医薬品安全性情報 Vol.9 No.12（2011/06/09）

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）】

- 小児のADHD治療に使用される中枢神経刺激薬の現在進行中の安全性レビューに関する情報伝達（2011 年 4 月更新）.....2
- Natalizumab［‘Tysabri’］:進行性多巣性白質脳症（PML）に関する最新の安全性情報 3
- OTCの液剤製品:添付の計量器具についてFDAが最終的なガイダンスを発表 5
- Rosiglitazone含有医薬品:使用制限のためのREMSに関する更新情報 6

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

- Drug Safety Update Vol. 4, No. 10, 2011
  - Prasugrel［‘Efient’］:まれではあるが重篤な過敏反応.....9
  - Lenalidomide［‘Revlimid’］:骨髄腫患者で二次原発がんのリスク.....11

【カナダ Health Canada】

- 静注用dolasetron mesylate［‘Anzemet’］20 mg/mL:不整脈のリスクのため回収 14

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.9（2011） No.12（06/09）R01

【 米 FDA 】

- **小児のADHD治療に使用される中枢神経刺激薬の現在進行中の安全性レビューに関する情報伝達（2011 年 4 月更新）**

Communication about an Ongoing Safety Review of Stimulant Medications used in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder（ADHD）

Drug Safety and Availability

通知日：2011/04/20

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm165858.htm

（2011 年 4 月更新情報）

FDA は，小児および成人の ADHD 治療に使用される医薬品に関して，心血管系リスクの可能性について検討した試験〔FDA および AHRQ（Agency for Healthcare Research and Quality）が主導〕の予備結果を入手し，現在レビュー中である。

レビューは現在進行中であり，FDA は，患者，介護者，医療従事者が ADHD 治療での中枢神経刺激薬の使用や処方パターンを変更することは推奨していない。現時点で結論は出ておらず，FDA はこれらの医薬品の添付文書の改訂が必要か否かを決定していない。中枢神経刺激薬の添付文書および Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）には，重篤な心血管系事象のリスクに関する警告が既に記載されている。

FDA は，最終解析結果を評価した後に新たな情報を公表する予定である。

（2010 年 8 月更新情報）

現在実施中の FDA および AHRQ 主導の試験（小児および成人の ADHD 治療に使用される医薬品に伴う重篤な心血管系リスクの可能性について検討）は，進行がさらに遅れておりまだ結果が得られていない。現段階では両試験はいずれも，2011 年第 1 四半期に結果が得られる見込みである。この遅れは，医療費請求書における診断名の正確さを確認するために約 2,000 のカルテを入手する際の問題や，12 の健康保険制度から得られた約 150 万人分の患者記録データの統合・解析に伴う技術上の問題から生じている。FDA および AHRQ のプログラム担当者は引き続き試験責任者と緊密に連絡をとり，試験結果が得られ，レビューを終了次第，更新情報を通知する予定である。

参考情報

※FDA と AHRQ は，ADHD 治療に使用する中枢神経刺激薬のリスクに関する大規模疫学研究を助成しており，2009 年 6 月 23 日付の通知では，この研究データの収集を 2009 年後半に完了する予定としていた。医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.15（2009/07/23）を参照。

Vol.9（2011） No.12（06/09）R02

【 米 FDA 】

• Natalizumab［‘Tysabri’］:進行性多巣性白質脳症（PML）に関する最新の安全性情報

Safety update on Progressive Multifocal Leukoencephalopathy （PML） associated with Tysabri（natalizumab）

Drug Safety Communication

通知日:2011/04/22

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm252045.htm

FDA は，多発性硬化症やクローン病の治療での natalizumab［‘Tysabri’］の使用に伴い，まれであるが重篤な脳の感染症である進行性多巣性白質脳症（PML : Progressive Multifocal Leukoencephalopathy）が発現するリスクについて，引き続き評価している。FDA は［‘Tysabri’］の添付文書を改訂し，PML のリスクの程度に関する新たな情報や，他の免疫抑制薬を使用したことのある患者で PML のリスクが高い可能性があるとの新たな安全性情報を記載した。

改訂された添付文書 [A]には，以下が記載されている。

・［‘Tysabri’］の静注回数（投与期間または曝露期間）別の PML 発現率を要約した表。

・新たに特定された PML のリスク因子に関する情報。［‘Tysabri’］の使用以前に免疫抑制薬（mitoxantrone，azathioprine，methotrexate，cyclophosphamide，mycophenolate など）を使用していた患者では，PML 発現のリスクが高いことが示されている。［‘Tysabri’］添付文書では既に，免疫抑制薬と［‘Tysabri’］の併用で PML 発現のリスクが高くなる可能性について警告がなされている。

FDA は，医療従事者が PML のリスクを判断し，患者と［‘Tysabri’］のリスクについて話し合う際に，添付文書上の PML に関する新情報が役立つことを期待している。PML のリスクに関して新たな情報が得られた場合には，［‘Tysabri’］添付文書を改訂する予定である。

FDAは現在までに入手した情報にもとづき，［‘Tysabri’］のベネフィットは依然としてリスクを上回ると考えている。患者は従来通り，TOUCH Prescribing Program[B]と呼ばれる供給プログラムの下でのみ［‘Tysabri’］を入手できる。

A http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125104s0438s0475lbl.pdf

B TOUCH Program の概要は次の URL を参照。
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM107197.pdf
http://www.tysabri.com/tysbProject/tysb.portal/_baseurl/threeColLayout/SCSRepository/en_US/tysb/home/treatment-with-tysabri/touch-prescribing-program.xml

◇データの要約

2011 年 2 月 28 日時点で，[‘Tysabri’]による治療を受けた患者は全世界で 82,732 人であり，102 例の PML 症例が報告されている。

新たなデータは，[‘Tysabri’]の使用以前に免疫抑制薬による治療歴のある患者では PML 発現のリスクが高いことを示している。[‘Tysabri’]使用患者において，多発性硬化症の再燃に対する免疫調節薬（β インターフェロン，glatiramer acetate など）での治療歴，またはステロイド薬での短期治療歴が PML のリスクに与える影響については，評価が行われていない。[‘Tysabri’]の添付文書では既に，免疫抑制薬と[‘Tysabri’]の併用は[‘Tysabri’]単剤使用よりも PML 発現のリスクが高くなる可能性があるとの警告がなされている。

昨年のデータから，[‘Tysabri’]の静注を24回より多く受けた患者では，24回以下の患者と比較して PML 発現のリスクが高いことが確認されている（24 回の静注は 2 年間の継続治療に相当する）。

[‘Tysabri’]の添付文書が改訂され，治療期間別（曝露期間別）の PML 発現リスクを示した表が追加された。この PML リスクに関する表にはデータの日付を記載し，定期的に情報を更新する予定である。添付文書に記載された 2011 年 1 月現在の PML 発現率を以下の**表**に示す。

表 1:[‘Tysabri’]市販後における 2011 年 1 月 11 日までの推定 PML 発現率

治療期間（静注回数）	患者 1,000 人当たりの PML 発現率
24 回まで	0.3
25～36 回	1.5
37～48 回	0.9

2011 年 1 月現在のデータ

治療期間 4 年を超える場合のデータは限られている。

FDAの以前の記事[C]では，PML発現率をやや異なる形[D]で示した。

FDA は，ある静注回数以上での PML の累積リスクではなく，治療期間別の PML 発現率を示すことにより，処方者が治療期間にもとづいてリスクを判断することができ，医療従事者が担当患者と PML のリスクについて話し合う上で役立つであろうと考えている。

米国内および米国外における PML 発現率が類似してきたため，添付文書上の新たな表では地域別の発現率を示していない。

関連情報

・FDA の natalizumab[‘Tysabri’]関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm107198.htm

C 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.05（2010/03/04）を参照。
D 累積発生率を静注 1 回以上，12 回以上，24 回以上，30 回以上で示した。（訳注）

参考情報

※同件に関する Biogen Idec 社（英国，アイルランド）からの医療従事者向けドクターレターは，次の URL を参照。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON106082&RevisionSelectionMethod=Latest

また，2011 年 3 月 4 日付で英国 MHRA から，免疫抑制薬による治療歴のある natalizumab 投与患者での PML のリスク上昇について通知が行われている。

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con111520.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.05（2010/03/04），【カナダ Health Canada】Vol.8 No.14（2010/07/08）

◎Natalizumab〔ナタリズマブ，抗 alfa4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体，多発性硬化症治療薬，クローン病治療薬（米国のみ）〕国内：開発中（オーファンドラッグ指定：2011/04/01 現在） 海外：発売済

Vol.9（2011） No.12（06/09）R03

【 米 FDA 】

• OTCの液剤製品：添付の計量器具についてFDAが最終的なガイダンスを発表

FDA issues final guidance for liquid OTC drug products with dispensing devices

FDA News

通知日：2011/05/04

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm254029.htm

（抜粋）

FDA は 2011 年 5 月 4 日，薬剤を計量・調剤するカップ，スポイト，注射器，スプーンを添付した OTC の液剤製品の製造，販売，流通を行う会社に対し，最終的なガイダンスを発表した。

このガイダンスの表題は「OTC 経口液剤製品の計量器具」（“Dosage Delivery Devices for Orally Ingested OTC Liquid Drug Products”）であり，液剤の鎮痛薬，かぜ薬，咳止めシロップ，消化薬などの OTC 薬の計量器具について，取り扱いが簡便な計量器具を添付することにより，不慮の過量投与のリスクを最小限に抑えるための推奨が記載されている。

「幼児への不慮の過量投与はますます多くなっているが，回避できる公衆衛生問題である」と CDER（Center for Drug Evaluation and. Research：医薬品評価研究センター）の Safe Use Initiative

のプログラム責任者である Karen Weiss 医師は述べた。

FDA は，計量器具が添付文書の用量指示と合っておらず，紛らわしく不明瞭な目盛が付されているため，その使用により不慮の過量投与が起こる懸念があることから，ガイダンスを発行した。

ガイダンスの主要な推奨事項は以下の通りである。

・OTC の経口液剤の全製品に，計量器具を添付すべきである。

・計量器具には，製品の用法に明記されている液体の計量単位と同一の単位（小さじ，大さじ，mL など）で目盛を付すべきである。また，不必要な目盛を付すべきではない。

・製造業者は，付属の計量器具がその製品の計量以外に使用されないように工夫すること。

・計量器具の液量を示す目盛は，明確に読めるよう，また器具に液体を注いでも不明瞭にならないように印字すべきである。

Vol.9（2011） No.12（06/09）R04

【 米 FDA 】

• Rosiglitazone含有医薬品：使用制限のためのREMSに関する更新情報

Updated Risk Evaluation and Mitigation Strategy （ REMS ） to Restrict Access to Rosiglitazone-containing Medicines including Avandia, Avandamet, and Avandaryl

Drug Safety Communication

通知日：2011/05/18

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm255005.htm

◇安全性に関する通知

FDA は，rosiglitazone 含有医薬品の処方および使用に対する新たな制限について広く通知する。これらの 2 型糖尿病治療薬は［‘Avandia’］，［‘Avandamet’］，および［‘Avandaryl’］の商品名で販売されている。これらの医薬品を医療従事者が処方し患者が使用するためには，医療従事者および患者は特別なプログラムに登録しなければならない。

この新たな制限は，FDA が市販薬の重篤なリスクを管理するために要求する REMS（Risk Evaluation and.Mitigation Strategy：リスク評価・軽減対策）の一環として行われるものである。この制限は，rosiglitazone による治療を受けた患者での心臓発作のリスク上昇を示唆するデータにもとづいている。Rosiglitazone 含有薬への使用制限は，2010 年 9 月 23 日に決定された。

以前，［‘Avandamet’］および［‘Avandaryl’］の REMS は Medication Guide のみから構成されていたため*1，FDA はそれらの REMS を改訂した。現在の REMS には，使用制限と供給プログラムが含まれ，rosiglitazone の 3 製品すべてに適用されている。

この REMS は，「rosiglitazone［‘Avandia’］含有薬入手プログラム」（Avandia-Rosiglitazone

Medicines Access Program）[A]と呼ばれ，rosiglitazone含有薬の使用を以下の患者に制限している。

・これらの医薬品による治療が奏効している患者
・他の抗糖尿病薬で血糖をコントロールすることができず，かつ担当医と相談した上でpioglitazone 含有薬（[‘Actos’]，[‘Actoplus Met’]，[‘Actoplus Met XR’]，[‘Duetact’]）の使用を望まない患者

医療従事者と患者は，rosiglitazone 含有薬を処方および使用するためには「rosiglitazone [‘Avandia’]含有薬入手プログラム」に登録しなければならない。2011 年 11 月 18 日以降，rosiglitazone 含有薬は開業薬局では入手できなくなる。「Rosiglitazone[‘Avandia’]含有薬入手プログラム」に登録している患者は，プログラムに参加している特別に認定された薬局を通して，これらの薬を受け取ることになる。

---- Rosiglitazone について ----------

・Rosiglitazone は単一成分製剤として，[‘Avandia’]の商品名で販売されている。Rosiglitazone はまた，配合剤として，[‘Avandamet’]（rosiglitazone/metformin 含有）と[‘Avandaryl’]（rosiglitazone/glimepiride 含有）の商品名で販売されている。
・Rosiglitazone 含有医薬品を処方された全米推定患者数は 2010 年 1 月の 235,500 人から 2010 年 10 月の 119,000 人まで 50%減少した[1)]。

◇患者への追加情報

・Rosiglitazone含有薬の治療を継続することが適切であるかを判断するため，また，継続が適切と判断された場合に「rosiglitazone[‘Avandia’]含有薬入手プログラム」に登録する方法を知るために，担当医に早急に連絡すること。登録手続きに関する情報は[‘Avandia’]のウェブサイト [B]でも得ることができる。担当医が患者用の登録書類に記入し署名することが必要である。

◇医療従事者への追加情報

・医療従事者は，他の治療法と比較した場合の rosiglitazone 含有薬を服用するリスクとベネフィットにもとづいて，担当する患者が rosiglitazone 含有薬治療に適した患者であるか否かを判断すべきである。
・医療従事者が rosiglitazone 含有薬を通院患者または長期療養施設の患者に処方しようと望む場合，「rosiglitazone[‘Avandia’]含有薬入手プログラム」への登録（REMS を利用可能にする）が必要である。登録するためには，医療従事者は以下を実行することが必要である。

[A] Rosiglitazone の REMS は以下の URL を参照：
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM255624.pdf

[B] www.avandia.com

◦Rosiglitazone 含有薬の処方概要，処方情報の全文，Medication Guide をよく読む。

◦ 処方者登録書類のすべての項目に記入し署名する。

・医療従事者は，処方した rosiglitazone 含有薬の Medication Guide をコピーし，患者または介護者とともにその Medication Guide を再読しなければならない。

・医療従事者は，rosiglitazone 含有薬の治療に適した患者が同薬の治療を開始または継続できるように，患者登録書類の項目に記入し署名することにより，患者を「rosiglitazone［‘Avandia’］含有薬入手プログラム」に登録しなければならない。

・Rosiglitazone 含有薬を服用中の患者が入院した場合には，同薬の治療を継続するために患者を「rosiglitazone［‘Avandia’］含有薬入手プログラム」に登録しなければならないが，病院の担当医の登録は必要ない。

◇データの要約

2010 年 9 月 23 日に，FDA は rosiglitazone 含有薬の使用を他薬で血糖をコントロールできない 2 型糖尿病患者に大幅に制限すると発表した*2。この新たな制限は，rosiglitazone による治療を受けた患者での心臓発作のリスク上昇を示唆するデータに対応して開始されたものである。

［‘Avandia’］，［‘Avandamet’］，および［‘Avandaryl’］の REMS は安全な使用を確保するための要件（elements to assure safe use：ETASU）を含んでいる。ETASU は rosiglitazone 含有医薬品についての新たな使用制限と供給プログラムで構成されている。

Rosiglitazone についての安全性レビューの全文と参考情報は，以下のサイトを参照：
http://www.fda.gov/drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm226956.htm

文 献

1） SDI, Vector One: Total Patient Tracker （TPT）. January 2010-October 2010. Data extracted 12-15-10.

関連情報

・FDA の rosiglitazone 関連情報サイト：
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143349.htm

参考情報

＊1：Medication Guide のみからなる REMS の詳細については，医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.06（2011/03/17）を参照。

＊2：2010 年 9 月 23 日付で FDA が発表した rosiglitazone 含有薬の大幅な使用制限に関する詳細は，医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.21（2010/10/14）を参照。

◎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〕
海外：発売済（欧州などでは販売停止）

【 EU EMEA 】
該当情報なし

Vol.9（2011） No.12（06/09）R05
【 英 MHRA 】
• Prasugrel［‘Efient’］：まれではあるが重篤な過敏反応
Prasugrel（Efient▼）: rare but serious hypersensitivity reactions
Drug Safety Update Vol. 4, No. 10, 2011
通知日：2011/05/11
http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON117322
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con117355.pdf

Prasugrel［‘Efient’］の使用に伴い重篤な過敏反応がまれに報告されており，中でも極めてまれに血管浮腫なども報告されている。これらの一部は clopidogrel に対する過敏症の既往歴がある患者で発生した。医療従事者は，prasugrel を処方する際にこのリスクに留意すること。

◇ ◇ ◇

Prasugrel は，clopidogrel と同じ医薬品クラスに属するチエノピリジン誘導体であり，血小板の活性化と凝集を阻害する。

Prasugrel は aspirin との併用で，経皮的冠インターベンションを受けた急性冠動脈症候群（すなわち不安定狭心症，非 ST 上昇型心筋梗塞，あるいは ST 上昇型心筋梗塞）の患者でのアテローム血栓性事象の予防を適応としている。

最近，重篤な過敏反応を記載した市販後症例報告から prasugrel に関連して新たな安全性情報が特定されており，極めてまれに血管浮腫などが報告されている。2011 年 4 月時点で，全世界で prasugrel を服用した患者約 72.7 万人において，過敏反応の症例が 9 例報告されている。これらの一部は clopidogrel に対する過敏症歴のある患者で発生したが，それ以外の患者には clopidogrel への曝露歴がなかった。現時点では，これらのアレルギー反応の機序は不明である。発症時期は服用直後から 5～10 日後まで幅があった。

◇医療従事者への助言
・ 処方者は， prasugrel の使用に伴うまれではあるが重篤な過敏反応のリスクに留意すること。ま

た，チエノピリジン誘導体に対する過敏反応の既往歴のある患者を含むすべての患者について，徴候が見られないかモニターすること。

・ Prasugrel を処方する際に，患者に対し血管浮腫などの過敏反応のリスクについて知らせること。
・ Prasugrelへの有害反応が疑われる場合は，Yellow Card Scheme[A]を通じて報告すること。

◇Prasugrel を服用中の患者への助言

・ 過敏症やアレルギー反応を示唆する症状（例えば，顔や首，舌，唇，喉の腫脹；発疹；そう痒；息切れ）を自覚した場合は，直ちに担当医に知らせること。

参考情報

＊1：本件に関する医療従事者向けドクターレターは，以下のリンクを参照。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON117266&RevisionSelectionMethod=Latest

◎Prasugrel〔プラスグレル，Prasugrel hydrochloride（USAN），チエノピリジン誘導体，抗血小板薬〕
国内：開発中（PhaseⅢ；2011/03/15 現在） 海外：発売済
◎Clopidogrel〔クロピドグレル，チエノピリジン誘導体，抗血小板薬〕国内：発売済 海外：発売済

[A] www.yellowcard.gov.uk

Vol.9（2011） No.12（06/09）R06

【 英 MHRA 】

• Lenalidomide［‘Revlimid’］:骨髄腫患者で二次原発がんのリスク

Lenalidomide （Revlimid▼） : investigation of risk of second primary malignancies in myeloma

Drug Safety Update Vol. 4, No. 10, 2011

通知日:2011/05/11

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON117323

http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con117355.pdf

多発性骨髄腫と新たに診断された患者に対する lenalidomide の使用を検討した 3 つの大規模比較臨床試験のデータから，lenalidomide による治療を受けた患者で二次原発がんの発生率が高いというシグナルが最近示された。これらの試験の対象となった適応や他の未承認適応への lenalidomide の使用は推奨されない。医療従事者は，二次原発がんの発生に十分注意し，これらの事象が起きた場合は直ちに報告すること。

◇ ◇ ◇

Lenalidomide［‘Revlimid’］は，1 回以上の治療歴のある患者での多発性骨髄腫の治療用として，dexamethasone との併用が承認されている。Lenalidomide は，thalidomide と類似の免疫調節薬であり，抗腫瘍作用，抗血管新生作用，抗赤血球産生作用がある。

複数の規制当局は最近，多発性骨髄腫と新たに診断された患者に対し維持療法として lenalidomideを使用した 3 つの大規模比較臨床試験のデータに注目している。この治療を受けた患者群は，lenalidomideの承認された適応の範囲外である。試験データは，治療にlenalidomideを使用した患者で二次原発がんの発生率が高いことを示している。これらの試験のがんは主に血液性がんであった（下表を参照）。この知見にもとづき，lenalidomideの承認された適応でのベネフィット/リスク・バランスのレビューが現在EUで行われている [A]。

◇比較臨床試験のデータ

これらのデータは，多発性骨髄腫と新たに診断された患者に対し lenalidomide 治療（現在未承認の適応）を行った場合，対照患者と比較して血液性および非血液性の二次原発がんの発生率が高いとの再現性のあるシグナルを示している。

しかしながら，このリスクが明確に確立されたものであるか，あるいは承認された適応にも等しく該当するかについては，現時点では結論することができない。今後さらに詳細なデータが得られる予定である。また，分子マーカーや生物学的マーカーの不均衡といった交絡の可能性のあるリスク因

[A] 下記リンク参照。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/03/news_detail_001225.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true

子についての影響は不明である。

これらの制約があるものの，この新たなデータは，承認された適応を遵守することの重要性を強調している。未承認使用は推奨されず，個々の患者でのベネフィット/リスクが慎重に検討された場合に限り実施されるべきである。

この新たなシグナルを考慮し，医療従事者は，lenalidomide が処方されている場合は新たながんが発生する可能性を必ず検討すべきである。また，これらの症例が発生した場合は必ず報告するよう推奨する。

◇医療従事者への助言

- 現時点では，EU で承認されている適応で治療を受けている患者に対し，lenalidomide の使用を延期，変更または制限する勧告は行われていない。
- Lenalidomide の未承認適応への使用は推奨しない。医療従事者は，いかなる適応外使用についてもベネフィット/リスク・バランスを慎重に検討すること。
- Lenalidomide を被験薬とする現在実施中の臨床試験では，定期的に安全性モニタリングが行われている。二次原発がんのシグナルに関する調査が，これらの試験の登録や参加に影響することはない。
- 医療従事者は，二次原発がんの発生に十分注意するとともに，これらの事象が起きた場合は直ちに報告すること。

◇詳細情報

下**表**は，上記の 3 つの無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験で得られた予備的結果を要約している。

試験 **（対象患者）**	**治療方法**	**患者 100 人･年あたりの二次原発がんの発生率［95% CI］**	**備考**
試験 1 （65 歳を超える多発性骨髄腫と新たに診断された患者，n＝458）	Lenalidomide を melphalan および prednisone と併用，その後 lenalidomide 維持療法	3.76［2.18～6.47］	二次原発がんの症例が多い，主に血液性がん （急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群など）
	Lenalidomide を melphalan および prednisone と併用，その後プラセボ投与	3.53［2.00～6.21］	
	対照群：melphalan を prednisone およびプラセボと併用	2.53［1.32～4.86］	
試験 2 （65 歳未満の多発性骨髄腫と新たに診断された患者，n＝608）	高用量の melphalan 投与および自家造血幹細胞移植，その直後から lenalidomide 強化/維持療法	2.31［NA］	二次原発がんの症例が多い，主に血液性がん （急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，ホジキンリンパ腫，B 細胞性急性リンパ芽球性白血病など）
	高用量の melphalan 投与および自家造血幹細胞移植，その直後から lenalidomide 強化療法，その後プラセボ維持療法	0.61［NA］	
試験 3 （65 歳未満の多発性骨髄腫と新たに診断された患者，n＝426）	高用量の melphalan 投与および自家造血幹細胞移植，その直後から lenalidomide 維持療法	NA	二次原発がんの症例が多い，主に血液性がん （急性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，ホジキンリンパ腫，B 細胞性急性リンパ芽球性白血病など）； 二次原発がんの粗発生率は lenalidomide 群（n＝231）で 8.2%，プラセボ群で 2.2%
	高用量の melphalan 投与および自家造血幹細胞移植，その直後からプラセボ維持療法	NA	

NA＝not available（記載なし）

参考情報

＊1：本件に関する医療従事者向けドクターレターは，以下のリンクを参照。
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON117267&RevisionSelectionMethod=Latest

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.9 No.10（2011/05/12）

◎Lenalidomide〔Lenalidomide Hydrate，レナリドミド水和物（JAN），多発性骨髄腫治療薬，5q 欠失を伴う骨髄異形成症候群治療薬〕国内：発売済，海外：発売済

Vol.9（2011） No.12（06/09）R07

【 カナダ Health Canada 】

• 静注用dolasetron mesylate［‘Anzemet’］20 mg/mL：不整脈のリスクのため回収

Withdrawal of ANZEMET® （dolasetron mesylate） 20 mg/mL intravenous injection due to potential risk of arrhythmias

For Health Professionals

通知日：2011/04/26

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/anzemet_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/anzemet_hpc-cps-eng.php

◇Sanofi-aventis Canada 社からの医療従事者向けドクターレター

Sanofi-aventis Canada 社は Health Canada と協議の上，静注用 dolasetron mesylate［‘Anzemet’］の回収を通知する。同薬は今後，化学療法を受けている成人の悪心・嘔吐の予防を適応としない。

新たなデータ[1)]から，dolasetron mesylate［‘Anzemet’］注射剤の静注が QT 延長と関連し，悪心・嘔吐の予防における推奨用量でも重篤な不整脈を引き起こす可能性があることが示された。Sanofi-aventis Canada 社は 2011 年 5 月 10 日以降，dolasetron mesylate［‘Anzemet’］注射剤をカナダ市場から回収する予定である。

・Dolasetron mesylate［‘Anzemet’］20 mg/mL 注射剤は今後，化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に使用しないこと（市場からの回収日は 2011 年 5 月 10 日）。
・経口用の［‘Anzemet’］錠剤は，今後も同薬の製品モノグラフの説明に従い使用することができる。
・催吐性の化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防には，代替の静注薬を検討すること。

［‘Anzemet’］は現在，成人患者において，高用量cisplatinなどの催吐性の癌化学療法（初回およびそれ以降）による悪心・嘔吐の予防を適応としている。

［‘Anzemet’］注射剤は今後，化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防に使用すべきではない。しかし，経口用［‘Anzemet’］では不整脈のリスクが注射剤よりも低いと考えられるため，経口錠剤は今後も使用することができる。

腎機能障害のある患者や高齢患者，また不整脈のリスクを高める状況を有する患者（心疾患，心拍数や心調律の異常，心電図（ECG）に影響を及ぼすことが知られている医薬品の併用，徐脈，電解質失調など）では，［‘Anzemet’］錠剤の使用について慎重を期すべきである。

［‘Anzemet’］錠剤のカナダの製品モノグラフを改訂し，この新たな安全性情報を追加する予定である。

1997 年のカナダでの最初の販売承認以来，［‘Anzemet’］の製品モノグラフには，同薬が心臓の電気的活動に及ぼす影響（ECG 上で観察される QTc，QRS，PR 間隔の延長）についての警告が記載されている。心臓への影響に対する懸念から，［‘Anzemet’］錠剤および注射剤の製品モノグラフ [2)] には従来から次の 2 つの禁忌が記載されていた。1）小児へのいかなる使用も禁忌，2）成人での術後の悪心・嘔吐の予防および治療における使用は禁忌。

文 献

1） http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm
2） http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2006/anzemet_nth-aah-eng.php

参考情報

※米国 FDA からは 2010 年 12 月 17 日付で，［‘Anzemet’］注射剤について，小児患者や成人患者での癌化学療法に伴う悪心・嘔吐での使用を禁忌とし，［‘Anzemet’］注射剤の添付文書に禁忌の記載を追加するとの通知が行われている。次の URL を参照。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm

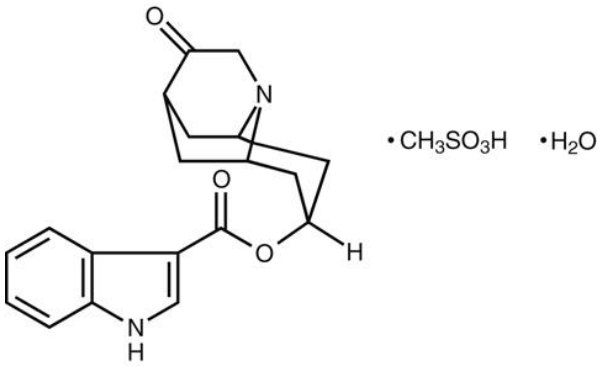
◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.03（2011/02/03），【カナダ Health Canada】Vol.4 No.14（2006/07/13）

◎Dolasetron〔ドラセトロン，Dolasetron mesylate（USAN），5-HT_3受容体拮抗型制吐薬〕

海外：発売済

※Dolasetron mesylate の構造式



【 豪 TGA 】

該当情報なし

【NZ MEDSAFE】

該当情報

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼　喜美子，青木　良子