

医薬品安全性情報 Vol.8 No.11 (2010/05/27)

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>

I. 各国規制機関情報

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol. 3, No. 9, 2010
 - 静注用 zoledronic acid: 腎機能への有害作用2
 - Amphotericin B 注射用製剤: 脂質ベースおよび非脂質ベース製剤の混同による致死的過剰投与のリスク4

【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Propylthiouracil: 重度肝障害に関する枠組み警告を追加6
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2010 年 2 月)9

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.20, No.2, 2010
 - Leflunomide: 末梢性ニューロパチーとの関連11
 - Health Canada が 2009 年に受けた有害反応報告13
- Promethazine: 静注等による組織損傷および小児の呼吸抑制のリスク16

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- ホルモン補充療法製品の製品概要の主要共通部分 (後半)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。

I. 各国規制機関情報

Vol.8 (2010) No.11 (05/27) R01

【 英 MHRA 】

• 静注用 zoledronic acid: 腎機能への有害作用

Intravenous zoledronic acid: adverse effects on renal function

Drug Safety Update Vol. 3, No. 9, 2010

通知日: 2010/04/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON076503&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON076501>

Zoledronic acid の使用に伴い、特に腎機能異常やその他のリスク因子のある患者での腎機能障害や腎不全の発現が報告されている。各回の投与前に腎機能を測定すべきであり、投与前には患者に対し十分な水分補給をすべきである。リスクのある患者、特に腎機能障害のある患者に zoledronic acid を投与した後は、腎機能のモニタリングを行うよう推奨する。重度の腎機能障害患者への同薬の投与は一般に推奨しないが、腫瘍による高カルシウム血症については、ベネフィットがリスクを上回る場合は投与を検討してもよい。



- 静注用 zoledronic acid 5 mg [‘Aclasta’] は、骨折のリスクがある患者での骨粗鬆症治療として年 1 回投与、および骨パジェット病の治療として単回投与する。
- 静注用 zoledronic acid 4 mg [‘Zometa’] は、骨腫瘍を含む進行悪性腫瘍での骨損傷を減少させるため 3～4 週毎に 1 回投与、および腫瘍による高カルシウム血症に対して単回投与する。

Zoledronic acid は、特に腎機能異常やその他のリスク因子のある患者において、腎機能障害や腎不全の報告と関連がある。[‘Zometa’] 製品情報には、腎機能障害および腎不全に関して強い警告や使用上の注意が既に記載されている。

[‘Aclasta’] の投与に伴い腎不全や腎機能障害の報告があった後、同薬の製品情報の警告が強化された。[‘Aclasta’] の投与に伴う腎機能障害や腎不全の疑いの報告が、2009 年 8 月 14 日までに全世界で 139 件（うち 14 件は致死例）^{*1}、2010 年 3 月 5 日までに英国で 6 件（うち 1 件は致死例）あった。症例の大半は初回投与に関連しており、概して腎機能異常やその他のリスク因子（高齢、腎毒性のある薬剤や利尿薬の併用、脱水状態など）を有する患者に発現していた。リスクのある患者のなかには、腎不全で透析を要した例や死亡に至った例があった。

[‘Aclasta’] 製品情報の改訂については、2010 年 3 月に医療従事者向けドクターレターで通知した^A。

^A 次の URL を参照。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON076456&RevisionSelectionMethod=Latest

◇医療従事者向けの助言

Zoledronic acid を投与する際は、投与に伴う腎の有害反応リスクを最小限に抑えるため、以下の注意を考慮すべきである。

◇ Zoledronic acid 投与患者全員について：

- ・ 各回の zoledronic acid 投与前に腎機能を測定すること。
- ・ 特に高齢患者や利尿薬の使用患者には、zoledronic acid の投与前に適切な水分補給を行うこと。
- ・ Zoledronic acid の静注は 15 分以上かけて行うこと。
- ・ リスクのある患者では特に、zoledronic acid 投与後に腎機能モニタリングの実施を検討すること。リスクのある患者としては、腎機能異常のある患者、高齢患者、腎毒性のある薬剤または利尿薬の併用患者、脱水状態にある患者などが挙げられる。
- ・ Zoledronic acid を腎機能に影響する可能性のある薬剤と併用する場合は、慎重に行うこと。

◇ [‘Aclasta’]^B投与患者について：

- ・ 骨粗鬆症および骨パジェット病の治療では、[‘Aclasta’]の単回用量は 5 mg を超えないこと。
- ・ [‘Aclasta’]は、クレアチニン・クリアランスが 35 mL/分未満の患者には投与しないこと。

◇ [‘Zometa’]^C投与患者について：

- ・ 腎機能が正常な患者への[‘Zometa’]推奨用量は 4 mg であるが、軽度～中等度の腎機能障害の患者では減量すること。
- ・ 癌治療での[‘Zometa’]の使用について、クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分未満の患者への使用は推奨しない。また、重度腎機能障害のある癌患者での高カルシウム血症の治療については、必ず治療のリスクとベネフィットを評価した上で検討すること。
- ・ 治療期間中に腎機能低下が見られた患者では、[‘Zometa’]の使用を延期し、血清クレアチニンの上昇がベースラインから 10%以内までに回復した場合のみ再開すること。

参考情報

- *1:2010 年 3 月付の[‘Aclasta’]に関する医療従事者向けドクターレターによると、2009 年 8 月 14 日までの全世界での[‘Aclasta’]への累積曝露は 777,607 患者-治療年と推定されている。
URL は、前のページの脚注 A 参照

^B [‘Aclasta’]の製品概要は次の URL を参照。

<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/18171/SPC/Aclasta+5+mg+solution+for+infusion>

^C [‘Zometa’]の製品概要は次の URL を参照。

<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14062/SPC/Zometa+4mg+5ml+Concentrate+for+Solution+for+Infusion>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.17 (2009/08/20)

◎Zoledronic Acid〔ゾレドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬, 骨パジェット病治療薬〕国内:
発売済 海外:発売済
※国内での適応症は, 悪性腫瘍による高カルシウム血症, 多発性骨髄腫による骨病変および固形癌骨転移による骨病変のみ。

Vol.8 (2010) No.11 (05/27) R02

【英 MHRA】

- Amphotericin B 注射用製剤:脂質ベースおよび非脂質ベース製剤の混同による致死的過剰投与のリスク

Parenteral amphotericin B: fatal overdose risk due to confusion between lipid-based and non-lipid-based formulations

Drug Safety Update Vol. 3, No. 9, 2010

通知日:2010/04/01

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON076501>

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON076503&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

Amphotericin B の脂質ベースと非脂質ベースの注射用製剤の混同による致死的過剰投与のリスクが存在する。これらの製剤は相互に代替可能ではない。処方者, 薬剤師および看護師は, 使用する薬剤と関連する投与レジメンを十分理解する必要がある。



Amphotericin B 注射用製剤は, 脂質ベースおよび非脂質ベースの製剤として真菌感染症の治療のために用いられている。これら異なる製剤の amphotericin B は, 必要量が異なる*¹。

〔‘Fungizone’〕(amphotericin B の非脂質ベース製剤)が脂質ベース製剤の代わりに誤って投与され, 結果として致死的過剰投与となる事例が生じている。Amphotericin B の過剰投与は致死性の心臓停止あるいは心肺停止をもたらす可能性がある。〔‘Fungizone’〕の 1 日総投与量は 1.5 mg/kg を超えるべきではない。

適正な投与量と投与方法は amphotericin B 市販品注射用製剤の製剤間で著しく異なり, またそれ故に, これらは相互に代替可能ではない。

Amphotericin B 注射用製剤の正しい製剤を処方し調剤することに, 特段の注意を払わなければならない。処方者, 薬剤師, および看護師は, 使用する製剤と関連する投与レジメンを十分理解する必要がある。

〔‘Fungizone’〕の包装、段ボール箱、およびバイアルのラベルは、以下の注意を記載するように変更されている。

『〔‘Fungizone’〕は他の amphotericin 製品と相互に代替可能ではない。Stop! 製品名と投与量を確認せよ。1 日総投与量は 1.5 mg/kg を超えてはならない。』

〔‘Fungizone’〕の製品情報の更新について通知するために、2010 年 3 月に医療従事者にレターが送られた*²。

◇医療従事者に対する助言

- 〔‘Fungizone’〕に関しては、1.5 mg/kg の 1 日総投与量を超えないこと。
- 不注意な過剰投与を防ぐため、処方された投与量が〔‘Fungizone’〕の推奨最大投与量である 1.5 mg/kg を超える場合には特に、投与前に製品名と投与量を確認すること。
- Amphotericin B に関連が疑われる有害反応は、Yellow Card Scheme^Aを通じて MHRA に報告すべきである。

参考情報

*1: Amphotericin B のリポソーム製剤(脂質を基剤とした製剤)〔‘AmBisome’〕は、リポソームのコレステロールを含む脂質二重膜中に amphotericin B を保持することにより、真菌に対する膜障害活性を維持しつつ、動物細胞に対する膜障害活性が低減されている。その結果、脂質を基剤としない製剤〔‘Fungizone’〕に比べて副作用が軽減されている。

*2: 下記のリンクを参照。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON076452>

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON076457&RevisionSelectionMethod=Latest

◆関連する医薬品安全性情報

◎Amphotericin B〔アムホテリシン B, ポリエンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤〕国内: 発売済
海外: 発売済

^A www.yellowcard.gov.uk

Vol.8 (2010) No.11 (05/27) R03

【 米 FDA 】

• Propylthiouracil: 重度肝障害に関する枠組み警告を追加

FDA drug safety communication: new boxed warning on severe liver injury with propylthiouracil

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日: 2010/04/21

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209023.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm164162.htm>

(抜粋)

FDA は、甲状腺機能亢進症の治療薬 propylthiouracil の添付文書に枠組み警告を追加し、同薬を使用した成人患者や小児患者における重度の肝障害および急性肝不全の報告(致死例あり)に関する情報を記載した。

また、この新たな警告では、甲状腺機能亢進症の治療開始にあたり、患者がmethimazoleや放射性ヨード、手術など他の治療に忍容性がない場合には、propylthiouracilによる治療が適切と考えられるとしている。さらに、妊娠第 1 三半期のmethimazoleの使用で先天性形成異常の発現が観察されているため(データの要約を参照)、妊娠第 1 三半期あるいはその直前ではpropylthiouracilが第一選択薬と考えられる^A。

Propylthiouracil は、甲状腺ホルモン濃度の低下作用と、甲状腺機能亢進症の症状軽減に有効性が示されている。しかし FDA は、同薬の既知のベネフィットとリスクについて患者の理解を助けるため、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy: リスク評価・軽減対策)の一環として、propylthiouracil の処方を受けるすべての患者に Medication Guide (患者向け医薬品ガイド)を渡すことを要求している。

枠組み警告での推奨とMedication Guideの要求は、FDAが実施したpropylthiouracilの市販後安全性報告のレビュー(データの要約を参照)、および米国甲状腺学会^B、国立小児保健・発達研究所^C、小児内分泌専門医師会との会議にもとづいている。

医療従事者は、添付文書の新たな安全性情報を認識し、上記の推奨に従うこと。患者は、propylthiouracil の処方を受ける毎に Medication Guide を注意深く読み、同薬のリスクとベネフィットを認識すること。

^A Methimazole の妊娠期の使用に関するこの記述は、propylthiouracil 添付文書の枠組み警告に記載されている。

^B American Thyroid Association

^C National Institute of Child Health and Human Development

◇医療従事者向けの助言

- Propylthiouracil を使用した成人患者や小児患者に、重度の肝障害および急性肝不全(致死例あり)の報告があることを認識すること。
- 甲状腺機能亢進症の治療開始にあたり、患者が methimazole や放射性ヨード、手術など他の治療に忍容性がない場合に、propylthiouracil による治療を行うこと。
- 妊娠第 1 三半期あるいはその直前では、propylthiouracil が第一選択薬と考えられる。妊娠第 1 三半期の methimazole の使用で胎児異常が観察されている。
- Propylthiouracil の小児患者への使用は、他に適切な治療がないまれな例を除き、推奨しない。
- 処方された propylthiouracil を受け取る際に Medication Guide を読むよう、患者に奨励すること。
- Propylthiouracil の使用に関する詳細情報については、改訂された添付文書を参照すること。

◇データの要約

◇ 重度肝障害

FDA、国立小児保健・発達研究所、米国甲状腺学会、およびその他の関係者は、2008 年と 2009 年に会議を開催し、重度肝障害とpropylthiouracilの使用に関する入手データを検討した。FDAは、2009 年 6 月の医療従事者向けの伝達^Dなどで重度肝障害とpropylthiouracilの使用について通知した。

Propylthiouracilは、1947 年に甲状腺機能亢進症の治療薬として承認された。FDAは、同薬の使用に伴う肝障害の可能性について検討するため、1969 年^Eから 2009 年 6 月までにFDAに提出された同薬の市販後有害事象報告の検索を行った。FDAは、propylthiouracil以外に甲状腺機能亢進症治療用に承認されている唯一の薬剤methimazoleについても、1969 年から 2009 年 6 月までの市販後有害事象報告を評価した。Methimazoleは 1950 年に承認されている。

FDA は、propylthiouracil に関連した重度肝障害 34 例を特定した。23 例は成人患者、11 例は小児患者の症例であった。成人患者 23 例では、13 例が死亡し、5 例が肝移植を受けたことが報告されている。小児患者 11 例では、2 例が死亡し、7 例が肝移植を要した。1 例は移植待機中に死亡した。また FDA は、methimazole に関連した重度肝障害 5 例を特定した。5 例はいずれも成人患者の症例であり、3 例が死亡した。FDA はこれらの知見および医学文献のレビューにもとづき、propylthiouracil は methimazole と比較して、成人患者、小児患者の双方で臨床上重篤あるいは致死的な肝障害のリスクが高いと結論した。

1969 年から 2009 年までの propylthiouracil の使用に伴う重度肝障害の市販後症例報告数は 34 例であるが、これらが重症例で致死例もあったため、医療従事者がこのリスクを認識して肝毒性の

^D 次の URL を参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm162701.htm>

また、2009 年 8 月の FDA Patient Safety News は次の URL を参照。

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/printer-full.cfm?id=131>

^E 1969 年に、有害事象報告システム (Adverse Event Reporting System, AERS) データベースが有害事象報告の追跡を開始している。

徴候や症状に注意を払うよう、FDA は重度肝障害に関する情報を枠組み警告に記載した。

◇ 妊娠中の使用

また FDA は、propylthiouracil や methimazole の使用による先天性形成異常の可能性について検討するため、市販後データのレビューを行った。

FDA のレビューで、methimazole への胎児期曝露では、propylthiouracil の場合と比較して先天奇形の報告が約 3 倍多いことが見出された (methimazole で 29 例、propylthiouracil で 9 例)。また、methimazole の使用に関連して発現した先天奇形には明確で一貫した特徴が見られたが、propylthiouracil では見られなかった。Methimazole の使用に伴う先天奇形の約 90% は、頭蓋顔面奇形 (頭表皮の形成不全、顔異形、後鼻孔閉鎖など) であった。症例の大半で複数の奇形が見られ、頭蓋顔面形成異常と胃腸の閉鎖または形成不全が同時に見られることが多かった。これらの特異的な先天性形成異常は、妊娠第 1 三半期の methimazole の使用に関連していた。妊娠第 1 三半期より後期に同薬を投与された場合には、これらの先天性形成異常は見られなかった。

FDA のレビューでは、propylthiouracil の使用に関連する一貫した先天性形成異常の特徴は見出されなかった。FDA は、propylthiouracil の使用と先天奇形との関連について、妊娠第 1 三半期での使用も含めて確証的なエビデンスはないと結論した。

関連情報

- ・FDA の propylthiouracil 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm209038.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.14 (2009/07/09)

◎Propylthiouracil [プロピルチオウラシル, 甲状腺ホルモン生合成抑制薬, 抗甲状腺薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Methimazole [メチマゾール, thiamazole (チアマゾール, JAN), 甲状腺ホルモン生合成抑制薬, 抗甲状腺薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.11 (05/27) R04

【 米 FDA 】

• **FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要 (2010 年 2 月)**

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—February 2010

FDA MedWatch

通知日: 2010/03/11

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm202912.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報の各項目の表示改訂を示す。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された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、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: BW (boxed warning): 枠組み警告, C (contraindications): 禁忌, W (warnings): 警告,

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

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報,

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Caduet (amlodipine besylate/atorvastatin calcium) tablets		○	○	○	○	
Cialis (tadalafil) tablets		○	○	○		
Accutane (isotretinoin) capsules			○			
Bystolic (nebivolol) tablets			○	○		
Carbocaine (mepivacaine HCl) injection <i>*risk of chondrolysis</i>			○			
Didrex (benzphetamine hydrochloride) tablets			○	○	○	
Excedrin Migraine (250 mg acetaminophen/ 250 mg aspirin/ 65 mg caffeine) tablets			○			
Genotropin (somatropin [rDNA origin] for injection			○	○		
Lanoxin (digoxin) pediatric injection and tablets			○			
Marcaine (bupivacaine HCl) injection Marcaine with Epinephrine 1:200,000 (as bitartrate) (bupivacaine HCl and epinephrine) injection Marcaine Spinal (bupivacaine HCl) dextrose injection			○			

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
<i>*risk of chondrolysis</i>						
Naropin (ropivacaine HCl) injection <i>*risk of chondrolysis</i>			○			
Nesacaine (chloroprocaine HCl) injection Nesacaine-MPF (chloroprocaine HCl) injection <i>*risk of chondrolysis</i>			○			
Norvasc (amlodipine besylate) tablets			○	○	○	
Prepidil (dinoprostone) cervical gel			○			
Rocephin (ceftriaxone sodium) IV and IM			○			
Savella (milnacipran HCl) tablets			○			
Treanda (bendamustine hydrochloride) for injection, for intravenous infusion			○	○		
Xylocaine (lidocaine HCl) injection Xylocaine (lidocaine HCl and epinephrine) injection Xylocaine (lidocaine HCl) 4% solution <i>*risk of chondrolysis</i>			○			
Cefoxitin for injection and Dextrose injection in the Duplex container				○		
Intelence (etravirine) 100 mg tablets				○		
Dyazide (hydrochlorothiazide/triamterene) capsules					○	
Forane (isoflurane) liquid for inhalation					○	
Niaspan (niacin) extended release tablets					○	
Pristiq (desvenlafaxine) extended-release tablets					○	

Vol.8 (2010) No.11 (05/27) R05

【 カナダ Health Canada 】

• Leflunomide:末梢性ニューロパチーとの関連

Leflunomide and peripheral neuropathy

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.20, No.2, 2010

通知日:2010/04/20

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n2-eng.php#_Leflunomide_and_peripheral

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n2-eng.pdf

◇要点

- いくつかの疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) に関連して、ニューロパチー (神経障害) が報告されている。
- 過去 7 年間で、末梢性ニューロパチーと leflunomide との関連が疑われる新たなデータが医学文献で報告されている。
- カナダでも、医療従事者が leflunomide との関連が疑われる末梢性ニューロパチーの症例を報告している。

DMARD の leflunomide は、活動性関節リウマチの成人患者への使用を適応としている。カナダでは[‘Arava’]の製品名で 2000 年から販売されており、様々なジェネリック製品も販売されている。

末梢性ニューロパチーは、末梢の運動神経系、感覚神経系、自律神経系の障害である。徴候・症状としては、筋力低下や弛緩性麻痺、および感覚障害 (疼痛を含む) などがある。Sulfasalazine, chloroquine, penicillamine などのいくつかの DMARD に関連して、ニューロパチーが報告されている。

過去 7 年間で、leflunomide との関連が疑われる末梢性ニューロパチーの症例が文献で報告されている¹⁻¹¹⁾。患者には、上肢や下肢に錯感覚や脱力が見られた。重度または衰弱性の症状を呈する症例も数例あった^{8,9,11)}。Leflunomide の神経毒性を評価したオープン試験では、末梢性ニューロパチーの発生率は 1.4~10%であった¹⁻⁴⁾。これらの試験で、leflunomide の投与中止後や用量減量後に、末梢性ニューロパチーが改善した患者の割合は 37~100%であった。

Leflunomide の販売開始から 2009 年 10 月 31 日までに Health Canada は、同薬の使用との関連が疑われる末梢性ニューロパチーの有害反応報告を 26 例受けている。このうち 9 例は末梢性ニューロパチーと特定された。残りの 17 例では、末梢性ニューロパチーの徴候・症状 (錯感覚、感覚鈍麻、皮膚の灼熱感など) が報告された。26 例中 23 例は医療従事者からの報告であり、22 例は重篤と報告された。17 例が女性、7 例が男性であった (2 例は性別の報告なし)。女性患者が多いことは、関節リウマチが男性に比べ女性で 3 倍以上起こりやすいとの事実から説明できると考えられる。こ

これらの有害反応報告では、併存疾患（関節リウマチ、糖尿病等）や併用薬（methotrexate, hydroxychloroquine 等）などの交絡因子が報告されている。

末梢性ニューロパチーと報告された 9 例のうち 4 例で電気生理学検査が行われた結果、3 例が陽性であった。これら 9 例における leflunomide の使用期間は、2 カ月～2 年の幅があった。26 例中 9 例は、leflunomide の使用中止後に末梢性ニューロパチーが寛解した。

以上のように、過去 7 年間に末梢性ニューロパチーと leflunomide との関連が疑われる新たなデータが報告されている。Health Canada への自発報告は、医療製品の有害反応に関する貴重な情報を得るための重要な市販後調査手段である。医療従事者に対し、leflunomide との関連が疑われる末梢性ニューロパチーの症例をすべて Health Canada に報告するよう奨励する。

〔執筆者: Patrice Tremblay, MD, Health Canada〕

文 献

- 1) Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. *Rheumatology* (Oxford) 2004; 43:934.
- 2) Richards BL, Spies J, McGill N, et al. Effect of leflunomide on the peripheral nerves in rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2007; 37:101-7.
- 3) Metzler C, Arlt AC, Gross WL, et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1798-800.
- 4) Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Peripheral neuropathy associated with leflunomide: Is there a risk patient profile? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:74-8.
- 5) Bonnel RA, Graham DJ. Peripheral neuropathy in patients treated with leflunomide. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75:580-5.
- 6) Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Next link will take you to another Web site Leflunomide and peripheral neuropathy. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2006; 25:18-9. [【豪 TGA】Vol.4 No.22 (2006/11/02)を参照。]
- 7) Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Neuropathy associated with leflunomide: a case series. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:649-50
- 8) Gabelle A, Antoine JC, Hillaire-Buys D, et al. [Leflunomide-related severe axonal neuropathy]. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161:1106-9.
- 9) Carulli MT, Davies UM. Peripheral neuropathy: An unwanted effect of leflunomide? *Rheumatology* (Oxford) 2002; 41:952-3.
- 10) Hill CL. Leflunomide-induced peripheral neuropathy: rapid resolution with cholestyramine wash-out. *Rheumatology* 2004; 43:809.
http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/vol43/issue6/index.dtl#CASE_REPORTS
- 11) Lormeau C, Vandecandelaere M, Gasseu N, et al. Neuropathies périphériques au cours d'un traitement par léflunomide: deux nouvelles observations. *Revue Rhu* 2003; 70:1001.

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.17 (2008/08/21), 【豪 TGA】Vol.4 No.22 (2006/11/02)

◎ Leflunomide [レフルノミド, ピリミジン代謝阻害薬, DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, 疾患修飾性抗リウマチ薬)] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.11 (05/27) R06

【カナダ Health Canada】

● Health Canadaが2009年に受けた有害反応報告

Adverse reaction and incident reporting — 2009

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.20, No.2, 2010

通知日: 2010/04/20

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n2-eng.php#_Adverse_reaction_and

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n2-eng.pdf

Canada Vigilanceプログラム^Aは、健康関連製品(医薬品, 生物製剤, 自然健康製品^B, 放射性医薬品, バイオテクノロジー製品, 細胞や組織, 臓器)の有害反応が疑われる報告を収集している。

2009年にHealth Canadaはカナダ国内の有害反応報告を27,496件受けた^C。そのうちの74.9%が重篤^Dと考えられた。製品の種類の国内有害反応報告を表1に示す。

カナダでは、製造販売承認取得者(MAH)は食品医薬品法および規則^Eに従い、自社が受けた有害反応報告を提出することが求められている。MAHは、カナダ国内で発生した重篤な有害反応報告、およびカナダ国外で発生した重篤かつ予期しない有害反応報告を、すべて15日以内にCanada Vigilanceプログラムに提出することが求められている。2009年におけるカナダ国内の有害反応報告のうち、69.4%はMAHから提出された。その他の報告は一般市民や病院から直接報告された(表2)。

^A Canada Vigilance プログラムとデータベースに関する詳細情報は、次の URL を参照。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/vigilance-eng.php>

^B natural health products

^C この件数には、Canada Vigilance プログラムのレビュー対象ではない種類の製品に関する有害反応報告も含まれている。これらの報告は、関係する有害反応報告プログラムに転送された。

^D Food and Drugs Act and Regulations (食品医薬品法および規則) では、重篤な有害反応について「用量にかかわらず薬物に対して生じた有害かつ意図しない反応であり、入院または入院の延長を要するもの、先天異常を起こすもの、永続的または重大な障害や機能不全に至るもの、生命を脅かすか死に至るもの」と定義している。重篤かつ予期しない有害反応については、「重篤な薬物有害反応であり、その性質や重症度、頻度といったリスク情報が添付文書に記載されていないもの」と定義している。

^E Food and Drugs Act and Regulations

2009年のカナダ国内の有害反応報告数は2008年よりも35.0%多かった(図1)。MAHおよびHealth Canadaに報告された国内症例の大半は、医療従事者が原報告者であった(表3)。

MAHから提出されたカナダ国外の有害反応報告数は305,847件であった(図2)。現時点では、国外報告はCanada Vigilanceデータベースに登録していない。

Health Canadaは、Canada Vigilanceプログラムへの貢献に感謝するとともに、今後も有害反応報告による市販後調査への協力を要望する。

**表1: 2009年における製品種別の
カナダ国内の有害反応報告数***

製品の種類	報告数	(%)
医薬品	18,301	(70.2)
バイオテクノロジー製品	5,998	(23.0)
生物製剤	833	(3.2)
自然健康製品	516	(2.0)
放射性医薬品	379	(1.5)
細胞, 組織, 臓器	34	(0.1)
合計	26,061	(100.0)

*: Canada Vigilanceは健康関連の有害反応が疑われる報告について、最初およびフォローアップの情報を受けている。他のプログラムに転送された有害反応報告はここに含めていない。

**表2: 2009年における報告元別の
カナダ国内の有害反応報告数***

報告元	報告数	(%)
MAH	20,054	(77.0)
一般市民†	4,794	(18.4)
病院	1,120	(4.3)
その他	93	(0.3)
合計	26,061	(100.0)

MAH: 製造販売承認取得者。

†: 消費者, 患者, 病院以外の医療従事者。

*: 表1に同じ。

表3:2009年における原報告者別の

カナダ国内の有害反応報告数*

原報告者の種類	報告数	(%)
消費者/患者	8,428	(32.3)
医師	6,064	(23.3)
医療従事者 †	4,364	(16.7)
薬剤師	3,853	(14.8)
看護師	2,906	(11.2)
歯科医師	6	(0.02)
自然療法医 ^{注)}	3	(0.01)
その他	437	(1.7)
合計	26,061	(100.0)

†: 報告中で職種が特定されていない。

注) Naturopath。患者に自然療法 (naturopathy) を行う医療従事者で、カナダや米国では専門教育を必要とし、公的資格として認められている。(安全情報部による補足)

*: 表 1 に同じ。

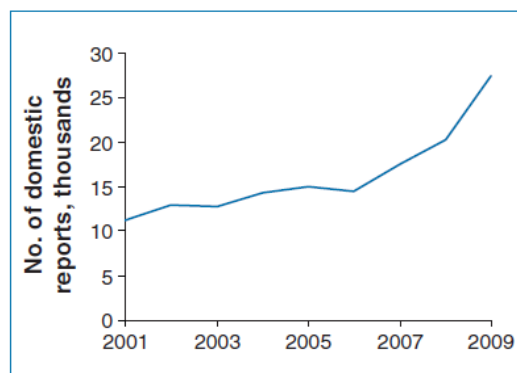


図 1:2001～2009 年に Health Canada が受けたカナダ国内の有害反応報告数の推移

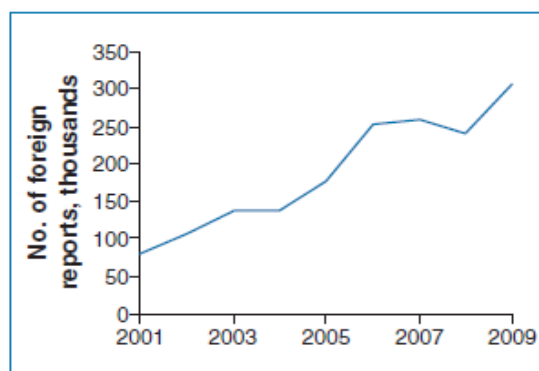


図 2:2001～2009 年に Health Canada が MAH から受けたカナダ国外の有害反応報告数の推移

〔執筆者:Jennifer Lo, BSc, BA; Fannie St-Gelais, PhD, Health Canada〕

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.12 (2009/06/11)

Vol.8 (2010) No.11 (05/27) R07

【 カナダ Health Canada 】

● Promethazine: 静注等による組織損傷および小児の呼吸抑制のリスク

Updated safety information for promethazine hydrochloride injection

Advisories, Warnings & Recalls

通知日: 2010/04/26

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_58-eng.php

Health Canada は、処方箋薬の promethazine 塩酸塩注射剤の処方情報を最近改訂したことを、医療従事者および親や介護者など一般向けに通知する。

Promethazine 注射剤は、医療従事者が病院などの医療環境で使用する抗ヒスタミン薬であり、ある種のアレルギー反応、乗物酔い、悪心、嘔吐など広範な症状の治療用および鎮静薬として用いられる。

改訂された同薬の処方情報では警告情報が強化され、枠組み警告に以下の最新の安全性情報が追加されている。

- ・ 致死的な呼吸抑制のリスクがあるため、promethazine は 2 歳未満の小児に使用しないこと。
- ・ 2 歳以上の小児に promethazine を使用する場合は、慎重に行うこと。医療従事者に対し、promethazine は最低有効量を使用し、呼吸抑制を引き起こすおそれのある他の薬剤の併用は避けるよう推奨する。
- ・ 重篤な組織損傷のリスクがあるため、promethazine を皮下注射しないこと。
- ・ Promethazine の望ましい投与経路は、深部筋肉内注射である。他の注射経路、特に動脈内注射や静脈内注射は、重篤な組織損傷との関連が示されている。
- ・ Promethazine は、注射部位に関わらず化学的刺激を引き起こすことがあり、まれに注射部位に壊疽など重度の組織損傷を生じさせる可能性がある。患者は、注射部位の疼痛や灼熱感が持続または悪化した場合には、直ちに報告すること。

上記の情報を promethazine の処方情報 ^A に追加した。

なお、処方情報に「患者向け情報」の項を新たに設け、医師が患者と話し合うべき重要な安全性情報を示した。Promethazine の使用に関して質問や懸念のある患者は、医療従事者に相談すべきである。

Promethazine 塩酸塩注射剤は、カナダで 1949 年に最初に承認された。

©Promethazine [プロメタジン, 抗ヒスタミン薬, 制吐薬, 鎮静薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^A Promethazine の製品モノグラフは、Health Canada のウェブサイト上にある Drug Product Database から検索できる (Promethazine HCL INJ で検索)。<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8 (2010) No.11 (05/27) R08

【 EU EMA 】

- ホルモン補充療法製品の製品概要の主要共通部分(後半)

Core SPC for hormone replacement therapy products

CMDh Product Information

通知日:2009/12

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Product_Information/Core_SPC_PL/Core_SPCs/CMDh_131_2003_Rev3_Clean_2010_01_Core_SmPC_for_HRT.pdf

<http://www.hma.eu/104.html>

ホルモン補充療法(HRT)のCore SPC(製品概要主要共通部分の雛型)は2001年以降, 欧州連合(EU)レベルで定期的に改訂されている。EMAは最新のエビデンスにもとづく正確な情報を提供するため, Core SPCの第3回改訂を行った^A。本稿では, 前号に引き続きその後半部分を掲載する^B。【安全情報部】

~~~~~

#### 4.5 相互作用

製品概要(SPC)のガイドラインを参照のこと。

下記はモデルとなる文章である。製品に含まれるステロイドに関する相互作用の研究結果が異なる場合は, 文章を修正してよい。特定の製品または製品の種類に観察された作用の大きさを含めることができる。合剤では, プロゲステロゲンに関する情報が加えられるべきである。

『エストロゲン(およびプロゲステロゲン)の代謝は, 抗けいれん薬(phenobarbital, phenytoin, carbamazepine<sup>C</sup>など)や抗感染症薬(rifampicin, rifabutin, nevirapine, efavirenzなど)のように薬物代謝酵素(特にチトクロームP450 酵素)を誘導することが知られている物質との併用で亢進する可能性がある。』

---

<sup>A</sup> 下記のリンクを参照。

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/3313810en.pdf>

<sup>B</sup> 4.1 効能・効果, 4.2 用法・用量, 4.3 禁忌, 4.4 警告および使用上の注意, 4.8 好ましくない作用は前号に掲載済み

<sup>C</sup> 原文では carbamazepin

Ritonavir と nelfinavir は強力な阻害作用が知られているが、一方で、ステロイドホルモンと併用すると誘導能を示す。セイヨウオトギリソウ (St John's Wort) を含む生薬製剤は、エストロゲン (およびプロゲステロゲン) の代謝を誘導する可能性がある。

**[経皮投与製品には、以下を追加できる:]** 経皮投与では、肝臓の初回通過効果を避けられるので、経皮投与されたエストロゲン (およびプロゲステロゲン) による HRT は経口ホルモンよりも酵素誘導剤による影響を受けにくいと考えられる。]

臨床的には、エストロゲンとプロゲステロゲンの代謝が亢進すると、効果が減弱し子宮出血プロファイルが変わる可能性がある。

#### **4.6 妊娠および授乳**

##### **1. エストロゲン単独製品 (2 つの選択肢)**

###### **1.1 子宮のない女性への適応の場合**

['商標名'] は子宮のない女性においてのみ適応されるため、該当しない。

###### **1.2 子宮を有する女性への適応の場合**

['商標名'] は、妊娠中は適応外である。['商標名'] を投薬中に妊娠が発覚した場合には ['商標名'] 治療を直ちに中止すべきである。

エストロゲンへの偶発的な胎児曝露に関するこれまでの多くの疫学調査結果は、催奇形性や胎児への毒性を示していない。

##### **2. エストロゲン／プロゲステロゲン製品 (4 つの選択肢)**

###### **2.1 既存のプロゲステロゲン (妊娠時曝露のヒトのデータがある場合)、特定の作用がない場合**

['商標名'] は、妊娠中は適応外である。['商標名'] を投薬中に妊娠が発覚した場合には ['商標名'] 治療を直ちに中止すべきである。

臨床的に、妊娠時曝露に関する限られた／多くのデータは、['プロゲステロゲン'] の胎児への有害作用を示していない。

エストロゲン＋プロゲステロゲン併用薬への偶発的な胎児曝露に関するこれまでの多くの疫学調査結果は、催奇形性や胎児への毒性を示していない。

###### **2.2 既存のプロゲステロゲン (妊娠時曝露のヒトのデータがある場合)、特定の作用がある場合**

['商標名'] は、妊娠中は適応外である。['商標名'] を投薬中に妊娠が発覚した場合には ['商標名'] 治療を直ちに中止すべきである。

妊娠時曝露に関する限られた／多くのデータで、['プロゲステロゲン'] の胎児への有害作用が示されている[**明記する**]。

エストロゲン＋プロゲステロゲン併用薬への偶発的な胎児曝露に関するこれまでの多くの疫学調査結果は、催奇形性や胎児への毒性を示していない。

## 2.3 新規もしくはヒトのデータのないプロゲステロン;動物試験で関連する作用のない場合

〔‘商標名’〕は、妊娠中は適応外である。〔‘商標名’〕を投薬中に妊娠が発覚した場合には〔‘商標名’〕治療を直ちに中止すべきである。

〔‘プロゲステロンの名称’〕の妊娠時曝露に関する臨床データは得られていない。動物実験では生殖毒性は見られていない。

エストロゲン+プロゲステロン併用薬への偶発的な胎児曝露に関するこれまでの多くの疫学調査結果は、催奇形性や胎児への毒性を示していない。

## 2.4 新規もしくはヒトのデータのないプロゲステロン;動物実験で関連する作用がある場合

〔‘商標名’〕は、妊娠中は適応外である。〔‘商標名’〕を投薬中に妊娠が発覚した場合には〔‘商標名’〕治療を直ちに中止すべきである。

〔‘プロゲステロンの名称’〕の妊娠時曝露に関する臨床データは得られていない。動物実験では生殖毒性が見られている(第 5.3 項参照)。ヒトへの潜在的なリスクは不明である。

エストロゲン+プロゲステロン併用薬への偶発的な胎児曝露に関するこれまでの多くの疫学調査結果は、催奇形性や胎児への毒性を示していない。

## 授乳

〔‘商標名’〕は、授乳中は適応外である。

## 5.1 薬力学的特性

- **エストラジオール/エストラジオール吉草酸エステル**:有効成分である合成 17 $\beta$  エストラジオールは、ヒト体内で産生されるエストラジオールと化学的および生物学的に同等であり、閉経期女性のエストロゲン産生の低下分を補充し閉経期症状を軽減する。

エストロゲンは閉経後や卵巣摘除後の骨量減少を予防する。(注意:骨粗鬆症予防の適応のある製品に限る)

あるいは:

**結合型ウマエストロゲン**:有効成分は主としてエストロン硫酸塩エステル, エキリン硫酸塩, および 17 $\alpha$ / $\beta$  エストラジオールである。これらは、閉経期女性のエストロゲン産生の低下分を補充し閉経期症状を軽減する。

エストロゲンは閉経後や卵巣摘除後の骨量減少を予防する。(注意:骨粗鬆症予防に適応のある製品に限る)

- **プロゲストーゲン**: エストロゲンは子宮内膜の成長を促進するので、プロゲストーゲンによる拮抗のないエストロゲン刺激は子宮内膜増殖症と癌のリスクを増加させる。プロゲストーゲンの添加は、子宮を摘出していない女性におけるエストロゲンによる子宮内膜増殖症のリスクを大きく低下させる。

この項の他の情報はすべて、承認された適応症と潜在的な有害事象に限るべきである(脂質に関する下記のコメントを参照)。

#### 臨床試験情報

- エストロゲン欠乏症状の軽減および出血パターン

—閉経期症状の軽減は治療開始後数週間で達成された。

—通常の消退出血は、[x]%の女性に平均[x]日間起こった。消退出血は、通常、プロゲストーゲン投与期間の最終日の[x]日前／後に始まった。破綻出血、および／または点状出血は、治療開始後 3 カ月間で[x]%の女性に、治療開始後 10～12 カ月目で[x]%に出現した。無月経(出血も点状出血も起こらない)は治療開始後 1 年間の周期のうち[x]%の周期で起こった(周期的間欠投与製品あるいは周期的連続投与製品の場合)。

あるいは:

—無月経は治療開始後 10～12 カ月目で[x]%の女性で見られた。不正出血、および／または点状出血は、治療開始後 3 カ月間で[x]%の女性に、治療開始後 10～12 カ月目で[x]%に出現した(連続的併用製品の場合)。

- 骨粗鬆症の予防

—閉経期のエストロゲン欠乏は骨代謝の増加と骨量の低下に関連している。

—骨密度に対するエストロゲンの作用は用量依存的である。この保護作用は治療が続けられている限り有効である。HRT 中止後は、骨量は未治療の女性と同じ速さで失われる。

—WHI 試験およびメタ解析した試験からのエビデンスは、単剤あるいはプロゲストーゲン併用での(主に健康な女性での)HRT の現行の使用が、股関節部、椎骨、および、他の骨粗鬆症性骨折のリスクを減少させることを示している。また、HRT は骨密度が低い女性、および／または骨粗鬆症と確定診断された女性においても骨折を予防すると考えられるが、そのエビデンスは限られている。

—[‘X’]による治療の…年後、腰椎における骨密度(BMD)は[x]±[x]%(平均±SD)増加した。治療期間中に腰椎部において BMD を維持または増加させた女性の割合は[x]%であった。

—[‘X’]による治療では、股関節部の BMD に効果が見られた。…年後、大腿骨頸部において  $[x]\% \pm [x]\%$  (平均  $\pm$  SD), 股関節部全体で  $[x] \pm [x]\%$  (平均  $\pm$  SD) 増加した。治療期間中に股関節部の BMD を維持または増加させた女性の割合は  $[x]\%$  であった。

- 骨吸収と骨形成の生化学的マーカーに関する情報を記載すべきではない。BMD は生化学的マーカーより優れた骨折の代用評価項目 (surrogate endpoint) と考えられている。
- 血清中の脂質に関する情報(すべての製品について)  
脂質変化の情報は、HRT の現行での適応症のいずれにも関連しないので、記載すべきでない。冠動脈疾患の一次および二次予防においてベネフィットが全く示されていないことを考慮すると、脂質変化の臨床的関連は不明であり、したがって、本製品の安全性への関連は極めて疑わしい。

## 5.2 薬物動態学的特性

SPC に関するガイダンスの注釈の項を参照のこと。

- すべてのHRT製品で、この項には、エストロゲンおよびプロゲステロゲンの血漿中濃度、すなわち  $C_{\max}$ ,  $C_{\text{average}}$ ,  $C_{\min}$  (トラフ値<sup>D</sup>)に関する数値を記載すべきである。

## 5.3 前臨床安全性データ

具体的な推奨はない。この項は製品概要に関する CPMP ガイドラインに準拠すべきである。処方者に関連する結果のみを記載すること。

動物実験によって胎児毒性その他の作用が示された場合、この観察結果は、他項を相互参照しつつ、ここに論じられるべきである。

---

### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.8 No.06 (2010/03/18), 【英 MHRA】Vol.5 No.21 (2007/10/18) ほか。

---

<sup>D</sup> 次回の薬物投与直前の最低血中濃度

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 : 天沼 喜美子, 青木 良子