

医薬品安全性情報 Vol.5 No.04 (2007/02/22)

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

- Gadolinium 含有 MRI 造影剤:腎性全身性線維症(NSF) [英 MHRA]2
 - ◆Q & A から抜粋(要約)4
- Telithromycin[‘Ketek’]ラベリング改訂:適応の削減[米 FDA]7
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2006年11月)[米 FDA]9
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.1
 - Zolpidem:異常睡眠との関連10
 - チトクローム P450 酵素誘導作用のある抗てんかん薬:骨折リスク上昇12
- 妊娠時の処方薬ブックレットの改訂[豪 TGA]13

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(2007/02/14 現在)

Vol.5 (2007) No.04 (02/22) R01

【 英 MHRA 】

• Gadolinium 含有 MRI 造影剤: 腎性全身性線維症 (NSF)

Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF) and gadolinium-containing MRI contrast agents

Safety warnings and messages for medicines

通知日: 2007/02/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2030231&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030229&ssTargetNodeId=221

医療従事者向

腎性全身性線維症 (NSF: Nephrogenic Systemic Fibrosis) は身体を衰弱させ、時として致命的な疾患となりうる。NSF は、重度の腎機能障害患者における一部の gadolinium 含有磁気共鳴画像 (MRI) 造影剤の静脈内投与と関連付けられている。英国 (CHM: Commission on Human Medicines) は、欧州 CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) の医薬品安全性作業部会 (PhVWP: Pharmacovigilance Working Party) とともに、現有のエビデンスに基づき、次のような勧告を公表している。

- ◆ 重度の腎機能障害 [GFR (糸球体濾過率) < 30 mL/分/1.73 m²] 患者、または肝移植を受けた患者や肝移植待機中の患者には、gadodiamide [‘Omniscan’] を投与しないこと。また、新生児および生後 1 年未満の幼児への gadodiamide 投与については、慎重な検討を要する旨、処方者に警告する。
- ◆ 重度の腎機能障害 (GFR < 30 mL/分/1.73 m²) 患者に対するその他の gadolinium 含有 MRI 造影剤投与については、慎重な検討を要する。

英国では次の 8 種類の gadolinium 含有造影剤が承認されている: gadodiamide [‘Omniscan’], gadopentetic acid [‘Magnevist’], gadobenic acid [‘MultiHance’], gadobutrol [‘Gadovist’], gadofosveset [‘Vasovist’], gadoteric acid [‘Dotarem’], gadoteridol [‘ProHance’], gadoxetic acid [‘Primovist’]。

◇ 腎性全身性線維症 (NSF)

NSF は別名、腎性線維化性皮膚症 (NFD) とも呼ばれ、皮膚における結合組織の過形成を特徴とする稀な疾患であり、皮膚は肥厚し、肌が粗く硬くなり、拘縮および関節が動かなくなることもある。NSF 患者では、肺、肝臓、筋肉、心臓等の他の器官も含み、全身性の病態が認められる場合がある。患者の 5% は、急速に進行する劇症型の臨床経過をたどる。NSF は腎機能不全患者においてのみ報告されている。NSF 患者のほとんどで進行腎疾患または末期腎疾患が認められるが、中等

度の腎機能障害患者でも数例報告されている。

NSF と gadolinium 含有 MRI 造影剤の因果関係の可能性が最初に確認されたのは、2006 年初めであった。ある論文において、gadodiamide 投与を受けた末期の腎不全患者 9 例中 5 例が 2～4 週間後に NSF を発症したことが報告された¹⁾。この論文が発表されてまもなく、別の論文において、NSF を発症した末期の腎不全患者 13 例全例が gadodiamide を投与されていたことが報告された〔投与から発症までの期間の中央値:25 日〔範囲 2～75 日〕〕。

現在、gadolinium 含有 MRI 造影剤に伴う腎機能障害患者の NSF 発症例は、世界各国で約 200 例報告されており、その大半は[‘Omniscan’]と[‘OptiMARK’](後者は EU で承認されていない)に関連するもので、他の造影剤に比べ最も安定性の低い造影剤である。[‘Magnevist’]に関連する症例も少数報告されており、うち 1 例は高用量の[‘Magnevist’]を複数回にわたり投与されており、[‘Magnevist’]が直接の原因であると考えられた。CHM は、その他の gadolinium 含有造影剤に関連する NSF の報告は受けていない。

◇作用機序

一部の gadolinium 含有造影剤が他の造影剤に比べて NSF を誘発しやすい原因については、なお完全にはわかっていないが、その機序として、遊離 gadolinium イオン放出の程度に影響する物理化学的性質が、各造影剤で異なることに関連していると考えられている。組織および器官に遊離 gadolinium イオンが沈着することによって、線維症を誘導し、NSF の発症に至る可能性がある。重度の腎機能障害患者では、造影剤が体内から消失するのに長時間を要するため、NSF 発症のリスクが高い。Gadodiamide の半減期は健康ボランティア被験者では 1.3 時間であるのに対し、末期の腎不全患者では 34.3 時間である。また、NSF 症例は、肝移植を受けた患者や肝移植待機中の患者でも報告されている。腎機能が正常な患者において NSF 症例は報告されていない。

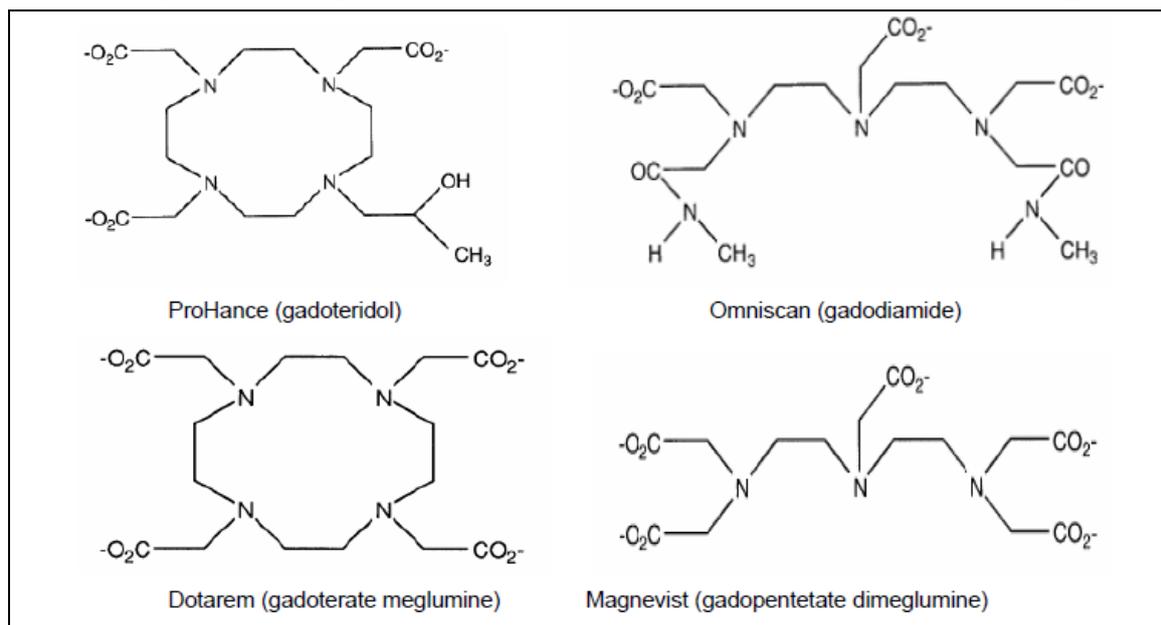


図 1: Gadolinium 含有 MRI 造影剤の化学構造式〔Public Assessment Report より〕

● ◆Q & A から抜粋(要約)

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2030230&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

◇MRI 造影剤とその使用目的は？

MRIは最新技術で、脳、脊髄、心臓など身体各部の詳細な画像を入手できるが、MRI造影剤が、体内の異常構造や病変の視認性を高めるために、一般的に使用される。Gadolinium 含有 MRI 造影剤は水溶液であり、これを体内に注入することで画質が改善され、より正確な画像が得られる。希土類金属 gadolinium を含む造影剤の使用は、EUにおいて1980年代後半に初めて承認された。Gadolinium は非常に毒性が強いため、造影剤溶液中では可逆的ではあるが他分子とのキレートで保持されている。

Gadodiamide[‘Omniscan’]は gadolinium 含有造影剤であり、脳、脊柱等の身体部位を対象とする MRI 検査に用いられる。また、心臓発作の原因となりうる冠動脈疾患の検出にも用いられる。[‘Omniscan’]は静脈内投与され、成人の推奨用量は 0.1 mmol/kg 体重である¹⁾。

◇腎性全身性線維症(NSF)／腎性線維化性皮膚症(NFD)とは？

NSFが1997年に最初に認識されて以来、本疾患の原因についていくつかの学説が提案されている。しかし、NSFと gadolinium 含有造影剤の関連が初めて指摘されたのは、2006年初めであった。

腎性全身性線維症(NSF)²⁾は数日ないし数週間をかけて発症する。初発症状は、皮膚に現れる赤または黒っぽい斑や丘疹である。四肢、時には体幹の皮膚が肥厚し、「木」のような感触となる。また、皮膚表面がオレンジの皮のような質感になることもある。患者は発症部分に熱感、そう痒、重篤な鋭い疼痛を有する場合がある。また、手足に水疱様病変を伴う腫脹を認める場合もある。多くの症例では、皮膚肥厚により関節の動きが妨げられ、拘縮(関節をまっすぐに伸ばせない)や動けなくなる可能性もある。肺、肝臓、筋肉、心臓等、その他の器官が侵されることもある。患者の約5%は急速に進行し、死亡する場合もある。

◇Gadolinium 含有造影剤は NSF の発症にどのように関わっているか？

一部の gadolinium 含有造影剤が NSFを引き起こす機序については、現在研究が進められている。しかし、これまでにいくつかの学説が出されている。NSFは進行した腎機能障害患者のみに発症することから、腎障害が重要な因子であると考えられる。[‘Omniscan’]は腎臓経由で体内から排出される。また、腎障害患者では腎機能が正常な患者に比べ、造影剤の体内からの消失速度が大幅に遅い。

各 gadolinium 含有造影剤には、体内での動きに影響する特性について、さまざまな違いがみられる。[‘Omniscan’]や[‘OptiMARK’]は非イオン性で、直線構造を持つ。同剤は、遊離 gadolinium イオン(Gd³⁺)を安定させるためキレート剤を過剰に含むが、Gd³⁺を体内に最も放出しや

すいと考えられている。

イオン性で、直線構造をとるもの(例, [‘Magnevist’], [‘MultiHance’], [‘Primovist’], および [‘Vasovist’]), また、非イオン性で、環状構造をとるもの(例, [‘Gadovist’]および[‘ProHance’])は、遊離 Gd^{3+} を体内に放出しにくいと考えられている。[‘Dotarem’]はイオン性で、環状構造をとるため、遊離 Gd^{3+} を体内に最も放出しにくいと考えられる。

ほとんどの NSF 症例は、類似構造を持つ造影剤[‘Omniscan’]と[‘OptiMARK’]に関連したものである。組織や器官に沈着する可能性のある遊離 gadolinium イオンが、NSF を発症させる明確な機序は不明であるが、gadolinium イオンにより線維症が誘発されると考えられる。[‘Magnevist’]に関連する症例も少数認められるが、現在のところ、他の gadolinium 含有造影剤については NSF 症例の報告はない。

◇英国規制当局(MHRA)の立場

英国 CHM およびその専門家諮問グループが、2007 年 1 月に NSF と gadolinium 含有造影剤の問題についてレビューを行った。CHM は、腎臓病患者、肝移植患者、新生児における gadolinium 含有造影剤の使用制限について、段階的アプローチを提案した。CHM は、これらの患者には[‘Omniscan’][および[‘OptiMARK’]]を投与すべきではないこと、また、これらの患者には、臨床的に必須と判断された場合を除き、[‘Magnevist’], [‘MultiHance’], [‘Vasovist’], [‘Primovist’], [‘Gadovist’], [‘ProHance’]を投与すべきでないことを勧告している。[‘Dotarem’]についても、リスク患者への投与に関する警告が出されている。他の欧州各国とともに、英国のこのような立場は、欧州における規制勧告作成の一助となった。

◇欧州医薬品規制当局(EMA)の規制勧告内容

欧州の CHMP は、NSF に関する世界各国の自発報告データ、公表された症例報告および研究成績、gadolinium 造影剤の特性データに関して検討した結果、gadolinium 複合体の安定性の違いが NSF 発症率に影響する可能性があるとの結論に達した。

同委員会は現有のエビデンスに基づき、重度の腎不全患者では gadolinium のリスク/ベネフィットバランスが不良であり、重度の腎不全患者または肝移植を受けた患者や肝移植待機中の患者には gadodiamide を投与すべきでないと結論している。また同委員会は、有害事象防止の観点から、新生児の腎機能は未熟であるため、新生児への gadodiamide 投与について、製品情報[医療従事者向けの製品概要[SPC]および患者向けの患者用情報リーフレット[PIL]]に警告を追加すべきであると勧告した。さらに、その他のすべての gadolinium 含有造影剤の製品情報において、NSF 発症に関する強い警告を追加すべきであると勧告している。

◇リスク患者での gadolinium 含有造影剤投与後に透析を行うべきか？

NSF リスクを有する患者に、gadolinium 含有造影剤投与後の透析開始を推奨する十分な証拠は得られていない。最近のある研究では、gadodiamide 投与 2 日以内に透析を実施した患者 10 例

において、NSF の発症は防止されなかったと報告されている³⁾。

◇NSF リスクがない患者での gadodiamide[‘Omniscan’]およびその他の gadolinium 含有造影剤の使用は安全か？

安全である。[‘Omniscan’]は最初に認可されて以来、3,000 万例以上の患者で使用されている。これまでに NSF が認められたのは、重度の腎障害患者においてのみである。これらの患者は、腎機能正常者のように迅速に gadodiamide を体内から排出できないため、造影剤から gadolinium イオンが放出される時間が長くなり、皮膚やその他の器官が損傷される。腎機能正常患者において NSF 症例は報告されていない。

◇NSF および gadolinium 含有造影剤に関する詳細情報の入手先は？

NSF および gadolinium 含有造影剤に関する詳細情報は、MHRA の他、以下のウェブサイトにも掲載されている。

European Society of Urogenital Radiology (ESUR) : <http://www.esur.org>

International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) :

<http://www.icnfd.org>

脚注)

- 1) Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? Nephrol Dial Transplant. 2006 Apr; 21(4): 1104-8. (Grobner, 2006). Erratum 2006 Jun; 21(6): 1745.
- 2) 腎性線維化皮膚研究国際センター (ICNFDR:International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research, <http://www.icnfd.org>) は NSF を基本語とし、NFD よりも優先して使用している。NSF の方が、本疾患に関する最新の知見をより正確に反映すると考えられているためである。
- 3) Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. AJR Am. J. Roentgenol. 2007 Feb; 188(2): 586-92.

参考情報

◇関連情報

・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.gov/dig/sireport/weekly4/13060629.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.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>

◎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.04 (02/22) R02

【 米 FDA 】

● Telithromycin [‘Ketek’] ラベリング改訂: 適応の削減

FDA Announces Label and Indication Changes for the Antibiotic Ketek

FDA News

通知日: 2007/02/12

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01561.html>

FDA は 2 月 12 日付で抗生剤 telithromycin [‘Ketek’] のラベリング改訂について通知した。これは患者が [‘Ketek’] をより安全に使用することを目的としている。変更点は、以前承認された 3 件の適応のうちの 2 件 (細菌性の急性副鼻腔炎、慢性気管支炎の二次感染による急性増悪の適応) が本剤のラベルから除外されたこと等である。当局は、ベネフィットとリスクのバランスによりこの 2 件の適応に対して本剤の承認を支持できないと判断した。[‘Ketek’] は、軽度から中等度の市中感染性肺炎 (病院や長期療養施設以外で感染したもの) の治療に対しては販売が継続される予定である。

この改訂内容は、2006 年 12 月 14 日および 15 日に開催された合同諮問委員会—FDA の抗感染症薬諮問委員会 (Anti-Infective Drugs Advisory committee) および医薬品安全性・リスク管理諮問委員会 (Drug Safety and Risk Management Advisory committee) で構成される—で決定された。

FDA は、製品ラベリングを改訂して FDA の最も強い警告である「枠組み警告」を追加した。その警告には、筋力低下を生じる疾患である重症筋無力症の患者において [‘Ketek’] は禁忌 (使用すべきではない) と記載されている。

FDA は、また Medication Guide (FDA が承認した患者用情報文書) を作成するため、Aventis 社と作業中である。本剤のリスクと安全な使用法について患者に知らせるため、Medication Guide を

処方毎に患者に交付する予定である。

今回の措置に含まれる他のラベリング改訂としては、視覚障害や意識消失等、本剤に関連する特定の有害事象に関する警告欄が強調された。なお、2006年6月には、肝毒性(まれであるが重篤な肝疾患の症状)に対する警告が強調されている。

参考情報

◇Telithromycin の肝事象, 重症筋無力症, 失神に関する関連情報

・カナダ Health Canada (2006/09/29) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.21 (2006/10/19)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/21061019.pdf>

◇Telithromycin の重篤な肝障害に関する関連情報

・米 FDA 公衆衛生勧告 (2006/01/20) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.03 (2006/02/09)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/3060209.pdf>

・カナダ Health Canada (2006/02/07) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.04 (2006/02/23)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/4060223.pdf>

◇Telithromycin の失神に関する関連情報

・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2005 (2005/05/04) : 医薬品安全性情報 Vol.3 No.10 (2005/05/26)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/10050526.pdf>

◇Telithromycin の重症筋無力症に関する関連情報

・EMEA Publish Statement (2003/04/23) : 医薬品安全性情報 Vol.1 No.6 (2003/05/15)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/6030515.pdf>

©Telithromycin [テリスロマイシン, ケトライド系抗生物質製剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.04 (02/22) R03

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2006 年 11 月)

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

FDA MedWatch

通知日: 2007/01/26

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/nov06_quickview.htm

この概要は、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、患者用情報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一覧、また詳細版には改訂になった項目とその小見出し、枠組み警告、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: 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,
PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide) = 患者用情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Dolophine Hydrochloride (methadone hydrochloride tablets, USP)	○	○	○	○	○	PPI
Herceptin (trastuzumab)	○		○	○	○	
Diovan (valsartan) Tablets			○		○	
Diovan HCT (valsartan and hydrochlorothiazide, USP) Combination Tablets			○			
Humira (adalimumab)			○		○	
Kenalog-10 Injection (triamcinolone acetonide injectable suspension, USP)			○	○		
Kenalog-40 Injection (triamcinolone acetonide injectable suspension, USP)			○	○		
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets			○	○		PPI
Mirapex (pramipexole dihydrochloride) Tablets			○	○	○	PPI
Actoplus Met (pioglitazone hydrochloride + metformin hydrochloride)				○		
Actos (pioglitazone hydrochloride) Tablets				○		
Ativan (lorazepam) Injection				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Flarex (fluorometholone acetate ophthalmic suspension)				○		
Humatrope (somatropin [rDNA origin] for injection)				○	○	
Innohep (tinzaparin sodium) Injection				○		
Qvar (beclomethasone dipropionate HFA) Inhalation Aerosol				○		
Skelid (tiludronate disodium) Tablets				○		
Symbyax (olanzapine and fluoxetine HCl) Capsules				○	○	
Tamiflu (oseltamivir phosphate) Oral Suspension and Capsules				○		PPI
Zyban (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablet				○		
Zyprexa (olanzapine tablets) Zyprexa Zydis (olanzapine orally disintegrating tablets) Zyprexa IntraMuscular (olanzapine for injection)				○	○	
Aggrenox (aspirin extended-release dipyridamole) Capsules					○	
Natrecor (nesiritide) for Injection [for Intravenous Infusion Only]					○	
Starlix (nateglinide) Tablets					○	
Uroxatral (alfuzosin HCl extended-release tablets)					○	
Videx (didanosine)						PPI

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.04 (02/22) R04

【 豪 TGA 】

- Zolpidem: 異常睡眠との関連

Zolpidem and bizarre sleep related effects

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.1

通知日: 2007/02/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0702.htm>

Zolpidem[‘Stilnox’]は 2000 年末, オーストラリアにおいて不眠症の短期治療薬として上市された。同薬は構造的にはベンゾジアゼピン系とは異なるが, 類似した薬理作用を有する。2002 年に

行われた zolpidem[‘Stilnox’]使用開始 1 年後の ADRAC の調査では、報告の約 75%で、1 件ないし複数の精神・神経系の反応、特に幻視、錯乱、うつ病、健忘の報告があった¹⁾。このような報告は他の催眠薬ではみられないが、zolpidem ではなお継続的に認められており、現在最も頻繁に報告されているのは、幻覚(104 件)と健忘(62 件)である。全報告の半数には、睡眠または入眠に関連する有害反応が記載されていた。特に関心を引くものとして睡眠時遊行症が 16 件報告されており、これらの報告には、気晴らし食い*や家屋塗装等の異常または奇妙な「睡眠中」の無意識な行動が記載されていた。

睡眠時遊行症に関する報告は、文献等に散発的に認められる。Time 誌の記事によると、数十例の zolpidem 投与患者に関する症例集積研究が近々公表されるとのことである²⁾。この一連の症例では、zolpidem 服用後、制御不可能なほどの食欲が睡眠中に発現し、覚醒時にはその暴食に関する記憶がなかった。また、以前には、zolpidem を服用している 5 人の患者が睡眠中に制御不可能な食欲を経験したことを報告する症例集積研究が公表されている³⁾。ADRAC はこのような状況に関する報告を 2 件受けている。うち 1 件は、zolpidem 服用中の 7 ヶ月間に体重が 23 kg 増加した女性患者 1 例に関するものであった。この患者では、睡眠中に扉の開いた冷蔵庫の前で食べ物を食べているのを発見され、ようやく問題が解決した。もう 1 件の報告でも、患者に著しい体重増加が認められた。この患者は、睡眠中に冷蔵庫と台所戸棚から食物を出して食べているのを家族に発見された。ADRAC が受けたその他の報告には、睡眠中に正面玄関ドアを塗装し、起床時にペンキ用刷毛を手に握っていた女性患者、睡眠中に気が狂ったように家の周囲を歩き回った患者、睡眠中に車を運転した可能性が示唆された報告 2 件がある。

ADRAC は、処方者に zolpidem に関連して重大な精神・神経系の有害反応(睡眠または入眠に関連する反応等)が生じる可能性について注意喚起し、また、患者、特に初めて zolpidem を服用する患者には、これらの有害作用の可能性について警告すべきであると勧告する。

文 献

- 1) ADRAC. Seeing things with Zolpidem. Aust Adv Drug React Bull 2002; 21: 3.
- 2) Gorman C. Sleeping-pill puzzler. Time 2006, May 19.
- 3) Morgenthaler TI, Silber MH. Amnestic sleep-related eating disorder association with zolpidem. Sleep Medicine 2002; 3: 323-327.

参考情報

*:制御できない強い食欲が突然起こり、短時間のうちに多量の食物を一気に食べてしまう食行動の異常。

◎Zolpidem〔ゾルピデム, 非ベンゾジアゼピン系催眠薬, 不眠症治療薬〕

海外: 発売済 国内: 発売済

Vol.5 (2007) No.04 (02/22) R05

【 豪 TGA 】

● チトクローム P450 酵素誘導作用のある抗てんかん薬: 骨折リスク上昇

Increased risk of fractures associated with enzyme-inducing antiepileptic medicines

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.1

通知日: 2007/02/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0702.htm>

チトクローム P450 酵素誘導作用のある抗てんかん薬 (phenytoin, phenobarbital, primidone 等) を長期間服用する患者では、骨密度低下とその結果生じる骨折リスクが上昇し、このリスクは女性で高く、薬剤服用期間に応じて上昇するとされている¹⁾。てんかん患者には骨折リスクを高める原因が多く存在すると考えられ、例えば発作、日光浴の少なさ、運動不足等が挙げられる。抗てんかん薬服用患者では、骨代謝異常が高頻度に認められる。生化学的異常としては、低カルシウム血症、低リン酸血症、活性型ビタミン D 代謝物の血清中濃度低下、副甲状腺機能亢進症等がある。また、骨代謝回転の加速もみられる¹⁾。

チトクローム P450 酵素を誘導する薬物は、ビタミン D₃ の代謝を促進し、その結果として、ビタミン D 欠乏または不足、および骨密度低下を引き起こすと考えられる。最近の症例対照研究では、酵素誘導作用のある抗てんかん薬を 2 年以上服用している 40 歳以上の女性では、骨密度が統計学的に有意に低下することが指摘されている。しかし、この研究は小規模であり、各抗てんかん薬間の作用レベルの差異を区別することはできなかった²⁾。

現在、「新規」抗てんかん薬が骨に影響するとの情報は得られていない。これまでのところ適切な研究において検討されていないが、従来型抗てんかん薬との併用投与が交絡因子となり、データに影響している可能性がある。

ADRAC が受けた抗てんかん薬に関連する骨密度低下についての報告は比較的少ない。この重要な有害作用に対する認識が低く、また、本事象が遅発性であり、投与開始から数年後に発現することも多いために、報告が少ない可能性がある。

抗てんかん薬の長期服用患者には、安全かつ適切な量の日光を浴び、体重負荷を伴う運動を行い、飲酒や喫煙といった他の骨密度低下リスク因子を避けるよう助言する必要がある。一部の患者では骨密度の定期モニタリングが必要であり、カルシウムとビタミン D の補充を考慮すべきと考えられる。

文 献

- 1) Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy & Behaviour* 2004; 5 (2); S24-S29.
- 2) Petty, SJ et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005; 65:1358-1365.

◎Phenytoin〔フェニトイン, 抗てんかん剤, ヒダントイン誘導体〕海外: 発売済 国内: 発売済

◎Phenobarbital〔フェノバルビタール, 鎮静・抗てんかん剤, バルビツール酸誘導体〕海外: 発売済
国内: 発売済

◎Primidone〔プリミドン, 抗てんかん剤, バルビツール酸誘導体〕海外: 発売済 国内: 発売済

Vol.5 (2007) No.04 (02/22) R06

【 豪 TGA 】

- 妊娠時の処方薬ブックレットの改訂

Amendments to the Prescribing Medicines in Pregnancy Booklet

The 4th edition of the Prescribing Medicines in Pregnancy Booklet

通知日: 2007/02/12

<http://www.tga.health.gov.au/docs/html/mip/0702newmed.pdf>

<http://www.tga.health.gov.au/docs/html/medpreg.htm>

妊娠時の処方薬ブックレットが、1999年12月にTGAのウェブサイト公開された。また、改訂版が、2006年2月および6月に同ウェブサイトに掲載された。今回、改訂された医薬品を以下に示した(表1)。

これらの医薬品の妊娠時のリスク分類は、妊婦または妊娠の可能性のある女性の治療計画の際に、女性や医療従事者を手助けする情報を提供することを目的としている。分類は現在入手可能なエビデンスに基づいており、新規のエビデンスが解析された場合、適宜変更が必要となる可能性がある。個人的に判断する際は、投与期間、他の代替となる治療や薬剤を投与しない場合の結果等について、その他の関連する判断材料とともにこのブックレットの情報を考慮すること。

個々の状況において、当該の女性および医師による入念な検討や話し合いが不要になることはなく、このブックレットの内容と医師の判断とは別のものである。

妊娠中に特定の薬剤について懸念のある女性は、主治医に相談すべきである。

表 1: TGA 妊娠時のリスク分類が改訂された医薬品

薬効分類	一般名	TGA カテゴリー	国内の発売状況
抗腫瘍薬	alemtuzumab	B2	×
	dasatinib	D	×
	sorafenib	D	×
	sunitinib	D	×
	triptorelin	D	×
抗真菌薬	butoconazole	B3	×
その他の分類	deferasirox	C	×
アレルギー および免疫系	ジフテリアおよび破傷風ワクチン	A	○
	natalizumab	C	×
	パピローマウイルスワクチン	B2	×
心血管系	第Ⅷ因子インヒターバイパス製剤*	B2	○
	ivabradine	D	×
	pentastarch	B3	×
	rosuvastatin	D	○
診断薬	gadofosveset	B3	×
中枢神経系	palonosetron	B1	×
泌尿器系	solifenacin	B3	○

参考情報

*: 血友病 A(B)は、血液凝固第 VIII (IX) 因子欠損の先天性疾患で、第 VIII (IX) 因子製剤の補充療法が行われているが、インヒターが約 5~25%の率で発現する。第 VIII 因子インヒターバイパス製剤は、インヒター症例の止血管理に対し、第 VIII、第 IX 因子を介さない凝固系を利用したバイパス療法に用いられる薬剤で、複数の凝固因子(第 II, VII, IX, X およびこれらの活性型因子)を含む活性型プロトロンビン複合体である。

◆TGA:妊娠中における薬のリスク評価の分類

カテゴリーA :多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性が服用しており、奇形の頻度の増大や、胎児に関する直接的もしくは間接的な有害作用の頻度が増大するという観察はなされていない。

カテゴリーC :薬理学的作用により、胎児または新生児に有害な影響を及ぼすか及ぼすことが懸念されるが、奇形は引き起こさない。この作用は可逆的である可能性がある。

カテゴリーB1:限られた数の妊婦および妊娠可能年齢の女性しか服用していないが、奇形の頻度の増大や、胎児に関する直接的もしくは間接的な有害作用の頻度が増大するという観察はなされていない。動物試験では、胎仔への障害の発生が増加したというエビデンスは示されていない。

カテゴリーB2:限られた数の妊婦および妊娠可能年齢の女性しか服用していないが、奇形の頻度の増大や、胎児に関する直接的もしくは間接的な有害作用の頻度が増大するという

観察はなされていない。動物試験は不十分もしくは行われていないが、入手可能なデータでは、胎仔への障害の発生が増加したというエビデンスは示されていない。

カテゴリーB3:限られた数の妊婦および妊娠可能年齢の女性しか服用していないが、奇形の頻度の増大や、胎児に関する直接的もしくは間接的な有害作用の頻度が増大するという観察はなされていない。動物試験では胎仔への障害の発生が増加したエビデンスが示されているが、ヒトにおける意義付けは不明と考えられている。

カテゴリーD :ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度の増加を引き起こす、または引き起こすと疑われる、または引き起こす可能性があると推測される。これらの薬にはまた、有害な薬理作用がある可能性がある。

カテゴリーX :胎児に対し永続的な障害を生じるリスクが高いため、妊婦や妊娠の可能性のある場合は使用すべきでない。

B1, B2, B3 の分類の医薬品に関しては、ヒトでのデータが不足しているか十分でない。サブ分類(1, 2, 3)は動物実験でのデータによる。B 分類は C 分類よりはるかに安全であることを示すものではない。

<http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/intro.htm#CatA>

<http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>

【 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