

医薬品安全性情報 Vol.8 No.16 (2010/08/05)

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

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

- Quinine sulfate [‘Qualaquin’]: 重篤な血液学的有害反応に対し新たに REMS を策定2
- Leflunomide [‘Arava’]: 重度の肝障害についての枠組み警告を追加3
- Rosiglitazone [‘Avandia’]: FDA が TIDE 試験の部分差し止めを通知5
- 2010 年 1～3 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル / 新たな安全性情報について6
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2010 年 5 月)8

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Cisplatin: TMPT および COMT に遺伝的変異のある患者での聴覚器毒性リスクの上昇10

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.8(2010) No.16(08/05)R01

【 米 FDA 】

• Quinine sulfate[‘Qulaquin’]:重篤な血液学的有害反応に対し新たにREMSを策定

Qulaquin (quinine sulfate): new risk evaluation and mitigation strategy - risk of serious hematological reactions

Safety Information

通知日:2010/07/08

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm218424.htm>

FDA は、quinine sulfate[‘Qulaquin’]を夜間下肢痙攣治療に適応外使用した患者における重篤な副作用の報告を継続して受けていることから、同薬の適応外使用に対して警告するためのリスク管理計画を承認した。[‘Qulaquin’]を夜間下肢痙攣治療に用いるべきではない。[‘Qulaquin’]の使用により、血小板減少症による重篤な出血、溶血性尿毒症候群/血栓性血小板減少性紫斑病などの重篤かつ生命を脅かす血液学的有害反応が生じることがある。また、症例によっては永久的な腎損傷に至る可能性がある。また、一部の患者はこれらの有害反応から入院や死亡に至る。



◇背景

[‘Qulaquin’]は、主にマラリア流行地域から帰国した旅行者における、熱帯熱マラリア原虫(Plasmodium falciparum)による合併症のないマラリアの治療に適応とする唯一のFDA承認薬である。しかし、米国では[‘Qulaquin’]の大半が夜間下肢痙攣の治療や予防に使用されている。同薬の添付文書では、夜間下肢痙攣の治療や予防に関する有効性のエビデンスはなく、夜間下肢痙攣への[‘Qulaquin’]使用のリスクはいかなるベネフィットも上回ると記載している。

[‘Qulaquin’]のREMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy:リスク評価・軽減対策)では、同薬の適応や適応外、副作用について説明する Medication Guide(患者向け医薬品ガイド)を患者に提供するよう要求している。またREMSでは、同薬の製造企業が医療従事者向けドクターレターを発行し、重篤かつ生命を脅かす血液学的有害反応のリスクについて警告するよう要求している。

◇推奨

医療従事者は、易挫傷性、重度の鼻出血、尿中血や血便、歯肉の出血、皮膚上の異常な紫斑、

褐色斑, 紅斑などの血小板減少症の徴候について, 患者と話し合うべきである。また患者に対し, [‘Qualaquin’]使用開始前や調剤ごとに薬局で渡される Medication Guide を読むように奨励すべきである。

参考情報

※本件に関し, FDA から同日付で Drug Safety Communication, Consumer Update, News Release が発行されている。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218202.htm>

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm217599.htm>

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm218383.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.17(2009/08/20), 【英 MHRA】Vol.8 No.15(2010/07/22), 【NZ MEDSAFE】Vol.5 No.24(2007/11/29), 【豪 TGA】Vol.2 No.19(2004/10/14)

◎Quinine[キニーネ, 抗原虫剤, マラリア治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.8(2010) No.16(08/05) R02

【米 FDA】

● **Leflunomide** [‘Arava’]: 重度の肝障害についての枠組み警告を追加

FDA Drug Safety Communication: New boxed warning for severe liver injury with arthritis drug leflunomide[‘Arava’]

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

通知日: 2010/07/13

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218679.htm>

◆安全性情報

FDA は抗リウマチ薬である leflunomide [‘Arava’]の添付文書に重度の肝障害に関する枠組み警告を追加する。FDA は以前に leflunomide は妊婦, もしくは信頼のおける避妊法を実行していない出産可能な女性に禁忌である旨の枠組み警告を要求している。

今回の重度の肝障害に関する枠組み警告の内容は以下の通りである。

- ・肝疾患を有する患者には leflunomide を使用すべきではない。
- ・肝酵素であるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の血中濃度が基準値上限の 2 倍以上の患者には leflunomide を使用すべきではない。
- ・肝障害を起こし得る他の薬剤を服用している患者への投与は注意深く行うべきである。
- ・Leflunomide の使用を開始してから 3 カ月間は月ごとに 1 度、その後は少なくとも 3 カ月ごとに 1 度、肝酵素の血中濃度をモニターすべきである。
- ・Leflunomide を使用中の患者の血中 ALT 値が基準値上限の 2 倍を超えた場合は leflunomide の使用を中止し、体内からの leflunomide 排泄を促進するため cholestyramine による除去を開始し、ALT 値が正常域に戻るまで肝機能検査を少なくとも週に 1 度行うべきである。

2003 年に FDA は leflunomide の添付文書に重度の肝障害に関する太字警告 (bolded warning) を含めるよう要求している。今回 FDA は、leflunomide 治療開始前の対象患者の適切な選択、および治療開始後の肝機能モニタリングの重要性を強調するため、重度の肝障害に関する情報を枠組み警告に含めるべきであると判断した。

重度の肝障害に関する情報の枠組み警告への追加の判断は、leflunomide に関する有害事象報告を取りまとめ、2002 年 8 月から 2009 年 5 月の間に発症した 49 例の重度の肝障害患者 (うち 14 例は肝不全により死亡) を特定した 2010 年の FDA レビューの結果にもとづいている。このレビューでは、leflunomide による最も高い肝障害のリスクは、肝障害を起こすことが知られている他の薬剤を併用する患者、および肝疾患を有する患者において見られた。

医療従事者は leflunomide の重度の肝障害リスクを認識すべきであり、患者の適切な選択とモニタリングが確実に行われるよう配慮すべきである。患者は重度の肝障害がこの薬剤のまれではあるが重篤な副作用であることを知るべきで、服用開始後、かゆみ、目や皮膚の黄色化、暗色尿、食欲不振、白色便が生じた場合は、それらが重度の肝障害の徴候である可能性があるため、ただちにかかりつけの医療従事者に相談すべきである。

◆医療従事者向けの追加情報

- ・予測される治療ベネフィットが重度の肝障害リスクに勝ると考えられる患者のみを leflunomide による治療の検討対象とすべきである。

◆データの要約

2003 年、重度の肝障害リスクに関する太字警告と、服用開始後 6～8 週ごとの肝機能モニタリングの推奨が leflunomide の処方情報に追加された。2009 年、leflunomide の使用に伴う重度の肝障害の報告が続いたことから、FDA は最新のレビューを行い、2002 年 8 月から 2009 年 5 月の間に報告された 49 人の肝障害患者を特定した。49 人のうち 36 人は入院を必要とした。

重度の肝障害が起こるまでの leflunomide の推定服用期間は 9 日から 6 年までの間で、ほとんどの患者は服用開始から 6～12 カ月以内に肝障害を起こしていた。

49 人の患者のうち、14 人が死亡し、5 人が肝移植を必要とし、9 人が生命を脅かされるような有害事象を経験した。23 人は診断時に黄疸を発症しており、11 人は凝固障害 (coagulopathy) を、5 人は脳症 (encephalopathy) をそれぞれ発症していた。その他の診断時の症状は、嘔吐、発疹もしくはかゆみ、腹痛、および発熱であった。17 人の患者については leflunomide 使用開始時に肝酵素の検査値が正常であったことが報告されている。

49 人のうち 46 人は leflunomide 以外に肝障害の原因となり得る他の薬剤を併用していた。例えば、methotrexate, TNF- α 阻害薬, hydroxychloroquine, acetaminophen, 非ステロイド性抗炎症薬, およびスタチン類である。さらに 14 人は、急性・慢性ウイルス性肝炎などの肝疾患を有しているか、もしくはアルコール依存症の既往歴を有していた。このような事実はあるが、FDA はこれらの患者における重度の肝障害の発症は leflunomide の使用と関連していると結論した。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.1 No.34(2003/11/28)

◎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.16 (08/05) R03

【米 FDA】

● Rosiglitazone [‘Avandia’]: FDA が TIDE 試験の部分差し止めを通知

FDA Statement on Avandia TIDE Trial

Drug Safety and Availability

通知日: 2010/07/21

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm219780.htm>

FDA は 2010 年 7 月 21 日、糖尿病薬 rosiglitazone [‘Avandia’] の製造企業である GlaxoSmithKline (GSK) 社に対し、市販後試験の TIDE (Thiazolidinedione Intervention With Vitamin D Evaluation) の部分差し止め (partial clinical hold) を通知した。

この部分差し止めの下では、FDA から新たな通知があるまで、当該試験への新たな患者の登録は許可されない。既に当該試験に登録している患者については、試験を継続できる。

FDA は GSK 社に対し、2010 年 7 月 13～14 日に開催された FDA 合同諮問委員会における新

たな安全性情報を、審議内容や投票結果とともに TIDE 試験の試験担当医師、臨床試験審査委員会 (IRB)、倫理委員会に知らせるよう指示した。

FDA は、[‘Avandia’]の安全性に関して得られた情報および上記諮問委員会での討議内容を評価中である。FDA はレビューを終了次第、レビュー結果および[‘Avandia’]と TIDE 試験に関する対処について一般に通知する予定である。

◎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薬, 2 型糖尿病治療薬] 国内 Phase III (2010/03/15 現在) 海外: 発売済

Vol.8 (2010) No.16 (08/05) R04

【 米 FDA 】

● 2010 年 1～3 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について

Potential signals of serious risks/new safety information identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between January - March 2010

Surveillance

通知日: 2010/06/30

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm216272.htm>

表は、AERS データベースを用いて 2010 年 1～3 月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDA は、本表に医薬品を掲載したことにより、表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち掲載は、FDA がその医薬品に関して安全性検討事項 (potential safety issue)を特定したことを示しているが、医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は、さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に、添付文書の改訂要求、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策) 策定の要求、リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集などさまざまな措置をとることがある。

FDA は、医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより、医療従事者がその医薬品を処方しないよう、あるいは患者が使用を中止するよう指示しているのではないことを強調したい。本表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は、担当医に相談すること。FDA は、個々のシグナル/新たな安全性情報の評価を行い、必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表: AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2010年1~3月)

製品名:一般名[‘販売名’]または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報
Azacitidine[‘Vidaza’]	急性熱性好中球性皮膚症(スウィート症候群)	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Azithromycin [‘Zithromax’]	肝不全	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Azithromycin 徐放剤 2 g [‘Zmax’]	幽門狭窄	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
C1 エステラーゼ阻害薬 [‘Cinryze’], [‘Berinert’]	血栓形成のリスク因子を有する患者の血栓塞栓性事象	FDA は現行の添付文書が適切かを判断するため、本件を評価している。
Clarithromycin[‘Biaxin’]	肝不全	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Daptomycin[‘Cubicin’]	肺好酸球増多症, 好酸球性肺炎	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Dronedarone hydrochloride [‘Multaq’]	うっ血性心不全	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
結合型 estrogen [‘Premarin’]	血管浮腫	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Modafinil [‘Provigil’]	痙攣	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Prasugrel hydrochloride [‘Effient’]	血栓性血小板減少性紫斑	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Ranolazine [‘Ranexa’]	トルサード ド ポアン	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Sodium oxybate [‘Xyrem’]	痙攣	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Temsirolimus [‘Torisel’]	注入部位血管外漏出	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.12(2010/06/10), Vol.8 No.09(2010/04/28), Vol.7 No.23(2009/11/12)など

Vol.8(2010) No.16(08/05)R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2010年5月)

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

FDA MedWatch

通知日:2010/06/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm214902.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, REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) : リスク評価・軽減対策, PCI: Patient Counseling Information

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Parnate (tranylcypromine sulfate) tablets		○				
PrandiMet (repaglinide/metformin HCl fixed-dose combination) tablet		○	○	○		
Remeron (mirtazapine) tablets and RemeronSolTab (mirtazapine) orally disintegrating tablets		○	○	○	○	
Selzentry (maraviroc) tablets		○	○	○		
Vaprisol (conivaptan) injection		○	○			
Camptosar (irinotecan HCl) injection			○	○	○	
Cervidil (dinoprostone) vaginal insert			○		○	
Droxia and Hydrea (hydroxyurea) capsules			○	○		
NovoLog Mix 70/30 (70% insulin aspart protamine suspension and 30% insulin aspart [rDNA origin]) injection			○	○	○	
Tekturna HCT (aliskiren/hydrochlorothiazide) tablets			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Zyprexa (olanzapine) tablet, orally disintegrating tablet, and injection			○	○	○	
Asacol (mesalamine) 400 mg and Asacol HD (mesalamine) 800 mg delayed-release tablets				○		
Prevacid (lansoprazole) delayed-release capsules and orally disintegrating tablets				○		PCI
Taxotere (docetaxel) injection concentrate				○		
Topicort (desoximetasone) ointment				○		
Wellbutrin (bupropion HCl) tablets and Wellbutrin SR (bupropion HCl) sustained-release tablets				○		MG
Wellbutrin XL (bupropion HCl) extended-release tablets						
Xenical (orlistat) capsules				○	○	PPI
Invanz (ertapenem) for injection					○	
Invega Sustenna (paliperidone palmitate) extended-release injectable suspension					○	
Ixempra kit (ixabepilone) for intravenous infusion					○	
MS Contin (morphine sulfate) controlled-release tablets					○	
Zyprexa Relprevv (olanzapine) for extended release injectable suspension					○	

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.8(2010) No.16(08/05) R06

【 EU EMA 】

• Cisplatin: TMPTおよびCOMTに遺伝的変異のある患者での聴覚器毒性リスクの上昇

Cisplatin – Risk of increased ototoxicity in patients with genetic variants of TMPT and COMT

Monthly report from the PhVWP June 2010 meeting

通知日:2010/07/01

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/07/WC500094119.pdf

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/phv/reports.htm>

TPMT と COMT に遺伝的変異のある患者で cisplatin 誘発性聴覚器毒性のリスク上昇を示す研究結果が得られたが, cisplatin 使用の変更を推奨するにはさらなる解明が必要である

最近公表された研究データより, thiopurine S-methyltransferase (TPMT) および catechol O-methyltransferase (COMT) の遺伝的変異と cisplatin 誘発性聴覚器毒性リスク上昇との関連が示唆されている。PhVWP (ファーマコビジランス作業部会) はこれらのデータをレビューし, 医療における cisplatin 使用の変更を推奨するにはさらなるエビデンスが必要と結論した。また, 現行の製品情報では既に聴覚器毒性について患者をモニタリングするよう助言していることから, 規制措置は今のところ必要ないと合意した。PhVWP は今後得られるいかなるデータもレビューしていく予定である。

◇評価報告の要約(2010年6月PhVWP)

◇安全性の懸念および安全性レビュー実施の理由

最近の研究¹⁾で, cisplatin 誘発性難聴の小児において TPMT および COMT をコードする遺伝子に2種類の一塩基多型(SNP)が同定された。

Cisplatin の聴覚器毒性はよく知られている。現行の製品情報によると, 聴覚障害の患者では cisplatin を使用すべきではなく, cisplatin 治療を始める前および新たに治療サイクルを始める前には聴力図(オーディオグラム:audiogram)の検査が必要である。Cisplatin の聴覚器毒性には蓄積性が見られる。

PhVWP は新たな研究結果を入手し, TPMT と COMT の遺伝的変異のある患者で聴覚器毒性のリスク上昇があるか否かについてレビューを行った。

◇臨床的背景

Cisplatin は, 成人や小児で多くの癌種, すなわち, 精巣癌(緩和および根治目的の多剤化学療法として), ステージⅢおよびⅣの卵巣癌, 膀胱癌, 頭頸部扁平上皮癌(緩和治療として), 小細胞肺癌, および進行性非小細胞肺癌などの進行癌や転移癌の治療に, 単独療法や他の細胞増殖阻害薬との併用で使用されている。

◇評価データに関する情報

Rossらの研究¹⁾はカナダでの2つのコホートからの調査研究結果にもとづいている。小児54人からなる第1のコホートは33例の重篤なcisplatin誘発性聴覚器毒性症例を含み、小児112人からなる第2のコホートは73例の重篤なcisplatin誘発性聴覚器毒性症例を含んでいた。候補遺伝子探索により、TPMT^AとCOMT^Bにcisplatin誘発性聴力損失と関連のある遺伝的変異を特定した。今回検討したTPMTとCOMTの遺伝子型は特異度(93%)と陽性適中率(89%)は比較的高かったが、感度(29%)と陰性適中率(41%)はかなり低かった*¹。

グルタチオン S-トランスフェラーゼ遺伝子とメガリン(LDL 関連タンパク質 2) 遺伝子の多型とcisplatin 誘発性聴覚器毒性との関連がこれまでに報告されているが、本研究ではこれらの有意な関連は同定されなかった。

現在のところ、TPMTとCOMTの遺伝的変異とcisplatinの治療効果(生存率など)に関連があるかは不明である。

PhVWPはこれらの研究結果に関してCHMP薬理ゲノミクス専門作業部会(PgWP)の見解を求めている。最近設立された小児癌患者のための欧州ネットワーク(European Network for Children with Cancer: ENCCA)^Cは、EMA小児腫瘍専門委員会(Agency's Paediatric Oncology Task Force)に代表権があり、PgWPの議論に加わっている。

文 献

1) Ross CJ, Katzov-Eckert H, Dubé MP, et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Gen.* 2009; 41: 1345-1349.

*1 Rossらの論文¹⁾によると、ここに示されている検出精度の指標はCOMTに関するものであり、TPMTに関しては、特異度(98%)、陽性適中率(96%)、感度(24%)、陰性適中率(40%)であった。個々の患者においてTPMTとCOMTのリスク遺伝子型の両者を保有することはほとんどなく、2つの変異を組み合わせると相加的にcisplatin聴覚器毒性患者の48.1%を検出可能であったと記載されている。

©Cisplatin[シスプラチン, 白金製剤, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

^A TPMT rs12201199:オッズ比 17.0, 95%CI[2.3~126], rs#は dbSNP RefSNP データベースのアクセッション番号。

^B COMT rs933237*:オッズ比 5.5, 95%CI[1.9~15.9], *原文通り。Rossらの原著論文¹⁾ではrs9332377。

^C ENCCAはEUにおいて欧州委員会第7次研究枠組み計画(FP7)のもとで機能している。

以上

連絡先

安全情報部第一室 :天沼 喜美子, 青木 良子