

医薬品安全性情報 Vol.5 No.20 (2007/10/04)

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

- Drug Safety Update, Vol.1, No. 1 [英 MHRA]
 - Drug Safety Update の創刊: Yellow Card 副作用報告システムの最新情報 2
- パブリックコメント募集 (ARM44) : Sodium cromoglicate 2% 点眼液 (花粉症治療薬) の薬局販売医薬品 (P) から自由販売医薬品 (GSL) への分類変更 [英 MHRA] 4
- Haloperidol: 適応外静脈内投与による突然死, QT 延長, トルサード ド ポアンのリスクに関する警告を改訂 [米 FDA] 6
- Fentanyl [‘Fentora’] バッカル錠: 使用および処方に関する注意喚起 [米 FDA] 8
- Drug Safety Newsletter の創刊 [米 FDA] 11
- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 1, Fall 2007 [米 FDA]
 - Temozolomide [‘Temodar’]: 再生不良性貧血 13
- ADHD 治療薬: AHRQ と FDA が共同で心血管系リスクに関する大規模研究を実施 [米 FDA] 15
- リスク情報伝達の諮問委員会の設立 [米 FDA] 16
- Nelfinavir [‘Viracept’]: EMEA が販売再開を許可 [EU EMEA] 17
- 未承認医薬品の例外的使用に関する EMEA の役割 [EU EMEA] 19
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007 [WHO]
 - ビンカアルカロイド: 静脈内投与のみ可能 (フランス) 20
- Vincristine: 髄腔内投与による死亡 [WHO] 21

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(2007/09/26 現在)

Vol.5(2007) No.20(10/04) R01

【 英 MHRA 】

● Drug Safety Update の創刊: Yellow Card 副作用報告システムの最新情報

Yellow Card scheme update

Drug Safety Update, Vol.1, No. 1

通知日: 2007/08/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2031802&ssTargetNodeId=1100

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2031801&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

◆ Drug Safety Update の発行開始

MHRA は 2007 年 8 月, *Drug Safety Update* の発行を開始した。*Drug Safety Update* は, 従来の *Current Problems in Pharmacovigilance* に代わるもので, 1 カ月に 1 度電子版で発行される*¹。*Drug Safety Update* は, 英国のすべての医療従事者(医師, 薬剤師, 看護師, 歯科医師, その他の医療従事者および検死官)を対象として, MHRA および CHM(医薬品委員会: Commission on Human Medicines)からの医薬品の安全性に関する最新の情報や勧告を提供するものである。なお, CHM は, MHRA からは独立して勧告を行う委員会である。下記は, *Drug Safety Update* の創刊号(Vol.1 No.1)に掲載された Yellow Card 副作用報告システムの最新情報に関する記事の紹介である。

◆ Yellow Card 副作用報告システムの最新情報

Yellow Card による副作用報告(suspected adverse drug reactions)は, 英国における医薬品安全性監視活動の一環として依然として不可欠なシステムである。Yellow Card 副作用報告システムは, 承認医薬品の使用に関連した安全性に関するシグナル検出に必須の方法である。CHM/MHRA は, 重篤な副作用や新規に承認された▼(black triangle)医薬品の副作用に特に注目している*²。

2007 年 1~5 月に CHM/MHRA に寄せられた Yellow Card 報告は 6,586 件であり, 2006 年同時期と比較して 4%の減少がみられた(図 1 に報告者別の報告数を示す)。また, 現在までに受理した 2007 年の報告のうち, 64%が「重篤」に分類されている。

2005 年 1 月に患者から Yellow Card 報告を受ける制度を試験的に導入して以来, 5,563 件の患者報告が寄せられた。この試験的制度の全国規模での運用に際し, 国内の薬局, 一般開業医(GP)の診療所, その他の NHS(国民医療サービス: National Health Services)関連機関に Yellow Card 報告用紙の改訂版が配布された。患者は Yellow Card のウェブサイトあるいは Yellow Card ホットラインの電話回線を通じて報告することもできる。2002 年のオンライン報告開始以来, オンラインで 3,815 件の Yellow Card 報告が寄せられた。

MHRA は、効果的な医薬品安全性監視を行うために Yellow Card 副作用報告システムの強化を引き続き模索している。現在、医療従事者および患者による Yellow Card 報告の強化に向けた長期計画を策定中である。本計画では、本システムの周知および教育、報告提出の促進に焦点が置かれる予定である。詳細情報は、計画が公表された時点で本誌に掲載される。

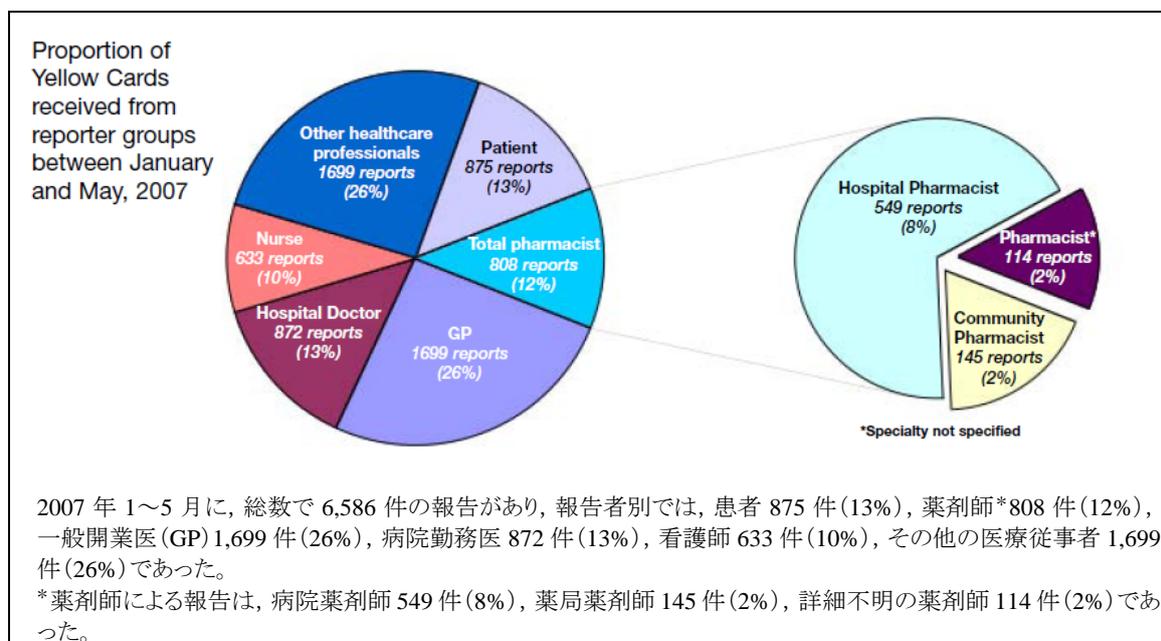


図1: 報告者別の Yellow Card の報告数および報告の割合(2007年1～5月)

参考情報

*1: *Drug Safety Update* は、下記のウェブページに掲載されている。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=1100

*2: ▼(black triangle) 医薬品は、MHRA と CHM が集中的な安全性モニタリングを行っている新規承認の医薬品である。これらの医薬品については、British National Formulary (英国医薬品集) 等において▼のマークが付される。原則として新規の有効成分を有する医薬品が対象となる。▼医薬品として集中モニタリングを継続する期間について特に規定はないが、市販後2年程度で安全性の評価が行われ、安全性が確立されたとみなされるまでは▼が外されることはない。▼医薬品のリストは下記のウェブページで閲覧することができる。2007年8月現在、200近くの医薬品がリストに含まれている。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=278

Vol.5(2007) No.20(10/04) R02

【英 MHRA】

- パブリックコメント募集(ARM44):Sodium cromoglicate 2%点眼液(花粉症治療薬)の薬局販売医薬品(P)から自由販売医薬品(GSL)への分類変更

Public consultation ARM 44: Request to reclassify Galpharm Hayfever Eye drops containing sodium cromoglicate 2% from Pharmacy (P) to General Sales List (GSL)

Medicines consultations

通知日:2007/08/20

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032072&ssTargetNodeId=374

MHRA は, sodium cromoglicate 2%点眼液[‘Galpharm Hayfever Eye Drops’]について, 花粉症に伴う眼の症状の緩和および治療薬として, 現在の薬剤師管理下で購入可能な薬局販売医薬品(P:Pharmacy)から自由販売医薬品(GSL:General Sales List)への分類変更について, パブリックコメントを募集する(諮問文書 ARM44)*¹。申請者である Galpharm Healthcare 社が作成した分類変更概要(Reclassification Summary)および患者用情報リーフレット(PIL:Patient Information Leaflet)に関するコメントを, 2007年10月8日まで募集する。

【諮問文書 ARM44 より一部抜粋】

◆申請内容の詳細

- ◇申請者:Galpharm Healthcare 社
- ◇製品名:[‘Galpharm Hayfever Eye Drops’]
- ◇有効成分:Sodium cromoglicate 2% w/v
- ◇適応症:花粉症に伴う眼の症状の緩和および治療
- ◇用法・用量:医師または薬剤師の助言を受けた場合を除き, [‘Galpharm Hayfever Eye Drops’] を14日間を超えて連続使用しない。
成人および6歳を超える小児において, 各眼につき1~2滴を1日4回点眼とする。
高齢者において, 用量変更の必要性を示唆するエビデンスは得られていない。
- ◇最大包装単位: 10 mL

◆分類変更の根拠

花粉症は, 特定の季節に飛散する花粉を主なアレルゲンとするアレルギー反応で, 非常によくみられる疾患である。花粉症の眼の症状(季節性アレルギー性結膜炎)は, 花粉が飛散する時期にみられ, 大半の症例では両眼に発症する。英国では人口の最高15%が罹患している。

Sodium cromoglicate 2%含有点眼薬は, 処方箋薬として広く使用されてきた。また, 1993年以降は, 成人および小児の季節性および通年性アレルギー性結膜炎の緩和と治療を目的とし, 薬剤師

の管理下で購入可能な薬局販売医薬品(P)として入手可能となっている。今回、自由販売医薬品(GSL)に変更することで、季節性アレルギー性疾患の患者にとって入手がさらに容易になり、治療開始の遅れが減少する。

Sodium cromoglicate 2%含有点眼薬については十分なデータが得られており、薬局販売医薬品(P)から自由販売医薬品(GSL)への分類変更の要件、および点眼薬をGSLから除外している一般規定が適用されない要件を満たしている。

◆健康に対する危険性

Sodium cromoglicate 2%含有点眼薬は、臨床上、極めて高い安全性の実績がある。また、OTC薬の薬局販売医薬品(P)としての使用において、極めて高い安全性の実績がある。入手可能なデータから、sodium cromoglicate 2%含有点眼薬の使用に伴うリスクは極めて低く、健康への危険性は小さく、医師や薬剤師の監督を必要とせず、患者の自己選択で使用可能なことが示されている。過敏性反応は比較的まれである。

◆誤用のリスク

患者は、自分の眼の刺激症状が季節性アレルギー性結膜炎によるものと自己判断できることが多い。症状が花粉飛散の時期に起きており、過去に医師から診断を受けた者もいるためである。Sodium cromoglicate を季節性アレルギー性結膜炎以外の疾患に使用した場合、疾患がさらに悪化することは考えにくい。また、患者用情報リーフレットでは、症状が悪化した場合や2日間使用しても症状が改善しない場合は医師の診察を受けること、14日間を超えて連続使用する必要がある場合は医療従事者の指示に従うことを推奨している。

本点眼薬が禁忌となる患者は比較的少ない。コンタクトレンズ使用者は、レンズ装用中に点眼しないよう指示されている。薬物乱用の対象となる可能性は低い。

◆自由販売医薬品(GSL)としての要件

自由販売医薬品(GSL)に分類変更するため、患者用情報リーフレットの改訂を行う。この改訂では、患者が正しく自己診断できるための情報を追加する。また、自己診断に疑問がある場合や点眼薬を2日間使用しても眼の症状が改善されない場合は、医師または薬剤師に相談する必要があることを強調する。ラベル表示および患者用情報リーフレットには、14日間を超えて[‘Galpharm Hayfever Eye Drops’]を連続使用する場合には、医療従事者の指示に従うことが勧告される。

CHM(医薬品委員会:Commission for Human Medicines)は以下の条件において、[‘Galpharm Hayfever Eye Drops’]の薬局販売医薬品(P)から自由販売医薬品(GSL)への分類変更に同意している。

- ・花粉症の眼の症状の緩和および治療を目的とする
- ・最高濃度:2.0%
- ・最大包装単位:10 mL

◆安全性プロファイル

Sodium cromoglicate 2%含有点眼薬の安全性は高く、成人および小児への一般販売は容認されると考えられる。Sodium cromoglicate に関する副作用の報告率は極めて低く、最もよく報告される副作用は、点眼時のごく軽度かつ一過性の霧視または不快感である。全身性の副作用は極めてまれである。

参考情報

*1:ARM(Applications to reclassify medicines consultation letters:医薬品分類の変更申請)および薬局販売医薬品(P)、自由販売医薬品(GSL)については医薬品安全性情報 Vol.5 No.16(2007/08/09)を参照のこと。

◎Cromoglicic acid[クロモグリク酸, Sodium Cromoglicate(BAN, JP, クロモグリク酸ナトリウム), 抗アレルギー薬, ケミカルメディエーター遊離抑制薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.20(10/04)R03

【米FDA】

●Haloperidol:適応外静脈内投与による突然死, QT 延長, トルサード ド ポアンのリスクに関する警告を改訂

Haloperidol[marketed as [‘Haldol’], [‘Haldol decanoate’], and [‘Haldol lactate’]]

FDA MedWatch, Healthcare Professional Sheet (Information for Health Professionals)

通知日:2007/09/17

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

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

◆FDA MedWatch

Johnson & Johnson 社とFDAは、haloperidolの処方情報の「警告」欄の改訂を通知する。今回の改訂で新たに「心血管系」の項が設けられ、haloperidolを投与した患者(特に静脈内投与または推奨用量を超える高用量を投与した患者)における突然死, QT 延長, トルサード ド ポアンの発現について情報が追加された。FDAでは、注射用haloperidolとして、筋肉内注射のみを承認しているが、適応外の静脈内注射も比較的良好に行われている。

適応外のhaloperidol静脈内注射と関連するQT延長およびトルサード ド ポアンの発現が少なくとも28件報告されており、死亡に至った例もある。医師は、患者の治療法を決定する際に、この新たなリスク情報に留意すること。

◆FDA Alert(抜粋)

◇医師に対する勧告および留意事項

Haloperidol の静脈内注射は、米国では適応外であるが、主に重症の急性期症状の治療として集中治療室(ICU)等で行われている。更新された「警告」欄では以下の内容が記載されている。

- ・ Haloperidol の高用量および静注は、QT 延長およびトルサード ド ポアン^{*}のリスクを高める可能性がある。
- ・ 突然死、トルサード ド ポアン、QT 延長は、特にこれらのリスクを高める素因を持たない患者でも報告されているが、haloperidol(すべての製剤)の投与にあたり、下記の患者は特に注意するよう勧告する。
 - QT 延長を起こす可能性がある医学的状態の患者(例として、低カリウム血症および低マグネシウム血症等の電解質異常)
 - 心臓の異常、甲状腺機能低下症、家族性 QT 延長症候群の素因がある患者
 - QT 延長を起こすことが知られている薬剤を使用している患者
- ・ Haloperidol にはトルサード ド ポアンおよび QT 延長を起こすリスクがあるため、haloperidol を静注する場合は心電図をモニタリングするよう勧告する。
- ・ Haloperidol の静注は承認されていない。

◇臨床データ

文献では、適応外の haloperidol 静脈内注射と関連する QT 延長およびトルサード ド ポアン^{*}の発現が少なくとも 28 件報告されており、死亡に至った例もある。この他に、症例対照研究では、haloperidol 静注とトルサード ド ポアン^{*}発症の間に用量-反応相関が示されている。これらの情報に加え、haloperidol 静注と QT 延長の関係には生物学的妥当性があることから、FDA は、haloperidol 静注によるトルサード ド ポアン^{*}および QT 延長のリスクに関して、添付文書の「警告」を強化した。

イタリア医薬品庁(AIFA)の依頼により、haloperidol の製造業者である Johnson & Johnson 社は、QT 延長およびトルサード ド ポアン^{*}の発現と haloperidol 投与(経口剤および注射剤)との関係について、市販後解析を 2 つ行った。1 つ目の解析では、Johnson & Johnson 社は自社の国際安全性情報データベースを用い、2005 年 6 月 30 日までに受け取った QT 延長に関する副作用報告を検索した。検索の結果 229 件の報告が特定されたが、多くの症例で QT 延長を起こす可能性のある薬剤の併用や QT 延長を起こす可能性のある医学的状態が認められたと報告している。これらの報告には、トルサード ド ポアン^{*}が 73 件含まれており、うち 11 件は死亡した。死亡した 11 件のうち 8 件は、haloperidol の静注と関連していた。

Johnson & Johnson 社は、AIFA のために実施した 2 つ目の市販後解析の報告書¹⁾を 2007 年 3 月に FDA に提出した。この報告書で、同社は 2005 年 7 月 30 日までに受け取った haloperidol decanoate^{*1} の心臓の有害事象について検討を行い、トルサード ド ポアン^{*}、QT 延長、心室性不整脈、突然死を含む症例報告が 13 件特定された。

なお、これらの症例報告のみからは、薬剤投与による QT 延長やトルサード ド ポアンの発現頻度については推定することはできない。

◇その他

FDA は、haloperidol で治療した患者の QT 延長やトルサード ド ポアンの市販後報告のモニタリングを続け、必要に応じて、情報伝達や規制を行う予定である。

文 献

- 1) NDA 20-919 (Haloperidol). QT Prolongation in Association with the Use of Haloperidol Decanoate: a Response to the Pharmacovigilance Department of the Italian Drug Agency. Prepared by Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C. Dated October 2005.

参考情報

*1: Haloperidol のプロドラッグ注射剤。

- ◎Haloperidol〔ハロペリドール, ブチロフェノン系抗精神病薬〕 国内: 発売済 海外: 発売済
日本では haloperidol 注射液には、筋肉内注射または静脈内注射の適応がある。
ただし、haloperidol decanoate は日本でも筋肉内注射のみである。

Vol.5(2007) No.20(10/04) R04

【 米 FDA 】

- Fentanyl[‘Fentora’] バッカル錠: 使用および処方に関する注意喚起

Important information for the safe use of [‘Fentora’] (fentanyl buccal tablets)

FDA Public Health Advisory, Information for Healthcare Professionals

通知日: 2007/09/26

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/fentanyln_buccal.htm

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_buccal.htm

◆公衆衛生勧告（下線部は原文の強調箇所）

FDA は、[‘Fentora’] (ドラッグデリバリーシステムを用いた fentanyl のバッカル錠*¹) を安全に使用するため、患者、介護者、医療従事者に重要な情報を通知する。[‘Fentora’] はオピオイド耐性*² 癌患者の疼痛の治療を目的とする麻薬性鎮痛薬で、FDA は、[‘Fentora’] を使用した患者における死亡や生命を脅かす副作用の報告を受けている。報告では以下の点が指摘されている。

- 本来[‘Fentora’]を処方されるべきでない患者が含まれていた(癌ではない患者や、オピオイド耐性が形成されていない患者で死亡が起こった)。
- [‘Fentora’]の用量を間違って処方された患者がいた。
- [‘Fentora’]を過剰に使用した患者がいた。
- [‘Fentora’]と同等でない fentanyl 含有製剤の代替薬として, [‘Fentora’]を処方した医療従事者がいた。

[‘Fentora’]は、非常に強力な麻薬性(オピオイド)鎮痛薬である fentanyl を含有する。[‘Fentora’]の適応として、オピオイド耐性となった患者(定時投与により麻薬性鎮痛薬で毎日 24 時間の疼痛管理をしている患者)の癌の突出痛の緩和のみが承認されている。定時投与により毎日 24 時間、麻薬性鎮痛薬で疼痛管理をしている患者はオピオイドに対して耐性が形成されるため、麻薬性鎮痛薬の危険な副作用に対する耐性も高くなっている。オピオイドに対して耐性が形成されていない患者では、[‘Fentora’]に含まれる量の fentanyl の摂取により、呼吸抑制(重篤な呼吸困難)や死亡に至る可能性がある。患者は[‘Fentora’]を使用する前に、自分がオピオイド耐性であるかについて医師に確認すること。

FDA は、[‘Fentora’]に関する以下の重要な安全性情報を強調している。

- [‘Fentora’]はオピオイド耐性がある癌患者の突出痛のみに使用すること。
 - [‘Fentora’]は、頭痛/片頭痛、術後痛、外傷による疼痛を含むあらゆる型の短期疼痛の治療には使用しないこと。
 - 麻薬性鎮痛薬を時々使用するだけの患者は、[‘Fentora’]を使用しないこと。
- [‘Fentora’]と他の fentanyl 含有製剤は、含有量が同じでも力価は同じではない。
 - 医療従事者は、[‘Actiq’]を含む他の fentanyl 含有製剤の代替薬として、[‘Fentora’]を使用しないこと。
 - 医師は、患者ごとの[‘Fentora’]の用量を慎重に選択すること。
- [‘Fentora’]を使用する患者およびその介護者は、同薬の安全な使用法を理解し、使用上の指示に忠実に従うこと。[‘Fentora’]の使用上の指示は、患者向け医薬品ガイド(Medication Guide)に記載されている。
- [‘Fentora’]を処方する医療従事者、および同薬を使用する患者とその介護者は、fentanyl 過量摂取の徴候について注意すること。Fentanyl の過量摂取の徴候には、呼吸困難/浅呼吸、疲労や著しい眠気/鎮静、正常な思考/会話/歩行の困難、失神/めまい/錯乱の感覚が含まれる。これらの徴候が起きた場合、患者やその介護者は直ちに医師の治療を求めること。

[‘Fentora’]の添付文書および患者向け医薬品ガイドは、新たな安全性情報を加えて改訂される。また、同薬の製造業者である Cephalon 社は医療従事者と医師に向けて通知を行った。これらは FDA MedWatch のウェブサイトに掲載されている^{*3}。FDA は新たな情報を入手次第、本件に関

する情報更新を行う。

◆医療従事者向け情報 (FDA Alert より抜粋, 下線部は原文の強調箇所)

- ・ ['Fentora']は、オピオイド耐性がある癌患者の突出痛の緩和のみに使用すること。 経口で morphine を 60 mg /日以上, 経皮で fentanyl を 25 μ g /時以上, 経口で oxycodone を 30 mg/日以上, 経口で hydromorphone を 8 mg /日以上, または等価用量の他のオピオイド製剤を 1 週間以上投与している患者は, 生理学的にオピオイド耐性があると考えられる。
- ・ ['Fentora']の投薬法は複雑であり, 処方の前に十分理解しておくこと。
 - 同じ用量の['Fentora']または['Actiq']を投与した場合, ['Fentora']の方が血中濃度が高くなる。したがって, オピオイド製剤の定時投与によりオピオイド耐性があり, ['Actiq']で癌の突出痛の治療をしている患者において, 治療薬を['Fentora']に変更する場合は, 添付文書に記載された表に従って用量を減量すること。
 - オピオイド耐性があり, 他の鎮痛薬で癌の突出痛の治療をしている患者で, 治療薬を ['Fentora']に変更する場合は, 初回量を 100 μ g とすること。
 - ['Fentora']の用量設定中および設定後において, 1 回の癌の突出痛発症に対し, 患者の最大使用量は 2 錠までとすること。2 錠目を服用後は, ['Fentora']の再使用までに 4 時間以上の間隔をあけること。
- ・ ['Fentora']は['Actiq']のジェネリック薬ではない。したがって, ['Actiq']や他の fentanyl 含有製剤の代替薬として['Fentora']を使用しないこと。

参考情報

- *1: ['Fentora']はドラッグデリバリーシステムにより fentanyl の吸収性を高めた製剤であるため, 通常の製剤と比較した場合, 血中濃度が高くなる。
- *2: オピオイドを長期投与すると, 鎮痛効果が減弱し, 効果維持のため用量の増量が必要となる現象をいう。
- *3: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Fentora_DearHCP_Letter%2009-10-07.pdf

©Fentanyl[オピオイド系鎮痛剤, 癌疼痛治療剤]国内: 発売済 海外: 発売済

['Actiq'], ['Fentora']のような fentanyl の口腔粘膜吸収型製剤は, 国内で販売されていない。

Vol.5(2007) No.20(10/04) R05

【 米 FDA 】

• Drug Safety Newsletter の創刊

FDA Drug Safety Newsletter Fact Sheet

FDA Drug Safety Newsletter webpage

通知日:2007/09/18

<http://www.fda.gov/cder/dsn/factsheet.htm>

FDA は、2007 年 9 月より、“*Drug Safety Newsletter*”の発行を開始した。*Drug Safety Newsletter* は、市販後の医薬品安全性について医療関係者向けに情報提供を行い、季刊で発行される予定である。概要が Drug Safety Newsletter Fact Sheet のウェブページに紹介されており、以下に抜粋する。

◆*Drug Safety Newsletter* の対象読者

対象読者は、医療従事者(医師, 看護師, 薬剤師, 歯科医師等), 医療関係学会等, および薬剤情報センターである。

◆*Drug Safety Newsletter* の主な内容

主として FDA の有害事象報告システム(Adverse Event Reporting System: AERS)に報告された有害事象症例報告データに関する情報提供を行う。AERS データベースには、毎年数十万件の報告が追加されている。

Drug Safety Newsletter では、AERS データベースのレビューにもとづいた情報提供を行うと共に、市販後の臨床研究や薬剤疫学研究など他の情報にもとづく情報提供も行う。*Drug Safety Newsletter* の記事は、特定の薬剤を扱う場合もあるが、薬剤クラスを扱う場合もある。また、FDA の他の情報提供手段と連動して新たな問題や、すでに知られている安全性情報を扱う場合もある。

また *Drug Safety Newsletter* では、新規承認薬(new molecular entity: NME)の市販後の安全性情報に関する報告を行う予定である。NME とは、これまでに米国内でいかなる形態でも市販承認されていない有効成分を含有する医薬品を指す。

◆*Drug Safety Newsletter* のトピックの選定

Drug Safety Newsletter に掲載するトピックは、(1)患者ケアおよび公衆衛生上の重要性、(2)有害事象の重篤度、(3)現在、関心の高いトピックス(出版物やメディアで取り上げられた事象等)などを考慮して選定する。医薬品の安全性に関する臨床および方法論など、特定のトピックの特集も企画している。

◆対象とする有害事象について

有害事象には、ヒトにおける医薬品の使用に関連した下記のような事象が含まれる。なお、医薬品との因果関係の有無は問わない。

- ・ 医療における薬剤の使用過程で発生した有害事象
- ・ 不慮の、あるいは意図的な過量投与により発生した有害事象
- ・ 薬物乱用により発生した有害事象
- ・ 退薬により発生した有害事象
- ・ 薬効低下, 薬効欠如

◆有害事象報告とは

有害事象報告とは、医薬品の使用に関連する望ましくない徴候あるいは症状に関する FDA への報告である。これらの報告は FDA の AERS データシステムに登録される。製薬企業は、FDA への有害事象報告が義務付けられている。また、医療従事者や一般からも報告が行われる。医薬品評価研究センター (CDER) は、報告のレビュー、安全性のモニタリング、データの定期的な解析および評価を行う。

◆有害事象報告に関する留意点

医薬品の使用に関連する有害事象の自発報告システムには限界があり、過少報告、重複報告、報告バイアスなどの問題がある。さらに、報告された有害事象が、使用報告のあった医薬品と因果関係がない場合がある。すなわち、報告された有害事象が、治療中の基礎疾患やその他の医学的症状、または同時期に服用していた他の薬剤と関連する場合がある。また、有害事象の発現率の算出、特定の医薬品のリスク評価、医薬品間のリスクを比較するために FDA の有害事象報告システム (AERS) への報告数を用いることはできない。

◆*Drug Safety Newsletter* により有害事象報告数は増加するか

Drug Safety Newsletter は、医薬品の安全性に関する情報提供手段であり、FDA に提出された症例報告の市販後のレビューで検出された安全性シグナルに対して医療従事者に注意を促すものである。*Drug Safety Newsletter* で安全性の問題に言及することにより、有害事象の報告数は増加する可能性がある。FDA は、情報提供により、有害事象報告が促進されることを期待しているが、データの解析にあたっては、促進効果の影響を考慮して行う。

◆*Drug Safety Newsletter* の配布

Drug Safety Newsletter は、メーリングリストの申し込みをした米国内の医療従事者に対して電子媒体で配布される。また下記の URL で入手可能である。

<http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm>

Vol.5(2007) No.20(10/04) R06

【 米 FDA 】

• Temozolomide[‘Temodar’]:再生不良性貧血

Temozolomide[marketed as [‘Temodar’]]: Aplastic anemia

Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 1, Fall 2007

通知日:2007/09/17

http://www.fda.gov/cder/dsn/2007_fall/2007_fall.pdf

医療従事者向け

Temozolomideの服用に関連した再生不良性貧血^{*1}の副作用症例報告(致死的な症例を含む)が安全性レビューにより確認されている。Temozolomide服用中の患者に難治性あるいは持続性の骨髄抑制が見られる場合は、再生不良性貧血の可能性に留意すること。また、FDA MedWatchに報告すること。

Temozolomideは1999年から米国で販売されている経口アルキル化剤であり、初発の多形性膠芽腫(glioblastoma multiforme)の成人患者の治療に適応がある。放射線療法と併用し、その後、維持療法に用いる。ニトロソウレア系抗癌剤とprocarbazineの併用療法が効果を示さない難治性の退形成性星細胞腫^{*2}にも適応がある。Temozolomideはそのままでは不活性であるが、生体内で生理的pHに依存する化学反応により活性代謝物に変換され、アルキル化剤としてDNA合成を阻害する。

FDAは1999年8月11日から2006年11月3日までに、temozolomide服用患者における再生不良性貧血の報告を18例(米国内14例、国外4例)受けた。添付文書には、骨髄抑制に関する警告があり、また、報告された有害事象の1つとして汎血球減少症が記載されている。

18例の報告の患者の平均年齢は48歳(範囲、4歳~75歳)で、男性がわずかに多かった(56%)。10例は、承認された適応症である多形性膠芽腫(5)、退形成性星細胞腫(5)に対する投与であったが、乏突起膠腫^{*3}(3)、上衣腫(1)、膠腫(1)、髄芽腫(1)、詳細不明の脳腫瘍(1)、基礎疾患に関する情報なし(1)も含まれていた。8例は放射線療法を併用していた。Temozolomideの投与開始から再生不良性貧血の発現までの平均日数は36日(範囲5~578日)であった。また、9例はtemozolomideによる初回治療で、推奨用量に従っており、これらの症例では、治療開始後1~3カ月で再生不良性貧血が発症した。

汎血球減少症あるいは再生不良性貧血の既往歴があった症例はなかった。11例は、生検により再生不良性貧血と確定診断された。

再生不良性貧血との関連が知られている他の薬剤の使用(過去の投与または同時投与)が6例で報告された。報告された薬剤には、アルキル化剤(busulfan, cyclophosphamide, chloromethane, melphalan, nitrosourea, dacarbazine)、抗てんかん薬、抗生物質が含まれたが、服薬時期に関する報告がないため、この6例については、再生不良性貧血とtemozolomide投与との関連の特定が困難であった。

重篤な転帰としては、死亡(8)、入院(8)があった。死亡8例のうち、3例は temozolomide による二次性再生不良性貧血の合併症、2例は骨髄移植後の合併症、3例は腫瘍の進行による死亡であった¹⁾。5例は temozolomide の服用中止により、回復したことが報告された。うち2例では回復に要した期間が報告されており、それぞれ1カ月、4カ月であった。多くの場合、副作用報告の情報にもとづいて再生不良性貧血の重症度(中等度、重度、非常に重度)を区別することは困難であった。なお、再生不良性貧血との関連が知られている他の薬剤を併用した症例があったが、temozolomide が再生不良性貧血の発現に関与した可能性を否定できなかった。

文献

- 1) Villano JL, Collins CA, Manasanch EE, et al. Aplastic anemia in patient with glioblastoma multiforme treated with temozolomide. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 436-438.

参考情報

- *1:再生不良性貧血は、骨髄の造血機能低下による貧血である。造血幹細胞の減少により、赤血球とともに、白血球、血小板の産生も低下し、末梢血は汎血球減少症となる。薬剤性の再生不良性貧血としては、chloramphenicol、アルキル化剤等によるものがよく知られている。
- *2:膠芽腫(glioblastoma)と退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma)は分類上共に、中枢神経系腫瘍のうち、星細胞系腫瘍に属する。星細胞は神経膠細胞(グリア細胞)の一種で、星細胞系腫瘍のうち、星細胞腫、退形成性星細胞腫、膠芽腫の順に低分化型となる。膠芽腫は、細胞に形態的な多様性がみられる。
- *3:乏突起膠腫(oligodendroglioma)は、神経膠細胞(グリア細胞)のうち乏突起膠細胞系の腫瘍。上衣腫(ependymoma)は、脳室壁を構成する脳室上衣細胞系の腫瘍。髄芽腫(medulloblastoma)は未分化細胞の腫瘍。膠腫(glioma)は神経膠細胞の腫瘍。

©Temozolomide〔テモゾロミド、アルキル化剤、抗悪性腫瘍薬(膠芽腫治療薬)〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.20(10/04) R07

【 米 FDA 】

- **ADHD 治療薬: AHRQ と FDA が共同で心血管系リスクに関する大規模研究を実施**

AHRQ and FDA to collaborate in largest study ever of possible heart risks with ADHD medications

FDA News

通知日: 2007/09/17

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01700.html>

FDA は AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality: 医療研究・品質局) と共同で、注意欠陥多動性障害 (ADHD) の治療に用いる処方箋医薬品と、心臓発作、卒中発作などの心血管系の副作用リスク増加の可能性について、これまでで最も包括的な研究を実施する。AHRQ は、FDA と同様に米国保健福祉省 (Department of Health and Human Services) に属する機関で、臨床上の有効性および安全性に関する研究の支援を行っている。

ADHD の治療に用いられる薬剤には、心拍数増加および血圧上昇の作用があることから、心血管系のリスクを増加させる可能性が懸念されている。また、成人と小児のリスクに差があると考えられ、長期の使用に関するエビデンスが必要である。

AHRQ と FDA が共同で行う研究では、ADHD 治療薬を服用した小児および成人約 500,000 人の臨床データを用いて、これらの治療薬が心血管系リスクを増加させるかを解析する。この解析に先立つ予備研究では、大規模医療データベースを用いて、処方箋医薬品の使用、入院患者、外来患者の治療、死亡を含む転帰に関するデータを集積し、2005 年までの 7 年間に ADHD 薬を服用した患者を特定した。

「ADHD 治療薬を使用した成人および小児患者における心血管系有害事象について、副作用症例報告がなされているが、これらの患者は潜在的な心血管系のリスク因子を保有していたと考えられており、ADHD 治療薬の使用と心血管系有害事象との因果関係は確立されていない。今回の研究の目的は、この問題に関してより詳しい情報を得ることである」と、FDA 調査・疫学部 (Office of Surveillance and Epidemiology) の Gerald Dal Pan 部長は述べている。

解析は 2 年をかけて行われる予定で、現在市販されている ADHD 治療薬全てを対象とし、薬剤全体のリスクおよび薬剤クラス別のリスクを検討する。患者やその家族、医療従事者のみならず政府の保健プログラムにとっても重要な結果が出されることが予想される。

国立精神衛生研究所 (National Institute of Mental Health) によれば、ADHD は学童の約 3~5%、成人の約 4% が罹患している。小児および成人の ADHD 治療薬の使用は近年増加しており、AHRQ の解析では、methylphenidate hydrochloride [‘Concerta’], atomoxetine hydrochloride [‘Strattera’], amphetamine 塩類の混合製剤 [‘Adderall’] の 3 製剤は、17 歳以下の小児に処方された薬剤のトップ 5 に入っていた。また、これらの薬剤で 2004 年に約 13 億ドルが消費されたと推定されている。

FDA は、2006 年 5 月、ADHD 治療薬による心臓発作、卒中発作、突然死の症例報告にもとづき、添付文書の改訂、および患者向け医薬品ガイド作成の指示を行っている。

◇関連する医薬品安全性情報

・Vol.5 No.06(2007/03/22)

Vol.5(2007) No.20(10/04) R08

【 米 FDA 】

• リスク情報伝達の諮問委員会の設立

FDA announces new advisory committee to address risk communication

FDA NEWS

通知日:2007/06/04

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01648.html>

FDA は 2007 年 6 月 4 日付で、新しい諮問委員会の設立を発表した。この委員会は、FDA 規制対象製品のリスクとベネフィットの国民への情報伝達に関する強化策を FDA に諮問することを目的としたものである。

リスク情報伝達諮問委員会 (Risk Communication Advisory Committee) の任務は以下の通りである。

- ・ 国民に対する情報伝達の必要性および優先順位を FDA がよりよく理解することを支援すること。
- ・ 医薬品のリスクとベネフィットに関する情報を伝達する戦略の策定を FDA に助言すること。
- ・ リスクおよびベネフィットに関する伝達内容の作成、また、特定の製品情報について、影響を受けやすい関係者に最も効果的に伝える方法に関し、最新の研究成果を FDA に諮問すること。

この新しいリスク情報伝達諮問委員会の設立は、IOM (Institute of Medicine, 医学研究所) の 2006 年の報告書「医薬品安全性の未来: 公衆衛生の促進と保護 (The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public)」にもとづくものである。この報告書では、議会が医薬品およびその他の FDA 規制対象医療製品の有効性、安全性、使用に関する情報を FDA が伝達する方法を検討する新規諮問委員会の設立に関する法律を制定することを勧告している。FDA もこのような委員会の重要性に同意し、速やかな行政手続により同委員会を設立した。また、FDA は、同委員会の活動範囲を FDA が規制する全製品のリスクおよびベネフィットに関する情報伝達に拡大した。

諮問委員会は、FDA に所属しない専門家および一般国民を含む、15名の投票権をもつ委員で構成される。専門家に加え、一般の委員には、FDA 規制対象製品を実際に使用する、消費者、患者、介護者、医療従事者等が含まれる。

詳細については以下を参照されたい。

- ・ FDA 諮問委員会の概要
www.fda.gov/oc/advisory/default.htm
- ・ IOM 報告書に対する FDA の対応の詳細
www.fda.gov/oc/reports/iom013007.html

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5(2007) No.20(10/04) R09

【 EU EMEA 】

- Nelfinavir[‘Viracept’]:EMEA が販売再開を許可

European Medicines Agency recommends lifting of suspension for[‘Viracept’]

Press Release, Questions and Answers

通知日:2007/09/20

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/41816807en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viracept/41344907en.pdf>

◆Press Release

EMEA の医薬品委員会(CHMP)は 2007 年 9 月 20 日付で、Roche 社の nelfinavir(nelfinavir mesilate)[‘Viracept’]の販売承認の一時停止を撤回し、同薬の EU 市場での販売再開を勧告した。[‘Viracept’]は、製造工程において数バッチに遺伝毒性がある ethyl mesilate (ethyl methanesulfonate, EMS)が混入したことが判明したため、2007 年 8 月 6 日に販売承認が一時停止された。CHMP は、Roche 社が実施したこの問題に対する是正措置及び予防措置を審査し、製造施設の査察による検証を行った。その結果、EMS 混入の原因が取り除かれ、今後製造される[‘Viracept’]が品質規格に適合するであろうことを確認し、CHMP は欧州委員会(EC)に対し、販売承認一時停止を撤回するよう勧告した。この決定が発効されると、Roche 社は患者に対し

['Viracept']の供給を再開できるようになる。

◆Questions and Answers (抜粋)

◇['Viracept']について何が問題となったか

2006 年末の数カ月間と 2007 年初頭に、数バッチ分の nelfinavir mesilate に、既知の遺伝毒性物質 (DNA を損傷する) である EMS が製造工程由来の不純物として高レベルで混入した。EMS が混入したバッチは、カナダ、日本、米国を除く、すべての市場向けの ['Viracept'] 製造に使用された。その結果、2007 年 3 月以降、EMS が高レベルで混入した ['Viracept'] が市場に出回った。EMS の混入は、一部の患者が錠剤の異臭に気づいたことにより判明した。

◇販売一時停止を撤回した理由は何か

CHMP は 2007 年 9 月の会合で、CHMP の質問に対する Roche 社の回答内容を審査し、スイスにある nelfinavir mesilate の製造工場を査察した調査官の報告書を検討した。その結果、Roche 社が実施した対策および査察結果から、必要な措置が取られたことが確認された。

- Roche 社は EMS 混入の原因を特定した。EMS は、nelfinavir mesilate の製造に使う methane sulfonic acid を貯蔵するタンク内で生成していた。タンクは、methane sulfonic acid を入れる前にエタノールで洗浄していたが、洗浄後の乾燥が十分でなかった。このため、タンク内に残存していたエタノールと methane sulfonic acid が化学反応を起こし、高レベルの EMS が生成し、数バッチ分の ['Viracept'] に混入した。Roche 社は、このタンクを使わない製造工程に変更した。
- この他に同社は、['Viracept'] 製造中に EMS が生成した場合、できるだけ早く確実に検出できる検査体制を導入した。また、有効成分と最終製品に含まれる EMS の最大許容量に関し、厳格な規格を設定した。この最大許容量は、最新の遺伝毒性物質のガイダンス* に従っている。

販売一時停止の措置が取られている間に、Roche 社は CHMP が要求した他の重要な措置にも着手した。特に、EMS の有害作用を検討するための動物実験を開始した。また、EMS 混入製剤を使用した患者のモニタリングを開始し、今後も患者の追跡を行っていく。CHMP は、これらの措置が適切に履行されることを確認する予定である。

* EMEA のウェブサイトに掲載された遺伝毒性不純物の許容量のガイダンス (Guideline on the limits of genotoxic impurities) は、下記のアドレスを参照のこと。

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/519902en.pdf>

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

Vol.5(2007) No.20(10/04)R10

【 EU EMEA 】

• 未承認医薬品の例外的使用に関する EMEA の役割

The EMEA's role in compassionate use [according to Article 83 of regulation (EC) No 726/2004]

Questions and Answers

通知日 : 2007/07/19

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/euleg/7214406enfin.pdf>

◇例外的使用 (compassionate use) とはどのようなものか

医薬品の例外的使用とは、承認薬では十分な治療効果が得られない重篤な疾患の患者に対して、市販前の未承認薬を使用できるようにするための方法である。

欧州連合 (EU) で医薬品を販売するには、承認を得る必要がある。しかし、市販前の未承認薬を使用することが患者の利益となることもある。未承認薬を患者個人または患者グループが利用できるようにするために、欧州の各国において特別なプログラムが設けられてきた。これがいわゆる「例外的使用 (compassionate use)」である。

◇例外的使用における EMEA の役割は何か

EMEA は例外的使用が行われる特定の医薬品の使用法について、加盟国に勧告することができる。また、どのような患者が例外的使用プログラムからベネフィットが得られるかを明らかにすることができる。

しかしながら、例外的使用プログラムは、依然として各加盟国が組織化し、実施される状態にある。EMEA の勧告は各加盟国の法律を補足するものであり、法制度を作るものではない。勧告を受け入れるか否かは任意であり、加盟国が自国の患者への適用を希望する場合にのみ導入される。EMEA の勧告は、EU 各国が例外的使用プログラムを同じように運用するのに役立つと考えられる。また、この勧告は既存の例外的使用プログラムの透明性を向上させる上でも役立つと考えられる。

◇EMEA が例外的使用の勧告を出すことができるのはどのような医薬品か

EMEA が、例外的使用プログラムの勧告を出すのは、一部の医薬品についてのみである。すなわち、生命に危険を及ぼす、長期間にわたる、あるいは重篤な機能障害性疾患に罹患し、その国で承認された医薬品では十分な治療効果が得られない患者の治療を目的とする医薬品である。対象となる医薬品は、EMEA で承認審査中か臨床試験実施中のものでなければならない。

◇例外的使用プログラムに参加を希望する場合は、誰に相談すべきか

患者の治療には、担当医が重要な役割を果たしている。患者が未承認薬を使用できる最も多いケースは、臨床試験に参加することである。担当医は、患者が臨床試験に参加することの適否に

について助言を与える。例外的使用プログラムは、患者が未承認薬を使用できる別の方法を提供する。患者が同プログラムに参加を希望する場合は、担当医に相談すること。担当医は患者に対し助言を与え、国内でのプログラム運用法について説明する。プログラムへの参加が適切であれば、担当医はプログラムの国内担当官庁に連絡を取り、プログラムへの参加の可否について検討する。例外的使用プログラムの運用規則は、国によって異なる。場合により、患者はEU以外の国から未承認薬を入手することもできる。

◇EMEAはどのような情報を発表する予定か

EMEAは、例外的使用プログラムの実施に向けてレビューした医薬品の名称を、EMEAのウェブサイト上发表する予定である。医薬品の名称の他に、医薬品を使用できる患者や使用法といったEMEAの勧告に関する情報も発表される予定である。

Vol.5(2007) No.20(10/04) R11

【WHO】

- **ビンカアルカロイド: 静脈内投与のみ可能(フランス)**

Vinca alkaloids: Should only be given intravenously

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007—safety of medicines

通知日: 2007/07/09

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN_3_2007.pdf

フランス保健製品衛生安全庁(AFSSAPS)は、医療従事者に対し、vindesine, vincristine, vinblastine は静脈内投与のみ可能であり、髄腔内投与してはならないことについて、注意を喚起している。Vindesine, vincristine, vinblastine は、癌患者に対する化学療法剤として広く使われているビンカアルカロイドである。AFSSAPS は 2000～2006 年において、ビンカアルカロイドを誤って髄腔内投与した投薬過誤の報告を 7 件受けている。このうち 6 例は成人患者であり、1 例は生後 23 カ月の小児であった。これらの 7 例とも患者はすべて死亡した。AFSSAPS は、医師および病院薬剤師で構成される専門家グループと協議の上、ビンカアルカロイドを安全に投与するための一連の勧告を作成した。勧告事項の一部を以下に示す。

- ・ Vincristine は(生理食塩液 50 mL 等で)希釈後、ミニバッグにより 5～10 分間かけて静脈内投与すること。
- ・ 同じ癌患者に対し vincristine の静脈内投与と別の化学療法剤の髄腔内投与を行う場合は、不注意によるビンカアルカロイドの髄腔内投与を避けるため、2 つの治療薬の投与間隔を十分に空けること。
- ・ 投与実施前に、治療室にいる他の医療従事者に対し(医師から看護師へ、医師から医師へ)

製品ラベルに記載されている指示を音読して確認し合うこと。

※WHO 副作用データベースにおける投薬過誤の報告は 38 件, 死亡の報告は 318 件(1969 年以降)である。

文 献

1) Letter to health-care professionals. Afssaps, May 2007. (<http://www.afssaps.sante.fr>)

◎Vindesine〔ビンデシン, ビンカアルカロイド系抗癌剤〕国内:発売済 海外:発売済

◎Vincristine〔ビンクリスチン, ビンカアルカロイド系抗癌剤〕国内:発売済 海外:発売済

◎Vinblastine〔ビンブラスチン, ビンカアルカロイド系抗癌剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.20(10/04)R12

【WHO】

● Vincristine: 髄腔内投与による死亡

Information exchange system alert No.115: Vincristine (chemotherapeutic agent)

WHO Drug Alerts

通知日:2007/07/18

<http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drugalertindex/en/index.html>

http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_115_vincristine.pdf

◆最新事例

- ・ 香港, 2007 年 7 月 7 日。21 歳の女性が, ビンカアルカロイド系の抗癌剤である vincristine の脊髄腔内への注射(髄腔内注射)^{*1}の事故(投薬過誤)により死亡した。詳細は現在調査中である。

◆Vincristine(およびその他のビンカアルカロイド系抗癌剤)の投与は,「点滴用バッグを用いた静注のみ」とすること。

Vincristine は広く用いられている化学療法剤である。本剤は静脈内注射のみで使用し, 他の経路での投与を行わないこと。Vincristine の静脈内注射を受けている患者の多くは, 治療プロトコルとして他の薬剤が髄腔内投与される^{*2}。Vincristine が髄腔内注射される過誤はこのためである。1968 年以降, さまざまな国でこの投薬過誤が発生し, 計 55 件報告されている。長年にわたって繰り返し警告が行われ, 表示の要件および基準も詳細に定められているが, vincristine の髄腔内投与に関連した過誤は引き続き発生している。

◆上記以外の最近の死亡およびニアミス事例

- ・ 米国, 2005年11月。21歳男性患者が非ホジキンリンパ腫の治療中であった。Vincristineを充填した他患者用の注射筒で, 医師が誤って髄腔内注射を行い, 患者は3日後に死亡した。
- ・ スペイン, 2005年10月。58歳女性患者が非ホジキンリンパ腫の治療中であった。Methotrexateなど他の2種の薬剤を髄腔内注射した際に, vincristineについても髄腔内注射を行った。医師は途中で投薬過誤に気づき投与を中止したが, 患者は約100日後に死亡した。
- ・ オーストラリア, 2004年。28歳男性患者がバーキットリンパ腫の治療中であった。Methotrexateを髄腔内注射した際に, vincristineについても髄腔内注射を行った。患者は5日後に下肢に麻痺が生じ, 28日後に死亡した。

参考情報

*1: 髄腔内注射ではなくも膜下腔への注射が行われる。

*2: 中枢神経への癌の転移による神経障害に対し, methotrexate の髄腔内注射等が行われる場合がある。

※ ビンカアルカロイド系の抗癌剤は, 微小管 (microtubule) の構成蛋白質であるチューブリンに結合して微小管を崩壊させる作用があり, 分裂中の細胞の有糸分裂を阻害する。神経細胞では, 微小管が軸索や樹状突起内の物質輸送のレールとして重要な役割を果たしており, ビンカアルカロイドによる影響を特に受けやすい。

◇関連する医薬品安全性情報

【WHO】ビンカアルカロイドーくも膜下腔への誤投与による死亡(仏) Vol.3 No.22(2005/11/17)

◎Vincristine [ビンクリスチン, 抗悪性腫瘍薬, ビンカアルカロイド] 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