医薬品安全性情報 Vol.10 No.16（2012/08/02）

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

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

- Cefepime：用量未調節の腎障害患者での発作のリスク 2
- Ondansetron［‘Zofran’］：QT 延長リスクに関する新たな情報 3

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- Tolperisone：EMA が使用制限を推奨 4
- EMA の医薬品安全性監視の基準（GVP）に関するガイドライン：7 モジュールの最終版を公表 6
- 欧州での医薬品安全性監視の基準（GVP） 7

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

- Leflunomide：肝毒性，血液毒性，感染症，および先天性欠損のリスク 9

【WHO（World Health Organization）】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2012
  - ○ Everolimus：重篤な胃腸障害との関連 11

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。

I. 各国規制機関情報

Vol.10（2012） No.16（08/02）R01

【 米 FDA 】

•Cefepime：用量未調節の腎障害患者での発作のリスク

Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment

Drug Safety Communication

通知日：2012/06/26

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm309661.htm

FDA は医療従事者に対し，抗菌薬 cefepime を腎障害のある患者に使用する場合には用量の調節が必要であることについて注意喚起する。Cefepime の使用に伴い，cefepime の適切な用量調節を受けなかった腎障害の患者で主に，非痙攣性てんかん重積状態と呼ばれる発作の症例が報告されている。Cefepime 添付文書の「警告および使用上の注意」，「副作用」の項が改訂され，上記のリスクが強調された。

Cefepime の使用に伴う非痙攣性てんかん重積状態の症例が，医学文献および FDA の有害事象報告システム（AERS）データベースに報告されている（データの要約参照）。多くの症例は，適切な用量調節を受けなかった腎障害の患者で生じていた。しかし一部の症例は，腎障害の重症度に応じた適切な用量調節を受けた患者でも生じていた。大半の症例で発作は可逆的であり，cefepime の使用中止および/または血液透析の後に症状が消失した。

医療従事者は，患者の発作リスクを最小化するため，クレアチニン・クリアランスが 60 mL/分以下の患者では cefepime の用量調節を行うべきである（cefepime の添付文書参照 [A]）。Cefepime による治療に伴い発作が起こった場合，cefepime の使用中止，または腎障害のある患者については適切な用量調節を検討すべきである。

…… Cefepime について ……

・セファロスポリン系抗菌薬であり，肺炎，尿路感染，皮膚感染，腹腔内感染の治療に用いられる。

・静注または筋注で投与される。

……

◇データの要約

FDA の有害事象報告システム（AERS）データベースを 1996 年（cefepime の承認時）～2012 年 2 月まで検索し，cefepime 使用中にみられた非痙攣性てんかん重積状態 59 例を特定した。59 例のうち，56%は 65 歳を超える患者（範囲：7～95 歳），69%は女性患者に関する報告であった。腎機能障害が 59 人中 58 人にみられた（1 人は腎の状態が不明）。59 人中 56 人では，添付文書中で推奨されている腎障害の患者での cefepime の適切な用量調節が行われていなかった。43 人は非

[A] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails

痙攣性てんかん重積状態から回復した。死亡した 16 人のうち，13 人の死因は併発疾患であった。残りの死亡患者 3 人のうち，1 人は中枢神経疾患があり脳室腹腔シャントを受けた患者で，cefepime の使用中止後も発作が継続していた。別の 1 人では，amoxicillin の血中濃度も同時に上昇していたことが発作の一因であった可能性がある。残る 1 人については，データが不十分なため死因が明らかではなかった。

FDA は，医学文献中の症例報告や症例集積もレビューした。Cefepime による治療で神経毒性の徴候が生じた患者は一般に 50 歳以上で腎機能障害があり，多くの場合，適切な用量調節がなされていなかった。基礎疾患として中枢神経系の症状がある患者や，他の β-ラクタム系抗菌薬またはセファロスポリン系抗菌薬の使用による発作の既往がある患者もみられた。

関連情報

・FDA の cefepime［‘Maxipime’］関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm198675.htm

---

薬剤情報

◎Cefepime〔セフェピム塩酸塩水和物，Cefepime Dihydrochloride Hydrate（JP），セフェム系抗菌薬〕国内:発売済　海外:発売済

Vol.10（2012） No.16（08/02）R02

【 米FDA 】

•Ondansetron［‘Zofran’］:QT 延長リスクに関する新たな情報

New information regarding QT prolongation with ondansetron（Zofran）

Drug Safety Communication

通知日:2012/06/29

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm

（抜粋）

この更新情報は，2011年9月15日付FDA Drug Safety Communication*1の続報である。

FDAは，医療従事者および一般国民に対し，先頃完了した臨床試験[A]の予備的結果について通知する。その結果によれば，ondansetron（［‘Zofran’］，ondansetron hydrochloride，およびジェネ

[A] FDA が GSK 社に求めた詳細な QT 試験。医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.21（2011/10/13）参照。

リック製品）32 mgの単回静注は，心臓の電気的活動に影響を及ぼし（QT間隔を延長させる），死亡に至ることのある心調律異常（トルサード ド ポアント）を引き起こす可能性が示唆されている。

GlaxoSmithKline（GSK）社は［‘Zofran’］の添付文書を改訂し，32 mgの単回静注を削除すると発表した。改訂された添付文書によれば，化学療法に伴う悪心や嘔吐のある成人および小児患者に，ondansetronを添付文書推奨の低用量（0.15 mg/kgを4時間毎に3回投与）で静注することは引き続き可能であるが，1回の静注用量は16 mgを超えるべきではないとしている。この臨床試験から得られた情報が改訂された添付文書に記載される予定である。

関連情報

- FDAのondansetron［‘Zofran’］関連情報サイト:
  http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm271924.htm

---

参考情報

＊1:医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.21（2011/10/13）

薬剤情報

◎Ondansetron〔オンダンセトロン，5-HT_3受容体拮抗型制吐薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Ondansetron〔オンダンセトロン塩酸塩水和物，Ondansetron Hydrochloride Hydrate（JAN）5-HT_3受容体拮抗型制吐薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.10（2012） No.16（08/02）R03

【 EU EMA 】

•Tolperisone:EMA が使用制限を推奨

European Medicines Agency recommends restricting use of tolperisone medicines

Press release

通知日:2012/06/22

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001540.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/06/WC500129069.pdf

EMA は，筋弛緩薬 tolperisone の使用制限を推奨した。Tolperisone は，神経疾患による痙直，脊椎や大関節の疾患に伴う筋痙攣のなどのさまざまな症状の治療を適応として，EU 内の数カ国で

1960 年代に承認されている。

Tolperisone の市販後に過敏反応の報告が数例あったこと，および一部の適応での有効性が十分に実証されていないことへの懸念を受けて，ドイツからの要請によりEMA のCHMP（医薬品委員会）が同薬のレビューを開始した。CHMP は，過敏反応のリスクが以前確認したよりも重大であることや，適応によっては有効性が不明確なことを考慮した上で，tolperisone のベネフィットがリスクを上回るのは，成人において脳卒中後の痙直の治療に経口使用した場合のみであると結論した。

医師は，成人での脳卒中後の痙直の治療以外の適応では，tolperisone の処方を中止すべきである。また，注射用 tolperisone は今後使用すべきではない。

現在，成人での脳卒中後の痙直の治療以外の適応で tolperisone を使用している患者や，注射用 tolperisone を使用している患者は，適切な別の治療に切り替えるため，次回の定期的な通院の際に担当医に相談すべきである。

Tolperisone による治療中に過敏反応が発現する可能性があることを，患者に知らせるべきである。患者は，潮紅，発疹，重度の皮膚そう痒（盛り上がったしこりを伴う），喘鳴，呼吸困難，嚥下困難，心拍数増加，低血圧，急速な血圧低下のような症状がみられた場合，tolperisone の使用を中止して担当医に相談すべきである。

CHMP の上記の見解は，EU 全域で拘束力のある決定を採択するため，欧州委員会（EC：European Commission）に提出される。

注：

・Tolperisone 含有製品は現在，次の EU 各国で承認されている。オーストリア，ブルガリア，キプロス，チェコ共和国，ドイツ，ハンガリー，ラトビア，リトアニア，ポーランド，ルーマニア，スロバキア共和国。

参考情報

※本件に関し，EMA から 2012 年 6 月 21 日付で Q&A が公表されている。
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tolperisone_31/WC500129194.pdf

※Tolperisone の製品情報が，2012 年 6 月 21 日付で改訂されている。
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/06/WC500129080.pdf

薬剤情報

◎Tolperisone〔トルペリゾン塩酸塩，Tolperisone Hydrochloride（JP），筋弛緩薬〕国内：発売済
海外：発売済

Vol.10（2012） No.16（08/02）R04

【 EU EMA 】

•EMA の医薬品安全性監視の基準（GVP）に関するガイドライン：7 モジュールの最終版を公表

European Medicines Agency finalises first set of guidelines on good pharmacovigilance practices

News

通知日：2012/06/25

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001546.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

（抜粋）

EMAは 2012 年 6 月 25 日，医薬品安全性監視の基準（GVP）[A]に関するガイドラインについて，7 モジュールの最終版を公表した。

これらのモジュール最終版は，2010 年のファーマコビジランス法（2012 年 7 月 2 日より適用）[B]の重要な成果の 1 つである。各モジュールはいずれも，医薬品安全性モニタリングの主要な各プロセスを対象としている[C]。

・モジュール I：ファーマコビジランスシステムとその質に関するシステム
・モジュール II：ファーマコビジランスシステム・マスターファイル
・モジュール V：リスク管理システム
・モジュール VI：医薬品使用に伴う有害反応の管理と報告
・モジュール VII：定期的安全性最新報告
・モジュール VIII：市販後安全性研究
・モジュール IX：シグナルの管理

また，EMAは 2012 年 6 月 27 日に，以下の 2 つのGVPモジュールについてパブリックコメントの募集を開始する[D]。

A Good pharmacovigilance practice

B 次の URL を参照。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad&jsenabled=true

C 7 つのモジュールの最終版は次の URL を参照。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac05804fcdb1#section2

D 次の URL を参照。
http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001550.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

・モジュール III：ファーマコビジランスの査察
・モジュール X：モニタリング強化対象医薬品

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.07（2012/03/27）

Vol.10（2012） No.16（08/02）R05

【 EU EMA 】

•欧州での医薬品安全性監視の基準（GVP）[*1]

Good pharmacovigilance practices

通知日：2012/06/27

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac05804fcdb1

（抜粋）

◆GVP[A]のモジュール

GVP のガイドラインは 16 のモジュールに分かれており，いずれもファーマコビジランスの主要なプロセスを対象としている。EMA および EU 加盟国からの専門家から成るチームが，各モジュールを作成する。

EMAは 2012 年 2～4 月のパブリックコメント募集終了後，6 月にまず 7 つのモジュールを公表した [B]。2012 年 6 月にはモジュールIIIとXについてパブリックコメント募集を開始した [C]。EMAは，すべての 16 モジュールの最終版を 2013 年初めまでに公表する予定である。

残りの 7 モジュールの草稿は現在作成中であり，2012 年第 2，3，4 四半期（Q2，3，4）中に 8 週間パブリックコメントを募集する予定である。

GVPのモジュールは，2012 年 6 月にEC（欧州委員会）が公表した法的拘束力のある

A Good pharmacovigilance practice

B EMA の次の記事を参照。
http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001546.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
また医薬品安全性情報 本号記事を参照。

C EMA の次の記事を参照。
http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001550.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

implementing regulation（実施規則）[D]にもとづいて作成している。このimplementation regulationは，ファーマコビジランス法の運用面の詳細を規定している。

モジュール番号	モジュールのタイトル	パブリックコメント募集時期
IV	ファーマコビジランスのシステムの査察	2012 年 Q3
XI	ファーマコビジランスへの一般国民の参加	Q4
XII	継続的なファーマコビジランス， 進行中のベネフィット/リスク評価， 規制措置および一般向け情報伝達の計画	Q4
XIII	問題管理（未確定）	Q4
XIV	国際協力（未確定）	Q4
XV	安全性に関する情報伝達	Q3
XVI	リスク最小化策：ツールおよび効果を判定する指標の選択	Q3/4

参考情報

＊1：GVP については，2012 年 2 月 22 日付の EMA の下掲記事〔医薬品安全性情報 Vol.10 No.7（2012/03/27）〕を参照。

「GVP とは，EU におけるファーマコビジランスを促進するため策定された一連の基準である。GVP は，医薬品製造販売承認取得者，EMA，および EU 加盟国の医薬品規制機関に適用され，EU 全体でファーマコビジランスを強化することにより患者の安全性向上を目的としている。GVP は，中央審査方式および各国で承認された医薬品の双方を対象とする。」

※2012 年 7 月 26 日付で，モジュール IV および XV についてもパブリックコメントの募集が開始された。

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001581.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.7（2012/03/27）

[D] http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF

Vol.10（2012） No.16（08/02）R06

【 英MHRA 】

•Leflunomide：肝毒性，血液毒性，感染症，および先天性欠損のリスク

Risk of hepatotoxicity, haemotoxicity, infections, and birth defects

Information sent to healthcare professionals in June about the safety of medicines

通知日：2012/06/13

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON157096

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con157098.pdf

（Web掲載日：2012/06/26）

◆Aspire Pharma社からの医療従事者向け情報

Aspire Pharma社はleflunomide 10 mgおよび20 mgフィルムコーティング錠（ジェネリック製品）の製造販売承認を取得し，英国内で販売を開始する。この医薬品の製造販売承認の一環として，Aspire Pharma社は，leflunomideの使用に伴う重要なリスク管理のため，医療従事者向け書類[A]の作成を義務付けられている。

本通知および「安全性情報リーフレット」の内容は，MHRAの合意を得ている。

医療従事者は，肝毒性，血液毒性，他のDMARD[B]（疾患修飾性抗リウマチ薬）との相互作用，感染症，催奇形性のリスクを最小化するために講ずるべき対策と，leflunomide10 mgおよび20 mg錠に関連する禁忌を熟知すべきである。

◇本文書に含まれるもの：

- 「安全性情報リーフレット」：Leflunomideを処方・調剤する際，および患者にカウンセリングを行う際，認識すべき最も重要なリスクを強調して説明。
- Leflunomide 10 mgおよび20 mgフィルムコーティング錠の現在の製品概要

◇詳細な処方者向け安全性情報

LeflunomideはDMARDで，活動性関節リウマチまたは活動性乾癬性関節炎の成人患者の治療を適応としている。

Aspire Pharma社は，leflunomideに関する欧州のリスク管理計画の一環として，leflunomideを処方する医師向けに添付のリーフレットを作成した。

この教育資料の目的は，leflunomideに関する欧州のリスク管理計画で特定されたいくつかのリスクを最小化することである。

[A] 原文 pdf ファイル p.3～7 の「安全性情報リーフレット」，および p.8～の製品概要（SPC）を指す。（訳注）

[B] disease-modifying antirheumatic drug

Leflunomideを処方する際に認識すべき最も重要なリスクには以下が含まれる。

- 肝毒性のリスク。致死的となり得るごくまれな重度肝障害を含む。
- 血液毒性のリスク。まれな汎血球減少症，白血球減少症および好酸球増加症，ならびにごくまれな無顆粒球症を含む。
- 感染症のリスク。致死的となり得るまれで制御困難な重度感染症（敗血症）を含む。
- 重篤な先天性欠損のリスク（妊娠中に使用した場合）

これらのリスクを最小化するため，患者へのカウンセリング，注意深いモニタリング，および推奨された薬物除去法[C]に従うことが必要である。

Leflunomideの処方時に認識すべき禁忌には以下が含まれる。

- 有効成分であるleflunomideへの過敏症（特に，スティーブンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死症，多形紅斑の既往），または何らかの賦形剤への過敏症
- 肝機能障害を有する患者
- 重度の免疫不全状態（AIDSなど）の患者
- 関節リウマチもしくは乾癬性関節炎以外の原因による重大な骨髄機能障害，重大な貧血，白血球減少症，好中球減少症，または血小板減少症を有する患者
- 重篤な感染症を有する患者
- 中等度～重度の腎機能不全患者。この患者群への臨床での使用経験が不十分なため。
- 重度の低蛋白血症患者（ネフローゼ症候群など）
- 妊娠中の女性。あるいは，信頼性のある避妊法を使用していない妊娠可能な女性で，leflunomideによる治療中および治療後の期間に活性代謝物の血漿中濃度が0.02 mg/Lを超える場合。Leflunomideによる治療を開始する前に，妊娠の可能性を排除しておかなければならない。
- 授乳中の女性

処方情報の全文は，最近承認されたleflunomide製品概要[C]に記載されている。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.8 No.16（2010/08/05），【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.17（2008/08/21）

薬剤情報

◎Leflunomide〔レフルノミド，ピリミジン代謝阻害薬，DMARD（disease-modifying antirheumatic drug，疾患修飾性抗リウマチ薬）〕国内：発売済　海外：発売済

[C] 原文 pdf ファイル内の「製品概要」（SPC）を参照。

Vol.10（2012） No.16（08/02）R07

【WHO】

•Everolimus：重篤な胃腸障害との関連

Everolimus and serious gastrointestinal disorders

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2012

通知日：2012/07/01

http://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_3_2012.pdf

（抜粋）

◇要 約

Everolimusはマクロライド系の免疫抑制薬および抗悪性腫瘍薬であり，臓器移植や癌治療に用いられる[1,2]。2011年11月現在，VigiBaseにはeverolimusの使用に伴う特定の重篤な胃腸反応（胃腸出血，潰瘍，吐血，メレナ[A]）に関するICSR[B]（個別症例安全性報告）が47例収載されている。症例の大半は2010～2011年にVigiBaseに追加されたもので，過去2年間にeverolimusの適応が拡大されたことが症例増加の一因であると考えられる。Everolimusの併用薬として報告された医薬品は，sorafenib，bevacizumab，および抗凝固薬で，これらすべてが胃腸出血を引き起こす可能性があるが，考えられる他の交絡因子についての情報は欠落していることが多かった。添付文書には，有害反応（ADR[C]）として，出血や潰瘍などの胃腸毒性は記載されていない。しかし，VigiBaseの報告により，これまで確認されていなかったeverolimusと胃腸毒性の発現または増悪との関連の可能性が示唆される。

表 1：VigiBase に収載された重篤な everolimus 関連胃腸障害についての報告の特徴

有害反応	報告数	性別（男/女）	平均年齢	Everolimus のみが被疑薬	致死例
胃腸出血	27	15/10	49歳（N=10）（25～69）	10	9
胃腸潰瘍	11	5/5	73歳（N=4）（65～79）	5	2
吐血またはメレナ	9	4/4	42歳（N=1）	5	2
合計	**47**	**24/19**	**55歳（N=15）**	**20**	**13**

表2は，特定の重篤な胃腸障害を発現した患者47人でのeverolimusの適応を示す。

A 黒色便のこと
B individual case safety report
C adverse drug reaction

表 2：VigiBase に収載された重篤な everolimus 関連胃腸障害報告での everolimus の適応

Everolimusの適応	報告数
移植（腎臓，肝臓）	10
腎癌	10
神経内分泌癌	3
他の腫瘍*	18
適応不明	6
合計	**47**

*「他の腫瘍」18例のうち，患者数が2人以上であったのは乳癌，胃癌，肝癌，および黒色腫。

◇考察と結論

VigiBaseに収載された，everolimusに伴う特定の胃腸の有害反応（胃腸出血および胃腸潰瘍）報告から，everolimusと胃腸毒性の発現または増悪とが関連する可能性が示唆される。

患者のタイプはさまざまで，移植患者から癌患者まで多岐にわたることを重視すべきである。患者の多くは他の医薬品も併用しており，胃腸毒性発現に関わる可能性のある個別のリスク因子の情報は，報告からは収集できない。しかし，everolimus治療に伴う特定の胃腸障害を発現した患者では，致死的転帰の割合が高い。Everolimusは，bevacizumabやsorafenibなどとの併用療法を含め，今後多様な臨床現場でますます多く使用されることが予想されることから，everolimusの臨床的有用性を明確化する上で，リスク・プロファイルが非常に重要となる。したがって，まだ報告のない新たな有害反応を特定するために，監視活動が必要である。

文　献（抜粋）

1） US product labelling for everolimus （Zortress®）. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021560s000lbl.pdf Accessed: 23 February 2012.

2） US product labelling for everolimus （Afinitor®）. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022344s9s10lbl.pdf Accessed: 23 February 2012.

薬剤情報

◎Everolimus〔エベロリムス，mTOR（mammalian target of rapamycin）阻害薬，免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済

以上

連絡先
　安全情報部第一室:天沼　喜美子, 青木　良子