

# 医薬品安全性情報 Vol.11 No.20 (2013/09/26)

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>

### I. 各国規制機関情報

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

- Fingolimod [‘Gilenya’]: まれな脳感染症 (PML) のリスク.....2
- 麻酔は発達中の脳にとって安全か? .....4

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

- Drug Safety Update Vol. 7, No. 2, 2013
  - Filgrastim および pegfilgrastim: 生命を脅かすおそれのある毛細血管漏出症候群のリスク..6
  - Panitumumab: 転移性結腸直腸癌の治療開始前に RAS 遺伝子が野生型であることを確認する重要性.....8

#### 【カナダ Health Canada】

- Vemurafenib [‘Zelboraf’]: 特定の種類のがんの進行および重篤な発疹のリスク.....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

Vol.11 (2013) No.20 (09/26) R01

【 米FDA 】

●Fingolimod [‘Gilenya’]:まれな脳感染症(PML)のリスク

**FDA investigating rare brain infection in patient taking Gilenya (fingolimod)**

**Drug Safety Communication**

通知日:2013/08/29

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366529.htm>

FDAは、多発性硬化症(MS)<sup>A</sup>の可能性ありと診断された欧州の患者1人が、fingolimod [‘Gilenya’]の服用後にまれで重篤な脳感染症である進行性多巣性白質脳症(PML)<sup>B</sup>を発症したことに、広く一般に警告する。この症例は、natalizumab [‘Tysabri’] (PML発症リスク上昇との関連が示されている)の使用歴がない患者への[‘Gilenya’]使用後にPMLの発症が報告された初めての例である。

患者は、担当の医療従事者に[‘Gilenya’]に関する疑問や懸念について相談せずに、使用を中止すべきではない。FDAはこの警告を通知するとともに、このPMLの症例に関する調査を継続しており、この症例について入手可能な全情報を入手してレビューするために[‘Gilenya’]の製造業者であるNovartis社の協力を得ている。評価を終了次第、最終的な結論と推奨を通知する予定である。

PMLは、JC (John Cunningham) ウイルスによって引き起こされる脳感染症で、まれではあるが重篤であり、ミエリンが損傷される疾患である。ミエリンは脳白質の神経が正常に機能するために必須の物質である。PMLは通常、死亡または重度の障害をもたらす。JCウイルスは多くの人にとって無害なありふれたウイルスであるが、免疫能が低下した人ではPMLを引き起こすおそれがある。[‘Gilenya’]など一部の医薬品の使用は、免疫能を低下させることがある。

[‘Gilenya’]は再発型MSの治療に用いられる。全世界で200万人以上がMSに罹患していると考えられている。[‘Gilenya’]は米国では2010年9月に承認された。Novartis社は、全世界で約7万1千人の患者が[‘Gilenya’]による治療を受けたと報告している。

PMLを発症したこの患者は、PMLと診断される前に8カ月間近く[‘Gilenya’]による治療を受けていた。患者は、[‘Gilenya’]による治療を開始する前に1カ月間インターフェロンβ-1aおよびazathioprineによる治療を受けていた。[‘Gilenya’]による治療の開始時にこれらの2剤の使用は中止した。またこの患者は、[‘Gilenya’]の治療開始前数カ月間および治療中に、副腎皮質ステロイドの静注療法を数クール受けていた。臨床症状、および脳脊髄液中にJCウイルスDNAが検出されたことからPMLと診断され、[‘Gilenya’]による治療は中止された。

FDAは医療従事者および患者に対し、[‘Gilenya’]に関する副作用をMedWatchプログラムに

<sup>A</sup> multiple sclerosis

<sup>B</sup> progressive multifocal leukoencephalopathy

報告するよう強く要望する<sup>C</sup>。

#### 関連情報

- Fingolimod〔‘Gilenya’〕関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm284282.htm>

- 〔‘Gilenya’〕のMedication Guide (患者向け医薬品ガイド):

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM227569.pdf>

- 〔‘Gilenya’〕のREMS:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM227965.pdf>

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10. No.05 (2012/03/01) (Natalizumabによる治療に伴うPMLリスクについて)

#### 薬剤情報

©Fingolimod〔フィンゴリモド塩酸塩, Fingolimod Hydrochloride (JAN), 多発性硬化症治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>C</sup> MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

Vol.11 (2013) No.20 (09/26) R02

【 米FDA 】

●麻酔は発達中の脳にとって安全か？

**Anesthesia: Is it Safe for Young Brains?**

**For Consumers**

通知日 : 2013/08/07

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm364078.htm>

(抜粋)

乳児や幼児に手術が必要な場合、麻酔は発達中の脳に影響を及ぼすのか？



◇背景

米国では毎年、100万人以上もの4歳未満の小児が手術で麻酔を必要としており、FDAおよびその他の公衆衛生関連機関は、上記の疑問に答えるために協力して研究を行っている。

若齢動物を用いた以前の研究で、一般に使用されている麻酔薬が発達中の脳に有害である可能性が示されている。しかし、ヒトの小児についての結果は一貫していない。麻酔を受けた乳児や幼児での研究の一部は、学習および行動に長期的な障害がみられたことを報告しているが、異なる研究結果もある。

このような相反する研究結果は、麻酔薬が若齢患者に及ぼし得るリスクについて十分理解するため研究がさらに必要であることを示している。

◇SmartTotsイニシアティブについて

このような研究間の相違を解消するため、FDAおよび国際麻酔学会 (IARS)<sup>A</sup>は、SmartTots (幼児での麻酔関連の神経毒性を最小限に抑えるための方策)<sup>B</sup>と呼ばれるイニシアティブを開始した<sup>C</sup>。SmartTotsは、4歳未満の小児に術中麻酔が必要な際、安全性が最大限に確保されることを目指している。4歳までの期間は、幼児の脳の発達に重要な期間であることが研究から示されている。

FDAのRappaport医師<sup>D</sup>は、「SmartTotsによる研究の助成が、最大限に安全な麻酔のレジメンをデザインすることに役立つことを期待している。この研究により、小児医療に用いられる、より安全な新規麻酔薬の開発が促進される可能性がある」と述べている。

<sup>A</sup> International Anesthesia Research Society

<sup>B</sup> Strategies for Mitigating Anesthesia-Related neurotoxicity in Tots, <http://www.smarttots.org/>

<sup>C</sup> SmartTots は、FDA およびいくつかの大学での成果に立脚した研究を助成するため、2010年に開始された。

<sup>D</sup> Division of Anesthesia, Analgesia and Addiction Products 課長。この課については次の URL を参照。(訳注)  
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm269645.htm>

### ◇SmartTotsが道を開く

SmartTotsはその協力関係により、この問題に関して学術界を動かし、麻酔関連学会などのリーダーによる討論を促し、今後必要な研究の資金獲得に取り組むことを目指している。

これらの取り組みの一環として、SmartTotsは2012年にFDA、米国小児学会<sup>E</sup>、米国麻酔科医学会<sup>F</sup>、欧州麻酔学会<sup>G</sup>などの組織による同意の下、共同声明を発表した。この声明では、決定的なエビデンスがない状況で、必要であるにもかかわらず鎮静薬や麻酔薬の使用を控えることは非倫理的であるとしている。

SmartTotsは、コロンビア大学およびアイオワ大学で実施中の研究を助成しており、これらの研究は、麻酔薬が幼児の脳の発達、認知能力、言語能力に及ぼす影響をテーマとしている。すべての研究は、最初に臨床試験審査委員会 (IRB) の承認を受けている。IRBの最優先事項は、身体的、精神的な害から被験者を保護することである。

当面の間、親およびその他の介護者は、麻酔薬使用を要する処置のリスクとベネフィットについて、担当の小児科医またはその他の医療従事者に相談し、疾患を治療しない場合に生じることが知られているリスクとを比較考量しなければならない、とSmartTots運営委員会の共同議長Ramsay医師は述べている。

---

### 参考情報

※本記事では、実施されている研究として、Merle Paule博士<sup>H</sup>らの研究に言及している。

以前の研究で、ketamine (小児によく使用される麻酔薬) に曝露されたラットの仔が成長した際に学習障害を起こすことが示されていることから、Pauleらは、2003年から、ketamineが若齢の霊長類 (アカゲザル) の脳および学習能力に及ぼす影響を研究してきた。その結果、ketamineを投与されたサルでは、投与から6年経過後も依然として脳機能が正常より劣っていることが示されている。

「このような結果が小児で何を意味するか、確実なことはわかっておらず、小児への麻酔薬使用が発達に影響するのか、また影響するのであればどのような状況下においてかという疑問に明確に答える必要がある」と、SmartTotsイニシアティブ運営委員会のメンバーであるRappaport医師は述べている。また、FDAおよびその他の公衆衛生関連機関は、この問題についてさらに検討する重要性を認識しているとしている。

---

<sup>E</sup> American Academy of Pediatrics

<sup>F</sup> American Society of Anesthesiologists

<sup>G</sup> European Society of Anaesthesiology

<sup>H</sup> FDAの国立毒性研究センター (National Center for Toxicological Research, NCTR) の Division of Neurotoxicology 課長

Vol.11 (2013) No.20 (09/26) R03

【 英MHRA 】

●Filgrastim および pegfilgrastim: 生命を脅かすおそれのある毛細血管漏出症候群のリスク

**Filgrastim and pegfilgrastim: risk of potentially life-threatening capillary leak syndrome**

**Drug Safety Update Vol. 7, No. 2, 2013**

通知日: 2013/09/11

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con314899.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON314895>

化学療法を受けていた患者や、末梢血幹細胞動員を行っていた健康なドナーなどで、filgrastimの投与に伴う毛細血管漏出症候群 (CLS<sup>A</sup>) が報告されている。また、化学療法による治療中にpegfilgrastimの投与を受けた患者でも、CLSが報告されている。エピソードの重症度と頻度はさまざまであった。CLSの特徴は、低血圧・浮腫、低アルブミン血症、および血液濃縮であり、迅速に診断、処置しなかった場合、致死性となる可能性がある。

処方者は、患者や健康なドナーにCLSの徴候・症状が現れないかモニターし、症状が現れた場合、直ちに標準的な対症療法を行うべきである。患者に対し、CLSの症状が発現した場合には直ちに医師の診察を受けるよう、助言すること。



Filgrastim[‘Neupogen’]およびpegfilgrastim[‘Neulasta’]は、化学療法誘発性のさまざまなタイプの好中球減少症の治療のため、顆粒球、特に多形核白血球の増殖・分化の促進に用いられる遺伝子組換えG-CSF<sup>B</sup>製剤である。Filgrastimは、健康なドナーにおいて骨髄から造血幹細胞を動員するためにも用いられる。

Filgrastimおよびpegfilgrastimのレビューは、CLSの市販後報告が契機となって実施された。CLSの特徴は、低血圧・浮腫、低アルブミン血症、および血液濃縮である。

◇シグナルのレビュー

化学療法を受けていたがん患者、および末梢血幹細胞動員を行っていた健康なドナーで、filgrastimまたはpegfilgrastimの投与に伴うCLSが報告されている。報告は主に、進行した悪性疾患の患者、敗血症患者、多剤併用化学療法を受けていた患者、あるいはアフレーシスを受けていた患者での症例である。CLSの機序は未だ不明である。

<sup>A</sup> capillary leak syndrome

<sup>B</sup> granulocyte colony-stimulating factor (顆粒球コロニー刺激因子)

#### ◇Filgrastim

Filgrastimに関しては、1991年4月～2012年8月に世界各地からCLSの市販後報告が34例あった。この中には、Yellow Card Scheme<sup>C</sup>を通して報告された5例も含まれている。このうち1例は、幹細胞動員とアフレーシスを行った健康なドナーでの症例であった。12例では、対症療法またはコルチコステロイドによる治療とfilgrastimの使用中止により、CLSの症状が改善したか、回復した。ほとんどの症例で、filgrastimの初回投与後にCLSの症状が発現した。2例では、初回投与後に発症し、2回目の投与中に再発した。6例では致命的転帰に至った。

#### ◇Pegfilgrastim

Pegfilgrastimに関しては、2002年8月～2012年8月に世界各地からCLSの市販後報告が4例あった。2例では、2回目の投与後にCLSが発症していた。このうち1例ではpegfilgrastimを投与して1日後にCLSが発症しており、時間的な関連性を示唆している。他の1例では、患者はCLSにより致命的転帰に至った。

#### ◇結 論

市販後の有害反応報告から、filgrastimまたはpegfilgrastimによる治療と、CLSとの時間的関連や因果関係について、十分なエビデンスが示されている。しかし、filgrastimとpegfilgrastimのベネフィットは引き続きリスクを上回っている。医療従事者は、以下の助言に留意し、CLSのリスクの管理と最小化に努めるべきである。

#### ◇医療従事者向けの助言

- すべての患者および健康なドナーに対し、CLSの症状について緊密にモニターすること（一般に発現が早い）。症状は、全身性の腫脹、むくみ（排尿回数の減少によると考えられる）、呼吸困難、腹部腫脹、疲労などがある。
- 症状が現れた場合、直ちに標準的な対症療法を施すこと。
- 患者および健康なドナーに対し、CLSの症状が発現した場合には担当医に直ちに連絡するよう、助言すること。
- Filgrastimまたはpegfilgrastimとの関連が疑われる有害反応については、Yellow Card<sup>C</sup>を通して報告すること。

#### 関連情報

- ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC<sup>D</sup>) の2012年10月の会議議事録  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2012/12/WC500135712.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2012/12/WC500135712.pdf)
- Amgen社からの2013年8月20日付医療従事者向け情報  
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con309647.pdf>

<sup>C</sup> <http://www.mhra.gov.uk/yellowcard>

<sup>D</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

---

薬剤情報

- ◎ Filgrastim [ { フィルグラスチム ( 遺伝子組換え ) , Filgrastim ( Genetical Recombination ) } ( JP ) , G-CSF製剤 ] 国内 : 発売済 海外 : 発売済
- ◎ Pegfilgrastim [ { ペグフィルグラスチム ( 遺伝子組換え ) , Pegfilgrastim ( Genetical Recombination ) } ( JAN ) , 持続性G-CSF製剤 ] 国内 : 承認申請中 ( 2013/06/27 ) 海外 : 発売済

---

Vol.11 (2013) No.20 (09/26) R04

【 英MHRA 】

- Panitumumab : 転移性結腸直腸癌の治療開始前に RAS 遺伝子が野生型であることを確認する重要性

**Panitumumab: importance of establishing wildtype RAS (KRAS and NRAS) status before treatment of metastatic colorectal cancer**

**Drug Safety Update Vol. 7, No. 2, 2013**

通知日 : 2013/09/11

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON314896>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con314899.pdf>

転移性結腸直腸癌の治療で、panitumumab単剤、またはpanitumumabと他の化学療法薬との併用による治療を開始する前に、RAS遺伝子(KRASおよびNRASのエクソン2, 3, 4)が野生型であることを確認する必要がある。RAS変異(KRASエクソン2の変異に限らない<sup>A</sup>)を有する患者にpanitumumabとFOLFOX化学療法(oxaliplatinを含む療法)を併用した場合、FOLFOXのみの患者と比較して、無増悪生存期間および全生存期間での劣性が示されている。



Panitumumab[‘Vectibix’]は、成人の転移性結腸直腸癌の治療薬である。単剤で投与または他の化学療法薬と併用される。

多施設共同の第III相無作為化試験(PRIME試験 20050203)のデータのサブセット解析にもとづき、新たな安全性情報が得られた<sup>B</sup>。この試験では、KRAS野生型の転移性結腸直腸癌を有する化学療法未治療の患者において、panitumumab+FOLFOXによる治療とFOLFOXのみの治療が比較された。FOLFOXとはoxaliplatinを含む化学療法レジメンであり、結腸直腸癌治療に用いられる。

---

<sup>A</sup> KRAS 変異 ( エクソン 2 ) のある転移性結腸直腸癌については、従来から panitumumab [ ‘Vectibix’ ] の使用は禁忌である。 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.10 No.01 ( 2012/01/06 ) 参照。( 訳注 )

<sup>B</sup> 2013 年 9 月 12 日 発行の *New England Journal of Medicine* 誌に、[ ‘Vectibix’ ] の製造企業である Amgen 社がこの結果を報告している。( 訳注 )

この後ろ向き解析の結果、*RAS*変異 (*KRAS*エクソン2の変異に限らない)を有する患者に panitumumabとFOLFOX化学療法を併用した場合には、FOLFOXのみと比較して無増悪生存期間および全生存期間の劣性が示された。

これらの結果は重要であり、*RAS*変異 (*KRAS*および*NRAS*のエクソン2, 3, 4)を有する患者や*RAS*の変異の有無が不明な患者に対し、panitumumabとoxaliplatinベースの化学療法の併用は禁忌であることを強調する結果となっている。

また、panitumumabによる治療を受けるすべての患者について、治療開始前に*RAS*遺伝子が野生型であることを確認することが重要である。

#### ◇医療従事者向けの助言

- Panitumumabによる治療を開始する前に、*RAS*遺伝子 (*KRAS*および*NRAS*のエクソン2, 3, 4)が野生型であることを確認する必要がある
- *RAS*変異の有無は、実績のある検査施設で、バリデートされた検査法により判定すること
- *RAS*変異を有する、または*RAS*変異の有無が不明なすべての患者について、panitumumabと、oxaliplatinを含む化学療法 (FOLFOXなど)との併用は禁忌である

---

#### 参考情報

※本件に関し、2013年8月8日付でAmgen社からの医療従事者向け情報が提供されている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con309648.pdf>

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.10 No.01 (2012/01/06)

#### 薬剤情報

©Panitumumab〔パニツムマブ (遺伝子組換え), Panitumumab (Genetical Recombination) (JAN), 抗ヒトEGFRモノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.20 (09/26) R05

【カナダHealth Canada】

●Vemurafenib[‘Zelboraf’]:特定の種類のがんの進行および重篤な発疹のリスク

**ZELBORAF (vemurafenib) - Risk of Progression of Certain Types of Cancer and Risk of Serious Rash**

**For Health Professionals**

通知日:2013/08/20

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/35165a-eng.php>

◆Hoffmann-La Roche社からの医療従事者向け情報

Hoffmann-La Roche社(Roche Canada)はHealth Canadaとの協力の下、vemurafenib[‘Zelboraf’]の使用に伴うがんの進行およびDRESS症候群<sup>A</sup>のリスクに関し、新規の重要な安全性情報を提供する。

[‘Zelboraf’]は、癌原遺伝子セリン/スレオニンプロテインキナーゼのB-Raf(BRAF)にV600変異のある切除不能または転移性の黒色腫に対する単剤治療を適応としている。BRAF V600変異の同定にはバリデートされた検査を実施する必要がある。

**RAS変異を有するがんの進行**

- [‘Zelboraf’]は、その作用機序により、RAS変異を有するがんの進行を引き起こすことがある<sup>\*1</sup>。
- 最近報告された論文<sup>1)</sup>において、76歳の患者<sup>\*2</sup>で[‘Zelboraf’]による治療開始後すぐに、NRAS<sup>B</sup>変異を有する慢性骨髄単球性白血病(すでに罹患していたと考えられる)の進行が促進されたという症例が報告されている。これらの結果から、[‘Zelboraf’]は、RAS変異を有する白血病細胞集団でシグナルを伝達している細胞外シグナル制御キナーゼ(ERK<sup>C</sup>)を逆に活性化し、それにより白血病細胞の増殖を引き起こす可能性が示唆される。
- [‘Zelboraf’]は、RAS変異を有するがんの既往のある患者やRAS変異を有するがんを併発している患者では、慎重に使用すべきである。

**DRESS症候群**

- [‘Zelboraf’]の使用に伴うDRESS症候群の症例が報告されている。
- 報告されたDRESS症候群の症例の特徴は、発疹、好酸球増加症、および全身症状(発熱、リンパ節症、トランスアミナーゼ上昇、腎機能不全など)を伴うことであった。発症までの期間は通常7~25日であった。
- DRESS症候群を発症した患者では、[‘Zelboraf’]による治療は永久に中止すべきである。

<sup>A</sup> Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (好酸球増加と全身症状を伴う薬疹)

<sup>B</sup> neuroblastoma RAS

<sup>C</sup> extracellular signal-regulated kinase

Roche Canada社は、Health Canadaとの連携の下、[‘Zelboraf’]の製品モノグラフを然るべく改訂する予定である。

## 文 献

- 1) Callahan MK, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13;367(24):2316-21.

---

## 参考情報

- \*1: Vemurafenibは、BRAF V600変異のある黒色腫ではERKのシグナルを阻害するが、BRAFが野生型である正常細胞や癌細胞ではRAS依存性にERKのシグナルを促進することが報告されている。
- \*2: 文献1によると、この男性はBRAF V600変異のある黒色腫患者であったが、この患者の単球、巨核球系、赤血球系、リンパ球系細胞では、BRAFの変異は検出されなかった(野生型であった)ことが記載されている。

## 薬剤情報

- ◎ Vemurafenib [ベムラフェニブ, BRAF阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 開発中 (phase I/II 2013/08/02現在) 海外: 発売済

以上

---

## 連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子