

医薬品安全性情報 Vol.4 No.04 (2006/02/23)

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

- [‘Trasylol’] (aprotinin 注射剤) : 腎毒性と虚血性事象 [米 FDA]2
- Benzocaine スプレー : 医療過誤によるメヘモグロビン血症 [米 FDA]3
- [‘Nimotop’] (nimodipine) : カプセル誤投与による有害事象 [米 FDA]5
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2005 年 11 月) [米 FDA]6
- Methyl-1-testosterone 含有サプリメント : 肝障害や動脈硬化等の健康リスク [カナダ Health Canada]9
- 抗生物質 [‘Ketek’] (telithromycin) : 肝不全に関連する危険性 [カナダ Health Canada]9
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.1 [豪 TGA]
 - Galantamine : 軽度認知障害の臨床試験で死亡例10
 - フルオロキノロン (fluoroquinolone) 系抗菌剤 : warfarin との相互作用11
 - フルオロキノロン (fluoroquinolone) 系抗菌剤 : 腱障害の注意喚起12
 - Cabergoline, bromocriptine, pergolide : 麦角誘導体と線維性反応12

注:[‘○○○’]○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報(2006/02/15 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R01

【 米 FDA 】

• [‘Trasylol’] (aprotinin注射剤) : 腎毒性と虚血性事象

[‘Trasylol’] (aprotinin Injection)

FDA Public Health Advisory

通知日: 2006/02/08

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/aprotinin.htm>

2006年1月26日, *New England Journal of Medicine* (NEJM) 誌の Mangano らによる記事*に, 冠動脈バイパス術 (CABG) を受けた患者での [‘Trasylol’] (aprotinin 注射剤) 投与と重篤な腎毒性および虚血性事象 (心筋梗塞や卒中発作) との関連が報告された。別の発表 (*Transfusion*, オンライン版, 2006年1月20日, Karkoutiら) では, 人工心肺装置を用いて心臓手術を受けた患者で, aprotinin 投与と腎毒性の関連が示唆された。FDA は, その他の文献や MedWatch プログラムで FDA に提出された報告とこれらの研究を評価し, ラベリングの変更やその他の措置の必要性を決定する。

評価結果が出るまで, 医療従事者や患者に以下を勧告する。

- [‘Trasylol’] を使用する医師は特に腎臓, 心臓や中枢神経系の毒性の発現について患者を注意深くモニターすること。有害事象がある場合は本勧告の末尾にあるように, 速やかに医薬品製造業者の Bayer 社か, FDA の MedWatch プログラムに連絡すること。
- 処方医は, 患者の出血の減少の臨床的ベネフィットが医学的管理に不可欠であり, またリスクを上回る場合に限り, [‘Trasylol’] の使用を検討すべきである。

NEJM 誌で報告された研究は CABG を受けた患者の観察研究である。患者は, 周術期の出血を減少するため, [‘Trasylol’], アミノカプロン酸 (aminocaproic acid) またはトラネキサム酸 (tranexamic acid) のいずれかを投与されるか, 特に薬剤を投与されないかのどちらかであった。

この研究の限界は, 患者に対し治療を無作為に割り付けておらず, むしろ通常の治療の一環として医師が治療を選択したことにある。したがって [‘Trasylol’] を投与された患者は, 薬剤を投与されなかった患者や他の薬剤を投与された患者と比較して, 初めから重篤な有害事象のリスクが高かった可能性がある。これは [‘Trasylol’] の重篤な有害事象リスクへの影響の直接的評価を困難にすると考えられる。研究者は治療群間の既知の差異を補正するため, 統計学的手法 (多変量ロジスティック回帰や傾向スコア補正) を用いて, さらに多くの有害なアウトカムが [‘Trasylol’] と関連していると結論している。他の知見として, 比較的高用量の [‘Trasylol’] を投与された患者は, 低用量を投与された患者よりリスクが高いことが示された。

Transfusion 誌のオンライン版で報告された研究も、統計学的手法を用いて、CABG を受けた患者のアウトカムを比較した観察研究であった。この研究の患者は医師の指示により、周術期の出血のリスクを減少するため [‘Trasylol’] またはその他の薬剤を投与された。この研究では、[‘Trasylol’] 投与が腎機能低下のリスクを増大することを示しているが、この研究もまた、NEJM 誌の発表と同様の限界がいくつか存在する。

CABG を受けた約 3,000 人の患者で実施された市販前の臨床試験では、プラセボまたは [‘Trasylol’] に無作為に割り付けた臨床試験において、[‘Trasylol’] のリスクとベネフィットが判断された。これらの試験では、重篤な腎毒性や心血管事象のリスクは、[‘Trasylol’] を投与した患者とプラセボを投与した患者で同程度であると判断された。しかし冠動脈のグラフトの開通性を評価したある研究では、[‘Trasylol’] 投与はグラフト閉塞のリスクの増大に関連した。FDA はこれらの論文の著者らおよび [‘Trasylol’] の製造業者と共同で CABG における [‘Trasylol’] 使用に関連するリスクとベネフィットを慎重に検討する予定である。近い将来に諮問委員会の場で、最近報告された情報やその他のデータについての発表が公開で行われる予定である。FDA は新規の情報を入手し次第、直ちに医療従事者や患者に注意喚起を行う。

*この観察研究では、血行再建術を受ける患者 4,374 人において、3つの薬剤 (aprotinin 1,295 人、アミノカプロン酸 883 人、トラネキサム酸 822 人) の投与群と薬剤の非投与群 (1,374 人) を対象に重篤な転帰について解析している。Aprotinin の使用は、傾向で補正した多変量ロジスティック回帰分析では、複雑な冠動脈手術を受けた患者 [オッズ比 2.59, 95%CI [1.36~4.95]] または初回手術を受けた患者 [オッズ比 2.34, 95%CI [1.27~4.31]] において、透析を要する腎不全のリスクが 2 倍になることに関連していた。また、初回手術群に aprotinin を使用すると、心筋梗塞または心不全のリスクが 55% 増加し ($p < 0.001$)、卒中発作または脳症のリスクが 181% 増加した ($p = 0.001$)。アミノカプロン酸とトラネキサム酸はいずれも、腎、心、脳イベントのリスク増加とは関連していなかった。 [N Engl J Med. 2006 Jan 26;354(4):353-65.]

◎アプロチニン (Aprotinin, 蛋白分解酵素阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R02

【 米 FDA 】

● Benzocaine スプレー: 医療過誤によるメヘモグロビン血症

Benzocaine Sprays marketed under different names, including [‘Hurricane’], [‘Topex’], and [‘Cetacaine’]

FDA Public Health Advisory

通知日: 2006/02/10

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/benzocaine.htm>

Benzocaine スプレーは、臨床では小規模な外科手術または胃や気管に挿管する際に、口腔粘

膜や咽頭粘膜の局所麻酔に使用されている。Benzocaine スプレーの使用は、まれにメトヘモグロビン血症に関連することがわかっている。しかし benzocaine スプレーの誤使用(推奨された投与期間、投与回数を超えた場合等)による医療過誤によって、メトヘモグロビン血症が生じている症例もある。2006年2月8日、退役軍人健康庁(VA)は医療過誤防止のため benzocaine スプレー使用中の決定を通知した。FDAは有害事象の報告を把握しており、入手可能なすべての安全性データを検討しているが、現在のところ本剤の市場からの回収措置は予定していない。現時点までに FDA は、本剤を正しく使用した場合の benzocaine スプレーに関する有害事象の報告は少数であり、本製品は患者の不快感を緩和する重要な手段となり得ると結論付けている。本勧告は口腔や咽頭に使用する benzocaine スプレーにのみ適応されるもので、他の benzocaine 製剤や皮膚外用剤の benzocaine スプレーには該当しない。

FDA は以前通知した安全性情報を再び強調すると共に(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/prnter.cfm?id=40> 参照)、また進行中の検討に応じて通達や措置を追加する予定である。現在 FDA は、喉頭や咽頭に挿管または簡単な外科的処置を行う際必要となる benzocaine スプレーの使用について、以下の点を留意事項として提言している。

◇留意事項

- 口腔や咽頭での benzocaine スプレーの使用は重篤なメトヘモグロビン血症を生じる可能性がある。
- 喘息、気管支炎、肺気腫の患者、心疾患の患者や喫煙患者はメトヘモグロビン血症に関連する合併症のリスクが比較的高いため、他の治療法を考慮する方が望ましい場合がある。
- 4 ヶ月未満の乳児および特定の先天的疾患[グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症、ヘモグロビン M 症、NADH-methemoglobin reductase (diaphorase 1) 欠損症や pyruvate-kinase 欠損症]の高齢患者のようにメトヘモグロビン血症になりやすい患者は、lidocaine 等他の製剤で代用できる可能性がある。
- Benzocaine スプレーを使用する患者には、メトヘモグロビン血症に関するリスクを減少させるため必要最小量を投与すべきである。
- Benzocaine スプレーを使用する患者は、皮膚蒼白、頭痛、頭部ふらふら感、息切れ、不安、疲労や頻脈等メトヘモグロビン血症の徴候を注意深く観察するべきである。
- メトヘモグロビン血症では、標準的機器(2 波長パルスオキシメトリー)を用いたヘモグロビン結合酸素量の測定値が信頼できない。症状の検査のため採血した場合、メトヘモグロビン血症の検出には CO オキシメータが必要である。
- 特徴的な血液の変色(茶褐色)は危険な徴候の可能性はあるが、変色は症状が相当進行した後で生じる。
- メトヘモグロビン濃度の上昇が疑われる患者は速やかに治療されるべきである。

メトヘモグロビン血症は、赤血球中に酸素と結合・運搬できないヘモグロビンが過量にある状態である。有効な治療法はあるが、症状が改善するまで、患者の体内では効率的に酸素が運搬されない。メトヘモグロビン血症の患者は、頭痛から最も重篤な症例では生命を脅かす危険のあるチア

ノーゼ(酸素欠乏により蒼白になる)まで、症状に苦しむ可能性がある。喘息や肺気腫のように呼吸器疾患のある患者、心疾患のある患者や喫煙患者では、メヘモグロビン血症になりやすく、また健康な人よりも低濃度のメヘモグロビンで重い症状を生じる場合がある。同様にメヘモグロビン血症からの回復を関連する酵素が欠損しているもしくは少ない患者もおり、このような患者は benzocaine スプレーに関連するリスクも生じやすい。

VA の健康保険が benzocaine スプレー使用中止の決定を通知した理由として 1 つは、他の局所麻酔剤の方がメヘモグロビン血症を生じる可能性が少ないと考えていることで、また 1 つにはスプレー投与方法自体がメヘモグロビン血症の類似の徴候の原因となっている場合があり、メヘモグロビン血症の発症が見逃されている可能性があるからである。FDA は benzocaine スプレーに関して、メヘモグロビン血症を示唆する有害事象の報告を受けている。しかし、これらの報告数は長期にわたる累積値であり、よく見られる有害事象ではないことも指摘しておく必要がある。

* : [‘Cetacaine’] は benzocaine の他、有効成分として butyl aminobenzoate と tetracaine も含有している。

◎ベンゾカイン[Benzocaine (INN), Ethyl Aminobenzoate(アミノ安息香酸エチル, JP), 局所麻酔剤) 国内: 発売済 海外: 発売済
国内でベンゾカイン含有製剤は発売しているが、スプレー剤は発売されていない。

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R03

【 米 FDA 】

● [‘Nimotop’] (nimodipine) : カプセル誤投与による有害事象

Important Drug Warning: [‘Nimotop’] (nimodipine)

FDA MedWatch

通知日: 2006/02

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Nimotop_DHCP.pdf

(Web 掲載日: 2006/02/15) [‘Nimotop’] (nimodipine) は、頭蓋内の小嚢状動脈瘤破裂によるくも膜下出血の患者において、発作後の神経学的症状(Hunt と Hess の重症度分類 I ~ V)に関わらず、虚血による神経脱落症状の発現やその重症度の低下に関する神経学的転帰の改善に適応がある。Bayer Pharmaceuticals 社は、[‘Nimotop’] (nimodipine) 30mg 経口カプセルの内容物を静脈内へ誤投与した場合、死亡等の重篤かつ生命を脅かす有害事象の関連事項について通知する。Bayer 社は、[‘Nimotop’] 30mg 経口カプセルの内容物を誤って静注投与による死亡等の重篤な有害事象の報告を受けている。

これらの報告を受けて、Bayer 社は[‘Nimotop’]の製品情報を改訂し、下記を新たに追加した(同封の処方情報参照)。

◆米国処方情報の冒頭に追加

静注その他の非経口で[‘Nimotop’]を投与してはならない。[‘Nimotop’]カプセルの内容物を注射した場合、死亡や生命を脅かす重篤な有害事象が生じている(警告および用量・用法欄参照)。

◆米国処方情報の警告欄に追加

◇警告

- ・静脈内への誤投与による死亡

静注その他の非経口で[‘Nimotop’]を投与してはならない。[‘Nimotop’]カプセルの内容物を注射した場合、死亡および心停止、心血管虚脱、低血圧や徐脈等の生命を脅かす重篤な有害事象が生じる(用量・用法欄参照)。

◆使用上の注意および用量・用法の項を改訂し以下を追加

◇使用上の注意

- ・一般事項

血圧:nimodipine はカルシウムチャネル遮断薬として血行動態への影響が予想されるが、一般に影響は顕著ではない。しかし、[‘Nimotop’]カプセルの内容物の静注は、死亡、心停止、心血管虚脱、低血圧や徐脈等の重篤な有害事象を生じる。くも膜下出血の患者に[‘Nimotop’]を投与した臨床試験では、約 5%の患者で血圧低下が報告され、約 1%がこれにより試験を中止した(中止のすべてが nimodipine に起因するものではない)。いずれにしても、カルシウムチャネル遮断薬の既知の薬効薬理や影響に基づいて、[‘Nimotop’]投与中は血圧を注意深くモニターすべきである(警告および用量・用法欄参照)。

- ・用量・用法

静注その他の非経口で[‘Nimotop’]を投与してはならない(警告欄参照)。[‘Nimotop’]を静脈内に誤投与した場合、臨床的に重大な低血圧のため昇圧剤が必要となる可能性がある。カルシウムチャネル遮断薬の急性中毒に対する治療を速やかに行うべきである。

今回の改訂情報は PDR 誌 (Physicians' Desk Reference) 2006 年版にも掲載されている。

©ニモジピン(Nimodipine, Ca 拮抗剤)国内:PhaseIII 中止(1998/08/06 現在) 海外:発売済

Vol.4 (2006) No.04 (0223) R04

【 米 FDA 】

- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2005 年 11 月)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—November 2005

FDA MedWatch

通知日:2006/02/03

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/nov05_quickview.htm

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の各項目の表

示の改訂を含む。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号:C (contraindications) = 禁忌, BW (boxed warning) = 枠組み警告, W (warnings) = 警告,
P (precautions) = 使用上の注意, AR (adverse reactions) = 副作用

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	C	BW	W	P	AR
Cipro I.V. (ciprofloxacin) for Intravenous Infusion	○		○	○	
Cipro (ciprofloxacin hydrochloride) Tablets Cipro (ciprofloxacin) Oral Suspension	○		○	○	
Cipro XR (ciprofloxacin extended-release tablets)	○		○	○	
DDAVP Injection (desmopressin acetate)	○			○	
DDAVP Nasal Spray (desmopressin acetate)	○			○	
DDAVP Rhinal Tube (desmopressin acetate)	○			○	
DDAVP Tablets (desmopressin acetate)	○			○	
Norvir (ritonavir capsules) Soft Gelatin & (ritonavir oral solution)	○		○	○	
Strattera (atomoxetine hydrochloride) Capsules		○	○	○	
Tracleer (bosentan) Film-coated Tablets		○	○	○	○
Xyrem (sodium oxybate) Oral Solution		○	○	○	
Agenerase (amprenavir) Oral Solution			○	○	
Aranesp (darbepoetin alfa) for Injection			○		○
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) Extended-Release Capsules			○	○	○
Mevacor (lovastatin) Tablets			○	○	
NovoSeven Coagulation Factor VIIa (Recombinant)			○		○
Ortho Evra (norelgestromin /ethinyl estradiol transdermal system)			○		
Tarceva (erlotinib) Tablets			○		
Amaryl (glimepiride tablets)				○	○
Aredia (pamidronate disodium for injection) for Intravenous Infusion				○	
Avelox (moxifloxacin hydrochloride) Tablets Avelox I.V. (moxifloxacin hydrochloride in sodium chloride injection)				○	○
Bicillin C-R (penicillin G benzathine and penicillin G procaine injectable suspension) Disposable Syringe 4 mL for deep IM injection only				○	
Bicillin C-R (penicillin G benzathine and penicillin G procaine injectable suspension) Tubex 1 mL and 2 mL for deep IM injection only				○	
Bicillin C-R 900/300 (penicillin G benzathine and penicillin G procaine injectable suspension) Tubex 2 mL for deep IM Injection only				○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	C	BW	W	P	AR
Bicillin L-A (penicillin G benzathine injectable suspension) Disposable Syringe for deep IM injection only				○	
Bicillin L-A (penicillin G benzathine injectable suspension) Tubex 1 mL and 2 mL for deep IM injection only				○	
Derma-Smoothe/FS (fluocinolone acetonide) Topical Oil, 0.01%				○	○
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) Extended-Release Capsules				○	
Fosamax (alendronate sodium) Tablets and Oral Solution				○	○
Fosamax Plus D (alendronate sodium/cholecalciferol) Tablets				○	○
Hiprex (methenamine hippurate tablets, USP)				○	
Ketek (telithromycin) Tablets				○	○
Kytril (granisetron hydrochloride) Injection				○	
Kytril (granisetron hydrochloride) Tablets and Oral Solution				○	
Lamisil (terbinafine hydrochloride tablets)				○	○
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets				○	
Neutrexin (trimetrexate glucuronate for injection)				○	
Pamidronate Disodium Injection Pamidronate Disodium for Injection				○	
Parlodel SnapTabs (bromocriptine mesylate) Tablets and Capsules				○	○
PEG-Intron (peginterferon alfa-2b) Powder for Injection				○	
Pletal (cilostazol) Tablets				○	
Revatio (sildenafil citrate) Tablets				○	○
Singulair (montelukast sodium) Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules				○	○
Valtrex (valacyclovir hydrochloride) Caplets				○	
Zyvox (linezolid) Tablets and Injection Zyvox (linezolid) for Oral Suspension				○	
Angiomax (bivalirudin)					○
Avalide (irbesartan-hydrochlorothiazide) Tablets					○
Avapro (irbesartan) Tablets					○

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R05

【 カナダ Health Canada 】

- **Methyl-1-testosterone含有サプリメント:肝障害や動脈硬化等の健康リスク**

Health Canada warns consumers not to use supplements containing methyl-1-testosterone due to potential serious health risks

Warning

通知日:2006/02/06

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_06_e.html

['MIT(methyl-1-testosterone) Andro Technologies']や他の合成 methyl-1-testosterone を含むサプリメントについて、肝障害や動脈硬化等の重篤な健康リスクがあるため服用しないよう Health Canada は消費者に警告している。

['MIT(methyl-1-testosterone) Andro Technologies']は筋肉増強用の合法ステロイドとして宣伝されているが、カナダでは販売を承認していない。現在までに Health Canada は、被疑薬として ['MIT(methyl-1-testosterone) Andro Technologies']等による肝毒性の重篤な副作用の報告を 1 件受けている。

テストステロン誘導体の methyl-1-testosterone は、カナダでは規制化合物である。現在カナダ市場では methyl-1-testosterone 製品は承認されていない。不適切に使用した場合、methyl-1-testosterone による生殖能低下、動脈硬化、肝障害、男性の乳房や乳頭の腫脹や圧痛等重篤な副作用のリスクがある。

['MIT(methyl-1-testosterone) Andro Technologies']や methyl-1-testosterone を含む他のサプリメントの服用を中止し、健康上の懸念がある場合は医療従事者に相談するよう勧告する。

Health Canada は['MIT(methyl-1-testosterone) Andro Technologies']や methyl-1-testosterone を含む他の製品の輸入を国境で差し止めるよう税関当局に通告している。

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R06

【 カナダ Health Canada 】

- **抗生物質['Ketek'](telithromycin):肝不全に関連する危険性**

Antibiotic['Ketek']and possible association with liver failure

Warning

通知日:2006/02/07

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_07_e.html

Health Canada は、抗生物質['Ketek'](telithromycin)の使用と重篤な肝障害のおそれとの関連性について、カナダ国民に通知する。

国外では, [‘Ketek’]を服用した患者で, 移植が必要か致死的な肝不全を発症した報告があるが, カナダ国内ではそのような症例は報告されていない。[‘Ketek’]は 2003 年 5 月にカナダで上市され, 肺炎, 咽頭感染や副鼻腔感染, 慢性気管支炎の他に重篤な感染症や多剤耐性感染症にも適応がある。

Annals of Internal Medicine 誌の記事で最近, [‘Ketek’]に関連する肝不全の症例が 3 件報告された。3 人の患者はすべて黄疸と肝機能異常を示した。1 人は回復し, 1 人は移植が必要となり, 1 人は死亡した。Health Canada は現在, [‘Ketek’]の比較的軽症の肝障害の症例やその他の安全性情報を検討している。

結果が出るまでの間, Health Canada は医療従事者と患者に対し, 以下の事柄を暫定的に勧告する。

- ・既存の肝障害のある患者に[‘Ketek’]を使用しないこと。
- ・[‘Ketek’]を服用している患者で, 目や皮膚の黄変, もしくは食欲不振, 暗色尿, 白色便, そう痒や腹痛等肝障害の徴候がある場合は, 速やかに医療従事者に連絡すること。
- ・[‘Ketek’]を現在処方されており上記のような副作用の心配のない患者は, 医療従事者から指示のない限り服用を継続すること。

さらなる対策が必要となった場合, 医療従事者および患者に通知する。

◎テリスロマイシン (telithromycin, ケトライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R07

【 豪 TGA 】

Galantamine: 軽度認知障害の臨床試験で死亡例

Deaths with galantamine in mild cognitive impairment studies

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.1

通知日: 2006/02/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0602.htm>

[‘Reminyl’] (galantamine), [‘Aricept’] (donepezil) および [‘Exelon’] (rivastigmine) は, オーストラリアでは軽度から中等度のアルツハイマー型認知症の治療に承認されている。これらのコリンエステラーゼ阻害剤による不整脈については, 2004 年 10 月の Bulletin ですでに報告している ([医薬品安全性情報 Vol.2 No.19](#))。

Galantamine は, 軽度の認知障害 (オーストラリアでは承認されていない適応) の患者においても試験が行われている。2 件のプラセボ対照試験 (合計 2,048 人の被験者) では, プラセボ (n=1) に比較して galantamine (n=13) での死亡率が高く [相対リスク [6.19], 95%CI [2.17 ~ 17.68]], また galantamine の有効性は示されなかった。死因は高齢者で起こり得る一般的なものであった。

これらの試験結果は, [‘Reminyl’] のオーストラリアの製品情報の使用上の注意欄に最近, 追記された。製品情報にはまた心血管疾患や肺疾患のある患者, 特に心筋梗塞直後の患者, 新規

に心房細動を発症した患者、第2度や第3度の心ブロック患者、不安定狭心症や肺炎の患者においては注意して使用するよう記載されている。

ADRAC は galantamine の承認された適応である軽度から中等度のアルツハイマー型認知症に対してのみ使用することを勧告する。他の適応における安全性と有効性は確立されておらず、リスクがベネフィットを上回る危険性がある。

◎ガランタミン [Galantamine, コリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤)]

国内:PhaseIII(2005/10/04 現在) 海外:発売済

◎ドネペジル [Donepezil, コリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤)]

国内:発売済 海外:発売済

◎リバスチグミン [Rivastigmine, コリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤)]

国内:PhaseII(2005/12/28 現在) 海外:発売済

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R08

【 豪 TGA 】

フルオロキノロン (fluoroquinolone) 系抗菌剤: warfarin との相互作用

Fluoroquinolone antibiotics: Interactions with warfarin

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.1

通知日: 2006/02/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0602.htm>

1993 年に出されたレビュー記事において、warfarin とフルオロキノロン (fluoroquinolone) 系薬剤 (ciprofloxacin, norfloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin) との相互作用の危険性が報告された。ADRAC は ciprofloxacin (9 件), norfloxacin (11 件) および moxifloxacin (1 件) 合わせて 20 件の相互作用の報告を受けている。報告のうちの 1 件は、ciprofloxacin と norfloxacin の両方に関連している。Gatifloxacin はあまり使用されておらず、現在までに、gatifloxacin に関する報告は受けていない。

ADRAC への 20 件の報告のうち、1 人の患者は臍出血があった。その他の患者では臨床検査により凝固障害が見つかった。8 症例で、7 以上の INR (国際標準比) が記録された。Moxifloxacin 投与開始時に INR 2.0 前後で安定していた患者は、開始 4 日後に INR が 10 以上まで上がった。Moxifloxacin と warfarin の投与中止とビタミン K 投与 2 日後に、INR は 1.2 まで下がった。また、症候性の事象は発生しなかった。

Health Canada は 2004 年 1 月までにこのような相互作用を 57 件報告した。一連のカナダの報告には、gatifloxacin も含まれていた。57 症例の患者のうち 16 人が入院し、合併症のある 70~90 歳の 4 人の患者が死亡した。

相互作用の研究では重大な薬物動態学的相互作用は示されていないが、フルオロキノロン系薬剤および warfarin の製品情報では、warfarin の作用を増強する危険性があり、フルオロキノロン

系薬剤と warfarin を併用する場合は INR を綿密にモニターすべきであると警告している。

相互作用のメカニズムとして cytochrome P450 を介する warfarin 代謝の低下や、ビタミン K を産生する腸管内菌叢の減少等の可能性がある。

ADRAC はこの相互作用の危険性を検討し、フルオロキノロン系薬剤と warfarin を併用する際は INR をモニターするよう勧告する。

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R09

【 豪 TGA 】

フルオロキノロン (fluoroquinolone) 系抗菌剤: 腱障害の注意喚起

Fluoroquinolone antibiotics: Remember tendon disorders

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.1

通知日: 2006/02/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0602.htm>

2005 年の初めから、ADRAC はアキレス腱炎を主とする 16 件の腱障害の報告を受けた。これらのうち 8 件でフルオロキノロン (fluoroquinolone) 系薬剤が関連している。

ADRAC は、すべてのフルオロキノロン系薬剤について腱炎やさらに腱断裂のリスクが増加することを処方医に注意喚起する。ADRAC に報告された 213 件の腱炎や腱断裂の報告のうち、80% 以上がフルオロキノロン系薬剤に関連していた。フルオロキノロン系薬剤の使用に加えて、加齢やステロイド剤の併用がリスクファクターとして確立している。患者にアキレス腱やふくらはぎの痛みや不快感について注意し、症状がある場合は医師に連絡し薬剤の服用を中止するよう伝えるべきである。

Vol.4 (2006) No.04 (02/23) R10

【 豪 TGA 】

Cabergoline, bromocriptine, pergolide: 麦角誘導体と線維性反応

Ergot derivatives and fibrotic reactions

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.1

通知日: 2006/02/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0602.htm>

麦角誘導体は現在オーストラリアでパーキンソン病の治療に最も多く使用されているドパミン作動薬である。2005 年に PBS [Pharmaceutical Benefits Scheme, (豪) 薬剤給付制度] での処方数は、[‘Cabaser’] (cabergoline) が 92,000 件、[‘Parlodel’] (bromocriptine) と [‘Permax’] (pergolide) を

合わせて 36,000 件であった。

Cabergoline, bromocriptine や pergolide のような麦角誘導体が関連する重大な副作用は、心膜炎、後腹膜線維症や胸膜線維症等の線維性合併症である。1997 年の販売開始から 2005 年 12 月までに、ADRAC は cabergoline との関連が疑われる 86 件の副作用の報告を受けており、このうち 15 件(男性 11 人, 女性 3 人, 性別不明 1 人)で、胸膜線維症や肺線維症/胸水や肺水が記載されていた。発症時期はさまざまであるが、数日後に発症した 1 件を除き、発症時期は 1 ヶ月から 3 年であった(平均 4 ヶ月)。

報告された症例のほとんどが胸膜線維症、胸水あるいはその両方であり、半数以上の症例では生検や胸部エックス線により確認されている。8 人の患者が回復し、2 人が回復傾向を示し、残りの 5 人は報告の時点で回復していなかった。

Cabergoline は半減期が長い(65 時間)ため、服用を中止しても回復が遅かったり線維性の病変が進行する場合がある。

乳汁分泌抑制や高プロラクチン血症の治療のための[‘Dostinex’](低用量 cabergoline)に関しては、線維性合併症の報告はない。

麦角誘導体はすべて、線維性変化を生じるおそれがある。[‘Cabaser’]の製品情報では、‘線維性組織変性につながる呼吸障害’の項目を設けて以下の使用上の注意が記されている。

「線維性合併症として後腹膜線維症が発症する場合がある。また、[‘Cabaser’]の長期投与により胸水/胸膜線維症がまれに報告されているが、その患者の多くは麦角アルカロイド系ドパミン作動薬での治療歴のある患者である。」

ADRAC への報告では麦角アルカロイド系ドパミン作動薬を以前に使用していたことに関する情報がない。

処方医は cabergoline, bromocriptine や pergolide のような麦角誘導体の長期投与に関連する線維性変化に注意し、呼吸困難や咳があれば報告するよう患者を指導すべきである。

◎カベルゴリン(Cabergoline, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療剤)

国内:発売済 海外:発売済

◎ブロモクリプチン(Bromocriptine, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療剤)

国内:発売済 海外:発売済

◎ペルゴリド(Pergolide, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療剤)

国内:発売済 海外:発売済

【 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, 天野 博夫, 山本 美智子