

## 〈資 料〉

2008年の「医薬品安全性情報」から  
—免疫抑制薬使用に伴う感染症のリスクについて—

天沼喜美子・森川 馨

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

国立医薬品食品衛生研究所・安全情報部では、米国FDA<sup>A</sup>、EU EMEA<sup>B</sup>、英国MHRA<sup>C</sup>、カナダHealth Canada、豪州TGA<sup>D</sup>、ニュージーランドMedsafe<sup>E</sup>、WHO<sup>F</sup>などの海外公的機関から市販後の医薬品安全性情報を収集して「医薬品安全性情報」として隔週で発行し、研究所のホームページに掲載している（図1）。医薬品には市販後に年齢や健康状態が様々な多数の人が、時には長期間使用するようになって初めて明らかになる副作用がある。海外公的機関は独自の有害事象報告システム（FDAのAdverse Event Reporting System、MHRAのYellow card scheme、Health CanadaのCanada Vigilance Programなど）を活用し、医療従事者や製薬会社からだけでなく患者からも積極的に情報収集を行っている。安全性に懸念が生じた医薬品については、学術論文や臨床試験データから信頼性の高いエビデンスを収集し、これらを総合してレビューすることによりベネフィットとリスクの判断が行われている。その結果として海外公的機関から発信される安全性情報は、わが国の医薬品の安全性確保にもたいへん有用である。

本稿では、2008年度から2009年度の初めまでに「医薬品安全性情報」で取り扱った情報のうち、免疫抑制薬使用に関連したウイルス感染症である進行性多巣性白質脳症（PML: progressive multifocal leukoencephalopathy）、腫瘍壊死因子（TNF: tumor necrosis factor）- $\alpha$ 阻害薬に関連した真菌感染症について紹介する。また、FDAの最近の安全対策として注目されるRisk Evaluation and Mitigation Strategy（REMS、リスク評価・軽減対策）や、患者向けのMedication Guideについても紹介する。

## 1. 免疫抑制薬とPMLのリスク

2008～2009年にかけて、efalizumab、natalizumab、rituximab（いずれも抗体医薬品）やmycophenolic mofetilといった免疫抑制薬を使用した患者でPMLの発症例が複数報告され、各国公的機関から警告情報が出された。Efalizumabについては各国で販売一時停止となった後、最終的には全世界で自主回収が行われることとなった。PMLを発症した免疫抑制薬のうちには日本で販売されていないものもあるが、免疫抑制作用を持つものには同じような有害作用が生じる可能性

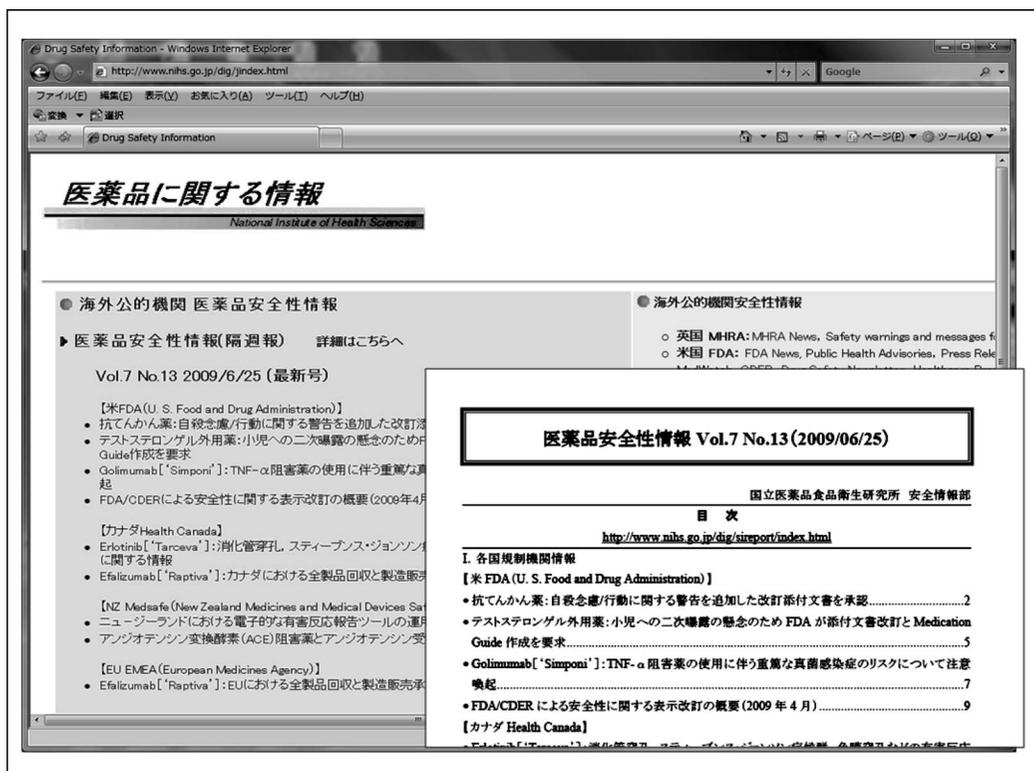
KIMIKO AMANUMA, KAORU MORIKAWA: Overseas Drug Safety Information 2008.—Risk of infectious diseases associated with the use of immunosuppressive drugs—.

<sup>A</sup> Food and Drug Administration, <sup>B</sup> European Medicines Agency, <sup>C</sup> Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, <sup>D</sup> Therapeutic Goods Administration, <sup>E</sup> Medicines and Medical Devices Safety Authority,

<sup>F</sup> World Health Organization

図1. 国立医薬品食品衛生研究所ホームページの「医薬品安全性情報」

http://www.nihns.go.jp/dig/jindex.html



が考えられる。以下に各医薬品での発症例と公的機関の対応についてまとめた。

### 1.1 PML とは<sup>1)</sup>

PML は、ヒトポリオーマウイルスの 1 種である JC (John Cunningham) ウイルスにより引き起こされる中枢神経系の神経変形成性疾患で、大脳の白質の複数箇所における進行性の損傷と炎症を特徴とする。JC ウイルスは広く分布しており、成人の約 70~90% が抗体陽性を示すとされている。JC ウイルスは通常は潜伏した状態で存在するが、免疫力が著しく低下した場合に再活性化することがある。JC ウイルスにどのようにして感染するのか、また何が要因となって再活性化するのかについてはほとんどわかっておらず、有効な治療法は知られていない。

PML 発症例が多く見られるのは HIV 感染患者であり、その発症率は HIV 感染患者の約 5% とされている。また、免疫抑制の治療を受けている患者（癌患者、臓器移植を受けた患者など）でもまれに発症がみられる。

PML の診断は、脳の生検組織や脳性髄液中での JC ウイルスの検出、脳の MRI 所見、臨床症状により行われている。

## 1.2 Efalizumab 使用に伴う PML

Efalizumab は中等度～重度の尋常性乾癬の治療薬で、米国では 2003 年に、EU では 2004 年に承認された。IgG1 に対するヒトモノクローナル抗体医薬品であり、炎症反応に関与するリンパ球の表面の lymphocyte function-associated antigen (LFA, リンパ球機能関連抗原)-1 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、乾癬の症状を改善する作用がある。同薬が初めて承認されてから 2008 年末までに、全世界で約 46,000 人の患者に使用されたと推定されている<sup>2)</sup>。

2008～2009 年初めに、efalizumab を 3 年以上使用した患者で PML と確定診断された 3 例が報告され (うち 2 例は死亡)、世界各国で efalizumab の販売を一時中止する警告が通知された。

### 1.2.1 FDA の対応

FDA は、2008 年 10 月の時点で、efalizumab の添付文書を改訂 (PML を含む生命を脅かす感染症のリスクを強調するために添付文書に枠組み警告を新設) することを通知し、製造業者に対して efalizumab 使用に関する REMS (p. 468 参照) を策定するよう要求していた<sup>3)</sup>。ところが、その後、efalizumab 使用患者での PML の発症の報告が 3 例の死亡者を含む 4 例 (死亡者の 1 例は PML の疑われた症例で確定診断はされていない) となったことから、2009 年 2 月に efalizumab による PML のリスクに関する公衆衛生勧告を新たに公表した<sup>4)</sup>。この中で FDA は PML に関する最新情報のレビューを行っており、① efalizumab のリスクがベネフィットを上回らないこと、② efalizumab 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、③ 医療従事者による患者の慎重なモニタリング (PML 発症の可能性がないか) 実施の 3 点を確実なものとするため、適切な措置をとる予定であることを通知した。さらに同年 3 月、FDA は Raptiva<sup>®</sup> の Medication Guide (p. 469 参照) を承認するとともに、添付文書に PML に関する情報を追加した。

### 1.2.2 EMEA (欧州医薬品庁) の対応<sup>5)</sup>

EMEA の Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, 医薬品委員会) は、efalizumab の製造販売企業からの市販後の安全性情報 (10 件の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製造販売企業に報告された副作用情報) をレビューした。その結果、『乾癬は患者にとって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。これに対し PML は致死的事であることから、PML のリスクは容認できない』、『PML がどの患者に発症するか、あるいはいつ発症するかを予測する信頼性の高い方法がないことから、efalizumab の使用制限を導入しても PML のリスクを低減できないと考えられる』、『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 efalizumab の優位性は承認当初よりは明確でないと考えられる』、以上から、efalizumab のベネフィットがリスクを上回っていないと判断し、EU における efalizumab の販売承認を一時停止すべきであると結論した。

また、CHMP は、他の治療選択肢がない患者における efalizumab の有効性に関する新情報、および以前に TNF- $\alpha$  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低下の

可能性がある乾癬患者での efalizumab の安全性に関する新情報を検討する必要があるとした。さらに、efalizumab 使用患者で他の重篤な副作用〔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〕が報告されていることも指摘した。

### 1.2.3 Efalizumab の市場からの撤退

2009年4月に efalizumab の製造業者である Genentech 社は、米国市場からの同製品の段階的な自主回収を開始したことを公表した<sup>6)</sup>。EUでは Merck Serono 社が製造販売承認取り下げと商品回収を申請し、2009年6月、EMAが同意したことが公表された<sup>7)</sup>。ほぼ同時に、カナダでも承認取り下げと自主回収が通知され、efalizumab は2009年6月8日以降、全世界で入手できなくなることとなった<sup>8)</sup>。

## 1.3 Natalizumab 使用に伴う PML

Natalizumab は、米国で2004年に多発性硬化症の治療薬として承認されたインテグリン  $\alpha 4$  に対するヒト型モノクローナル抗体医薬品である。白血球細胞表面に存在するインテグリン  $\alpha 4\beta 1$  や  $\alpha 4\beta 7$  に結合することにより、血管内皮細胞膜などに存在するレセプターとの結合を選択的に阻害し、白血球の接着や組織への浸潤を抑制する。多発性硬化症は、活性化されたT細胞が脳血管関門を通り抜け中枢神経系に入ることが最初のステップとされており、natalizumab はこの過程を阻害することにより薬効を発揮すると考えられている。米国では、本薬剤の使用と関連したPMLの発症が3例（うち2例が死亡）報告され、2005年に一時販売中止の措置がとられた。臨床試験参加者でのPML発症率は、平均18ヵ月の使用で1,000人あたり1人と推定された<sup>9)</sup>。

その後、リスク最小化計画である TOUCH Prescribing Program<sup>6)</sup>のもとでのみ使用することを条件に2006年に販売が再開された。現在、米国ではこのProgramに登録した再発型多発性硬化症あるいはクローン病<sup>11)</sup>の患者に適応がある。Natalizumabによる治療を受ける患者はすべて、このProgramの下でPMLやその他の重篤な日和見感染症の発症に関して慎重なモニタリングおよび追跡調査を受ける。

EUでは natalizumab のリスクとベネフィットの詳細な評価のあと、2006年に重度の多発性硬化症への使用についてのみ十分な安全対策をとるという条件で同薬の適応が承認された<sup>10)</sup>。一方、クローン病に関してはPMLのリスクがベネフィットより高いとして、EUでは適応承認が却下されている<sup>11)</sup>。

2008年、米国での販売再開後初めて、欧州において多発性硬化症のために natalizumab の単剤治療を受けた患者でのPML発症が2例報告された<sup>12)</sup>。以前のPML症例は、natalizumab と他の免

<sup>6)</sup> Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health (TOUCH) は、登録した点滴センターにのみ natalizumab を供給することと、PMLや他の重篤な日和見感染症のモニタリングおよび追跡調査を促進することを目的としたリスク管理計画。Tysabri<sup>®</sup> は natalizumab の商品名。

<sup>11)</sup> 白血球が腸の炎症部位へ遊走する最初のステップとして、インテグリン  $\alpha 4\beta 7$  を介した白血球の腸の細胞への接着が関与しており、この接着を阻害することが薬効につながると考えられる。

図2. TOUCH Prescribing Program のサイト

[http://www.tysabri.com/tysbProject/tysb.portal/\\_baseurl/threeCollayout/SCSRepository/en\\_US/tysb/home/treatment-with-tysabri/touch-prescribing-program.xml](http://www.tysabri.com/tysbProject/tysb.portal/_baseurl/threeCollayout/SCSRepository/en_US/tysb/home/treatment-with-tysabri/touch-prescribing-program.xml)

**Home > Your MS Treatment with TYSABRI > The TOUCH® Prescribing Program**

### The TYSABRI TOUCH® Prescribing Program

Because of the risk of PML, TYSABRI is available only through the TOUCH Prescribing Program, which stands for TYSABRI Outreach: Unified Commitment to Health. TOUCH is a restricted distribution program focused on safety. The goal of the TOUCH Prescribing Program is to minimize the risk of PML.

TOUCH was developed with the help of the Food and Drug Administration (FDA).

- Only prescribers and patients enrolled in the TOUCH Prescribing Program can prescribe and receive TYSABRI
- Only certain pharmacies and infusion sites authorized by the TOUCH Prescribing Program can dispense and infuse TYSABRI

TOUCH offers more interaction with doctors and nurses. Your treatment is closely monitored to help make sure TYSABRI continues to be right for you:

- Once every 4 weeks at each infusion visit
- Plan to see your doctor 3 months after your first infusion, 6 months after your first infusion, and at least as often as every 6 months thereafter

TOUCH assigns you your own specially trained Biogen Idec Case Manager to help:

- Get you started on therapy and answer questions about your therapy



**Find a TYSABRI Prescriber**

[Click here for help finding a doctor near you who prescribes TYSABRI](#)



**Find an Infusion Center Near You**

[Click here for help locating an infusion center close to your home](#)

疫調節薬の併用での発症であったが、新たな2例は、他の免疫調節薬（ $\beta$ インターフェロンなど）の使用歴（併用や最近の使用）がなく、natalizumabの単剤治療下での初めてのPML発症例という点で注目すべき症例であった。FDA<sup>13)</sup>、EMA<sup>14)</sup>ともに、添付文書を改訂して、単剤によるPML発症があることを警告として追加するよう勧告した。2008年8月にFDAが警告を発した時点では、全世界で約39,000人がnatalizumabによる治療歴を有し、うち約12,000人が1年以上治療を受けていた。米国では、約7,500人が1年以上、約3,300人が1年半以上の治療歴を有したが、新たなPML症例は報告されていなかった。FDAは引き続きnatalizumabの単剤治療は、他の免疫調節薬と併用した場合と比較してPMLのリスクが低いと考え、TOUCH Prescribing Programのもとでの注意深い使用を継続する方針を示した（2008年8月）。

その後2009年2月に、Health Canadaは、単剤治療によるPML症例の報告を受けて製品モノグラフの改訂を通知したが、この時点では単剤によるPML発症は5例（EU 4例、米国1例；5例中1例死亡）であった<sup>15)</sup>。2009年6月には、発症は10例に増加している（表1）<sup>16)</sup>。

#### 1.4 Rituximabによる治療を受けた関節リウマチ患者でのPML

Rituximabは、循環中の成熟B細胞を急速かつ持続的に減少させる強力な免疫抑制薬である。CD20陽性の非ホジキンB細胞リンパ腫、および1つ以上のTNF阻害薬での治療が奏効しない場合の中等度から重篤な活動期の関節リウマチに対して承認されている<sup>1</sup>（後者の適応はmethotrex-

<sup>1</sup> 日本では rituximab の関節リウマチへの適応はない。

表 1. Natalizumabによる治療を受けた患者でPMLが確認された例（再販開始2006年7月～2009年7月10日まで）<sup>16)</sup>

PMLが確認された日	Natalizumab治療期間	適応	地域
2009年6月23日	30カ月	多発性硬化症	米国外
2009年6月19日	34回使用	多発性硬化症	米国外
2009年6月10日	35回使用	多発性硬化症	米国外
2009年5月18日	24回使用	多発性硬化症	米国内
2009年4月15日	31カ月	多発性硬化症	米国外
2009年2月5日	12カ月	多発性硬化症	米国外
2008年12月10日	26カ月	多発性硬化症	米国外
2008年10月29日	14回使用	多発性硬化症	米国内
2008年7月31日	14カ月	多発性硬化症	米国外
2008年7月30日	17カ月	多発性硬化症	米国外

ateとの併用で承認)<sup>17)</sup>。米国では2003年、EUでは2004年に承認され、全世界での投与患者は100万人以上（2007年8月）と推定されている<sup>18)</sup>。

Rituximabの添付文書の「警告」には、これまでのPMLの発症について、非ホジキンリンパ腫の患者への使用、および血液悪性腫瘍や全身性エリテマトーデス(SLE)の患者への適応外使用での報告例があることが記載されていた。非ホジキンリンパ腫の患者におけるPML発症は、化学療法のみまたはrituximab投与の症例で報告されているが極めてまれであり（1/10,000未満）、大半は化学療法とrituximabの併用、または造血幹細胞移植の過程での発症であった。SLEまたは血管炎の患者では、rituximabを投与していない場合でもPMLの発症報告があり、またrituximabを投与された症例でも、rituximab投与前から他の免疫抑制療法を受けていた<sup>18)</sup>。以上のように、rituximabとPMLの因果関係は必ずしも確定していない。

2008年に、長期の臨床試験でrituximab投与を受けた関節リウマチ患者でPMLが1例報告された<sup>19)</sup>。FDAのMedWatchから出されたドクターレターによると、本症例では、rituximabの最終投与から約18カ月後にJCウイルス感染が診断され、患者は死亡した。この患者は中咽頭癌に罹患し、PMLが発症する9カ月前に化学療法と放射線療法を受けていた。また、長期間関節リウマチに罹患し、免疫抑制薬による治療を受けており、シェーグレン症候群やC4（補体第4成分）値が検出できないほど低下するなどの複合的な病歴やリウマチ既往歴があった。Rituximabによる治療開始前はmethotrexate、ステロイド薬、TNF阻害薬などによる関節リウマチ治療、rituximabによる治療終了後はmethotrexate、ステロイド薬などによる関節リウマチ治療を受けていたことが報告されている。

それまでのrituximab使用患者でのPML発症は適応外使用の症例であったが、今回は適応のある関節リウマチ患者での初めてのPML症例報告であったことから、添付文書の「警告および使用上の注意」が改訂された<sup>19)</sup>。

### 1.5 Mycophenolate 使用に伴う PML

Mycophenolate mofetil (Roche 社, CellCept<sup>®</sup>) は免疫抑制薬で、経口投与後速やかに吸収され、加水分解されて活性代謝物である mycophenolic acid (MPA) となる。米国では 1995 年、EU では 1996 年に承認され、臓器移植（腎臓、心臓、肝臓）を受けた患者の拒絶反応抑制のために、cyclosporine と corticosteroid との併用で適応が承認されている。米国では MPA を有効成分とする Myfortic<sup>®</sup> も 2004 年に承認されている。

MPA はグアニンの *de novo* 合成の律速酵素であるイノシン 1 リン酸デヒドロゲナーゼの選択的で強力な阻害物質である。プリン類の生合成には通常、*de novo* 合成とサルベージ経路での合成があるが、リンパ球では *de novo* 合成が主であることから、MPA はリンパ球の GTP や dGTP の枯渇をもたらし、リンパ球に対して特異性の高い細胞毒性を示す。また MPA は、B 細胞の抗体産生も抑制する。さらに、リンパ球や単球の血管内皮細胞への接着に関与する糖蛋白質のグリコシレーションを阻害する。これにより、リンパ球の炎症部位や移植拒絶部位への移行を抑制していると考えられている<sup>20)</sup>。

Roche 社は 2007 年 7 月、自社の世界規模の安全性データベースで、PML 発症と関連する可能性がある CellCept<sup>®</sup> 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、関連の可能性がある症例が 7 例抽出された<sup>21)</sup>。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<sup>®</sup> 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 SLE 患者であった。関連の可能性がある 7 症例での使用目的は、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 と診断された後で本薬剤を使用し、その後に PML により死亡していた。臓器移植患者はステロイド薬、cyclosporine, tacrolimus, azathioprine 等の免疫抑制薬を併用しており、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。

MPA を有効成分とする Novartis 社の Myfortic<sup>®</sup> についても CellCept<sup>®</sup> とほぼ同じ内容の添付文書改訂がなされ、医療従事者向けドクターレターが公表された。Novartis 社の世界規模安全性データベースには、現在までに Myfortic<sup>®</sup> について PML の症例は報告されていないが、mycophenolate mofetil 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様のリスクが考えられる。

MPA には、PML を初めとする重篤な感染症のリスクの上昇に加えて、妊娠中の服用による自然流産および先天性欠損の高いリスクがあることから、両製薬会社は、Medication Guide を発行し、患者が理解しやすい表現で重要な安全性情報を伝えることとした<sup>22)</sup>。

### 1.6 PML まとめ

最近の PML 増加傾向は、自発報告数の増加にも現れている。英国 MHRA の副作用報告システム Yellow card scheme にこれまで報告された PML が疑われる症例 19 件のうち、9 件が 2008 年の報告であった<sup>23)</sup>。被疑薬として多く報告された医薬品のうち、rituximab, alemtuzumab (B 細胞

性慢性リンパ性白血病の治療薬), natalizumab, fludarabine (同上), nelarabine (T細胞性急性リンパ性白血病の治療薬), mycophenolate mofetilの添付文書には, PMLに関する警告が記載されているが, cyclophosphamideやepirubicin (いずれも抗悪性腫瘍薬)とPMLとの因果関係のエビデンスは現在のところ十分ではないことから, 英国の添付文書の安全性情報にPMLは記載されていない。

PML発症のリスクがあるとされる医薬品には, 自己免疫疾患や白血病の治療に用いられる分子標的薬が多く, 選択性の高い治療効果が期待されるものも多い。しかしながら, PMLの発症頻度は非常に低いものの発症の予測が難しいうえ, 発症した場合の治療法がなく, 多くは致死であることから, リスク/ベネフィットの判断はたいへん難しい。今後も, 各公的機関においてどのような対策がとられていくのか注目したい。

## 2. TNF- $\alpha$ 阻害薬に関連した感染症のリスク

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。InfliximabとadalimumabはTNF- $\alpha$ に結合するモノクローナル抗体であり, 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質である。米国では, 関節リウマチ, 乾癬性関節炎, 強直性脊椎炎, 成人患者における中等度~重度の慢性尋常性乾癬の治療などを適応として承認されており, infliximabとadalimumabはクローン病にも適応が承認されている。

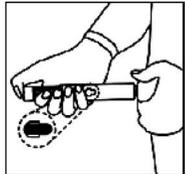
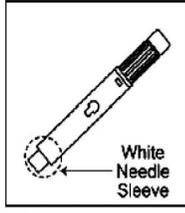
TNF- $\alpha$ 阻害薬は強力な免疫抑制薬で, 使用している患者は重症の炎症性疾患を罹患しており, 他の免疫抑制薬を併用している場合も多く, 感染症のリスクがすでに高い状態にある。これまでも, TNF- $\alpha$ 阻害薬による重篤な感染症のリスク, 特に結核やB型肝炎の再燃などについては, 複数の公的機関から警告情報が通知されてきた。

2008年にはFDAから, TNF- $\alpha$ 阻害薬の使用者での侵襲性真菌感染症のリスクについての警告が出された<sup>24)</sup>。この警告は, FDAがTNF- $\alpha$ 阻害薬の使用者でのヒストプラズマ症の報告240例をレビューした結果を受けたものである。240例の内訳はinfliximabの使用者207例, etanercept 17例, adalimumab 16例で, その大半は, ヒストプラズマ・カプスラーツム感染の流行地であるオハイオ川・ミシシッピ川流域からの報告であった。肺ヒストプラズマ症, 播種性ヒストプラズマ症, コクシジオイデス症, プラストミセス症およびその他の日和見感染症の発症が報告されており, 240例のうち少なくとも21例では, ヒストプラズマ症であることが初期には認識されず抗真菌薬での治療開始が遅れ, 12人が死亡していた。

FDAはTNF- $\alpha$ 阻害薬使用者での真菌感染症リスクの認識不足に問題があったとし, 医療従事者向けに以下のような注意喚起を行っている。TNF- $\alpha$ 阻害薬使用者には真菌感染症のリスクがあることに留意し, その徴候や症状が発現していないか患者を慎重にモニタリングする, 発症した場合, 地域流行型真菌症の見られる地域での居住/旅行の有無の確認, 適切な治療に関する助言などである。FDAはTNF- $\alpha$ 阻害薬の製造業者に対し, 添付文書やMedication Guideの「枠組み警告」と「警告」において侵襲性真菌感染症のリスクに関する情報を強調するよう要求するとしている。

図3. Medication Guide の例 (FDA の adalimumab の添付文書のサイトより)

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088611.pdf>  
患者にわかりやすい表現で書かれ、図で説明されている場合もある。

<p><b>17.3 Medication Guide</b></p> <p style="text-align: center;"><b>MEDICATION GUIDE</b></p> <p style="text-align: center;"><b>HUMIRA® (HU-MARE-AH)</b> <b>(adalimumab)</b></p> <p>Read the Medication Guide that comes with HUMIRA before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or treatment with HUMIRA.</p> <p><b>What is the most important information I should know about HUMIRA?</b></p> <p>HUMIRA is a medicine that affects your immune system. HUMIRA can lower the ability of your immune system to fight infections. <b>Serious infections have happened in patients receiving HUMIRA. These infections include TB (tuberculosis) and infections caused by viruses, fungi or bacteria that have spread throughout the body. Some patients have died from these infections.</b></p> <p><b>HUMIRA may not be right for you. Before starting HUMIRA, tell your doctor if you:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• think you have any kind of infection, even if it is very minor (such as an open sore).</li> </ul>	<p>e holding</p>  <p>ored your the</p> <p>I hear a</p> <p>he start of</p> <p>ue to</p> <p>e medicine</p> <p>important</p> <p>your</p>  <p>White Needle Sleeve</p> <p>en the and stop moving</p>
--	---

### 3. FDAの安全対策 (REMS・Medication Guide) について

最後に、本稿の随所で触れたFDAの安全対策であるREMSやMedication Guide作成について、簡単に紹介する。

#### 3.1 REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy : リスク評価・軽減対策)<sup>25)</sup>

2007年のFDA改革法にもとづいて導入された制度である。医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを確実にするため、FDAが必要と判断した場合に企業に対してREMSの策定と実施を要求できる。承認前の新薬および、市販後の医薬品についても新たな安全性情報が明らかになった場合に対象となる。対策の内容としては、Medication Guide/Patient Package Insert (患者向け医薬品ガイドおよび/または患者向け添付文書)の作成、コミュニケーションプランの作成、安全性評価のタイムテーブルの作成などがある。2009年7月10日現在、FDAのウェブサイトによると52品目の医薬品についてREMSが実施されている<sup>26)</sup>。

本稿で触れた医薬品でREMSが要求されたのはefalizumabである。2008年10月にMedication Guideと評価のタイムテーブルの作成を含むREMSの提出が要求されたが、企業は最終的に市場撤退という決断をした。実際にREMSが作成された例としてはetanerceptがある。Etanerceptについては、企業側が作成したREMSが2008年6月にFDAによって承認され、Medication Guideによる患者への情報提供の徹底と、定期的な評価(2009年11月、2011年5月、2015年7月)を行うことによって安全性を確保していくことになった。

### 3.2 Medication Guide (患者向け医薬品ガイド)<sup>27)</sup>

REMSの導入以前から多くの医薬品に関して作成されている患者向けの安全性情報冊子で、FDAは処方薬に関して、以下のいずれかに該当する場合に作成を要求している。最近では、REMSの一環として作成や改訂が要求されることも多い。

- ・重篤な有害作用を防ぐために必要な情報がある場合
- ・患者が使用を決断する際に、その医薬品に伴う重篤な副作用情報が重要である場合
- ・患者のアドヒアランスに、その医薬品の効能に関する情報が必須である場合

Medication Guideには、患者が重篤な副作用を避けるためにFDAが承認した情報が記載されている。また、患者は服用開始前および処方を受ける度に、Medication Guideをよく読むことや、質問がある場合は担当医または薬剤師に尋ねることが推奨されている。本稿で触れた医薬品についてはいずれもMedication Guideが作成されており、FDAの添付文書サイトで見る事ができる。

### 4. おわりに

2008年度に海外公的機関から報告のあった安全性情報にもとづき、医薬品の副作用として発症する感染症のリスクについて紹介した。医薬品の安全性情報は毎日のように各国の公的機関から発信されている。最新情報については、当研究所のホームページの「医薬品安全性情報」をご覧ください。

### 謝辞

「医薬品安全性情報」作成にご協力いただいている安全情報部一室の皆様へ感謝します。

### 参考文献

- 1) Tysabri<sup>®</sup> (natalizumab), European Public Assessment Report; Scientific Discussion. Available at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-en6.pdf>
- 2) Raptiva<sup>®</sup> (efalizumab), FDA Approved Drug Products, March 2009. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/125075s130lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/125075s130lbl.pdf)
- 3) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報6(23): 6, 2008
- 4) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報7(8): 2, 2009
- 5) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報7(8): 14, 2009
- 6) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報7(9): 12, 2009
- 7) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報7(13): 18, 2009
- 8) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報7(13): 15, 2009
- 9) 竹村玲子, 森川 馨：市販後の医薬品の副作用 海外の安全性情報から。ファルマシア 43: 1085~1090, 2007
- 10) Tysabri<sup>®</sup> (natalizumab), Public Assessment Report, Summary for the public. Available at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-en1.pdf>
- 11) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報5(17): 16, 2007
- 12) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報6(21): 20, 2008
- 13) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報6(21): 4, 2008
- 14) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報6(23): 13, 2008

- 15) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報 7(7): 12, 2009
- 16) Tysabri Update, Biogen Idec. January 9, 2008. Available at <http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MTAwODZ8Q2hpbGRJRjRD0tMXxUeXB1PTM=&t=1>
- 17) Rituxan<sup>®</sup> (rituximab), FDA Approved Drug Products, January 2008. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/103705s52561bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/103705s52561bl.pdf)
- 18) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報 5(1): 2, 2007
- 19) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報 6(21): 6, 2008
- 20) CellCept<sup>®</sup> (mycophenolate mofetil), FDA Approved Drug Products, June 2009. Available at [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/050722s021,050723s019,050758s019,050759s0241bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050722s021,050723s019,050758s019,050759s0241bl.pdf)
- 21) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報 6(15): 12, 2008
- 22) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報 7(7): 8, 2009
- 23) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報 7(9): 8, 2009
- 24) 国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部発行：医薬品安全性情報 6(22): 8, 2008
- 25) JANE, A. & J. D. AXELRAD: Title IX of FDAAA: REMS Authorities. Meeting with Sponsors Re Opioid REMS March 3, 2009. CDER, FDA. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM163674.pdf>
- 26) Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), FDA. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>
- 27) Medication Guides, FDA. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>