



## 医薬品安全性情報 Vol.13 No.19 (2015/09/24)

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> ←過去の情報はこちらへ

#### 各国規制機関情報

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

- Fingolimod[‘Gilenya’]:免疫抑制薬による治療歴のないfingolimod使用患者2例でのPML発症に関しFDAが注意喚起.....2
- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2015年7月FDA承認分).....5

##### 【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update, Volume 6, Number 4;2015
  - Infliximab:乾癬患者での非黒色腫皮膚癌.....8
  - Tramadol内服用滴剤:12歳未満の小児での使用は承認適応外.....10

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における商品名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

各国規制機関情報

Vol.13 (2015) No.19 (09/24) R01

【 米FDA 】

●Fingolimod [ ‘Gilenya’ ] : 免疫抑制薬による治療歴のないfingolimod使用患者2例でのPML発症に関しFDAが注意喚起

**FDA warns about cases of rare brain infection with MS drug Gilenya (fingolimod) in two patients with no prior exposure to immunosuppressant drugs**

**Drug Safety Communication, MedWatch Safety Information**

通知日 : 2015/08/04

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm457183.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM457120.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm456919.htm>

(抜粋)

FDAは、多発性硬化症 (MS)<sup>A</sup>のためfingolimod [ ‘Gilenya’ ]による治療を受けていた患者において、進行性多巣性白質脳症 (PML)<sup>B</sup>の確定診断例 (definite) 1例、およびPMLの可能性が高い (probable) 症例1例の報告があったことについて注意喚起する。MSまたは他の疾患に対して過去に免疫抑制薬<sup>C</sup>による治療歴のないfingolimod使用患者でPMLが報告されたのは、この2例が初めてある。そのため、この最近の症例に関する情報がfingolimod [ ‘Gilenya’ ]の製品表示に追加される。



◇背景

Fingolimod [ ‘Gilenya’ ]は、再発型MS患者でのベネフィットが示されている免疫調節薬<sup>D</sup>である。再発型MSは発作や再発 (急性増悪期)を伴う。免疫調節薬は免疫系に作用して炎症を抑制する。PMLは、JCウイルス<sup>E</sup>によって引き起こされる、まれではあるが重篤な脳の感染症である。JCウイルスは、ほとんどの人にとっては無害なありふれたウイルスであるが、免疫抑制薬使用患者など、免疫能が低下した患者でPMLを引き起こすことがある。

FDAは、2013年8月発行のDrug Safety Communication<sup>F</sup>で、fingolimodの使用後にPMLを発症した患者について報告した。患者はfingolimodの治療の前に、PMLを引き起こす可能性のある免疫抑制薬を使用しており、またfingolimodによる治療中に副腎皮質ステロイド (免疫能を低下させる可能性がある)の静注を複数コース受けていたため、この症例では、PMLとfingolimodとの関連を

<sup>A</sup> multiple sclerosis

<sup>B</sup> progressive multifocal leukoencephalopathy

<sup>C</sup> immunosuppressant drug

<sup>D</sup> immunomodulator

<sup>E</sup> John Cunningham virus

<sup>F</sup> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.20 (2013/09/26) 参照。

確定することができなかった。

#### ◇推 奨

Fingolimodを使用中の患者は、脱力の新たな発現もしくは増悪、四肢のぎこちなさ、思考・視力・筋力・バランスの変化などの症状が発現した場合、直ちに担当の医療従事者に連絡すべきである。患者は自己判断でfingolimodの使用を中止すべきではなく、まず担当医に相談すべきである。PMLが疑われた場合、医療従事者はfingolimodの使用を中止し、診断・評価を行うべきである。

#### ◇Fingolimod[‘Gilenya’]について

- Fingolimod[‘Gilenya’]は再発型MSの治療に用いられている免疫調節薬である。再発型MSは脳および脊髄の疾患で、患者には脱力、しびれ感、神経系のその他の徴候・症状が発現し、それらの徴候・症状が、数週間、あるいは数カ月間かけて、部分寛解または完全寛解する。MS患者によっては、症状が持続性になる場合があり、徐々に障害が進行することもある。
- 米国では、2010年9月の承認以降2015年7月までに、通信販売および院外薬局で、計約54,000人の患者がfingolimod[‘Gilenya’]の処方・調剤を受けたと推定されている<sup>1)</sup>。

#### ◇データの要約

Fingolimod[‘Gilenya’]の製造業者であるNovartis社から、同薬を使用した患者で1人がPMLを発症したこと、および別の1人がPMLを発症した可能性が高いことがFDAに報告された。いずれの患者も、過去にMSまたは他の疾患の治療のため、他の免疫抑制薬を使用または併用したことはなかった。両患者は[‘Gilenya’]の使用を中止した。以下、この2例について症例の概要を説明する。

#### 症例1:

49歳の患者が約4年間[‘Gilenya’]を使用した後、PML発症の可能性が高いと診断された。この患者は5年前からMSに罹患していた。[‘Gilenya’]による治療の前および治療中に、短期の副腎皮質ステロイドに加え、再発治療のためインターフェロンβ-1a[‘Rebif’]を10カ月間使用していた。患者は、natalizumab[‘Tysabri’](PMLの誘因であることが知られている)、および免疫機能に影響することが知られている他の医薬品を使用したことはなかった。患者は、[‘Rebif’]の使用を中止した後、約4年間[‘Gilenya’]を使用し、MRI(磁気共鳴撮影)<sup>G</sup>の定期検査を受けたところ、MSの典型例には適合せず、PMLの診断基準に合致する病変が発見された。[‘Gilenya’]の使用開始前のMRI画像と比較したところ、新規の病変であった。採取されたCSF(脳脊髄液)<sup>H</sup>試料から、JCウイルスのDNAが検出された。[‘Gilenya’]の使用は中止された。PMLに特異的な臨床的徴候・症状はみとめられなかったが、MRIの所見、およびCSF検査でのJCウイルスDNA検出により、PMLの可能性が高いと診断された。PMLの可能性が高いとの診断は、American Academy of Neurology(米

<sup>G</sup> magnetic resonance imaging

<sup>H</sup> cerebrospinal fluid

国神経学会)の合意声明 (consensus statement)<sup>1</sup>で示された診断基準に合致するものであった。

## 症例2:

54歳の患者が, [‘Gilenya’]を約2.5年間使用した後, PMLを発症した。患者は13~14年前からMSに罹患しており, 過去に約11年間のインターフェロンβ-1bによる治療歴があった。また, 最近4年間, 潰瘍性大腸炎のためmesalazineによる治療も受けていた。インターフェロンβ-1bとmesalazineのいずれも, PMLを誘発することは知られていない。PML発症の2年半前に, MSの治療薬がインターフェロンβ-1bから[‘Gilenya’]に切り替えられた。患者は[‘Gilenya’]の使用を中止し, 新たな症状(歩行時のふらつき, 四肢のぎこちなさ, 注意力低下, 傾眠, 思考力減退など)の発現後, PMLの疑いで入院した。その時の脳MRIでPMLが示唆され, CSF検査でJCウイルスDNAが検出された。この患者がPMLと診断された根拠は, 症状, 特徴的なMRI所見, CSF検査でのJCウイルスDNAの検出であった。

## 関連資料

- 1) Symphony Health Solutions’ Integrated Dataverse (IDV). Sep 2010 – July 2015. Extracted July 2015.

## 関連情報

・FDAのfingolimod[‘Gilenya’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm284282.htm>

---

## ◆関連する医薬品安全性情報

FingolimodとPMLリスク:【米FDA】Vol.11 No.20(2013/09/26)

NatalizumabとPMLリスク:【米FDA】Vol.10 No.05(2012/03/01)

## 薬剤情報

◎Fingolimod〔フィンゴリモド塩酸塩, Fingolimod Hydrochloride, 多発性硬化症治療薬〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Interferon beta〔{インターフェロン ベーター1a(遺伝子組換え)}, {Interferon Beta-1a(Genetical Recombination)}, 多発性硬化症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Interferon beta〔{インターフェロン ベーター1b(遺伝子組換え)}, {Interferon Beta-1b(Genetical Recombination)}, 多発性硬化症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※INNでは, interferon beta-1a とinterferon beta-1b はいずれもinterferon betaに含まれる(区別は

---

<sup>1</sup> Berger J, et al. *Neurology* 2013; 80:1430-1438

ない)。

©Mesalazine [メサラジン, 潰瘍性大腸炎治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.13 (2015) No.19 (09/24) R02**

**【 米FDA 】**

**●医薬品の安全性に関する表示改訂の概要 (2015年7月FDA承認分)**

**Drug Safety Labeling Changes – July 2015**

**FDA MedWatch**

通知日: 2015/08/14

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm457920.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を掲載している<sup>A</sup>。

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), PI (Patient Information): 患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information): 患者カウンセリング情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Droxia (hydroxyurea)	○					
Dysport (abobotulinumtoxinA) Injection	○					
Ortho Tri-Cyclen Lo (norgestimate/ethinyl estradiol) Tablets	○					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Lantus (insulin glargine injection)		○	○	○	○	
Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate) Tablets		○				PCI

<sup>A</sup> FDAの本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目や、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。表中の\*は、複数の製品で同じ表示改訂があったことを示す。(訳注)

Viekira Pak (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets), Copackaged for Oral Use		○		○		
	<b>BW</b>	<b>C</b>	<b>W</b>	<b>P</b>	<b>AR</b>	<b>PPI/MG</b>
Aczone (dapsone topical gel) 5 %			○	○		PI
Aranesp (darbepoetin alfa)			○	○		
Cellcept (Mycophenolate Mofetil) Capsules Cellcept (Mycophenolate Mofetil) Tablets Cellcept (Mycophenolate Mofetil) HCL Injection Cellcept (Mycophenolate Mofetil) Oral Suspension			○	○	○	
Ceftriaxone for Injection and Dextrose Injection, for Intravenous Use			○	○	○	
Etopophos (etoposide phosphate) for Injection			○	○		
Evotaz (atazanavir/cobicistat) Tablets			○	○		
Exjade (deferasirox) Tablets			○	○	○	
Gelnique (oxybutynin chloride), 3 percent gel			○		○	
Gelnique (oxybutynin chloride), 10 percent gel			○		○	
Gilenya (fingolimod) Capsules			○	○		
Lotensin (benazepril) Tablets			○	○	○	
Neupogen (filgrastim)			○	○	○	PCI
Oxytrol (oxybutynin transdermal system)			○		○	
Prinivil (lisinopril) Tablets			○	○	○	PI
Zykadia (ceritinib) Capsules			○	○	○	PCI
Zyprexa (olanzapine) Tablets Zyprexa Zydis (olanzapine) Orally Disintegrating Tablets Zyprex Intramuscular (olanzapine) Zyprexa Relprevv (olanzapine) For Extended Release Injectable Suspension			○	○		
	<b>BW</b>	<b>C</b>	<b>W</b>	<b>P</b>	<b>AR</b>	<b>PPI/MG</b>
Aricept (donepezil HCl) Tablet Aricept ODT (donepezil HCl) Tablet Aricept (donepezil HCl) Film Coated Tablet				○		
Auryxia (ferric citrate) Tablets				○		
Digoxin 0.05 mg/mL Oral Solution USP				○		

Diovan (valsartan) Capsules Diovan (valsartan) Tablets Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets				○		PCI
Eylea (aflibercept) Injection				○		
Exforge (amlodipine/valsartan) Tablets				○		PCI
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets				○		PCI
Lanoxin (digoxin) Tablets Lanoxin (digoxin) Injection Lanoxin (digoxin) Injection Pediatric				○		
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets and Oral Solution				○		
Vitekta (elvitegravir) Tablet				○		PI
Zmax (azithromycin extended release) for Oral Suspension				○	○	
	<b>BW</b>	<b>C</b>	<b>W</b>	<b>P</b>	<b>AR</b>	<b>PPI/MG</b>
Agrylin (anagrelide hydrochloride) Capsules					○	
Cholografin Meglumine (iodipamide meglumine) Injection <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Cleocin Vaginal Cream Cleocin Vaginal Ovules					○	
Conray (Iothalamate Meglumine) Injection Conray 43 (Iothalamate Meglumine) Injection Conray 30 (Iothalamate Meglumine) Injection <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Cystografin (diatrizoate meglumine) Injection Cystografin Dilute (diatrizoate meglumine) Injection <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Hexabrix (ioxaglate meglumine 39.3%; ioxaglate sodium 19.6%) Injection <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Isovue (iopamidol) Injection Isovue-M (iopamidol) Injection Isovue (iopamidol) Injection Pharmacy Bulk Pack and Imaging Bulk Pack <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Jentaducto (linagliptin and metformin hydrochloride) Tablets					○	

MD-76R (Diatrizoate Meglumine; Diatrizoate Sodium) Injection <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Mycobutin (rifabutin) Capsules					○	
Omnipaque (iohexol) Injection Omnipaque (iohexol) Injection Pharmacy Bulk Pack <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Optiray (ioversol) Injection Optiray (ioversol) Injection Pharmacy Bulk Package <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Plavix (clopidogrel bisulfate) Tablets					○	
Tradjenta (linagliptin) Tablets					○	
Ultravist (iopromide) Injection Ultravist (iopromide) Injection Pharmacy Bulk Pack <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	
Visipaque (iodixanol) Injection Visipaque (iodixanol) Injection Pharmacy Bulk Pack <i>*Iodinated contrast media (ICM) products</i>					○	

**Vol.13 (2015) No.19 (09/24) R03**

**【 豪TGA 】**

**•Infliximab: 乾癬患者での非黒色腫皮膚癌**

**Infliximab and non-melanoma skin cancers, particularly in psoriasis patients**

**Medicines Safety Update Vol. 6 No.4; 2015**

通知日: 2015/08/03

<http://www.tga.gov.au/file/8027/download>

[http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-6-number-4-august-2015#  
infliximab](http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-6-number-4-august-2015#infliximab)

Infliximabの製品情報は、皮膚癌のリスク、特に光線療法を受けた乾癬患者での皮膚癌のリスクに関する詳細情報を記載するため、改訂された。



Infliximabはヒト腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>A</sup>に結合するヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体である。

オーストラリアでは[‘Remicade’]の商品名で販売されており、関節リウマチ(成人)、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、乾癬、クローン病、治療抵抗性瘻孔形成クローン病、および潰瘍性大腸炎の治療を適応とする。

成人の関節リウマチの治療では、infliximabはmethotrexateと併用して用いられる。

#### ◇製品情報の改訂

TGAは、infliximabを処方された患者での非黒色腫皮膚癌 (NMSC)<sup>B</sup>に関するオーストラリア国内外での有害事象データをレビューした後、2014年9月にinfliximabの製品情報 (PI)<sup>C,D</sup>を改訂した。

改訂内容としては、「使用上の注意」の項を改訂し、「乾癬患者、特に長期の光線療法を受けたことのある乾癬患者では、NMSCが発現していないかモニターすべきである」という文言を追加した。また、「有害事象」の項に基底細胞癌および扁平上皮癌を頻度不明として追加した。

改訂前のPIには、黒色腫のリスク(発生頻度は「まれ」とメルケル細胞癌のリスク(発生頻度は「きわめてまれ」)について記載されていたが、NMSCについては言及されていなかった。

TNF- $\alpha$ 阻害薬は、光線療法を受けたことのある患者で乾癬の治療に用いた場合、黒色腫およびNMSCのリスクのあることが知られている。

#### ◇医療従事者向け情報

皮膚癌は罹病率と死亡率の双方に関連する可能性がある。

オーストラリアは、世界で皮膚癌の発生率が最も高い国の1つである。

Infliximabによる治療患者の多くは、他の免疫抑制薬の使用歴もある。

免疫抑制薬による治療は免疫能を低下させる可能性があるため、皮膚癌のリスクが上昇する<sup>1)</sup>。

処方者は、infliximabを処方された患者で皮膚病変が新たに発生したり皮膚病変に変化が起っていないかモニターし、疑わしい病変のある患者には必ず精密検査を受けさせること。

#### 文献

- 1) Khan I, Rahman L, McKenna DB (2009). Primary cutaneous melanoma: a complication of infliximab treatment? *Clinical and Experimental Dermatology* 34: 524-526.

<sup>A</sup> tumour necrosis factor alpha

<sup>B</sup> non-melanoma skin cancer

<sup>C</sup> Product Information

<sup>D</sup> Infliximab の PI の参照サイト:

<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=pi&q=infliximab>

---

◆関連する医薬品安全性情報

TNF阻害薬と悪性腫瘍リスク:【米FDA】Vol.11 No.26 (2013/12/22)

薬剤情報

◎Infliximab [{インフリキシマブ(遺伝子組換え), Infliximab (Genetical Recombination)}, 抗ヒト 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] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

Vol.13 (2015) No.19 (09/24) R04

【 豪TGA 】

●Tramadol内服用滴剤: 12歳未満の小児での使用は承認適応外

**Tramadol oral drops - not for children under the age of 12 years**

**Medicines Safety Update Vol. 6 No.4; 2015**

通知日: 2015/08/03

<http://www.tga.gov.au/file/8027/download>

<http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-6-number-4-august-2015#tramadol>

Tramadol内服用滴剤(oral drops)の12歳未満の小児での使用は承認されていないこと、製品情報にはこの年齢層に対する用法・用量は記載されていないことに、医療従事者は留意すべきである。



Tramadol内服用滴剤の小児での安全性および有効性は、確立されていない。

TGAは、オーストラリアの2歳の小児が、tramadol内服用滴剤による治療後にtramadol毒性のため死亡した症例を受け、この問題についてレビューした。

Tramadolはアミノクロヘキサノール類に属し、オピオイド様作用を示す中枢作用性の合成鎮痛薬である。

オーストラリア医療製品登録<sup>A</sup>には82品目のtramadol製品が登録されているが、そのうち内服用滴剤の剤型があるのは[‘Tramal’]の1品目のみである。

---

<sup>A</sup> Australian Register of Therapeutic Goods (登録医薬品の検索サイト)

<http://www.tga.gov.au/australian-register-therapeutic-goods>

◇医療従事者向け情報

Tramadol内服用滴剤は、承認されている成人および青年での使用は安全で適正であるが、滴剤の濃度(100 mg/mL)を考慮すると、小児での使用は過量投与の潜在的リスクがある。

Tramadol内服用滴剤の製品情報に記載された用法・用量に関する推奨は、成人および12歳以上の青少年についてのみ適用される。

12歳未満の小児でのtramadol内服用滴剤の使用は適応外である。

Tramadolは、承認された年齢層の患者にのみ処方すべきである<sup>B</sup>。

---

薬剤情報

◎Tramadol〔トラマドール, (トラマドール塩酸塩, Tramadol Hydrochloride), オピオイド系鎮痛薬, がん疼痛・慢性疼痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内ではトラマドールの内服用滴剤の剤型での承認はない。

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子

---

<sup>B</sup> オーストラリアの内服用滴剤以外の剤型の tramadol も、徐放錠の製品情報に「12歳未満の小児に与えないこと」とあり、カプセル剤、注射液の製品情報に「小児に与えないこと」と記載されている。(訳注)