

# 医薬品安全性情報 Vol.5 No.07 (2007/04/05)

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/sireport/index.html>

### 各国規制機関情報

- FDA は睡眠障害治療薬全製品のラベリング改訂を要請:睡眠状態での異常行動等 [米 FDA] .....2
- Linezolid[‘Zyvox’]:血管内カテーテル関連のグラム陰性菌感染で死亡率増加を示す臨床試験結果 [米 FDA] .....4
- Telithromycin[‘Ketek’]に関する重要なラベリング改訂:重症筋無力症患者の禁忌, 適応削減, 視覚障害, 意識消失の警告 [米 FDA] .....7
- Gadolinium 含有 MRI 造影剤 gadodiamide[‘Omniscan’]:腎性線維化性皮膚症(NSF/NFD)に関する安全性情報の更新 [カナダ Health Canada] .....10
- Deferasirox (鉄過剰治療薬):急性腎不全および血球減少症の症例報告 [カナダ Health Canada] .....13
- Oseltamivir[‘Tamiflu’]のカナダにおけるラベリングを改訂 [カナダ Health Canada] .....14
- Oseltamivir[‘Tamiflu’]:精神・神経系の副作用に関して製品情報の更新 [EU EMEA] .....15
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2007 [WHO]
  - Quinine: 下肢痙攣への適応外使用に対して消費者に警告(米国) .....17

注1) [‘○○○’]の○○○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(2007/03/28 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.07 (04/05) R01

【 米 FDA 】

● FDA は睡眠障害治療薬全製品のラベリング改訂を要請:睡眠状態での異常行動等

**FDA Requests Label Change for All Sleep Disorder Drug Products**

**FDA NEWS**

通知日:2007/03/14

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01587.html>

FDA は催眠鎮静薬(睡眠の導入や維持に用いられる薬剤)の全製造業者に対し、ラベリングに潜在リスクをより強い表現で記載するよう要請した。催眠鎮静薬に伴うリスクとして、重篤なアレルギー反応および睡眠状態での異常行動〔Sleep-driving (睡眠運転)を含む〕が挙げられる。睡眠運転とは、催眠鎮静薬服用後、十分覚醒していない状態で車を運転し、運転中の記憶がないこととして定義される。

FDA 医薬品評価研究センター(CDER)の Steven Galson 所長は、「多くの人にとって、睡眠薬の忍容性は良好である。しかし、市販後有害事象情報を精査した結果、FDA は、医療従事者および消費者にリスク情報を提供するため、ラベリングの改訂が必要であるとの結論に達した」と述べた。

2006年12月にFDAは睡眠障害治療薬として承認されている製品の製造業者に書面を送付し、この種類の全製品についてラベリングを改訂し、下記の潜在的な有害事象についての警告を記載するよう要請した。

- ・ アナフィラキシー(重篤なアレルギー反応)および血管浮腫(重度の顔面腫脹)が催眠鎮静薬の初回服用時から発現するおそれがある。
- ・ 睡眠運転、睡眠中の電話/料理/食事等の睡眠状態での異常行動を起こすことがある。

FDA は各製造業者に対し、ラベリングの改訂と共に医療従事者に書面を送付し、この新規の警告を周知させるよう要請しており、書面の送付は今週開始される。

さらに、FDA は製造業者に対し、各製品の Patient Medication Guide(患者向医薬品ガイド)を作成し、消費者にリスク情報を提供するとともに、講じる予防策を知らせるよう要請した。Patient Medication Guide は薬剤の処方時に患者、家族、介護者に配付される。Patient Medication Guide には、医薬品の適切な使用法、アルコールおよび/または他の中枢神経抑制薬の摂取を避けることの推奨等、FDA が承認した情報が記載される予定である。Patient Medication Guide の配布を受けた患者は、服用前に熟読し、疑問や不安があれば医師に相談すること。なお、担当医に相談する

ことなく、睡眠薬の使用を中止してはならない。

いずれの催眠鎮静薬にも睡眠状態で異常行動を起こすリスクがあるが、発現頻度は製品によって異なる可能性がある。このため、FDA は催眠鎮静薬の製造業者に対し、臨床試験を実施して各製品について睡眠運転等の睡眠状態での異常行動の発現頻度を調査するよう要請している。

ラベリング改訂の対象製品は以下の 13 製品である。

[ ‘Ambien/Ambien CR’ ] (zolpidem tartrate)

[ ‘Butisol Sodium’ ] (butabarbital sodium)

[ ‘Carbital’ ] (pentobarbital and carbromal)

[ ‘Dalmane’ ] (flurazepam hydrochloride)

[ ‘Doral’ ] (quazepam)

[ ‘Halcion’ ] (triazolam)

[ ‘Lunesta’ ] (eszopiclone)

[ ‘Placidyl’ ] (ethchlorvynol)

[ ‘Prosom’ ] (estazolam)

[ ‘Restoril’ ] (temazepam)

[ ‘Rozerem’ ] (ramelteon)

[ ‘Seconal’ ] (secobarbital sodium)

[ ‘Sonata’ ] (zaleplon)

催眠鎮静薬および睡眠障害に関する詳細情報の参照先：

[http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/sedative\\_hypnotics/default.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/sedative_hypnotics/default.htm)

[www.fda.gov/womens/getthefacts/sleep.html](http://www.fda.gov/womens/getthefacts/sleep.html)

[www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/inso/inso\\_what.html](http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/inso/inso_what.html)

---

## 参考情報

◇関連情報〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.04〕

Zolpidem に関連する睡眠状態での異常行動(睡眠運転, 遊行症, 食物摂取を含む)について (豪 TGA)

◎Estazolam〔エスタゾラム, ベンゾジアゼピン系睡眠薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Flurazepam〔フルラゼパム, ベンゾジアゼピン系睡眠薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Quazepam〔クアゼパム, ベンゾジアゼピン系睡眠薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Triazolam〔トリアゾラム, ベンゾジアゼピン系睡眠薬〕国内:発売済 海外:発売済

- ◎Zolpidem〔ゾルピデム, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Secobarbital〔セコバルビタール, バルビツール酸系睡眠薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pentobarbital〔ペントバルビタール, バルビツール酸系睡眠薬〕国内:発売済 海外:発売済  
国内では pentobarbital 単剤で発売されており, carbromal との合剤は発売されていない。
- ◎Ramelteon〔ラメルテオン, メラトニン受容体作動薬, 不眠症治療薬〕  
国内:Phase III (2007/01/31 現在) 海外:発売済

## Vol.5 (2007) No.07 (04/05) R02

### 【 米 FDA 】

- **Linezolid [‘Zyvox’]: 血管内カテーテル関連のグラム陰性菌感染で死亡率増加を示す臨床試験結果**

#### **Linezolid (marketed as Zyvox)**

#### **FDA MedWatch, FDA ALERT (Information for Healthcare Professionals)**

通知日: 2007/03/16

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Zyvox>

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/linezolidHCP.pdf>

FDA は血管内留置カテーテル関連の血流感染症において、オキサゾリジノン系合成抗菌剤 linezolid を使用した場合に、他の抗菌剤 (vancomycin, oxacillin, dicloxacillin) と比較してグラム陰性菌の感染がある場合の死亡率が高かったとする臨床試験結果を医療従事者向けに通知した。FDA はこの結果に関する最終的な結論はまだ出しておらず、今後検討するとしている。

#### **医療従事者向け安全性警告**

FDA は、最近の臨床試験の結果を受けて linezolid [‘Zyvox’] の新たに判明した安全性情報を提供するため、警告を発表する。本試験は、血管内カテーテル関連の血流感染症\*<sup>1</sup> (カテーテル刺入部感染症を伴うものを含む) で重篤な状態の患者の治療における linezolid の効果を対照の抗菌剤 (vancomycin, oxacillin, dicloxacillin) と比較したオープンラベルの無作為化試験であった。Linezolid で治療した患者は、いずれの対照薬で治療した患者よりも死亡率が高く、死亡率は感染の原因菌の種類と関連があった。グラム陽性菌に感染した患者では、抗菌薬の種類による死亡率の差はみられなかった。しかし、試験登録時に、グラム陰性菌のみに感染していた患者、グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に感染していた患者、またはいずれの菌にも感染していなかった患者では、linezolid で治療した場合に死亡率が高かった。

Linezolid はカテーテル関連の血流感染症、カテーテル刺入部の感染症、またグラム陰性菌による感染症の治療に対しては承認されていない。グラム陰性菌の感染が判明または示唆される場

合は、速やかに適切な治療を開始すること。FDA は現在、linezolid の他の情報と共に、この臨床試験の評価を行っている。

#### ◇医師/医療従事者の留意事項

Linezolid は、バンコマイシン耐性腸球菌 (*Enterococcus faecium*)、院内感染性肺炎、市中感染性肺炎、皮膚および皮膚組織の感染症〔合併症のない場合および合併症のある場合(骨髄炎を伴わない糖尿病性足病変の感染症等)を含む〕の治療薬として承認されている。医師および医療従事者は下記の事項を考慮すること。

- ・ Linezolid は、カテーテル関連の血流感染症、カテーテル刺入部感染症、またはグラム陰性菌による感染症の治療用には承認されていない。
- ・ Linezolid は、グラム陰性菌感染症の治療は適応外である。グラム陰性菌の感染が判明または示唆される場合は、速やかに適切な治療を開始すること。

#### ◇データ概要

グラム陽性菌による血管内カテーテル関連の血流感染症(カテーテル刺入部感染症を伴うものを含む)の患者を対象として、linezolid のオープンラベルの無作為化臨床試験を実施した。本試験では、linezolid 600 mg を 12 時間ごとに 7~28 日間静脈内投与または経口投与\*<sup>2</sup> する群と、vancomycin 1 g を 12 時間ごとに 7~28 日間静脈内投与する群に患者を無作為に割り付けた。Vancomycin 投与群の患者は、感染菌がメチシリン感受性の場合には治療薬を oxacillin または dicloxacillin に変更可能とした。また、患者はグラム陰性菌感染症に対する治療も同時に受けられることとした。患者の登録基準は、血管内カテーテルを留置しており、カテーテル刺入部感染の徴候や症状がみられる場合と感染症の徴候(血圧低下、頻脈、頻呼吸、白血球増加/白血球減少や杆状核好中球の増加がある場合)を伴う発熱や低体温のみられる場合とした。

本試験では、13 歳以上の患者 726 人を登録し、菌血症は linezolid 投与群で 363 人中 151 人(42%)、対照薬投与群では 363 人中 136 人(37%)であった。患者の約 48%が集中治療室で治療を受けており、26%が挿管されていた。

投与開始~84 日以内の死亡数は、linezolid で治療した患者では 363 人中 78 人(21.5%)、対照薬で治療した患者では 363 人中 58 人(16.0%)であり、linezolid 投与群の方が対照薬投与群より多かった。ベースラインにおけるグラム陰性菌血症の患者数は linezolid 投与群で 34 人、対照薬投与群で 32 人であったが、治療期間中にさらに linezolid 投与群で 28 人、対照薬投与群で 17 人の患者でグラム陰性菌血症を発生した。群間の差が最大であったのは、投与開始から投与終了 7 日以内の死亡者数であり、対照薬投与群では 363 人中 22 人(6%)であったのに対して linezolid 投与群では 363 人中 43 人(12%)であった。下記の表 1 は病原体(すべての培養検体を含む)別の死亡患者数を示す。

表1 病原体別の死亡患者数

微生物の種類	Linezolid 投与群 N=363	対照薬投与群 N=363
	死亡患者数 N=78	死亡患者数 N=58
グラム陽性菌のみ	37/222 (16.7%)	37/215 (17.2%)
グラム陰性菌のみ	4/15 (26.7%)	1/11 (9.1%)
グラム陽性菌およびグラム陰性菌	16/46 (34.8%)	7/39 (17.9%)
微生物陰性	20/76 (26.3%)	12/92 (13%)
その他*3	1/4 (25%)	1/6 (16.7%)

#### ◇現況

FDA はカテーテル関連の血流感染症またはカテーテル刺入部感染症に対する linezolid の適応を承認していない。現在FDAは、今回観察された結果を評価するため linezolid の作用に関する他の情報も加えて検討中であり、今回の臨床試験の結果については、いかなる最終結論にも至っていない。今後も入手可能なすべての情報の評価を継続し、その結果共有すべき新たな重要な情報が明らかになれば、医療従事者および患者に通知する予定である。

#### 参考情報

- \*1: 血流感染症: 菌血症と近い概念であるが、血液中に微生物が検出されないが感染の徴候や症状がみられる場合を含めて考える。
- \*2: Linezolid は腸管からの吸収性が高く、経口剤と注射剤で同じ用量での投与が可能である。
- \*3: 血管内カテーテル関連の血流感染症の原因微生物としては、グラム陽性菌、グラム陰性菌の他にカンジダ等の真菌の場合がある。

※: Linezolid は細菌のリボソームと結合し、翻訳過程の 70S 開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白合成を阻害する。一方、ポリソームの伸長あるいはペプチド結合の合成は阻害せず、従来の抗菌薬とは作用機序が異なる(国内添付文書情報より)。国内の適応は、(1)本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、肺炎、(2)本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロкокカス・フェシウムによる各種感染症である。

©Linezolid[リネゾリド, オキサゾリジノン系合成抗菌剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.07 (04/05) R03

【 米 FDA 】

- **Telithromycin [‘Ketek’]**に関する重要なラベリング改訂:重症筋無力症患者の禁忌, 適応削減, 視覚障害, 意識消失の警告

**Important Information about [ ‘Ketek’ ] (telithromycin) (Sanofi-Aventis issued a "Dear Healthcare Professional" letter)**

**FDA MedWatch**

通知日:2007/03/26

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Ketek>

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/ketek\\_dhcp\\_march07.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/ketek_dhcp_march07.pdf)

Telithromycin [‘Ketek’]錠に関するラベリングの改訂について先に FDA NEWS で通知 (医薬品安全性情報 Vol.5 No.04)があつたが, 今回 Sanofi-aventis 社よりラベリング改訂および Medication Guide (患者向医薬品ガイド)作成に関するドクターレターが出された。

**医療従事者向けドクターレター**

(下線部は, 原文にて強調表示の箇所)

米国 Sanofi-aventis 社は telithromycin [‘Ketek’]錠に関する重要な情報の更新を通知する。今回, 処方情報を改訂し, 重症筋無力症の患者に対する枠組み警告および禁忌の欄を設けた。さらに, 慢性気管支炎の急性増悪および細菌性の急性副鼻腔炎への適応をラベリングから削除した。この改訂は [‘Ketek’] のベネフィットとリスクのバランスを考慮すると上記の適応に対する販売継続は支持されなくなったという 2006 年 12 月の FDA の諮問委員会の勧告に従い, FDA との協議を経て実施するものである。 [‘Ketek’] の適応承認が継続されるのは 18 歳以上の患者における軽度～中程度の市中感染性肺炎 (多剤耐性種を含む肺炎連鎖球菌, インフルエンザ菌, モラクセラ・カタラーリス, 肺炎クラミジア, 肺炎マイコプラズマによる) に限定されることに注意されたい。

以前は使用上の注意の欄にあつた視覚障害および意識消失に関する安全性情報を警告欄に追加した。 医師は [‘Ketek’] の処方の際, 本剤には重症筋無力症の増悪, 肝毒性, 視覚障害, 意識消失という 4 つの有害作用が強調されていることについて患者に情報を提供し, 話し合うことが重要である。

[‘Ketek’] の患者に対する情報提供と教育を改善するため, 米国処方情報における患者向け情報欄に代わって, Medication Guide を作成した。薬剤師は患者に [‘Ketek’] を渡す際に Medication Guide も一緒に提供すること。医師は患者が [‘Ketek’] を服用する前に Medication Guide を読むように指導すること。

◆ **処方情報の安全性に関する重要な点**

今回, 重症筋無力症, 視覚障害, 意識消失について, 以下の点が追加された。また, すでに

2006年6月には肝毒性に関するラベリング改訂を行っており、再度注意を喚起する。

◇重症筋無力症: 枠組み警告と禁忌の追加

(枠組み警告)

['Ketek']の重症筋無力症の患者への投与は禁忌である。重症筋無力症患者に対する['Ketek']の投与に関連して、死に至るまたは生命を脅かす呼吸不全が起きたとの報告がある。(禁忌の欄を参照のこと。)

(禁忌)

['Ketek']を重症筋無力症の患者に投与しないこと。Telithromycin 投与により、重症筋無力症の患者の症状が増悪した報告があり、初回投与後数時間以内に増悪が起きた例もいくつかある。急性呼吸不全が急激に発症・進行し、死亡したり生命の危険があった報告もある。

◇視覚障害: 警告の追加

(警告)

['Ketek']により、特に調節緊張時間と調節弛緩時間の延長が起こり、視覚障害を起こすことがある。具体的な症状は霧視、焦点が合いにくい、複視等である。軽度～中程度がほとんどであるが、重症例の報告もある。

◇意識消失: 警告の追加

(警告)

意識消失: 市販後有害事象調査において一過性の意識消失の報告があり、そのうちの数症例は迷走神経症候群と関連があった。

視覚障害や意識消失のおそれがあるため、['Ketek']服用中の患者は自動車等の運転、重機類の操作、その他の危険を伴う活動を極力避けること。['Ketek']服用中の患者が視覚障害や意識消失を起こした場合は、自動車等の運転、重機類の操作、その他の危険を伴う活動を行わないこと(使用上の注意、患者向け情報の欄を参照のこと。)

◇肝毒性

(警告)

['Ketek']を投与された患者において急性肝不全や重篤な肝障害の報告があり、死亡例も数件あった。これらの症状には肝移植が必要になる激症肝炎、肝壊死があり、投与期間中または投与直後の発症がみられた。肝障害が急激に進行した例や、['Ketek']を数回投与した後に発症した例も数件あった。

医師および患者は疲労、倦怠感、食欲不振、悪心、黄疸、ビリルビン尿、無胆汁便、肝圧痛、肝腫大といった肝炎の徴候や症状がないかよくモニタリングすること。肝炎の徴候や症状が現

れた患者には[‘Ketek’]の服用中止を推奨し、すぐに医学的診断を受けるよう薦めること。診断には肝機能検査を含めること。診断の結果、他の全身症状とともに肝炎やトランスアミナーゼ値の上昇がみられる場合は、[‘Ketek’]を今後使用しないこと。

[‘Ketek’]錠またはすべてのマクロライド系抗生物質の投与に関連して肝炎や黄疸を発症した既往のある患者には、[‘Ketek’]を二度と投与してはならない。

また、[‘Ketek’]投与に関連して、肝酵素の増加と関連があるあまり重症でない肝機能不全、肝炎、数例の黄疸の発症報告がある。これらのあまり重症でない型の肝毒性の発症例は可逆的であった。

#### ◆その他の安全性に関する事項

患者の一部で、telithromycinにより心電図でのQT補正間隔の延長の可能性が認められた。QT補正間隔の延長はトルサードドポアン等の心室性不整脈のリスクを高める可能性がある。したがって、先天的にQT補正間隔の延長がみられる患者、制御できない低カリウム血症、低マグネシウム血症、臨床的に顕著な徐脈といった不整脈を起こしやすい状態の患者、Class IA (quinidine, procainamide 等) または Class III (dofetilide 等) の不整脈治療薬の投与を受けている患者に対しては、telithromycin の投与を行わないこと。[‘Ketek’]の市販後調査においてトルサードドポアンの症例が複数例報告された。4,780人の患者(ベースラインにおいてQT補正間隔の延長がみられた患者204人を含む)を対象としたtelithromycin治療の臨床試験では、QT補正間隔の延長が寄与した心血管系の罹患や死亡は起こらなかった。

[‘Ketek’]の投与期間中はsimvastain, lovastatin, atorvastatinの投与を一時中止すること。CYP3A4誘導体であるrifampinは[‘Ketek’]と併用しないこと。

ほとんどの有害事象は軽度～中程度であり、下痢、悪心、頭痛、浮動性めまい、嘔吐等の症状等である。

---

©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.07 (04/05) R04

【 カナダ Health Canada 】

- Gadolinium 含有 MRI 造影剤 gadodiamide [ ‘Omniscan’ ] : 腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) に関する安全性情報の更新

Updated safety information on Omniscan and Nephrogenic Systemic Fibrosis/Nephrogenic Fibrosing Dermopathy (NSF/NFD)

For Health Professionals, For the Public

通知日 : 2007/03/07

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/omniscan\\_hpc-cps2\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/omniscan_hpc-cps2_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2007/omniscan\\_pc-cp\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2007/omniscan_pc-cp_e.html)

GE Healthcare 社は Health Canada と協議の上, gadolinium 含有 MRI 造影剤 gadodiamide [ ‘Omniscan’ ] の使用に関連する腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症 (Nephrogenic Systemic Fibrosis/Nephrogenic Fibrosing Dermopathy, NSF/NFD) に関し, 市販後報告および文献報告から, 2006 年 7 月に通知した 25 例に加えて, さらに 71 例の報告があることを医療従事者向けおよび一般向けに通知した\*<sup>1</sup>。

#### 医療従事者向け情報ドクターレター

GE Healthcare 社は, Health Canada との協議を受けて, ガドリニウム系 MRI 用造影剤の gadodiamide [ ‘Omniscan’ ] に関する重要な安全性情報の更新を通知する。市販後有害事象報告および文献報告から, [ ‘Omniscan’ ] 投与後の NSF/NFD の新たな発症例が判明した。

- 2006 年 7 月以降, GE Healthcare 社は [ ‘Omniscan’ ] 投与に関連がある NSF/NFD 発症の追加報告 71 件を受けた。NSF/NFD は通常, 高用量 (>0.1 mmol/kg) の [ ‘Omniscan’ ] 投与と関連がある。
- NSF/NFD 発症者の大半は重度の腎機能障害 (腎不全末期) の患者 (糸球体路濾過率 [GFR] <15 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) であったが, 中程度の腎機能障害患者 (GFR<60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) でも最近数件の発症報告があった。
- 現時点においてカナダ国内では NSF/NFD の発症例はない。
- 重度の腎機能障害患者 (GFR<15 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) の画像診断が必要な場合は, 造影剤を用いない MRI または他の代替画像診断法を考慮すること。
- 中程度の腎機能障害患者 (GFR<60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>) に対する MRI では, 本造影剤の使用は臨床必要最小限にとどめ, 低用量であることが望ましい。
- NSF/NFD の予防または治療を目的として, gadodiamide 投与後に透析を実施することの有用性はまだ確認されていない。

2006 年 7 月 12 日に GE Healthcare Canada 社は, Health Canada との協議を受けて, gadodiamide

['Omniscan']投与後の 25 件の NSF/NFD 発症に関して医療従事者に通知した。Health Canada は、25 件のうち 23 件はおそらく['Omniscan']投与が原因であると評価したが、残り 2 件は評価不能と判断した。

2006 年 7 月以降、GE Healthcare 社は MRA (Magnetic Resonance Angiography, 磁気共鳴血管造影) または MRI 検査の際の ['Omniscan'] 投与と関連がある NSF 発症の追加報告 71 件を受けた。71 件のうち 44 件は米国で発生し、残り 27 件はその他の国からの報告であった。発症例の多くは高用量の ['Omniscan'] を投与された患者であったが、0.11 mmol/kg 程度の低用量での発症例も数件報告があった<sup>1,2)</sup>。最近公表された研究では、['Omniscan'] を 0.2 mmol/kg<sup>\*2</sup> 投与された患者では、0.1 mmol/kg 投与された患者と比較して NSF/NFD 発症のリスクが 12.1 倍高いことがわかった<sup>3)</sup>。

NSF(腎性全身性線維症)が初めて特定されたのは 1997 年であった。これまでのところ、NSF の発症がみられたのは腎機能障害患者のみである。NSF/NFD は全身性の疾患であり、最も顕著で目に見える影響は皮膚に現れる。本疾患は重篤な疾患で、様々な臨床経過をたどり、死亡に至ることもある。皮膚の病変は過剰な線維化によるもので、病変は通常四肢と体幹に左右対称に現れる。罹患した皮膚は木質状の様相を呈して肥厚する。皮膚線維芽細胞に似た細胞の増殖がみられ、これに関連してコラーゲン線維の再編成やムチンの沈着がみられる。NFD(腎性線維化皮膚症)と関連する線維症は、真皮からさらに皮下組織、横紋筋、横隔膜、胸膜、心膜、心筋に波及することがある。本疾患は、数日から数週間の期間で進行する。多くの場合、皮膚の肥厚は関節の屈曲と伸展を妨害し、強い拘縮を起こす。NSF/NFD の病因は依然不明であるが、発症には代謝性アシドーシス、血管損傷等の様々な付随要因が関係すると考えられる。最終的な診断を行うためには皮膚生検が必要である。

GE Healthcare Canada 社と Health Canada は、カナダにおける ['Omniscan'] の処方情報に上記の新しい情報を加える更新作業を協力して行う予定である。

腎機能障害患者における NSF/NFD の予防または治療を目的として透析を実施することの有用性はまだ確認されていない。3 回続けて実施した血液透析におけるガドリニウムの平均排泄率は、それぞれ 78%, 96%, 99% であった。しかし、最近の文献<sup>3)</sup>では、迅速な透析の実施が数人の患者において NSF/NFD の発症予防に十分な効果を示さなかったと報告されている。

#### ◆患者向情報

##### ◇患者が気づくべき症状

MRI を受ける可能性がある腎疾患の患者は、担当の医師とガドリニウム系造影剤の使用に関するベネフィットとリスクについて話し合うこと。すでに MRI を受けて、以下のいずれかの症状がある患者は、できるだけ早く医師の診察を受けること。

- ・ 皮膚に腫脹、硬化、収縮がみられる。
- ・ 皮膚に赤色または色の濃い斑点がある。
- ・ 皮膚に灼熱感またはかゆみがある。

- ・ 白目に黄色い斑点がある。
- ・ 関節にこわばり感がある, 腕, 手, 脚, 足の運動または伸展が困難である。
- ・ 腰骨または肋骨の深部に痛みがある。
- ・ 筋肉に脱力感がある。

## 文 献

- 1) Khurana A, Runge VM, Narayanan M, Greene JF Jr, Nickel AE. Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Review of 6 Cases Temporally Related to Gadodiamide Injection (Omniscan). Invest Radiol. 2007 Feb;42(2):139-145
- 2) Sadowski Elizabeth A, Benneth Lindsey K, Chan Micah R, Wentland Andrew L, Garrett Andrea L, Garrett Robert W, Djamali Arjan. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Risk Factors and Incidence Estimation. Radiology 2007, 101148/radiol.1062144.
- 3) Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-Associated Nephrogenic Systemic Fibrosis: Why Radiologists Should Be Concerned. Am J Roentgenol. 2007 Feb;188:1.7

---

## 参考情報

\*1: NDF/NFD は 1997 年に同定され, 当初原因が不明であった。少なくとも一部は, ガドリニウム系 MRI 用造影剤の使用と関連のあることが 2006 年に示唆された。このため, 2006 年の 6 月～8 月にかけて, FDA, Health Canada, 英 MHRA で 25 症例の gadodiamide [‘Omniscan’] の報告のあることが取り上げられたが, これらはデンマークとオーストリアの 2 病院からの報告であった。その後, 2006 年 12 月の FDA の安全性勧告では, FDA の AERS 副作用症例報告データベースに 3 種類のガドリニウム系 MRI 用造影剤, gadodiamide [‘Omniscan’], gadopentetate dimeglumine [‘Magnevist’], gadoversetamide [‘Optimark’] で併せて 90 症例の NSF/NFD の報告のあることが述べられていた。2007 年 2 月の英 MHRA の資料によれば, [‘Omniscan’] の総投与数は 3,000 万人以上とされる。

ガドリニウム系造影剤はガドリニウム原子とキレート剤との複合体で, すべてガドリニウムを含むが, キレート分子により gadodiamide, gadopentate dimeglumine, gadoversetamide の他数種類がある。

\*2: [‘Omniscan’] の承認用量は, 0.1 mmol/kg (0.2 mL/kg) である。

## ◇関連情報

- ・ カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.15 (2006/07/27)
- ・ 米 FDA: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.13 (2006/06/29), Vol.5 No.01 (2007/01/02)

- ・ 英 MHRA: 医薬品安全性情報 Vol.4.No.20 (2006/10/05), Vol.5 No.04 (2007/02/22)

◎Gadodiamide [ガドジアミド, ガドリニウム系非イオン性 MRI 用造影剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

## Vol.5 (2007) No.07 (04/05) R05

### 【カナダ Health Canada】

- Deferasirox (鉄過剰治療薬): 急性腎不全および血球減少症の症例報告

Association of acute renal failure (severe kidney problems) and reports of cytopenias (low blood cell counts) with [‘Exjade’] (deferasirox)

For Health Professionals, For the Public

通知日: 2007/03/09

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/exjade\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/exjade_hpc-cps_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2007/exjade\\_pc-cp\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2007/exjade_pc-cp_e.html)

Novartis 社は Health Canada と協議の上, deferasirox [‘Exjade’] による急性腎不全および末梢血血球減少症の報告に関し, 医療従事者向けおよび一般向けに通知を行った。

### 医療従事者向け

Novartis 社は Health Canada と協議の上, [‘Exjade’] による急性腎不全および末梢血血球減少症の報告に関する最新安全性情報を通知する。

Deferasirox [‘Exjade’] は, 6 歳以上の輸血依存性の貧血患者における慢性鉄過剰の管理に適応がある。また, [‘Exjade’] は deferoxamine\*1 で十分に治療できない 2~5 歳の輸血依存性貧血患者における慢性鉄過剰の管理にも適応がある。

[‘Exjade’] を用いた治療は, 輸血による慢性鉄過剰の治療経験のある医師が開始および維持管理する必要がある。

- [‘Exjade’] の市販後使用において急性腎不全症例 (一部は死亡例) が報告されている。重篤な患者での死亡例について, [‘Exjade’] による腎機能障害の関与を除外することはできないが, 死亡は他の基礎疾患が原因となった可能性がある。致命的でない急性腎不全症例の大半では治療中止により改善がみられたことから, [‘Exjade’] との因果関係が示唆される。
- 治療開始前に血清クレアチニンを 2 回測定する必要がある。血清クレアチニンのモニタリングは, 治療開始または用量変更後 1 ヶ月間は週 1 回, その後は月 1 回実施することが推奨される。蛋白尿の検査は月 1 回実施すること。水分補給を十分行うように注意する。

- ・ [‘Exjade’]投与患者において、市販後に血球減少症が報告されている(自発報告および臨床試験報告)。これらの患者の大半では基礎疾患として血液学的障害(多くの場合、骨髄機能不全を伴う)があった。これらの事例と[‘Exjade’]投与との関連は不明である。

腎機能障害患者を対象とする[‘Exjade’]の試験は実施されていない。[‘Exjade’]投与患者では用量依存性の血清クレアチニン上昇が認められた。臨床試験では、ベースライン後の来院時に2回以上連続して33%を超えるクレアチニン上昇が認められた頻度が、deferoxamine投与患者よりも[‘Exjade’]投与患者で高かった(38% vs. 14%)。臨床試験では、用量調節の指示に従い、血清クレアチニン上昇を示した患者の1/3で用量減量が必要となった。用量を減量した患者の大半では、血清クレアチニン値はベースライン値に回復しなかった。すなわち、用量減量中の患者の大半では、症状の進行はみられなかったものの、血清クレアチニン値は33%を超えたままであった。

血球減少症の標準的な臨床管理法に従って、血球数を定期的にモニタリングする必要がある。原因不明の血球減少症をきたした場合には、[‘Exjade’]の投与中断を考慮すべきである。

---

## 参考情報

- \*1: Deferoxamine (デフェロキサミン): 鉄キレート剤で、遺伝性または長期にわたる反復輸血によるヘモクロマトーシス(諸臓器に鉄が沈着し、多彩な症状を呈する疾患)の治療薬。国内: 発売済 海外: 発売済。

©Deferasirox [デフェラシロックス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬] 海外: 発売済

## Vol.5 (2007) No.07 (04/05) R06

### 【カナダ Health Canada】

- Oseltamivir [‘Tamiflu’] のカナダにおけるラベリングを改訂  
Changes to Canadian labelling of [‘Tamiflu’] (Information Update, For immediate release)  
For the Public

通知日: 2007/03/27

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007\\_30\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_30_e.html)

### 一般向け情報(情報更新, 緊急通知)

Health Canada は日本における oseltamivir [‘Tamiflu’] を服用した小児や10代での異常行動や自殺行動の有害事象報告を受け、[‘Tamiflu’] のラベリング改訂を行ったことを通知する。2007年

2月28日現在、カナダ国内では小児や10代における異常行動/自殺行動のような精神的有害事象や死亡の報告はない。

Health Canadaは日本の[‘Tamiflu’]服用患者で新たに8件の自傷行動があったとの予備情報も受け取っており、日本では現在10～19歳の患者への[‘Tamiflu’]投与が規制されている。製造業者であるHoffman-LaRoche社から更なる情報が提供される予定で、必要があれば情報分析後に適切な対策をとる予定である。

Health Canadaは[‘Tamiflu’]の有害事象報告の監視を積極的に続けており、[‘Tamiflu’]の安全性に関する日本でのレビュー結果が入手でき次第、結果について検討する予定である。新たに判明した事例における[‘Tamiflu’]との関連性はまだ証明されていない。高熱やインフルエンザの合併症は精神状態に影響を与えることがあり、異常行動を起こすこともある。

[‘Tamiflu’]を服用しているカナダ国民は、服用に関する質問や心配がある場合は医師に相談すること。

---

◎Oseltamivir[オセルタミビル, 抗インフルエンザウイルス剤(ノイラミニダーゼ阻害剤)]

国内:発売済 海外:発売済

## 【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.07 (04/05) R07

## 【 EU EMEA 】

● Oseltamivir[‘Tamiflu’]:精神・神経系の副作用に関して製品情報の更新

European Medicines Agency statement on safety of [‘Tamiflu’]

EMA Press Release

通知日:2007/03/27

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/13456607en.pdf>

EMAは、oseltamivir[‘Tamiflu’]服用による精神・神経系の有害事象に関し、日本から新たな情報を入手した。これらの有害事象は日常的な安全性監視活動を通じて判明した。

EMAの医薬品委員会(CHMP)は、[‘Tamiflu’]が2003年に欧州連合で承認されて以降に報告されたすべての有害事象について注意深く監視を続けている。

CHMPは2007年2月19～22日の会合で、精神・神経系の副作用について医療従事者および患者向けに、製品情報の更新を行うよう勧告した。推奨される患者向けの記載は、「[‘Tamiflu’]服

用時に痙攣, 意識レベルの低下, 異常行動, 幻覚, 譫妄が起きたとの報告があり, まれに事故による外傷につながることもある。患者 (特に小児および青年) の状態をよく監視し, 通常と違う行動の徴候が少しでもみられる場合はすぐに担当の医師に連絡すること」である。

EMEA および CHMP は[‘Tamiflu’]の新たな安全性情報(精神・神経系の障害を含む)の注意深い監視を今後も継続していく。新たな懸念が生じた場合は, 更なる措置をとる予定である。CHMP はこれらの対策を講じ, 採用された勧告に従って[‘Tamiflu’]を服用する場合には, ベネフィットがリスクを上回るという見解に変更はないとしている。

自分の受けている治療に不安がある患者は担当の医師に相談すること。

#### 注記

1. [‘Tamiflu’]に関する更なる情報は EMEA のウェブサイト上の公開医薬品審査報告書 (EPAR)は以下のサイトを参照。

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tamiflu/tamiflu.htm>

2. EMEA は[‘Tamiflu’]の安全性に関する声明を 2005 年 12 月と 2006 年 11 月に出している。

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/42008705en.pdf> (2005 年 12 月)

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/46088306en.pdf> (2006 年 11 月)

---

#### 参考情報

◇関連情報[医薬品安全性情報 Vol.3 No.25]

※EMEA は, 2005 年 12 月および 2006 年 11 月の声明においては, [‘Tamiflu’]の精神症状に関して, 欧州での処方情報の更新は必要としないとの見解を示していた。

©Oseltamivir [オセルタミビル, 抗インフルエンザウイルス剤 (ノイラミニダーゼ阻害剤)]

国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.5 (2007) No.07 (04/05) R08**

**【WHO】**

- **Quinine:** 下肢痙攣への適応外使用に対して消費者に警告 (米国)

**Quinine: Consumers cautioned against off-label use in treating leg cramps**

**WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2007**

通知日: 2007/02/28

<http://www.who.int/entity/medicines/publications/newsletter/2007news1.pdf>

米国 FDA は、quinine の下肢痙攣への適応外使用に関連して、死亡を含む重大な安全性への懸念があると消費者に警告している。Quinine はマラリアの治療に使用される薬剤で、米国 FDA では合併症を伴わないマラリアの治療に対して quinine 製剤 1 種類[['Qualaquin']]のみを承認している。一方、同局は quinine を含有する複数の未承認製剤が米国市場で流通していると指摘し、これらを販売している会社に対して販売中止を命じた。Quinine は治療域が狭く、有効用量と毒性用量の差が小さい薬剤である。同局は、マラリアは生命の危険がある病気であり、その状況下では quinine の使用のリスクも正当化されるが、quinine を下肢痙攣の治療または防止を目的として使用すべきでないとしている。Quinine は不整脈、血小板減少症、強い過敏反応といった重篤な副作用と関連がある。また、他の薬剤との重大な相互作用の可能性もある。米国 FDA は 1969 年以降に quinine の使用に関連して重篤な転帰に至った有害事象の報告を 665 件受け取っており、うち 93 件は死亡であったと指摘している。

**文 献**

1) FDA News. U.S. Food and Drug Administration, 11 December 2006

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01521.html>

---

©Quinine [キニーネ, 抗原虫剤, マラリア治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

**連絡先**

安全情報部第一室: 竹村 玲子