



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.10(2023/05/11)

目 次

各国規制機関情報

【カナダHealth Canada】

- Rocuronium: 散瞳の潜在的リスクに関する安全性評価の概要2

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

- Prescriber Update Vol.44 No.1
 - フッ化ピリミジン系薬(全身投与)に伴う有害事象発現でのジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)欠損の役割5

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの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○○○は当該国における販売名を示し、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<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.21(2023) No.10(05/11) R01

【カナダHealth Canada】

●Rocuronium: 散瞳の潜在的リスクに関する安全性評価の概要

Summary Safety Review – Rocuronium – Assessing the Potential Risk of Mydriasis

Safety Reviews

通知日:2023/02/09

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00292>

◇重要なメッセージ

- Rocuroniumは、全身麻酔の補助として手術中の筋弛緩のため、また集中治療を要する患者で人工呼吸器の挿管を容易にするための使用を適応として、カナダで販売承認を受けている。
- Health Canadaは、rocuroniumの使用に伴う散瞳の潜在的リスクについてレビューした。このリスクに関し、科学文献に発表された国外での症例報告が契機となり、本安全性レビューが行われた。
- Health Canadaは、入手可能な情報をレビューした結果、人工呼吸を受けていた全身性感染症の成人患者、および手術を受けていた新生児において、rocuroniumの使用と散瞳のリスクとの関連を見出した。散瞳は、rocuroniumの使用中止後に回復すると考えられる。
- Health Canadaは、散瞳のリスクを記載するため、製造業者と共同で、rocuronium含有医薬品のカナダ製品モノグラフ(CPM)^Aの製品安全性情報を改訂する予定である。またHealth Canadaは、この最新情報をHealth Product InfoWatchのウェブサイト^Bを介して医療従事者に知らせる予定である。

◇概要

Health Canadaは、rocuroniumの使用に伴う散瞳の潜在的リスクについてレビューした。このリスクに関し、科学文献に発表された国外での症例報告^{1,2}が契機となり、本安全性レビューが行われた。

散瞳とは、外部からの光刺激に対して瞳孔に反応が起こらず、瞳孔が長時間開いたままになること(瞳孔散大)である。散瞳は、緊急の診療を要する重大な医学的状态に患者が陥っていることを示す徴候の可能性がある。特定の医薬品の使用に反応して散瞳が起こることもある。

◇カナダでの使用状況

- Rocuroniumは、筋弛緩薬と呼ばれる医薬品クラスに属する処方箋薬である。Rocuroniumは、全身麻酔の補助として手術中の筋弛緩のため、また集中治療を要する患者で人工呼吸器の

^A Canadian product monograph

^B Health Product InfoWatch 2023年3月号

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/march-2023.html> (訳注)

挿管を容易にするための使用を適応として、カナダで販売承認を受けている。

- Rocuroniumはカナダで1995年から販売されており、現在、10 mg/mL注射液として入手可能である。カナダではrocuroniumのさまざまなジェネリック医薬品が販売されている。
- Rocuroniumは医療従事者が投与し、通常は病院内で使用される。

◇安全性レビュー^Cの結果

- Health Canadaは、製造企業およびカナダ国外の規制機関からの情報、ならびにCanada Vigilanceデータベース^Dおよび公表文献の検索から得られた情報を検討した。
- レビュー時点で、rocuroniumの使用に関連した散瞳のカナダ国内での症例はHealth Canadaに報告されていなかった。
- Health Canadaは、rocuroniumの投与を受けた患者での散瞳の国外症例9例についてレビューした。評価対象の9例のうち、3例はrocuroniumの使用に関連した可能性が高く (probable)、2例は関連した可能性があり (possible)、1例は関連した可能性は低く (unlikely)、3例は評価することができなかった。
- 3例(2例はprobable、1例はpossible)は、人工呼吸を要する重篤な感染症の成人患者での症例であった。3例はすべて、rocuroniumの使用中止後に回復した。
- 2例(1例はprobable、1例はpossible)は、手術を受けていた新生児での症例であった。全身性の筋弛緩作用遷延が生じた1人の新生児は、散大した瞳孔を元に戻す薬剤の投与を受けた。もう1人はrocuroniumの使用中止後に回復した。
- Health Canadaは、rocuroniumが散瞳を引き起こし得る機序に関する科学論文もレビューした。

◇結論および措置

- Health Canadaは、入手可能な情報をレビューした結果、人工呼吸を受けていた全身性感染症の成人患者、および手術を受けていた新生児において、rocuroniumの使用と散瞳のリスクとの関連を見出した。散瞳は、rocuroniumの使用中止後に回復すると考えられる。
- Health Canadaは、散瞳のリスクを記載するために、製造業者と共同でrocuronium含有製品のカナダ製品モノグラフを改訂する予定である。
- またHealth Canadaは、この最新情報をHealth Product InfoWatchのウェブサイト^Bを介して医療従事者に知らせる予定である。
- Health Canadaは、消費者および医療従事者に対し、rocuroniumおよびその他の健康関連製品^Eの使用に関連した副作用をCanada Vigilance Programに報告するよう奨励する。
- Health Canadaは、潜在的な有害反応を特定・評価するため、カナダで販売されているすべての健康関連製品と同様、rocuroniumに関連する安全性情報を引き続きモニターし、新た

^C 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の情報、rocuroniumの使用実態に関するカナダ国内外での知見などが解析・検討された。

^D カナダ国内の報告は[Canada Vigilance Online Database](#)でアクセスできる。

^E health products

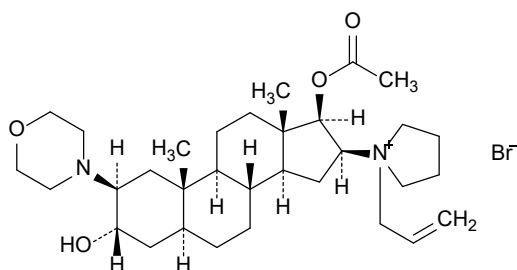
な健康リスクが特定された場合は、適正かつ時宜を得た措置を講じる予定である。

文 献

- 1) Rodrigues, E., da Costa G., Braga D., Pinto J., Lessa M. (2021). [Rocuronium-Induced Dilated Nonreactive Pupils in a Patient With Coronavirus Disease 2019: A Case Report](#). *A&A Practice* 15(7):p e01491.
- 2) Zakynthinos G., Tsolaki V., Bardaka F., Makris D. (2021). [Fixed dilated pupils in Covid-19 ARDS patients under rocuronium, reversed after discontinuation](#). *Journal of Critical Care*, Volume 65, 259-260.

薬剤情報

©Rocuronium Bromide [臭化ロクロニウム, 非脱分極性神経筋遮断薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



Vol.21 (2023) No.10 (05/11) R02

【NZ MEDSAFE】

●フッ化ピリミジン系薬(全身投与)に伴う有害事象発現でのジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)欠損の役割

Role of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in systemic fluoropyrimidine-related toxicity

Prescriber Update Vol.44 No.1

通知日:2023/03/02

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2023/Role-of-DPD-deficiency-in-systemic-fluoropyrimidine-related-toxicity.html>

<https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-Vol-44-No.1-March-2023.pdf>

◇重要なメッセージ

- ジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)^Aは、フッ化ピリミジン系薬(fluorouracil, capecitabineなど)の生体内分解経路における律速酵素である。
- DPDの活性は個人差が大きい、これはDPYD^B遺伝子の多型によることが多い。
- DPD欠損(部分欠損または完全欠損)を有する患者がフッ化ピリミジン系薬による治療を受けた場合、重度または致死性の有害事象を発現するリスクが高い。有害事象は通常、初回の治療サイクル中または用量増量後に発現する。
- 一部の国では、遺伝子型および/または表現型を用いてDPDステータスの調査を行うことが可能となっているが、最適なスクリーニング方法は確立されていない。ニュージーランドでは、DPDステータスのスクリーニングは日常的には行われていない。

◇ ◇ ◇

◇背景

有害反応モニタリングセンター(CARM)^Cは最近、フッ化ピリミジン系薬の全身投与が関与する致死例^Dの報告を2件受けた。いずれの症例でもDPD欠損が疑われ、それがフッ化ピリミジン系薬の重度の有害事象の発現に関与していると考えられた。

本稿では、フッ化ピリミジン系薬の代謝においてDPDが担っている役割、DPD欠損の遺伝的基盤、DPD欠損を有する患者がフッ化ピリミジン系薬による治療を受ける際の留意点を解説する。

◇フッ化ピリミジン系薬について

Fluorouracilおよびcapecitabineは、幅広い種類のがんの治療に使用されているフッ化ピリミジン

^A dihydropyrimidine dehydrogenase

^B dihydropyrimidine dehydrogenaseの遺伝子

^C Centre for Adverse Reactions Monitoring

^D fluorouracil (CARM ID: 140395) およびcapecitabine (CARM ID: 143421)

系薬である。Fluorouracilは、DNAおよびRNAの合成を阻害するピリミジン系代謝拮抗薬であり、capecitabineはfluorouracilのプロドラッグである²⁾。

◇DPDをコードするDPYD遺伝子は高度の多型性を示す

DPDは、fluorouracilの生体内分解経路における律速酵素である。この酵素の活性は、DPD欠損保有者の間で部分欠損から完全欠損までさまざまに異なる³⁾。

DPD欠損は、DPDをコードするDPYD遺伝子の多型によることが最も多い。DPYDは高度な多型性を有し、現在までに160種類以上の遺伝子多型が特定されており、酵素活性が変化するか、ほぼ完全に欠損している場合もある⁴⁾。DPYD*2Aは、DPD欠損と関連するDPYD遺伝子多型のうち最もよく知られているものである⁵⁾。DPYD*13、c.2846A>TおよびHapB3の遺伝子多型についても、DPD活性の変化と関連することが知られている⁵⁾。

ヨーロッパ人集団におけるDPD欠損の保有率は、部分欠損が約3～9%、完全欠損が約0.01～0.5%である⁴⁾。他の民族集団におけるDPD欠損者の割合に関するデータは限られている。しかしながら、アジア人集団およびアフリカ人集団では、DPD欠損がみられる頻度がより高いことが示唆されている⁴⁾。

◇DPD欠損のある患者における治療上の留意点

DPDが一部または完全に欠損している患者が標準用量のフッ化ピリミジン系薬を投与された場合、活性代謝物の血中レベルの上昇がみられる。これらの患者では、下痢、粘膜炎、骨髄抑制、神経毒性など、フッ化ピリミジン系薬の使用に伴う重度の、さらには致死性の有害事象の発現リスクが上昇する⁵⁾。

DPD欠損を有する患者における有害事象は通常、初回の治療サイクル中または用量増量後に発現する^{2,6)}。これらの反応は、一般にみられるフッ化ピリミジン系薬の有害事象と比較して発現が早く、より重度で持続する傾向がある⁵⁾。

患者のDPDステータスが判明している場合は、以下について留意すること。

- DPD活性の**完全な消失**が確認されている患者：Fluorouracilおよびcapecitabineの安全な用量は存在しない。これらの患者での使用は禁忌である^{2,6)}。
- DPDの**部分欠損**が確認されている患者：フッ化ピリミジン系薬による治療を開始する際は細心の注意を払うこと。開始用量の減量、頻回のモニタリング、およびその後の用量調節が必要となる場合がある。各地域のガイドラインを参照すること。フッ化ピリミジン系薬を減量した場合の臨床的有効性は、まだ確立されていない^{2,6)}。

◇フッ化ピリミジン系薬の有害事象発現に関わる他のリスク因子

以下の因子は、フッ化ピリミジン系薬使用に伴う有害事象発現リスクを高める可能性がある：

- 腎機能障害 — 腎機能障害のある患者では、重度～生命を脅かす有害事象の発現率が

高くなる⁷⁾

- 薬物間相互作用 — 薬物動態学的相互作用または他の骨髄抑制作用のある薬剤との相加作用によるもの⁶⁾
- 女性⁶⁾
- 70歳以上の患者⁶⁾

◇DPDステータスの調査

一部の国では、*DPYD*遺伝子型の判定およびDPD表現型(ウラシル値)の測定により、DPDステータスを判定することが可能となっている^{4,7)}。現在、フッ化ピリミジン系薬に伴う有害事象について個々の患者のリスクを決定する最適な方法に関しては不確実な点がある⁴⁾。

Fluorouracilおよびcapecitabineのデータシートでは、可能な場合には、臨床検査でDPD完全欠損または部分欠損を調べることにより患者のDPDステータスを治療前に判定することが推奨されている^{2,6)}。DPDステータスの決定は、フッ化ピリミジン系薬に伴う有害事象が発現した患者を評価する際にも有用であると考えられる^{2,6)}。

現時点で、ニュージーランドでは、DPD検査(遺伝子型または表現型検査のいずれも)は日常的には行われていない。しかしながら、どのような検査がニュージーランド人集団にとって臨床的に重要かを含め、この分野で臨床研究やトランスレーショナル・リサーチ^Eが進行中である。

文 献

- 1) Access Lexicomp Online. 2022. Fluorouracil (systemic): Drug information. In: *UpToDate* v349.0. URL: [uptodate.com/contents/fluorouracil-systemic-drug-information](https://www.uptodate.com/contents/fluorouracil-systemic-drug-information) (accessed 19 September 2022).
- 2) Rex Medical Ltd. 2022. *Brinov New Zealand Data Sheet*. 27 July 2022. URL: medsafe.govt.nz/profs/datasheet/b/brinovtab.pdf (accessed 17 January 2023).
- 3) Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, et al. 2017. *DPYD* genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Annals of Oncology* 28(12): 2915-22.
DOI: doi.org/10.1093/annonc/mdx411 (accessed 13 October 2022).
- 4) European Medicines Agency. 2020. *Fluorouracil and fluorouracil related substances (capecitabine, tegafur and flucytosine) containing medicinal products Article 31 referral - Assessment report* 27 March 2020.
URL: [ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-assessment-report_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-article-31-referral-assessment-report_en.pdf) (accessed 13 June 2022).
- 5) Cancer Institute NSW eviQ. 2020. *Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) enzyme deficiency* 28 September 2020.

^E translational research

URL:eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/prophylaxis-and-treatment/1744-dihydropyrimidine-dehydrogenase-dpd-enzyme (accessed 14 October 2020).

- 6) Pharmacy Retailing (NZ) Limited t/a Healthcare Logistics. 2022. *Fluorouracil Accord Injection New Zealand Data Sheet*. 21 July 2022.

URL: medsafe.govt.nz/profs/datasheet/f/fluorouracilAccordinj.pdf (accessed 14 October 2022).

- 7) Helsby N, Burns K, Findlay M, et al. 2021. Testing for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in New Zealand to improve the safe use of 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients. *New Zealand Medical Journal* 134(1545): 120-8.

URL:journal.nzma.org.nz/journal-articles/testing-for-dihydropyrimidine-dehydrogenase-deficiency-in-new-zealand-to-improve-the-safe-use-of-5-fluorouracil-and-capecitabine-in-cancer-patients (accessed 14 October 2022).

参考情報

※オーストラリアTGAは、2022年9月14日付で下記の医薬品安全性情報を通知している。

Fluorouracil and capecitabine - DPD deficiency

<https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/fluorouracil-and-capecitabine-dpd-deficiency>

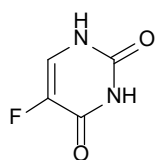
オーストラリアのfluorouracilおよびcapecitabineの製品情報(PI)^Fでは、治療前またはfluorouracil関連の有害事象が発現した患者を評価する際に、患者のDPDステータスに特に注意を払うよう推奨している。DPD完全欠損のある患者ではfluorouracil注射液による治療は禁忌としている。DPD部分欠損のある患者においても、重度および生命を脅かす恐れのある有害事象の発現リスクが上昇するため、開始用量の減量を推奨している。

^F product information

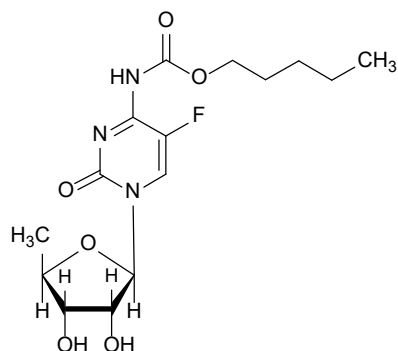
薬剤情報

◎Fluorouracil〔フルオロウラシル (JP), ピリミジン代謝拮抗薬, 抗癌性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Capecitabine〔カペシタビン, ピリミジン代謝拮抗薬, 抗癌性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
※フルオロウラシル (5-FU) のプロドラッグ



Fluorouracil



Capecitabine

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子