

# 医薬品安全性情報 Vol.5 No.26 (2007/12/26)

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

- Drug Safety Update Vol.1, No. 3, 2007 [英 MHRA]
  - 吸入ステロイド薬:慢性閉塞性肺疾患 (COPD)に使用時の肺炎に注意喚起 (TORCH 試験等の結果について) .....2
- チアゾリジン系糖尿病薬 (rosiglitazone, pioglitazone):最近の安全性情報 (心血管系, 骨折のリスク, 黄斑浮腫)の要約 [英 MHRA] .....4
- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 1, Fall 2007 [米 FDA]
  - Rituximab [‘Rituxan’]:進行性多巣性白質脳症 (PML) .....8
  - Modafinil (ナルコレプシー治療薬):重篤な皮膚反応.....10
  - Deferasirox (鉄過剰治療薬):肝臓, 腎臓および血液系の有害事象報告.....12
- Clobutinol 含有鎮咳薬:QT 延長のため販売承認の取り消しを勧告 [EU EMEA] .....15

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(2007/12/17 現在)

Vol.5(2007) No.26(12/26) R01

【英MHRA】

- 吸入ステロイド薬:慢性閉塞性肺疾患(COPD)に使用時の肺炎に注意喚起(TORCH試験等の結果について)

Inhaled corticosteroids: pneumonia

Drug Safety Update Vol.1, No. 3, 2007

通知日:2007/10/01

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032518&ssTargetNodeId=1100](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032518&ssTargetNodeId=1100)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2032519&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032519&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

慢性閉塞性肺疾患(COPD)の患者に対して吸入ステロイド薬を処方する際には、肺炎や気管支炎等の下気道感染発症の可能性を慎重に監視すること。

吸入用の長時間作用型 beta-2 刺激薬(salmeterol, formoterol)および長時間作用型 beta-2 刺激薬/ステロイド合剤[‘Seretide’](salmeterol/fluticasone), [‘Symbicort’](formoterol/budesonide)は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療への適応がある。他方、吸入ステロイド剤は、単剤としては COPD への適応がないが、COPD 治療ガイドラインでは、気管支拡張薬使用時には、必要に応じて吸入ステロイド薬を併用することを推奨している<sup>1)</sup>。

#### ◆TORCH 試験

TORCH(TOWARDS a Revolution in COPD Health)試験では、プラセボ、salmeterol(50 $\mu$ gを1日2回)、fluticasone(500 $\mu$ gを1日2回)、salmeterol/fluticasone(50 $\mu$ g/500 $\mu$ gを1日2回)の比較を3年間行った<sup>2)</sup>。主要評価項目は3年以内の原因を問わない死亡であった。原因を問わない死亡の絶対リスクは、プラセボ群と比較して、salmeterol/fluticasone 群では2.6%低下したが、有意ではなかった。

一方、肺炎のリスクはfluticasoneを含む治療群で有意に増加した。プラセボ群と比較した肺炎のハザード比はfluticasone 群で1.53[95%CI[1.24~1.89]]、salmeterol/fluticasone 群で1.64[95%CI[1.33~2.02]]であった(表1)。

表 1: TORCH 試験における肺炎の発生率と相対リスク

	プラセボ (n=1,544)	Salmeterol (n=1,542)	Fluticasone (n=1,552)	Salmeterol /Fluticasone (n=1,546)
イベント数	139 (9%)	162 (11%)	224 (14%)	248 (16%)
3年間のイベント 発生率* (95%CI)	12.3% (10.4~14.3)	13.3% (11.4~15.2)	18.3% (16.1~20.4)	19.6% (17.4~21.9)
実薬 対 プラセボ				
ハザード比 (95%CI)		1.09 (0.87~1.37)	1.53† (1.24~1.89)	1.64† (1.33~2.02)

喫煙状況で層別化した log-rank 検定。\*Kaplan-Meier 推定値。† $p < 0.001$

TORCH 試験では、高齢患者、体格指数 (BMI) の低い ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ) 患者、COPD が重度 [FEV<sub>1</sub> (努力肺活量 forced expiratory volume の 1 秒量) の予測値  $< 30\%$ ] \*<sup>1</sup> の患者では、肺炎のリスクが治療群を問わず高かった。

#### ◆その他のデータ

高齢の COPD 患者 175,906 人を対象とした最近の症例対照研究では、吸入ステロイド薬を現在使用中の患者は過去 1 年間に使用しなかった患者と比較して、肺炎による入院の頻度が 70% 有意に増加し、肺炎により入院して 30 日以内に死亡する頻度は 53% 有意に増加していた。肺炎による入院および入院 30 日以内の死亡のリスクには用量依存性がみられた。

#### ◆医療従事者への助言

- ・吸入ステロイド薬を COPD の治療に用いる際には、肺炎や気管支炎等の下気道感染の発症のリスクがある。下気道感染症の臨床所見は、しばしば COPD の増悪と類似するため、医師は、慎重に監視する必要がある。
- ・吸入ステロイド薬による治療中に肺炎を発症した重度の COPD 患者に対しては、治療法を再考すべきである。

#### 文 献

- 1) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006.  
<http://www.goldcopd.org>
- 2) Calverley PM, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
- 3) Ernst P, et al. Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Hospitalization for Pneumonia *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 162–66.

---

## 参考情報

\*1:最大に空気を吸い込んだ状態からできるだけ短時間で吐き出す際の最初の 1 秒間に吐き出す肺気量で、正常値は 70%以上。

## ◇関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】喘息および慢性閉塞性肺疾患における formoterol と salmeterol について MHRA によるレビュー [Vol.5 No.06 (2007/03/22)]

◎Salmeterol [サルメテロール, beta-2 刺激剤 (気管支拡張剤)] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Fluticasone [フルチカゾン, 吸入ステロイド喘息治療剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

## Vol.5 (2007) No.26 (12/26) R02

### 【英 MHRA】

●チアゾリジン系糖尿病薬 (rosiglitazone, pioglitazone): 最近の安全性情報 (心血管系, 骨折のリスク, 黄斑浮腫) の要約

Thiazolidinediones, rosiglitazone [[ ‘Avandia’ ], [ ‘Avandamet’ ]] and pioglitazone [[ ‘Actos’ ], [ ‘Competact’ ]]

### Product-specific information and advice

通知日: 2007/12/03

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&nodeId=1185](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=1185)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=con2033228&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2033228&RevisionSelectionMethod=Latest)

Rosiglitazone [[ ‘Avandia’ ], [ ‘Avandamet’ ]] および pioglitazone [[ ‘Actos’ ], [ ‘Competact’ ]] は、2 型糖尿病 (インスリン非依存性糖尿病) 患者の治療薬であり、チアゾリジン系薬剤 (グリタゾン系薬剤とも呼ばれる) のクラスに属する。2 型糖尿病とは、患者の身体がインスリンを十分に産生できない状態、またはインスリンを適切に利用できない状態のことである。チアゾリジン系薬剤は、患者のインスリン抵抗性を減少させ、体内で産生されたインスリンを適切に利用できるようにする効果がある。糖尿病を治療せず放置すると、眼、心臓、腎臓、神経に悪影響を及ぼす長期的な健康問題を引き起こすことがある。

下記の情報は、rosiglitazone および pioglitazone に関する現時点の安全性情報の要約である。これらの情報を、各医薬品の製品概要 (SPC) および患者用添付文書 (PIL) に記載されている情報と併せて読む必要がある。製品概要および患者用添付文書は、EMEA のウェブサイトで見ることが

できる。

#### ◆心血管系の安全性

糖尿病患者は、心不全や虚血性心疾患等の心血管系疾患のリスクが高い状態にある。一方、チアゾリジン系薬剤は体液貯留を起こすことがあり、その後に心臓の既往を悪化させたり心不全を起こしたりする可能性がある。このリスクに関する警告は、2000年以降に販売承認を受けたチアゾリジン系薬剤の製品情報に記載されている。また、患者用添付文書にも本件について記載されており、心不全を起こすリスクが高い患者は[‘Avandia’]による治療を開始する前に担当医と話し合うべきである。

チアゾリジン系薬剤の心血管系に対する安全性について、新たな懸念が出されている。心不全は、チアゾリジン系薬剤治療による確認されているリスクである。ごく最近、rosiglitazone が心筋梗塞(心臓発作)のリスクのわずかな増加と関連がある可能性について指摘された。以上の懸念から、チアゾリジン系薬剤の安全性(心血管系を含む)と有効性について、欧州規模で入手可能なデータのレビューが行われた(表 1)。このレビューを受けて EMEA は、2 型糖尿病の治療における rosiglitazone および pioglitazone のベネフィットは、どちらもリスクを上回っていると勧告した。しかしながら、「虚血性心疾患(心臓への血液供給量が減少して起こる)の患者に対する rosiglitazone の使用は、患者個々のリスクを慎重に評価した場合のみに行い、インスリンとの併用は例外的な症例に限定し、厳重な監視下で行うこと」との警告を処方情報に追加する予定である\*1。

#### ◆骨折リスク\*2

臨床試験データの分析により、rosiglitazone または pioglitazone を服用した女性患者において、(主に足と腕の)骨折リスクの増加が認められた(男性患者では骨折リスクの増加は認められなかった)。本件については、2007年3月と4月に医療従事者向けドクターレターを送付した。

#### ◆眼の障害\*3

Rosiglitazone および pioglitazone については、視力低下を伴う糖尿病性黄斑浮腫(血管からの滲出液による眼の網膜の腫脹)の初発または悪化が報告されている。これらの患者の多くで、末梢性浮腫(全身の組織の腫脹)の併発が報告されている。Rosiglitazone または pioglitazone 服用と黄斑浮腫発症に直接の関連があるかについては不明であるが、医師は患者から視力障害の報告があった場合、黄斑浮腫の可能性に注意し、適切な眼科医の紹介を考慮すること。

表 1: Rosiglitazone および pioglitazone の欧州のレビューにおける、心筋虚血性事象および心血管死に関する公開データの要約<sup>†</sup>

出典	比較薬剤, 有害事象	ハザード比(HR), オッズ比(OR), リスク比(RR) [95% CI]
<b>ROSIGLITAZONE</b>		
メタアナリシス(42 試験)	Rosiglitazone vs 比較薬 <sup>1)</sup> , <u>心筋虚血性事象</u>	HR 1.31 [1.01-1.70]
ADOPT 試験	Rosiglitazone vs metformin, <u>心筋虚血</u> Rosiglitazone vs glyburide/glibenclamide, <u>心筋虚血</u>	HR 0.96 [0.66-1.38] HR 1.16 [0.78-1.73]
DREAM 試験	Rosiglitazone vs プラセボ <sup>2)</sup> , <u>心筋梗塞</u> Rosiglitazone vs プラセボ, <u>心血管死</u>	HR 1.66 [0.73-3.80] HR 1.20 [0.52-2.77]
RECORD 試験 (Home et al)	Rosiglitazone vs 対照薬 <sup>3)</sup> , <u>心筋梗塞</u> Rosiglitazone vs 対照薬, <u>心血管死</u>	HR 1.23 [0.81-1.86] HR 0.80 [0.52-1.24]
Nissen & Wolski	Rosiglitazone vs 対照薬, <u>心筋梗塞</u> Rosiglitazone vs 対照薬, <u>心血管死</u>	OR 1.43 [1.03-1.98] OR 1.64 [0.98-1.74]
Singh et al	Rosiglitazone vs 比較薬, <u>心筋梗塞</u> Rosiglitazone vs 対照薬, <u>心血管死</u>	RR 1.42 [1.06-1.91] RR 0.90 [0.63-1.26]
McAfee et al	Rosiglitazone vs 比較薬 <u>急性心筋梗塞または冠動脈再建の複合評価項目</u>	HR 0.93 [0.80-1.10]
FDA の解析	<a href="http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-03-gsk-steward.pdf">http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-03-gsk-steward.pdf</a> を参照。	
<b>PIOGLITAZONE</b>		
Lincoff et al	Pioglitazone vs 比較薬, <u>死亡, 心筋梗塞または卒中発作</u> Pioglitazone vs 比較薬, <u>心筋梗塞</u>	HR 0.82 [0.72-0.94] HR 0.81 [0.64-1.02]
Dormandy et al	Pioglitazone vs プラセボ, <u>非致死性心筋梗塞</u> Pioglitazone vs プラセボ, <u>死亡</u>	HR 0.83 [0.65-1.06] HR 0.96 [0.78-1.18]
<b>ROSIGLITAZONE vs. PIOGLITAZONE</b>		
Gerrits et al	Rosiglitazone vs pioglitazone, <u>急性心筋梗塞</u> Rosiglitazone vs pioglitazone, <u>急性心筋梗塞または冠動脈再建</u>	HR 0.78 [0.63-0.96] HR 0.85 [0.75-0.98]
Lago et al	Rosiglitazone または pioglitazone vs 対照薬, <u>心血管死</u>	HR 0.93 [0.67-1.29]

<sup>†</sup>[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=con2033228&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2033228&RevisionSelectionMethod=Latest)

Home et al. N Engl J Med. 2007; 358:28-38., Nissen & Wolski. N Engl J Med. 2007; 356:2457-2471, Singh et al. JAMA 2007; 298:1189-1281. McAfee et al. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2007; 16:711-725, Lincoff et al. JAMA 2007; 298:1180-1188, Dormandy et al. Lancet 2005; 366:1279-1289, Gerrits et al. Pharmacoepidemiol Drug Safety 2007; 16:1065-1071, Lago et al. Lancet 2007; 370:1129-36.

1) 比較薬: comparator, 2) プラセボ: placebo, 3) 対照薬: control

#### ◆その他の安全情報

##### 禁忌

Rosiglitazone および pioglitazone は、下記の患者に対し禁忌である。

- Rosiglitazone や賦形剤に対する過敏症が既知の患者
- 心不全患者または心不全の既往がある患者 (NYHA 心機能分類が I~IV の患者)
- 肝障害患者

なお、pioglitazone は糖尿病性ケトアシドーシスの患者に対し禁忌である。

### 警告および使用上の注意

- Rosiglitazone および pioglitazone の使用に関する上記の安全性情報以外の警告および使用上の注意には、体重増加、貧血(またはヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少)、(スルホニル尿素薬またはインスリンとの併用時における)低血糖症が含まれる。
- Rosiglitazone および pioglitazone による治療を開始する前に、すべての患者に対し肝酵素の測定を行い、その後も臨床判断にもとづき定期的に測定を行うこと。
- Rosiglitazone および pioglitazone の服用により、インスリン抵抗性に起因する無排卵の女性患者で排卵が再開することがあり、妊娠するリスクがある。
- Rosiglitazone および pioglitazone を、CYP2C8 酵素の阻害薬(gemfibrozil など)または誘導薬(rifampicin など)と併用する場合は注意すること。
- Rosiglitazone は、重篤な腎機能不全患者には慎重に投与すること。

Rosiglitazone および pioglitazone に関する安全性情報は、上記のものがすべてではない。各医薬品の詳細情報については、医療従事者は製品概要(SPC)を、患者は患者用添付文書(PIL)を参照のこと。

---

### 参考情報

- \*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.22(2007/11/01)
- \*2: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.01(2007/01/12)
- \*3: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.11(2007/05/31)

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

国内: 申請準備中(2007/11/12 現在) 海外: 発売済

◎Pioglitazone〔ピオグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤, 2 型糖尿病治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5(2007) No.26(12/26) R03

【 米 FDA 】

● Rituximab[‘Rituxan’]:進行性多巣性白質脳症(PML)

Rituximab [marketed as [‘Rituxan’]]: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

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

#### ◆進行性多巣性白質脳症(PML)とは？

PMLは、成人の約80%が感染しているJCウイルスまたはBKウイルス(共にポリオーマウイルス、別名パポバウイルス)が再活性化して脳に感染して発症する、まれではあるが致命的な脱髄疾患である<sup>1)</sup>。

PMLの発症は、細胞性免疫を低下させる疾患/状態(例、白血病、エイズ、リンパ腫、および臓器移植)および薬物療法(例、natalizumab, fludarabine, および tacrolimus)に関連して認められる。JCウイルスは初代培養グリア細胞、間質細胞、およびBリンパ球(B細胞)に結合する。このため、ウイルスはB細胞が血液脳関門を通過する際に、B細胞に結合して脳内に侵入する<sup>2)</sup>。免疫が低下している患者では、ウイルスの増殖に適した状態になると考えられる。PMLに有効な治療法は知られていない。

PML発症の正確なメカニズムは明らかでないが、ウイルス感染したリンパ球が rituximab 投与等による免疫抑制から回復した際に発症するという仮説が立てられている。Rituximab の平均半減期は208時間であり、Bリンパ球の回復時間の中央値は約12カ月である。Rituximab 投与に関連する症例報告では、rituximab 投与の中止から平均約4カ月でPMLを発症している。

#### ◆Rituximab による PML の FDA への有害事象報告

Rituximab は、非ホジキンリンパ腫患者および他の治療では適切な効果が得られない中等度ないし重度の活動性関節リウマチ患者の治療薬として承認されているモノクローナル抗体である。Rituximabは強い免疫抑制剤であり、最長9カ月間にわたり成熟B細胞を循環血中から除去する。米国では、rituximabは1997年11月より販売されている。

FDAは、2006年12月までに、rituximab投与患者におけるPMLの報告を24件受けている。本レビューでは、医学文献に報告された2例<sup>3,4)</sup>を含めた、2005年8月までにFDAに報告されたPMLの最初の12症例について評価の概要を示す。

#### ◇最初の12症例の概要

最初の12症例の患者年齢は32~76歳(年齢の中央値53歳)で、男女ほぼ同数であった。10例は適応症である非ホジキンリンパ腫の治療のための使用であり、2例は適応外使用であった。後者のうち、1例は慢性リンパ性白血病(CLL)、1例はホジキン病であった。転帰は9例が死亡であ

った。12 例中 10 例は JC ウイルス陽性、1 例は BK ウイルス陽性であった。患者は rituximab 投与中、あるいは多くの場合、rituximab 投与中止後に PML を発症した。また、多くの患者が、rituximab 投与に加えて造血幹細胞移植に伴う高用量の化学療法、ステロイド、あるいはその他の化学療法剤(アルキル化剤およびプリンアナログ)の投与を受けていた。これらの薬剤投与はいずれも PML の発症リスクに寄与すると考えられる。さらに、1 例はヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性であった。

#### ◇病歴の詳細

PML 発症に rituximab の関与が示唆される 2 症例について、以下に要約する\*<sup>1</sup>。これらの 2 症例は HIV 陰性で、PML 発症時に化学療法を受けておらず、rituximab 投与中止と PML 発症の時間的関係をわかりやすく示している。

**症例 1:** 20 年にわたる多発性硬化症の既往のある女性患者で、非ホジキンリンパ腫の治療のため約 3 年間にわたり rituximab 投与を受け、rituximab 投与中止 6 カ月後に JC ウイルスによる PML の症状を発現した。PML 発症時点で、患者の PML のリスク因子は非ホジキンリンパ腫と prednisone 治療のみであった。

**症例 2:** 非ホジキンリンパ腫の治療のため CHOP+R (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone + rituximab) 療法を開始した。CHOP+R 療法の終了から 4 カ月後、この女性患者は PML の徴候および症状を発現して死亡した。脳生検で、PML が明らかになった。

#### ◆最近の症例

FDA に最近報告された PML の 2 症例は、適応外の全身性エリテマトーデス(SLE)に対して [‘Rituxan’] 投与を受けた患者であった。2007 年 2 月、添付文書に PML の最新情報を枠組み警告に追加し、公衆衛生勧告を出すとともに、医療従事者に以下の警告を行った。

- ・ 医師は、[‘Rituxan’] 投与患者について PML 発症を常に疑い、新しい神経学的徴候および症状が現れた場合には PML の評価を検討すること。
- ・ [‘Rituxan’] 投与を受けている患者は、何らかの新しい神経学的徴候および症状を認めた場合には担当医に報告すること。

FDA は今後も PML に関する注意深い監視を続ける。

#### 文献

- 1) Tornatore C, Amemiya K, Atwood W, et al. JC virus: current concepts and controversies in the molecular virology and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. Rev Med Virol. 1994; 4 (3): 197-219.
- 2) Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with

- autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood*. 2002; 99 (4): 1486-1488.
- 3) Matteucci P, Magni M, Di Nicola M, et al. Leukoencephalopathy and papovavirus infection after treatment with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood*. 2002; 100 (3): 1104-1105.
- 4) Steurer M, Clausen J, Gotwald T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogenic stem cell transplantation and posttransplantation rituximab. *Transplantation*. 2003; 76 (2): 435-436.

---

### 参考情報

\*1:この2症例についてさらに詳しい病歴が記載されているが、本稿では省略した。

©Rituximab〔リツキシマブ, 抗 CD20 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬, 関節リウマチ治療薬 (米国)〕国内: 発売済 海外: 発売済

### Vol.5(2007) No.26(12/26) R04

#### 【 米 FDA 】

● **Modafinil** (ナルコレプシー治療薬): 重篤な皮膚反応

**Modafinil** [marketed as [‘Provigil’]]: **Serious skin reactions**

**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](http://www.fda.gov/cder/dsn/2007_fall/2007_fall.pdf)

FDA は modafinil の使用に関連する多形紅斑, スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) 等の市販後の有害事象報告にもとづき, さきごろ, 添付文書に重篤な皮膚反応に関する太字警告を追加した\*1。また, modafinil の市販後データにもとづき, 最近承認された化学構造が類似する医薬品である armodafinil の添付文書にも同様の太字警告が記載された。医療従事者および患者は modafinil および armodafinil の使用に関連する皮膚反応に注意するとともに, 症例を認めた場合には FDA MedWatch に報告すること。

#### ◆ **Modafinil**

Modafinil [‘Provigil’] は経口の覚醒促進薬で, ナルコレプシー, 閉塞性睡眠時無呼吸/減呼吸症候群, および交代勤務睡眠障害 (shift work sleep disorder) に関連した過度の眠気の治療に使用される。Modafinil は米国では 1998 年以降に使用可能となっているが, 16 歳以下の小児での安

全性および有効性は確立されていない。

◆Modafinil 市販後の重篤な皮膚反応の有害事象報告症例

FDA は、1998 年 12 月～2007 年 1 月 30 日までに、modafinil に関連した重度の皮膚有害事象の症例報告 6 例を受け取った。この中には、多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症 (TEN)、および DRESS 症候群 (好酸球増加と全身症状を伴う薬疹) が含まれている (表 1)。6 例のうち、4 例が女性 (49, 42, 17, 27 歳) で 2 例が男性 (7, 15 歳) であった。治療開始から皮膚の有害事象が発現するまでの期間の中央値は 17.5 日 (5 日～5 週間) であった。4 例は、皮膚生検により診断が確定された (表 1)。

死亡例はなかったが、6 例中 5 例が入院加療を必要とした。このうち 1 例の中毒性表皮壊死症の患者は、睡眠障害の治療のため推奨用量の modafinil の投与を開始してから 20 日後に発症して入院した。この症例では、総体表面積の 50% に発疹があり、20～30% が表皮剥脱した。この患者にはさまざまな薬歴があったが、modafinil が最も有力な被疑薬と考えられ、modafinil 服用中止により、患者の状態は改善した。

スティーブンス・ジョンソン症候群の 1 例は、lamotrigine (抗てんかん薬でスティーブンス・ジョンソン症候群の警告表示がある) を併用していたが、modafinil 再投与により口腔粘膜等に発疹の再発を認めたことから、modafinil 使用との因果関係が支持された。スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症を発症した 42 歳の女性患者は、複数の併用薬を服用していたが、睡眠障害治療のために modafinil を追加する以前にはこの有害事象は認められなかった。患者の身体に広範囲に現れた発疹 (体表面積の 30%)、皮膚生検、および臨床症状から、皮膚科医により中毒性表皮壊死症併発型のスティーブンス・ジョンソン症候群と診断された。

DRESS 症候群の 1 例は 15 歳の患者であり、適応症として承認されていない注意欠陥・多動性障害 (ADHD) の治療のために modafinil 投与を開始した。治療開始 5 週間後、患者は皮疹を発症し、心臓、腎臓、呼吸器、および膵臓等の多臓器障害に進展した。臨床症状、好酸球数増加、皮膚生検の結果にもとづき、皮膚科医により DRESS 症候群と診断された。

一部の症例では重篤な皮膚反応との関連がある薬剤の併用はあったが、すべての症例で modafinil の関与を示唆する所見があった。Modafinil 服用との時間的関連性、臨床経過の詳細、臨床検査データ、皮膚科医の診断、皮膚生検による確認、投与中止での消失および/または再投与での再発等はいずれも modafinil 使用と重篤な皮膚反応との関連を裏付けるものであった。

表 1:FDA に報告された modanifil 使用後の重篤な皮膚反応の症例の詳細

年齢	性別	有害事象	発現までの期間	皮膚生検
49	女	中毒性表皮壊死症	20 日	実施
42	女	スティーブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症	14 日	実施
17	女	スティーブンス・ジョンソン症候群	45 日	報告なし
27	女	スティーブンス・ジョンソン症候群/多形紅斑	5 日	実施
7	男	スティーブンス・ジョンソン症候群	15 日	なし
15	男	DRESS 症候群	5 週	実施

原表にはさらに詳細な患者の経過が記載されているが省略した。

---

参考情報

\*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.23(2007/11/15)

©Modafinil〔モダフィニル, ナルコレプシー治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5(2007) No.26(12/26) R05

【米FDA】

• Deferasirox(鉄過剰治療薬): 肝臓, 腎臓および血液系の有害事象報告

Deferasirox〔marketed as [‘Exjade’]〕

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

通知日: 2007/09/17

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

[http://www.fda.gov/cder/dsn/2007\\_fall/2007\\_fall.pdf](http://www.fda.gov/cder/dsn/2007_fall/2007_fall.pdf)

Deferasirox は, 第二鉄イオン( $\text{Fe}^{3+}$ )に選択的な経口のキレート剤である。米国では 2005 年 11 月に, 重篤または生命を脅かす疾患に対する新薬の迅速承認手続きにより承認された。2 歳以上の患者における輸血による慢性鉄過剰(輸血性ヘモジデリン沈着症<sup>\*1</sup>)の治療に適応がある。Deferasirox は, 2:1 で鉄と高親和性に結合する。

Deferasirox は米国内で少数の特定の薬局で販売されており, 後述の有害事象報告の多くは, これらの薬局による患者や医療従事者への電話調査にもとづいている。

2005 年 11 月 2 日~2006 年 6 月 20 日に FDA は, deferasirox の使用に関連した有害事象報告を 115 件(重複報告を含む)受けている。115 件のうち 108 件は, 死亡(19 件, 重複を除いて 17 件), 入院(74 件), 生命を脅かす副作用(6 件), 障害(4 件), 治療を必要とするもの(1 件)を含む重篤な転帰の報告であった。死亡症例の死因の多くは基礎疾患の合併症か基礎疾患の悪化であった。性別では男性が女性よりやや多く(54% 対 46%), 報告は主として米国内(86%)のものであった。年齢は 6~91 歳であり, 患者の 37%(115 件中 43 件)は 65 歳以上であった。現在までに報告された小児の有害事象報告(17 件, 重複なし)は, 成人と比べて特に重症ではない。小児患者では死亡例は報告されていない。

上記 115 件で報告の多かった有害事象は, 胃腸(肝臓を含む)系, 腎臓系および血液系であった(表 1 参照)。肝臓, 腎臓, 血液の症例の一部を次に挙げる。

**肝臓関連有害事象:** 24 件(重複なし)が肝臓への有害事象に関連しており, 承認前に検出された肝毒性のシグナル(添付文書に記載のある, 血清トランスアミナーゼ増加および薬物性

肝炎)を補強する形となった。報告された有害事象は、アミノトランスフェラーゼ増加、ビリルビン増加、黄疸、腹水、肝炎、肝不全、肝性脳症および胆嚢炎等であった。肝不全3件の患者には、肝臓の重大な病歴や、肝臓への有害事象が知られている他の薬剤の併用があった。これらの症例において、deferasirox の治療が肝不全発症に影響したかについては明らかではない。

**腎臓関連有害事象:**16 件(重複なし)が腎臓への有害事象の報告であり、報告された有害事象は、腎不全、急性腎不全、糸球体腎炎、間質性腎炎および腎尿細管疾患等であった。患者4人には、腎疾患の既往歴があった。7人は、deferasirox の使用中止後に状態が改善した。急性腎不全の7例では、deferasirox による治療開始から発症までの期間は15日(範囲, 5~58日)であった。この7例のうち、2例は致死的であり、2例は血液透析を要し、4例は改善または回復した。

**血液関連有害事象:**Deferasirox による治療を受けた患者に血球減少症に関する市販後報告〔自発報告(15件, 重複なし)および臨床試験報告〕があり、無顆粒球症、好中球減少症、血小板減少症等が報告された。患者数人は死亡した。これらの患者の多くは骨髄機能不全を伴う血液疾患を基礎疾患として有していたが、deferasirox の使用が報告された血液障害に影響した可能性は否定できない。

表 1: Deferasirox – 報告件数の多い用語 (n=115 件)

MedDRA の基本語 (Preferred Terms, PT)	症例/事象の合計数
<b>消化管系:</b>	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17
血中ビリルビン増加	16
下痢	17
悪心	16
<b>腎臓系:</b>	
血中尿素増加	14
血中クレアチニン増加	17
急性腎不全	7
<b>血液系:</b>	
ヘモグロビン減少	18
血小板数減少	11
ヘマトクリット減少	9
鎌状赤血球貧血クリーゼ	7
<b>その他:</b>	
発熱	27
呼吸困難	10
疲労	10
発疹	9
脱水	9
倦怠感	8
無力症	7

\* MedDRA (Medical Dictionary of Regulatory Activities, 医薬品規制用語集) 基本語 (PT) は、報告 1 件中に複数含まれている場合がある。

医療従事者に対し、deferasirox による治療との関連が疑われる重篤な有害事象があれば報告することを要請する。特に次の事象に留意すること。

- ・ 肝臓への有害事象
- ・ 腎不全(致死的な腎不全を含む)
- ・ 血球減少症(無顆粒球症, 好中球減少症, 血小板減少症等)

最近, deferasirox の添付文書を改訂し, 急性腎不全と血球減少症の症例に関する現時点の情報を「警告」および「副作用」の項に記載するとともに, 医療従事者に患者のモニタリングの実施を推奨することを追加した\*2。さらに, 医療従事者向けドクターレターを発行し, これらの重篤な有害事象に関して広く注意を促した。FDA は, deferasirox の使用に関連した有害事象報告を引き続き受けており, これらの報告の評価および厳密なモニタリングを行っている。重篤または生命を脅かす疾患に対する新薬の迅速承認に関する規則にもとづき, 承認の条件としての deferasirox の長期のベネフィットとリスクを確認する研究が行われている。

#### 参考情報

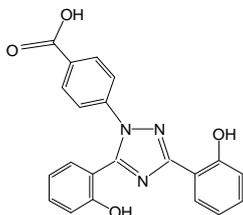
\*1: ヘモジデリンは鉄貯蔵蛋白質であるフェリチンが変性したもので, 体内の鉄負荷の増加に伴い増加する。ヘモジデリン沈着症は過剰なヘモジデリンが組織に沈着した状態で, 頻回の輸血等により起こる。

\*2: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.13(2007/06/28)

◎Deferasirox [デフェラシロックス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬]

国内:申請中(2007/10/01 現在) 海外:発売済

◇Deferasirox の構造式



#### 【カナダ Health Canada】

該当情報なし

#### 【豪 TGA】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.26 (12/26) R06

【 EU EMEA 】

● Clobutinol 含有鎮咳薬:QT 延長のため販売承認の取り消しを勧告

**European Medicines Agency recommends withdrawal of marketing authorisations for cough medicines containing clobutinol**

**Press Release, Questions and Answers**

通知日:2007/10/18

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/48086307en.pdf>

[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/clobutinol\\_47105207en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/clobutinol_47105207en.pdf)

#### ◆ Press Release

EMEA は、clobutinol 含有鎮咳薬の安全性のレビューを終了し、同薬のリスクがベネフィットを上回るとして、販売承認の取り消しを勧告した。

Clobutinol 含有医薬品は、刺激性の乾性咳嗽(粘液分泌過多や透明な粘液の排出を伴わない咳)の短期治療薬として用いられ、多くの EU 加盟国で OTC 薬と販売されている。これらの医薬品のうち販売量の大半を占めるのは、Boehringer Ingelheim 社より販売されている商品名[‘Silomat’]という製品である。

Clobutinol 含有医薬品のレビューは、clobutinol の心臓への副作用を示唆する予備的研究結果が得られたことを理由にドイツ規制当局が販売承認の一時停止を決定したことを受けて、2007 年 9 月に開始された。

CHMP は、入手可能なすべてのエビデンスを検討した結果、clobutinol の使用に関連して QT 延長のリスクがあると結論した。QT 延長は、特に高用量を摂取した場合に多く認められる。Clobutinol は軽微な症状に対して用いられ、代替薬の利用が可能であることから、clobutinol 含有医薬品のベネフィットはリスクを上回らないと判断した。CHMP の意見は、欧州委員会 (EC) に送られ、全 EU 加盟国に適用可能な決議が採択される予定である。

#### ◆ Questions and Answers (抜粋)

##### ◇ Clobutinol について

Clobutinol 含有医薬品は 1961 年より販売され、剤型には錠剤、経口液剤、シロップ、および注射剤があり、多くの加盟国で OTC 薬として扱われている。

##### ◇ データの概要

ドイツ規制当局が販売承認の一時停止の根拠とした試験は、Boehringer Ingelheim 社が健常ボランティアを対象に行った試験で、予備的研究結果で clobutinol と QT 延長の関連が示唆された。CHMP は clobutinol の安全性に関するすべての情報 (EU 内で clobutinol 含有製品を販売している Boehringer Ingelheim 社をはじめとする数社からの情報ならびに文献報告) について、特に心臓

への副作用に注目してレビューを行った。レビューの対象には、ドイツが規制措置を取るきっかけとなった試験のほかに、実験研究や clobutinol により心疾患を発症した患者の症例の詳細等が含まれた。

◇**CHMPの結論**

得られた情報をもとに、CHMP は以下を結論した。

- ・ 最新の知見から、clobutinol の使用と QT 延長の明らかなリスクとの関連がみられる。
- ・ このリスクには用量依存性がある。

---

◎Clobutinol [クロブチノール, 中枢性鎮咳薬] 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