医薬品安全性情報 Vol.7 No.08（2009/04/16）

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

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

- Efalizumab［‘Raptiva’］:最新の安全性情報 2
- Zonisamide〔［‘Zonegran’］およびジェネリック医薬品〕:代謝性アシドーシス 4
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2008 年 12 月） 7

【カナダ Health Canada】

- Efalizumab［‘Raptiva’］:カナダでの販売を一時停止 10

【NZ Medsafe（New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority）】

- Prescriber Update Vol. 30 No.1
  - 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）:小児と青年への使用に関する助言 11
  - Ezetimibe:急性膵炎について注意喚起 12
  - 抗てんかん薬:先天性奇形のリスク 13

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Efalizumab［‘Raptiva’］:販売承認一時停止を勧告 14

【WHO（World Health Organization）】

- Efalizumab［‘Raptiva’］:EMEA が欧州連合における販売承認一時停止を勧告 18

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.08（04/16）R01

【 米 FDA 】

• Efalizumab［‘Raptiva’］:最新の安全性情報

Updated safety information about efalizumab［‘Raptiva’］

Public Health Advisory, MedWatch

通知日:2009/02/19

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm110605.htm

◆公衆衛生勧告*[1]（抜粋）

FDAは，efalizumab［‘Raptiva’］が2003年10月に製造販売承認を受けて以降，進行性多巣性白質脳症（PML）が確定診断された報告を3例，疑われた報告を1例受けている。患者は47～73歳で，中等度～重度の尋常性乾癬治療のため［‘Raptiva’］を使用していた。PMLと確定診断された患者のうち2例，および疑われた患者1例が死亡した。報告された4例とも，［‘Raptiva’］による治療を3年以上継続的に受けていた。［‘Raptiva’］を使用中に他の免疫抑制治療を受けていた患者はいなかった。

［‘Raptiva’］は，中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬として2003年に製造販売承認を受けた。［‘Raptiva’］の承認を支持した臨床試験では，PMLが発現した症例はなかった。承認時に総計2,764人の患者が［‘Raptiva’］による治療を受けていた。

2008年10月*[2]，PML等の生命を脅かす感染症のリスクを枠組み警告で強調するため，［‘Raptiva’］の添付文書が改訂された。さらに，FDAは［‘Raptiva’］の製造業者であるGenentech社に対し，患者が同薬に関するリスク情報を確実に受け取れるようにするため，REMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy:リスク評価・軽減対策）を策定するよう指示した*[3]。

FDAは現在，［‘Raptiva’］によるPMLに関する最新情報のレビューを行っている。FDAは下記の事項を確実なものとするため，適切な措置をとる予定である。

- ［‘Raptiva’］のリスクがベネフィットを上回らないこと。
- ［‘Raptiva’］を処方された患者に対し，PML の徴候や症状について明確に知らせること。
- 医療従事者が患者に PML 発現の可能性がないか注意深くモニタリングすること。

それまでの間，医療従事者は下記の情報と助言に留意すること。

- ［‘Raptiva’］の使用により PML のリスクが高まる。長期の継続的な使用により，PML のリスクがさらに高まる可能性がある。
- ［‘Raptiva’］を使用中の患者に対し，PML の発現リスクについて知らせること。

・ PML を確実に予測できる検査法や，PML を予防または治療できる医学的方法は知られていない。
・［‘Raptiva’］による治療を受けている患者に神経学的症状の発現がみられないかモニタリングすること。また，PML が疑われる場合は［‘Raptiva’］による治療を中止すること。
・［‘Raptiva’］による治療を受けている患者について，治療のベネフィットが引き続きリスクを上回ることを確認するため，定期的に再評価を行うこと。また，患者の乾癬をコントロールするため，承認を受けている他の治療法の採用について検討すること。
・［‘Raptiva’］の周期的/間欠的な使用や他の免疫抑制薬との併用が，PML のリスクに与える影響は不明である。

また，［‘Raptiva’］を使用中の患者は下記の事項に留意すること。

・［‘Raptiva’］の使用により PML の発現リスクが高まることに留意すること。PML は致死的または重度の障害を引き起こす疾患である。
・［‘Raptiva’］による治療のベネフィットとリスクについて，担当の医療従事者と話し合うこと。
・PML の症状に留意すること。症状としては，異常な脱力，協調運動の失調，視覚の変化，会話困難などの他，時には人格変化が含まれる可能性がある。
・上記の症状を自覚した場合は，直ちに担当の医療従事者に連絡すること。
・PML をスクリーニングする臨床検査法や，PML を予防または治療できる医学的方法がないことを理解すること。

参考情報

＊1：この公衆衛生勧告の通知に関する FDA News は下記のサイトを参照。
http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2009/NEW01958.html
なお，この公衆衛生勧告の通知とほぼ同時に，EU EMEA および Health Canada は［‘Raptiva’］の販売一時停止を勧告した（本号を参照）。

＊2：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.23（2008/11/13）を参照。

＊3：Genentech 社は 2009 年 4 月 8 日，［‘Raptiva’］を米国市場から段階的に自主回収することを通知した。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.04（2009/02/19），【英 MHRA】Vol.7 No.03（2009/02/05）

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体（humanized monoclonal IgG1 antibody），尋常性乾癬治療薬〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.08（04/16）R02

【 米 FDA 】

• Zonisamide〔[‘Zonegran’]およびジェネリック医薬品〕: 代謝性アシドーシス

Information for healthcare professionals: zonisamide （marketed as[‘Zonegran’], and generics）

FDA Alert

通知日: 2009/02/23

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm095251.htm

◆医療従事者向け情報（抜粋）

FDA 警告

FDA は zonisamide に関する最新の臨床データをレビューし，同薬による治療は一部の患者で代謝性アシドーシスを引き起こす可能性があると判断した。Zonisamide は成人てんかん患者の部分発作治療における補助療法を適応としている。

代謝性アシドーシスは，生体の酸塩基平衡異常により血液が過剰に酸性化する疾患である。代謝性アシドーシスの有無および重症度の判断は，血清重炭酸イオン濃度の測定により行う。

代謝性アシドーシスは過喚気や，疲労，食欲不振などの非特異的症状，また不整脈，昏迷などのより重度の症状をきたす可能性がある。慢性の代謝性アシドーシスは，腎および骨に有害作用を及ぼすことがあり，小児の成長遅延をもたらす可能性がある。代謝性アシドーシスの原因となる疾患や治療，例えば腎疾患，重度の呼吸障害，下痢，手術，ケトン食療法[*1]，ある種の薬剤などは，zonisamide 投与に伴う代謝性アシドーシス発現リスクを上昇させる場合がある。Zonisamide による代謝性アシドーシスは，若年患者で多くみられ重症度も高いと考えられる。

FDA は医療従事者に対し，代謝性アシドーシスの症状が認められなくても，zonisamide による治療開始前および治療中は定期的に血清重炭酸イオン濃度測定を行うよう助言する。代謝性アシドーシスが発現し持続した場合は，zonisamide の減薬または使用中止（用量を漸減して），てんかん治療法の変更を必要に応じて検討すべきである。代謝性アシドーシスを呈した患者に zonisamide の使用を継続すると判断した場合は，アルカリ療法の実施を検討すべきである。

FDA は zonisamide の製造企業との協力の下に，上記の新たな安全性情報を追加するために添付文書を改訂中である。

◇ Zonisamide〔[‘Zonegran’]およびジェネリック医薬品〕処方の際に医療従事者が考慮すべき助言および情報

- Zonisamide は，高クロール血症と血清重炭酸イオン濃度低下を特徴とする代謝性アシドーシスを引き起こす可能性がある。代謝性アシドーシスは無症候性であることが多い。
- 一般的に，zonisamide による代謝性アシドーシスは治療初期に発現するが，治療中いかなる時期にも発現する場合がある。

- Zonisamide による代謝性アシドーシス発現のリスクは高用量であるほど上昇するが，25 mg/日でも発現する可能性がある。
- アシドーシスの原因となる健康状態や治療としては，腎疾患，重度の呼吸障害，下痢，手術，ケトン食療法，ある種の薬剤（acetazolamide など）の使用がある。
- 若年患者では，zonisamide による代謝性アシドーシスのリスクが高い場合がある。小児臨床試験からのデータでは，成人における zonisamide の試験データと比較して代謝性アシドーシスの発現率が高いことが示されている。
- 持続性の代謝性アシドーシスの徴候および症状には，過喚気，疲労，食欲不振などがある。より重度の症状としては不整脈，昏迷などがある。
- 慢性で未治療の代謝性アシドーシスでは，腎結石，腎石灰沈着症，骨異常（骨粗鬆症，骨軟化症，小児患者のくる病など）や骨折のリスクが上昇することがある。
- 小児患者の慢性代謝性アシドーシスでは成長率が低下し，最終的に身長が低くなる可能性がある。Zonisamide が成長および骨に及ぼす固有の影響については研究されていない。
- Zonisamide による代謝性アシドーシスが胎児に及ぼす影響は明らかにされていないが，妊娠期の（同薬以外の原因による）代謝性アシドーシスは，胎児の発達に影響を及ぼす場合（胎児の成長抑制，胎児への酸素供給低下，胎児死亡など）や，胎児が分娩に耐える能力に影響する場合がある。また，zonisamide を使用している授乳婦の母乳にはかなりの量の zonisamide が含まれている可能性があるが，この曝露が乳児の代謝性アシドーシスその他に及ぼす影響については不明である。
- Zonisamide による治療の際は，血清重炭酸イオン濃度を治療前（ベースライン）および治療中定期的に測定することを推奨する。さらに，代謝性アシドーシスの徴候や症状が観察された場合は血清重炭酸イオン濃度の測定を行うべきである。
- 代謝性アシドーシスが発現し持続した場合は，zonisamide の減薬または使用中止（用量を漸減して），治療法の適切な変更を検討すべきである。持続性のアシドーシスを呈した患者に zonisamide の使用を継続すると判断した場合は，アルカリ療法の実施を検討すべきである。

◇ データ概要

代謝性アシドーシスは一般に用量依存的に発現するとみられるが，25 mg/日でも発現する可能性がある。成人患者が様々な用量で同薬を使用した場合，zonisamide に関連する血清重炭酸イオンの減少は通常，軽度～中等度（平均で約 2 mEq/L）である。しかし，一部の成人患者ではベースラインから 10 mEq/L もの減少が認められている。アシドーシスの原因となる健康状態や治療（腎疾患，重度の呼吸障害，下痢，手術，ケトン食療法，ある種の薬剤など）は，zonisamide の重炭酸イオン減少作用を増強することがある。

Zonisamide の成人てんかんの治療補助としての承認の裏付けとなった重要な（pivotal）プラセボ対照試験では，血清重炭酸イオン濃度のデータは収集されていなかった。

Zonisamide は，小児てんかん治療，成人てんかんの単独療法，成人の片頭痛予防としては承

認されていない。しかし，これらの適応外使用に関する様々な臨床開発プログラムで血清重炭酸イオン濃度のデータが収集されている。これらのデータは，zonisamide による治療で上記の患者に代謝性アシドーシスが発現する可能性があることを示している。

臨床開発プログラムのうち小児適応のための主な試験は，3～16 歳の部分てんかん患者を対象とした zonisamide による補助療法に関する大規模な非盲検非対照試験であった。この試験では，血清重炭酸イオン濃度の持続的な低下（20 mEq/L 未満）の発現率は最大で 90%であり，一般に高用量であるほど高かった。血清重炭酸イオン濃度の極めて異常な持続的低下（17 mEq/L 未満，あるいは治療前が 20 mEq/L 以上の場合で 5 mEq/L を超える低下）の発現率は 18%に達し，高用量であるほどこの発現率は上昇すると考えられた。

Zonisamide による成人てんかんの単独治療または成人の片頭痛予防に関するプラセボ対照試験では，治療により生じた血清重炭酸イオン濃度の持続的な低下（20 mEq/L 未満）の発現率は，25 mg/日投与群の 21％から 300 mg/日投与群の 43％までの範囲であった。血清重炭酸イオン濃度の異常な持続的低下の発現率は，評価を行ったすべての用量群を通じて 2％以下であった。

小児患者では（成人患者における代謝性アシドーシスの頻度および重症度と比べて）様々な重症度の代謝性アシドーシスが比較的高頻度に観察されたことから，小児患者では成人患者よりも代謝性アシドーシスの発現リスクが高いことが示唆された。

参考情報

＊1：てんかん発作の減少を目的とする食事療法。エネルギー源として主に脂肪が使われるように炭水化物と蛋白質を制限し脂肪の比率を高くした食事により，脂肪の分解産物としてケトン体が産生される。ただし，ケトン体の増加はアシドーシスの原因となる。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.2 No.03（2004/02/12）【カナダ Health Canada】（抗てんかん薬 topiramate の使用に関連する代謝性アシドーシス）

◎Zonisamide〔ゾニサミド，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

※ Zonisamide の日本における適応は，小児てんかんや成人てんかんの単独療法も含まれる。

◎Acetazolamide〔アセタゾラミド，炭酸脱水酵素抑制剤，抗てんかん薬〕国内：発売済

海外：発売済

Vol.7（2009） No.08（04/16）R03

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2008 年 12 月）

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

FDA MedWatch

通知日：2009/03/02

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.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
Avandamet（rosiglitazone maleate and metformin hydrochloride）Tablets	○		○	○		○
Avandaryl（rosiglitazone maleate and glimepiride）Tablets	○		○	○		○
Myozyme（alglucosidase alfa）For Intravenous Infusion Only	○		○	○	○	
Arimidex（anastrozole）Tablets		○	○	○	○	
Avelox Tablets and Injection			○		○	
Celebrex（celecoxib）Capsules			○	○		
Children’s Advil Cold（ibuprofen 100 mg and pseudoephedrine HCl 15 mg/5 mL）suspension			○			
Crixivan（indinavir sulfate）			○	○		
Delsym（dextromethorphan polistirex）Extended-Release Suspension, 30 mg/5 mL			○			
Dianeal Peritoneal Dialysis Solution in Plastic Container, PL-146, 1.5%, 2.5% and 4.25% Dextrose			○			
Ethyol Injection			○	○	○	
Innohep（tinzaparin sodium injection）			○	○	○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Lipofen（fenofibrate）Capsules			○	○		
OMNICEF（cefdinir）capsules, 300 mg and OMNICEF（cefdinir）oral suspension, 125 mg/5mL and 250 mg/5mL			○		○	
Rifater（rifampin, isoniazid and pyrazinamide）Tablets			○		○	
Sensipar（cinacalcet HCl）Tablets			○	○	○	
Actos（pioglitazone hydrochloride）Tablets				○		
Apokyn（apomorphine hydrochloride）10mg/mL and Apokyn（apomorphine）Injection				○		
Aredia（pamidronate disodium for injection）For Intravenous Infusion				○	○	
Coreg（carvedilol）Tablets				○		
Coreg CR（carvedilol phosphate）Extended-Release Capsules				○		
E.E.S. 200 Liquid（erythromycin ethylsuccinate for oral suspension）Suspension E.E.S. 400 Liquid（erythromycin ethylsuccinate for oral suspension）Suspension E.E.S. Granules（erythromycin ethylsuccinate for oral suspension）Granule, For Suspension E.E.S. 400 Filmtab Tablets（erythromycin ethylsuccinate tablets）Tablet, Film Coated Eryped 200（erythromycin ethylsuccinate）Suspension Eryped 400（erythromycin ethylsuccinate）Suspension Eryped Drops（erythromycin ethylsuccinate）Suspension				○		
Eldepryl（selegiline hydrochloride）Capsules				○		
Eldepryl（selegiline hydrochloride）Tablets				○		
Elmiron（pentosan polysulfate sodium）Capsules				○		
Famvir（famciclovir）Tablets 125, 250, 500 mg				○		
Mirapex（pramipexole dihydrochloride）Tablets				○		
PCE（erythromycin）Tablet				○		
Prilosec（omeprazole）Delayed-Release Capsules Prilosec（omeprazole magnesium）for Delayed-Release Oral Suspension				○		
Requip（ropinirole）Tablets				○		
Sinemet（carbidopa/levodopa）Tablets				○		
Sinemet CR（carbidopa/levodopa）Tablets				○		
Symmetrel（amantadine hydrochloride）Syrup				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Zelapar（selegiline hydrochloride）Orally Disintegrating Tablets				○		
Augmentin（amoxicillin/clavulanate potassium）Powder for Oral Suspension and Chewable Tablets					○	
Augmentin（amoxicillin/clavulanate potassium）Tablets					○	
Augmentin ○R（amoxicillin/clavulanate potassium）Extended Release Tablets					○	
Enablex（darifenacin hydrobromide）Extended-Release Tablets					○	
Malarone（atovaquone and proguanil hydrochloride）Tablets					○	
Meridia（sibutramine hydrochloride monohydrate）Capsules					○	
OsmoPrep,（sodium phosphate monobasic monohydrate, USP & sodium phosphate dibasic anhydrous, USP）Tablets					○	
Aromasin（exemestane tablets）						○
CellCept（mycophenolate mofetil capsules and tablets） CellCept Oral Suspension（mycophenolate mofetil for oral suspension） CellCept Intravenous（mycophenolate mofetil hydrochloride for injection）						○
Flomax（tamsulosin hydrochloride）Capsules						○
Myfortic（mycophenolic acid）Delayed-release Tablets						○
Pegasys（interferon alfa 2a）						○
PegIntron（peginterferon alfa-2b）in combination with Rebetol（ribavirin）						○
Toradol Oral（ketorolac tromethamine）Tablets						○
Zerit（stavudine）Capsules Zerit（stavudine）for Oral Solution						○

Vol.7（2009） No.08（04/16）R04

【 カナダ Health Canada 】

• Efalizumab［‘Raptiva’］:カナダでの販売を一時停止

Suspension of marketing of efalizumab［‘Raptiva’］ in Canada

For Health Professionals

通知日:2009/02/20

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/raptiva_2_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/raptiva_2_hpc-cps-eng.php

◆EMD Serono Canada 社からの医療従事者向けドクターレター（要約）

EMD Serono Canada社は，Health Canadaの勧告を受け，尋常性乾癬治療薬であるefalizumab［‘Raptiva’］のカナダにおける販売を一時停止する予定である*1。同製品は今後数カ月以内でカナダでは入手できなくなる。

Health Canadaによる［‘Raptiva’］の販売一時停止勧告は，EMEA（欧州医薬品庁）が欧州連合における販売一時停止を勧告*2 したことに対応して行われた。EMEAは，［‘Raptiva’］使用患者に進行性多巣性白質脳症（PML）の発現を含む安全性の懸念があるため，同薬のベネフィットがリスクを上回っていないと判断した。

参考情報

＊1: 本件について，一般向け通知（For the Public）も発行されている（下記のサイトを参照）。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/raptiva_2_pc-cp-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2009/raptiva_2_pc-cp-eng.php

＊2: EMEA の勧告については本号を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.04（2009/02/19），【英 MHRA】Vol.7 No.03（2009/02/05），
【米 FDA】Vol.6 No.23（2008/11/13）

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体（humanized monoclonal IgG1 antibody），
尋常性乾癬治療薬〕海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.08（04/16）R05

【NZ MEDSAFE】

• 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）：小児と青年への使用に関する助言

Selective serotonin re-uptake inhibitors （SSRI） in children and adolescents

Prescriber Update Vol. 30 No.1

通知日：2009/02/17

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/SSRI-Feb09.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Feb09.pdf

抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を小児と青年の大うつ病性障害（MDD）の治療に使用する際のリスク/ベネフィットについて，処方者に注意を喚起する。

Medsafe とMARC（医薬品副作用委員会）は最近，小児と青年への SSRI 使用に関するレビューを行った。レビューの結果を受けて，Medsafe は以下の助言を行う。

1. 自殺傾向と自殺既遂の最も多い原因は，気分障害の放置または悪化である。
2. 全般的なデータから，小児と青年でプラセボよりも高い有効性を示している抗うつ薬は SSRI の fluoxetine のみである。したがって，同薬のリスク/ベネフィット・バランスは良好であると考えられる。
3. 小児と青年の MDD 治療に SSRI を使用した臨床試験のメタアナリシスでは，すべての SSRI で自殺傾向の増加との関連が一貫して認められている。自殺傾向には自殺念慮と自殺企図が含まれるが，自殺傾向と自殺既遂との関連や自殺傾向が自殺既遂に至るかについては証明されていない。
4. ニュージーランドで，小児と青年の MDD について適応承認を得ている抗うつ薬はない。したがって，小児と青年の MDD 治療のため SSRI の使用を開始する前に，患者または保護者からインフォームド・コンセント（説明にもとづく同意）を得なければならない。
5. MDD と診断されたすべての患者について，自殺傾向がみられないか綿密にモニタリングすること。小児や青年の MDD 患者の治療に抗うつ薬の使用を決定する際は，小児と青年を専門とする精神科医，成人を専門とする精神科医，または小児科医と協議して検討すること。抗うつ薬による治療開始直後，用量変更後，治療中止後の各時期は患者に特に注意を払うこと。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.05（2008/03/06），【米 FDA】Vol.5 No.10（2007/05/17），
【EU EMEA】Vol.4 No.13（2006/06/29），【豪 TGA】Vol.3 No.15（2005/08/11）ほか

◎Fluoxetine〔フルオキセチン，SSRI〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.08（04/16）R06

【NZ MEDSAFE】

• Ezetimibe：急性膵炎について注意喚起

Ezetimibe and pancreatitis - emerging evidence

Prescriber Update Vol. 30 No.1

通知日：2009/02/17

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Ezetimibe-Feb%2009.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Feb09.pdf

医薬品が急性膵炎を引き起こすことは多いが，十分に認識されていないため，処方者に注意を喚起する。急性膵炎に関係する頻度が高い医薬品には，抗 HIV 薬，スタチン系薬剤，テトラサイクリン系抗生物質，valproate（抗てんかん薬）等がある。

高コレステロール血症治療薬の ezetimibe についても，スタチン系薬剤との併用または非併用で膵炎を引き起こすとのエビデンスが最近得られている。CARM（ニュージーランドの副作用モニタリングセンター）データベースへの報告では，スタチン系薬剤よりも ezetimibe の方が膵炎の報告比率が高いことが示されている。

患者が急性膵炎を呈した場合，処方者は患者の薬歴を調査すること。

急性膵炎は通常，血清アミラーゼ値や血清リパーゼ値の上昇，および放射線画像診断における特徴的な所見により確定診断される。急性膵炎が確定診断された場合は，被疑薬の投与を中止し，適切な支持療法を開始すること。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.3 No.04（2005/02/24），【NZ MEDSAFE】Vol.3 No.25（2005/12/28）

◎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

Vol.7（2009） No.08（04/16）R07

【NZ MEDSAFE】

• 抗てんかん薬：先天性奇形のリスク

Anticonvulsants and congenital malformations

Prescriber Update Vol. 30 No.1

通知日：2009/02/17

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Anticonvulsants-Feb09.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Feb09.pdf

妊娠中の抗てんかん薬（抗痙攣薬）の使用に関連する先天性奇形のリスク，および抗てんかん薬を処方した妊娠可能年齢の全女性患者に対するカウンセリングの重要性について，処方者に注意を喚起する。

英国の Epilepsy and Pregnancy Registry*[1] に登録された妊婦 3,500 人の観察データにおいて，先天性奇形の発現率は以下の通りであった [1)]。

- いずれかの抗てんかん薬を使用：4.2% vs 抗てんかん薬を未使用：3.5%
- 多剤併用療法：6.0% vs 単剤療法：3.7%
- Valproate の単剤療法：6.2%
- Carbamazepine の単剤療法：2.2%

25 のてんかん治療施設における前向き観察研究（NEAD 研究）では，単剤療法における重篤な有害転帰*[2] は valproate の 20.3%から lamotrigine の 1%まで幅があった [2)]。

よくみられる頭蓋顔面奇形には，内眼角贅皮（epicanthal fold），鼻梁が扁平で幅広の鼻（broad nose with a flat bridge），上向きの鼻孔（anteverted nostril），浅い人中*[3]（shallow philtrum），薄い上唇と厚い下唇などがある。関連する障害として，発育遅延，神経学的異常，心臓の先天性欠損，指の奇形などが含まれることがある。

妊婦のてんかんを治療しない状態は，母体と胎児の両者にとって重篤かつ生命を脅かす危険性があるため，治療選択肢を慎重に検討しなければならない。Medsafe は，最も有効性が高い医薬品を最小有効用量で使用すべきであると推奨する。

抗てんかん薬を使用している妊娠可能年齢の全女性患者に対し，抗てんかん薬に関連する先天性奇形のリスクについてカウンセリングを行うことが重要である。ただし，予期せぬ妊娠が発生しても，抗てんかん薬による治療を急に中断すべきでない。

文 献

1） Breen D.and Davenport R.（2006）.Teratogenicity of antiepileptic drugs: Women should consider stopping, minimizing, or switching drugs before pregnancy *British Medical Journal* 333:615-6.

2） Meador J.et al.（2006）.In-utero antiepileptic drug exposure: Fetal death and malformations *Neurology* 67:407-12.

参考情報

＊1：英国のてんかん妊婦登録。抗てんかん薬の使用にかかわらず登録出来る。抗てんかん薬が胎児に与える影響（特に先天性奇形）に関する情報の収集，公表などを行っている。詳細は下記のサイトを参照。
http://www.epilepsyandpregnancy.co.uk/

＊2：文献 2 では，「先天性大奇形」と「胎児の死亡」を重篤な有害転帰としている。

＊3：鼻と上唇の間にある縦溝。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.4 No.21（2006/10/19），【カナダ Health Canada】Vol.4 No.17（2006/08/24），
【英 MHRA】Vol.1 No.26（2003/10/03），【豪 TGA】Vol.1 No.27（2003/10/10）

◎Valproic Acid〔バルプロ酸，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Carbamazepine〔カルバマゼピン，抗てんかん薬，躁状態治療薬，三叉神経痛治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済
◎Lamotrigine〔ラモトリギン，抗てんかん薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.08（04/16）R08

【 EU EMEA 】

• Efalizumab［‘Raptiva’］：販売承認一時停止を勧告

European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of efalizumab［‘Raptiva’］

Press Release，Questions and Answers

通知日：2009/02/19

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/RaptivaQ&A_1552509en.pdf

◆Press Release（抜粋）

EMEA（欧州医薬品庁）は，Serono社のefalizumab［‘Raptiva’］について販売承認一時停止を勧告した*[1]。EMEAのCHMP（医薬品委員会）は，［‘Raptiva’］使用患者に進行性多巣性白質脳症（PML）の発現を含む安全性の懸念があるため，同薬のベネフィットがリスクを上回っていないと結論した。

◆Questions and Answers

◇[‘Raptiva’]について

[‘Raptiva’]は粉末と溶解液からなり*[2]，溶解して注射液とする。含有されている有効成分はefalizumabである。[‘Raptiva’]は，中等度～重度の慢性尋常性乾癬（皮膚に赤い鱗状の斑を生じる疾患）の成人患者が，ciclosporin，methotrexate，PUVA（psoralenと長波長紫外線の併用による治療法）等の他の全身療法が奏効しなかったか，これらを受けることができない場合の治療に使用される。

[‘Raptiva’]の有効成分であるefalizumabは，モノクローナル抗体である。Efalizumabは，炎症反応に関与する白血球の一種であるリンパ球の表面のLFA-1と呼ばれる蛋白質を阻害する。LFA-1は皮膚細胞へのリンパ球の接着に重要であるため，efalizumabは乾癬を引き起こす皮膚の炎症を抑え，乾癬の症状を改善させる。[‘Raptiva’]は2004年9月にEU（欧州連合）における製造販売承認を受け，24のEU加盟国で販売されている。

◇[‘Raptiva’]のレビューを行った理由

CHMPは，[‘Raptiva’]に関連する重篤な副作用の報告を複数受けたため，同薬のレビューを行った。これらの副作用報告には，2008年9月～2009年1月に，[‘Raptiva’]を3年以上使用した患者がPMLと確定診断された3例が含まれており，うち2例は死亡した。CHMPは，PMLが疑われるものの確認できなかった症例や，後でPMLの可能性が低いと判定された症例の報告も各1例受けていた。

PMLは，JCウイルスにより引き起こされる稀な脳の感染症である。JCウイルスは一般集団で広く観察されているが，免疫力が低下している場合に限りPMLが発現する。PMLにより神経を取り巻く保護鞘が損傷され，通常は重度の障害や死亡に至る。

PMLの症例報告を受けた結果，EC（欧州委員会）は，EUにおける[‘Raptiva’]の製造販売承認の方針（維持，変更，一時停止，取り消し）に関する意見を取りまとめるようCHMPに公式に依頼した。

◇CHMP がレビューしたデータ

CHMPは，[‘Raptiva’]の製造販売承認取得者（MAH）から提供された，承認取得以降に入手したリスク/ベネフィットに関する情報をレビューした。これらの情報には，10研究から得られた有効性データ，臨床試験データベースから得られた安全性情報，医療従事者や保健機関からMAHに報告された副作用情報が含まれていた。

◇CHMPの結論

CHMPは[‘Raptiva’]使用患者にはPMLのリスクがあると指摘した。乾癬は患者にとって社会的/心理的問題を招くことがある深刻な症状であるが，生命を脅かすことは極めて稀である。CHMPは，通常致死的であるPMLのリスクが[‘Raptiva’]使用患者において容認できないと結論した。どの患

者にPMLが発現するか，あるいはいつPMLが発現するかを予測する信頼性の高い方法がないため，[‘Raptiva’]の使用制限を導入してもPMLのリスクを低下できないであろうと判断した。CHMPは，[‘Raptiva’]のベネフィットがさほど大きくなく，同じ乾癬患者に使用できる他の医薬品が承認されているため，中等度～重度の乾癬治療の選択肢としての[‘Raptiva’]の優位性が承認当初に比べると明確でなくなってきていると結論した。

また，CHMPは[‘Raptiva’]使用患者で他の重篤な副作用が報告されていると指摘した。これにはギラン・バレー症候群やミラー・フィッシャー症候群（神経が損傷される免疫系疾患），脳炎，脳症，髄膜炎，敗血症や結核などの他の感染症が含まれる。

したがってCHMPは，入手データの評価およびCHMP内での科学的議論にもとづき，[‘Raptiva’]のベネフィットがリスクを上回っていないと結論し，EUにおける[‘Raptiva’]の販売承認を一時停止すべきであると提言した。CHMPは，[‘Raptiva’]によるベネフィットがリスクを上回る患者群を特定できる新たなエビデンスが得られるまで，販売承認一時停止を継続すべきであると提言した。特にCHMPは，他の治療選択肢がない患者における[‘Raptiva’]の有効性に関する新情報，および以前にTNF（腫瘍壊死因子）-α阻害薬（乾癬治療に使用される別の医薬品）による治療を受けて免疫力が低下している可能性がある乾癬患者における[‘Raptiva’]の安全性に関する新情報を検討する必要があるとした。TNF-α阻害薬も免疫系の活動を抑制する。

◇[‘Raptiva’]の臨床試験継続について

[‘Raptiva’]の臨床試験を続けるか否かに関する判断は，各EU加盟国が国家レベルで行うこととする。CHMPの意見としては，他の治療選択肢がない乾癬患者における[‘Raptiva’]の安全性と有効性に関する重要情報が得られる可能性があるため，関係する臨床試験はできるだけ継続すべきである。

◇患者に対する助言

- 現在[‘Raptiva’]を使用中の患者は，同薬を処方した医師の診療を受けること。
- 乾癬が再発または悪化することがあるため，患者は[‘Raptiva’]による治療を急に中止しないこと。担当医は[‘Raptiva’]に代わる最も適切な治療法について患者と話し合うであろう。
- 現在[‘Raptiva’]の臨床試験に参加している患者は，治験担当医師に相談すること。
- 過去に[‘Raptiva’]を使用したことのある患者は，質問や懸念がある場合，担当の医師や薬剤師に相談すること。

◇処方者に対する助言

- 処方者は[‘Raptiva’]を使用していない患者に対し，同薬の処方を絶対に行わないこと。
- 処方者は現在[‘Raptiva’]を使用中のすべての患者について，使用中止に向けて治療法の再検討を行うこと。
- 処方者は[‘Raptiva’]による治療を急に中止しないこと（急な中止により，乾癬が再発または悪

化することがある）。ただし，［‘Raptiva’］に代わる治療法を検討し，患者の乾癬を引き続きモニタリングすること。

・ 免疫系に対する［‘Raptiva’］の影響は約 8～12 週間持続する。したがって処方者は，［‘Raptiva’］による治療を中止した後も感染症と神経学的症状（脳への影響）を綿密にモニタリングすること。

上記のCHMPの意見は，間もなくECに提出され，全EU加盟国への適用について採決が行われる予定である。

［‘Raptiva’］のEPAR（European Public Assessment Report：欧州公開医薬品審査報告書）の全文については，下記のサイトを参照。

http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/raptiva/raptiva.htm

---

参考情報

＊1：本件については英国の MHRA からも同日付で通知が出された（下記のサイトを参照）。
http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON038821

＊2：バイアルに粉末，シリンジに溶解液が充填されている。注射液の調製法等については下記サイトの製品情報（PI）の“PACKAGE LEAFLET”を参照。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/H-542-PI-en.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.04（2009/02/19），【英 MHRA】Vol.7 No.03（2009/02/05），【米 FDA】Vol.6 No.23（2008/11/13）

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体（humanized monoclonal IgG1 antibody），尋常性乾癬治療薬〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.08（04/16）R09

【WHO】

• Efalizumab［‘Raptiva’］:EMEAが欧州連合における販売承認一時停止を勧告

Marketing authorization of efalizumab［‘Raptiva’］ in the European Union to be suspended due to safety concerns

Drug Alerts（Alert No. 121）

通知日:2009/02/20

http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_121_Efalizumab.pdf

EMEA（欧州医薬品庁）は尋常性乾癬治療薬のefalizumab［‘Raptiva’］について，欧州連合における販売承認一時停止を勧告した*[1]。EMEAのCHMP（医薬品委員会）は，［‘Raptiva’］使用患者に進行性多巣性白質脳症（PML）の発現を含む安全性の懸念があるため，同薬のベネフィットがリスクを上回っていないと結論した。

参考情報

＊1： EMEA の勧告については本号を参照。

◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体（humanized monoclonal IgG1 antibody），尋常性乾癬治療薬〕海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室 :天沼 喜美子