医薬品安全性情報 Vol.7 No.17（2009/08/20）

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.2，No.12，2009
  - Clopidogrelとプロトンポンプ阻害薬の相互作用 2
  - Abacavir［‘Ziagen’］，［‘Kivexa’］，［‘Trizivir’］：心筋梗塞のリスクに関する疫学研究からの最新情報 5
  - 長時間作用型β刺激薬：慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療における単剤または吸入ステロイド薬との併用に関する包括的レビューの結論 8

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

- Drug Safety Newsletter Vol. 2，No. 2，2009
  - Quinine sulfate［‘Qualaquin’］：適応外使用.....11
  - Zoledronic acid［‘Reclast’］：腎機能障害および急性腎不全の報告 14
  - Arginine hydrochloride 注射剤［‘R-Gene 10’］：小児への使用で致死的な投薬過誤.....17
  - Lenalidomide：重篤な皮膚反応に関する FDA の最新の推奨.....20
- 免疫抑制薬 ： BK ウイルス腎症などの日和見感染症リスクについて FDA が添付文書改訂を要求 21

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Insulin glargine〔［‘Lantus’］，［‘Optisulin’］〕：安全性に関する更新情報 23

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- Oseltamivir［‘Tamiflu’］：製品情報の更新を推奨〔EU EMEA〕 24

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.7（2009） No.17（08/20）R01

【 英 MHRA 】

• Clopidogrel とプロトンポンプ阻害薬の相互作用

Clopidogrel and proton pump inhibitors: interaction

Drug Safety Update Vol.2, No.12, 2009

通知日：2009/07/06

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON051771&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON051770

治療上不可欠と考えられる場合を除き，clopidogrel とプロトンポンプ阻害薬（PPI）の併用は避けるべきである。

◇ ◇ ◇

抗血小板薬の clopidogrel［‘Plavix’］は，心筋梗塞や虚血性脳卒中の既往がある患者，または末梢動脈疾患が確定診断されている患者において，アテローム血栓性イベントの予防を適応としている。また，同薬は aspirin と併用して，急性冠動脈症候群の患者におけるアテローム血栓性イベントの予防に使用されることもある。一方，プロトンポンプ阻害薬（PPI）は逆流性食道炎，消化不良，胃潰瘍の治療を適応としている。

Clopidogrel は胃腸症状を引き起こすことがあるため，PPI と一緒に処方されることが多い。英国で clopidogrel と一緒に処方されることが最も多い PPI は，omeprazole と lansoprazole である。

EU EMEA（欧州医薬品庁）の CHMP（医薬品委員会）は 2009 年 5 月，clopidogrel と PPI の相互作用について，入手したエビデンスの検討を行った*[1]。その結果 CHMP は，PPI との併用時に clopidogrel の有効性を低下させる臨床的に重大な相互作用が起こることが，データから支持されていると結論した。また，治療上不可欠と考えられる場合を除き，PPI との併用を避けるよう，clopidogrel の製品情報（PI）を改訂すべきであると助言した。

Clopidogrelの代謝酵素であるCYP2C19 を阻害する他の薬剤 [A] との併用も，clopidogrelの有効性を低下させると予測されるため，併用は避けるべきである。

◆相互作用に関するエビデンス

◇薬物動態

ClopidogrelはCYP2C19 アイソザイムにより活性代謝物に変換される。複数の研究（大規模臨床アウトカム研究を含む）において，この酵素活性が低下するCYP2C19 アレルの多型を有する患者では，clopidogrelの有効性が低下することが示されている [1-5]。薬剤クラスとしてのPPIは多くの薬物

[A] Fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin, cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine, chloramphenicol などがある。

動態特性が共通しており，*in vitro*研究では，程度に差があるものの，英国で製造販売承認を受けている 5 つのPPI[B] がいずれもCYP2C19 に対し競合的阻害作用を示すことが明らかにされている[6)]。

◇臨床アウトカム研究

コホート研究[7-9)] および症例対照研究[10)] では，冠動脈再狭窄や急性心筋梗塞の既往がある患者において，PPI 併用による clopidogrel の臨床的ベネフィットの低下が示されており，この重大な結果は併用開始後わずか 90 日以内で観察された。大半の研究が観察研究であるためいくつかの限界を伴うものの，ごく最近終了した研究では，相互作用の可能性を評価するために適切にデザインされ，既知のバイアスや交絡因子の大半が説明されていると考えられる。ただし，すべての研究で上記の知見が再現されているわけではなく[3)]，その理由は現時点で不明である。

◇すべての PPI が clopidogrel と相互作用を起こすか

CYP2C19 アイソザイムに対する親和性は PPI の種類により異なるため，同酵素を介する相互作用が必ずしも薬剤のクラス作用とは言えない可能性がある。

Omeprazole 以外の個々の PPI と clopidogrel との相互作用に関する臨床アウトカムのデータは比較的少ないが，omeprazole 併用時における clopidogrel の有効性低下は明確に示されている[8,9)]。

ステント留置後に clopidogrel を服用中の患者 16,690 人を対象とした Clopidogrel M edco Outcomes S tudy の結果が，2009 年 5 月 6 日に開催された SCAI（Society for C ardiovascular Angiography a nd I nterventions）の会議で発表された[9)]。本研究で心筋梗塞，脳卒中，不安定狭心症，血行再建術の再実施による入院の複合リスクを検討した結果，これらのイベント発生率は clopidogrel 単剤（PPI 非併用）群で 18%，lansoprazole 併用群で 24%，esomeprazole 併用群で 25%，omeprazole 併用群で 25%，pantoprazole 併用群で 29%であった。いずれの PPI 併用群のイベント発生率も，clopidogrel 単剤群に比べて統計的に有意に高かった。

別の研究[10)] では，心血管イベントのリスクがpantoprazoleを除くPPI併用群で有意に高かったが〔オッズ比 1.4，95%CI［1.1～1.8］〕，pantoprazole併用群で有意なリスク上昇は認められなかった〔1.02，［0.7～1.5］〕[C]。2 群のオッズ比の 95%CIが重なることから，2 群間の差は有意でないと考えられた。

アウトカム研究は各 PPI の薬物動態特性を十分に反映していないため，PPI が clopidogrel に与える影響に関する説明は複数あると考えられる。個々の PPI に関連するリスクについて明確な助言を行うには，臨床アウトカム研究でさらにエビデンスを得る必要がある。

[B] Omeprazole，esomeprazole，lansoprazole，pantoprazole，rabeprazole の 5 つ。

[C] 《安全情報部による補足》 文献 10 には pantoprazole は CYP2C19 を阻害しないとの記述があり，その根拠として文献 6 を引用している。文献 10 の研究ではこの考えにもとづいて層別解析が行われたが，本文でも記載されている通り，文献 6 では（程度に差があるものの）pantoprazole を含む 5 つの PPI が CYP2C19 に対し競合的阻害作用を示したと報告されている。

◇PPI の代替となる胃腸薬

薬物動態データにもとづくと，PPI 以外の胃腸障害治療薬〔H2遮断薬（cimetidineを除く）や制酸薬など〕は，clopidogrel と相互作用しないと予測される。しかし，臨床アウトカム研究では現在，これを支持する十分なデータが得られていない。

◇医療従事者に対する助言

- Clopidogrel と PPI を併用している患者について，次回の来院時に PPI 併用の必要性を再検討すること。治療上不可欠と考えられる場合を除き，これらの薬剤の併用は避けること。
- PPI はできるだけ承認適応に従って処方すること。
- Clopidogrel 服用患者が omeprazole の OTC 薬を購入していないか確認するとともに，より適切な胃腸薬が他にないか検討すること。

文 献

1） Kim KA, et al. *Nature* 2008; 84: 236.
2） Mega JL, et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 354.
3） Simon T, el al. *N Engl J Med* 2009; 360: 363.
4） Desta Z, et al. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913.
5） Xie HG, et al. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 539.
6） Li X-Q, et al. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821.
7） Pezalla E, et al. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1038.
8） Ho M, et al. *JAMA* 2009; 301: 937.
9） SCAI statement on “A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes Study.” http://www.scai.org/drlt1.aspx?PAGE_ID=5870
10） Juurlink D, et al. *CMAJ* 2009; 180: 713.18.

参考情報

＊1： 下記のリンクおよび医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.7 No.14（2009/07/09）を参照。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf
また，本件に関連して MHRA から下記の通知が公表されている（各リンクを参照）。

- Clopidogrel と PPI の相互作用に関する MHRA からの情報
http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON051743
- Sanofi Aventis 社および Bristol-Myers Squibb 社からの医療従事者向けドクターレター
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON054472&RevisionSelectionMethod=Latest

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.06（2009/03/19）

◎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
◎Acetylsalicylic A cid〔アセチルサリチル酸，Aspirin（アスピリン，USAN，JP），NSAID，抗血小板薬〕国内：発売済　海外：発売済
※Acetylsalicylic Acid は WHO の ATC 分類による表記。
◎Omeprazole〔オメプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕国内：発売済　海外：発売済
◎Esomeprazole〔エソメプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕国内：Phase III（2009/05/21 現在）
海外：発売済
◎Lansoprazole〔ランソプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕国内：発売済　海外：発売済
◎Pantoprazole〔パントプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕海外：発売済
◎Rabeprazole〔ラベプラゾール，プロトンポンプ阻害薬（PPI）〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.17（08/20）R02

【 英 MHRA 】

- **Abacavir［‘Ziagen’］，［‘Kivexa’］，［‘Trizivir’］：心筋梗塞のリスクに関する疫学研究からの最新情報**

Abacavir: risk of myocardial infarction - update from epidemiological studies

Drug Safety Update Vol.2, No.12, 2009

通知日：2009/07/06

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON051771&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON051770

Abacavir 含有医薬品は現行の治療ガイドラインに沿って使用し，心血管系リスクを高める因子がある患者には慎重に使用すべきである。

◇ ◇ ◇

Abacavir は，HIV 感染に対する抗レトロウイルス薬併用療法（CART）での使用を適応とするヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬である。現在，英国で承認されている abacavir 含有製品は，abacavir［‘Ziagen’］，abacavir と lamivudine の合剤［‘Kivexa’］，abacavir/ l amivudine/ zidovudine の合剤［‘Trizivir’］の 3 つである。Abacavir［‘Ziagen’］は英国において 1999 年から販売されている。

◆心筋梗塞のリスク

◇背 景

2008年に，EU，米国，オーストラリアでCARTを受けているHIV感染患者33,000例以上を対象とした大規模な前向き観察研究であるD:A:D研究[A]の予備的結果から，abacavir投与患者では心筋梗塞のリスクが高い可能性が示唆された。このリスク上昇は，abacavirを最近使用した場合（心筋梗塞発症前6カ月以内の使用）と現在使用中の場合に限られると考えられた〔相対リスク1.9，95%CI［1.48～2.55］〕[B]。

この有害作用の可能性に関して，2008年5月のDrug Safety Update[C]で前回の医療従事者向け通知を行い，喫煙，高血圧，高脂血症，糖尿病といった心血管疾患の改善可能なリスク因子を最小限に抑えるかコントロールするための措置を講じるよう助言を行った。同様の情報はEMEAからも発表された。

今回は，欧州における最新データのレビュー結果を示す。

◇新たなデータ

◇ 統合解析

54 の臨床試験の統合解析により，abacavir を含む CART レジメンを受けた患者（n=9,639）とabacavir を含まない CART レジメンを受けた患者（n=5,044）の心筋梗塞リスクを比較した [1)]。Abacavir を含む CART レジメンを受けた患者の心筋梗塞の推定相対リスクは 0.9〔95%CI［0.40～1.86］〕であった。しかし，これらの試験は abacavir の心血管系作用を検討するためにデザインされていたわけではなかった。

◇ SMART 研究

2008年6月，SMART（Strategies for Management of Antiretroviral Therapy）研究（n=5,742）のデータ解析の結果，abacavir を現在使用中の場合に心筋梗塞のリスクが有意に高まることが明らかになった〔ハザード比 4.3，95%CI［1.4～13.0］〕[2)]。

◇ D:A:D 研究の最新情報

2009年2月，D:A:D研究の最新結果が報告された[D]。Abacavirを現在使用中または最近使用した患者（心筋梗塞発症前 6 カ月以内の使用）の心筋梗塞の推定相対リスクは，D:A:D研究での以前の推定リスク [3)]よりもやや低かったが，依然として相対リスク上昇が認められた〔1.68，95%CI［1.33～2.13］〕。

[A] Data collection on Adverse events of anti-HIV Drugs
[B] 医薬品安全性情報 Vol.6 No.10（2008/05/15）の英国 MHRA，EU の EMEA の記事を参照。
[C] www.mhra.gov.uk/mhra/drugsafetyupdate
[D] 次の URL を参照：http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/croi/docs/022409_a.html

◇ **FHDH 研究**

115,000 例の HIV 感染患者コホートを対象としたコホート内症例対照研究である FHDH（French Hospital Database on HIV）研究において，2009 年 2 月，abacavir の早期曝露（投与期間が 1 年未満で，心筋梗塞発症前 6 カ月以内に投与中止）のみに関連して心筋梗塞リスクが高まることが明らかになった〔オッズ比 1.97，95%CI［1.09～2.56］〕[4)]。累積曝露については，有意なリスク上昇との関連は認められなかった。

◆結 論

Abacavir は心血管系リスクが高い患者に多く使用されており，心筋梗塞リスク上昇を説明できる生物学的機序が確立されていないことから，観察研究で記録された abacavir と心筋梗塞との関連について確定的な結論を下すことはできない。

すべての abacavir 含有医薬品について，心血管系の安全性を引き続き慎重にレビューする。

◇医療従事者への助言

- Abacavir 含有医薬品は現行の治療ガイドラインに沿って使用し，心血管系リスクを高める因子がある患者には慎重に使用すべきである。
- 医療従事者は abacavir 含有医薬品を処方する際，すべての改善可能な心血管系リスク因子（喫煙，高血圧，血中脂質濃度高値，糖尿病）を最小限に抑えるよう，措置を講じるべきである。

文 献

1） Brothers CH, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:20–28.
2） Lundgren JD, et al （SMART/INSIGHT and the D:A:D Study Groups）. *AIDS* 2008; 22:F17–24.
3） Sabin CA, et al. *Lancet* 2008;371: 1417–26.
4） Lang S, et al. Proceedings of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Feb 8–11, 2009; Montreal, Canada. Abstr 43LB.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.09（2008/05/02），【英 MHRA】，【EU EMEA】Vol.6 No.10（2008/05/15），
【カナダ Health Canada】Vol.6 No.14（2008/07/10）

◎Abacavir〔アバカビル，核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI），抗 HIV 薬〕

国内：発売済 海外：発売済

Vol.7（2009） No.17（08/20）R03

【 英 MHRA 】

- **長時間作用型β刺激薬：慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療における単剤または吸入ステロイド薬との併用に関する包括的レビューの結論**

Use of long-acting β-agonists in chronic obstructive pulmonary disease

Drug Safety Update Vol.2, No.12, 2009

通知日：2009/07/06

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON051771&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON051770

慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対して長時間作用型β刺激薬（LABA）を単剤療法および吸入ステロイド薬（ICS）との併用療法として使用する場合，その全体的なベネフィットはリスクを引き続き上回っている。しかし，医療従事者はCOPDに対してICSを単独で使用すべきではないことに注意する必要がある。COPD に対する ICS の使用に関連した肺炎リスクの上昇は，依然として重要な問題である。

◇ ◇ ◇

◇慢性閉塞性肺疾患（COPD）

COPD は気流制限を特徴とした緩徐に進行する疾患で，ほとんどの場合不可逆性である。COPD は死亡率が上昇しつつある数少ない疾患の 1 つであり，2020 年までに死亡原因の第 3 位となることが予測されている。

NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）およびGOLD（Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease）のガイドラインは，中等度のCOPDと診断された場合（FEV_1[A]が予測値の 50～80%）には短時間作用型β_2刺激薬にLABAを追加し，重度の場合（FEV_1が 50%以下で，増悪が繰り返される）はICSを追加するよう推奨している。

しかし，最近の処方データはLABAを処方された患者の大半がICSを併用していることを示唆しており，ガイドラインの推奨よりも早い時期に ICS が導入されていると考えられる。現在 COPD の治療に認可されている LABA は salmeterol と formoterol（eformoterol）の 2 つである。両剤とも COPD の治療に対し単剤療法または ICS（それぞれ fluticasone propionate と budesonide）との併用療法として認可されている。

◇COPD 治療における LABA の使用に関する MHRA のレビュー

MHRA は，COPD に対する単剤療法および ICS 併用療法としての LABA の使用に関する包括的なレビューを最近完了した。このレビューでは，さまざまな臨床評価項目に対して LABA または LABA＋ICS 療法の有効性または安全性（あるいは両者）を検討した公表文献（重要な例は文献 1

[A] FEV_1: forced expiratory volume in the first second of expiration, 1 秒間の努力呼気量

～10）を参照）と未公表試験を評価した。レビューの結論は以下の通りである。

・どの研究でも LABA＋ICS 併用療法の有効性は LABA または ICS 単剤療法よりも高かった。
・しかし，LABA 単剤療法と比較した場合に LABA＋ICS 併用療法で追加されるベネフィットは程度が様々であり，必ずしも臨床的に有意ではなかった。しかし併用療法について，説得力のあるさらなるベネフィットとして，増悪率の低下が認められた。
・LABA＋ICS 併用療法で追加されるベネフィットについては COPD が軽度の場合には有意性が証明されておらず，ICS をガイドラインの指示よりも早期に導入すべきではない。
・LABA または ICS のいずれについても有効性に関して明確な用量―反応関係は示されなかった。現在のところ，COPD の特徴である加速的な肺機能低下に対する効果は，どの治療法でも示されておらず，本患者集団に対する治療選択肢が限られていることは明らかである。

◇副作用

様々な副作用が LABA または LABA＋ICS 療法後に報告されている。しかし，その副作用発現率については，多くの患者が全身性炎症といくつかの併発症（心血管疾患を含む）を有するという患者背景を踏まえて検討する必要がある。こういった点を考慮しても，現在，COPD に対する ICS 投与（単剤療法または LABA との併用療法）により肺炎リスクが有意に高まることが明らかである（ただし臨床試験では，肺炎に関連した死亡率の上昇は認められていない）。TORCH[3]試験では，肺炎の発現率はプラセボ群の 12.3%に比べ，salmeterol＋fluticasone 併用群では 19.6%，fluticasone 単剤群では 18.3%であった。Salmeterol 単剤群（13.3%）では肺炎リスクの上昇は認められなかった。β_2 刺激薬には心臓の副作用を引き起こす可能性があるが，今回のレビューでは LABA がカリウム排泄性利尿薬と一緒に処方されている場合でも，リスク上昇を示す強いシグナルは確認されなかった。ただし，患者集団が臨床試験の被験者に限られているため，実際の臨床診療ではリスクが異なる可能性がある。

◇医療従事者への助言

・COPD 治療における LABA のベネフィットとリスクの全体的なバランスは，現行の GOLD および NICE ガイドラインに沿って使用した場合，依然としてベネフィットが上回っている。
・すべての試験において併用療法は単剤療法よりも優れていた。しかしながらベネフィットは限られており，COPD が重症化する場合に限り，現行のガイドラインに従って ICS を導入すべきである。
・ICS は COPD に対し単独で使用すべきでない。
・問題は，COPD に対する ICS 投与に伴う肺炎リスクの上昇である。このリスクは LABA 単剤療法では明らかでない。

文 献

1） Albers R, et al. *Eur Respir J* 2002;19: 936-43.
2） Appleton S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: 1-84.
3） Calverley PM, et al. *New Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
4） Calverley PM, et al. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
5） Calverley PM, et al. *Eur Respir* J 2003; 22: 912-19.
6） Campbell M, et al. *Resp Med* 2005; 99: 1511-20.
7） Nannini LJ, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: 1-108.
8） Szafranski W, et al. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
9） Wadbo M, et al. *Eur Respir J* 2002; 20: 1138-46.
10） Wedzicha JA, et al. *Am J Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.5 No.06（2007/03/22），Vol.5 No.26（2007/12/26）

◎Salmeterol〔サルメテロール，β_2 刺激薬（気管支拡張薬），喘息治療薬，慢性閉塞性肺疾患治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

◎Formoterol〔ホルモテロール，β_2 刺激薬（気管支拡張薬），喘息治療薬，慢性閉塞性肺疾患治療薬〕国内：発売済 海外：発売済
※国内で吸入剤はない。国内での適応症は喘息のほか，急・慢性気管支炎，喘息性気管支炎，肺気腫。

◎Fluticasone〔フルチカゾン，吸入ステロイド喘息治療薬，アレルギー性鼻炎治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済 ※国内での適応症は喘息のみ。

◎Budesonide〔ブデソニド，吸入ステロイド喘息治療薬，アレルギー性鼻炎治療薬〕
国内：発売済 海外：発売済 ※国内での適応症は喘息のみ。

Vol.7（2009） No.17（08/20）R04

【 米 FDA 】

• Quinine sulfate［‘Qualaquin’］:適応外使用

Quinine sulfate〔marketed as ［‘Qualaquin’］］:off-label（not approved by FDA） use of quinine

Drug Safety Newsletter Vol. 2, No. 2, 2009

通知日:2009/06/26

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM168579.pdf

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm

Quinine s ulfateは，米国ではまれな疾患であ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を適応として，FDAより承認を受けている[A]。薬剤使用のデータから，米国ではquinine s ulfateの処方数が多く，その大半は適応外使用（夜間の下肢痙攣の治療など）のために処方した可能性が高いことが示されている。FDAは，quinineの安全な使用を確実なものとするためにいくつかの規制措置を行ったが，同薬に関連する重篤な有害事象の報告を依然として受けている。2005 年 4 月～2008 年 10 月 1 日に，重篤な転帰を辿った米国内症例計 38 例がFDAの有害事象報告システム（AERS）[B]に報告された。報告の大半は血小板減少症を含む血液学的事象についてであり，入院に至った症例が多かった。医療従事者は，quinineが夜間の下肢痙攣やその他の筋骨格系障害の治療に有効であることを示すデータはないことを認識すべきであり，適応外の使用で処方する際には，生命を脅かす有害事象が発現する可能性を考慮して細心の注意を払うべきである。

◇ ◇ ◇

米国で報告されている年間のマラリア発生率は低く，一定である[1,2]。Quinine s ulfate［‘Qualaquin’］はFDAが承認（2005 年）している唯一のquinine製品であり，熱帯熱マラリア原虫による合併症のないマラリアの治療を適応とする[3]。マラリア発生率が低いにもかかわらず，毎年のquinine処方数は多い。米国では 2008 年度第 1～2 四半期に，124,024 人の患者が［‘Qualaquin’］の処方を 297,000 回近く受けた[4]。米国ではマラリアの症例数が横ばいで推移している〔2007 年には疾病管理予防センター（CDC）[C]に 1,505 例のマラリア症例が報告された〕とすれば，この処方数の多さは，quinineの適応外使用が依然として多いことを示唆している[2]。

Quinine 製品は長年，FDA 未承認の適応である夜間の下肢痙攣の治療に使用されてきた。最近の報告では，2006 年 1 月～2008 年 6 月における quinine の処方の大半（62%）が，合併症のないマラリアではなく筋骨格系症状に対して行われていたと記録されている[5]。下肢痙攣治療における quinine の使用に関しては有効性および安全性を支持する信頼できるデータがなく，リスクがベ

[A] 熱帯熱マラリア原虫による合併症のないマラリアの治療に関し，多剤耐性がそれほど広まっていない地域では，経口 quinine の単剤治療による 7 日目までの治癒率は 86～100%である。

[B] Adverse Event Reporting System

[C] Centers for Disease Control and Prevention

ネフィットに比べて目立っている。下肢痙攣の治療に quinine を使用することにより，患者は本来避けられるはずの大きなリスクに曝されることがある。

FDA は，quinine の適応外使用を最小限に抑えるためにいくつかの規制措置を行ってきた [6]。FDA は 2006 年 12 月に製造企業に対し，未承認で処方されてきた quinine 製品について，死亡などの重篤な安全性問題を挙げて販売を中止するよう通知した。また FDA は消費者に対し，quinine を未承認の適応で使用した場合に起こりえる重篤な転帰を伴う有害事象について警告を行った。重篤な転帰としては，血小板減少症，過敏症反応，不整脈などがある。未承認の quinine 製品に対する FDA の措置が行われた後は，［‘Qualaquin’］の 1 種のみが FDA の承認する quinine 製品として市場に残った。FDA および［‘Qualaquin’］の製造企業はリスク軽減対策を講じ，この対策中には quinine sulfate の安全かつ有効な使用に関する医療従事者向け教育プログラムも含まれていた。また，同製造企業は 2006 年に医療従事者向けドクターレター（Dear H ealthcare P rofessional Letter）を発行し，quinine に関連するリスクについて医療従事者に警告した。

これらの措置にもかかわらず，FDAはquinineの使用（大半は適応外使用）に伴う重篤な有害事象の報告を引き続き受けている。FDAの有害事象報告システム（AERS）[D]では，2005 年 4 月～2008 年 10 月 1 日に，quinineに関連する重篤な有害事象の国内症例の報告を計 38 例受けた。これらの症例で患者の大半（66％）は，下肢痙攣または下肢静止不能症候群の予防または治療でquinineを使用していた。**表 1** と **2** にAERSの全 38 例の特徴を示す。

これらの報告中，24 例（63％）は血液学的事象の報告であった。4 例（11％）では，心血管系事象が発現したと記録されていた。10 例（26％）では，胃腸症状，難聴，発疹，電解質失調，薬物相互作用など様々な有害事象の発現が記載されていた。

血液学的事象については，治療開始から事象発現までの期間の中央値は 13.5 日，quinine の使用量の中央値は 325 m g/日であった。これらの症例中 87.5％（21/24 例）は，血小板減少症と診断され，入院を要した。21 例中 18 例で血小板数のデータがあり，そのうち 14 例では血小板数が 5,000/μL 以下（中央値 4,500/μL，範囲 1,000～83,000/μL，正常基準範囲 150,000～450,000/μL）であったと報告されていた。12 例では，重度の血小板減少症の徴候として（歯茎，胃腸，鼻の）粘膜出血や，喀血，点状出血，斑状出血，紫斑が記載されていた。血小板減少症が発現した患者の大半は，quinine の使用を中止して他の治療を開始した時点で回復した。血小板減少症は，quinine の使用に伴う重篤な有害事象として添付文書に記載され，特徴が明らかにされている事象である [7, 8]。

米国における quinine の処方数は，承認適応症の治療に必要な処方数をはるかに超えている。これらのデータは，quinine の適応外使用が依然として多いことを示唆している。

FDA は医療従事者に以下の事柄を推奨する。

- Quinine s ulfate［‘Qualaquin’］は，熱帯熱マラリア原虫による合併症のないマラリアの治療用（FDA が承認する適応）にのみ処方すること。
- Quinine は夜間の下肢痙攣やその他の筋骨格系疾患の治療用に承認されていないため，こ

[D] Adverse Event Reporting System

れらの疾患に関しては他の治療法を用いること。

表 1：患者の人口統計学的背景

年　齢		性　別	
中央値	55.5 歳	男性	14 例
範囲	20～84 歳	女性	22 例
不明	4 例	不明	2 例

表 2：適応およびアウトカム

使用理由	下肢痙攣	21
	下肢静止不能症候群	4
	下痢による腹痛	1
	筋痙攣	1
	ニューロパチー	1
	三日熱マラリア原虫感染	1
	不明	9
アウトカム	入院	17
	生命を脅かす事象の発現	11
	死亡	5

文　献

1）Freedman DO. Malaria Prevention in Short-Term Travelers. *NEJM*. 2008;359（6）:603-12.

2）Mali S, Steele S, Slutsker L, et al. Malaria Surveillance-United States, 2007. *MMWR* Surveill Summ 2009;58（SS-2）:1-16.

3）Quinine sulfate［‘Qualaquin’］添付文書（次の URL を参照）
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021799s008lbl.pdf

4）SDI: Vector One National（VONA）and Total Patient Tracker（TPT）, 2006～2008, データ抽出 2008 年 7～8 月.

5）SDI: Physician Drug and Diagnosis Audit（PDDA）, 2006-2008, データ抽出 2008 年 7 月.

6）Brinker A, Beitz J. Spontaneous reports of thrombocytopenia in association with quinine: clinical attributes and timing related to regulatory action. *Am J Hemat*. 2002;70:313-7.

7）Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *NEJM*. 2007;357（6）:580-7.

8）Bougie D W, B irenbaum J , R asmussen M , et al. Q uinine-dependent, platelet- reactive monoclonals mimic a ntibodies f ound i n patients w ith qui nine-induced i mmune thrombocytopenia. *Blood*. 2009;113（5）:1105-11.

◆関連ウェブサイト

1）FDA Advances Effort Against Marketed Unapproved Drugs：

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108799.htm

2） FDA Marketed Unapproved Drugs Website：
http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/SelectedEnforcementActionsonUnapprovedDrugs/default.htm

3） Federal Register Notices（Access 1995 and 1998 quinine FR notices by the following page numbers: 19650 and 13526, respectively）: GPO Access - Federal Register Search：
http://www.gpoaccess.gov/fr/retrieve.html

◆関連する医薬品安全情報

【豪 TGA】Vol.2 No.19（2004/10/14），【WHO】Vol.5 No.07（2007/04/05），【NZ MEDSAFE】Vol.5 No.24（2007/11/29）

◎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.7（2009） No.17（08/20）R05

【 米 FDA 】

• Zoledronic acid［‘Reclast’］：腎機能障害および急性腎不全の報告

Zoledronic acid for osteoporosis（Marketed as ［‘Reclast’］）: renal impairment and acute renal failure

Drug Safety Newsletter Vol. 2, No. 2, 2009

通知日：2009/06/26

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM168579.pdf

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm

（抜粋）

Zoledronic acid［‘Reclast’］は，FDAが承認したビスホスホネート系薬の 1 つであり，閉経後女性および男性の骨粗鬆症治療，骨パジェット病治療，グルココルチコイドの投与を 12 カ月以上受ける予定の患者におけるグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の予防および治療に，年 1 回静注する薬剤である。FDAの有害事象報告システム（AERS）[A]では，［‘Reclast’］の投与に関連して腎機能障害 24 例および急性腎不全数例の報告を受けている。［‘Reclast’］添付文書の指示にあるように，重度の腎機能障害のある患者（クレアチニン・クリアランスが 35 mL/分未満）への同薬の投与は推奨しない。医師は，［‘Reclast’］による治療前から腎機能低下がみられる患者や，腎毒性のある

[A] Adverse Event Reporting System

薬剤または利尿療法の併用，重度の脱水などのリスク因子がある患者には，同薬の静注前後に毎回，血清クレアチニンのモニタリングを行うべきである。同薬の製造企業は最近，新たな市販後報告にもとづき，添付文書の「警告および使用上の注意」，「市販後の副作用」，「薬物相互作用」の項を改訂し，急性腎不全に関するデータを追加した。

◇ ◇ ◇

Zoledronic acid〔[‘Reclast’]，[‘Zometa’]〕は，破骨細胞による骨吸収を阻害し，骨の分解を遅くするビスホスホネート系薬の 1 つで，骨折リスク低下の一助となる[1]。[‘Reclast’]5 mg は，閉経後女性の骨粗鬆症治療，および骨パジェット病治療に年 1 回静注する薬剤として，2007 年に承認された。また同薬は 2008 年には男性の骨粗鬆症治療，2009 年にはグルココルチコイドの投与を 12 カ月以上受ける予定の患者におけるグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療および予防の適応が承認された。[‘Zometa’]は，悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症，多発性骨髄腫の治療，および骨転移が確認された固形腫瘍の患者における標準的抗腫瘍治療との併用を適応として，2001 年に FDA により承認された[2]。[‘Zometa’]については，[‘Reclast’]と適応，患者集団，投与頻度が異なるため，本レビューの考察対象としない。

FDA の有害事象報告システム（AERS）は 2007 年 4 月～2009 年 2 月 17 日に，[‘Reclast’]の投与に関連する腎機能障害および急性腎不全について，評価可能な市販後症例を 24 例受けた。基礎疾患や併用薬が記載された症例もあったが，[‘Reclast’]と有害事象の間に妥当な関連性があると考えられる症例もあった。

表 1，**2** に，[‘Reclast’]の投与後に生じた 24 例の腎機能障害と急性腎不全の特徴を示す。これらの症例では，[‘Reclast’]の投与理由として骨粗鬆症が最も多く挙げられていた。投与から事象発現までの期間の中央値は 11 日であった。

患者の半数以上（14/24 例）で，腎機能障害や急性腎不全のリスクに寄与した可能性のある基礎疾患（糖尿病，うっ血性心不全，慢性腎疾患など）があったか，腎毒性が知られている薬剤（NSAIDs など）を併用していた。[‘Reclast’]の投与に関連する急性腎機能障害および急性腎不全症例中 54%（13/24 例）で，同薬投与後に血清クレアチニンの一過性の上昇が確認された（中央値 4 mg/dL の上昇）。

表 2 で示すように，輸液の静注やその他の対症療法を行った後，多くの患者で改善がみられた。3 例は入院中に血液透析を要した。7 例の死亡が報告された。うち 4 例の死因は急性腎不全と報告された。しかし，これらの死亡例では，他の基礎疾患や併用薬が記載されていたか，情報が不足していたため，[‘Reclast’]の投与と急性腎不全による死亡との関連性を確立することは難しかった。

[‘Reclast’]の投与に関連して腎機能障害や急性腎不全を発現した患者の大半は，輸液の静注による水分補給が奏効したことが AERS の報告中に記載されていた。数例では，[‘Reclast’]による治療前から腎機能不全のあった患者で急性腎不全，透析，死亡が報告されていた。これらの市販後報告はリスクのある患者，すなわち基礎疾患として中等度～重度の腎機能障害のある患者や，腎毒性のある薬剤または利尿療法の併用，重度の脱水などのリスク因子がある患者に関する報告であった。

現行の添付文書の「警告および使用上の注意：腎機能障害」の項に概要が示されている情報によれば，一過性のクレアチニン上昇の発現率がプラセボ群の 0.8％と比較して［‘Reclast’］群では1.8％と高く，投与から 10 日以内にみられたことが記載されている。［‘Reclast’］の製造企業は最近，市販後報告にもとづいて添付文書の「警告および使用上の注意」，「市販後の副作用」，「薬物相互作用」の項を改訂し，急性腎不全に関するデータを追加した。

医師に対して下記の事項を推奨する。

- 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニン・クリアランスが 35 m L/分未満）への［‘Reclast’］の投与は避けること。
- ［‘Reclast’］投与前に毎回，血清クレアチニンのモニタリングを行うこと。
- リスクのある患者では，投与後しばらくの間は血清クレアチニンのモニタリング実施を検討すること。腎機能障害のある患者では，血清クレアチニンの一過性の上昇が大きい場合がある。
- ［‘Reclast’］投与前に患者が十分に水分補給されていることを確認すること。
- ［‘Reclast’］の静注は 15 分以上かけて行うこと。
- ［‘Reclast’］投与患者における腎機能障害や急性腎不全の症例を，FDAのMedWatchプログラム [B] に報告すること。

表 1：人口統計学的背景

年齢		性別		出身国	
中央値	75歳	男性	3例	米国	22例
範囲	61～89歳	女性	19例	米国以外	2例
不明	3例	不明	2例		

表 2：適応とアウトカム

使用理由		アウトカム†	
骨粗鬆症	20	輸液の静注により改善	13
骨パジェット病	1	入院	18
不明	3	透析	3
		死亡‡	7

† 報告1例で2件以上のアウトカムが記載されている場合あり
‡ 死因は腎不全（4 例），消化器癌（1 例），敗血症（1 例），不明（1 例）

◆関連情報

1）Zoledronic acid ［‘Reclast’］添付文書は，次の URL を参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021817s003lbl.pdf

2）Zoledronic acid ［‘Zometa’］添付文書は，次の URL を参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/21223lbl.pdf

[B] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.3 No.16（2005/08/25），【豪 TGA】Vol.5 No.22（2007/11/01）

◎Zoledronic Acid〔ゾレドロン酸，ビスホスホネート系骨吸収抑制薬，骨粗鬆症治療薬，骨パジェット病治療薬ほか〕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.7（2009） No.17（08/20）R06

【 米 FDA 】

• Arginine hydrochloride 注射剤［‘R-Gene 10’］：小児への使用で致死的な投薬過誤

Arginine hydrochloride injection（marketed as［‘R-Gene 10’］）: fatal medication errors in a pediatric population

Drug Safety Newsletter Vol. 2, No. 2, 2009

通知日：2009/06/26

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM168579.pdf

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm

（抜粋）

下垂体機能の評価に用いられる診断用薬のarginine hydrochloride（HCL）注射剤［‘R-Gene 10’］の市販後の安全性レビューで，同薬の使用に伴う投薬過誤およびその他の有害事象の報告がいくつか特定された。FDAの有害事象報告システム（AERS）[A]で特定されたこれらの報告には，小児患者への致死的過量投与の報告4例，重篤な注射部位反応および過敏反応の報告（添付文書にすでに記載されている事象），血尿の報告数例（添付文書に記載のない事象）が含まれていた。

◇ ◇ ◇

Arginine HCL 注射剤［‘R-Gene 10’］は，ヒト成長ホルモン分泌の評価のため下垂体を刺激する薬剤として 1973 年に FDA に承認されている[1)]。同薬は，汎下垂体機能低下症，下垂体性低身長症，嫌色素性腺腫，頭蓋咽頭腫（術後），下垂体切除，下垂体の外傷，先端巨大症，巨人症，成長障害および身長の問題の診断に使用される。Arginine H CL は，10％ arginine 溶液で 300 m L 瓶として販売され，薬剤 30 g を含有する。Arginine HCL の成人用量は 30 g（1 瓶）である。小児用量は体重 1 kg あたり 0.5 g の arginine HCL（10％ arginine 溶液を 5 mL/kg 体重）である。Arginine HCL 注射剤は，静注でのみ投与すべきである。

[A] Adverse Event Reporting System

FDA は近年，AERS を用いて arginine H CL に関する解析を 2 種類実施した。1 つ目の解析では，1973 年（同薬の販売開始年）～2008 年 2 月に提出された投薬過誤を扱った。2 つ目の解析では，同期間における投薬過誤に関係しない事象の報告を扱った。

◇投薬過誤の報告

FDA は，arginine HCL 注射液の使用に関連する投薬過誤の報告をこれまで 7 例受けている。その大半は小児患者への過量投与に至った報告（6 例）であり，うち 4 例で死亡が報告された**（表 1）**。小児への arginine H CL 過量投与の報告のうち，1 例は文献でも報告されている [2)]。この一連の症例のうち，1 例は arginine HCL 注射剤を不適切な経路で投与したことに関係していた。

これらの投薬過誤例における小児の年齢は，8 カ月～3 歳（1 例は不明）であった。過量投与例では，承認された小児用量（0.5 g/kg）の 3～10 倍量が投与されていたことが報告されていた。

◇その他の有害事象報告

Arginine HCL に関連する投薬過誤の報告に加え，AERS の 2 回目のレビューにより，同薬に関連するその他の有害事象報告を 33 例特定した。これらの有害事象の多くは添付文書に記載されているが，記載されていない事象もある。特に，今回の市販後解析で arginine H CL の静注を受けた患者における血尿の症例をいくつか特定した。

表 2 に，これらの AERS 症例における人口統計学的背景の一部を示す。大半は小児（16 歳以下）の症例であり，診断目的で arginine HCL が使用されていた。1 例では，arginine HCL 注射剤が高アンモニア血症の治療用に適応外使用された。**表 3** に，同薬に関連して報告された有害事象について，添付文書にすでに記載されている事象と記載されていない事象をそれぞれ示す。添付文書にすでに記載されている有害事象のうち，最も報告の多かった事象は過敏症（12 件）と注射部位反応（10 件）であった。記載のない事象のうち，最も報告の多かった事象は血尿（6 件）であった。

表 1：Arginine HCL 注射剤の過量投与に伴うアウトカム

嘔吐（1）	代謝性アシドーシス（1）
呼吸窮迫（1）	死亡（4）

表 2：人口統計学的背景（患者 33 例）

年　齢		性　別	
中央値	12 歳	男 性	20 例
範 囲	1 ～ 38 歳	女 性	9 例
＜ 2 歳	2 例	不 明	4 例
2 ～ 16 歳	17 例		
≧ 17 歳	6 例		
不 明	8 例		

表 3:有害事象*

添付文書に記載あり	件数	添付文書に記載なし	件数
過敏反応	12	血尿	6
注射部位反応	10	嗜眠	2
脳浮腫	3	口周囲ピリピリ感	2
嘔吐	3		
頭痛	2		

＊ 報告1例で2件以上の事象が記載されている場合あり

Arginine H CL注射剤の販売開始以降，同薬の使用後に様々な有害事象が発現したことが報告されている。同薬は，下垂体からのヒト成長ホルモン分泌の刺激薬として本来は診断に用いる薬剤であり，小児に使用されることが多い。医療従事者は，arginine H CL注射剤の投与前に必ず用量計算を再チェックすべきである。また医療従事者は，同薬の使用に関連して，添付文書に記載されていない数種の有害事象が発現する可能性があることを認識すべきである。医療従事者に対し，arginine H CLとの関連が疑われる有害事象はすべてFDAのMedWatchプログラム [B]に報告するよう，引き続き奨励する。

◎Arginine〔アルギニン，arginine hydrochloride（USAN，JAN），（非必須）アミノ酸，下垂体機能検査薬〕国内：発売済　海外：発売済

※国内では尿素サイクル異常治療薬としての適応もある。

[B] https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm

Vol.7（2009） No.17（08/20）R07

【 米 FDA 】

• Lenalidomide：重篤な皮膚反応に関する FDA の最新の推奨

Erratum：lenalidomide and serious skin reactions - Drug Safety Newsletter 2008; 1（4）; 43-6.

Drug Safety Newsletter Vol. 2, No. 2, 2009

通知日：2009/06/26

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/UCM168579.pdf

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/default.htm

Drug Safety Newsletter 2008 年夏号（Vol.1 No.4, p.43～6）で，lenalidomideの市販後安全性レビューでスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS：Stevens-Johnson syndrome），中毒性表皮壊死症（TEN：toxic epidermal necrolysis），多形紅斑（EM：erythema multiforme）などの重篤な皮膚反応の症例が確認されたことを報告した。Lenalidomideの添付文書が最近改訂されたため，lenalidomideによる治療の中断や中止の根拠となることがある皮疹の重症度 [A]の明確化を図り，先の記事中の推奨を下記のように更新する [B]。

FDA は医師に対して下記の事項を推奨する。

- Thalidomide による治療に関連してグレード 4 の発疹（全身性剥脱性皮膚炎，潰瘍性皮膚炎，水疱性皮膚炎）の既往がある患者には，lenalidomide による治療は避けること。
- 患者にグレード 2 または 3 の皮疹が発現した場合，lenalidomide による治療の中断または中止を検討すること。

  グレード 2：そう痒やその他の関連症状を伴う斑状または丘疹状の皮疹または紅斑，体表面積（BSA）の 50%未満にみられる局所性の落屑またはその他の病変

  グレード 3：重度で全身性の紅皮症または斑状，丘疹状，小水疱性の皮疹，BSA の 50%以上にみられる落屑
- 患者に血管浮腫，グレード 4 の皮疹，剥脱性皮疹または水疱性皮疹が発現した場合や，SJS または TEN が疑われる場合には，lenalidomide による治療を中止し，今後も再開しないこと。

[A] 有害事象共通用語規準 v3.0（CTCAE）にもとづく。次の URL を参照。
（英語）http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html
（日本語）http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae.html

[B] 最近改訂された Lenalidomide 製品添付文書は，次の URL を参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021880s006s016s017lbl.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.24（2008/11/27）

◎Lenalidomide〔レナリドミド，thalidomide アナログ，多発性骨髄腫治療薬，5q 欠失を伴う骨髄異形成症候群による貧血治療薬〕国内：多発性骨髄腫 Phase I，5q 欠失を伴う骨髄異形成症候群による貧血 Phase II（2009/08/20 現在） 海外：発売済

◎Thalidomide〔サリドマイド，多発性骨髄腫治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.7（2009） No.17（08/20）R08

【 米 FDA 】

• 免疫抑制薬：BK ウイルス腎症などの日和見感染症リスクについて FDA が添付文書改訂を要求

Immunosuppressant drugs: Required labeling changes

FDA Alert

通知日：2009/07/14

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm171654.htm

◆医療従事者向け情報

FDA 警告 [A]

FDA は特定の免疫抑制薬の製造業者に対し，免疫抑制療法を受けている患者が BK ウイルス腎症*[1] を含む日和見感染症（潜伏感染ウイルスの活性化などによる）に罹患するリスクが高いことを反映させるため，添付文書を改訂するよう要求している。これらの免疫抑制薬は，特定の移植臓器の拒絶反応を防止するために使用される。

今回の添付文書改訂が要求されている免疫抑制薬は以下の通りである。

- Sirolimus：［‘Rapamune’］
- Cyclosporine：［‘Sandimmune’］およびジェネリック製品
- Cyclosporine modified*[2]：［‘Neoral’］およびジェネリック製品
- Mycophenolate mofetil：［‘Cellcept’］およびジェネリック製品
- Mycophenolic acid：［‘Myfortic’］

[A] 原文にはこの FDA 警告に関する説明として以下の内容が記載されている。
「本情報は，これらの医薬品について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。新たな情報や解析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。」

FDA は，BK ウイルス腎症と上記の免疫抑制薬使用との関連性を明確にするため，FDA の AERS（有害事象報告システム）報告症例の解析を行った。BK ウイルス腎症は，腎移植を受けた患者で主に観察されている。

BK ウイルス腎症は，進行して移植腎喪失に至ることがある。医療従事者は，この重篤なリスクをモニタリングし，早期に治療を行うことが肝要である。患者が BK ウイルス腎症を発症した場合は，免疫抑制療法の方法を再検討すべきである。

免疫抑制薬と BK ウイルス腎症との関連性については，以前に別の免疫抑制薬である tacrolimus［‘Prograf’］で報告されている。［‘Prograf’］の添付文書*3 には，日和見感染症（潜伏感染ウイルスの活性化などによる）のリスク上昇に関する情報が記載されている。現在，その他の免疫抑制薬の添付文書では，この重篤な有害事象が起こる可能性について適切に警告されていない。上記の新たな安全性情報にもとづき FDA は，2007 年の FDAAA（Food and Drug Administration Amendments Act：FDA 改革法）で認められた権限により，上記の免疫抑制薬の製造業者に対し，添付文書を改訂して BK ウイルス腎症に関するより強い警告を追加するよう要求している。

FDA は，腎移植で使用される免疫抑制薬の安全性についてレビューを続けている。FDA は医療従事者と患者に対し，免疫抑制薬使用による副作用を FDA の MedWatch 有害事象報告プログラムに報告するよう強く促す。

参考情報

＊1：ポリオーマウイルスに属する BK ウイルスは多くのヒトに潜伏感染しているが，通常は病原性を示さない。腎移植後に免疫抑制療法を受けている患者では，腎で BK ウイルスが活性化して間質性腎炎を引き起こすことがあり，最悪の場合は移植腎喪失に至ることもある。

＊2：Cyclosporine の腸管での吸収安定化を図ったマイクロエマルジョン製剤。

＊3：下記リンクを参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050708s027,050709s021lbl.pdf

◎Sirolimus〔シロリムス，免疫抑制薬〕国内：開発中（2009/05/20 現在） 海外：発売済

※Sirolimus は，国内では眼科用として開発されている。

◎Cyclosporine〔シクロスポリン，カルシニューリン阻害薬，免疫抑制薬〕

国内：発売済 海外：発売済

◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル，Mycophenolic Acid（INN），プリン拮抗薬，免疫抑制薬〕国内：発売済 海外：発売済

◎Mycophenolic Acid〔ミコフェノール酸，プリン拮抗薬，免疫抑制薬〕海外：発売済

※Mycophenolate Mofetil は，体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。Mycophenolate Mofetil は USAN（または JAN 等）表記であり，INN 分類によると Mycophenolic Acid に含まれる。米国では Mycophenolate Mofetil，Mycophenolic Acid の両成分の製品が販売されている。国内での販売は Mycophenolate Mofetil のみである。

◎Tacrolimus〔タクロリムス，カルシニューリン阻害薬，免疫抑制薬〕国内：発売済 海外：発売済

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.17（08/20）R09

【 EU EMEA 】

• Insulin glargine〔[‘Lantus’], [‘Optisulin’]〕:安全性に関する更新情報

European Medicines Agency update on safety of insulin glargine

Press Release

通知日:2009/07/23

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/47063209en.pdf

EMEA の CHMP（医薬品委員会）は，インスリンアナログ，特に insulin gl argine と癌のリスクとの関連性についてすべての入手情報をレビューした結果，入手データから懸念すべき点は見当たらず，処方に関する助言を変更する必要はないと結論した。

Insulin gl argine は持効型のインスリンアナログで，欧州連合（EU）では[‘Lantus’]および[‘Optisulin’]として販売承認を受けており，成人，青年および 6 歳以上の小児でインスリン治療が必要な糖尿病の治療を適応としている。

これらの医薬品と癌（特に乳癌）との関連性について，データベースを用いた 4 つの研究解析が最近公表されたことから，懸念が生じた。CHMP は，これらの研究およびアウトカムの詳細なレビューを行った。研究方法に限界があるため，これらの研究からは明確な結論が得られないことが判明し，insulin glargine と癌との関連性を確認あるいは否定することはできなかった。また CHMP は，結果に研究間で一貫性がみられないことに注目した。

現在得られているエビデンスに限界があるため，CHMP は同薬の製造販売承認取得者である Sanofi-Aventis 社に対し，この分野の研究をさらに実施するための計画を策定するよう要求した。また CHMP は，学術研究機関との協力でさらに情報を得る可能性を模索中である。

◆関連する医薬品安全性情報

【 EU EMEA 】,【米 FDA】Vol.7 No.15（2009/7/23）

◎Insulin Glargine〔インスリン グラルギン，持効型溶解インスリンアナログ製剤〕国内:発売済

海外:発売済

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

Vol.7（2009） No.17（08/20）R10

【 EU EMEA 】

• Oseltamivir［‘Tamiflu’］:製品情報の更新を推奨

European Medicines Agency recommends updating the product information for［‘Tamiflu’］

EMEA updates on A/H1N1 influenza virus

通知日:2009/07/31

http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm

EMEA の CHMP（医薬品委員会）は，oseltamivir［‘Tamiflu’］製品情報の更新の推奨を採択した。この更新には，6カ月以上の小児および妊娠・授乳中の女性への［‘Tamiflu’］使用に関する追加情報が含まれている。

- 6～12 カ月の小児について，CHMP は，インフルエンザパンデミックでの［‘Tamiflu’］使用のベネフィットはリスクを上回っていると結論し，現在承認されている適応を拡大してこの集団を含めることを推奨している。この月齢の小児の治療に用いる推奨用量は，体重 1 kg あたり 3mg を 1 日 2 回，5 日間投与である。
- 妊娠・授乳中の女性については，CHMP は，治療および感染者との接触後の予防のために［‘Tamiflu’］を使用することを推奨している。

この CHMP の推奨は，採決を行うために欧州委員会に提出された。更新された［‘Tamiflu’］製品情報が，EU の各国語でまもなく公表される予定である。

◆関連情報

1）今回の製品情報改訂の詳細は，英語の製品情報のサイトを参照のこと。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/TamifluSPChighlighted.pdf

2）［‘Tamiflu’］に関する詳細な情報は，同薬に関する EPAR（European Public Assessment Report:欧州公開医薬品審査報告書）で入手できる。
http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tamiflu/tamiflu.htm

3）インフルエンザパンデミックが宣言されている間の 6 カ月未満の小児での［‘Tamiflu’］使用と妊娠・授乳中の女性での zanamivir［‘Relenza’］の使用に関する CHMP のガイドラインについては，下記のサイトを参照のこと。

・Press release:http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28514809en.pdf
※上記情報については【EU EMEA】Vol.7 No.11（2009/05/28）を参照。

・Q & A:http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/27353509en.pdf

・Opinion:http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/27883809en.pdf

・Assessment report:

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/28766209en.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.7 No.13（2009/06/25）

以上

連絡先

安全情報部第一室 ：天沼　喜美子