



目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- Diazoxide[‘Proglycem’]:乳児および新生児での肺高血圧症についてFDAが警告 2
- Gadolinium含有MRI造影剤:反復投与による脳内沈着のリスクをFDAが評価中 5
- 2014年7～9月期, 10～12月期にFAERS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 9

【カナダHealth Canada】

- Repaglinide[‘Gluconorm’]:Clopidogrelとの併用を新たに禁忌に追加 10

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

【‘○○○’】の○○○は当該国における商品名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

各国規制機関情報

Vol.13 (2015) No.18 (09/10) R01

【 米FDA 】

●Diazoxide[‘Proglycem’]:乳児および新生児での肺高血圧症についてFDAが警告

FDA warns about a serious lung condition in infants and newborns treated with Proglycem (diazoxide)

Drug Safety Communication

通知日:2015/07/16

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM454863.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm454833.htm>

FDAは、低血糖のためdiazoxide[‘Proglycem’]による治療を受けた乳児および新生児で、重篤な肺疾患である肺高血圧症が報告されていることを警告する。症例のすべてで、diazoxideの使用中止後、肺高血圧症は回復または改善した。FDAはこの安全性問題を引き続き調査し、diazoxideの処方情報を改訂する必要があるか判断する予定である。

Diazoxideは通常、院内で投与される。医療従事者は投与中の乳児を注意深くモニターすべきであり、特に肺高血圧症のリスク因子(胎便吸引症候群、呼吸窮迫症候群、新生児一過性頻呼吸、肺炎、敗血症、先天性横隔膜ヘルニア、先天性心疾患など)のある乳児には、注意が必要である。肺高血圧症が特定された場合は、diazoxideによる治療を中止すること。

Diazoxideを投与されている小児の親や介護者は、鼻翼呼吸、喉音発生、胸部の異常な動き、多呼吸、哺乳困難、口唇や皮膚のチアノーゼなど、呼吸困難の徴候が現れていないかよく観察すべきである。これらの徴候のいずれかがみられた場合、直ちに小児の担当医に知らせ、diazoxideについて疑問や懸念があれば小児の担当医に相談すること。



Diazoxideは、膵臓からのインスリンの分泌過多による低血糖症の治療に用いられる。Diazoxideは、主に膵臓でのインスリン分泌を抑制することにより、血糖値を上昇させる。

FDAは、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベース¹⁾、および医学文献²⁻⁴⁾を検索し、diazoxide[‘Proglycem’]が1973年に承認されて以降、同薬による治療を受けた乳児および新生児での肺高血圧症を11例特定した。FAERSにはFDAに提出された報告のみ収載されているため、それ以外にFDAが把握していない症例があると考えられる。これら11例の乳児の多くは、他の重篤な疾患を有していたのに加え、肺高血圧症の発症リスクも高かった。肺高血圧症は肺動脈圧が高まる疾患であり、そのため心臓から肺へ血液を送り出しにくくなる。肺高血圧症は、心不全や低酸素血症に至ることがある。これらの乳児はdiazoxideの投与開始後1日～数カ月以内に肺高血圧症

^A FDA Adverse Event Reporting System

を発症し、そのため入院したか、新生児集中治療室(NICU)^Bでの入院期間が延長した。患者はすべて、diazoxideの投与中止後、回復または改善した。

FDAは医療従事者、親、および介護者に対し、diazoxideに関わる副作用をFDAのMedWatch^Cプログラムに報告するよう、強く要請する。

◇Diazoxide[‘Proglycem’]について

- [‘Proglycem’]は、インスリンの分泌過多による低血糖症の治療に用いられる。
- [‘Proglycem’]は、主に膵臓でのインスリン分泌を抑制する作用により、血糖値を上昇させる。
- [‘Proglycem’]は経口服液剤として販売されている。
- [‘Proglycem’]による治療を受ける乳児および新生児には通常、入院中に投与される。

◇データの要約

FDAは、FAERSデータベース¹⁾、および医学文献²⁻⁴⁾を検索し、1973年5月28日(承認日)から2015年3月11日までに報告されたdiazoxideの使用に関連した肺高血圧症を計11例特定した。7例はFAERSから、4例は医学文献からであった。

FAERSの7例では、患者は在胎34～41週で出生した乳児または新生児であった。これらの患者はすべて、内因性インスリンの過剰分泌による低血糖症のため、diazoxideの投与を受けていた。7例のうち5例で、生後30日以内にdiazoxideの使用を開始していた。これらの症例の多くでは、肺高血圧症のリスク因子(先天性心疾患、胎便吸引、レンサ球菌感染など)が少なくとも1つ報告されていた。7人の患者はすべて肺高血圧症のため、入院したか、新生児集中治療室(NICU)での入院期間が延長した。重度の肺高血圧症の治療や、患者の症状管理のため、広範な医学的介入を要した。介入とは例えば、酸素吸入の開始、人工呼吸、血管拡張薬(sildenafil, 一酸化窒素など)の使用であった。死亡例はなかった。7人の患者はすべて、diazoxideの使用中止後、改善した(すなわち、positive dechallengeがみられた)。7例のうち5例では肺高血圧症から回復したと報告されており、残りの2例では改善したと報告されていた。肺高血圧症から回復した5例のうち、2例ではdiazoxideの使用中止後、心エコー検査で正常であると報告されていた。

FAERSデータ以外に、公表論文3報²⁻⁴⁾から、乳児または新生児でのdiazoxide関連の肺高血圧症を4例特定した。4例すべてで、diazoxideの使用中止後に肺高血圧症が回復したと報告されていた。

文献および関連資料

1) Food and Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>. Last updated September 8, 2014. Accessed June 30, 2015.

^B neonatal intensive care unit

^C MedWatchオンライン報告システムのサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

- 2) Yildizdas D, Erdem S, Küçükosmanoglu O, Yilmaz M, Yüksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther* 2008;25:515-9.
- 3) Demirel F, Unal S, Çetin II, Esen I, Arasli A. Pulmonary hypertension and reopening of the ductus arteriosus in an infant treated with diazoxide. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:603-5.
- 4) Gerardin M, Denizot S, Texier R, et al. Pulmonary hypertension in newborns treated with diazoxide: about two cases. *Fundam Clin Pharm* 2010;24(s1):81.

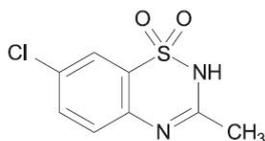
関連情報

•FDAのdiazoxide[‘Proglycem’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm454861.htm>

薬剤情報

©Diazoxide[ジアゾキシド, ベンゾチアジアジン誘導体, 高インスリン血性低血糖症治療薬]国内:
発売済 海外:発売済



Vol.13 (2015) No.18 (09/10) R02

【 米FDA 】

●Gadolinium 含有 MRI 造影剤:反復投与による脳内沈着のリスクを FDA が評価中

FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI)

Drug Safety Communication

通知日:2015/07/27

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM455390.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm>

FDAは、MRI(磁気共鳴撮影)^Aのためgadolinium含有造影剤(GBCA)^Bを反復投与した場合の脳内沈着のリスクについて、調査・検討中である。MRIは体内の器官、血管、その他の組織の異常を検知するため用いられる。最近公表された医学論文で、造影MRI検査を4回以上受けた患者の一部で、GBCAの最終投与後も長期にわたり脳内にGBCA(表1参照)の沈着物が残留していることが報告された¹⁻²¹⁾。これらのgadolinium沈着物が有害であるか、あるいは健康への有害作用を引き起こす可能性があるかについては明らかになっていない。

FDAの国立毒性研究センター^Cで、この潜在的安全性リスクをさらに調査・検討する予定である。FDAは学術界や産業界と協力しながら、gadolinium沈着の機序の解明に努め、健康への有害作用があるかを判断する予定である。追加情報が必要であることから、現時点で、FDAは製造業者に対し、GBCA製品の製品表示改訂は要求していない。

医療従事者は、gadoliniumが蓄積する可能性を低減するため、臨床症状から造影による追加情報が必要とされる場合にのみ、GBCAの使用を検討すべきである。また、FDAは医療従事者に対し、GBCAを用いるMRI検査を繰り返し行う必要性について、検査プロトコルを再評価するよう強く要請する。

患者、親、介護者は、MRI検査時のGBCA使用に関して疑問があれば、担当の医療従事者に相談すべきである。この安全性問題はGBCAのみに関するもので、他の撮像法(ヨード造影剤を用いる検査、ラジオアイソトープ検査など)に用いられる他の造影剤は該当しない。

GBCAは投与後、ほとんどが腎臓から排泄されるが、微量のgadoliniumが長期にわたり体内に留まる可能性がある。ヒトおよび動物を対象に行われた最近の試験で、腎機能が正常な患者でもgadoliniumが脳内に残留する可能性があることが確認されている¹⁻²¹⁾。入手可能な情報からは、健康への有害作用は特定されていない。

FDAは医療従事者、患者、親/介護者に対し、GBCAの副作用が疑われる症例をFDAのMedWatchプログラム^Dに報告するよう要請する。

^A magnetic resonance imaging

^B gadolinium-based contrast agent

^C National Center for Toxicological Research (NCTR)

^D MedWatchオンライン報告システムのサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

表1: FDAの承認を受けたGBCA

製品名	一般名
Ablavar	gadofosveset trisodium
Dotarem	gadoterate meglumine
Eovist	gadoxetate disodium
Gadavist	gadobutrol
Magnevist	gadopentetate dimeglumine
MultiHance	gadobenate dimeglumine
Omniscan	gadodiamide
OptiMARK	gadoversetamide (注射剤)
ProHance	gadoteridol

◇データの要約

公表された研究では、癌、多発性硬化症、その他の疾患の管理の一環としてgadolinium含有造影剤(GBCA)によるMRIを数回受けた患者での非造影MRIが検討されている¹⁻²¹⁾。非造影MRIで、gadoliniumによる造影効果が脳内のさまざまな部位で保持されていることを強く示唆する所見が示されている。これまで、これらのgadoliniumの脳内沈着に伴う健康への有害作用の徴候・症状や病変はみられていない。これらの研究の一部では、剖検で脳組織を調べたところ、gadolinium沈着が確認された。これらの研究で、遊離のgadoliniumに解離しやすいGBCAは、解離しにくいGBCAに比べ、脳での沈着量が多いことが示されている。GBCAの製造業者が行ったラットの試験で、線状型GBCA (gadoliniumが解離しやすいことが知られている)を投与されたラットでは、環状型GBCAに比べ、脳内全体にわたりgadolinium沈着量が多いことが示された。実験動物の脳に病理組織学的変化はみとめられなかった。Gadoliniumは、骨、皮膚など、他の身体組織にも沈着する可能性がある。

FDAは、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Eデータベース収載の報告や他の患者報告で、GBCAを単回または複数回投与された後に疼痛や他の症状が発現したと記載されている報告を受けている。これまで、これらの報告での共通点も、報告された症状とgadoliniumとの間の合理的な関連性も、見出されていない。

文献 (抜粋)

- 1) Absinta M, Rocca MA, Filippi M. Dentate nucleus T1 hyperintensity in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:E120-1.
- 2) Adin ME, Yousem DM, Kleinberg L. Hyperintense dentate nuclei on T1 weighted MRI. *Neuroradiol* 2014;56:247.

^E FDA Adverse Event Reporting System

- 3) Caruso RD, Postel GC, McDonald CS, Sherry RG. High signal on T1-weighted MR images of the head: a pictorial essay. *Clin Imaging* 2001;25:312-9.
- 4) Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol* 2014;49:685-90.
- 5) Ginat DT, Meyers SP. Intracranial lesions with high signal intensity on T1-weighted MR images: differential diagnosis. *Radiographics* 2012;32:499-516.
- 6) Kanal E, Tweedle MF. Residual or retained gadolinium: practical implications for radiologists and our patients. *Radiology* 2015;275:630-4.
- 7) Kanda T, Kawaguchi H. Hyperintense dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images are associated with gadolinium-based contrast media. *Neuroradiol* 2013;55:1268-9.
- 8) Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014;270:834-41.
- 9) Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J, Haruyama T, et al. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration. *Radiology* 2015;275:803-9.
- 10) Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Radiology* 2015:142690. [Epub ahead of print].

※11)以降は原文のサイトを参照 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM455390.pdf>

関連情報

・FDAのgadolinium含有造影剤関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm142882.htm>

薬剤情報

◎Gadofosveset〔Gadofosveset trisodium (USAN), gadolinium含有MRI用造影剤〕海外:発売済

◎Gadoteric acid〔ガドテル酸メグルミン, Meglumine Gadoterate, gadolinium含有MRI用造影剤〕
国内:発売済 海外:発売済

◎Gadoxetic acid〔{ガドキシト酸ナトリウム, Gadoxetate Sodium} (JAN), Gadoxetate disodium (USAN), gadolinium含有MRI用造影剤〕国内:発売済 海外:発売済

◎Gadobutrol〔ガドブトロール, gadolinium含有MRI用造影剤〕国内:発売済 海外:発売済

◎Gadopentetic acid〔{ガドペンテト酸ジメグルミン, Gadopentetate dimeglumine} (JAN) (USAN),

{メグルミンガドペンテト酸, Meglumine Gadopentetate} (JAN), Gadolinium含有MRI用造影剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

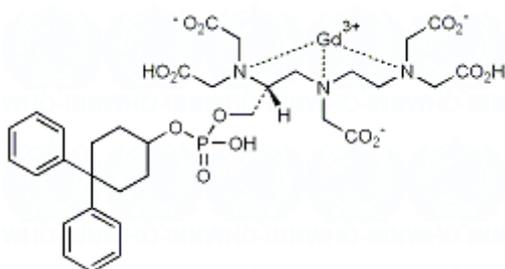
◎Gadobenic acid[{ガドベン酸メグルミン, Meglumine Gadobenate} (JAN) Gadobenate dimeglumine (USAN), Gadolinium含有MRI用造影剤] 海外: 発売済

◎Gadodiamide[ガドジアミド水和物, Gadodiamide Hydrate, Gadolinium含有MRI用造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

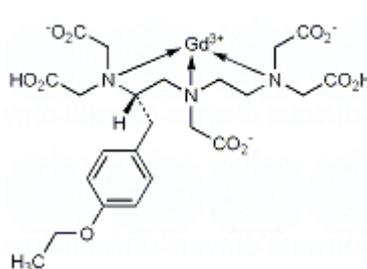
◎Gadoversetamide[ガドベルセタミド, Gadolinium含有MRI用造影剤] 海外: 発売済

◎Gadoteridol[ガドテリドール, Gadolinium含有MRI用造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

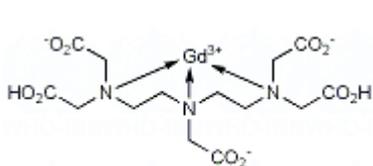
◇線状型GBCA



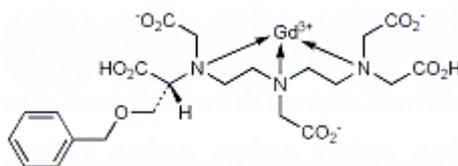
Gadofosveset



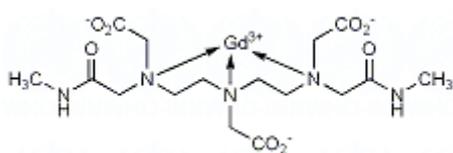
Gadoxetic acid



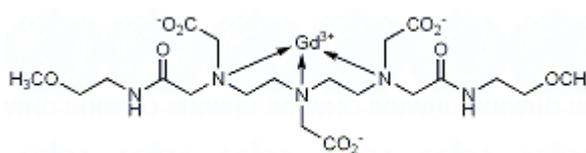
Gadopentetic acid



Gadobenic acid

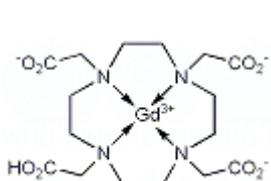


Gadodiamide

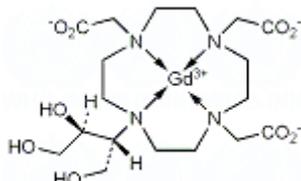


Gadoversetamide

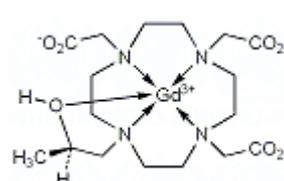
◇環状型GBCA



Gadoteric acid



Gadobutrol



Gadoteridol

Vol.13 (2015) No.18 (09/10) R03

【米FDA】

●2014年7～9月期, 10～12月期にFAERS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

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between July - September 2014, October - December 2014 Surveillance

通知日: 2015/06/30

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm456300.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm456326.htm>

表1, 表2は, FDA有害事象報告システム (FAERS)^Aデータベースを用いて, 2014年7～9月期, 10～12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その製品名を示したものである^B。

表1: FAERS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 (2014年7～9月)

一般名 [‘製品名’] 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 (2014年10月1日時点)
Tetrabenazine [‘Xenazine’]	死亡	FDAは, 入手可能な情報にもとづき, 現時点で措置は不要と判断した。
Regadenoson [‘Lexiscan’]	痙攣発作, aminophylline 使用後の痙攣発作の増悪または再発, 脳血管発作, および心房細動/心房粗動	[‘Lexiscan’]の製品表示の「警告および使用上の注意」の項が, 以下の記載を盛り込んで, 2014年9月に改訂された。 <ul style="list-style-type: none"> ● 痙攣発作 ● Regadenosonの投与後に痙攣発作が生じる患者はaminophyllineを使用しないよう警告 ● 脳血管発作 ● 心房細動/心房粗動

表2: FAERS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 (2014年10～12月)

一般名 [‘製品名’] 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 (2014年10月1日時点)
現時点で報告すべき新たな安全性情報はない。		

^A FDA Adverse Event Reporting System

^B 重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報に関する説明は, 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)を参照。(訳注)

Vol.13 (2015) No.18 (09/10) R04

【カナダHealth Canada】

●Repaglinide[‘Gluconorm’]: Clopidogrelとの併用を新たに禁忌に追加

Gluconorm (repaglinide) - New Contraindication for Concomitant Use with Clopidogrel

Recalls & alerts

通知日: 2015/07/31

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54454a-eng.php>

◇重要なメッセージ

- Repaglinideとclopidogrel (CYP2C8阻害作用を有する)の併用は、薬物相互作用により、血糖値を大幅に低下させることがある。
- 今後、repaglinideとclopidogrelの併用は禁忌とする。
- Repaglinide[‘Gluconorm’]の処方者向け製品情報が改訂された。Clopidogrel[‘Plavix’]の処方者向け情報は現在改訂中である。ジェネリック製品の処方者向け情報はこれから改訂される予定である(「対象製品」を参照)。

◇要 点

Repaglinideとclopidogrel (CYP2C8阻害作用を有することが知られている)の併用は、薬物相互作用により、血糖値を大幅に低下させることがある。



◇背景情報

Repaglinideは、2型糖尿病の経口治療薬である。Clopidogrelはアテローム血栓性イベントの予防のため用いられる抗血小板薬である。詳細な処方情報は、repaglinide[‘Gluconorm’]とclopidogrel[‘Plavix’]のカナダ製品モノグラフ(CPM)^Aを参照すること。

Health CanadaとNovo Nordisk Canada社は、*Clinical Pharmacology and Therapeutics Journal*誌に発表されたrepaglinideに関する新たな安全性情報をレビューした。その結果、今回repaglinide[‘Gluconorm’]のCPMに新たな処方情報が追加されることとなった。Clopidogrel[‘Plavix’]のCPMは現在改訂中である。ジェネリック製品のCPMはこれから改訂される予定である(「対象製品」を参照)。

健康なボランティアを対象とした試験で、clopidogrel(1日目に300 mg、その後1日75 mgを2日連続投与)とrepaglinide(1日目と3日目に0.25 mgを単回投与)の同時投与により、clopidogrelを同時投与しない場合と比較して、repaglinideの全身曝露量(AUC_{0-∞})が1日目で5.1倍、3日目で3.9倍に増加した。健康なボランティアに、1日目および3日目に低血糖症がみとめられた(血糖値はそれぞれ3.3 mmol/L, 3.9 mmol/L)¹⁾。

^A Canadian Product Monograph

◇対象製品

- Repaglinide:
[‘Gluconorm’]とそのジェネリック製品
- Clopidogrel:
[‘Plavix’]とそのジェネリック製品

◇消費者向け情報

Repaglinide (2型糖尿病治療薬)とclopidogrel (抗血小板薬)を併用してはならない。Repaglinideは、単独で使用する場合、血糖値を正常値まで低下させることを意図して用いる。しかしながら、repaglinideとclopidogrelを併用すると、低血糖症のリスクが高まる。重度の低血糖症は、意識消失、痙攣発作、脳損傷、さらには死に至ることがある。

両剤を併用している患者は、現在の治療法を変更する前に、まず担当医または薬剤師に相談すること。消費者向けの詳細情報は、repaglinide[‘Gluconorm’]の製品情報の「Part III:消費者向け情報」の項にも記載されている。

文 献

- 1) Tornio A, Filppula AM, Kailari O et al. Glucuronidation Converts Clopidogrel to a Strong Time-Dependent Inhibitor of CYP2C8: A Phase II Metabolite as a Perpetrator of Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther* 2014 Oct,96(4):498-507

薬剤情報

- ◎Repaglinide [レパグリニド, 速効型インスリン分泌促進薬, 糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clopidogrel [クロピドグレル硫酸塩, Clopidogrel Sulfate (JP), 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

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子