医薬品安全性情報 Vol.5 No.01（2007/01/12）

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

- Rituximab［‘Rituxan’］:進行性多巣性白質脳症（PML）〔米 FDA〕 2
- OTC 鎮痛薬:FDA 表示改訂の提言〔米 FDA〕 4
- Gadolinium 含有 MRI 造影剤:腎性線維化性皮膚症〔米 FDA〕 5
- Drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］:重篤な敗血症患者における低用量ヘパリンの予防的投与の突然の中止に関連した死亡率および重篤な有害事象のリスク上昇〔カナダ Health Canada〕 8
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.1〔カナダ Health Canada〕
  - Levofloxacin:血糖異常と肝障害.....10
  - Domperidone:心拍障害.....11
- WHO Pharmaceutical Newsletter No. 6, 2006〔WHO〕
  - Dextropropoxyphene-paracetamol 含有製剤:過量投与によるリスク（ニュージーランド）...13
  - 心電図の電子データベースを用いた調査:心血管副作用のリスクを予測（米国） 15

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。

各国規制機関情報（2007/01/03 現在）

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.5（2007） No.01（01/12）R01

【 米 FDA 】

• Rituximab Rituximab［‘Rituxan’］:進行性多巣性白質脳症（PML）

Rituximab［‘Rituxan’］

FDA Information for Healthcare Professionals, FDA Public Health Advisory, FDA News

通知日:2006/12/18

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rituximab.pdf

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/rituximab.htm

http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01532.html

FDA 警告（2006/12）

全身性エリテマトーデス（SLE）の 2 人の患者が，rituximab［‘Rituxan’］による治療後に死亡した。死因は，JC ウイルスの再活性化により引き起こされた進行性多巣性白質脳症（PML）と呼ばれる脳のウイルス感染症であった。成人の約 80%で JC ウイルスは潜伏感染している。

［‘Rituxan’］は最大 9 ヶ月間にわたり，循環中の成熟 B 細胞を著しく減少させる強力な免疫抑制剤である。［‘Rituxan’］は CD20 陽性の非ホジキン B 細胞リンパ腫，およびその他の治療に対し十分な反応を示さない場合の中等度から重篤な活動期の関節リウマチに対して承認されている。［‘Rituxan’］は他の適応に対しては試験中であるが，SLE 等の他の重篤な疾患に対しても適応外で処方されている。製薬会社は，約 10,000 人の SLE 患者に［‘Rituxan’］が投与されていると推定している。PML を引き起こす JC ウイルスを含むウイルス感染症の再燃は，対象疾患にかかわらず患者に［‘Rituxan’］を投与した際に起こる可能性がある。FDA は製薬会社と協力し，［‘Rituxan’］投与患者における PML 発生についての詳しい情報を収集し，［‘Rituxan’］の製品表示で PML のリスクについての警告を強化する。［‘Rituxan’］を投与されている患者で，新たな神経学的徴候や症状が生じ進行している場合は，PML について評価すべきである。

今回の情報は，本剤に関するデータについての FDA の予備的解析を反映している。FDA は今回の情報を検討中であり，最終結論には達していない。追加情報や分析を入手し次第，FDA は本書面を更新する予定である。

◇医師への勧告

- ［‘Rituxan’］は，PML を引き起こす可能性のある JC ウイルスの再活性化を含むウイルス感染またはウイルスの再活性化を引き起こすことがある。
- 医師は［‘Rituxan’］治療患者における PML の進行を強く疑う必要がある。［‘Rituxan’］治療患

者で，新たな神経学的徴候や症状が生じている場合は，PML について評価すべきである。

- 医師は［‘Rituxan’］療法による PML の疑いまたは重篤な有害事象について MedWatch に報告すること。

◇背景およびデータ要約

- Rituximab［‘Rituxan’］は，成熟 B 細胞を著しく減少させるモノクローナル抗体である。［‘Rituxan’］投与後，最大 9 ヶ月間にわたり循環中の B 細胞は著しく減少する。同剤の現行の表示には，重篤または生命を脅かす経緯をたどる可能性のあるウイルス性疾患の再燃について，警告が記載されている。PML は，留意すべき重篤なウイルス感染症の一つで，新規に発症，再燃または悪化する場合がある。
- PML はまれに生じる進行性の中枢神経系の脱髄性疾患で，通常，死亡に至るか重篤な障害を残す。PML は JC ウイルスの再活性化により引き起こされる。JC ウイルスは最大 80%の健康な成人に潜伏感染しているポリオーマウイルスであり，通常は免疫不全の患者においてのみ PML を発症する。PML に対する有効な治療法はわかっていない。
- 2006 年 2 月に［‘Rituxan’］の表示を改訂し，PML を発症した非ホジキンリンパ腫の患者についての情報を追加した。2006 年 12 月現在，血液悪性腫瘍に［‘Rituxan’］を投与した後に PML を発症した患者について，およそ 23 件の報告がある。患者の多くは［‘Rituxan’］と他の化学療法を併用しているか，造血幹細胞移植で本剤を投与されていた。
- 最近 FDA は，SLE に対し［‘Rituxan’］投与後に PML を発症して死亡した患者について，AERS（Adverse Event Reporting System，副作用報告システム）への 2 件の報告を受けた。SLE の治療は［‘Rituxan’］の適応外使用である。製薬会社は，約 10,000 人の SLE 患者が［‘Rituxan’］を投与されたと推定している。2 件の患者報告の概要を以下に記載する。
    - 1 人目の患者は 70 歳の女性で，ループス腎炎と溶血性貧血の既往があった。Cyclophosphamide および azathioprine の投与歴があり，さまざまな用量のステロイド剤を長期に使用していた。［‘Rituxan’］を 2004 年に 4 回投与し，2005 年にさらに 2 回投与した後，回転性めまい，咬舌および歩行困難をきたした。MRI では脳の病変が多数観察され，脳生検の組織切片では特徴的な PML の所見が示された。患者は 2006 年 3 月に死亡した。
    - 2 人目の患者は 45 歳の女性で，1982 年より SLE を患っていた。Cyclophosphamide および methylprednisolone 静注の投与歴があった。2002～2005 年までに［‘Rituxan’］を 3 コース投与されており，また 2002～2003 年まで，prednisolone も服用していた。2006 年 4 月，新たに神経学的な徴候と症状を生じた。MRI で脳の病変が複数観察され，脳脊髄液（CSF）検査では PCR 試験により JC ウイルス感染が陽性となり，PML と診断が確定した。患者は 2006 年7月に死亡した。
- FDA は，［‘Rituxan’］を処方する医師や服用する患者に，［‘Rituxan’］投与での PML のリスクについて十分な情報が確実に伝わるよう，製薬会社と協議を継続する。

◎Rituximab〔リツキシマブ，抗悪性腫瘍剤，関節リウマチ治療薬（米国），抗 CD20 モノクローナル抗体〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.5（2007） No.01（01/12）R02

【 米 FDA 】

• OTC 鎮痛薬：FDA 表示改訂の提言

FDA Proposes Labeling Changes to Over-the-Counter Pain Relievers

FDA News

通知日：2006/12/19

http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01533.html

OTC 薬の解熱・鎮痛，抗リウマチ内服薬（IAAA：Internal Analgesic, Antipyretic, and Antirheumatic）について FDA は 12 月 19 日付で，胃出血や肝障害の可能性に関する重大な安全性情報および「どのような場合に医師に相談すべきか」の追加にあたり，表示の改訂を提言した。OTC 薬の IAAA 医薬品では，acetaminophen および非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs；aspirin, ibuprofen, naproxen または ketoprofen 等）がよく知られており，これらは疼痛，発熱，頭痛や筋肉痛の治療に用いられている。

OTC 薬を安全に使用するため，また消費者がより十分な情報を得た上で薬の使用を決定できるよう必要な表示を提供するため，FDA は以下のような表示の改訂を提言している。

◇Acetaminophen を含む製剤

- 特に高用量の acetaminophen を使用する場合，acetaminophen 製剤を複数服用する場合または中程度の量の飲酒を伴う場合でも，肝毒性の可能性を強調する新たな警告の記載を義務づける。
- 製品の容器の正面および外箱（適用可能な場合）に成分である acetaminophen とはっきりと認識できる表示を義務づける。

◇NSAIDs を含む製剤

- NSAID を含む製剤には，60 歳以上の人，潰瘍や出血の既往がある人，血栓予防薬を服用している人，NSAID を含む製剤を複数服用した場合，中程度の量の飲酒を伴う場合，および指示された期間より長く服用する場合には，胃出血の可能性があることを強調する新規の警告を表示し，かつ，製品の容器の正面（包装箱の前面）および外箱（適用可能な場合）に NSAID の含有成分名と「NSAID」という言葉をはっきりと認識できる表示を義務づける。

IAAA の単一成分のすべての OTC 薬，また同様に，風邪薬のようにその他の成分と共に IAAA を含む製剤にも，新たな表示が要求されることになる。消費者は処方薬で IAAA 成分を服用している可能性もあり，そのような場合は OTC 薬の含有成分について警告することは重要であり，これにより IAAA 成分の過量服用が回避できる。

FDA の表示改訂の提案は前回の諮問委員会での検討，推奨やパブリックコメント（http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder02.htm#NonprescriptionDrugs 参照），および文献のレビューに基づいている。

OTC の内服用鎮痛薬の製造業者の多くはすでに自主的に表示改訂を行っている。

Vol.5（2007） No.01（01/12）R03

【 米 FDA 】

• Gadolinium 含有 MRI 造影剤：腎性線維化性皮膚症

Gadolinium-containing Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging（MRI）: Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance

FDA MedWatch, Information for Healthcare Professionals

通知日：2006/12/22

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#Gadolinium

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200612HCP.pdf

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents_20061222.htm

FDA 警告（2006/06，更新 2006/12）

Gadolinium 含有造影剤の投与後に重篤な，時として致死的な腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症（NSF/NFD）が発生している。

2006 年 6 月より FDA は，MRI（magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像）または MRA（magnetic resonance angiography：磁気共鳴血管造影）での gadolinium 含有造影剤の投与後に新たに NSF/NFD を発症した患者についての報告を検討してきた。2006 年 12 月 21 日現在，90 人の NSF/NFD 患者が FDA に報告されている。Gadolinium 含有造影剤を用いて MRI または MRA の実施前に，すべての患者が中等度から重篤な（慢性の）腎疾患を患っていた。患者の臨床的特徴は以下に詳細に記載する。中等度から重篤な（慢性の）腎疾患の患者に MRI や MRA を行う際，医師は gadolinium 含有造影剤の必要性を注意深く評価すべきである。

本情報は，本剤に関して FDA が入手可能なデータについて現時点での解析を反映している。新たな情報や解析を入手し次第，FDA は本文書を更新する予定である。

◇医療従事者への勧告と検討事項

- **中等度から重篤な（慢性の）腎疾患の患者に対して：**MRI や MRA を勧めたり行う際は，最近 gadolinium 含有造影剤の投与後に NSF/NFD が報告されていることを考慮に入れ，本剤の使用に関するベネフィットとリスクを注意深く比較評価すること。可能であれば，代替となる造影法かつ/または造影剤を選択すること。
- NSF/NFD の予防または治療に対する透析の有用性を評価する公表されたデータはないが，gadolinium 含有造影剤を用い MRI または MRA を行う中等度から重篤な（慢性の）腎疾患の患者では，迅速な透析を検討すること。このような患者では，迅速な透析を行うことにより，循環血中の gadolinium 含有造影剤が排泄される。初回から第三回までの血液透析の実施により，gadolinium 含有造影剤のクリアランス率は平均でそれぞれ 78%，96%および 99%であった [1)]。

◇背景情報およびデータ

1997 年に初めて確認された NSF/NFD は，中等度から重篤な（慢性の）腎疾患の患者で発生している。本疾患の患者は，全身の皮膚や結合組織に線維症を発症する。皮膚の肥厚により関節の屈曲や伸展が困難となり，拘縮をきたす場合がある。患者はさらに，他の臓器にも広範な線維症を生じる可能性がある。確定診断には皮膚生検が必要である。疾患は進行性で，致死的な場合もあり，原因は不明である。

2006 年 12 月 21 日時点で FDA は，Adverse Events Reporting System（副作用報告システム）に MRI や MRA のため gadolinium 含有造影剤を投与後 NSF/NFD を発症した 90 人の患者の報告を受けている。すべての患者は中等度から重篤な（慢性の）腎疾患であり，多くは学術文献に記載されている [2,3)]。NSF/NFD は，造影剤を使用した MRI や MRA の実施から 2 日～18 ヶ月後に発症した。患者の多くは，gadolinium 含有造影剤の製品のラベリングで推奨された用量を超えて投与されていた。初回投与後に NSF/NFD を発症した患者もあった。NSF/NFD の患者の皮膚生検において，gadolinium の沈着が認められたとする報告もあった [4,5)]。

MRI に対して米国では，5 つの gadolinium 含有造影剤〔[‘Magnevist’]，[‘MultiHance’]，[‘Omniscan’]，[‘OptiMARK’]，および[‘ProHance’]〕が承認されている。MRA に対し FDA が承認している造影剤はない。MRA のための gadolinium 含有造影剤の投与量は，MRI で承認された用量より高用量（最大 3 倍まで）である場合が多い。NSF/NFD は FDA が承認した gadolinium 含有造影剤のうちの 3 剤〔[‘Magnevist’]，[‘Omniscan’]，および[‘OptiMARK’]〕の投与後に報告されているが，リスクのある患者においてはすべての gadolinium 含有造影剤の投与後に NSF/NFD が生じる可能性があると FDA は考えている。

International Center for NSF/NFD Registry（NSF/NFD 登録国際センター）に，世界各国での NSF/NFD の症例が約 215 件報告されている。215 症例のうち詳細に検討された 75 症例のすべてにおいて，MRA または MRI 用に gadolinium 含有造影剤が投与されていた。

文 献

1）Okada S et al. Safety of gadolinium contrast agent in hemodialysis patients. Acta Radiol 2001; 42（3）: 399-341.

2）Grobner T. Gadolinium-a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant 2006; 21（4）: 1104-1108 and erratum in 2006; 21（6）: 1745.

3）Maloo M et al. Nephrogenic systemic fibrosis among liver transplant recipients: a single institution experience and topic update. Am J of Transplant 2006; 6（9）: 2212-2217.

4）High WA et al. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. J Am Acad Dermatol 2006 In Press.

5）Boyd AS et al. Gadolinium deposition in nephrogenic fibrosing dermopathy. J Am Acad Dermatol 2006, In press.

参考情報

◇参考資料

・Questions and Answers
http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm

＊：腎性線維化性皮膚症（NFD：Nephrogenic fibrosing dermopathy）

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し遺伝的な要因はない。線維性の結節や斑を伴い，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.20（2006/10/05）
Gadolinium 含有 MRI 造影剤：腎性線維化性皮膚症〔英 MHRA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/20061005.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.15（2006/07/27）
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〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/15060727.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.13（2006/06/29）
Gadolinium 含有 MRI 造影剤：腎性線維化性皮膚症〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/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

Vol.5（2007） No.01（01/12）R04

【 カナダ Health Canada 】

- **Drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］：重篤な敗血症患者における低用量ヘパリンの予防的投与の突然の中止に関連した死亡率および重篤な有害事象のリスク上昇**

Association of increased mortality and risk of serious adverse events when prophylactic low-dose heparin is abruptly discontinued in patients to be started on ［‘Xigris’］〔drotrecogin alfa（activated）〕therapy for severe sepsis.

Notice to Hospitals

通知日：2006/12/22

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/xigris_3_nth-aah_e.html

医療従事者向

Eli Lilly Canada Inc.は，Health Canadaとの討議を受けて，drotrecogin alfa（活性型）［‘Xigris’］（遺伝子組換え型ヒト活性化プロテインC，rhAPC）の低用量ヘパリンの予防的投与との併用に関して，重要な安全情報を通知する。［‘Xigris’］は，死亡リスクの高い（APACHE II*に基づく臓器不全，または急性多臓器不全等）重篤な敗血症（急性臓器不全を伴う敗血症）の成人患者において，現在の最善の標準治療法に限り，死亡率の低減に対し適応がある。死亡リスクの低い重篤な敗血症の成人患者の有効性は確立されておらず，同患者に対しては［‘Xigris’］を使用すべきではない。

無作為化二重盲検プラセボ対照試験であるXPRESS（Xigris and Prophylactic Heparin in Severe Sepsis）試験では，死亡リスクの高い重篤な敗血症の成人患者における［‘Xigris’］と低用量ヘパリンの予防的投与の併用についての調査が実施された。XPRESS試験の知見に基づき，製品モノグラフを改訂し，以下の情報を追加した。

- ・XPRESS 試験により，［‘Xigris’］治療を受けた重篤な敗血症の成人患者 1,935 例において，ベースラインの低用量ヘパリンの予防的投与の中止に関連して死亡率および重篤な有害事象（心臓，胃腸，および静脈塞栓などの血栓イベントを含む）のリスクの上昇が実証された。
- ・重篤な敗血症患者の治療に［‘Xigris’］を追加する場合，すでに開始している低用量ヘパリンの予防的投与については，医学的に必要と考えられる場合を除き中止すべきではない。
- ・予防的な低用量ヘパリンと［‘Xigris’］の併用投与は，［‘Xigris’］の単独投与と比較して，死亡率に影響を与えなかった。

・試験の0～6日目の間に，予防的な低用量ヘパリンと［‘Xigris’］の併用投与に関連して，重篤でない有害事象と出血イベントに関して統計的に有意な増加が認められた。ただし，重篤な出血イベントでは統計的に有意な増加は見られなかった。

XPRESS試験の主目的は，［‘Xigris’］が投与された重篤な敗血症の成人患者において，低分子量ヘパリンまたは未分画ヘパリンの予防的投与を併用した場合の28日目の死亡率が，プラセボを投与した場合の値と同等であることを実証することであった。しかしながら，ベースラインでヘパリンの予防的投与を受けていた患者のうち，ヘパリン投与を続けた患者はプラセボに変更した患者に比べて死亡率が低かった（26.9%対35.6%，p=0.029）。ヘパリンの予防的投与の患者では，プラセボ投与の患者に比べ，試験0～6日目の被験薬に関連した重篤でない有害事象の発現率（10.0%対7.2%，p=0.026）または何らかの出血イベント（10.8%対8.1%，p=0.049）の発現率が高かったが，中枢神経系出血（0.3%対0.3%，p=0.983）をはじめとする重篤な出血イベント（2.3%対2.5%，p=0.720）の発現率に関してはリスクの上昇は認めなかった。

［‘Xigris’］にヘパリンを併用する場合，ヘパリン投与量は予防目的のための推奨用量を超えないようにすべきである。

［‘Xigris’］は，薬物治療および重篤な敗血症の管理に関する経験の豊富な，適格な医療従事者の監督下で使用すべきである。治療および合併症の適切な管理が可能となるのは，適切な診断と，治療のための設備が容易に利用できる場合に限られる。

参考情報

＊：APACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation） II スコア

APACHE II スコアは ICU 等で外傷や重症感染症等の際に重症度の測定に使われる臨床指標。呼吸，循環，血液検査値等の生理学的臨床データの項目に年齢と慢性病態のポイントを加えたスコア。

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.15（2006/07/27）
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
Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31〔英 MHRA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/15060727.pdf

◎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（2006/12/27） 海外：発売済

Vol.5（2007） No.01（01/12）R05

【 カナダ Health Canada 】

• Levofloxacin：血糖異常と肝障害

Levofloxacin: dysglycemia and liver disorders

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.1

通知日：2007/01/02

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v17n1_e.html

Levofloxacinは1997年にカナダで上市され，成人の呼吸器，皮膚および尿路におけるある種の細菌感染の治療に対して適応のある，広域スペクトラムの fluoroquinolone 系抗菌薬である [1)]。Levofloxacin に関連する血糖異常 [2-4)]や肝障害 [5,6)]が文献で報告されている。

1997 年 1 月 1 日～2006 年 6 月 30 日までに Health Canada は，levofloxacin との関連が疑われる血糖異常の報告をカナダ国内で 22 件受けている。記載されていた血糖異常の副作用（ARs）は，糖尿病 1 件，高血糖 2 件，低血糖 16 件，高血糖と低血糖の双方の組み合わせが 3 件であった。血糖異常が報告された症例の大部分は糖尿病の患者で生じており〔22 症例中 15 症例（68%）〕，年齢の中央値は（年齢が報告されている症例全体で）71 歳であった（26～92 歳の範囲）。

Levofloxacin による低血糖発症のメカニズムの一つとして，膵 beta-細胞のカリウムチャネル阻害が関与する可能性が考えられている。カリウムチャネル阻害によりインスリンが放出され，その結果低血糖症を生じる可能性がある [7)]。製品モノグラフには血糖障害について記載されている [1)]。

肝障害に関して，1997 年 1 月 1 日～2006 年 6 月 30 日までの間に Health Canada は，levofloxacin との関連が疑われる肝胆道系障害の国内での報告を 44 件受けている。44 件の中には，肝不全が 5 件，肝炎が 9 件，肝腎症候群が 1 件含まれていた。これらの 15 件のうち 5 件は致死的であった。残りの 29 件の報告は，血中肝酵素レベルの上昇，胆汁うっ滞性肝炎や黄疸等の副作用であった。44 件の副作用の発症までの中央値は 5 日（1～39 日の範囲）であり，発症までの期間は短期から中期と考えられる。年齢の中央値は（年齢が報告されている症例全体で）48.5 歳であった（19～84 歳の範囲）。製品モノグラフには肝胆道系障害について表示されている [1)]。

Levofloxacin による肝障害発症のメカニズムはよくわかっていない。薬剤性肝障害は，あらゆる種類の急性および慢性の肝胆道系障害と類似の症状を呈する可能性があるが，一般に個々の薬剤によって，臨床徴候や病理学的徴候および肝障害発生までの潜伏期間に特徴がある。ほとんどの薬剤性肝障害は，急性肝炎，胆汁うっ滞またはこれらの双方の症状と類似している [8)]。Health Canada に報告された 44 症例のうち，十分な情報が提供されているものに関しては，肝細胞障害，胆汁うっ滞性肝障害およびこれらの双方が併発した症例が観察された。薬剤誘発性の毒性作用は，肝障害の一般的な原因となる。副作用の早期発見により不可逆的な肝障害発生の防止が可能になる [8)]。

Health Canada は levofloxacin との関連が疑われる副作用についてモニターを継続する予定である。

文 献

1）Levaquin（levofloxacin）［product monograph］. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2006.

2）Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. N Engl J Med 2006;354（13）:1352-61.

3）Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. Pharmacotherapy 2004;24（12）:1807-12.

4）Garon N, Cloutier I. Une hypoglycémie associée à la lévofloxacine（Levaquin）. Québec Pharmacie 2001;48（1）:71-4.

5）Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, et al. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. CMAJ 2002;167（2）:131-6.

6） Schwalm JD, Lee CH. Acute hepatitis associated with oral levofloxacin therapy in a hemodialysis patient. CMAJ 2003;168（7）:847-8.

7）Saraya A, Yokokura M, Gonoi T, et al. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and β-cell ATP-sensitive K+ channels. Eur J Pharmacol 2004;497（1）:111-7.

8）Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. Clin Infect Dis 2004;38（Suppl 2）:S44-8.

◎Levofloxacin〔レボフロキサシン，ニューキノロン系合成抗菌薬〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.5（2007） No.01（01/12）R06

【 *カナダ* Health Canada 】

• Domperidone：心拍障害

Domperidone: heart rate and rhythm disorders

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.1

通知日：2007/01/02

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v17n1_e.html

Domperidone は制吐作用および消化管運動促進作用をもち，butyrophenone 系薬剤と構造的に関連している末梢性ドパミン拮抗薬である [1)]。カナダでは domperidone［‘Motilium’］は 1985 年に上市され，2002 年以降供給されていないが，多くのジェネリック品が現在も入手可能である。

Domperidone は慢性または亜急性胃炎および糖尿病性胃アトニーに関連する上部消化管運動障害の症状管理に適応がある。また抗パーキンソン病薬であるドパミン作動薬の使用に関連する消化管症状の防止に対して使用される場合もある [1)]。さらに授乳婦における十分量の母乳分泌促

進・維持のため，ドパミン拮抗薬の適応外での臨床使用も示唆されている[2,3]。

1985 年 1 月 1 日～2006 年 8 月 15 日までに Health Canada は，domperidone の使用と関連が疑われる心拍障害についてカナダ国内での報告を 9 件受けている。生後 2 ヶ月～74 歳の患者で報告された（年齢の中央値 45 歳）。QT 間隔延長が 2 件，トルサード ド ポアンが 4 件報告されており，これらの 6 件の報告のうち 4 件には補正 QT（QTc）間隔が示されていた。残りの 3 件の報告は不整脈，心房細動，心室性頻脈，徐脈や動悸等の副作用であった。報告された症例のうち 8 件では，domperidone は消化管運動障害および糖尿病性胃アトニーに使用されていた。適応が報告されていない症例が 1 件あった。報告時点で 5 人の患者は回復しており，他の 4 人の患者の転帰は不明であった。ほとんどの報告で，多剤併用や複数の病歴が明記されており，これらの症例で因果関係を確立することは難しい。

［‘Motilium’］の製品モノグラフの副作用に不整脈が記載されているが，QT 延長やトルサード ド ポアンについては記載されていない[1]。

Domperidone により QTc 延長やトルサード ド ポアンを生じることは，医学文献ですでに報告されている[4,5]。QT 延長に関連する可能性がある薬剤以外の要因には女性，加齢，徐脈，心疾患や電解質障害等がある[6]。

Domperidone の主な代謝経路はチトクローム P450 3A4（CYP3A4）を介している。相互作用の試験では，ketoconazole により CYP3A4 が著しく阻害され domperidone の血漿中濃度が増大し，QT 間隔をわずかに延長することが示されている[7]。CYP3A4 阻害剤として他に，マクロライド系抗生物質，HIV プロテアーゼ阻害剤，選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）およびグレープフルーツジュース等がある[1,6,8]。QTc 間隔を延長する他の薬剤との多剤併用により，トルサード ド ポアンのリスクも増大する場合がある[9]。

QT 間隔延長を増大する可能性のある薬物相互作用や臨床上のリスク因子に対して注意を払うべきである。Health Canada は domperidone 使用との関連が疑われる副作用のモニターを継続するとともに，製品モノグラフを更新するため domperidone のジェネリック品の製造業者と協議中である。

文 献

1）Motilium（domperidone maleate tablets）［product monograph］. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2001.

2）Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, et al. Domperidone in defective and insufficient lactation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985;19（5）:281-7.

3）Da Silva OP, Knoppert DC. Domperidone for lactating women. CMAJ 2004;171（7）:725-6.

4）Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. Eur Heart J 2005;26（19）:2007-12.

5） Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 2004;350（10）:1013-22.

6）Adverse Drug Reactions Advisory Committee（ADRAC）. Medicines and QT prolongation. Aust Adv Drug Reactions Bull 2005;24（6）:22.
7）Motilium（dompéridone）. In: Le Dictionnaire Vidal. 82nd ed. Paris: Vidal; 2006.
8）Medicines Control Council. Interaction between ketoconazole and domperidone and the risk of QT prolongation - important safety information. S Afr Med J 2006;96（7）:596.
9）Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PH, et al. Long QTc interval and torsade de pointes caused by fluconazole. Ann Pharmacother 2006;40（7-8）:1456-61.

◎Domperidone〔ドンペリドン，消化管運動改善剤〕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

Vol.5（2007） No.01（01/12）R08

【WHO】

• Dextropropoxyphene-paracetamol 含有製剤：過量投与によるリスク（ニュージーランド）

Dextro-propoxyphene-paracetamol combination products － Risk of overdose; updated prescribing information

WHO Pharmaceutical Newsletter No. 6, 2006

通知日：2006/12/19

http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2006news6.pdf

Dextropropoxyphene /paracetamol〔acetaminophen（JAN）〕含有製剤〔[‘Capadex’]や[‘Paradex’]〕のニュージーランドの処方情報が，これらの製品に関連するリスク管理のため改訂された。2005 年に故意および不慮の過量投与による死亡の報告を受けて，医薬品副作用委員会（MARC，Medicines Adverse Reactions Committee）および Medsafe は〔[‘Capadex’]や[‘Paradex’]のような〕dextropropoxyphene /paracetamol 含有製剤に関連する過量投与のリスクを検討した。これらの製剤〔[‘Capadex’]や[‘Paradex’]〕の処方情報が数ヶ所，以下の通り改訂された。

- 重篤度が中程度の慢性疼痛の緩和に適応を制限する。
- 代替となる他の鎮痛剤に対して忍容性のない患者または治療用量で十分に反応しない患

者に対する第 2 選択薬として制限する。

- 推奨用量は 4 時間以上の間隔で 1 回 2 錠，1 日最大 8 錠（paracetamol 2.6g に相当）に制限する。
- 高齢患者や腎不全・肝不全の患者では減量すること。

Medsafe は，これらの製剤とアルコールまたは他の paracetamol 含有製剤との同時服用を避け，抗不安薬や抗うつ薬を投与している患者にこれらの製剤を処方する際は注意するよう要請した。

文 献

1）Prescriber Update, Vol 27（2）: 21, 2006 （http://www.medsafe.govt.nz）

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.3（2005/02/10）

Co-proxamol 製剤（paracetamol/dextropropoxyphene）の回収および処方情報の暫定的更新〔英 MHRA〕

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/3050210.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.18（2006/09/07）

Co-proxamol 製剤の回収

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31〔英 MHRA〕

http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/18060907.pdf

◎Paracetamol〔パラセタモール，Acetaminophen（JAN），非ピリン系解熱鎮痛剤〕

国内：発売済 海外：発売済

◎Dextropropoxyphene〔オピオイド性鎮痛剤〕海外：発売済

Vol.5（2007） No.01（01/12）R09

【WHO】

• 心電図の電子データベースを用いた調査：心血管副作用のリスクを予測（米国）

FDA and Duke Clinical Research Institute Form Partnership to Collaborate on Cardiac Safety Virtual*

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.6, 2006－Safety of Medicines

通知日：2006/12/19

http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2006news6.pdf

米国 FDA は，医薬品および医療機器が心臓に及ぼす副作用の可能性を特定する手段を開発するため，DCRI（Duke Clinical Research Institute）とパートナーシップを結んだ。FDA に提出された臨床試験データからの累積 200,000 件以上の心電図（ECG）を含む電子データベースを調査に使用する予定である。FDA と DCRI は，臨床試験での ECG に関する各種の調査プロジェクトを調整統合および支援するため，さまざまな団体，組織や業界とのコンソーシアムを展開しており，心臓のバイオマーカーの差異を特定し，必要性に応じて優先順位をつける予定である。ECG データの分析システムの開発，ECG のデジタルデータの基準やこのようなパートナーシップにより，生物学的指標の特定が可能になり，どのような患者が心血管副作用のリスクが高いかを予知する手助けとなることが期待される。

文 献

1）FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 27 September 2006
http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01467.html

＊：英文タイトルは文献 1）のもの。本文はタイトルなし。

以上

連絡先
安全情報部第一室：竹村 玲子，山本 美智子