

## 医薬品安全性情報 Vol.4 No.06 (2006/03/23)

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

- MHRA は第 1 相臨床試験を中止 [英 MHRA] .....2
- Bosentan[‘Tracleer’]:肝毒性に関連 [米 FDA] .....2
- FDA 患者向け安全性ニュース [米 FDA] .....4
- 小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を発表(2006 年 3 月 2 日) [米 FDA] .....5
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2005 年 12 月) [米 FDA] .....6
- Hydroxyurea カプセル[‘Hydrea’]:皮膚血管炎のリスク [カナダ Health Canada] .....7
- SSRI: 新生児の重篤な肺障害に関連 [カナダ Health Canada] .....8

注:[‘○○○’]○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報(2006/03/15 現在)

Vol.4(2006) No.06(03/23) R08

【 英 MHRA 】

- MHRA は第 1 相臨床試験を中止

**Subject: Suspension of Clinical Trial Authorisation**

**Press release**

通知日:2006/3/14

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023396&ssTargetNodeId=389](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023396&ssTargetNodeId=389)

MHRA は、3 月 14 日、慢性炎症疾患および白血病の治療に開発された治験薬\*の臨床試験を中止した。この臨床試験の第 1 相試験に参加していた 6 人の男性が現在集中治療を受けている。8 人の男性が第 1 相試験に参加していたが、6 人にその製品が投与され、2 人にはプラセボが投与された。MHRA は、欧州の他の規制機関に通知した。

MHRA は今回の臨床試験が行われた Northwick Park 病院構内にある臨床試験施設に調査のため査察官を派遣した。MHRA は保健省の North West London Strategic Health Authority および警視庁と共に調査を行っている。

MHRA の Chief Executive Officer である Kent Woods 教授は、これ以上犠牲者を出さないよう努め、徹底的な原因究明を行い、適切な措置を取ると言明した。

\*TGN1412 モノクローナル抗体

Vol.4(2006) No.06(03/23) R01

【 米 FDA 】

- Bosentan[‘Tracleer’]:肝毒性に関連

**2006 Safety Alerts: [‘Tracleer’] (bosentan) : Important Prescribing Information**

FDA MedWatch / ドクターレター

通知日:2006/03/01

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/tracleer\\_dhcp\\_final.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/tracleer_dhcp_final.pdf)

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Tracleer>

Actelion 社と FDA は、肝毒性の症例報告に基づいた bosentan[‘Tracleer’]の処方情報の改訂を医療従事者に通知した。[‘Tracleer’]による治療期間中は毎月肝機能のモニタリングを続ける必要性、および製品のラベリングに記載されている推奨されている投与量の調節とモニタリング・ガイドラインを遵守する必要性を強調した。

[‘Tracleer’]は、Tracleer Access Program(T.A.P)を通して患者に提供されている。T.A.P では、販売業者が患者に毎月電話を掛け、月毎の肝機能検査の必要性和催奇形性のリスクがあるため

妊娠可能な女性の場合は妊娠検査の実施について毎月の[‘Tracleer’]の発送前に注意喚起できるということである。患者が月毎の肝機能検査や妊娠検査を前月に実施していない場合は、[‘Tracleer’]の販売業者は処方医に連絡する。

ラベリングの改訂は、肝毒性のまれな症例報告に基づいている。この症例は、幼少時より肺動脈高血圧症のため多剤併用治療を受け、複数の合併症を持つ女性患者である。同患者は21ヶ月間推奨投与量で[‘Tracleer’]の投与を受けた。[‘Tracleer’]の投与開始約1年後に、ALTがベースラインより徐々に高くなった(ベースラインの2~4倍)が、これは正常値の範囲内であった。さらに9ヵ月後には、アミノトランスフェラーゼとビリルビン値の顕著な上昇が見られ、[‘Tracleer’]を中止した。その後も、ASTおよびALTは高い値を保ち、ビリルビンは上昇を続けた。この間、患者は静脈カテーテル感染のため入院した。患者は肝不全を起こし、生検で肝硬変が認められた。肝不全への[‘Tracleer’]の関与は否定できなかった。次第に肝不全は改善し、[‘Tracleer’]中止後約7ヶ月で肝機能は回復した。

#### アミノトランスフェラーゼ異常を起こした患者における投与量調節とモニタリング

| ALT/AST 値 | 推奨される治療とモニタリング                                                                                                              |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3~5×ULN*  | 他のアミノトランスフェラーゼ検査で確認。確認された場合は、1日投与量を減量または治療を中止し、少なくとも2週間毎にアミノトランスフェラーゼ値をモニターする。アミノトランスフェラーゼ値が治療開始前の値に回復した場合は、適宜治療を続行または再開する。 |
| 5~8×ULN*  | 他のアミノトランスフェラーゼ検査で確認。確認された場合は、治療を中止し、少なくとも2週間毎にアミノトランスフェラーゼ値をモニターする。アミノトランスフェラーゼ値が治療開始前の値に回復した場合は、治療開始を考慮する。                 |
| >8×ULN*   | 治療を中止し、[‘Tracleer’]の再投与を考慮すべきではない。このような状況での[‘Tracleer’]再投与の経験はない。                                                           |

\*ULN: 基準値上限

◎ボセンタン(Bosentan, エンドセリン受容体拮抗薬, 肺動脈高血圧症治療薬)

国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.4(2006) No.06(03/23) R02**

**【 米 FDA 】**

**● FDA 患者向け安全性ニュース**

**FDA Patient Safety News**

通知日:2006/03

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=49#1>

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/index.cfm>

(Web 掲載日:2006/03/04)

**◆新しい医薬品**

◇12 歳未満の小児のインフルエンザ予防に oseltamivir[‘Tamiflu’]を承認

すでに承認されている 13 歳以上の小児での予防投与に加えて、1～12 歳までの小児に対しても予防投与を承認した。

1～12 歳までの小児に[‘Tamiflu’]を予防的に用いた場合の副作用は、同薬を治療に用いた場合に発生する副作用と同様であった。まれに、アナフィラキシーおよび重篤な皮膚反応が発生することがあるので、アレルギー反応または重篤な皮疹が進行した場合は、同薬を中止すべきである。

患者はまた、[‘Tamiflu’]はインフルエンザワクチンの代わりになるものではないことを理解し、ガイドラインに沿って毎年ワクチン接種を受けるべきである。

◇FDA は皮下投与の免疫グロブリン製剤を初承認

FDA は原発性免疫不全障害に対し、免疫グロブリン皮下投与剤(ヒト)[‘Vivaglobin’]を承認した(2006 年 1 月 9 日)。これまでは、免疫グロブリン製剤は静注もしくは筋注のみであった。

静脈投与で血管確保が難しい場合や重篤な副作用のため、静脈投与に忍容性がなかった人にとって特に有用である。[‘Vivaglobin’]は週単位の投与で、患者は自宅で自己投与が可能である。臨床試験において、[‘Vivaglobin’]は忍容性が高く、最も一般的な副作用は腫脹、発赤、かゆみといった注射部位の反応で、軽度から中程度であった。[‘Vivaglobin’]に対する禁忌は他の免疫グロブリン製剤と同様である。

**◆安全性警告**

下記の医薬品について副作用情報が出されているが、すでに医薬品安全性情報で紹介しているのでそちらを参照されたい。

◇Paroxetine[‘Paxil’]と先天奇形に関する新規の情報

[医薬品安全性情報 Vol.3 No.25](#) (2005/12/28) 参照

◇Technetium (99m Tc) fanolesomab[‘NeutroSpec’]の販売停止

[医薬品安全性情報 Vol.3 No.25](#) (2005/12/28) 参照

◇Rosiglitazone[‘Avandia’]と糖尿病性黄斑浮腫

[医薬品安全性情報 Vol.4 No.2](#) (2006/01/26) 参照

◇Morphine[‘Avinza’]とアルコールで有害な相互作用の危険性

[医薬品安全性情報 Vol.3 No.22](#) (2005/11/17) 参照

◎オセルタミビル[Oseltamivir, 抗インフルエンザウイルス剤(ノイラミニダーゼ阻害剤)]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎[‘Vivaglobin’] (免疫グロブリン皮下投与剤) 海外: 発売済

◎パロキセチン(paroxetine, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Technetium (99m Tc) fanolesomab (放射性画像診断薬)

海外: 販売停止 (米国, 2005/12/19 現在)

◎ロシグリタゾン(Rosiglitazone, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤, 2 型糖尿病治療剤)

国内: PhaseIII (2006/03/22 現在) 海外: 発売済

◎モルヒネ(Morphine, 麻薬性鎮痛剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

#### **Vol.4(2006) No.06(0323) R04**

##### **【 米 FDA 】**

- 小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を発表(2006 年 3 月 2 日)

**Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of March 2, 2006**

**FDA CDER**

通知日: 2006/03/02

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>

臨床薬理学的評価が追加された医薬品は[‘Norvir’] (ritonavir)。

◎リトナビル(Ritonavir, プロテアーゼ阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.4(2006) No.06(03/23) R05**

**【 米 FDA 】**

• **FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2005 年 12 月)**

**Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) — December 2005**

**FDA MedWatch**

通知日:2006/03/03

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/dec05\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/dec05_quickview.htm)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の各項目の表示の改訂を含む。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号:C(contraindications)=禁忌, BW(boxed warning)=枠組み警告, W(warnings)=警告,

P(precautions)=使用上の注意, AR(adverse reactions)=副作用

| 米国商品名(一般名)                                                                                   | 改訂された項目 |    |   |   |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|---|---|----|
|                                                                                              | C       | BW | W | P | AR |
| Climara Pro (estradiol/levonorgestrel) Transdermal System)                                   | ○       | ○  | ○ | ○ | ○  |
| Advil Cold & Sinus Liquigels (200 mg ibuprofen/ 30 mg pseudoephedrine HCl capsules)          |         |    | ○ |   |    |
| Children's Advil (100 mg/5 mL ibuprofen) Suspension                                          |         |    | ○ |   |    |
| Children's Motrin (100 mg/5 mL ibuprofen) Suspension                                         |         |    | ○ |   |    |
| Children's Motrin Cold (100 mg/5 mL ibuprofen and 15 mg/5 mL pseudoephedrine HCl) Suspension |         |    | ○ |   |    |
| Emla (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) Cream                                              |         |    | ○ | ○ |    |
| Ibuprofen Capsules 200 mg                                                                    |         |    | ○ |   |    |
| Avodart (dutasteride) Soft Gelatin Capsules                                                  |         |    |   | ○ |    |
| Clozaril (clozapine) Tablets                                                                 |         |    |   | ○ |    |
| Emtriva (emtricitabine) Capsules and Oral Solution                                           |         |    |   | ○ |    |
| Enlon-Plus (edrophonium chloride, USP and atropine sulfate, USP) Injection                   |         |    |   | ○ |    |
| Femara (letrozole tablets)                                                                   |         |    |   | ○ | ○  |
| Fosamax (alendronate sodium) Tablets and Oral Solution                                       |         |    |   | ○ | ○  |
| Meridia (sibutramine hydrochloride monohydrate) Capsules                                     |         |    |   | ○ |    |
| Prozac (fluoxetine hydrochloride)                                                            |         |    |   | ○ |    |
| Rowasa (mesalamine) Rectal Suspension Enema                                                  |         |    |   | ○ | ○  |

| 米国商品名(一般名)                                                                                                                                               | 改訂された項目 |    |   |   |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|---|---|----|
|                                                                                                                                                          | C       | BW | W | P | AR |
| Sarafem (fluoxetine hydrochloride)                                                                                                                       |         |    |   | ○ |    |
| Tamiflu (oseltamivir phosphate) Capsules and Oral Suspension                                                                                             |         |    |   | ○ | ○  |
| Velcade (bortezomib) for Injection                                                                                                                       |         |    |   | ○ | ○  |
| Zovirax (acyclovir) Capsules, Tablets and Suspension                                                                                                     |         |    |   | ○ |    |
| Evoxac (cevimeline hydrochloride) Capsules                                                                                                               |         |    |   |   | ○  |
| Flovent HFA (fluticasone propionate) Inhalation Aerosol                                                                                                  |         |    |   |   | ○  |
| Prograf (tacrolimus capsules)<br>Prograf (tacrolimus injection) [for intravenous infusion only]                                                          |         |    |   |   | ○  |
| Spectracef (cefditoren pivoxil) Tablets                                                                                                                  |         |    |   |   | ○  |
| Zofran (ondansetron hydrochloride) Injection<br>Zofran (ondansetron hydrochloride) Injection Premixed                                                    |         |    |   |   | ○  |
| Zofran (ondansetron hydrochloride) Tablets<br>Zofran ODT (ondansetron) Orally Disintegrating Tablets<br>Zofran (ondansetron hydrochloride) Oral Solution |         |    |   |   | ○  |

**Vol.4(2006) No.06 (03/23) R06**

**【カナダ Health Canada】**

**• Hydroxyurea カプセル[‘Hydrea’]:皮膚血管炎のリスク**

**Potential Risk of Cutaneous Vasculitic Toxicities associated with the use of [‘Hydrea’]  
(hydroxyurea capsules)**

ドクターレター

通知日:2006/03/07

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/hydrea\\_2\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/hydrea_2_hpc-cps_e.html)

Bristol-Myers Squibb Canada 社は Health Canada との協議を受けて、hydroxyurea を投与中の骨髄増殖性疾患の患者で、血管炎による潰瘍や壊疽等の皮膚血管炎の毒性について市販後の症例報告のあったことを通知する。報告された症例のほとんどは、インターフェロンとの併用例あるいはインターフェロンの投与歴のある患者であった。

Hydroxyurea[‘Hydrea’]の製品モノグラフの警告、副作用、使用法:取り扱いおよび処分の項目の改訂は以下の通りである。

**◆警 告**

その他:Hydroxyurea を投与中の骨髄増殖性疾患の患者で、血管炎による潰瘍や壊疽等の皮膚血管炎の毒性が見られた。このような血管炎は、現在インターフェロンを投与中の患者や投

与歴のある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による皮膚潰瘍は臨床的に重篤となる危険性があるため、潰瘍を生じた場合は hydroxyurea の投与を中止し、適応によって代替となる抗腫瘍剤を開始すべきである。

◆副作用

皮膚: Hydroxyurea を投与中の骨髄増殖性疾患の患者で、血管炎による潰瘍や壊疽等の皮膚血管炎の毒性が見られた。このような血管炎は現在インターフェロンを投与中の患者や投与歴のある患者で最も多く報告された(警告欄参照)。

◆使用法: 取り扱いおよび処分

曝露のリスクを最小限にするため、[‘Hydrea’] カプセルの瓶を取り扱う際は常に防水手袋を着用のこと。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取り扱い作業を含む。

◇関連情報

[‘Hydrea’] (hydroxyurea) : 血管炎性の皮膚障害 [米 FDA] (通知日: 2006/01/20)

[医薬品安全性情報 Vol.4 No.03](#)

◎ヒドロキシカルバミド [Hydroxycarbamide (INN), hydroxyurea (USAN), 代謝拮抗薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.4 (2006) No.06 (03/23) R07**

**【カナダ Health Canada】**

**• SSRI: 新生児の重篤な肺障害に関連**

**Newer antidepressants linked to serious lung disorder in newborns**

**Advisory for the public**

通知日: 2006/03/10

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006\\_11\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_11_e.html)

Health Canada が、SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) は胎児へのリスクがあるため、同剤を服用中の妊娠女性や妊娠を予定している女性に対し、医師に相談するよう勧告している。

一方、Health Canada は同時に、医師に相談せずに SSRI の服用を中止することは、重篤な副作用を生じる危険性があるため避けるよう強調している。

一般的に個々の患者へのベネフィットが胎児へのリスクを上回ると判断された場合にのみ、SSRI の治療を継続すべきであるが、その一方で他の治療法の選択や治療を中止することのベネフィットとリスクも検討すべきである。上記のような使用上の注意および新生児への悪影響の可能性については、カナダ国内の現行の SSRI の処方情報や患者用情報に記載されている。

うつ病の治療に処方される SSRI やその他の新しいタイプの抗うつ剤とは以下を含む: bupropion

[ ‘Wellbutrin’ ], citalopram [ ‘Celexa’ ], escitalopram [ ‘Cipralex’ ], fluoxetine [ ‘Prozac’ ], fluvoxamine [ ‘Luvox’ ], mirtazapine [ ‘Remeron’ ], paroxetine [ ‘Paxil’ ], sertraline [ ‘Zoloft’ ] や venlafaxine [ ‘Effexor’ ] および禁煙用薬の bupropion [ ‘Zyban’ ]。

New England Journal of Medicine 誌に最近発表された研究で、妊娠後半の SSRI の服用は新生児遷延性肺高血圧症に関連する危険性があることが示された。このようなまれであるが生命を脅かす症状の新生児は、十分な血中酸素が得られないため、生存には集中治療を必要とする。新生児遷延性肺高血圧症を発症した新生児は、健康な新生児に比べ、SSRI に曝露された確率が 6 倍高かった。この情報は現時点では仮説的であるとみなされている。

妊娠中に SSRI や他の新しいタイプの抗うつ剤に曝露された胎児が、出生時に重篤な合併症を発症するリスクを示す報告が、カナダ国内や諸外国ですでに多数ある。重大な先天異常のリスクの上昇もまた、SSRI 使用に関連している。

なお、新生児における SSRI 関連の Health Canada による過去の勧告は以下を参照。

- SSRI または他の抗うつ剤による新生児での有害事象の可能性に関する勧告 (2004 年 8 月)

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004\\_44\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2004/2004_44_e.html)

- Paroxetine の第 1 三半期での使用による催奇形性に関する安全性勧告 (2005 年 10 月)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2005/paxil\\_3\\_pa-ap\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2005/paxil_3_pa-ap_e.html)

(医薬品安全性情報 Vol.3 No.20)

- Paroxetine の第 1 三半期での使用による心奇形リスクに関する安全性勧告 (2005 年 12 月)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2005/paxil\\_4\\_pc-cp\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2005/paxil_4_pc-cp_e.html)

(医薬品安全性情報 Vol.4 No.01)

## 【 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