

医薬品安全性情報 Vol.4 No.15 (2006/07/27)

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/jindex.html>

各国規制機関情報

- Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31 [英 MHRA]
 - 活性型 drotrecogin alfa [‘Xigris’]: 敗血症の管理におけるリスク・ベネフィット.....2
 - Rosuvastatin [‘Crestor’]: 開始用量 5 mg の導入.....3
 - ビスホスホネート系薬剤: 顎骨壊死.....4
 - 高用量の吸入ステロイド薬: 全身性の副作用の注意喚起とステロイド治療カードの配付.....5
 - 長時間作用型 beta-2 刺激薬 salmeterol および formoterol: 吸入ステロイド薬と併用すること.7
 - Methadone: QT 間隔延長のリスク.....8
 - Tamsulosin [‘Flomax’]: Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)8
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2006 年 5 月) [米 FDA]9
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.3 [カナダ Health Canada]
 - 小児における副作用: 報告の必要性11
 - Methylphenidate [‘Concerta’] 徐放錠の服薬中止: 持続勃起症との関連13
 - Iodoquinol: 高血圧性脳症と発作との関連.....14
- Gadolinium 含有 MRI 用造影剤 gadodiamide [‘Omniscan’]: 腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) との関連 [カナダ Health Canada]15
- 心臓発作の既往歴がある人は L-arginine を避けること [豪 TGA]17

注 1) [‘○○○’]○○○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 (2006/07/19 現在)

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R1

【 英 MHRA 】

活性型 drotrecogin alfa [‘Xigris’]: 敗血症の管理におけるリスク・ベネフィット

Drotrecogin alfa (activated) [‘Xigris’]: risk-benefit in the management of sepsis

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日: 2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

活性型 drotrecogin alfa [‘Xigris’] は、遺伝子組換え型ヒト活性化プロテイン C で、多臓器不全を伴う重症敗血症の成人患者の治療において、最善の標準治療に追加する場合に限り適応があり、これは PROWESS 試験の結果に基づいたものである。

ADDRESS 試験は、PROWESS 試験より重症度の低い敗血症患者を対象とした無作為化プラセボ対照臨床試験であった。ADDRESS 試験の中間解析で、活性型 drotrecogin alfa 投与患者 (約 1,300 例) 群は、プラセボ群と比較して 28 日間での死亡率において統計的に有意な減少が示されなかったため、早期に中止された。

活性型 drotrecogin alfa による死亡率の増加は、多臓器不全患者では認められなかったが [20.7% vs 21.9%, 相対リスク 0.94, 95% CI [0.73~1.22]]、単一臓器不全患者では認められた [17.4% vs 14.8%, 相対リスク 1.17, 95% CI [0.95~1.46]]。また、事後解析で、最近 (登録前 30 日以内) 外科手術を受けた単一臓器不全の患者の活性型 drotrecogin alfa 投与群では、プラセボ群と比較して死亡リスクが統計的に有意に高いことが示された。

最近外科手術を受けた患者では、活性型 drotrecogin alfa 注入時に重篤な出血をきたすリスクも高かった (3.63% に対し、最近手術を受けていない患者では 1.59%)。PROWESS 試験データの事後解析でも、ADDRESS 試験の結果が (統計的に有意ではないものの) 再現された。

データは総じて、活性型 drotrecogin alfa による治療を考慮する場合には、最大の注意が必要であることを示している。

処方者には以下の事項について注意を喚起する。

- ・死亡率からみたベネフィットは、多臓器不全を伴う重症敗血症の成人において、活性型 drotrecogin alfa を最善の標準治療に追加した場合に限り認められている。小児および単一臓器不全の患者におけるベネフィットは明らかにされていない。
- ・活性型 drotrecogin alfa の投与は、適切な設備およびスタッフを配置した上で敗血症の専門医が実施する。
- ・治療は重症敗血症の発症後 48 時間以内に開始する必要があるが、24 時間以内がより望ましい。
- ・単一臓器不全患者、特に前月に外科手術を受けた患者は死亡のリスクが特に高いと考えられ、

活性型 drotrecogin alfa を投与すべきではない。

なお、活性型 drotrecogin alfa [‘Xigris’] はブラクトライアングル(▼)がついた新薬で、リスク・ベネフィットをみるため集中モニタリングが行われている。

◎Drotrecogin alfa (activated) [活性型ドロトレコジン アルファ, 遺伝子組換えヒト活性化プロテイン C, 重症敗血症治療薬] 国内: 開発準備中 (2006/07/03) 海外: 発売済

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R2

【 英 MHRA 】

Rosuvastatin [‘Crestor’]: 開始用量 5 mg の導入

Rosuvastatin [‘Crestor’]: introduction of 5 mg starting dose

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日: 2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

Rosuvastatin calcium [‘Crestor’] は強力な選択的 HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 還元酵素阻害剤 (スタチン系薬剤) である。他のスタチン系薬剤と同じく、用量依存性の副作用として筋毒性が確認されており、まれに横紋筋融解をきたす点については、Current Problems in Pharmacovigilance 2004 (30: 1-2) において処方者に注意を喚起した。

◆5 mg の開始用量

アジア人 (白人より血漿中 rosuvastatin 濃度が高くなる) および以下のようなミオパシーの素因をもつ患者において、推奨開始用量として 5 mg を用いることが欧州では承認されている。

- 中等度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 60 mL/分未満)
- 甲状腺機能低下症
- 遺伝性筋疾患の既往歴または家族歴
- 他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤またはフィブラート系薬剤による筋毒性の既往歴
- アルコール乱用
- 70 歳を超える患者
- フィブラート系薬剤の併用

上記に該当しない患者では、コレステロール値および将来の心血管リスクのほか、副作用のリスクに応じて 5 mg または 10 mg から開始する。

全患者とも 5 mg または 10 mg の rosuvastatin から開始し、増量は必ず 4 週間の試験投与後に行うこと。40 mg の用量は、筋毒性のリスクファクターを持つ患者には禁忌であるため、必ず専門医の監督下で行うこと。

他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤から変更した患者についても、コレステロール値および将来の

心血管リスクのほか、副作用のリスクに応じて rosuvastatin を 5 mg または 10 mg から開始する必要があり、この点について処方者の注意が喚起されている。

処方者はスタチン系薬剤の投与を受けている患者に対し、筋痛、脱力または筋痙攣をきたした場合はできるだけすみやかに報告し、診察を受けるまで服薬を中止するよう指示すること。症状が重篤である場合またはクレアチンキナーゼが基準値上限の 5 倍を超える場合には、治療を中止する必要がある。

なお、rosuvastatin[‘Crestor’]はブラクトライアングル(▼)がついた新薬で、リスク・ベネフィットをみるため集中モニタリングが行われている。

◎Rosuvastatin[ロスバスタチン, HMG-CoA 還元酵素阻害剤]国内:発売済 海外:発売済

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R3

【 英 MHRA 】

ビスホスホネート系薬剤:顎骨壊死

Osteonecrosis of the jaw with bisphosphonates

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日:2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

ビスホスホネート系薬剤に関連して顎骨壊死が報告されている。その大半はビスホスホネート系薬剤を静脈内投与した癌患者において報告されたものである。英国では、zoledronic acid 投与例における骨壊死の自発報告 62 件、pamidronic acid 投与例での報告 9 件、ibandronic acid 投与例での報告 4 件および sodium clodronate 投与例での報告が 2 件あった。また、経口ビスホスホネート系薬剤でも報告されている。

経口ビスホスホネート系薬剤の alendronic acid に関連する骨壊死の自発報告は 8 件、risendronate sodium による報告は 1 件であった。世界各国でビスホスホネート系薬剤による治療中に骨壊死をきたした患者の多くは、化学療法およびステロイド系薬剤またはそのいずれかによる治療を受けていた。

報告された症例の大半は抜歯等の歯科治療に関連するものであり、多くの症例では骨髄炎をはじめとする局所感染の徴候が認められた。

- ・リスク因子(癌、化学療法、ステロイド系薬剤の使用および口腔衛生不良等)をもつ患者では、ビスホスホネート系薬剤による治療前に、適切な予防歯科処置を伴う歯科検査を考慮する。
- ・リスク因子を持つ患者は、ビスホスホネート系薬剤による治療中、可能な限り歯科治療を避けるべきである。

ビスホスホネート系薬剤による治療中に顎骨壊死をきたした患者では、歯科手術により状態が悪

化することがある。

歯科治療を必要とする患者について、ビスホスホネート系薬剤の投与中止により顎骨壊死のリスクが低下するかどうかを示唆するデータはない。個々のリスク・ベネフィット評価に基づいて、治療の臨床的判断により各患者の管理計画を決定すること。

◇英国におけるビスホスホネート系薬剤の適応

・骨粗鬆症の予防および/または治療

Alendronic acid[‘Fosamax’]/[‘Fosamax Once Weekly’]/[‘Fosavance’]

Ibandronic acid[‘Bondronat’]

Risedronate sodium[‘Actonel’]/[‘Actonel Once weekly’]

Disodium etidronate[‘Didronel PMO’]

・ページェット病の治療

Disodium etidronate[‘Didronel’]

Disodium pamidronate[‘Aredia’]

Tiludronic acid[‘Skelid’]

・悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症

Disodium paimidronate

Ibandronic acid[‘Bondronat’]

Sodium clodronate[‘Bonafos’]/[‘Loren’]

Zoledronic acid[‘Zometa’]

・骨折の予防

Ibandronic acid[‘Bondronat’]

Zoledronic acid[‘Zometa’]

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R4

【 英 MHRA 】

高用量の吸入ステロイド薬:全身性の副作用の注意喚起とステロイド治療カードの配付

High dose inhaled steroids: new advice on supply of steroid treatment cards

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日:2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

長期にわたって高用量の吸入ステロイド薬を必要とする患者は、全身性の副作用のリスクが高く、ステロイド治療カードの発行を受ける必要がある。

吸入ステロイド薬は喘息の予防的治療として重要かつ有効であり、推奨用量で使用した場合に

は、確立された安全性の追跡記録が得られている。高用量吸入ステロイド薬の長期使用には、副腎抑制または副腎クリーゼ、小児および青年の成長遅延、骨密度低下、白内障および緑内障等の全身性の副作用のリスクがある¹⁾。これまで、特に小児における、吸入ステロイド薬の推奨用量超過に伴うリスクについて注意喚起してきた²⁾(表1の最大用量を参照のこと)。

Fluticasone[‘Flixotide’]は効力が高いため使用にあたって、beclomethasone(CFC含有)またはbudesonideの半分の用量にするよう、処方者に対し注意を喚起する。

ステロイド治療カードは、患者自身の治療についての教育、また、ステロイド療法の必要性和副腎抑制の可能性について臨床医の注意を喚起する役割を果たしている。

高用量吸入ステロイド薬の長期使用を必要とする患者(またはその保護者、介護者)には、ステロイド治療カードを配付する必要がある。

以下の場合を高用量投与と考える。

- ・「承認適応外」である高用量の吸入ステロイド薬
- ・他のステロイド系薬剤(経ロステロイド薬等)と併用する場合での最大承認用量の吸入ステロイド薬
- ・吸入ステロイド薬とその代謝を阻害する薬剤(HIVプロテアーゼ阻害剤等のチトクローム P450阻害薬)との併用

処方者または薬剤師の判断により、その他の高リスク患者にもステロイド治療カードを配布する必要がある。

治療を定期的に見直し、喘息の効果的な管理は維持可能な最低用量に減量することが重要である。他の治療法の併用にもかかわらず、最大承認用量の吸入ステロイド薬で喘息が管理されない患者は、専門医に紹介する必要がある。

表 1:小児および青年における吸入ステロイド薬の最大承認用量

Beclomethasone	400 μ g/日(年齢記載なし)
Budesonide	800 μ g/日(12歳以下)
Fluticasone	400 μ g/日(4~16歳)
Mometasone	800 μ g/日(12歳以上)

文献

- 1) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance. 1998; 24: 5.
- 2) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance. 2002; 28: 7.

◎Fluticasone[フルチカゾン, 吸入ステロイド剤]国内:発売済 海外:発売済

◎Beclomethasone[ベクロメタゾン, 吸入ステロイド剤]国内:発売済 海外:発売済

◎Budesonide[ブデソニド, 吸入ステロイド剤]国内:発売済 海外:発売済

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R5

【 英 MHRA 】

長時間作用型 beta-2 刺激薬 salmeterol および formoterol: 吸入ステロイド薬と併用すること
Salmeterol [‘Serevent’] and formoterol [‘Oxis’], [‘Foradil’] in asthma management
Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日: 2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

長時間作用型 beta-2 刺激薬を使用している患者は吸入ステロイド薬を併用すべきであり、治療開始後数ヶ月間は治療効果の慎重なモニタリングを受ける必要がある。

処方者には以前、喘息の治療に関する British Thoracic Society (BTS) のガイドライン²⁾に従うよう注意を喚起した¹⁾。米国で実施された Salmeterol Multi-Centre Asthma Research Trial (SMART) の最終結果では、特に黒人患者において、吸入ステロイド薬と salmeterol を併用していない患者の喘息関連有害事象発現率が、併用患者よりも高いことが示された。

呼吸器関連の死亡および致命的な事象を合わせた主要エンドポイントに関して、SMART 試験の主な結果を表 1 に示した。Formoterol に関しても同様の懸念を否定することはできない。

処方者に対して以下の注意を喚起する。

- ・Salmeterol または formoterol を投与した患者には、必ず吸入ステロイド薬を処方すること。
- ・喘息の急性増悪をきたした患者には salmeterol または formoterol 投与を開始しないこと。
- ・治療初期には患者を慎重にモニタリングすること。

SMART 試験で認められた黒人患者と白人患者の差が、基礎にある遺伝的変異によるものか、また、以上の結果が英国国民に関係があるかどうかは明らかにされていない。

表 1: SMART 試験の主な知見

患者集団	主要エンドポイントの発現数および患者数		相対リスク (95%信頼区間)
	Salmeterol 投与 (人数)	プラセボ投与 (人数)	
全患者	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91~2.14)
吸入ステロイド薬使用患者	23/6,127	19/6,138	1.21 (0.66~2.23)
吸入ステロイド薬非使用患者	27/7,049	17/7,041	1.60 (0.87~.93)
黒人患者	20/2,366	5/2,319	4.10 (1.54~10.90)

太字で示したリスクは信頼水準 95% で統計的に有意である。

文献

- 1) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance. 2003; 29:5.
- 2) BTS/SIGN. Management of Asthma. Thorax. 2003;54:1-94.

- ◎Salmeterol〔サルメテロール, beta-2 刺激剤(気管支拡張剤)〕国内:発売済 海外:発売済
◎Formoterol〔ホルモテロール, beta-2 刺激剤(気管支拡張剤)〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R6

【 英 MHRA 】

Methadone: QT 間隔延長のリスク

Risk of QT interval prolongation with methadone

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日:2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

Methadone はオピオイド中毒の治療に適応があり、また、中等度～重度の疼痛に対する鎮痛薬または鎮咳薬として使用されている。欧州での自発報告および文献¹⁾では、methadone の特に高用量の使用における QT 間隔延長のリスクが強調されている。

QT 間隔延長のリスクファクターをもつ患者については、methadone 投与中、慎重にモニタリングすることが推奨される。リスクファクターには、心疾患または肝疾患、電解質異常、CYP 3A4 阻害剤の併用投与、または QT 間隔延長の原因となりうる薬剤の投与等である。また、1 日 100 mg を超える methadone の投与を必要とする患者も、慎重にモニタリングすること。その他の推奨事項については、methadone の製品情報を参照。

文 献

1) Krantz MJ, et al. Ann. Intern. Med. 2002; 137: 501-504.

- ◎Methadone〔オピオイド中毒の治療薬, 麻薬性鎮痛薬〕海外:発売済

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R7

【 英 MHRA 】

Tamsulosin [‘Flomax’]: Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)

Tamsulosin [‘Flomax’] and Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日:2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

Tamsulosin [‘Flomax’]は良性前立腺肥大症*¹(BPH)に対して承認されている alfa 遮断薬であ

る。最近, Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)^{*2} の原因として tamsulosin が特定された。IFIS は新たに診断された縮瞳型症候群の一種で, 白内障手術中の合併症を増加させるおそれがある虹彩の異変である¹⁾。

IFIS の症状として次の 3 つの特徴を持つ。それは, 手術中の洗浄液の水流に反応して膨張した虹彩の弛緩(うねり), 術前に標準散瞳薬により瞳孔を散大させても術中に起こる進行性の縮瞳, 水晶体の乳化吸引処理に際して虹彩の切開部付近での脱出(prolapse)である。

報告された症例の大半は tamsulosin を使用中または以前に使用していた患者であったが, alfuzosin[‘Xatral’]および doxazosin[‘Cardura’]等, 他の alfa 遮断薬に関する報告もある。

処方者には, 白内障手術を予定する患者への投与は推奨されていない。白内障手術 1~2 週間前には, alfa 遮断薬投与の中止が望ましいことが示唆されているが, まだ確立されていない。

白内障手術の術者および眼科チームは, 手術中の IFIS 管理に対し適切な措置を講ずるため, 術前評価において白内障手術予定患者の alfa 遮断薬使用状況および使用歴を確認する必要がある。

*1: 日本では前立腺肥大症の排尿障害改善剤。

*2: 術中虹彩緊張低下症候群

文 献

1) Chang, D.F. & Campbell, J.R. J Cataract Refract Surg 2005; 31:664-673.

©Tamsulosin〔タムスロシン, alfa-1 受容体拮抗薬, 前立腺肥大症の排尿障害改善剤(国内), 良性前立腺肥大症(海外)]国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R8

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2006 年 5 月)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—May 2006

FDA MedWatch

通知日: 2006/07/18

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2006/may06.htm>

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2006/may06_quickview.htm

各医薬品製剤の枠組み警告, 禁忌, 警告, 使用上の注意, 副作用の各項目の表示の改訂が行われた(表 1)。枠組み警告および警告の一部[表 1 の BW(1)]の改訂内容を以下に示した。

(1) Thalidomide [‘Thalomid’]カプセル

多発性骨髄腫での thalidomide [‘Thalomid’]の使用により、深部静脈血栓症や肺塞栓症等の静脈血栓塞栓性事象のリスクが増大する。Thalidomide の使用は dexamethasone を含む標準的な化学療法剤と併用した場合に、リスクが有意に上昇する。ある比較試験では、静脈血栓塞栓性事象の発生割合は、dexamethasone 単独投与患者での 4.9% に比較して dexamethasone と thalidomide を併用した患者では 22.5% であった (p = 0.002)。患者や医師は、血栓塞栓症の徴候や症状に対して注意する必要がある。息切れ、胸部痛や四肢の腫脹等の症状が発生した場合、速やかに受診するよう患者に指導すべきである。予備的データによれば、thalidomide 投与患者には、予防的に抗凝固剤や aspirin を併用投与することによりベネフィットが得られる可能性がある。

©Thalidomide [サリドマイド, 多発性骨髄腫治療薬] 海外: 発売済

【表 1】

米国商品名 (一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Thalomid (thalidomide) Capsules	(1)	○		○	○
Cesamet (nabilone) Capsules		○	○	○	○
Capozide (captopril and hydrochlorothiazide tablets, USP)			○	○	○
Retrovir (zidovudine) Tablets, Capsules, and Syrup			○	○	
Androderm (testosterone transdermal system)				○	
Avandamet (rosiglitazone maleate and metformin HCl) Tablets				○	○
Cubicin (daptomycin for injection)				○	○
Gleevec (imatinib mesylate) Tablets				○	○
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets				○	
5.4% NephroAmine (essential amino acid injection)				○	
Noroxin (norfloxacin) Tablets				○	○
Remicade (infliximab) for IV Injection				○	
Sandostatin LAR Depot (octreotide acetate for injectable suspension)				○	
Velcade (bortezomib) for Injection				○	○
Vfend I.V. (voriconazole) for Injection Vfend (voriconazole) Tablets Vfend (voriconazole) for Oral Suspension				○	
Zetia (ezetimibe) Tablets				○	○

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
HalfLyteLy and Bisacodyl Tablets Bowel Prep Kit (PEG-3350, sodium chloride, sodium bicarbonate and potassium chloride for oral solution and bisacodyl delayed release tablets)					○
Neurontin (gabapentin) Capsules, Tablets, and Oral Solution					○
Zometa (zoledronic acid) Injection					○

略号: BW (boxed warning) = 枠組み警告, C (contraindications) = 禁忌, W (warnings) = 警告, P (precautions) = 使用上の注意, AR (adverse reactions) = 副作用
 BW の(1)に関しては改訂内容を本文に記載。

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R9

【カナダ Health Canada】

小児における副作用: 報告の必要性

Adverse reactions in children: Why report?

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.3

通知日: 2006/07/04

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v16n3_e.html

健康製品 (Health Product) *1 を使用する成人患者と同様に, 小児患者にも副作用のリスクがある。2005 年に Health Canada に報告された国内の副作用報告の 7.3% が, 18 歳以下の患者における健康製品に関連していた (年齢の記載のない報告を除く)。小児で起きる副作用は, 成人で報告される副作用から必ずしも予測できるものではない。小児の副作用のリスクが, 同一の健康製品を使用しても, 成人のリスクとなぜ異なるかを説明しうる要因がいくつかある。小児が成長や発達の過程にあるため, 副作用の中には, 小児母集団に特有なものもあり, 例えば tetracycline 系薬剤でのエナメル質形成異常, chloramphenicol による灰白症候群 (グレイ症候群) *2 がある。また成人でもよく見られるが, 小児においてより多く見られる副作用もある (metoclopramide によるジストニー)。

小児で使用されている健康製品の多くは小児用に開発され評価されたものではなく, 製品モノグラフに記載され承認された適応外の使用も多い。さらに臨床試験は, 成人を対象とするので, 小児母集団における副作用のリスクを明らかにするとは限らない。また一般の母集団において, 成人患者よりも小児患者のほうが少ないため, 小児の副作用の科学的評価は成人よりも困難である。さらに小児母集団では年齢別のサブグループによる調査研究の必要がある場合も多い。それは幼少期の生理学的な変化が, 薬物の薬物動態学のプロセスや薬力学的作用に影響を及ぼす可能性があるからである。上記のような理由により, 小児に処方される健康製品について予め十分な安全性情報が得られない可能性がある。

カナダでは, 小児の副作用を特定する市販後の調査手段として, いくつかの重要なプログラムがある (※)。これらにより, どのような種類の健康製品が小児での副作用を生じやすい傾向がある

のかを特定できる。自発報告システムにより、薬物中毒、安全でない医薬品使用や事故による薬剤曝露の転帰等に関連した健康製品の安全性問題が発見されることもある(表 1, 例 6, 9, 13)。

小児の健康製品の安全使用に関して、さまざまな関係者(医療従事者、研究者の団体、製造業者、規制機関や保護者・介護者等)において責任が共有されるべきである。保護者や介護者には健康製品に関連するベネフィットのほかに安全性の問題点についても知らせておく必要があり、また副作用の注意深いモニタリングを行えるように、徴候が観察される場合は医療従事者への報告が奨励されるべきである。副作用防止は、医療従事者からの Health Canada への報告に負うところが大きい。健康製品の使用後に副作用が発生し、副作用が健康製品の使用に関連する疑いがある場合、副作用報告が求められる。因果関係の評価のためには、治療の適応が正しかったか、用量や投与日、併用薬、併発している疾患の状態、検査結果および副作用の治療や転帰等の医療情報を報告への記載が役立つ。

表1に小児の健康製品の使用に関連する安全性が問題になった例を示した。小児への安全性が問題になった場合は、製造業者による通知と同様に Health Canada から、医療従事者や国民に対して通知する。副作用の自発報告による安全性情報の共有を続けることは、小児で使用される健康製品のリスク・ベネフィットのプロフィールを充実させる上で重要である。

表 1: 1991~2006 年までに Canadian Adverse Reaction Newsletter (CARN) で報告された小児への安全性が問題になった例

例	記事の題名または症例提示	CARN 掲載号
1	Iodoquinol: 高血圧性脳症および発作との関連疑い(1)	2006年6月;16(3)
2	Methylphenidate [‘Concerta’] 徐放錠回収: 持続勃起症との関連の疑い(1)	2006年6月;16(3)
3	Isotretinoin [‘Accutane’]: 心筋梗塞, 脳血管障害および血栓塞栓性障害(2)	2006年4月;16(2)
4	夜間のコンタクトレンズ装着とアcantアメーバ角膜炎	2006年4月;16(2)
5	Baclofen [‘Lioresal’] くも膜下腔内注射: 埋め込み型薬剤投与ポンプシステムに関連する事故の疑い	2005年10月;15(4)
6	[‘Duragesic’] (fentanyl 経皮吸収パッチ): 青年期の乱用(3)	2005年7月;15(3)
7	Ibuprofen: スティーブンス・ジョンソン症候群(3)	2005年7月;15(3)
8	Ceftriaxone [‘Rocephin’] と小児の免疫性溶血性貧血(4)	2005年1月;15(1)
9	[‘Duragesic’] (fentanyl 経皮吸収パッチ): 青年における呼吸停止(5)	2004年10月;14(4)
10	Sterol (ステロール) および sterolin (ステロリン) を含む製品: 血液系の副作用(6)	2004年4月;14(2)
11	Fluticasone と副腎抑制(7)	2003年10月;13(4)
12	Ibuprofen 小児用経口服液剤: 消化管出血	2002年1月;12(1)
13	Brimonidone [‘Alphagan’] 点眼薬: 誤服用(内服)	2001年10月;11(4)
14	Pemoline [‘Cylert’]: 市場から回収	2000年1月;10(1)
15	Isotretinoin とうつ病	1999年1月;9(1)
16	Cefaclor に関連した血清病様反応*	1996年10月;6(4)

(1) 医薬品安全性情報 Vol.4 No.15 (2006/07/27), (2) 医薬品安全性情報 Vol.4 No.09 (2006/05/02), (3) 医薬品安全性情報 Vol.3 No.13 (2005/07/14), (4) 医薬品安全性情報 Vol.3 No.1 (2005/01/13), (5) 医薬品安全性情報 Vol.2 No.20 (2004/10/28), (6) 医薬品安全性情報 Vol.2 No.8 (2004/04/22), (7) 医薬品安全性情報 Vol.1 No.32 (2003/11/14)

* 血清病様反応: 血清病は、抗血清等の異種蛋白注射後に生じる免疫複合体病をいい、発熱、皮疹、リンパ節腫脹、関節痛等の症状が特徴である。広義には医薬品等による同様な病態も含まれ、ここでは血清病様反応といっている。主として免疫複合体の関与する III 型アレルギー反応によって生じる病態であることが判明している。

※Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program

Canadian Paediatric Surveillance Program (www.cps.ca/english/CPSP/Studies/drugreactions.htm),

Genotype-specific Approaches to Therapy in Childhood Program (www.genomecanada.ca)

*1: 健康製品とは、医薬品、生物学的製剤(例:血液分画製剤および治療用/診断用ワクチン)、自然健康製品や放射性医薬品等を含む。

*2: 灰白症候群

肝クリアランスの低い新生児にクロラムフェニコールを投与すると、皮膚の色がグレイ(灰白)になる急性末梢循環不全を生じることがある。

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R10

【 カナダ Health Canada 】

Methylphenidate [‘Concerta’]徐放錠の服薬中止:持続勃起症との関連

Extended-release methylphenidate [‘Concerta’] withdrawal: suspected association with priapism

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.3

通知日:2006/07/04

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v16n3_e.html

Methylphenidate 徐放錠[‘Concerta’]を服用している、性機能不全の既往のない16歳の少年での症例報告である。患者は、本剤の服用を忘れた場合に必ず、最高で24時間継続する持続勃起症(性的欲求や興奮を伴わない、痛みのある持続的で異常な勃起)を経験した。患者は注意欠陥多動性障害(ADHD)に対して約1年間、本剤54mgを毎日服用しており、併用薬はなかった。持続勃起症は本剤を服薬すると回復した。Methylphenidate 徐放錠によりADHDは良好にコントロールされていたため、本剤の投与は継続された。カナダの製品モノグラフには、持続勃起症は記載されていない。

Methylphenidate 徐放錠の服用中止に関連する持続勃起症の症例が、文献で1件報告されている。

◎メチルフェニデート(Methylphenidate, 中枢神経興奮剤, ADHD治療薬)

国内:発売済* 海外:発売済

*:Methylphenidate は日本で、ナルコレプシー、抗うつ剤で効果不十分な難治性うつ病、遷延性うつ病での抗うつ剤との併用薬として承認されているが、ADHD治療薬としての承認はない。

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R11

【カナダ Health Canada】

Iodoquinol：高血圧性脳症と発作との関連

Iodoquinol：suspected association with hypertensive encephalopathy and seizures

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.3

通知日：2006/07/04

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v16n3_e.html

2年半にわたり、間欠的な鈍い腹痛や背部痛を伴い時折軟便になる10歳の少年の症例で、*Dientamoeba fragilis**¹ 栄養型感染症と診断された。患者は発作や高血圧の既往はなく、当時併用薬もなく、毒素への曝露もなかった。チリダニのアレルギーと花粉症がわかっており、iodoquinol (500 mg/5 mL, 5 mL を1日3回20日間)の経口懸濁液が処方された。懸濁液はPCCA (Professional Compounding Centers of America)*²が供給する diiodohydroxyquin 粉末を使用し、PCCA方式に従って調剤された。報告者によれば、処方の際に副作用の可能性に関する情報の提供はなかった。患者はIodoquinol服用開始時に、Quest社のチュアブルタイプのビタミン剤を毎日2錠と、ビタミンC 500mgを服用していた。

Iodoquinol投与14日目までに、症状が悪化し、患者は腹部仙痛と筋肉痛を起こしたが、医師は服用の継続を指示した。症状は進行し、pinaverium (50mgを1日3回)が処方された。投与19日目に、下肢にちくちくする痛み、失調性歩行、脚のこわばり、全体的な脱力や頭痛が新たに生じた。患者は別の医師を受診したが、iodoquinolの治療を続けるよう指示された。その晩、患者は発作を起こし病院に運ばれたが、そこでまたさらに強直性間代性痙攣発作を起こした。患者の入院時の血圧は165/120 mm Hgであったので、iodoquinol投与を中止した。頭部CTスキャンと頭部MRIは一致して、高血圧性の所見を示していた。腹部CT、骨盤CT、血液検査、微生物検査、胸部レントゲン写真等他の検査結果は正常であった。

入院から12日目に、患者は正常血圧で退院した。その後の頭部MRIでは、入院時の異常は完全に回復していた。5ヵ月後、脚のピリピリ感や過敏症のような持続的な後遺症を除いて、神経学的検査の結果は正常となり、高血圧に関する他の原因は取り除かれていた。Iodoquinol投与後の小児の脳症および発作の症例は、1993年に発表された。

1: *Dientamoeba fragilis

ヒトやサル等の大腸粘膜上や糞便に栄養型が検出される。2個の核を有するので二核アメーバとも呼ばれる。従来はアメーバ類に分類されていたが、現在では鞭毛虫類とされている。

***2: PCCA**

Professional Compounding Centers of America. 医薬品として流通していない試薬等を治療のため患者に投与する必要がある場合に、薬剤師に供給・支援する団体。

<http://www.pccarx.com/>

◎Iodoquinol〔ヨードキノール, 抗アメーバ薬, 抗原虫薬, 皮膚科用剤, ハロゲン化水酸化キノリン類〕海外:発売済

◎Pinaverium〔過敏性腸症候群, 胆道の機能不全〕海外:発売済

Vol.4 No.15 (2006/07/27) R12

【カナダ Health Canada】

- **Gadolinium 含有 MRI 用造影剤 gadodiamide [‘Omniscan’]: 腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD)との関連**

Association of Nephrogenic Systemic Fibrosis /Nephrogenic Fibrosing Dermopathy (NSF/NFD) with the use of gadolinium (Omniscan)

For Health Care Professional

通知日:2006/07/12

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/omniscan_hpc-cps_e.html

Health Canada は gadolinium 含有 MRI (Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像) 用造影剤 gadodiamide [‘Omniscan’] に関する重要な安全性情報を是認した。

医療従事者へ

GE Healthcare 社は、最近、MRA (Magnetic Resonance Angiography, 磁気共鳴血管造影) での gadolinium 含有 MRI 用造影剤 gadodiamide [‘Omniscan’] の静注後に、2 件の病院 (オーストリアとデンマーク) から 25 症例の腎性線維化皮膚症* (NSF/NFD) 発生の報告を受けた。症例は 4 年間にわたり報告されたもので、これらのうち 15 例は、身体障害を生じた症例を含む重篤なものであり入院を要した症例もあったが、10 例は軽度な症状であった。これは、カナダでは適応外使用である。現在のエビデンスでは、gadolinium 曝露と NSF/NFD との因果関係は確立されていない。MRA 検査は、MRI 装置を使用し血管撮影を行う。

◇NSF/NFD の解説

NSF/NFD の患者は、主に四肢に局限して皮膚の腫脹や拘縮を訴える。症状は数日から数週間にわたり継続する。多くの症例で、肥厚した皮膚により関節の屈曲・伸展が妨げられ、その結果拘縮をきたす。進行が非常に早く劇症型の経過をたどる NSF/NFD の患者もいる (推定で 5% 以下)。NSF/NFD は有効換気量が減少されたり、可動性が極度に制限されると、死亡の原因となる場合もある。NSF/NFD は代謝性アシドーシスを伴う腎不全の患者に生じると思われる。現在のところ、薬物治療、微生物または透析により NSF/NFD が生じるというエビデンスはない。

- ・現在までに GE Healthcare 社は、 gadolinium 含有造影剤[‘Omniscan’]を MRA に使用した際、25 件の NSF/NFD の報告を受けている。[‘Omniscan’]投与前、すべての患者が重篤な腎機能不全(糸球体濾過率 15cc/分以下)で、大部分が定期的に透析を受けていた。現在のエビデンスでは、 gadolinium 曝露と NSF/NFD との因果関係は確立していない。
- ・NSF/NFD はまれだが急速に進行し、症状は軽度からまれに致死的となる身体障害をきたす。このような報告は現在のところ重篤な腎機能不全の患者でのみ報告されている。
- ・カナダ国内では[‘Omniscan’]は MRA の使用に承認されていない。
- ・GE Healthcare 社は、病院、医療専門家や各国規制機関とともに、本件に関してさらに詳しく調査するため作業中である。

◇リスク管理方法

重篤な腎不全のない患者が NSF/NFD を発症するリスクがあるというエビデンスがないため、重篤な腎不全のある患者以外では特別な制限や指示は要求されていない。

GE Healthcare 社は、処方情報の推奨用量を投与した腎不全患者での NSF/NFD の報告を受けていない。現行の処方情報では、腎不全患者における[‘Omniscan’]の使用時には注意を喚起している。医療従事者は、重篤な腎不全の患者で、MRA での gadolinium 高用量の使用にかかわる方法を検討すべきである。

*:腎性線維化性皮膚症(NFD)

Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)とも呼ばれる。NFD は原因不明の後天的な特発性の疾患で、腎不全の患者でのみ発症する。遺伝的な原因はない。線維性の結節や斑を伴い、広範に硬結性の皮膚を生じる。患者は通常四肢の腫脹やこわばりを訴える。関節の屈曲や伸展が困難となり、その後、痙縮を生じる。

◇関連情報

- ・医薬品安全性情報 Vol.4 No.13

Gadolinium 含有 MRI 造影剤:腎性線維化性皮膚症[米 FDA]

<http://www.nihs.gov/dig/sireport/weekly4/13060629.pdf>

©Gadodiamide〔ガドジアミド, Gadolinium (ガドリニウム)含有非イオン性 MRI 用造影剤〕

国内:発売済 海外:発売済

【 豪 TGA 】

- 心臓発作の既往歴がある人は L-arginine を避けること

L-Arginine to be avoided in heart attack patients

通知日:2006/07/13

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/larginine.htm>

L-arginine はタンパク質中に天然に存在するアミノ酸であり、また補完医薬品 (complementary medicines) の成分として認可されているが、ほとんどの L-arginine 含有医薬品は局所用である。経口用の L-arginine は心血管系の健康に良いとしてインターネットで販売されているが、オーストラリアでは経口用は評価も認可もされていない。

2006年1月、急性心筋梗塞の既往歴がある患者にL-arginine またはプラセボを投与した臨床試験結果が JAMA に発表された。この研究では、L-arginine を摂取したグループでの死亡率が対照グループより高かった。TGA は補完医薬品評価委員会に諮問して、L-arginine の安全性を評価している。評価はまだ完了していないが、TGA は心臓発作の既往症がある人は L-arginine の摂取を避けるよう助言している。オーストラリアで販売されているクリームや軟膏等の局所用 L-arginine 製品にはこれらのリスクはないとしている。

[食品安全情報 No.15/2006 (2006/07/19)より]

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2006/foodinfo-15_2006.pdf

◇関連情報

- 医薬品安全性情報 Vol.4 No.11 (2006/06/01)

L-arginine: 心臓疾患の患者に L-arginine 製品を使用しないよう勧告 [カナダ Health Canada]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/11060601.pdf>

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 山本 美智子