

医薬品安全性情報 Vol.4 No.07 (2006/04/07)

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

- Denileukin diftitox[‘Ontak’]:視力障害[米 FDA]2
- FDA と C-Path による安全性予測試験コンソーシアム設立[米 FDA]3
- Mifepristone[‘Mifeprex’]:人工中絶で新たに2件の死亡[米 FDA]4
- 小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要:gemcitabine の医学的評価の要約
[米 FDA]6
- Tacrolimus[‘Protopic’]/[‘Protopy’] および pimecrolimus[‘Elidel’]:安全性の検討継続
および使用上の注意喚起[EU EMEA]8

注:[‘○○○’]○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報 (2006/03/29 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.4 (2006) No.07 (04/07) R01

【 米 FDA 】

● Denileukin diftitox [‘Ontak’]: 視力障害

Important Drug Warning : denileukin diftitox [‘Ontak’]

FDA MedWatch

通知日: 2006/03/15

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/ONTAK_DHCP.pdf

Ligand Pharmaceuticals 社および FDA は市販後報告に基づき、denileukin diftitox [‘Ontak’] の使用に伴う新たな有害事象に関するラベリングの警告箇所の改訂を行い、医療従事者に通知した。[‘Ontak’] は持続または再発性皮膚 T 細胞リンパ腫の治療に適応を持つ。[‘Ontak’] 投与後、多くは色覚の喪失を伴う視力低下が報告された。数例は回復したが、多くの患者では視力障害が残った。以下の新しい情報が、[‘Ontak’] の添付文書に追加された。

◇警告

視力低下: [‘Ontak’] 投与後に視力低下が報告されている。多くは色覚喪失を伴うが、網膜色素斑 (retinal pigment mottling) を伴う場合と伴わない場合がある。回復例の報告もあるが、大多数の患者で視力障害は持続性である。

◇副作用: 市販後

承認後の [‘Ontak’] の使用で以下の副作用が確認されている。規模が不明な母集団から自発報告されているので、頻度の正確な推定や薬剤投与との因果関係の確定は、常に可能ではない。感覚器: 「警告: 視力低下」参照のこと。

◎Denileukin diftitox [IL-2 (interleukin-2) アゴニスト, IL-2 およびジフテリア毒素の融合蛋白製剤, 持続または再発性皮膚 T 細胞リンパ腫治療薬] 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.07(04/07) R02

• FDA と C-Path による安全性予測試験コンソーシアム設立

FDA and the Critical Path Institute Announce Predictive Safety Testing Consortium

FDA News

通知日:2006/03/16

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01337.html>

コンソーシアムは新薬候補の安全性試験を共有する

米国保健省(HHS)による Critical Path Initiative では、安全性予測のバイオマーカーの開発と臨床試験の効率化を最重要課題としている。

FDA および Critical Path Institute (C-Path) は、C-Path と米国の大手製薬会社 5 社による Predictive Safety Testing Consortium (安全性予測試験コンソーシアム) の設立を発表した。コンソーシアムでは、ヒトで試験される前に新薬の安全性を予測するため各社で開発した試験方法(バイオマーカー)を共有するとしている。FDA はこのコンソーシアムの協力メンバーではないが、アドバイザーの資格で補佐することになる。臨床の安全性の早期指標の共有化により、前臨床での医薬品安全性評価のコストと時間を削減し、個別化医療を推進すると思われる。

コンソーシアムは、Critical Path Opportunities List の内容の詳細を発表した。それには、76 の最優先研究課題が含まれているが、もし達成されれば、2010 年までに医薬品開発プロセスが改善され、米国では迅速にかつ低コストで新薬開発を支援できるとしている。

Predictive Safety Testing Consortium のゴールは、製薬会社間の知識とリソースの共有化である。C-Path は各社の試験方法の比較結果を集約し、FDA に提出する。FDA が信頼性および再現性ありと認めた方法が基本となり、医薬品開発プロセスに用いるべき安全性試験に関するガイドラインが作成されることになる。コンソーシアムのメンバー8社—Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, Merck, Novartis Pharmaceutical, Pfizer, Roche Palo Alto, Schering の一部門 Schering Plough Research Institute, および SRI International (コンソーシアムには C-Path の設立パートナーとして参加) —から提供される情報は、予測性および効率性を高め、医薬品開発の活性化に寄与すると期待される。

FDA 副局長 (Deputy Commissioner for Operations) の Dr. Janet Woodcock は、「初期の動物試験や非臨床試験における安全性予測バイオマーカーの使用により、ヒトへの導入前の製品の安全性スクリーニングが強化され、これにより、ヒトにおける初回投与量の適切な選択、ならびに初期の臨床試験における副作用モニタリングが可能となる。結果的には、製薬会社は、より小規模な臨床試験からより多くの知見を得られるようになると共に、より安全で新しい治療法をより早く、より低コストで患者に提供できるようになる」と述べている。

現在、個々の製薬会社内部で開発・使用されている安全性予測試験は、中立機関によって評価されていないため、これらの試験方法に対する FDA の評価は低い。コンソーシアム下では、メンバーである製薬会社は情報を共有化し、C-Path の外部専門家およびコンソーシアムの他のメンバ

一により試験方法を評価してもらうことになる。

C-Path は、FDA および産学の科学者が共同作業をより潤滑に行えるようにし、医薬品開発プロセスを安全に促進する中立的立場にある。

◇Critical Path Initiative について

Critical Path Initiative では、FDA の重要なイニシアチブである、優先すべき医薬品開発、ならびに公衆衛生に関するベネフィット改善のための機会を検討し、優先順位付けを行う。同 Initiative は、安全で有効な新規の医薬品を提供するために、産・官・学の協力の下、従来の医薬品開発プロセスの見直しを図り、開発をより早期に、確実に、低コストで行えるツールや方法の確立を目的としている。

- Critical Path Initiative に関する詳細情報

<http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/>

◇Critical Path Institute (C-Path) について

アリゾナ州ツーソン市に拠点を置く C-Path は、その設立パートナー (FDA, アリゾナ大学, および SRI International) 間の共同作業の促進を目指し、2005 年に独立した非営利の研究教育機関として設立された。

- Critical Path Institute に関する詳細情報

<http://www.c-path.org>.

Vol.4 (2006) No.07 (04/07) R03

【 米 FDA 】

- Mifepristone [‘Mifeprex’]: 人工中絶で新たに 2 件の死亡

Sepsis and Medical Abortion Update

FDA Public Health Advisory

通知日: 2006/03/17

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/mifeprex200603.htm>

FDA は mifepristone [‘Mifeprex’] による人工中絶後に、新たに 2 件の死亡があった旨を通知した。これらの症例に関して詳細な状況は現在調査中であり、死亡の原因は確認できていない。しかし医療従事者や患者は、治療法の選択にあたって本剤の使用に関する特有の状況や用法および敗血症を含むすべてのリスクを承知しておく必要がある。特に医師は、速やかに診察を受けるべき危険性のある早期の徴候や症状について、患者と十分に話し合うべきである。

妊娠 49 日以下の人工中絶に対して FDA で承認された [‘Mifeprex’] のレジメンは以下の通りである。

- 1 日目: [‘Mifeprex’] 200mg 3 錠を経口で 1 回投与
- 3 日目: Misoprostol 200 μ g 2 錠を経口で 1 回投与
- 14 日目: 完全に妊娠が終了していることを確認。失敗した場合は外科手術の推奨。
- この他の [‘Mifeprex’] 投与レジメンについては、経口用 misoprostol 錠を膈内に投与することを含め、FDA はその安全性や有効性を確認していない。

上記の推奨は、処方情報の警告や Medication Guide の患者用情報の内容に一致する。FDA はまた、医療従事者や患者に以下について注意するよう強調している。

- Mifepristone による中絶を受け、misoprostol 投与 24 時間以降も、腹痛を伴う場合と伴わない場合があるが嘔気、嘔吐または下痢および脱力感等の諸症状があり、かつ発熱または他の感染症の徴候がない患者に対し、人工中絶の担当者と救急治療室の担当者は、敗血症の可能性を疑い検証すること。感染患者を発見するため、全血球計算 (CBC) の検査を強く勧める。
- 上記のような症状の患者で感染症が疑われる場合は、*Clostridium*^{*1} *sordellii* 等の嫌気性菌に対して有効な抗生物質の速やかな投与の検討を勧める。
- FDA は予防的な抗生物質の使用を勧めるには十分な情報を得ていない。人工中絶を受けた女性の敗血症による死亡報告は、非常にまれである (約 100,000 分の 1 の確率)。予防的な抗生物質の投与はかえって、重度のまたは致死的なアレルギー反応等の重篤な副作用の生じるリスクがある。また予防的な抗生物質の投与によって、抗生物質に耐性のある細菌の増殖を促すリスクもある。また過去に起こった症例に対し、どの抗生物質のどのようなレジメン (投与量や投与期間) が有効であるかはわかっていない。

2005 年 7 月 19 日に出された Public Health Advisory は同年 11 月 4 日に更新されたが、その報告によると、当局は 2003 年 9 月～2005 年 6 月までに米国では、[‘Mifeprex’] および misoprostol での人工中絶後の女性で、敗血症による死亡を過去に 4 件確認している。この 4 件すべてに *C. sordellii* 陽性の検査結果が出ていた。また、4 件のすべてが適応外使用であり、[‘Mifeprex’] 200mg を経口投与後に misoprostol 800 μ g を膈内投与していた。また FDA は mifepristone および misoprostol の複数の生産ロットを検査したが、*C. sordellii* による汚染はなかった。

今回の新たな 2 件の死亡が敗血症によるものかは明らかでなく、また仮にそうであったとしても、*C. sordellii* の感染によるものかは不明である。しかし FDA は、CDC (Centers for Disease Control and Prevention) および NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) と共同で、2006 年 5 月 11 日に "台頭するクロストリジウム感染症" というタイトルの公開ワークショップを開く。

- [‘Mifeprex’] 関連情報

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/mifepristone/default.htm>

- "台頭するクロストリジウム感染症" ワークショップの関連情報

http://www.fda.gov/cder/meeting/clostridia_disease.htm

注 1) FDA は [‘Mifeprex’] をインターネットで決して購入しないよう警告している。

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/mifepristone/default.htm>

注 2) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課による注意喚起

「個人輸入される経口妊娠中絶薬(いわゆる経口中絶薬)について」

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/10/h1025-5.html>

文 献

1) Fischer M, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med.* 2005 Dec 1; 353 (22):2352-60.

2) Greene MF. Fatal infections associated with mifepristone-induced abortion. *N Engl J Med.* 2005 Dec 1; 353 (22):2317-8.

* 1: *Clostridium* (クロストリジウム)

クロストリジウム属 *Genus Clostridium* は、大型で芽胞を形成する嫌気性のグラム陽性桿菌で、ほとんどが土壌細菌として自然界に広く分布し、菌種は 150 を超える。また、ヒトや動物の腸管内に常在している菌もあるが、このうちヒトに病原性を持つものは少数の菌種に限られている。クロストリジウム属による感染症は、いずれも強力な外毒素と各種の菌体外毒素が発症の本態をなしている。ヒト感染症に関与するこの属の主な菌種には、*C.botulinum* (ボツリヌス菌) ように向神経性の毒素を産生するもの、*C.sordelli* 等のように組織損傷性の毒素を産生するもの、*C.perfringens* の一部の株や *C.difficile* のように腸管毒、細胞毒を産生するものがある。

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.3 No.24 の文献情報を参照。

◎ミフェプリストン (Mifepristone, 経口妊娠中絶剤, 抗プロゲステロン剤)

国内: Phase II 中止 (1990/06, 2004/11/25 確認) 海外: 発売済

◎ミノプロストール [Misoprostol, 抗 NSAID 潰瘍剤 (胃酸分泌抑制作用), 経口妊娠中絶補助剤 (子宮収縮作用) (米国), PGE₁ 誘導體] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.07 (04/07) 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: gemcitabine の医学的評価の要約
Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of March 23, 2006

FDA CDER

通知日: 2006/03/23

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

今回, gemcitabine の小児臨床試験での医学的評価 (Executive Summary) が追加されたが, 小

児患者での gemcitabine の有効性は示されなかったとしている。

1～20 歳を対象とした用量設定の第 1 相試験では最大耐用量を決定した。10 mg/m²/分で 360 分間、週に 1 回投与では 6 人中 1 人に血液毒性が見られ、10 mg/m²/分で 480 分間、週に 1 回投与では 3 人中 8 人に用量制限となる毒性が見られたため、最大耐用量は 10 mg/m²/分で 360 分間週に 1 回投与し、これを 3 週連続し、4 週目は休薬しこれを 1 コースとした。

第 2 相試験においては、1～16 歳の再発性急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄性白血病患者での有効性は認められなかったと結論づけている。詳細は下記参照。

◇Gemcitabine 医学的評価の要約

http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2006/020509s033_Gemcitabine_Medical_BPCA.pdf

なお、Gemcitabine ラベリング情報は、2005 年 4 月 26 日に改訂版が出されて、以下が小児への使用についての抜粋部分である。

◆Gemcitabine[‘Gemzar’]ラベリング情報

◇注意:小児への使用

[‘Gemzar’]の小児患者での有効性は示されていない。第 1 相試験は治療抵抗性白血病の小児患者で評価され、その結果、最大耐用量は 10 mg/m²/分で 360 分間、週 1 回投与し、これを 3 週連続し、4 週目は休薬しこれを 1 コースとした。[‘Gemzar’]は、第 2 相試験において、上記の用法・用量を用いて再発性急性リンパ芽球性白血病の患者 22 人および急性骨髄性白血病患者 10 人で評価された。骨髄抑制、熱性好中球減少症、血清トランスアミナーゼの上昇、悪心または発疹・落屑などの毒性が観察されたが、これらは成人でも報告されている。第 2 相試験において、臨床上的の有効性は見られなかった。

◇ラベリング情報(2005/04/26)

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/020509s033lbl.pdf>

◎ゲムシタビン(Gemcitabine, 代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤, ピリミジン拮抗剤)

国内:発売済 海外:発売済

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

【豪 TGA】

該当情報なし

Vol.4 (2006) No.07 (04/07) R05

【 EU EMEA 】

- Tacrolimus[‘Protopic’]/[‘Protopy’] および pimecrolimus[‘Elidel’]:安全性の検討継続
および使用上の注意喚起

European Medicines Agency recommends cautious use of [‘Protopic’]/[‘Protopy’] and [‘Elidel’]

Press Release

通知日:2006/03/27

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/9888206en.pdf>

EMEA の CHMP は tacrolimus[‘Protopic’]/[‘Protopy’]および pimecrolimus[‘Elidel’]の安全性検討を終了し、これらの皮膚科用剤の使用に関するベネフィットはリスクを上回るが、皮膚癌やリンパ腫のリスクをできる限り減少するため、より一層注意深く使用すべきであると結論した。

[‘Protopic’]/[‘Protopy’] および[‘Elidel’]は、アトピー性皮膚炎(湿疹)の治療に使用される局所用剤である。これらの製剤を使用した患者で皮膚癌やリンパ腫の報告があったため、委員会は 2005 年 4 月に製剤の安全性の検討を開始した。

委員会は、前臨床試験、臨床試験、副作用報告、疫学的研究および文献情報等の現時点で入手可能なデータでは、[‘Protopic’]/[‘Protopy’]や[‘Elidel’]が報告された症例の皮膚癌やリンパ腫の原因となったかを判断することはできないとし、長期の安全性が忍容可能であることを確認するため、さらに多くのデータを集めるよう業者に要請した。

委員会は現行の製品情報の変更を勧告した。変更は患者や処方医に、これらの製剤の使用に関連する長期使用のリスクの危険性について、注意喚起を目的としている。

◇患者向け勧告

[‘Protopic’]/[‘Protopy’]や[‘Elidel’]を使用している患者は、処方医の指示なしに使用を中止または変更すべきではない。

◇医療従事者向け勧告

- 局所用ステロイド外用薬が治療に使用できない場合、[‘Elidel’]は軽度～中程度の疾患を持つ2歳以上の患者に限って使用すること、[‘Protopic’]/[‘Protopy’]は中程度～重度の疾患を持つ2歳以上の患者に限って使用すること。
- アトピー性皮膚炎の診断と治療に経験を積んだ医師に限って治療を開始すること。
- 継続的な長期使用は避けること。治療は湿疹が消えるまで続け、その後中止すること。
- これらの薬剤は免疫力が低下した成人および子供に使用しないこと。
- これらの薬剤は癌性または前癌性の損傷には用いないこと等。

◎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(2006/04/03 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

以上

連絡先

安全情報部第一室:竹村 玲子, 山本 美智子