医薬品安全性情報 Vol.7 No.07（2009/04/02）

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

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

- Drug Safety Update Vol.2, No.7, 2009
  - ○ NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）：心血管系リスク 2
- Yellow Card Scheme：患者報告開始 1 年で一般市民からの報告が 50%増加 5
- 小児用 OTC 咳止め・かぜ薬に関する新たな助言 6

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

- Mycophenolate mofetil［‘CellCept’］：新たに Medication Guide を発行.....8
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2008 年 11 月） 10

【カナダ Health Canada】

- Natalizumab［‘Tysabri’］：単剤治療で PML 5 症例の報告を受け製品モノグラフを改訂.....12

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- レニン阻害薬 aliskiren［‘Rasilez’］：EMEA が新たな禁忌と警告の追加を勧告.....13

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.7（2009） No.07（04/02）R01

【 英 MHRA 】

- **NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）：心血管系リスク**

Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Cardiovascular risk

Drug Safety Update Vol.2, No.7, 2009

通知日：2009/02/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON038626&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON038625

◇要旨

最近，公表された 2 つの疫学的研究は，血栓性の心血管系リスクの上昇がすべての NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）使用患者に生じる可能性があり，これは各患者のベースラインのリスクに関係なく，長期使用患者に限定されないとの見解を支持している。ただし，「健康な」NSAIDs 使用者[A] における絶対リスクの上昇は非常に低い。患者に対し NSAIDs を症状管理に必要な最低有効用量で最短期間使用すべきであるとの現在の助言は，今後も有効である。総合的なエビデンスは，naproxen が COX-2 選択的阻害薬（coxib 類）よりも血栓性リスクとの関連が低いことを引き続き示している。Ibuprofen については，一日量が 1,200 mg 以下では血栓性リスクの有意な上昇は認められていない。

◇緒言

最近公表された 2 つの疫学的研究〔一方は英国の THIN（The Health Improvement Network）*1 データベースを使用 [1)]，他方はデンマークの National Registry（国民登録）*2 のデータを使用 [2)]〕では，一般集団における NSAIDs 使用に伴う心血管系事象のリスクについて調査が行われた。2 研究の結果は，血栓性の心血管系リスクの上昇がすべての NSAIDs 使用患者に生じる可能性があり，これは各患者のベースラインのリスクに関係なく，長期使用患者に限定されないとの見解を支持している。

◇NSAIDs 使用に関する現在の助言を支持する新たなエビデンス

NSAIDs に関する最も重要な安全上の問題は，心血管系と消化器系への有害性である。2006 年 10 月の欧州規模での臨床試験と疫学データの包括的レビュー*3 を受けて，MHRA の CHM（医薬品委員会）は，NSAIDs による血栓性の心血管系リスクに関する最新のエビデンスについて助言を行った*4。助言では，特に高用量使用時や長期使用時において，NSAIDs が心筋梗塞や脳卒

A デンマークの National Registry データを用いた研究で，「過去 5～10 年間に入院の経験がなく，特定の併用薬を処方されていない NSAIDs 使用者」と定義された。

中などの血栓性事象のわずかなリスク上昇と関連する可能性があることを指摘した。

今回の 2 研究で得られた知見は，2006 年の NSAIDs に関するレビュー結果と一致しており，外的妥当性を示している。したがって，患者に対し NSAIDs を症状管理に必要な最低有効用量で最短期間使用すべきであるとの現在の助言は，今後も有効である。

◇英国の THIN データベースを用いた研究

この集団ベースの後ろ向きコホート研究（コホート内症例対照解析を実施）[1] は，一般集団における NSAIDs（COX-2 選択的阻害薬を含む）の使用と非致死的心筋梗塞のリスクとの関連性について評価することを目的として実施された。最終的なコホートは患者 716,395 人から成り，約 4 年の追跡調査が行われた。非致死的心筋梗塞の事象数は 8,852 件であった。NSAIDs を使用中の患者（事象発生直前の週に NSAIDs を使用した患者）における心筋梗塞の相対リスクは 1.34，95%CI［1.23～1.47］であった。このリスク（年間 1,000 人あたりの心筋梗塞事象が 1.4 件増加）は，以前に COX-2 選択的阻害薬で推定された年間 1,000 人あたりの血栓性の心血管系事象数が 3 件増加（未使用群との比較）に比べると低かった。

THIN データベースの限界は，OTC 薬の ibuprofen について把握されていないこと，および多くのサブグループ解析が小規模であり信頼性の高いリスク推定が行えないことである。本研究のようなデータベースを用いる研究に特有の問題は，バイアスや交絡因子（NSAIDs に関連するものや，心血管系リスクに独立的に関連するもの）の影響を受けやすいことである。これらの要因を調整する試みはされているが，解析においてまだ特定や説明がされていない影響が存在する可能性がある。しかしながら，本研究の結果は 2006 年の欧州規模でのレビューの結論と一致している。

◇デンマークの National Registry データを用いた研究

このコホート研究 [2] は，臨床試験で観察された NSAIDs による心血管系事象のリスク上昇が，「健康な」NSAIDs 使用者に生じるかについて評価することを目的として実施された。本研究では，非選択的 NSAIDs と COX-2 選択的阻害薬について調査が行われた。本研究の実施者は，調査したすべての NSAIDs（ただし特に rofecoxib，celecoxib，diclofenac）の使用により，短期使用であっても，健康な使用者で重篤な心血管系事象のリスクが上昇し，特に高用量の場合にリスクが上昇すると結論している。ただし，「健康な」使用者における絶対リスクの上昇は非常に低い。

研究デザインに関する問題，NSAIDs の使用法の違い，「健康な」使用者の定義など，本研究にはいくつかの限界があるが，本研究の結果も 2006 年のレビューの結論と一致している。

◇上記 2 研究の結論

上記の新たな 2 研究では，ベースラインで心血管系リスク因子がある NSAIDs 使用患者に限らず，すべての NSAIDs 使用患者で心血管系リスクの上昇がみられた。このリスク上昇は比較的短期の使用後に認められた（使用期間が長くなるほどリスクが上昇する可能性がある）。心血管系リスクの上昇は，一部の NSAIDs では低用量の使用でも認められ（一部の NSAIDs では用量が増加する

ほどリスクが上昇した），celecoxib，高用量の diclofenac，高用量（>1,200 mg/日）の ibuprofen の使用で認められた。Naproxen については，心血管系リスクに対する影響は検出されなかった。

◇医療従事者向けの情報と助言

- 最近公表された 2 つの疫学的研究は，若干の心血管系リスク上昇がすべての NSAIDs 使用患者に生じる可能性があり，これは各患者のベースラインのリスクに関係なく，長期使用患者に限定されないとの見解を支持している。ただし，高用量の NSAIDs（特に COX-2 選択的阻害薬と diclofenac）の長期使用については最もリスクが懸念される。
- 患者に対し NSAIDs を症状管理に必要な最低有効用量で最短期間使用すべきである。また，NSAIDs による長期治療の必要性について定期的に再検討すべきである。
- 総合的なエビデンスは，naproxen が COX-2 選択的阻害薬よりも血栓性リスクとの関連が低いことを引き続き示している。Ibuprofen については，一日量が 1,200 mg 以下では血栓性リスクの有意な上昇は認められていない。
- 今回の 2 研究で得られた知見から，欧州規模でのレビューを受けて MHRA の CHM が 2006 年に通知した NSAIDs の安全使用に関する助言に変更はない。

文 献

1） Garcia Rodriguez LA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1628.36.

2） Fosbol EL, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 190.97.

参考情報

＊1：THIN については右記のサイトを参照。 http://www.thin-uk.com/

＊2：デンマークでは全国民に固有の番号（CPR：Central Person Registry）が割り当てられており，医療分野では各自が受けた医療内容の記録に CPR が使用されている。これらの医療記録は，診断の表記に ICD（WHO の国際疾病分類）を用いるなど統一的な基準に従っており，正確度も比較的高く，CPR によりデータ処理も容易なため，疫学研究などのデータベースとして利用されることが多い。文献 2 によれば，本研究では処方薬関連の情報は“National Prescription Register”，疾患関連の情報は“National Patient Register”から入手したと記載されている。

＊3：医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.4 No.22（2006/11/02）を参照。

＊4：下記のサイト，および医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.4 No.22（2006/11/02）を参照。

- Drug Safety Update December 2007, p 13
  http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033217&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
- Safety of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs（NSAIDs）

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON2025040

◎Naproxen〔ナプロキセン，非選択的 NSAID〕国内：発売済　海外：発売済
◎Ibuprofen〔イブプロフェン，非選択的 NSAID〕国内：発売済　海外：発売済
◎Rofecoxib〔ロフェコキシブ，NSAID（COX-2 選択的阻害薬）〕国内：開発中止（2004/10/01）　海外：世界市場から回収（2004/09/30）
◎Celecoxib〔セレコキシブ，NSAID（COX-2 選択的阻害薬）〕国内：発売済　海外：発売済
◎Diclofenac〔ジクロフェナク，非選択的 NSAID〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.07（04/02）R02

【 英 MHRA 】

- **Yellow Card Scheme：患者報告開始 1 年で一般市民からの報告が 50%増加**

Yellow Card Scheme first anniversary for patient reporting - reports from the public up 50%

Press Release

通知日：2009/02/18

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON038803&ssTargetNodeId=835

（抜粋）

MHRA は，Yellow Card Scheme（Yellow Card 副作用報告システム）の一部として患者報告を正式に発足させて 1 周年を迎えた。また，新たなオンライン報告システムの開始から 1 年経過した。Yellow Card Scheme は MHRA の医薬品安全性モニタリング事業の基盤として非常に重要である。

2008 年に Yellow Card Scheme で収集した情報は，禁煙補助薬 varenicline［‘Champix’］の問題や肥満治療薬 rimonabant［‘Acomplia’］に関連する精神系有害反応についての MHRA の勧告，および精神系リスクを理由とした rimonabant の承認取り下げにつながった。

2008 年は患者や介護者から 2,500 件以上の Yellow Card が提出され，患者報告総数は 9,000 件近くとなった[A]。また，オンラインでの提出数は 2 倍になった。

2008 年における Yellow Card の主な傾向としては，総報告数が 17%増の 25,000 件となり，このうち一般市民からの報告数が 50%増加したことが挙げられる。

A 患者報告数の概要
現在（2009 年 2 月 9 日）までの患者報告（患者，親および介護者による）の総数＝8,844
2008 年 2 月 1 日～現在までの患者報告数＝2,528
（2008 年 2 月 18 日～現在までの患者報告数＝2,434）
2008 年 2 月 18 日の患者報告の正式開始以降，MHRA は患者からの直接の Yellow Card 報告を 2,434 件受けた。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.7 No.02（2009/01/22）【 英 MHRA 】

Vol.7（2009） No.07（04/02）R03

【 英 MHRA 】

•小児用 OTC 咳止め・かぜ薬に関する新たな助言

Children's over-the-counter cough and cold medicines: new advice

通知日：2009/02/28

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&ssDocName=CON038908&ssTargetNodeId=833

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON038908

（抜粋）

英国では小児用の OTC 咳止め・かぜ薬のレビューを行ってきた。

MHRA の医薬品委員会（CHM：Commission on Human Medicines）は，12 歳未満の小児における OTC 咳止め・かぜ薬の使用における安全性を向上させるため，一連の措置を講じるよう助言してきた。

今回の新たな助言は，親および介護者は 6 歳未満の小児に OTC 咳止め・かぜ薬を今後使用すべきではないというものである。

これらの医薬品に効果があるとのエビデンスはなく，アレルギー反応や睡眠への影響，幻覚などの副作用の可能性があるとのエビデンスもない。

6～12 歳の小児への OTC 咳止め・かぜ薬の入手は引き続き可能であるが，明確な包装表示および薬剤師の説明で今回の助言を伝達した上で，薬局でのみ販売されることになる。6～12 歳の小児への使用継続を可能とした理由は，年長の小児では体重が重く，風邪を引きにくく，薬剤により何らかの改善が得られているかを伝えることができることから，副作用のリスクを低下できるためである。6～12 歳の小児における上記医薬品の効果については，企業がさらに研究を行っている。

- 製薬企業は，6 歳以上の小児の使用が承認されている咳止め・かぜ薬の包装表示およびリーフレットに上記の最新の助言を追加するため，現在改訂を行っている。2009 年内には新たな情報を記載した製品が販売される予定であり，それまでの期間，既存の製品が従来通り販売される。
- 咳止め・かぜ薬は，小児用の最大用量を超えることのないよう，製薬企業の指示に従って慎重に使用すること。
- MHRA は，あらゆる医薬品の安全性について継続的なレビューを行っており，新たな安全上の問題が特定された場合には，リスクを最小にするための措置を必要に応じて講じる。

親/介護者は小児の風邪症状軽減のために，英国保健省による 2007 年版ガイダンス‘Birth to Five’[A]の助言に従うべきである。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.7 No.03（2009/02/05）【カナダ Health Canada】，Vol.6 No.21（2008/10/16）【英 MHRA】

[A] 次の URL を参照。
http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/dh_074924

Vol.7（2009） No.07（04/02）R04

【 米 FDA 】

•Mycophenolate mofetil［‘CellCept’］:新たに Medication Guide を発行

Issuance of a Medication Guide for mycophenolate mofetil［‘CellCept’］

FDA MedWatch

通知日:2009/02/12

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/safety09.htm#CellCept

◆FDA MedWatch

FDAとRoche Laboratories社は，患者が容易に理解できる表現で重要な安全性情報を伝達するため，mycophenolate mofetil［‘CellCept’］の Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）を発行したことを医療従事者に通知した*[1]。FDA の規則は，この通知以降に薬剤師が［‘CellCept’］を調剤する際，すべての患者に Medication Guide を配布するよう求めている。なお，FDA は Novartis 社が販売している mycophenolic acid［‘Myfortic’］についても，Medication Guide を発行するよう要請した*[2]。

◆［‘CellCept’］の Medication Guide（抜粋）*[3]

患者は［‘CellCept’］の服用開始前および処方時毎に，この Medication Guide を読むこと。

◇［‘CellCept’］について患者が知るべき最も重要な情報は何か

［‘CellCept’］は下記の重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

・ 自然流産および高リスクの先天性欠損の可能性*[4]

妊娠中の［‘CellCept’］服用は，妊娠 3 カ月（第 1 三半期）までの自然流産，および新生児の先天性欠損が起こるリスクが高い。

［‘CellCept’］を服用中に妊娠した場合は，服用を中止せず，直ちに担当の医療従事者に連絡すること。

・ 重篤な感染症に罹患するリスクの上昇

［‘CellCept’］は身体の免疫系を弱め，感染に対する抵抗力に影響を与える。［‘CellCept’］の服用により重篤な感染症が起こる可能性があり，死亡に至ることもある。感染症の種類には，ウイルス感染症，進行性多巣性白質脳症（PML）*[5]，真菌感染症などがある。

・ 一部の癌に罹患するリスクの上昇

［‘CellCept’］服用患者は，リンパ腫やその他の癌（特に皮膚癌）に罹患するリスクが高い。

◇［‘CellCept’］により起こる可能性がある副作用は何か

［‘CellCept’］は下記の重篤な副作用を引き起こす可能性がある。

・ 上記の「[‘CellCept’]について患者が知るべき最も重要な情報は何か」に記載した副作用
・ 血球数減少

　高用量の[‘CellCept’]を毎日服用している患者は，白血球（特に好中球），赤血球，血小板などの血球数減少が起こることがある。

・ 胃腸障害

　高用量の[‘CellCept’]を服用している患者は，胃や腸の出血が起こることがある。出血は重症化し，治療のため入院が必要となる可能性もある。

参考情報

＊1：下記のサイトを参照。

医療従事者向けドクターレター

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/CellCept_DHCPL_MedGuide.pdf

薬剤師向けの通知

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/CellCept_DRhPL_MedGuide.pdf

＊2：2009 年 3 月 24 日の FDA MedWatch で，Novartis 社も[‘Myfortic’]の Medication Guide を発行したことが通知された。下記のサイトを参照。なお，Medication Guide の内容は[‘CellCept’]とほぼ同じである。

FDA MedWatch

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/safety09.htm#CellCept

医療従事者向けドクターレター

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/myfortic_%20MedGuide_DHCP_Final.pdf

Medication Guide

http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/050791s004lbl.pdf

＊3：Medication Guide の全文は下記のサイトを参照。

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2009/CellCept_MedGuide.pdf

＊4：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.13（2008/06/26），Vol.5 No.25（2007/12/13），Vol.5 No.23（2007/11/15），【英 MHRA】Vol.5 No.25（2007/12/13）を参照。

＊5：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.15（2008/07/24），Vol.6 No.11（2008/05/29），【英 MHRA】Vol.6 No.08（2008/04/17）を参照。

◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル，Mycophenolic Acid（INN），プリン拮抗薬，免疫抑制薬〕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，免疫抑制薬〕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.7（2009）No.07（04/02）R05

【 米 FDA 】

- **FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2008 年 11 月）**

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

FDA MedWatch

通知日：2009/01/30

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/nov08_quickview.htm

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/nov08.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**
Premarin（conjugated estrogens）Vaginal Cream	○	○	○	○	○	PPI
Truvada（emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate）Tablets	○		○	○	○	PPI
Viread（tenofovir disoproxil fumarate）Tablets	○		○	○	○	PPI
Promethazine HCl and Codeine Phosphate Oral Solution		○	○	○		
Promethazine HCl, Phenylephrine HCl and Codeine Phosphate Oral Solution		○	○	○		
Ranexa（ranolazine）Extended-Release Tablets		○	○	○	○	
Sucraid（sacrosidase）Oral Solution		○				PPI
Aldactone（spironolactone tablets, USP）			○			
Avastin（bevacizumab）For Intravenous Use			○	○	○	
Boniva（ibandronate sodium）Tablets			○	○	○	PPI
Ethyol（amifostine）For Injection			○	○	○	
Selzentry（maraviroc）Tablets			○	○	○	
Triglide（fenofibrate）Tablets			○	○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Clozaril（clozapine）Tablets				○	○	
Combivent Inhalation Aerosol（ipratropium bromide and albuterol sulfate）				○	○	PPI
Emend（aprepitant）Capsules				○		
Neulasta（pegfilgrastim）				○		
Qualaquin（quinine sulfate）Capsules, USP				○		
VESIcare（solifenacin succinate）Tablets					○	
Accutane（isotretinoin capsules）						MG
Adderall XR（dextroamphetamine mixed salts of a single-entity amphetamine product）Capsules						MG
Levemir（insulin detemir [rDNA origin] injection）						PPI
Levemir（insulin detemir [rDNA origin] injection）FlexPen						
MoviPrep（PEG-3350, sodium sulfate, sodium chloride, potassium chloride, sodium ascorbate, and ascorbic acid）Oral solution						PPI
NovoLog（insulin aspart [rDNA origin] injection）						PPI
NovoLog（insulin aspart [rDNA origin] Injection）FlexPen						PPI
NovoLog Mix 70/30（70% insulin aspart protamine suspension and 30% insulin aspart injection, [rDNA origin]）						PPI
NovoLog Mix 70/30（70% insulin aspart protamine suspension and 30% insulin aspart injection, [rDNA origin]）FlexPen						PPI
Pegasys（peginterferon alfa-2a）						MG
Viracept（nelfinavir mesylate）Tablets and Oral Powder						PPI
Vyvanse（lisdexamfetamine dimesylate）Capsules						MG

Vol.7（2009） No.07（04/02）R06

【 カナダ Health Canada 】

- **Natalizumab［‘Tysabri’］:単剤治療で PML 5 症例の報告を受け製品モノグラフを改訂**

Updated safety information regarding progressive multifocal leukoencephalopathy（PML） associated with［‘Tysabri’］（natalizumab）

For Health Professionals

通知日:2009/02/13

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/tysabri_2_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/tysabri_2_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日:2009/02/18）

◇Biogen Idec Canada 社からの医療従事者向けドクターレター（抜粋）

Biogen Idec Canada 社は Health Canada との協力の下に，natalizumab［‘Tysabri’］の単剤治療を受けた患者における進行性多巣性白質脳症（PML，progressive multifocal leukoencephalopathy）に関し，以前通知した市販後報告をカナダ製品モノグラフに記載したことを通知する。PML は［‘Tysabri’］の既知のリスクである。

- カナダ製品モノグラフに記載したように，［‘Tysabri’］には PML のリスク上昇との関連性が認められている。
- 現在までの市販後の使用経験では，［‘Tysabri’］の単剤治療を受けた患者において PML と確定した 5 症例が報告されている。うち 4 例は EU，1 例は米国における報告であった。1 例で致死的転帰が報告された。
- これらの症例の同定には，PML の可能性に対して臨床上の警戒を怠らないことが重要であった。
- すなわちこれらの症例は，［‘Tysabri’］使用患者に対し臨床上の警戒を続けることや，PML が疑われた場合はただちに［‘Tysabri’］を使用中止し，MRI（磁気共鳴画像法）や JC ウイルス DNA 検出のための脳脊髄液（CSF）検査などの適切な評価の実施が重要であることを示している。

これらの市販後報告を受けて，製品モノグラフの「警告および使用上の注意」と「患者向け情報」の項を以下のように改訂し，［‘Tysabri’］の単剤治療に伴う PML 発現の市販後報告について記載するとともに，PML の典型的症状を明記した。

「［‘Tysabri’］の単剤治療を受けた患者で，まれに PML の報告がある。」

「PML の典型的症状は多様であり，数日から数週間にわたり進行し，進行性の片側脱力や四肢のぎこちなさ，視覚障害が認められ，また錯乱および人格変化に至る思考，記憶，見当識の変化などがみられる。」

「［‘Tysabri’］使用患者に新たな神経学的徴候・症状が認められた場合は担当医に報告するよう，

患者を指導すべきである。」

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.21（2008/10/16）【米 FDA】,【EU EMEA】

◎Natalizumab〔抗 alfa4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体，多発性硬化症治療薬，クローン病治療薬（米国のみ）〕海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.07（04/02）R07

【 EU EMEA 】

- **レニン阻害薬 aliskiren［‘Rasilez’］：EMEA が新たな禁忌と警告の追加を勧告**

European Medicines Agency recommends new contraindication and warning for［‘Rasilez’］and other aliskiren medicines

Press Release

通知日：2009/02/19

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/8952309en.pdf

EMEA は，過去に aliskiren を使用した際に血管浮腫（皮下組織の腫脹）が生じたことのある患者には同薬を使用してはならないとの禁忌を，同薬の製品情報に追加するよう勧告した。EMEA は，血管浮腫の徴候を呈した患者は同薬による治療を中止し，医師の診察を受けるべきであるとの警告も追加するよう勧告した。

Aliskiren は本態性高血圧症（原因を特定できない高血圧）の治療薬として承認されている。同薬は，欧州連合（EU）で 2007 年 8 月から［‘Rasilez’］，［‘Enviage’］，［‘Sprimeo’］，［‘Tekturna’］，［‘Riprazo’］の販売名で承認されている。

血管浮腫は皮膚，皮下組織，口腔や咽頭の粘膜のような湿った体表の腫脹を特徴とする。急速に発現する可能性があり，まれに咽頭に発現すると，気道閉塞に至る可能性があるため危険な場合がある。

Aliskiren 含有医薬品について血管浮腫や同様の有害反応の症例が報告された。EMEA の CHMP（医薬品委員会）は入手した全てのエビデンスの評価後に，本態性高血圧症の治療における aliskiren 含有医薬品のベネフィットは引き続きリスクを上回っているが，これらの医薬品の使用に

伴い，まれで重篤な副作用として血管浮腫が生じる可能性があると結論した。

したがって，CHMP は以下を推奨している。

- 医療従事者は，過去に aliskiren 含有医薬品で血管浮腫が生じたことのある患者には同医薬品を処方すべきではない
- 血管浮腫の徴候を呈したすべての患者は aliskiren による治療をただちに中止し，医師の診察を受けるべきである

EMEA の上記勧告は，法的拘束力のある決定を採択するため欧州委員会（European Commission ）に提出された。

Aliskiren は，hydrochlorothiazide との合剤［‘Rasilez HCT’］としても承認されている。同薬の製品情報には今回の禁忌および警告が既に記載されている。

注：［‘Rasilez’］の有効成分 aliskiren はレニン阻害薬である。Aliskiren は，生体内でのアンジオテンシン I の産生に関与する酵素レニンの活性を阻害する。アンジオテンシン I は，強力な血管収縮作用のあるアンジオテンシン II に変換される。アンジオテンシン I の産生阻害により，アンジオテンシン I, II ともに濃度が低下する。これにより血管拡張，血圧低下が起こり，高血圧による損傷のリスクが抑えられる可能性がある。

◎Aliskiren〔アリスキレン，血圧降下剤，レニン阻害薬〕国内：申請中（2009/01/28 現在）

海外：発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室 ：天沼 喜美子