

医薬品安全性情報 Vol.4 No.03 (2006/02/09)

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/jindex.html>

各国規制機関情報

- [‘Elidel’] (pimecrolimus) および [‘Protopic’] (tacrolimus) : 発癌のリスク [米 FDA]2
- [‘Ketek’] (telithromycin) 錠 : 重篤な肝毒性 [米 FDA]3
- [‘Hydrea’] (hydroxyurea) : 血管炎性の皮膚障害 [米 FDA]4
- [‘Macugen’] (pegaptanib sodium 注射) : アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応等過敏症反応 [カナダ Health Canada]6
- [‘WinRho SDF’] (静注用抗 D ヒト免疫グロブリン) : 血管内容血 [カナダ Health Canada] ..7

注:[‘○○○’]○○○は当該国における商品名

I. 各国規制機関情報 (2006/02/01 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.4 (2006) No.03 (02/09) R01

【 米 FDA 】

- [‘Elidel’] (pimecrolimus) および [‘Protopic’] (tacrolimus) : 発癌のリスク

FDA Approves Updated Labeling with Boxed Warning and Medication Guide for Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic

FDA News

通知日 : 2006/1/19

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01299.html>

FDA は 2005 年 2 月 15 日の小児諮問委員会の勧告に従って、局所用湿疹薬 [‘Elidel Cream’] (pimecrolimus) および [‘Protopic Ointment’] (tacrolimus) のラベリング改訂を発表した。ラベリングには発癌リスクの可能性について枠組み警告が加えられ、これらの処方薬を用いる患者がこの懸念について確実に認識するよう Medication Guide (FDA が承認する患者向けラベリング) が配布される。新しいラベリングでは、これらの薬剤は第二選択薬としての使用が推奨され、他の局所用処方薬を第一選択とすべきであることも明記されている。これらの薬剤の 2 歳未満の幼児への使用は、推奨されない。因果関係は確定できないが、これらの製品を用いた患者において、まれに発癌 (例えば、皮膚およびリンパ腫) が報告されている。

湿疹あるいはアトピー性皮膚炎は、乳幼児および小児で最もよく見られる皮膚障害の一つで、子供の 10～15% が罹患する。アトピー性皮膚炎の原因は解明されていないが、アレルギーまたは免疫を介した要素があると考えられている。患者には慢性のそう痒と皮膚乾燥があり、こすったり搔くことにより、赤くなったり皮膚が損傷する。両製品は、湿疹をコントロールする目的で皮膚に塗布する。作用機序は明確ではないが、生体の免疫系に多様な作用をする。

枠組み警告は、これらの薬剤の長期安全性が確立されていないことを医療従事者に伝えている。発癌のリスクに関する疑問に答えるために両剤の製造業者が臨床試験を実施しているが、その試験が完了するのは何年も先になるかもしれない。その一方、適切に用いればこれらの薬剤によるベネフィットはある。例えば、他の局所用処方薬の効果がなかったり、患者に望ましくない時には有効である。これらの薬剤は短期間使用することを目的としているが、もし患者が長期の治療を求めるのであれば、休薬期間を取って治療を繰り返すことは可能である。症状が悪化したり、感染を発症したり、治療開始後 6 週間以内に症状が改善しない場合は、患者は医師に連絡した方がよい。

薬剤師は調剤時に患者に Medication Guide を渡すことが求められる。患者には、Medication Guide を隅々まで読み、質問がある場合は医療提供者に聞くことを勧める。

◎ピメクロリムス(pimecrolimus, カルシニューリン阻害剤, アトピー性皮膚炎治療剤)

国内:PhaseIII(2005/12/28 現在) 海外:発売済

◎タクロリムス(tacrolimus, カルシニューリン阻害剤, 免疫抑制剤, アトピー性皮膚炎治療剤)

国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.03(02/09) R02

【 米 FDA 】

● [‘Ketek’](telithromycin)錠:重篤な肝毒性

[‘Ketek’](telithromycin) Tablets

FDA Public Health Advisory

通知日:2006/01/20

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/telithromycin.htm>

2006年1月20日, *Annals of Internal Medicine* 誌で, [‘Ketek’](telithromycin)の投与後に重篤な肝毒性を経験した3人の患者の報告記事が発表された。これらの症例はFDA MedWatchにも報告されている。Telithromycin は, 欧州諸国や日本を含めて数多くの国で広く販売され使用されている。MedWatch のような自発報告システムにより有害事象の実際の頻度を判断することは困難であるが, FDA はラベリングの改訂やその他の措置が必要となるかを決定するため, telithromycin の使用に関連する肝障害の問題の評価を継続する。このような過程の一環として, FDA は telithromycin を含む承認済みの抗生物質に対して, 肝関連の有害事象報告の頻度をより正確に把握するための作業を継続する。

FDA が本件の調査を継続している間, 医療従事者や患者には以下の事柄を推奨する。

- ・医療従事者は, telithromycin を服用している患者の肝障害の徴候や症状をモニターすべきである。肝障害の徴候や症状のある患者は telithromycin の投与を中止すべきである。
- ・現在, telithromycin を処方されており黄疸のような副作用を経験していない患者は, 医療従事者の指示がない限り処方どおり服用を続けるべきである。
- ・目や皮膚の黄変や霧視のような症状に気づいた患者は, 速やかに医療従事者に連絡すべきである。
- ・すべての抗生物質と同様に, telithromycin も本剤に感受性のある細菌による感染症に対してのみ使用すべきである。Telithromycin はウイルスによる感染症の治療には無効である。したがってウイルスによる感染症の患者では, ベネフィットはなく副作用のリスクのみに曝されるため, telithromycin を投与すべきではない。

本日オンラインで発行される *Annals of Internal Medicine* 誌の症例検討で, telithromycin 投与後の重篤な有害事象が3件報告されている。3人の患者全員が黄疸と肝機能異常を発症した。1人は回復し, 1人は移植が必要となり, 1人は死亡した。後者の2人の患者の肝臓を検査した際, 広

範囲の組織死が見られた。これらの 2 人の患者は多少の飲酒が報告されていた。3 人の患者はすべてそれまで健康であり、他の処方薬の併用はなかった。FDA はまた、3 人の患者がすべて同じ地域の医師により治療を受けていることを把握している。この共通性の意味は現在のところ不明である。

大規模安全性試験や他国のデータを含めた市販前の臨床試験では、肝障害の発生頻度は低く、通常は回復可能であった。市販前の臨床データによれば、telithromycin の肝障害のリスクは他の市販の抗生剤と同等であると考えられた。それでもなお製品ラベルでは医師に対し、telithromycin の使用に伴う肝関連有害事象の可能性について警告している。

Telithromycin はケトライド系の抗生物質である。Telithromycin は、肺炎球菌やインフルエンザ菌を含む本剤に感受性のある数種の細菌による成人の呼吸器感染症の治療に対して、2004 年 4 月に FDA により初めてのケトライド系抗生剤として承認されている。

◎テリスロマイシン (telithromycin, ケトライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.03 (02/09) R03

【 米 FDA 】

• [‘Hydrea’] (hydroxyurea) : 血管炎性の皮膚障害

[‘Hydrea’] (hydroxyurea capsules)

FDA MedWatch

通知日: 2006/01/20

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/HydreaDearDrLtr.pdf>

(Web 掲載日: 2006/01/26) Bristol-Myers Squibb 社より、[‘Hydrea’] [hydroxyurea (USAN) カプセル (USP), hydroxycarbamide (INN)] の処方情報の警告、使用上の注意、副作用および用法・用量の項目の変更についての通知があった。

[‘Hydrea’] の米国の添付文書を以下のように変更、追加した。

※Bristol-Myers Squibb 社からは低含有量の hydroxyurea カプセル剤 [‘Droxia’] が販売されており、その処方情報にもほぼ同様の改訂が行われた。[‘Droxia’] は日本国内では販売されていない。

(<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/DroxiaDearDrLtr.pdf>)

1) 警告欄に以下の情報を追加

Hydroxyurea を投与中の骨髄増殖性疾患の患者で、血管炎性の潰瘍や壊疽を含む皮膚毒性が発生している。このような血管炎性毒性は、インターフェロンの治療歴がある、または現在治療中の患者で最も多く報告された。骨髄増殖性疾患の患者で報告された血管炎性の皮膚潰瘍は重篤な臨床的転帰をとる危険性があるため、血管炎性の皮膚潰瘍が生じた場合は hydroxyurea の投与を中止し、適応にしたがって代替となる抗腫瘍薬を開始すべきである。

2) 使用上の注意欄の患者用情報の項目で高齢者の使用の項目を追加し、以下のように情報を改訂する

◇ 高齢者の使用

高齢の患者では **hydroxyurea** の作用が比較的強く出る可能性があるため、低用量での投与計画が必要となる場合がある。

本剤は腎排泄であることがわかっており、腎機能不全の患者では毒性反応のリスクが増加する可能性がある。高齢患者は腎機能が低下する傾向があるため、用量設定には注意が必要であり、また腎機能のモニターが有用であろう(用量・用法:腎機能不全の項参照)。

◇ 患者用情報

['Hydrea']は取り扱いに注意を要する医薬品である。['Hydrea']を服用していない人に曝露すべきではない。曝露のリスクを減少するため、['Hydrea']やその容器を扱う際は使い捨て手袋を着用すること。容器やカプセルに触れる前後は手洗いをすべきである。カプセルから粉末がこぼれた場合は、速やかに使い捨ての濡れタオルでふき取り、ポリ袋等で密封して捨てるべきである。本剤は子供やペットが近づかないようにすべきである。期限切れのカプセルの廃棄法については医師の指示に従うこと。

3) 副作用の項目に以下の文章を追加

Hydroxyurea を投与中の骨髄増殖性疾患の患者で、血管炎性の潰瘍や壊疽を含む皮膚毒性が発生している。このような血管炎性毒性は、インターフェロンの治療歴がある患者や現在治療中の患者で最も多く報告されている(警告欄参照)。

4) 用法・用量の項目に以下の文章を追加

皮膚への曝露のリスクを最小限にするため、['Hydrea']カプセルの容器を取り扱う際は常に防水手袋を着用すること。これは開封検査、施設内での運搬、調剤や投与を含めて、臨床現場、薬局、倉庫や自宅での治療の際のすべての取り扱い作業を含む。

◎ヒドロキシカルバミド (**hydroxycarbamide**, 代謝拮抗薬) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.03 (02/09) R04

【 カナダ Health Canada 】

- [‘Macugen’] (pegaptanib sodium 注射): アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応等過敏症反応

Association of [‘Macugen’] (pegaptanib sodium injection) with reports of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis/anaphylactoid reactions

通知日: 2006/01/23

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/macugen_hpc-cps_e.html

Pfizer Canada 社は Health Canada との協議を受けて、アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応を含む過敏症反応の市販後報告に関する[‘Macugen’] (pegaptanib sodium 注射)の重要な安全性情報を通知する。

- [‘Macugen’]を使用する眼科医は、アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応を含む過敏症反応の可能性に注意し、適宜患者をモニターすべきである。
- 必要があれば、アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の治療のため適切な手段をとるべきである。
- [‘Macugen’]の成分のいずれかに対し過敏症のあることがわかっている患者において、現在本剤は禁忌である。

[‘Macugen’]は加齢黄斑変性による中心窩脈絡膜血管新生(CNV)の治療に適応があり、6週間毎に1回硝子体内に注射する。2005年1月の米国での販売開始以来、[‘Macugen’]の硝子体内投与処置後数時間以内に観察されるアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応や血管浮腫等過敏症反応の市販後自発報告がまれにあった。臨床試験では[‘Macugen’]の使用によるアナフィラキシーの報告はなかった。無菌注射製剤投与処置にはさまざまな要因(適切な麻酔剤、広域の殺菌剤やラテックス手袋)が含まれるため、これらの症例においてアナフィラキシーと[‘Macugen’]あるいは他の要因との直接的な関係は確立されていない。硝子体内注射処置を行う前に、患者の過敏症反応の既往を注意深く評価すべきである。

Pfizer Canada 社は、[‘Macugen’]の製品モノグラフを改訂し、これらの最近の市販後事例を反映するために Health Canada と現在作業中である。最終的な製品モノグラフが公表され次第、Pfizer Canada 社のウェブサイト(www.pfizer.ca)を更新する。

◎ペガブタニブ [pegaptanib, (PEG化)抗 VEGF (vascular endothelial growth factor, 血管内皮増殖因子) アプタマー, 加齢黄斑変性症治療薬]

国内: Phase II/III (2005/12/28 現在) 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.03(02/09) R05

【 カナダ Health Canada 】

- [‘WinRho SDF’] (静注用抗 D ヒト免疫グロブリン): 血管内溶血
**Association of [‘WinRhoR’] [SDF Rho (D) Immune Globulin (Human)] with
Intravascular Hemolysis in the treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP).**

Notice to hospitals

通知日: 2006/01/26

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/winrho_nth-aah_e.html

Cangene 社と Health Canada から、医療従事者に対してヒト免疫グロブリン投与を受けた ITP (免疫性血小板減少性紫斑病) 患者における血管内溶血の市販後報告に関して通知があった。

通知内容は 2005 年 12 月 5 日に FDA から出されたものと同様であるが (医薬品安全性情報 Vol.4 No.2), マルトースを含む [‘WinRho SDF’] 注射用製剤はカナダでは発売されていないので、血糖の測定値に与える影響に関する警告は省かれている。

◎抗 D ヒト免疫グロブリン [Rho(D) Immune Globulin Intravenous (Human), 血漿分画製剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

[‘WinRho SDF’] は国内で販売されていない。

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室

竹村 玲子, 天野 博夫, 山本 美智子