

医薬品安全性情報 Vol.5 No.15 (2007/07/26)

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>

各国規制機関情報

- Lenalidomide[‘Revlimid’]:妊娠回避プログラム[英 MHRA]2
- Colistimethate:ネブライザー吸入使用での肺毒性による死亡例[米 FDA].....5
- Omalizumab:アナフィラキシーに関する新規枠組み警告[米 FDA].....7
- Ceftriaxone sodium[‘Rocephin’]:カルシウム含有製品との併用時における潜在的リスクについて処方情報の改訂[米 FDA]9
- Cinacalcet:血清カルシウム低下の臨床試験結果のため透析を受けていない慢性腎疾患患者を適応から除外[カナダ Health Canada]11
- Nelfinavir[‘Viracept’]:製造過程における ethyl mesilate 混入のため欧州で回収と一時販売停止 [EU EMEA]13
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007 [WHO]
 - Quetiapine:脱毛症の副作用報告 (NZ)14
 - SSRI および venlafaxine:歯ぎしりの副作用報告 (オランダ)16
 - Tacrolimus:悪性腫瘍の副作用報告 (オランダ)17

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

各国規制機関情報(2007/07/18 現在)

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R01

【 英 MHRA 】

● Lenalidomide[‘Revlimid’]:妊娠回避プログラム

Lenalidomide is teratogenic and therefore contraindicated in pregnancy; it is also contraindicated in women of childbearing potential unless all conditions of the Pregnancy Prevention Program are met

Safety Information on medicines for healthcare professionals sent in June 2007

通知日:2007/06/19

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO N2031602&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日:2007/07/02)

医療従事者向け情報

Celgene 社は、lenalidomide[‘Revlimid’]の臨床使用について重要な見解を通知する。同薬は、これまでに多発性骨髄腫の治療を 1 回以上受けたことがある患者に対する治療薬(抗炎症薬 dexamethasone との併用)として販売承認を受けている。

◆妊娠回避プログラム

Lenalidomide は、ヒトに催奇形性がある物質として有名な thalidomide と構造的に関連がある。Lenalidomide を妊娠中の患者に投与する場合、現在のところ奇形を起こす可能性を否定できない。したがって、lenalidomide の妊娠中の投与を禁忌とする。また、lenalidomide の妊娠回避プログラム(Pregnancy Prevention Programme)のすべての条件に適合しない限り、出産の可能性のある女性に対して lenalidomide を投与禁忌とする。

多発性骨髄腫の患者は、ほとんどが高齢者である。しかし、出産の可能性のある女性が患者の一部を占める可能性もある。Celgene 社は、出産の可能性のある女性患者集団が順守する必要がある妊娠回避プログラムの諸条件に注意を払うように希望する。

◇Lenalidomide の処方承認および薬局登録

Celgene 社は、患者の有害事象リスク、特に胎児の曝露リスクを最小化する一連の対策の履行について MHRA に同意した。

Lenalidomide は、血液学的悪性疾患の管理に十分な経験がある専門医のみが処方すること。Lenalidomide の処方を希望する医師は、妊娠回避プログラムおよび[‘Revlimid’]の製品概要(SPC)の理解が十分であることを自問した上で、処方の際に添付が**必須**の lenalidomide 処方承認書(Lenalidomide Prescription Authorisation form)に署名すること。

Lenalidomideを調剤する(患者に渡す)ために、薬局は最初にCelgene社に登録する必要があり、

妊娠回避プログラムを順守し、上記の処方承認書通りに調剤することに同意が求められる。登録していない薬局に対して、Celgene 社は lenalidomide の出荷を承認しない。

◇出産の可能性のある女性

出産の可能性のあるすべての女性は以下の事項を順守すること。

- Lenalidomide が先天異常を起こす可能性および妊娠回避の必要性についてカウンセリングを受けること。
- 確実に継続的な禁欲の確約を月単位で確認できない限り、治療開始前 4 週間、治療期間中、休薬期間中、治療終了後 4 週間は、特定の効果的な避妊法を用いること。
- 治療開始前 4 週間は確実に避妊し、治療期間中の 4 週ごと、および治療終了 4 週後に医療機関で妊娠反応陰性検査を受けること。

Lenalidomide と dexamethasone を併用している多発性骨髄腫患者は、静脈血栓塞栓症のリスクが高いため、経口避妊薬との併用は推奨しない。

◇妊娠中に lenalidomide に曝露した場合

Lenalidomide 治療期間中に担当患者が妊娠した場合は、治療を中止し、先天異常の専門医または経験がある医師に患者を診察してもらい、評価と助言を求めること。このような事例はすべて Celgene 社に報告すると共に、新規発生副作用報告 (yellow card scheme) により MHRA にも報告すること。

◇すべての患者

患者は lenalidomide を別の人に決して渡さないこと、また、未使用のカプセルはすべて必ず担当薬剤師に返却すること。

Lenalidomide による治療期間中および治療終了後 1 週間は、患者は血液または精液を提供しないこと。

◆その他の安全性情報

◇骨髄抑制

Lenalidomide の治療中において、投与量を制限せざるを得ない副作用 (dose-limiting toxicity) は、主に好中球減少症と血小板減少症である。

ベースラインの全血球数 (白血球分画による白血球数モニタリングを含む)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリットを測定し、治療開始後 8 週間は週 1 回、その後は月 1 回測定すること。

主要な第 III 相臨床試験において、grade 4 の好中球減少症*の発生率は、プラセボ/dexamethasone 併用群で 0.6%であったのに対し、lenalidomide/dexamethasone 併用群では 5.1%であった。しかし、grade 4 の発熱性好中球減少症の発生率は低かった (プラセボ/dexamethasone

併用群で 0.0% に対し, lenalidomide/dexamethasone 併用群で 0.6%)。

grade 3 および grade 4 の血小板減少症*の発生率はそれぞれ, プラセボ/dexamethasone 併用群で 2.3% および 0.9% であったのに対し, lenalidomide/dexamethasone 併用群で 9.9% および 1.4% であった。

・ 用量減量が必要な場合:

好中球減少症の場合, 医師は患者の管理に成長因子(顆粒球コロニー刺激因子)の使用を考慮すること。

Lenalidomide と他の骨髄抑制性薬剤の同時投与は, 慎重に行うこと。

◇ 静脈血栓塞栓症

多発性骨髄腫の患者における lenalidomide と dexamethasone の併用は, 深部静脈血栓症(DVT) および肺塞栓症(PE) のリスク増加と関連がある。

赤血球造血刺激剤を併用している患者や DVT の既往がある患者でも, 血栓症のリスクが高まる可能性がある。

特に血栓症のリスク因子が複数ある患者には, 抗血栓薬の予防投与を推奨する。投与の決定は, 個々の患者の潜在リスク因子を慎重に評価した後に行うこと。

◇ 腎不全患者への初回投与

Lenalidomide は主に腎臓から排泄される。

クレアチニン・クリアランスが 50 mL/min 未満の患者には, 初回投与量を減量すること。

◇ 甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症の発症例が報告されているため, 甲状腺機能のモニタリングを実施すること。

◇ 末梢神経障害

Lenalidomide は, 重篤な末梢神経障害を誘発する物質として有名な thalidomide と構造的に関連性がある。Lenalidomide の長期使用による神経障害の可能性について, 現時点では除外できない。

参考情報

*: 原文に詳細な記載はないが, NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) では, grade 4 の好中球減少症: $< 500/\mu\text{L}$, grade 3 および grade 4 の血小板減少症: $< 5 \sim 2.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ および $2.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ と定義されている。

参考資料: 「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」

<http://www.jcog.jp/>

◇関連情報

- ・ 米 FDA: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.18 (2006/09/07), EU EMEA: Vol.5 No.11 (2007/05/31)

◎Lenalidomide [レナリドミド, thalidomide アナログ, 多発性骨髄腫治療薬]

国内: 開発準備中 (2007/01/22 現在) 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R02

【 米 FDA 】

- Colistimethate: ネブライザー吸入使用での肺毒性による死亡例

Colistimethate [marketed as [‘Coly-Mycin M’] and generic products]: Information for Healthcare Professionals

FDA MedWatch, FDA Alert

通知日: 2007/06/28

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/colistimethateHCP.htm>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Colistimethate>

医療従事者向け情報

FDA 警告: FDA は、ネブライザー吸入用にあらかじめ混合された colistimethate 溶液の使用と嚢胞性線維症*1 (CF) 患者の死亡に因果関係がある可能性について調査中である。Colistimethate は薬局で調剤され、1 回投与量を含む調製済み (ready-to-use) バイアルの形で処方箋に従って患者に渡されていた。Colistimethate は、CF 患者の気道における緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* による感染の治療に用いられる。Colistimethate は静脈内注射または筋肉内注射用として FDA に承認されているが、ネブライザー吸入用溶液としての使用は FDA の承認を受けていない。しかしながら、緑膿菌感染がみられる CF 患者の治療では、ネブライザーによる吸入直前に colistimethate を滅菌水と混合し、溶液を調製する場合はしばしばみられる。滅菌水および緩衝液との混合後、colistimethate は加水分解し、生物活性をもつ colistin となる。Colistin の一成分である polymyxin E1 (colistin A) は、肺組織に毒性を示す。Colistimethate の水溶液を調製し、24 時間以上保存した場合、溶液中の colistin 濃度は上昇し、肺毒性が生じる可能性が上昇する。

◇データ概要

Colistimethate は、生物活性をもつ colistin の不活性型プロドラッグである。水溶液中において colistimethate は自然に加水分解し、colistin となる。Colistin は、生物活性を持つ抗菌物質の複合混合物であり、2 種類の活性成分、すなわち colistin A (polymyxin E1) と colistin B (polymyxin E2) を含む。動物試験では、polymyxin E1 が気道上皮の局所性炎症および好酸球浸潤を引き起

こすことが明らかになっている。

CF 患者 1 例は、2007 年 4 月、すでに混合された調製済み (ready-to-use) colistimethate 溶液を自宅でネブライザーにより吸入した。混合済みの colistimethate 溶液は薬局で調整されたものであった。吸入から数時間以内に呼吸窮迫が発現し、数日間で急性呼吸不全へと進展した。薄いピンク色の肺分泌物が大量に認められ、患者は集中治療室に入院となった。気管支鏡検査では中枢気道(太い気管支領域)に異常を認めず、特殊な病原体も検出されなかった。肺のコンピュータ断層撮影スキャンでは、スリガラス状陰影を伴う浸潤を認め、この所見は急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)^{*2} に一致した。この患者は約 19 日後に多臓器不全のため死亡した。

FDA は現在、この症例報告、また、本患者が使用した調製済み (ready-to-use) colistimethate 溶液を調剤した薬局について調査中である。詳細が判明次第、FDA は本情報シートを更新する予定である。

参考情報

*1: 嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis) は遺伝性の疾患で、欧米では 2,500 人当たり 1 人と発症頻度が高いが、日本を含むアジアでは稀である。汗の電解質濃度異常 (高塩分濃度)、慢性呼吸不全、外分泌機能不全を主症状とし、患者は呼吸器感染を繰り返し、20~30 歳代で難治性の緑膿菌による気道感染のために死亡することが多い。Cl⁻ イオンチャンネルをコードする遺伝子 (CFTR 遺伝子) の変異が原因であることが判明しており、慢性呼吸不全は Cl⁻ イオンチャンネルの異常により気道内の Na と水分が消失し、細菌が付着しやすい状態になると考えられている。

*2: 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は肺の毛細血管内皮細胞が急激に破壊され、毛細血管の透過性が亢進して大量の液体が肺胞内に貯留して肺水腫を呈する疾患である。肺胞のガス交換機能が低下して急性の呼吸不全を呈し、予後は不良である。胸部 X 線撮影では、肺胞に大量に染み出た液体のために両側びまん性の浸潤陰影が特徴である。

©Colistimethate Sodium [コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム, ポリペプチド系抗菌剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R03

【 米 FDA 】

● **Omalizumab: アナフィラキシーに関する新規枠組み警告**

Omalizumab [marketed as [‘Xolair’]]: Information for Healthcare Professionals

FDA MedWatch

通知日: 2007/07/02

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/omalizumabHCP.htm>

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/103976s5102lbl.pdf>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Xolair>

◆ **FDA MedWatch: 肺疾患専門医および喘息患者向け**

Omalizumab [‘Xolair’] は抗 IgE モノクローナル抗体で、通年性吸入性アレルゲン (aeroallergen) に対する皮膚テスト陽性または *in vitro* 反応を示し、吸入ステロイド剤では症状が十分にコントロールできない中等度～重度の持続性喘息の成人および青少年 (12 歳以上) の治療薬として承認されている。[‘Xolair’] はこうした患者において喘息の増悪の発現率を低下させることが明らかにされている。その他のアレルギー疾患における安全性および有効性は確立されていない。

Genetech 社と FDA は、医療従事者および喘息患者に対し、[‘Xolair’] の処方情報が改訂されたことを通知した。[‘Xolair’] 投与時にアナフィラキシーが発現するリスク (投与から 24 時間以上経過後に発現する可能性もある) について新規の枠組み警告を追加し、警告、使用上の注意、副作用の項目を更新した。さらに、新規の Medication Guide (患者向け医薬品ガイド) を作成し、薬局で [‘Xolair’] が調剤または再調剤される際に患者に配布される予定である。[‘Xolair’] にはアナフィラキシーのリスクがあるため、患者への投与は、医師の直接監視下で医療機関において行う必要がある。[‘Xolair’] の注射のつど、十分な時間をとって患者の観察を行う必要がある。

◆ **添付文書: 枠組み警告**

[‘Xolair’] の投与後にアナフィラキシーが発現し、症状として気管支痙攣、血圧低下、失神、蕁麻疹、および/または咽喉または舌の血管浮腫がみられたことが報告されている。アナフィラキシーは [‘Xolair’] の初回投与後という早い段階だけでなく、定期的な投与を開始してから 1 年以上経過後に発現する場合もある。[‘Xolair’] にはアナフィラキシーのリスクがあるため、投与後十分な時間をとり患者を慎重に観察すること。また、[‘Xolair’] を投与する医療従事者は、生命を脅かすアナフィラキシーに対応する準備をしておくこと。患者にはアナフィラキシーの徴候および症状を説明し、症状がみられたら、すみやかに医師の診察を受けるよう指示すること (警告、使用上の注意、患者向け情報を参照)。

◆背景情報とデータ(医療従事者向け情報より抜粋)

◇臨床試験成績

臨床試験における[‘Xolair’]投与被験者 3,507 例において、アナフィラキシー症例 3 例が確認されている。アナフィラキシーにおける治験薬との関連性については、治験責任医師の判断にもとづいている。この 3 例における[‘Xolair’]の投与からアナフィラキシーが発現するまでの時間は次のとおりである。

- ・90 分:2 例
- ・2 時間:1 例

この 3 例のほかに、蕁麻疹を伴う呼吸困難および/または喘鳴の症例 2 例が報告され、これらはアナフィラキシーとしては報告されていなかったが、市販後症例の定義(下記参照)に用いられたアナフィラキシーの診断基準には該当していた。うち 1 例は[‘Xolair’]初回投与後、局所的な蕁麻疹、呼吸困難、咳嗽、喘鳴をきたし、もう 1 例は[‘Xolair’]の 3 回目の投与翌日、蕁麻疹、呼吸困難、ほてりをきたした。

◇市販後症例

2003 年 6 月～2006 年 12 月における 124 件の自発症例報告のレビューの結果(その間の推定使用患者は約 57,300 例)、[‘Xolair’]使用によるアナフィラキシーの発現頻度は治療された患者の少なくとも 0.2%と推定された。副作用は自発的に報告されているため、アナフィラキシーの実際の発現頻度および[‘Xolair’]投与後の一定期間にアナフィラキシーを発現する患者の割合は、これらの推定値およびここに提示した一連の症例とは異なる可能性がある。

このレビューに使用されたアナフィラキシー症例の定義は、皮膚か粘膜組織の症状があり、また呼吸困難あるいは血圧低下(先行する呼吸困難等の症状がなしに起こる場合もある)を起こし、[‘Xolair’]の投与と時間的な関係があり、[‘Xolair’]投与以外の原因は特定できない場合とした。

これらの報告症例におけるアナフィラキシーの症状および徴候として、気管支痙攣、血圧低下、失神、蕁麻疹、咽頭または舌の血管浮腫、呼吸困難、咳嗽、胸部絞扼感、皮膚血管浮腫、全身性そう痒症が挙げられた。一部の患者は酸素吸入および非経口薬物療法を必要とした。気管支痙攣、呼吸困難、咳嗽、または胸部絞扼感を含む肺の障害は、症例の 89%で報告された。血圧低下または失神は症例の 14%で報告された。これらの患者の 15%では入院が必要であった。[‘Xolair’]とは無関係のアナフィラキシーの既往歴は、症例の 24%で報告された。これらの患者における[‘Xolair’]投与からアナフィラキシーが発現するまでの時間は次のとおりである。

- | | |
|------------------|-----|
| ・30 分以下 | 35% |
| ・30 分を超え 60 分以下 | 16% |
| ・60 分を超え 90 分以下 | 2% |
| ・90 分を超え 120 分以下 | 6% |
| ・2 時間を超え 6 時間以下 | 5% |
| ・6 時間を超え 12 時間以下 | 14% |

- ・12 時間を超え 24 時間以下 8%
- ・24 時間を超える(4 日まで) 5%
- ・不明 9%

アナフィラキシー報告症例の 39%では[‘Xolair’]初回投与後にアナフィラキシーがみられ、19%では 2 回目の投与後、10%では 3 回目の投与後、残りは 4 回目以降の投与後にみられた。1 例では 39 回の投与後にアナフィラキシーがみられた(19 カ月の持続療法後、3 カ月の休薬期間を経た投与再開時にアナフィラキシーが発現)。アナフィラキシーを経験した患者 23 例に[‘Xolair’]が再投与され、うち 18 例にアナフィラキシー様症状の再発が起きた。蕁麻疹は認められたがアナフィラキシーを経験しなかった患者 4 例に[‘Xolair’]が再投与されたが、再投与時にアナフィラキシーが発現した。

参考情報

◇関連情報

- ・ 医薬品安全性情報 Vol.5 No.05(07/03/008)
米 FDA:Omalizumab [‘Xolair’](皮下注射用):アナフィラキシーの報告

◎Omalizumab[オマリズマブ, 抗 IgE モノクローナル抗体, 気管支喘息治療薬]
国内:申請中(2007/03/31 現在) 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R04

【 米 FDA 】

- ・ Ceftriaxone sodium[‘Rocephin’]:カルシウム含有製品との併用時における潜在的リスクについて処方情報の改訂

Important Prescribing Information

FDA MedWatch, Dear Healthcare Professional Letter

通知日:2007/06

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/rocephin_DHCP_june2007.pdf

(Web 掲載日:2007/07/05)

医療従事者向け情報

Roche 社は、ceftriaxone sodium[‘Rocephin’](注射用)の処方情報の更新について通知する。この改訂では、[‘Rocephin’]とカルシウムまたはカルシウム含有溶液/製品との併用時における潜在的リスクについて、処方情報の「禁忌、警告、使用上の注意、副作用、用法・用量」の欄に新たに

記載した。この改訂は、[‘Rocephin’]の市販後臨床使用で報告された有害事象の情報にもとづいている。さらに、「小児等への投与」の項に記載されている情報に合わせて、[‘Rocephin’]が高ビリルビン血症の新生児(特に未熟児)に投与禁忌であることをより明確に強調する記載を、「禁忌」の欄に新たに追加した。

[‘Rocephin’]の処方情報には、「用法・用量:配合性および安定性」の項に、[‘Rocephin’]の投与液調製に関する詳細情報が記載されている。カルシウム含有溶液は ceftriaxone と配合禁忌の可能性があるので、投与液調製のための適切な溶液としては記載されていない。

ここ数年間で、肺と腎臓内のカルシウムと ceftriaxone の沈殿物が関与する新生児の死亡が世界的に報告されている。これらの数症例では、[‘Rocephin’]とカルシウム含有溶液/製品が、異なる投与経路から異なる時間に投与されていた。

以上から、[‘Rocephin’]処方情報の「禁忌」の欄に以下の新たな情報を追加した。

- ・ ビリルビン血症の新生児(特に未熟児)に[‘Rocephin’]を投与しないこと。in vitro 研究で、ceftriaxone が血清アルブミンと結合したビリルビンと置換を起こしてビリルビンを遊離させ、新生児患者にビリルビン脳症を起こす可能性があることがわかった。Ceftriaxone のカルシウム塩にはリスクがあるため、新生児に対して[‘Rocephin’]とカルシウム含有溶液/製品を同時投与しないこと(「警告」の欄を参照)。

処方情報の「警告」の欄に、以下の新たな情報を新たな記載事項として太字で追加した。

- ・ [‘Rocephin’]はカルシウム含有溶液/製品と混合しないこと。また、異なる点滴注入経路であっても、[‘Rocephin’]とカルシウム含有溶液/製品を同時投与しないこと。
- ・ [‘Rocephin’]を投与後 48 時間以内は、カルシウム含有溶液/製品を投与しないこと。
- ・ 満期産および早産の新生児において、肺と腎臓内のカルシウムと ceftriaxone による沈殿物に対して致命的反応を起こした症例が複数報告されている。これらの数症例では、[‘Rocephin’]とカルシウム含有溶液/製品の点滴注入経路および投与時間は異なっていた(「禁忌」および「副作用」の欄を参照)。

処方情報の「用法・用量:使用上の指示, 溶解性および安定性」の項に、以下の新たな情報を新たな記載事項として太字で追加した。

- ・ [‘Rocephin’]の投与液を調製する際に、リンゲル液やハルトマン液のようなカルシウムを含有する希釈液を使用しないこと。不溶性異物が形成されることがある。

処方情報の「使用上の注意」および「副作用」の欄は、上記の変更点を反映して更新する。

◆その他の安全性情報

[‘Rocephin’]は、感受性細菌(処方情報の感受性細菌のリストを参照)に起因する下気道感染、尿路感染症、細菌性敗血症、皮膚/皮膚組織感染症、骨および関節の感染症、骨盤内炎症性疾患、合併症を伴わない淋病、腹腔内感染症、急性細菌性中耳炎、髄膜炎の治療に適応がある。また、特定の外科手術(処方情報の外科手術の記述を参照)を受けている患者の術後感染予防にも適応がある。

成人における臨床的有害事象は他の cephalosporin 系抗生物質と同様の水準で起こり、主なものは下痢(2.7%), 発疹(1.7%), 局所反応(1%以下)である。[‘Rocephin’]は, cephalosporin 系抗生物質に対するアレルギーが既知の患者には投与禁忌であり, penicillin アレルギーの患者には慎重投与とする。

©Ceftriaxone [セフトリアキソンナトリウム, セフェム系抗生物質製剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R05

【カナダ Health Canada】

- **Cinacalcet**: 血清カルシウム低下の臨床試験結果のため透析を受けていない慢性腎疾患患者を適応から除外

[‘Sensipar’] no longer indicated for chronic kidney disease patients (stages 3 and 4) not receiving dialysis

For Health Professionals, For the Public

通知日: 2007/06/27

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/sensipar_hpc-cps_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/sensipar_pc-cp_e.pdf

医療従事者向ドクターレター

Amgen Canada 社は, Health Canada との協議を受けて, cinacalcet hydrochloride [‘Sensipar’] 製品モノグラフの適応および臨床使用の項目を下記のように変更することを通知する。[‘Sensipar’] は 2004 年 8 月 9 日に慢性腎疾患 (CKD) 患者の二次性副甲状腺機能亢進症*1 の治療 [副甲状腺ホルモン (PTH), カルシウム, リン, 血清カルシウム値とリン値の積 (Ca×P) の管理] を適応として Health Canada の承認を受けた。この適応では, 透析中の CKD 患者および透析を受けない CKD 患者の両者が対象患者として含まれていた。

[‘Sensipar’] を使用する医師および患者向け情報:

- ・ [‘Sensipar’] の適応を透析中の CKD 患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療に限定する。
- ・ 透析を受けていない CKD 患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療は, [‘Sensipar’] の適応から除外する。

◇透析を受けていない CKD 患者の血清カルシウム低下に関するデータ概要

透析を受けていない CKD 患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療に cinacalcet を検討する臨床開発プログラムでは、当初、2 つの試験が実施された。これらの 2 つの試験の結果、透析を受けていない CKD 患者において、cinacalcet が PTH の低減に極めて有効であることが示されたが、透析を受けている患者を対象とした試験と比較すると、血清カルシウムが正常範囲下限 [8.4 mg/dl (2.1 mmol/L)] *2 未満に低下する頻度が高かった。血清カルシウムの低下は、PTH 低下に伴う生理的反応として予測されるものである。

これらの試験結果および世界各国の規制当局との協議にもとづき、Amgen 社は投与方法を変更した 3 つめの臨床試験を行った。この試験では、透析を受けていない CKD 患者の二次性副甲状腺機能亢進症の治療における cinacalcet の有効性と安全性、特に、前 2 つの試験と比較して血清カルシウムが 8.4 mg/dL (2.1 mmol/L) 未満に低下する頻度が減少するかを評価した。この 3 つめの試験データの最終解析結果から、血清 PTH の低減に関する有効性エンドポイントは達成されたが、血清カルシウムが 8.4 mg/dL (2.1 mmol/L) 未満に低下する頻度は、以前の試験と変わらなかった。血清カルシウム低値の大半は無症候性で臨床的所見はみられなかった。しかしながら、3 つめの試験において採用した投与方法においても低カルシウム血症の発現頻度の減少は認められなかったことから、透析を受けていない CKD 患者における cinacalcet 投与のリスク/ベネフィット評価において有益性を示す確証的なエビデンスは得られなかったと判断した。

この 3 つめの試験結果にもとづき、[‘Sensipar’] の製品モノグラフにおいて、「適応および臨床使用」、「警告と使用上の注意」、「副作用」、「用法・用量」、「臨床試験」の項を更新する予定である。

参考情報

- *1: 慢性腎疾患患者における二次性副甲状腺機能亢進症。慢性腎疾患患者では糸球体濾過率 (GFR) の低下に伴い、徐々に副甲状腺機能が亢進することが知られている。副甲状腺ホルモン (PTH) は血清カルシウム濃度を上昇させるよう作用するため骨吸収を促進する。ほとんどの慢性腎疾患患者では骨痛や病的骨折等の骨変化が進行する。
- *2: 血清総カルシウム濃度の基準値は概ね 8.5~10 mg/dL である。低カルシウム血症は、血清総カルシウム濃度が正常下限 8.5 mg/dL を下回った状態であるが、臨床症状は概ね 7.0~8.0 mg/dL 以下で出現する。臨床症状としては、細胞外液のカルシウム濃度低下により脱分極が容易となり細胞の被刺激性が亢進する。この現象は神経細胞や筋細胞に顕著に認められ、筋肉の痙攣等を起こす。また、心電図で QTc が延長する。

※Cinacalcet の薬理作用 (米国添付文書情報より)

PTH は副甲状腺の主細胞から分泌され、その分泌は主として主細胞の細胞膜上のカルシウム感知受容体により調節されている。Cinacalcet はカルシウム感知受容体の細胞外カルシウムに対

する感受性を増加させて、PTH の分泌量を低下させる。PTH 分泌量の低下に伴い、血清カルシウム濃度は低下する。

◎Cinacalcet[シナカルセト, カルシウム感知受容体作動薬, 二次性副甲状腺機能亢進症治療薬]
国内:申請中(2007/07 現在) 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R06

【 EU EMEA 】

● Nelfinavir[‘Viracept’]:製造過程における ethyl mesilate 混入のため欧州で回収と一時販売停止

EMEA agrees on action plan following the recall of [‘Viracept’] and recommends suspension of the Marketing Authorization

EMEA Press release, Questions and Answers

通知日:2007/06/21

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/27536707en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viracept/27637907en.pdf>

EMEA は、汚染された nelfinavir[‘Viracept’]を投与された患者の追跡調査をするための活動計画に同意した。Roche Registration 社の[‘Viracept’]は HIV-1 型に感染した成人、青年、3 歳以上の小児の治療に用いられる抗レトロウイルス薬である。[‘Viracept’]は、遺伝毒性物質(DNA 傷害性)として知られる ethyl mesilate が製造過程において一部のバッチに混入していることがわかったため、2007 年 6 月前半に欧州市場から回収された。

2007 年 6 月 13 日に EMEA で開催された毒物学専門家の会合においては、ethyl mesilate のヒトに毒性を発揮すると考えられる用量を確定するためには、現在のところ十分なデータがないという結論に達した。これを受けて CHMP(Committee for Medicinal Products for Human Use)は Roche Registration 社に対し、ethyl mesilate の正確な毒性レベルを算出するために動物試験の実施を求めた。この動物試験の予備試験の結果は、2007 年末までに提出する。

CHMP は Roche Registration 社に対し、上記の試験結果を待つのと同時に、汚染された[‘Viracept’]のバッチが投与された患者を特定し、適切な追跡調査とモニタリングを実施するよう要求した。CHMP の現見解は、2007 年 3 月以降に出荷された汚染レベルの高い[‘Viracept’]バッチが投与された患者、[‘Viracept’]が投与されたすべての妊婦、[‘Viracept’]が投与されたすべ

ての小児(子宮内での曝露を含む)の追跡調査を行うというものである。データを入力し次第、レビューを実施し、状況を把握する予定である。

さらに、EMA は欧州委員会 (EC) に対し、現時点において[‘Viracept’]の品質、ひいては安全性が確認できない懸念があることを理由に、nelfinavir[‘Viracept’]の販売承認の一時停止を勧告した。販売承認の一時停止の勧告を受け、CHMP が指摘した製造上の問題点を解決するための是正措置が実施されるまで、患者が[‘Viracept’]を入手できない状態は継続すると考えられる。

◆Q & A より

カナダ、日本、米国で供給される医薬品では、原薬(nelfinavir mesilate)の供給源が異なり、ethyl mesilate が含まれていないため、[‘Viracept’]の供給に影響はない。

©Nelfinavir[ネルフィナビル, プロテアーゼ阻害剤]国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R07

【WHO】

• **Quetiapine: 脱毛症の副作用報告 (NZ)**

Quetiapine: Reports of alopecia

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007 – Safety of Medicines

通知日: 2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

ニュージーランドの医薬品集中モニタリングプログラム (IMMP: Intensive Medicines Monitoring Programme) では、非定型抗精神病薬 quetiapine の投与に関連する脱毛症の報告を 2 件受けた。

1 例目の患者は、精神病性うつ病^{*1} の 34 歳の女性であった。抗うつ剤 citalopram および quetiapine (開始用量 25 mg/日、その後 100 mg/日に増量) による治療開始から約 6 週間後、患者は大量かつ持続的な毛髪脱落に気がついた。1 週間後に quetiapine を中止したところ、脱毛症はみられなくなった。この間、citalopram の投与は継続されていた。

2 例目の患者は双極性障害の 34 歳の女性であり、quetiapine (300 mg/日)、zopiclone、clonazepam の投与を受けていた。また、必要に応じて salbutamol 吸入剤を使用していた。Quetiapine の投与開始から 20 日後、毛髪脱落の増加が認められた。この患者の既往症として、valproic acid 投与中の脱毛症が記録されていた。Quetiapine の投与を中止したところ、毛髪脱落はみられなくなった。

McLean および Harrison-Woolrych¹⁾ によると、脱毛症は quetiapine の投与と時間的関連があり、

また quetiapine の投与中止により脱毛症が消失したことから, quetiapine と脱毛症の因果関係は多分関連あり (probable) と認められるとしている。

※WHO 副作用データベースにおける脱毛症の報告は 22 件である。

文 献

- 1) McLean RM, Harrison-Woolrych M. Alopecia associated with quetiapine. *International Clinical Psychopharmacology* No. 2, 2007, 22: 117-119.

参考情報

*1: 妄想や幻覚を伴う, うつ病。

※[McLean らの原著より一部抜粋] McLean らによれば, 非定型抗精神病薬による脱毛症は olanzapine, risperidone では報告されているが, quetiapine の報告は初めてである。

なお, 脱毛症のメカニズムとして, McLean らは以下の考察を行っている。毛周期は 3 段階に分かれ, 成長期(毛髪が成長する:成人で 4~8 年), 退行期(毛球が委縮し始め成長が停止する:約 2 週間), 休止期(毛根が徐々に変化して脱毛しやすくなる:約 100 日)がある。薬剤誘発性の脱毛症には, 大きく 2 つのメカニズムがあると考えられる。第 1 のメカニズムは成長期における毛の脱落で, 細胞分裂の阻害により起こる。抗悪性腫瘍薬で典型的に見られ, 脱毛は薬剤投与後数日~数週間で起こる。第 2 のメカニズムは休止期の短縮によるもので, 抗精神病薬等でみられ, 脱毛は薬剤投与開始後 2~4 カ月で起こるが, その分子レベルでのメカニズムは明らかではない。薬剤誘発性の脱毛症は, 通常投薬の中止により回復する。

◎Quetiapine [クエチアピン, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor-targeted agents)]
国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R08

【WHO】

• SSRI および venlafaxine: 歯ぎしりの副作用報告 (オランダ)

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), venlafaxine: Reports of bruxism

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007 – Safety of Medicines

通知日: 2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_ssri.pdf

オランダ薬剤監視センター(Lareb)は、2006年4月5日までに、選択的セロトニン再取込み阻害薬(SSRI)の投与に関連した歯ぎしりの報告を7件(citalopram:2件, fluoxetine:1件, fluvoxamine:1件, paroxetine:3件)受けている。また venlafaxine についても同様の報告を3件受けている。

SSRI の症例での投与量は、paroxetine, citalopram, fluoxetine 20 mg/日, fluvoxamine 100 mg/日であった。投与から発症までの期間は患者4例では6時間~8週間であったが、3例では不明であった。SSRIの投与中止後に3例が回復したが、1例は修復不能なエナメル質の損傷がみられ、1例は歯ぎしりが消失せず、残りの3例の転帰は不明であった。

Venlafaxine の症例の投与量は75 mg/日であった。投与から発症までの期間は、患者2例では数日~数週間であったが、1例は不明であった。

Lareb は、WHO と Lareb の両方の副作用データベースにおいて、SSRI および venlafaxine における歯ぎしりの報告率は他の副作用の報告率と異なって高く、これらの薬剤の投与と歯ぎしりには関連が認められるとしている*¹。

※WHO 副作用データベースにおける歯ぎしりの報告は、citalopram で16件、fluoxetine で14件、fluvoxamine で1件、paroxetine で46件、venlafaxine で32件である。

文 献

- 1) SSRIs and venlafaxine in association with bruxism. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007. (www.lareb.nl)

参考情報

*1: Lareb による原報は下記のリンクに掲載されている。

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_ssri.pdf

[内容抜粋] Lareb のデータベースにおける歯ぎしりの報告オッズ比(ROR)は、SSRI では34.0[95%CI[9.9~116]], venlafaxine では32.1[8.5~121]である。また、WHOの副作用デー

タベースにおける ROR は, citalopram 16.7[10.5~28.5], escitalopram 23.7[7.6~74.1], fluoxetine 5.6[3.8~8.1], fluvoxamine 11.7[5.5~24.8], paroxetine 21.7[16.6~28.3], sertraline 22.8[17.4~29.8], venlafaxine 20.7[14.6~29.3]である。

歯ぎしりは、何らかの理由により咀嚼筋群が異常に収縮して起こる。Lareb によれば、歯ぎしりの最も多い原因はドパミンのアンバランスである。中脳皮質経路(中脳から皮質に向かう経路)のドパミン作動性神経は自発的運動を抑制する働きがあるが、その細胞体とシナプス部位にはセロトニン受容体があり、セロトニンはドパミン放出を抑制する。SSRI や venlafaxine によりセロトニンの作用が増強されると、ドパミン放出が抑制され、自発的運動の抑制作用が低下して、歯ぎしりに特徴的な筋収縮の繰り返しが起こると考えられる。

- ◎Citalopram [シタロプラム, SSRI, 抗うつ剤]海外:発売済
- ◎Fluoxetine[フルオキセチン, SSRI, 抗うつ剤]海外:発売済
- ◎Fluvoxamine[フルボキサミン, SSRI, 抗うつ剤]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Venlafaxine[ベンラファキシン, SNRI, 抗うつ剤]
国内:PhaseIII(2007/07/19 現在) 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.15 (07/26) R09

【WHO】

- Tacrolimus:悪性腫瘍の副作用報告(オランダ)

Tacrolimus:Reports of malignancies

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007—Safety of Medicines

通知日:2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_3_tacro.pdf

オランダ薬剤監視センター(Lareb)は、2006年6月6日までに、tacrolimus[‘Protopic’]軟膏の投与に関連した悪性腫瘍の副作用報告を3件受けた。3例とも0.03% tacrolimus[‘Protopic’]軟膏が使用されていた。

1例は小児であり、tacrolimus 投与開始から2年後にT細胞白血病を発症し、報告時点において患者は回復していなかった。2例目は男性であり、tacrolimus 投与開始から1年後に陰茎亀頭に扁平上皮癌を発症した。この患者の転帰は不明である。3例目は高齢女性で、舌に悪性腫瘍を発症し、舌の部分切除を行った。

Tacrolimus 軟膏は、アトピー性皮膚炎の治療に使用される。Lareb は、tacrolimus 軟膏は長期間にわたって使用されることが多く、適応外使用も珍しくないことから、医療従事者は悪性腫瘍の潜

在的リスクについて認識すべきであるとしている。

※WHO 副作用データベースにおける腫瘍の報告は 206 件である。

文 献

- 1) Topical tacrolimus and malignancies. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007. (www.lareb.nl)

参考情報

※Lareb による原報は下記のリンクに掲載されている。

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_3_tacro.pdf

[内容抜粋] 上記の 3 例は、それぞれ湿疹、亀頭炎、扁平苔癬(口腔粘膜等に発症する角化異常を伴う慢性炎症性病変)に対して[‘Protopic’]を使用した。欧州では tacrolimus 軟膏 [‘Protopic’]は 2002 年に承認され、既存の治療法により効果が得られないか忍容性に問題のある中等度～重度のアトピー性皮膚炎の成人および 2 歳以上の小児に適応がある。

EMA は 2006 年にカルシニューリン阻害剤の tacrolimus[‘Protopic’]および pimecrolimus [‘Elidel’]の安全性の検討を終了し、これらの皮膚外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らすため、注意深く使用すべきであると結論した。米国では、2005 年に発癌リスクの可能性を枠組み警告としており、FDA では 2004 年 12 月までに 19 件の[‘Protopic’]の使用に関連する発癌の自発報告を受けている。

◇関連する医薬品安全性情報

- ・ EMA Press Release: Vol.4 No.7 (2006/04/07)
- ・ FDA の添付文書改訂に関するニュース: Vol.4 No.03 (2006/02/09)

◎Tacrolimus〔タクロリムス, カルシニューリン阻害薬, アトピー性皮膚炎治療剤(軟膏剤), 免疫抑制剤(経口・注射剤)]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, 芦澤 一英