医薬品安全性情報 Vol.7 No.03（2009/02/05）

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

各国規制機関情報

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

- Drug Safety Update Vol. 2, No. 5, 2008
  - ○ Rituximab, efalizumab：進行性多巣性白質脳症（PML） 2

【カナダ Health Canada】

- Erlotinib［‘Tarceva’］：中等度の肝障害のある進行固形腫瘍患者における使用 4
- 小児への咳止め・かぜ薬の使用に関する勧告.....5
- Pioglitazone hydrochloride［‘Actos’］：患者に対し製品モノグラフ改訂と心不全リスク等について注意喚起.....8

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

Vol.7（2009） No.03（02/05）R01

【 英 MHRA 】

• Rituximab，efalizumab：進行性多巣性白質脳症（PML）

Rituximab and efalizumab：progressive multifocal leukoencephalopathy

Drug Safety Update Vol. 2，No. 5，2008

通知日：2008/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON033504&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON033503

一部のモノクローナル抗体製剤の使用に関連して進行性多巣性白質脳症（PML：Progressive Multifocal Leukoencephalopathy）の発現が報告されている。PML を示唆する神経学的徴候・症状がないか，患者を定期的にモニタリングすること。PML が疑われる場合は，PML の可能性が除外されるまで治療を中断しなければならない。

◆進行性多巣性白質脳症（PML）：一部のモノクローナル抗体製剤との関連性

進行性多巣性白質脳症（PML）は，中枢神経系のまれな脱髄疾患であり，不全片麻痺，錯感覚，視野欠損，運動失調，認知および行動の変化などの急速に進行する局所性神経障害を呈する。通常は短期間で致死的転帰をたどる。PML は，JC ウイルスの活性化により引き起こされる。JC ウイルスは，ヒトポリオーマウイルスに属し，成人の 70～90％に潜伏感染している。PML の発現は免疫不全患者にほぼ限定してみられ，natalizumab［‘Tysabri’］（多発性硬化症治療薬）[A]，rituximab［‘MabThera’］など一部のモノクローナル抗体の使用に関連して発現が報告されている。

◆Rituximab：関節リウマチの適応で最初の PML 報告

Rituximab は methotrexate との併用で，1 種以上の TNF（腫瘍壊死因子）阻害薬を含む他の疾患修飾性抗リウマチ薬が十分に奏効しなかったか忍容性がない成人患者の重度の活動性関節リウマチを適応とする。同薬は，濾胞性非ホジキンリンパ腫，びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療も適応とする。

主に癌治療で rituximab を使用した患者において，PML が確定したか疑われる症例が 76 例報告されている。2008 年 6 月に，rituximab による治療を受けた関節リウマチ患者の PML の報告を初めて受けた。本症例では，rituximab の最終投与から 18 カ月後に PML と診断された。患者は中咽頭癌の治療で化学療法も受けており，PML 発現に関連した可能性がある。

[A] MHRA による natalizumab の最近の安全性勧告は，Drug Safety Update Vol.2 No.2（2008）の記事を参照。http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON025632&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

◆Efalizumab：最初の PML 報告

Efalizumab［‘Raptiva’］は，ciclosporin，methotrexate，PUVA[*1] など他の全身療法が奏効しなかったか，禁忌であるか忍容性がない成人患者の中等度～重度の慢性尋常性乾癬を適応とする。

2008 年 9 月と 11 月に PML の報告を各 1 件受けた。これらの患者は efalizumab による治療を 3 年以上受けていた。臨床症状，MRI 所見，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 と診断された。患者は神経学的症状の発現から約 2 カ月後に死亡した。

◆医療従事者への助言

- Rituximab または efalizumab の使用患者に PML を示唆する神経学的徴候・症状がないか，定期的に臨床上のモニタリングを行うこと。
- PML が疑われる場合は，PML の可能性が除外されるまで治療を中断しなければならない。
- PML が疑われる場合は，MRI，脳脊髄液検査（JC ウイルス DNA 検出のため），再度の神経学的評価など精密な評価の実施を検討すること。

Rituximab および efalizumab の使用に関する重要な情報については，製品概要（SPC）[*2] を参照すること。

参考情報

＊1：Psoralen-ultraviolet A therapy（ソラレン長波長紫外線療法）の略語。ソラレン誘導体を内服/外用した後に長波長紫外線を照射する光化学療法で，乾癬治療に用いる。

＊2：改訂により本安全性情報が反映された SPC は以下 URL を参照。

Rituximab［‘Mabthera’］：

http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=2570

Efalizumab［‘Raptiva’］：

http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=15279

◆関連する医薬品安全性情報

Rixuximab： Vol.6 No.21（2008/10/16）【米 FDA】

Efalizumab： Vol.6 No.23（2008/11/13）【米 FDA】

◆関連情報

- Efalizumab［‘Raptiva’］

  Merck Serono 社からのドクターレター：

  http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON031204&RevisionSelectionMethod=Latest

Health Canada の通知：
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/raptiva_hpc-cps-eng.pdf

・ Rituximab［‘Mabthera’］
Roche 社からのドクターレター：
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON031205&RevisionSelectionMethod=Latest

◎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〕
国内：発売済　海外：発売済　（※国内の適応は抗悪性腫瘍のみ）
◎Efalizumab〔ヒト化モノクローナル IgG1 抗体（humanized monoclonal IgG1 antibody），尋常性乾癬治療薬〕海外：発売済

【 米 FDA 】
該当情報なし

Vol.7（2009） No.03（02/05）R02
【 カナダ Health Canada 】
• Erlotinib［‘Tarceva’］：中等度の肝障害のある進行固形腫瘍患者における使用
The use of ［‘Tarceva’］（erlotinib） in patients with moderate hepatic impairment and advanced solid tumours
For Health Professionals
通知日：2008/12/12
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/tarceva_hpc-cps-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/tarceva_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日：2008/12/17）
◆Hoffmann-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター
Hoffmann-La Roche 社は Health Canada との協議を受け，中等度の肝障害のある進行固形腫瘍患者への erlotinib［‘Tarceva’］の使用に関して新たに重要な安全性情報を処方者に通知する。
［‘Tarceva’］はヒト上皮増殖因子受容体 1 型（HER1/EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬であり，過去に 1 種以上の化学療法レジメンが奏効せず，EGFR 発現状態が陽性または不明である局所進行性または転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する単剤治療を適応として承認されている。

進行固形腫瘍患者で中等度の肝障害（Child-Pugh 分類スコア 7～9）のある患者と肝機能の正常な患者とを比較した薬物動態試験のレビューから以下の知見が得られた。

- 中等度の肝障害のある患者 15 人中 10 人が［‘Tarceva’］の投与中または最終投与後 30 日以内に死亡した。10 人中 5 人は［‘Tarceva’］の連日投与開始後 1 カ月以内に死亡した。
- 中等度の肝障害のある患者では［‘Tarceva’］の用量低減を検討すること。肝疾患のある患者や肝毒性のある薬剤を併用している患者には，綿密な肝機能モニタリングを行うこと。肝機能検査で重大な変化が認められた場合は［‘Tarceva’］の投与を中止すること。
- 重度の肝機能障害のある患者における［‘Tarceva’］の安全性は研究されていない。

死亡した 10 人中，肝腎症候群の 1 人を含む 2 人は肝不全が急速に進行して死亡した。残る 8 人のうち少なくとも 4 人に，肝不全や腎不全の臨床検査所見がみられた。死亡した 10 人中 6 人でベースラインの総ビリルビン値が ULN（正常値上限）の 3 倍を超えており，中等度というより重度の肝障害であったことが示唆され，癌患者への Child-Pugh 分類基準の適用に限界があることが明らかになった。全患者に肝細胞癌，胆管癌，肝転移など肝臓関連の進行癌による肝障害があった。

Health Canada は現在［‘Tarceva’］の製造企業と協力して，上記の情報に関して製品モノグラフのレビューを行っており，必要に応じて改訂する予定である。

◆関連する医薬品安全性情報

Vol.6 No.21（2008/10/16）【米 FDA】

◎Erlotinib〔エルロチニブ，上皮増殖因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬，抗悪性腫瘍薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.03（02/05）R03

【 カナダ Health Canada 】

- **小児への咳止め・かぜ薬の使用に関する勧告**

Health Canada releases decision on the labelling of cough and cold products for children

Advisory

通知日：2008/12/18

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_184-eng.php

Health Canada は，12 歳未満の小児用咳止め・かぜ薬に関するレビュー結果を消費者に通知する。

Health Canada は製造業者に対し，小児向けの「用法・用量」が記載されている OTC の咳止め・かぜ薬の表示を改訂し，これらの医薬品を 6 歳未満の小児に使用すべきでないと記載するよう要請する。対象となる製品は，下表の有効成分のいずれかを含有し，経口投与される製品である。

薬効分類（使用目的）	有効成分
咳止め・かぜ薬に含有される抗ヒスタミン薬 （くしゃみ，鼻汁の治療）	brompheniramine maleate chlorpheniramine maleate clemastine hydrogen fumerate dexbrompheniramine maleate diphenhydramine hydrochloride diphenylpyraline hydrochloride doxylamine succinate pheniramine maleate phenyltoloxamine citrate promethazine hydrochloride pyrilamine maleate triprolidine hydrochloride
鎮咳薬（咳止め）	dextromethorphan dextromethorphan hydrobromide diphenhydramine hydrochloride
去痰薬（粘液の粘稠度を下げる）	guaifenesin（glyceryl guaiacolate）
うっ血除去薬（うっ血の治療）	ephedrine hydrochloride/sulphate phenylephrine hydrochloride/sulphate pseudoephedrine hydrochloride/sulphate

上記の医薬品の表示改訂は，次の咳・かぜの流行時期である 2009 年秋までに完了する予定である[A]。現在の咳・かぜの流行期間中は，改訂前の表示の咳止め・かぜ薬が薬局や家庭に残っており，6 歳未満の小児向けの「用法・用量」も表示に記載されている可能性がある。したがって，現在の咳・かぜの流行期間中に親や介護者は，咳止め・かぜ薬を購入または使用する際に薬剤師や医療従事者に相談すべきである。上記の医薬品は，6 歳以上の小児および成人には引き続き使用可能である。

今回の決定は，2008 年 3 月に開催された科学諮問委員会（Scientific Advisory Panel：SAP）の意見[B] を含む，Health Canada による咳止め・かぜ薬に関するレビュー結果にもとづいている。Health Canada は，咳止め・かぜ薬が長く小児に使用されてきた歴史があるものの，小児に対する有効性を支持するエビデンスが十分でないと結論した。また，誤用，過量投与，まれな副作用の報告があり，6 歳未満の小児への咳止め・かぜ薬の使用について懸念が提起されている。まれではあるが重篤な副作用として，痙攣，心拍数増加，意識レベルの低下，心調律の異常，幻覚などがある。

Health Canada は，2007 年 10 月に咳止め・かぜ薬の使用に関する勧告を出した*[1]。この時 Health Canada は，予備的なレビュー結果にもとづいて，医療従事者の指示がある場合を除き，2 歳未満の小児に OTC 咳止め・かぜ薬を使用しないよう勧告した。今回の決定は，前回の勧告を拡張したものである。

A http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/announce-annonce/notice_avis_decision_pedlscc_pednecr-eng.php

B http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/pediat/sapnpccm_gcsmvltr_rop_crd_2008-03-20-eng.php

咳止め・かぜ薬の表示改訂が完了するまで，Health Canada は親および介護者に対し，下記の重要なガイドラインに従うよう助言する。

- 6 歳未満の小児に上記の OTC 咳止め・かぜ薬を使用しないこと。
- 6 歳以上の小児については，使用法や使用期間などの使用に関するすべての指示に必ず注意深く従うとともに，服用に用いる器具が付属する場合はこれを使用すること。
- 成人向けの表示のみ記載されている医薬品は小児に使用しないこと。
- 2 種以上の咳止め・かぜ薬を小児に使用しないこと。咳止め・かぜ薬は複数の有効成分を含有していることが多く，同じ有効成分を含有する製品を併用すると，過量投与を起こして小児に害が及ぶことがある。
- OTC 咳止め・かぜ薬の正しい使用法について質問がある場合は，担当の医療従事者（医師，薬剤師，看護師など）に相談すること。
- 感冒は治療法のないウイルス感染症であり，咳止め・かぜ薬は鼻汁，咳，鼻閉などの症状を一時的に緩和するだけである。これらの症状は，十分な休息，水分摂取の増加，適切な湿度の快適な環境など，医薬品に依らないさまざまな方法で管理することもできる。
- 乳児や幼児の場合，かぜに似た徴候・症状を示す重篤な疾患（肺炎，耳痛，他の感染症など）でないことを確認することが重要である。症状が改善しない場合や小児の容態が悪化した場合は，上記の確認が特に重要である。
- 小児の健康に懸念がある場合（症状が悪化したり 1 週間以上続く場合や，38 度以上の発熱や濃い痰を伴う場合など），医療従事者に医学的な評価を依頼すること。

◇関連する Health Canada のウェブ情報

- 背景情報（Health Canada's Decision on Cough and Cold Medicines）
  http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_184info1-eng.php
- 小児への咳止め・かぜ薬の使用について（Cough and Cold Medicine for Children）
  http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/res/cough-toux-eng.php

---

参考情報

＊1：下記のサイトおよび医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.5 No.22（2007/11/01）を参照。
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2007/2007_147-eng.php

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.21（2008/10/16），Vol.6 No.04（2008/02/21），【英 MHRA】Vol.6 No.21（2008/10/16），Vol.6 No.11（2008/05/29），【豪 TGA】Vol.6 No.10（2008/05/15）など

Vol.7（2009） No.03（02/05）R04

【 カナダ Health Canada 】

- **Pioglitazone hydrochloride［‘Actos’］: 患者に対し製品モノグラフ改訂と心不全リスク等について注意喚起**

Updated labelling for diabetes drug ［‘Actos’］ and risk of heart failure

Information Update

通知日 : 2008/12/19

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_185-eng.php

Health Canada は, pioglitazone hydrochloride［‘Actos’］を服用中の糖尿病患者に対し, 製品モノグラフ*[1] が最近改訂されたことを通知する。

Health Canada は［‘Actos’］の製造業者と協力し, 心不全について製品モノグラフを強化するとともに, 同薬の適正使用を強調している。［‘Actos’］の最新の製品モノグラフには, 以下の新情報や更新情報が記載されている。

- 重症度を問わず心不全がある患者*[2] には［‘Actos’］を使用しないこと。〔「禁忌」の項〕
- ［‘Actos’］と metformin およびスルホニル尿素薬との併用は承認されていない（これら 3 剤を同時に使用しないこと）。〔「警告および使用上の注意」の項〕

［‘Actos’］は 2 型糖尿病（インスリン非依存性糖尿病）の治療に使用される。以前の製品モノグラフにも心不全のリスクについて記載されていたが, Health Canada による［‘Actos’］の安全性評価が完了し, 心不全のリスクをより適切に管理するための新たな使用制限の必要性が明らかになった。

糖尿病患者は心不全を起こすリスクが高く, 基礎疾患として心疾患を有する場合があり, 心血管系有害事象が起こりやすい。［‘Actos’］は心不全のリスクをさらに高める可能性があるため, 心不全の既往がある糖尿病患者は同薬を使用しないこと。患者が［‘Actos’］を服用中に, 急激な体重増加, 浮腫, 脱力, 息切れなどの心不全の徴候を自覚した場合は, 直ちに担当の医療従事者にこれらの徴候について報告すること。

［‘Actos’］は血糖をコントロールするために, 食事療法および運動療法に追加して使用される。また, ［‘Actos’］, metformin, スルホニル尿素薬[A] のいずれか 1 剤と, 食事療法および運動療法との組み合わせでは血糖コントロールが適切にできない患者に対し, ［‘Actos’］は metformin またはスルホニル尿素薬のいずれか一方（両方ではない）と併用される。

また, Health Canada は患者に対し, ［‘Actos’］の製品モノグラフの「警告および使用上の注意」に記載されている通り, 同薬とインスリンの併用が承認されていないことについて再度注意を促す。

患者が［‘Actos’］の使用について懸念や疑問がある場合は, 服用を中止せず, 担当医に相談すること。

[A] チアゾリジン系の［‘Actos’］, ビグアナイド系の metformin, スルホニル尿素薬（glibenclamide など）の 3 剤は, それぞれ作用機序が異なる別種の糖尿病治療薬である。

参考情報

＊1：最新の製品モノグラフは下記のサイトを参照。
http://www.lilly.ca/searchable/pm/docs/9_ACTOS%20PM_%2026Sept2008_HC.pdf

＊2：製品モノグラフには「NYHA 心機能分類が I～IV の患者」と記載されている。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.5 No.26（2007/12/26），【EU EMEA】Vol.5 No.22（2007/11/01），
【米 FDA】Vol.5 No.18（2007/09/06）など

◎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

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先
安全情報部第一室 ：天沼　喜美子，芦澤　一英