〕

Early Communication

通知日: 2008/06/04

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/TNF_blockers.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#TNF>

FDA は, TNF (腫瘍壊死因子) 阻害薬の使用と, 小児および青年におけるリンパ腫や他の癌の発生とが関連する可能性について調査中である。これらの小児および青年患者は, 若年性特発性関節炎 (JIA, Juvenile Idiopathic Arthritis), クロウン病, その他の疾患のため, TNF 阻害薬による治療を受けていた。JIA は, 若年性関節リウマチ (JRA, Juvenile Rheumatoid Arthritis) と呼ばれていた疾患の新たな名称である。

FDA は現在, 約 30 例の小児および青年の癌の報告を調査している。これらの報告は, 1998 年に最初の TNF 阻害薬が承認されて以来, 2008 年 4 月 29 日までの 10 年間に, FDA の AERS (Adverse Event Reporting System: 有害事象報告システム) に提出された。これらの報告には, JIA, クロウン病, その他の疾患のため, TNF 阻害薬による治療 (methotrexate, azathioprine, 6-mercaptopurine 等の他の免疫抑制剤との併用) を 18 歳以下で開始した小児および青年患者に

おける癌が記載されていた。報告された癌の約半数がリンパ腫であり、ホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫の両方が含まれていた。リンパ腫は免疫系細胞の癌であり、JIA やクローン病の合併症とは認識されていない。リンパ腫以外で報告された癌は、白血病、黒色腫、固形臓器癌等であった。癌は小児や青年でも発生することが知られているが、TNF 阻害薬の投与を受けた小児や青年で癌の報告があることが今回懸念されており、さらに調査する必要がある。癌は発生までに長期間を要し短期の研究では検出されにくいいため、TNF 阻害薬が小児の癌を増加させるかについて結論を出すには長期の研究が必要である。

TNF は炎症を起こして免疫関連疾患を誘発する生理活性物質であるが、TNF 阻害薬はその活性を阻害することによって免疫系を抑制する。米国では現在 4 種類の TNF 阻害薬、infliximab [‘Remicade’], etanercept [‘Enbrel’], adalimumab [‘Humira’], certolizumab pegol [‘Cimzia’] が販売されている。これらはそれぞれ JIA, 関節リウマチ, 乾癬性関節炎, 尋常性乾癬, クローン病, 強直性脊椎炎等の多くの免疫系疾患のうち、1 つ以上の疾患の治療用として承認されている。小児に対しては、[‘Remicade’] がクローン病, [‘Enbrel’] と [‘Humira’] が JIA の治療用として承認されている。

FDA は、TNF 阻害薬の使用と癌の発生が関連する可能性について認識している。4 種類すべての TNF 阻害薬の添付文書には、癌のリスクに関する警告が記載されている。また FDA は、クローン病のため [‘Remicade’] と免疫抑制剤 (azathioprine, 6-mercaptopurine 等) による治療を受けた小児および青年に、肝脾 T 細胞リンパ腫のリスクがあることも認識している。このリスクについては、2006 年に [‘Remicade’] の添付文書に記載された。

FDA は、小児への使用が承認されている TNF 阻害薬 [[‘Remicade’], [‘Enbrel’], [‘Humira’]] の製造業者に対し、TNF 阻害薬を使用中の小児で報告されたすべての癌の症例に関する情報を提供するよう要請した。また、[‘Cimzia’] の製造業者に対し、リンパ腫や他の癌を含む長期リスクを評価する臨床試験の実施を要求した。この試験は 2009 年開始予定で、完了までに約 10 年かかる見込みである。FDA は医療専門家に連絡をとり、TNF 阻害薬と癌 (リンパ腫を含む) との関連性を評価するとともに、JIA やクローン病の小児および青年患者には、リンパ腫や他の癌のリスクが特に高い患者が存在するかについて明らかにするよう依頼した。

この早期伝達は、進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知する FDA の責務に従って行ったものである。FDA は、新たに入手した情報の評価を約 6 カ月以内に完了し、その結論と勧告について国民に伝達する予定である。FDA は現時点で、TNF 阻害薬の使用が承認されている疾患の小児および青年患者において、TNF 阻害薬を使用するベネフィットはリスクを上回ると考えている。評価が完了するまでの間、医療従事者、親および介護者は、小児および青年患者のための最適な治療法を決める際、これらの患者にリンパ腫や他の癌のリスクがあることに留意すべきである。

FDA は、医療従事者および患者に対し、[‘Remicade’], [‘Enbrel’], [‘Humira’], [‘Cimzia’] の使用に伴う副作用を、FDA の MedWatch 有害事象報告プログラムに報告するよう要望する。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.4 No.16 (2006/08/10)

- ◎Infliximab [インフリキシマブ, 抗 TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬ほか] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Etanercept [エタネルセプト, TNF alfa/LT alfa レセプター融合蛋白, 抗リウマチ薬ほか] 国内: 発売済 (適応症は関節リウマチのみ) 海外: 発売済
- ◎Adalimumab [アダリムマブ, 抗 TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬ほか] 国内: 発売済 (適応症は関節リウマチのみ) 海外: 発売済
- ◎Certolizumab Pegol [PEG 化抗 TNF alfa モノクローナル抗体, クロウン病治療薬] 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.15 (07/24) R04

【米 FDA】

●2007年12月31日時点でのFDA有害事象報告システム(AERS)の集計

Adverse Event Reporting System (AERS) statistics as of December 31, 2007

FDA CDER

通知日: 2008/06/06

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

有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System, AERS)には、400万件以上の有害事象報告が含まれており、1969年から現在までのデータを反映している。本稿では、最近10年間に受理されたAERSのデータの概要を集計して紹介する。これらのデータは、個々の報告レベルで提示されている。したがって報告数には、1つの症例について複数の追跡調査報告がなされた場合や、同一患者の症例を複数報告した場合等による重複報告が含まれている。FDAでは4半期ごとにこれらのデータを更新する予定である。それゆえ、表示される最近1年間のデータには、1年の一部のデータしか含まれていないことがある。

◇年次別の受領報告数とAERS登録報告数

図1は、医薬品、治療用生物製剤に関して受け取った総報告件数と、AERSデータベースに登録された件数を示す。FDAが医薬品と治療用生物製剤に関して受け取った報告のすべてが、AERSデータベースに登録されるわけではない。現在入力されているのは、下記の種類の報告である。

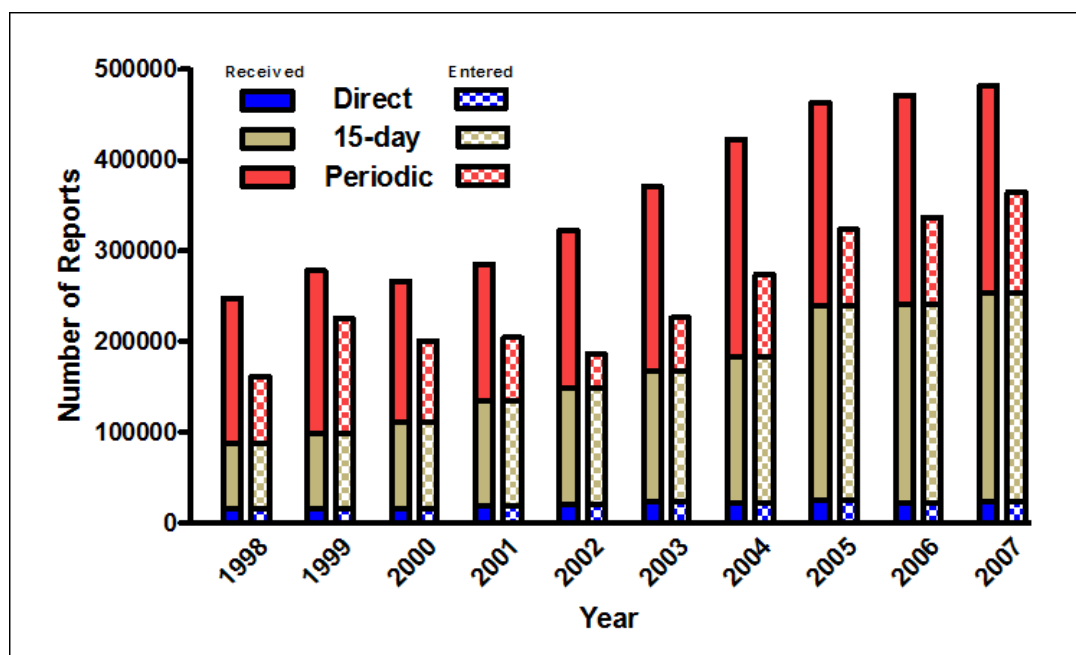


図1: 1998～2007年までの種類別報告数

Received : 受領した報告数
 Entered : AERS に登録した報告数

- 直接 FDA に報告されるもの
- 製造業者によって書式 3500A (または CIOMS) で報告されるもので、3つのカテゴリーがある。
 - ・ 15日報告 (15-day reports)
 - ・ 重篤な有害事象の定期報告
 - ・ 新規製品 (FDA 承認から3年以内の製品) についての非重篤な有害事象の定期報告
- 製造業者から電子媒体によって報告されるもの (上記のカテゴリーを問わない)

製造業者からの15日報告 (15-day report) には、現在の添付文書に記載がなく、患者のアウトカムが重篤であった事象が少なくとも一件含まれている。製造業者からの定期報告には、15日報告の基準に該当しないものが含まれる。定期報告としては、新しい医薬品 (FDA 承認後3年以内のもの) では年4回、それ以前に承認されたものに関しては年1回行う。

◇年次別の米国内および米国外からの登録数

図2は、どの地域からの報告かを示す。国内 (Domestic) は報告が米国内からであることを示し、国外 (Foreign) は報告が米国以外からであることを示す。不明 (Unknown) は、報告元の国名の記載がなかったものである。

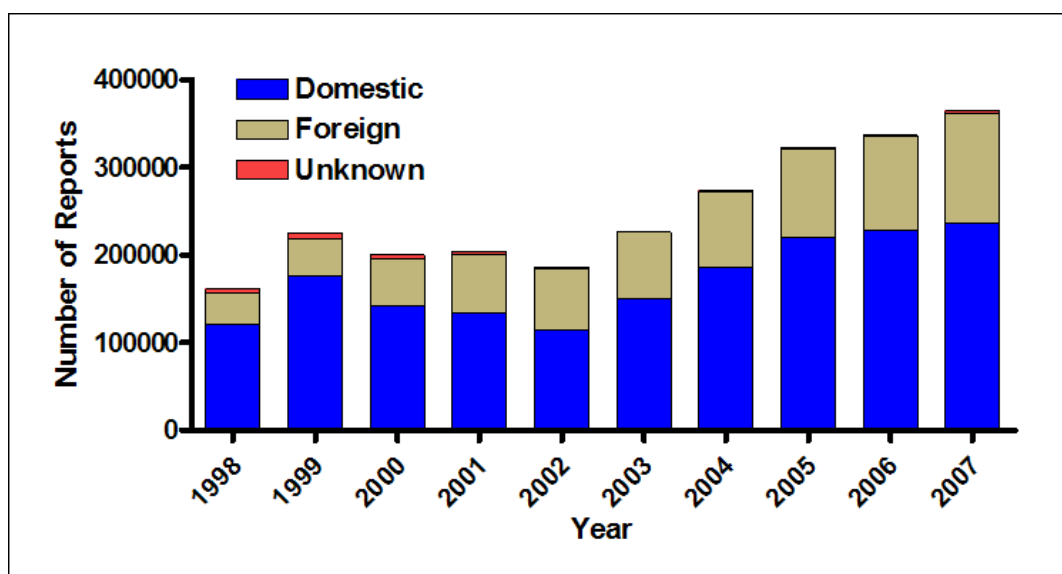


図 2:1998 ～2007 年までの AERS に登録された米国内および米国外からの登録数

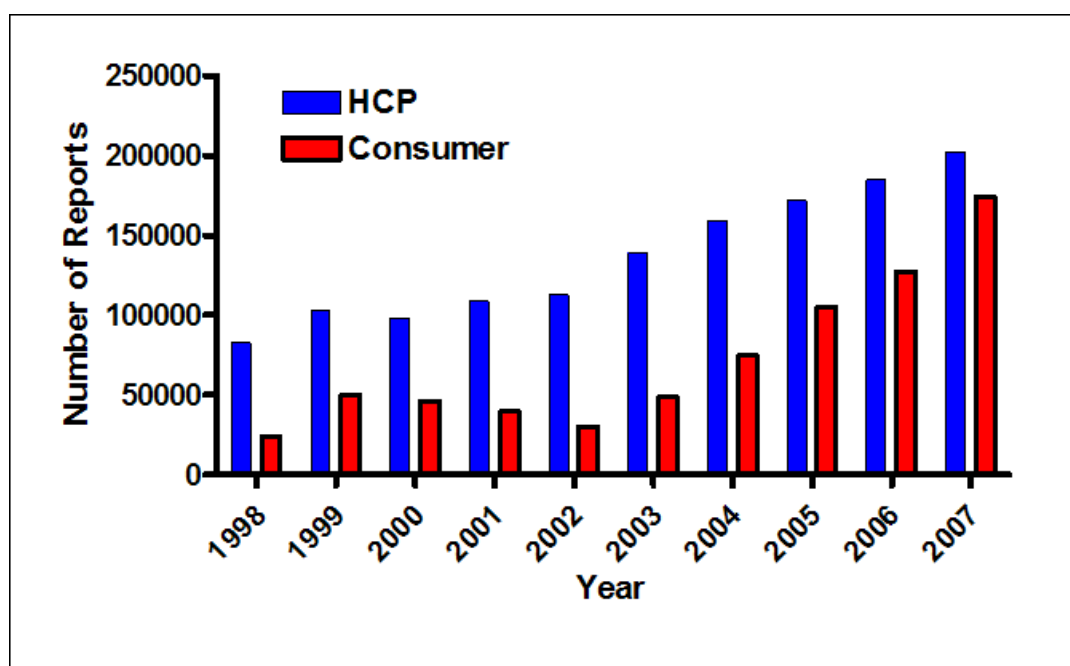


図 3:FDA への報告者の内訳

◇年次別の報告者別の登録数

図 3 は、FDA への報告者の内訳である。報告者とは FDA に報告した人あるいは、製造業者に報告した人(その製造業者から FDA に報告が送られる)である。医療従事者(HCP, healthcare providers)からの報告では、内科医や薬剤師によるものが最も多い。看護師、歯科医、その他の医療従事者による報告もある。消費者(Consumer)とは、報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者のことを指す。図 3 では報告者情報が明らかであったデータのみ集計しており、ひとつの有害

事象報告を複数の報告者が行っている場合もある。

◇年次別の AERS 登録患者のアウトカム

図 4 は、米国報告規則(U.S. reporting regulations, 21 CFR 310.305, 314.80, 314.98, 600.80)および FDA の書式 3500, 3500A (MedWatch 書式)において規定された、患者の重篤なアウトカムおよび死亡の報告数を示す。重篤(Serious)は、報告の中に以下に述べるアウトカム、すなわち死亡、入院、生命を脅かすもの、重大な障害や機能不全、先天異常、および/または他の重篤なアウトカムが、一つ以上記載されていることを示す。報告書にこれらのアウトカムが記載されていても、被疑製品が必ずしもそのアウトカムの原因ということではない。

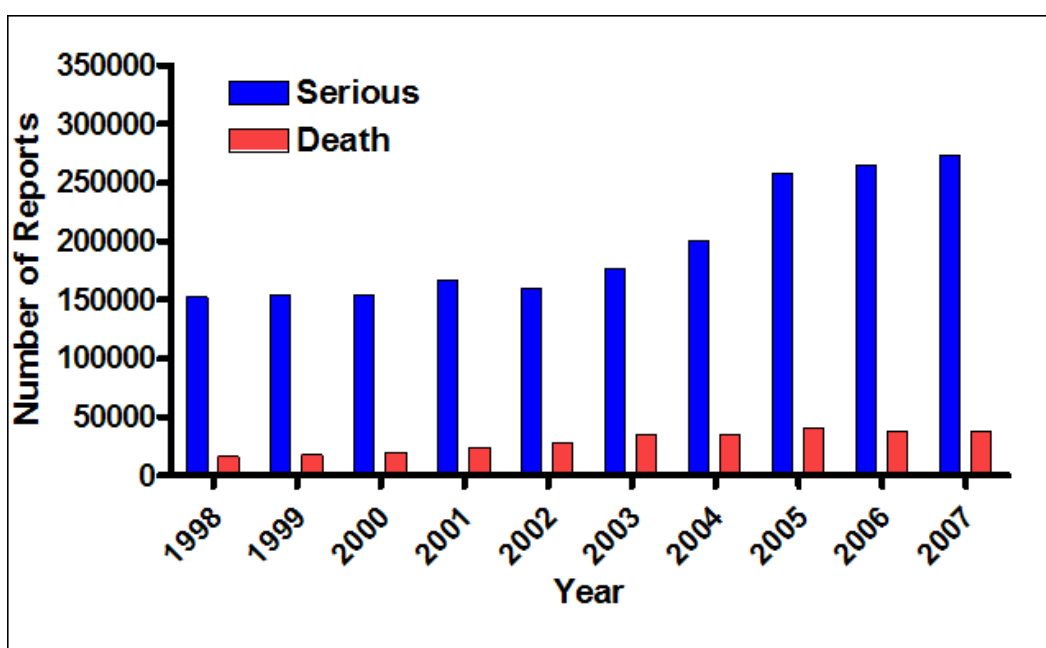


図 4:1998 年から AERS に登録された重篤なアウトカム(Serious)数および死亡(Death)数

Serious として分類したアウトカム数には、死亡、入院、生命を脅かすもの、重大な障害や機能不全、先天異常、および/または他の重篤なアウトカム等が含まれる。

注) FDA の原報には各図に対応した集計表が掲載されているが、ここでは省略した。

Vol.6 (2008) No.15 (07/24) R05

【 米 FDA 】

- 抗精神病薬: 従来型, 非定型とも認知症の高齢患者への使用で死亡リスク上昇

Information for healthcare professionals—antipsychotics

FDA Alert

通知日: 2008/06/16

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm

◆医療従事者向け情報

FDA 警告

FDA は、認知症関連の精神病を有する高齢患者への従来型、非定型の抗精神病薬の使用は、ともに死亡リスク上昇と関連することを通知する。

2005 年 4 月、FDA は医療従事者に対し、認知症関連の精神病を有する高齢患者への非定型抗精神病薬の使用により、死亡リスクが上昇することを通知した*1。FDA はこの通知以降、従来型抗精神病薬も死亡リスク上昇と関連することを示唆する追加情報のレビューを行ってきた。抗精神病薬は、認知症関連の精神病の治療薬として承認されていない。

FDA は、2005 年の非定型抗精神病薬に関する措置と同様に、従来型抗精神病薬の製造業者に対し、添付文書に「枠組み警告」と「警告」を追加し、認知症関連の精神病を有する高齢患者の死亡リスクに関する情報を記載するよう要求している。従来型および非定型の抗精神病薬のリストを末尾に掲載する。

◇医療従事者の留意点

- ・ 認知症関連の精神病を有する高齢患者に従来型または非定型の抗精神病薬を使用した場合、死亡リスクが上昇する。
- ・ 抗精神病薬は、認知症関連の精神病の治療薬として承認されていない。さらに、認知症関連の精神病に対する承認薬はない。医療従事者は、同疾患の患者に対して他の治療法を検討すべきである。
- ・ 認知症関連の精神病を有する高齢患者に抗精神病薬を処方する医師は、患者、その家族や介護者と死亡リスクの上昇について話し合うべきである。

◇背景となる情報およびデータ

高齢患者 5,377 人を対象とした 17 のプラセボ対照比較試験のメタアナリシスにより、抗精神病薬群の死亡リスクがプラセボ群と比較して 1.6~1.7 倍上昇することが示されたことから、FDA は 2005 年 4 月、非定型抗精神病薬の製造業者に対し、添付文書の「枠組み警告」と「警告」にこの死亡リス

クに関する情報を記載するよう要請した*¹。

最近、従来型抗精神病薬の使用患者における死亡リスクを検討した 2 つの観察的疫学研究が発表された^{1,2)}。

Gillら¹⁾は、1997年4月～2002年3月に認知症と診断されたカナダ、オンタリオ州の66歳以上の患者27,259人に関する後ろ向きコホート研究を行った。この研究では、死亡リスクに関し、非定型抗精神病薬の使用者と抗精神病薬非使用者との比較、および従来型抗精神病薬の使用者と非定型抗精神病薬の使用者ととの比較を行った。非定型抗精神病薬の使用患者では抗精神病薬非使用者と比較して、初回の投薬から早くも30日目に死亡リスクが上昇し、この死亡リスク上昇は180日目(調査期間終了日)まで継続して観察された。また、従来型抗精神病薬の使用患者は非定型抗精神病薬の使用患者と比較してわずかに死亡リスクが大きいことが示された。この研究では死因は報告されていない。

Schneeweissら²⁾は、1996年1月～2004年12月に何らかの理由で従来型(12,882人)または非定型(24,359人)の抗精神病薬を処方された、カナダ、ブリティッシュコロンビア州の65歳以上の患者37,241人に関する後ろ向きコホート研究を行った。初回投薬から180日間の原因を問わない死亡に関し、従来型抗精神病薬と非定型抗精神病薬とを比較した。その結果、従来型抗精神病薬使用患者の死亡リスクは、非定型抗精神病薬使用患者と比較して同等か上回る可能性があることが判明した。最も高い相対リスクをもつ死亡の原因は、癌および心疾患であった。

FDAは、これらの2つの研究の手法に限界があるため、従来型抗精神病薬は非定型抗精神病薬と比較して死亡リスクが大きいと結論することはできないと考えている。しかしFDAは、これら2研究を含めたすべてのエビデンスをレビューすることにより、認知症関連の精神病を有する高齢患者へ従来型抗精神病薬を使用した場合、非定型抗精神病薬の場合と同様に死亡リスクが上昇することを示していると判断した。今後、すべての抗精神病薬の添付文書の「枠組み警告」と「警告」に、認知症関連の精神病を有する高齢患者の死亡リスク上昇に関する情報を記載する。

従来型抗精神病薬	非定型抗精神病薬
['Compazine'](prochlorperazine)	['Abilify'](aripiprazole)
['Haldol'](haloperidol)	['Clozaril'](clozapine)
['Loxitane'](loxapine)	['FazaClo'](clozapine)
['Mellaril'](thioridazine)	['Geodon'](ziprasidone)
['Moban'](molindrone)	['Invega'](paliperidone)
['Navane'](thithixene)	['Risperdal'](risperidone)
['Orap'](pimozide)	['Seroquel'](quetiapine)
['Prolixin'](fluphenazine)	['Zyprexa'](olanzapine)
['Stelazine'](trifluoperazine)	['Symbyax'](olanzapine and fluoxetine)
['Thorazine'](chlorpromazine)	
['Trilafon'](perphenazine)	

文献

- 1) Gill SS et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med.* 2007;146:775-786.

- 2) Schneeweiss S et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007;176:627-632.

参考情報

*1: 詳細は医薬品安全性情報 Vol.3 No.08 (2005/04/28)を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.3 No.13 (2005/07/14)

Vol.6 (2008) No.15 (07/24) R06

【米 FDA】

- **Mycophenolate mofetil** [‘CellCept’] および **mycophenolic acid** [‘Myfortic’]: 進行性多巣性白質脳症 (PML) に関し添付文書を改訂

Important changes in the prescribing information of mycophenolate mofetil [‘CellCept’] and mycophenolic acid [‘Myfortic’]

FDA MedWatch

通知日: 2008/06/26

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#mycophenolate>

http://rocheusa.com/products/cellcept/CellceptLetterPML_May2008.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Myfortic_DHCP_june2008.pdf

◆FDA MedWatch

Roche Laboratories 社 (Roche 社) および Novartis 社は、それぞれ mycophenolate mofetil [‘CellCept’] および mycophenolic acid [‘Myfortic’] の添付文書の「警告」と「副作用」の項を改訂したことを医療従事者に通知する。今回の改訂は、[‘CellCept’] による治療を受けた患者において、進行性多巣性白質脳症 (PML) の症例が市販後報告されていることにもとづいている。

◆Roche 社からの医療従事者向けドクターレター

Roche 社は、自社の世界規模有害事象報告システムの市販後データにもとづくと、[‘CellCept’] による治療を受けた患者において PML の症例が報告されていることを、医療従事者に対し通知する。[‘CellCept’] の添付文書の「警告」および「副作用」の項を改訂*¹ し、下記の PML に関する新たな安全性情報を追加した。

◇警告:感染症

進行性多巣性白質脳症(PML)

['CellCept']による治療を受けた患者において、PML の症例(死亡例もあり)が報告されている。最も多く観察された臨床症状は、不全片麻痺、無感情、錯乱、認知障害、運動失調であった。報告症例の多くには、免疫抑制剤による治療や免疫機能不全等の PML のリスク要因があった。免疫抑制状態の患者で神経症状が報告された場合、医師は鑑別診断の際に PML を疑うとともに、臨床上必要であれば神経科医の協力を要請すること。患者が PML を発症した場合は、免疫抑制剤の総量を減らすことを検討すること。ただし、臓器移植を受けた患者における免疫抑制剤の減量は、拒絶反応のリスクがあることに留意すること。

◇副作用

市販後報告

['CellCept']による治療を受けた患者において、PML の症例(死亡例もあり)が報告されている。報告症例の多くには、免疫抑制剤による治療や免疫機能不全等の PML のリスク要因があった。

◇PML に関する情報および['CellCept']での報告症例

PML はまれにみられる中枢神経系の進行性脱髄性疾患であり、死亡または重度の障害に至ることが多い。PML はポリオーマウイルスに属する JC ウイルスが再活性化することにより起こるが、JC ウイルスは世界中で成人の 70~90%に潜伏感染している。通常、JC ウイルスは潜伏したままであり、免疫不全状態の患者に限り PML が発症する。JC ウイルスの再活性化による PML の発症には T 細胞の異常が重要であるとの報告があるものの、潜伏感染している JC ウイルスを再活性化させる要因の解明は十分に進んでいない。PML を発症した患者では通常、中枢神経系の局所的な異常、および X 線像等で mass effect を伴わない白質病変の所見が認められる。

PML は、臓器移植を受けて各種の免疫抑制剤を使用している患者において報告がある。臓器移植患者で報告された PML 症例のうち 75%が亜急性に発症しており、最も頻繁に認められた症状は不全片麻痺、無感情、錯乱、認知障害、運動失調であった。臓器移植患者が神経症状を呈した場合は PML を疑うとともに、臨床上必要であれば直ちに神経科医の協力を要請すべきである。患者が PML を発症した場合、免疫抑制剤の総量を減らす以外に、PML を予防・治療したり、進行を止める介入法はない。ただし、臓器移植を受けた患者における免疫抑制剤の減量は、拒絶反応のリスクがある。

Roche 社は 2007 年 7 月 8 日、自社の世界規模の安全性データベースで、PML 発症との関連の可能性のある['CellCept']の使用症例を検索した。その結果、関連が確認された症例が 10 例、関連の可能性のある症例が 7 例抽出された。PML の確定診断は、脳脊髄液や脳の生検組織中の JC ウイルスの検出により行われていた。関連が確認された 10 症例における['CellCept']の使用目的は、6 例が臓器移植患者(腎臓が 3 例、肺が 2 例、心臓が 1 例)、4 例が全身性エリテマトーデス(SLE)患者であった。関連の可能性のある 7 症例における['CellCept']の使用目的は、4 例が臓

器移植患者(腎臓が3例, 心臓が1例), 2例がSLE患者であった。残る1例はHIV陽性患者であり, PMLと診断された後で[‘CellCept’]を使用し, その後にPMLにより死亡した。臓器移植患者はステロイド薬, cyclosporine, tacrolimus, azathioprine等の免疫抑制剤を併用しており, SLE患者はステロイド薬, cyclophosphamide, cyclosporine等の薬剤を併用していた。

上記の17症例のうち7例は死亡, 5例は回復, 5例は転帰不明か報告時点でPMLが持続していた。死亡例のうち1例は, PMLと診断された2年後に回復し徴候もみられなくなったが, その後にPMLとは別の原因で死亡した。

Roche社は, 確立された報告システムを通じて[‘CellCept’]の安全性の監視を今後も続け, すべての重篤な有害事象を評価のために規制当局に報告していく。

◆Novartis社の[‘Myfortic’]について

Novartis社からも[‘Myfortic’]の添付文書改訂*2について, 医療従事者向けドクターレターが公表された。添付文書の改訂箇所および内容は[‘CellCept’]とほぼ同じであるが, [‘CellCept’]の有効成分である mycophenolate mofetil (MMF)が, 体内で[‘Myfortic’]の有効成分である mycophenolic acid (MPA)に代謝される旨が記載されている。また, 改訂の背景情報として, 「Novartis社の世界規模安全性データベースには, 現在までに[‘Myfortic’]についてPMLの症例は報告されていない。ただし, MMFは体内でMPAに代謝されるため, どちらの薬剤もヒトに対し同じリスクがある」との記載がある。

参考情報

*1: [‘CellCept’]の改訂後の添付文書は, 下記のサイトを参照。

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/050723s0151bl.pdf>

*2: [‘Myfortic’]の改訂後の添付文書は, 下記のサイトを参照。

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/050791s0021bl.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.6 No.11 (2008/05/29), 【英MHRA】Vol.6 No.08 (2008/04/17)

◎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

◎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

※Mycophenolate Mofetilは, 体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。Mycophenolate MofetilはUSAN (または JAN 等) 表記であり, INN 分類によると Mycophenolic Acid に含まれる。米国では Mycophenolate Mofetil, Mycophenolic Acid の両成分の製品が販売されている。国内での販売は Mycophenolate Mofetil のみである。

Vol.6 (2008) No.15 (07/24) R07

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2008 年 2 月)

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—February 2008

FDA MedWatch

通知日: 2008/06/23

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/feb08_quickview.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/feb08.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,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Atripla (efavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil fumarate 300 mg) Tablets	○		○	○	○	PPI
Cleocin Sterile Solution (clindamycin injection) Cleocin Phosphate (clindamycin injection in 5% dextrose) IV Sterile Solution	○		○	○		
Duragesic (fentanyl) Transdermal System	○		○	○		MG
Emsam (selegiline transdermal system) Patches	○		○	○		MG
Fentora (fentanyl buccal tablet)	○					MG
Lincocin (lincomycin) Injection	○		○	○		
Asmanex Twisthaler (mometasone furoate inhalation powder)		○	○	○	○	
Abilify (aripiprazole) Tablets and Oral Solution Abilify (aripiprazole) Discmelt Orally Disintegrating Tablets Abilify (aripiprazole) Injection for Intramuscular Use Only			○	○	○	
Avastin (bevacizumab) for Intravenous Use			○		○	
Claforan Sterile (cefotaxime sodium for injection, USP) and Injection (cefotaxime sodium injection, USP)			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Cortenema (hydrocortisone retention enema)			○	○		
Doryx (doxycycline hyclate) Capsule, Delayed Release Pellets			○	○		
Eryc (erythromycin delayed-release capsules, USP)			○	○		
Erythrocin Lactobionate (erythromycin lactobionate) Injection, Powder, Lyophilized, For Solution			○	○		
Geocillin (carbenicillin indanyl sodium) Tablets			○	○		
Halcion (triazolam tablets)			○	○		MG
Janumet (sitagliptin/metformin HCl) Tablets			○	○		PPI
Letairis (ambrisentan) Tablets			○	○	○	MG
Premarin Intravenous (conjugated estrogens, USP) for injection			○	○	○	PPI
Remodulin (treprostinil sodium) Injection			○		○	
Restoril (temazepam) Capsules			○	○		MG
Reyataz (atazanavir sulfate) Capsules			○		○	PPI
Sensipar (cinacalcet) Tablets			○	○	○	
Ultram ER (tramadol HCl) Extended-Release Tablets			○	○	○	
Vibramycin Calcium (doxycycline calcium oral suspension, USP) Oral Suspension Syrup Vibramycin Hyclate (doxycycline hyclate capsules, USP) Capsules Vibramycin Monohydrate (doxycycline monohydrate) for Oral Suspension Vibra-Tabs (doxycycline hyclate tablets, USP) Film Coated Tablets			○	○		
Arestin (minocycline HCl) Microspheres				○		
Avelox (moxifloxacin HCl) Tablets Avelox I.V. (moxifloxacin HCl in NaCl injection)				○	○	PPI
Corgard (nadolol tablets, USP)				○		
Daytrana (methylphenidate transdermal system)				○	○	MG
Diskets Dispersible Tablets (methadone hydrochloride tablets for oral suspension, USP)				○		
Ditropan (oxybutynin chloride) Tablets and Syrup				○	○	
Ditropan XL (oxybutynin chloride) Extended Release Tablets				○	○	
Effexor (venlafaxine hydrochloride) Tablets				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) Extended-Release Capsules				○		
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets and Oral Suspension				○		
Methadose Oral Concentrate (methadone hydrochloride oral concentrate USP) Methadose Sugar-Free Oral Concentrate (methadone hydrochloride oral concentrate USP)				○		
Nexium (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules Nexium (esomeprazole magnesium) For Delayed-Release Oral Suspension				○	○	
Tekturna (aliskren) Tablets				○		
Trandate (labetalol hydrochloride) Tablets				○		
Viracept (nelfinavir mesylate) Tablets and Oral Powder				○		
Forteo teriparatide (rDNA origin) Injection					○	
MoviPrep (polyethylene glycol 3350, sodium sulfate, sodium chloride, potassium chloride, sodium ascorbate, and ascorbic acid) Oral Solution					○	
VESIcare (solifenacin succinate) Tablets					○	
Viagra (sildenafil citrate) Tablets					○	
Vytorin (ezetimibe/simvastatin tablets)					○	PPI
Zetia (ezetimibe) Tablets					○	PPI
Avandia (rosiglitazone maleate tablets)						MG

Vol.6 (2008) No.15 (07/24) R08

【カナダ Health Canada】

- 禁煙補助薬 Varenicline tartrate[‘Champix’]: 精神神経有害事象に関する新たな安全性情報

New safety information regarding varenicline tartrate[‘Champix’]

For Health Professionals

通知日: 2008/06/13

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/champix_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/champix_hpc-cps-eng.php

(Web 掲載日: 2008/06/20)

◆Pfizer Canada 社からの医療従事者向けドクターレター

Pfizer Canada社はHealth Canadaと共同で、医療従事者に対し経口禁煙補助薬varenicline tartrate[‘Champix’]に関する重要な安全性情報、および抑うつ気分、激越、敵意、行動の変化、自殺念慮、自殺、既存の精神疾患(診断の有無は問わず)の悪化等の重篤な精神神経有害事象の市販後報告について通知する。[‘Champix’]がカナダで販売開始されて以来、2007年4月～2008年4月30日に、カナダ国内の精神神経有害事象の症例が計226件報告されている。カナダにおける同期間の[‘Champix’]の処方数は708,534件であった¹⁾。

- [‘Champix’]により禁煙を試みるすべての患者、および家族や介護者に対し、精神神経有害事象がみられないかモニタリングする必要性について注意を促すこと。
- [‘Champix’]服用患者が通常とは異なる抑うつ気分、激越、敵意、行動の変化を自覚した場合、または家族や介護者がこれらに気づいた場合、あるいは患者に自殺念慮や自殺行動がみられた場合は、直ちに服用を中止し、担当医に連絡するよう指示すること。
- 精神神経症状が現在ある患者(症状管理が良好な場合も含む)、または精神神経症状の既往がある患者については、入念にモニタリングを行うこと。

禁煙は、治療の有無を問わず、さまざまな症状を伴うことに注意することが重要である。例えば、不快な気分や抑うつ気分、不眠症、易刺激性、欲求不満、怒りや敵意、不安、集中力低下、落ち着きのなさ、心拍数減少、食欲亢進や体重増加等が禁煙中の患者で報告されている。

[‘Champix’]服用患者で報告されている重篤な精神神経症状には、多数の交絡因子が関与している可能性がある。交絡因子には、不完全または完全な禁煙によるニコチン離脱、精神疾患の既存または既往、他の中枢神経系作用薬の併用や飲酒の影響等がある。しかし、これらの交絡因子がなかったと考えられる症例もあり、これには上記の症状が[‘Champix’]服用開始1週以内に発現した例や、禁煙開始前に発現した例が含まれる。また、[‘Champix’]による禁煙治療の休止後に症状が発現した例も報告されている。

['Champix']による治療を開始する前に、患者に対し、うつ病や他の精神衛生上の問題を経験している場合は、担当医に伝えるよう助言すること。また、患者および介護者に対し、['Champix']服用患者が通常とは異なる抑うつ気分、激越、敵意、行動の変化を自覚した場合、または家族や介護者がこれらに気づいた場合、あるいは患者に自殺念慮や自殺行動がみられた場合は、直ちに服用を中止し、担当医に連絡すべきであると助言すること。

統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害等の重篤な精神疾患患者は、承認前の['Champix']の臨床試験から除外されたため、これらの患者における['Champix']の安全性および有効性は確認されていない。

以上の重要な安全性情報を反映させるため、['Champix']のカナダの製品モノグラフが最近改訂された*¹。またHealth Canadaは、2008年4月の*Canadian Adverse Reaction Newsletter*で、['Champix']に関する記事を公表した*²。

文 献

1) *IMS compuscript weekly* (April 30, 2008).

参考情報

*1: 改訂後の製品モノグラフは下記のサイトを参照。

<http://cpe0013211b4c6d-cm0014e88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/dpdonline/displayInfo.do?drugCode=snm%2BadKGWYE%3D>

*2: 下記のサイト、または医薬品安全性情報 Vol.6 No.11 (2008/05/29)を参照。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n2-eng.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.06 (2008/03/19), 【米 FDA】Vol.6 No.05 (2008/03/06), Vol.6 No.12 (2008/06/12)など

◎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

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.6 (2008) No.15 (07/24) R09

【 EU EMEA 】

- エリスロポエチン製剤:添付文書に癌患者への使用に関する警告追加を勧告

EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients

Press Release

通知日:2008/06/26 (2008/07/01 一部更新)

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf>

EMEA は、エリスロポエチン製剤の癌患者への使用に関する新たな警告を追加するため、添付文書を改訂するよう勧告した。新たな警告では、癌患者の貧血治療は輸血を推奨方法とすべきであると述べている。エリスロポエチン製剤は、慢性腎不全患者および化学療法を受けている非骨髄性癌患者の症候性貧血の治療に適応がある。

EMEA の医薬品委員会 (CHMP) は、エリスロポエチン製剤に関する複数の臨床試験で得られた新たなデータのレビューを行った。これらの試験では、エリスロポエチン製剤を使用した癌患者において、同製剤を使用しなかった癌患者に比べ、腫瘍進行、静脈血栓塞栓症、全生存期間短縮のリスク上昇が認められた。このレビューの後、CHMP は 2008 年 6 月の会議で、エリスロポエチン製剤の承認適応におけるベネフィットは、依然としてリスクを上回っていると結論した。しかし、長期の生存が予測される癌患者では、エリスロポエチン製剤使用のベネフィットが、腫瘍進行や全生存期間短縮のリスクを上回っていない。したがって CHMP は、これらの患者の貧血治療は輸血によって行うべきであると結論した。

癌患者におけるエリスロポエチン製剤使用は、癌の種類や病期、貧血の程度、予測生存期間、治療環境、患者の希望を考慮して、患者ごとのリスク/ベネフィットに対する十分な評価にもとづき判断すべきであると、医師および患者に対し助言する。

慢性腎不全患者の貧血治療については、エリスロポエチン製剤使用に関する新たな情報の影響はないことで、CHMP は合意した。

EMEA は、エリスロポエチン製剤の安全性を注意深くモニタリングしている。すべてのエリスロポエチン製剤に対する全面的な安全性レビューは、2007 年 9 月に完了した。その結果、添付文書が改訂され、すべてのエリスロポエチン製剤の適応について、「貧血が脱力や活力低下等の症状と関連する場合に限り、貧血の治療に使用すること」との記述に変更された。

CHMP は、今後もエリスロポエチン製剤に関する追加データの収集を続け、EU 域内で現在承認されている適応について安全性プロファイルのレビューを続ける予定である。また CHMP は、エリスロポエチン製剤の医薬品製造販売承認取得者 (MAH) に対し、上記の新たな治療勧告下における癌患者の治療のリスク/ベネフィットを解明するため、追加の臨床試験を優先して行うよう要請している。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.5 No.23(2007/11/15), Vol.6 No.07(2008/04/03)

以上

連絡先

安全情報部第一室 : 天沼 喜美子, 芦澤 一英