

医薬品安全性情報 Vol.5 No.09 (2007/05/02)

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

- Desmopressin 点鼻スプレー: 一次性夜尿症の適応を削除 [英 MHRA]2
- Tizanidine: Fluvoxamine, ciprofloxacin (CYP1A2 阻害薬) との併用による血中濃度上昇 (併用禁忌), 食後服用のカプセル剤と錠剤の薬物動態 [米 FDA]3
- Bevacizumab [‘Avastin’]: 限局性小細胞肺癌患者の臨床試験で気管食道瘻 [米 FDA]5
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2007 年 2 月) [米 FDA]7
- Gadolinium 含有 MRI 造影剤と腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) との関連に関する通知 [カナダ Health Canada]9
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.2 [カナダ Health Canada]
 - Quetiapine: 膵炎および血小板減少症13
 - Telithromycin [‘Ketek’]: 中毒性表皮壊死症の症例報告15
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.2 [豪 TGA]
 - Aripiprazole: 悪性症候群16
- Clozapine: 致命的無顆粒球症よりも発現率が高い致命的便秘 [NZ MEDSAFE]18
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2007 [WHO]
 - 経ロリン酸ナトリウム液剤による高齢者の電解質異常および腎機能障害 (仏)19

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(2007/04/23 現在)

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R01

【 英 MHRA 】

• **Desmopressin 点鼻スプレー: 一次性夜尿症の適応を削除**

Desmopressin nasal spray: Removal of the primary nocturnal enuresis (bedwetting) indication

Safety warnings and messages for medicines

通知日: 2007/04/18

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030795&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2030796&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

MHRA の要請を受け, desmopressin (バソプレシンの合成アナログ) 点鼻スプレーの全製品について, 一次性夜尿症 (PNE) *¹ の適応症が削除された。該当する製品には [‘Desmospray’] (Ferring Pharmaceuticals 社), [‘Presinex Nasal Spray’] (Pliva Pharma 社), [‘Nocutil Desmopressin Nasal Spray’] (Norgine 社), [‘Desmopressin Spray’] (PH&T S.p.A 社) が含まれる。Desmopressin の経口剤と点鼻剤を比較すると, PNE 患者で報告される重篤な副作用の大半は点鼻剤の使用と関連していた。まれで重篤な副作用には, 低ナトリウム血症, 水中毒*², 痙攣が含まれた。Desmopressin による低ナトリウム血症は, 経口剤では 10 万投与患者・年あたり約 6 例の割合で報告されているが, 点鼻剤では 10 万投与患者・年あたり約 15 例であり, 大部分は過量投与, 過剰な水分摂取, 不適切な使用に関連していた。

現在 desmopressin 点鼻スプレーによる治療を受けている患者は, その治療コースを最後まで継続できる。ただし, 次回の定期診察時に治療継続が必要と判断された場合, その患者には desmopressin 経口剤のみを処方すべきである。Desmopressin 経口剤の投与を開始するすべての患者において, それまでの点鼻スプレー剤の用量にかかわらず, 最低推奨用量で投与を開始する必要がある。また, 用量増加は症状のコントロールに必要な場合に限り行うべきである。Desmopressin 経口剤の投与に伴う低ナトリウム血症のリスクは, 製品概要 (SPC) および患者用情報リーフレット (PIL) の勧告を遵守することで低減できる。

◆医療従事者向けドクターレター (Ferring Pharmaceuticals) からのその他の情報

Desmopressin はバソプレシンの合成アナログであり, 天然のペプチドに比べると, 抗利尿作用が高く, 作用時間も長い。点鼻スプレーは経口剤よりもバイオアベイラビリティが高い。両製剤とも尿量を持続的に減少させる作用があり, 血漿浸透圧を低下させるため, 過度の水分摂取により低ナトリウム血症および水中毒が発生しうる。これらの副作用に用量相関性があるかどうかは不明であるが, 剤型との関連性については強いエビデンスが得られており, 低ナトリウム血症の症例の大多数

は、一次性夜尿症を適応とした点鼻剤投与で認められている。

〔‘Desmospray’〕は、以下の適応には引き続き使用可能である。

- ・ バソプレシン感受性の中枢性尿崩症(下垂体性尿崩症)
- ・ 他の治療法により改善のみられない多発性硬化症患者での夜間頻尿

中枢性尿崩症(下垂体性尿崩症)患者の治療においても desmopressin 点鼻剤の使用と重度の低ナトリウム血症の発現に関連のある可能性があるため、処方の際、医師は留意が必要である。

参考情報

*1: 一次性夜尿症 (Primary Nocturnal Enuresis)。夜尿症は夜間睡眠中に無意識の排尿がある場合をいうが、乳児期から引き続いて夜尿がみられる場合を一次性夜尿症という。幼児期から学童期にかけて少なくとも1年以上にわたって夜尿症が消失したにもかかわらず、何らかの原因で夜尿が再びみられる場合を二次性夜尿症という。

*2: 水中毒。水分過剰による低ナトリウム血症。浸透圧低下が短時間で起こり、脳浮腫による精神症状や痙攣、意識障害等が出現した状態。

©Desmopressin〔デスマプレシン, 中枢性尿崩症治療剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R02

【 米 FDA 】

- **Tizanidine: Fluvoxamine, ciprofloxacin (CYP1A2 阻害薬)**との併用による血中濃度上昇(併用禁忌), 食後服用のカプセル剤と錠剤の薬物動態

Updated Safety Information: Contraindications to the use of Tizanidine

FDA MedWatch

通知日: 2007/03/27

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Zanaflex_DHCP_3-27-2007.pdf

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

(Web 掲載日: 2007/04/11)

◆医療従事者向けドクターレター

Acorda Therapeutics 社は tizanidine〔‘Zanaflex’〕が fluvoxamine または ciprofloxacin (いずれも強力な CYP1A2 阻害薬) と併用禁忌であることを通知する。

Tizanidine は fluvoxamine または ciprofloxacin との相互作用により、潜在的なリスクを伴う顕著な

tizanidine の血中濃度上昇があり、この血中濃度上昇は fluvoxamine または ciprofloxacin による薬物代謝酵素 CYP1A2 の阻害が原因である可能性が高いと考えられている。Tizanidine に対する他の CYP1A2 阻害薬の影響を評価した臨床試験は行われていないが、他の CYP1A2 阻害薬も tizanidine の血中濃度を大きく上昇させる可能性がある。従って、CYP1A2 阻害薬である zileuton, fluoroquinolone 系抗菌剤, 抗不整脈薬 (amiodarone, mexiletine, propafenone, verapamil), cimetidine, famotidine, 経口避妊薬, acyclovir, ticlopidine 等の薬剤と tizanidine の併用は通常避ける必要がある。これらの CYP1A2 阻害薬の使用が臨床的に必要な場合は投与は慎重に行うべきである。

◇米国処方情報の禁忌の項に以下の 2 つの禁忌を追加する。

禁忌

Tizanidine は、強力な CYP1A2 阻害薬である fluvoxamine または ciprofloxacin との併用は禁忌である。Tizanidine は fluvoxamine または ciprofloxacin との併用投与により、tizanidine の血中濃度曲線下面積 (AUC), 血中濃度半減期 ($T_{1/2}$), 最高血中濃度 (Cmax), 経口バイオアベイラビリティの上昇, 血中クリアランスの低下等, 薬物動態パラメータに有意な変化が観察されている。この薬物動態学的相互作用は、潜在的に重篤な有害事象を発生させる可能性がある (警告および臨床薬理: 薬物相互作用の項参照)。[‘Zanaflex’] は, [‘Zanaflex’] またはその成分に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。

◇米国処方情報に以下の警告 2 事項を追加する。

Fluvoxamine または ciprofloxacin との相互作用の可能性

薬物動態試験において、fluvoxamine と併用した場合、tizanidine の血中濃度が顕著に上昇した (Cmax: 12 倍, AUC: 33 倍)。また、血圧低下および鎮静作用の増強が観察された。したがって、tizanidine と fluvoxamine を併用しないこと。(禁忌および臨床薬理: 薬物相互作用の項参照)。

薬物動態試験において、ciprofloxacin と併用した場合、血清 tizanidine 濃度が顕著に上昇した (Cmax: 7 倍, AUC: 10 倍)。また、血圧低下および鎮静作用の増強が観察された。したがって、tizanidine と ciprofloxacin を併用しないこと。(禁忌および臨床薬理: 薬物相互作用の項参照)。

他の CYP1A2 阻害薬との相互作用の可能性

薬物相互作用の可能性があるため、CYP1A2 阻害薬である zileuton, fluoroquinolone 系薬, 抗不整脈薬 (amiodarone, mexiletine, propafenone, verapamil), cimetidine, famotidine, 経口避妊薬, acyclovir, ticlopidine 等の薬剤と tizanidine の併用は避けること (臨床薬理: 薬物相互作用の項参照)。これらの薬剤の使用が臨床的に必要な場合は投与を慎重に行うこと。

◇薬物動態および投与法の注意点

[‘Zanaflex’] カプセルと [‘Zanaflex’] 錠およびジェネリック薬の錠剤には薬物動態に差異がある。

食後に服用した場合, [‘Zanaflex’]カプセルと[‘Zanaflex’]錠は生物学的に同等でない。

Tizanidine hydrochloride の薬物動態は, 食物による複雑な影響を受ける。これらの薬物動態の違いにより, 以下のような場合, 臨床的に有意な差が生じる可能性がある。すなわち, (1)錠剤で食後投与から空腹時投与または空腹時投与から食後投与に切り替えた場合, (2)カプセル剤で食後投与から空腹時投与または空腹時投与から食後投与に切り替えた場合, (3)食後投与において錠剤とカプセル剤を切り替えた場合, (4)通常のカプセル剤をそのまま服用する方法と, カプセル内容物を服薬補助剤に散布して服用する方法に切り替えた場合である。これらの変更や, 投与法の切り替えの性質に応じて, 有害事象の増加または薬効発現の遅延/速効化が生じる可能性がある。このような理由から, 処方者は, これらのさまざまな条件に伴う薬物動態の変化を十分知る必要がある。

参考情報

Tizanidine と fluvoxamine, ciprofloxain との併用禁忌については, 日本の添付文書にすでに記載されている。

◎Tizanidine [チザニジン, 中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬, 筋緊張緩和剤]
国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R03

【 米 FDA 】

● Bevacizumab [‘Avastin’]: 限局性小細胞肺癌患者の臨床試験で気管食道瘻

Important drug warning regarding [‘Avastin’] (bevacizumab)

FDA MedWatch (Dear Healthcare Professional Letter - Genetech)

通知日: 2007/04/21

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

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avastin_DHCP_TEF_Final_April2007.pdf

FDA と Genetech 社は bevacizumab の気管食道瘻について通知する。

◆医療従事者向けドクターレター

Genetech 社は[‘Avastin’] (bevacizumab) に関する新規の重要な安全性情報を通知する。限局性の病期 (limited-stage) *¹ の肺小細胞癌の患者に対する化学療法および放射線療法に

['Avastin']を併用した臨床試験での気管食道瘻*2の発生に関するものである。['Avastin']の適応に肺小細胞癌は含まれていない。

この試験は single arm の医師主導 (investigator-sponsored) 多施設第 II 相臨床試験で、限局性の肺小細胞癌の患者に対して irinotecan, carboplatin, 放射線療法, ['Avastin']投与の同時療法を4サイクル実施した後、維持療法として['Avastin']投与を最長6ヵ月間行ったものである。本試験に最初に登録された29人の患者のうち、重篤な有害事象として気管食道瘻が2例(うち1例は死亡)確定診断された。致死的有害事象の報告はもう1例あり、気管食道瘻が疑われるが確定診断には至らなかった(上部気管および食道における出血および原因不明の死亡)。3例とも本試験における['Avastin']の維持療法の期間中に、持続性の食道炎と関連して起きた。2007年3月22日の時点で、化学療法と['Avastin']の併用、またはこれらと放射線療法を同時に実施した肺癌および食道癌の臨床試験においても、気管食道瘻がさらに6例報告されている。

限局性肺小細胞癌の患者における気管食道瘻のバックグラウンドの発症率は、文献情報が少ないものの、1%未満と推定される。本試験で現在までに観察された気管食道瘻の発症率はこの数値を超えている。['Avastin']による治療を受けた限局性肺小細胞癌の患者数が少なく、非ランダム化試験でもあるため、本試験で観察された有害作用と気管食道瘻を起こす他のリスク要因(化学療法および放射線療法に対する胸腔内臓器の感受性)を識別することは不可能である。本試験は2007年3月12日に患者の登録を中止した。

臨床試験および市販後報告において['Avastin']を投与した結腸直腸癌および他の癌患者に消化管瘻が起こった症例については、米国処方情報に記載されている(「警告」欄の「消化管穿孔」の項を参照)。Genetech社は['Avastin']の添付文書を改訂し、['Avastin']の投与を受けた患者におけるすべての瘻孔の発生に関するより詳細な情報を記載する予定である。

['Avastin']は現在、5-FUの静脈内投与をベースとした化学療法との併用で、転移性結腸直腸癌に対する初回療法(first-line treatment)および2次療法(second-line treatment)として承認されている。また、['Avastin']はcarboplatinおよびpaclitaxelとの併用で、切除不能で局所進行性、再発性または転移性の非扁平上皮性肺非小細胞癌に対する初回療法薬としても承認を受けている。

参考情報

*1:小細胞肺癌の病期分類は2分類体系が用いられる。この分類では、病変が胸部片側の所属リンパ節に限られる限局性の病期 limited-stage と、病変がその境界を越えて広がる進行性の病期 extensive-stage に分類される。

*2:気管の膜様の後壁部分と食道前壁の破壊により気管と食道に交通が生じた状態。

◇関連情報

・米 FDA (消化管穿孔など枠組み警告に追記) : 医薬品安全性情報 Vol.5 No.03 (2007/02/08)

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ, ヒト化抗 VEGF 抗体, 抗腫瘍薬〕国内:承認済(2007/04)

海外:発売済

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R04

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2007年2月)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—February 2007

FDA MedWatch

通知日:2007/03/16

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/feb07_quickview.htm

この概要では、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改訂を示す。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された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、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
Actiq (fentanyl citrate) Oral Transmucosal Lozenge	○	○	○	○	○	
Femring (estradiol acetate vaginal ring)	○		○	○	○	PPI
Humira (adalimumab) Solution for Subcutaneous Injection	○		○	○	○	PPI
Ketek (telithromycin) Tablets	○	○	○	○	○	MG
Lotensin (benazepril hydrochloride) Tablets	○		○	○		
Lotensin HCT (benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide, USP) Combination Tablets	○		○	○		
Lotrel (amlodipine besylate and benazepril hydrochloride)	○		○	○		
Rituxan (rituximab)	○	○			○	PPI

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Diprivan(propofol)Injectable Emulsion for IV Administration		○	○	○		
Nardil(phenelzine sulfate tablets, USP)		○		○		
Norditropin Cartridges (somatropin [rDNA origin] injection)		○		○		
Nutropin (somatropin [rDNA origin] for injection)		○		○		
Nutropin AQ(somatropin [rDNA origin] injection)		○		○		
Tev-Tropin (somatropin [rDNA origin] for injection)		○		○	○	
Actos (pioglitazone hydrochloride) Tablets			○	○	○	
Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Delayed-release Capsules			○	○	○	
DepoDur (morphine sulfate extended-release liposome injection)			○		○	
Extraneal (icodextrin) Peritoneal Dialysis Solution			○	○		PPI
Pravachol (pravastatin sodium) Tablets			○		○	
Prinivil (lisinopril) Tablets			○	○		
Prinzide (lisinopril-hydrochlorothiazide) Tablets			○	○		
Sutent (sunitinib malate) Capsules			○	○	○	PPI
Bentyl (dicyclomine hydrochloride, USP) Capsules, Tablets, Syrup, and Injection				○		
Boniva (ibandronate sodium) Tablets				○		PPI
Duetact (pioglitazone hydrochloride and glimepiride) Tablets				○	○	PPI
Effexor (venlafaxine hydrochloride) Tablets				○		
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) Extended Release Capsules				○		
Flomax (tamsulosin hydrochloride) Capsules				○		PPI
Fortical (calcitonin-salmon [rDNA origin]) Nasal Spray				○		
Inderal (propranolol hydrochloride) Tablets				○		
Inderal LA (propranolol hydrochloride) Long-Acting Capsules				○		
Inderide (propranolol hydrochloride and hydrochlorothiazide)				○		
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets				○		
Peganone (ethotoin tablets, USP)				○		
Tracleer (bosentan) Film Coated Tablets				○		MG
Vaprisol (conivaptan hydrochloride injection)				○	○	
Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) [albumin-bound]					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Baraclude(entecavir) Tablets and Oral Solution					○	
Cubicin(daptomycin for injection)					○	
Dostinex(cabergoline tablets)					○	
Micardis(telmisartan) Tablets					○	
Micardis HCT(telmisartan and hydrochlorothiazide) Tablets					○	
Boniva(ibandronate sodium) Injection						PPI
Pulmicort Flexhaler(budesonide inhalation powder) for Oral Inhalation Only						PPI
Omacor(omega-3-acid ethyl esters) Capsules						PPI
Vyvanse(lisdexamfetamine dimesylate)						MG

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R05

【カナダ Health Canada】

- **Gadolinium 含有 MRI 造影剤と腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) との関連に関する通知**

Association of gadolinium-containing contrast agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis /Nephrogenic Fibrosing Dermopathy (NSF/NFD)

Notice to Hospitals, Public Advisory

通知日: 2007/03/07

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/gadolinium_nth-aah_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2007/2007_24_e.html

Health Canada はガドリニウム系 MRI 用造影剤 3 種類の使用に関連して 109 例の腎性全身性線維症/腎性線維化性皮膚症 (Nephrogenic systemic Fibrosis/Nephrogenic Fibrosing Dermopathy: NSF/NFD) が報告されていることを病院向けおよび一般向けに通知し、主に gadodiamide [‘Omniscan’] で報告されている NSF/NFD がガドリニウム系造影剤のクラス作用である可能性があるとし、その使用に関する勧告を行っている。

◆病院向け情報

Health Canada は、国際的な市販後報告において gadolinium 含有 MRI 造影剤の使用と関連する NSF/NFD が報告されていることを通知する。ガドリニウム系造影剤*1 である gadodiamide [‘Omniscan’], gadopentetate dimeglumine [‘Magnevist’], gadoversetamide [‘Optimark’] の 3 製

剤と関連して、NSF/NFD 発症が報告されている。発症報告の大半(96 症例)は[‘Omniscan’]の投与に関連するもので、11 症例は[‘Magnevist’]投与とおそらく関連があり、2 症例は[‘Optimark’]と関連している。現在のところ、その他のガドリニウム系造影剤に関連する発症報告はない*2。

この通知は、カナダ国内で承認されている下記の造影剤に適用される。

Gadodiamide[‘Omniscan’], gadopentetate dimelumine[‘Magnevist’], gadoversetamide [‘Optimark’], gadobutrol [‘Gadovist’], gadoteridol [‘ProHance’], gadobenate dimeglumine[‘MultiHance’], gadofosveset trisodium[‘Vasovist’]

◇NSF(腎性全身性線維症)の病態について

NSF(腎性全身性線維症)は1997年に初めて特定された。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。皮膚の病変は過剰な線維化によるもので、通常、四肢と体幹に左右対称に現れる。皮膚病変は肥厚し、多くの場合、関節の屈曲と伸展を妨げ、強い拘縮が起こる。NSF/NFDによる線維症は真皮を超えて皮下組織、横紋筋、横隔膜、胸膜、心膜、心筋に波及することがある。本疾患の診断は難しく、これは医療従事者が比較的新しい本疾患に精通していないためである。最終的な診断には、類似の症状を呈する皮膚疾患(硬化性粘液水腫等)との鑑別のため、皮膚生検が必須である。

- ・ 現在までに、3種類のガドリニウム系造影剤[[‘Omniscan’], [‘Magnevist’], [‘Optimark’]]の投与に関連するNSF/NFDの発症が、全世界で109例報告されている。
- ・ ガドリニウム系造影剤の投与に関連するNSF/NFDの発症は、本造影剤のクラス作用の可能性が考えられる。
- ・ NSF/NFDの発症者はすべて中程度～進行した腎疾患患者であり、大半が末期腎不全患者(糸球体濾過率[GFR]<15 mL/分/1.73m²)の患者であった。
- ・ 現時点においてカナダ国内ではNSF/NFDの発症例はない。
- ・ 末期腎不全患者(GFR<15 mL/分/1.73m²)の画像診断が必要な場合は、造影剤を用いないMRIまたはその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/1.73m²)に対するMRIでは、ガドリニウム造影剤の使用は臨床上必須である場合に限定し、承認されている最低用量を用いることが望ましい。
- ・ NSF/NFDの予防または治療を目的として、gadodiamide[‘Omniscan’]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。

◇NSF/NFD発症のリスク因子

現在までにNSF/NFDを発症した患者はすべて腎機能障害のある患者であったが、腎機能障害の原因となる基礎疾患は様々であった。患者の大半が透析を受けていた。NSF/NFD発症例の多くで腎機能障害とともに合併症として血管系疾患、肝疾患等がみられ、これらはどちらもNSF/NFDの進行に寄与することが示唆されている。NSF/NFDの進行患者の多くが高用量(現在の承認用量

の 2～3 倍量)のガドリニウム系造影剤投与を受けていた。しかし、現在の承認用量のガドリニウム系造影剤投与に関連する NSF/NFD 発症も報告されている。

◇ガドリニウム系造影剤と NSF/NFD の因果関係を示すエビデンスについて

ガドリニウムのキレートであるガドリニウム系造影剤と NSF の因果関係はまだ完全には解明されていないが、下記の情報は因果関係の存在を示唆するエビデンスの一部である。

- ・ ガドリニウム系造影剤投与と NSF/NFD 発症の間には、現時点で妥当と思われる時間的關係がある。
- ・ ガドリニウム系造影剤投与と NSF/NFD 発症に強い関連性を示す 2 つの観察研究の報告がある (オッズ比はそれぞれ 32.5 と 22.3)^{1,2)}。
- ・ 用量反応関係がある。最近の文献によれば、0.2 mmol/kg (承認用量の 2 倍) の gadodiamide を投与された患者は 0.1 mmol/kg (承認用量) を投与された患者と比較して NSF/NFD 発症リスクが 12.1 倍も高いことが示された¹⁾。
- ・ NSF/NFD を発症した患者の皮膚、軟組織、血管壁からガドリニウムが検出された。
- ・ ガドリニウム系造影剤が腎疾患患者の NSF/NFD 発症に関与するとの生物学的に妥当と思われる機序が、複数の文献に記載されている。

文 献

- 1) Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Am Soc Nephrol. 2006 Sep;17(9):2359-62.
- 2) 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: 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の複合体で、キレート分子により、さまざまな種類がある。これらは国際医薬品一般的名称 (INN) として、gadodiamide, gadopentetate dimeglumine, gadoversetamide 等で、それぞれの商品名は[‘Omniscan’], [‘Magnevist’], [‘Optimark’] 等である。

*2: ガドリニウム系 MRI 用造影剤のクラス作用。英 MHRA の 2007 年 2 月の勧告に付随する Q&A および欧州医薬品作業部会 (Pharmacovigilance Working Party) の報告では、各ガドリニウム含有造影剤は、体内での動態に差異が見られること[キレート分子の形状(直線構造, 環状構

造, イオン性, 非イオン性)による遊離ガドリニウムイオン(Gd^{3+})の体内への放出のしやすさの差異)について述べている。[医薬品安全性情報 Vol.5 No.04]

◇関連情報

※ガドリニウム系 MRI 用造影剤による NSF/NFD

NSF/NFD は 1997 年に同定され, 現在までに約 200 件の報告があったとされるが, 原因が不明であった。ガドリニウム系造影剤との関連が判明したのは 2006 年の論文によるもので, これをもとにデンマーク医薬品庁が, [‘Omniscan’]を投与した重症の腎不全患者 370 人のうち 13 人に NSF の発症があったことを確認して 2006 年 5 月に公表後, 注目されるようになった(参考文献:JAMA 297:252;2007 他)。1993 年の上市以降, [‘Omniscan’]の総投与患者数は 3,000 万人以上とされる。

ガドリニウム系造影剤による NSF/NFD の発症に関する現在までの各国規制機関の安全性情報の概要は以下のとおりである。

	主な内容	医薬品 安全性情報
米 FDA		
2006/06/08 ガドリニウム系 MRI 用造影剤	<ul style="list-style-type: none"> ・[‘Omniscan’]による 25 症例 (デンマークの 20 症例とオーストリアの 5 症例) ・GFR(糸球体濾過率)<15 mL/分または透析中の患者での使用を極力控えること。 ・腎機能障害患者に投与を行った場合, 速やかに透析すること。 	Vol.4 No.13
2006/12/22 ガドリニウム系 MRI 用造影剤	<ul style="list-style-type: none"> ・12 月 21 日時点までに Gadolinium 含有造影剤 ([‘Omniscan’], [‘Magnevist’], [‘Optimark’])による AERS 副作用データベースへの報告総数は 90 症例。 ・中等度～重篤な腎疾患, 高用量がリスク因子。 	Vol.5 No.01
英 MHRA		
2006/08/10 [‘Omniscan’]	<ul style="list-style-type: none"> ・[‘Omniscan’]による 25 症例 	Vol.4 No.20
2007/02/27 ガドリニウム系 MRI 用造影剤	<ul style="list-style-type: none"> ・GFR<30 mL/分/1.73 m² の患者, 肝移植後/待機中の患者には, [‘Omniscan’]を使用しないこと。 ・GFR<30 mL/分/1.73 m² の患者では, 他のガドリニウム系造影剤の使用も慎重に行うこと。 	Vol.5 No.04
カナダ Health Canada		
2006/07/12 [‘Omniscan’]	<ul style="list-style-type: none"> ・[‘Omniscan’]による 25 症例, うち 15 症例が重篤。 ・カナダ国内では[‘Omniscan’]は MRA 用に承認されていない。 	Vol.4 No.15
2007/03/07 [‘Omniscan’]	<ul style="list-style-type: none"> ・[‘Omniscan’]の追加症例が 71 例(高用量>0.1 mmol/kg と関連)。 ・GFR<15 mL/分/1.73m² の患者では[‘Omniscan’]を用いないこと。 ・GFR<60 mL/分/1.73m² の患者では低用量を必要最小限使用すること。 	Vol.5 No.7
2007/03/07 ガドリニウム系 MRI 用造影剤	<ul style="list-style-type: none"> ・NSF/NFD の報告総数は[‘Omniscan’](96 症例), [‘Magnevist’](11 症例), [‘Optimark’](2 症例)。 ・クラス作用の可能性がある。 ・GFR<15 mL/分/1.73m² の患者ではガドリニウム系造影剤を用いないこと。 ・GFR<60 mL/分/1.73m² の患者では低用量を必要最小限使用すること。 	

◎Gadodiamide〔ガドジアミド, Gadolinium (ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Gadopentetate dimeglumine〔ガドペンテト酸ジメグルミン, Gadolinium (ガドリニウム)含有 MRI

用造影剤〕国内:発売済 海外:発売済

◎Gadoversetamide〔Gadolinium (ガドリニウム)含有 MRI 用造影剤〕海外:発売済

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R06

【カナダ Health Canada】

● Quetiapine: 膵炎および血小板減少症

Quetiapine: pancreatitis and thrombocytopenia

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.2

通知日:2007/04/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v17n2_e.pdf

Quetiapine〔‘Seroquel’〕は、統合失調症および双極性障害の躁状態の急性期治療を適応とする非定型抗精神病薬である*¹。カナダでは1997年12月に上市された。1997年12月1日～2006年10月31日にHealth Canadaはquetiapineの使用と関連がある副作用の国内報告を615件受けた。うち9件は膵炎、11件は血小板減少症の報告であったが、これらはカナダ製品モノグラフに記載されていない副作用であった。

◇膵炎

報告された9例の膵炎の患者の年齢は24～71歳(中央値32歳)であった。1例は重度の出血性膵炎、別の1例は壊死性膵炎*²であった。1例はquetiapineを服用中に膵炎を2回起こした。5例はquetiapineが唯一の被疑薬で、残る4例は膵炎を起こす可能性があるclozapine, divalproex sodium, fenofibrate, minocyclineも投与されていたと報告されている^{1,2)}。

急性膵炎は膵臓の急性の炎症反応で、周辺組織に炎症がおよぶこともある¹⁾。原因としては胆石と多量のアルコール摂取が最も多い¹⁾。薬剤誘発性の膵炎は多くなく、発現率は一般集団で報告されている急性膵炎の2～5%である¹⁾。Health Canadaに報告された9例のうち、1例はアルコールとの同時摂取が報告されている。薬剤誘発性膵炎の重症度はさまざまで、患者の大半は長期的な影響はなく回復するが、5～15%の患者では生命を脅かす合併症がみられる³⁾。複数の薬剤を使用している高齢患者、HIV陽性の患者、癌患者、免疫調節薬を使用している患者などには薬剤誘発性膵炎のリスクがある⁴⁾。

◇血小板減少症

報告された11例の血小板減少症の患者の年齢は28～84歳(中央値63.5歳)であった。6例はquetiapineが唯一の被疑薬であった。この6例中1例は、血小板減少症による休薬期間の1ヵ月後に投与を再開し、投与再開3ヶ月後に血小板減少症が再発した。残る5例はquetiapineと同様に血小板減少症を起こす可能性がある薬剤としてcitalopram, clozapine, olanzapine, pantoprazole, rofecoxib, zuclopenthixolが投与されていたと報告されている^{5,6)}。

血小板減少症は通常、血小板数が $150 \times 10^9/L$ 未満の状態またはベースラインの血小板数から半減した状態^{*3}と定義されている⁵⁾。薬剤誘発性の血小板減少症を血小板数 $100 \times 10^9/L$ 未満の状態と定義している報告もある⁵⁾。薬剤誘発性血小板減少症は比較的まれであるが、重篤な症状や死亡のリスクを伴う場合がある⁵⁾。薬剤誘発性血小板減少症は発現率が低く、特異体質性と考えられることから、初期の臨床試験では認識されないことが多く、薬剤誘発性血小板減少症が最初に報告されたのは市販後であった⁵⁾。

文 献

- 1) Eltookhy A, Pearson NL. Drug-induced pancreatitis. Can Pharmacists J 2006;139(6):58-60.
- 2) Gropper D, Jackson CW. Pancreatitis associated with quetiapine use. J Clin Psychopharmacol 2004;24(3):343-5.
- 3) Kale-Pradhan PB, Conroy JL. Pancreatitis. In: Tisdale JE, Miller DA, editors. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005. p. 537-47.
- 4) Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Drug induced pancreatitis. Aust Adv Drug Reactions Bull 2006;25(6):22.
- 5) Skirvin JA. Thrombocytopenia. In: Tisdale JE, Miller DA, editors. Drug-induced diseases: prevention, detection, and management. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2005. p. 649-59.
- 6) Huynh M, Chee K, Lau DH. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with quetiapine. Ann Pharmacother 2005;39(7-8):1346-8.

参考情報

*1:国内では双極性障害の適応はない。

*2:急性膵炎。膵炎は膵液(消化酵素)による自己消化が関与する炎症で、急性浮腫性、出血性、壊死性の膵炎がある。急性浮腫性(間質性)膵炎は、急性出血性膵炎、壊死性膵炎の前駆状態と考えられ、顕著な間質浮腫や毛細血管の拡張がみられる浸出性の炎症であるが易治癒性である。急性出血性膵炎は、出血性炎症を主体とし、重症例では出血巣が後腹膜等にお

よぶ。急性壊死性膵炎では、壊死病変が膵や周囲脂肪組織に認められ、重症例では腹膜内臓器全体に広がる場合もある。

*3: 血小板減少症。血小板が基準値以下に減少した状態で、通常は $10\sim 15\times 10^4/\mu\text{L}$ 以下をいう。血小板数が $5\sim 15\times 10^4/\mu\text{L}$ の軽度減少では自覚症状に乏しいが、 $2\sim 5\times 10^4/\mu$ 以下では出血傾向が見られる。 $1\times 10^4/\mu$ 以下では臓器出血や脳出血などの致命的な出血となる危険性がある。

◎Quetiapine [クエチアピン, MARTA (multi acting receptor targeted agents), 非定型抗精神病薬]
国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R07

【カナダ Health Canada】

● Telithromycin [‘Ketek’]: 中毒性表皮壊死症の症例報告

Case presentation: Telithromycin and toxic epidermal necrolysis

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.2

通知日: 2007/04/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v17n2_e.pdf

Penicillin および sulfonamide 系抗菌剤に対して発疹, erythromycin に対して胃腸不耐性の既往歴がある 26 歳の女性に対し、副鼻腔炎の治療のためケトライド系抗生物質の telithromycin を 12 日分 (800 mg/日) 処方した。12 日間の服用終了の 2 日後、副鼻腔炎、咽頭炎、発熱 (39°C) を訴えて担当医を受診した。前回と同用量の telithromycin をさらに 12 日分と fusidic acid 点眼薬を処方した。同日、患者は telithromycin の初回服用後に発疹およびピリピリ感を訴えて再受診した。Telithromycin の投与を中止し、diphenhydramine および cefprozil を処方した。同夜、患者は眼および皮膚の発赤、顔面および唇の腫脹がみられ、意識朦朧の状態に陥り病院に収容された。翌日も発熱 (40.9°C)、発疹が持続し、集中治療室にて clindamycin および vancomycin による治療を開始した。胸部、背部および顔面に水疱が発生した。両腕に発赤、頭部から大腿にかけて皮膚の剥離がみられ、体表の 50% 以上で影響がみられた。急性呼吸窮迫症候群を発症したため挿管が必要となった。皮膚生検の結果、中毒性表皮壊死症であることが確認され、熱傷治療室に移送された。患者は入院 4 週間後に退院し、回復したものの後遺症がみられた。身体および顔面の全体に瘢痕があり、睫毛が抜け、精神的な影響もみられた。詳細は文献¹⁾参照。

文 献

- 1) Hamel C. Une necrolyse epidermique toxique associee a la telithromycine. Quebec Pharmacie 2007;54(1):27-30.

◎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.09 (05/02) R08

【 豪 TGA 】

● Aripiprazole: 悪性症候群

Aripiprazole and neuroleptic malignant syndrome

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.2

通知日:2007/04/02

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0704.htm#a1>

ADRAC は以前, 非定型抗精神病薬の中でも最も古い clozapine および olanzapine の 2 剤が悪性症候群 (NMS) *¹ を引き起こすことについて注意を喚起した ^{1,2)}。その後, ADRAC への報告から, 従来型抗精神病薬だけでなく, オーストラリアで利用可能なすべての非定型抗精神病薬が悪性症候群を起こすことが明らかになっている。非定型抗精神病薬の悪性症候群に関する報告数は以下の通りである (括弧内は同薬に関して受領した副作用報告総数に対する悪性症候群の報告の割合)。

- Clozapine: 85 件 (2.3%)
- Olanzapine: 49 件 (4.1%)
- Quetiapine: 16 件 (5.2%)
- Risperidone: 45 件 (5.7%)
- Amisulpride: 15 件 (6.7%)
- Aripiprazole: 15 件 (10.3%)

自発報告には多数のバイアスが含まれるため, 薬剤間の比較は難しいが, 非定型抗精神病薬の中でも aripiprazole が最も高頻度に悪性症候群を引き起こす傾向が認められる。しかし, 世界保健機関 (WHO) が管理する世界規模のデータベースへの報告ではこの傾向は認められていない。オーストラリアでは 2003 年から aripiprazole [‘Abilify’] が使用可能となった。それ以降 145 件の副作用症例報告が提出されているが, 上述のように, このうち 15 件に悪性症候群が記載されている。

悪性症候群の臨床徴候は, 発熱, 錯乱, 失見当識をはじめとする認知機能異常, 筋固縮, 発汗, 自律神経不安定などである。クレアチンキナーゼ (CK) 上昇が認められることも多い。悪性症候群

は生命を脅かす可能性があり、迅速な診断と治療が重要である。ADRAC が受領した aripiprazole に関する報告 15 件のうち、3 件には徴候および症状が記載されておらず、別の 3 件には CK 上昇のみが報告されていた。残りの 9 件で記載が多かったのは、CK 上昇(7 例)、発熱(6 例)、重大な認知障害(5 例)、発汗(4 例)、頻脈(4 例)であった。Clozapine に関連した悪性症候群と同様、aripiprazole に関連した悪性症候群の症例の多くでも、強度の固縮は起きないと考えられる¹⁾。発症までの時間は記載されていないことも多かったが、記載されている場合は通常、aripiprazole 投与開始から数日ないし数週間であった。多数の症例では、aripiprazole は clozapine または olanzapine の既存療法に追加して投与されていた。

処方者は、aripiprazole を含むすべての非定型抗精神病薬により悪性症候群が起り得ることに留意すること。

文 献

- 1) ADRAC. Clozapine induced neuroleptic malignant syndrome. Aust Adv Drug React Bull 1997; 16: 6.
- 2) ADRAC. Olanzapine: neutropenia, convulsions and NMS. Aust Adv Drug React Bull 1999; 18: 10-11.

参考情報

*1: 悪性症候群。抗精神病薬で最も重篤な副作用で、筋固縮等の錐体外路症状に、頻脈、発汗等の自律神経症状を呈し、高熱が続いて痙攣発作、意識障害が出現し、死に至る場合がある。クレアチンキナーゼ(CK)値の著しい上昇が補助診断となる。抗精神病薬のドパミン受容体等の遮断が関連すると考えられ、非定型抗精神病薬では発現頻度が少ないとされる。パーキンソン病治療薬を突然中止した場合にも起こることが知られている。

©Aripiprazole [アリピプラゾール, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R09

【NZ MEDSAFE】

- Clozapine: 致命的無顆粒球症よりも発現率が高い致命的便秘

Clozapine: Fatal 'constipation' more common than fatal agranulocytosis

Prescriber Update Articles

通知日: 2007/03/30

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/clozGI.htm>

ニュージーランドでは、非定型向精神病薬 clozapine が Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP: 医薬品集中モニタリングプログラム) の対象薬となっている。以下の Prescriber Update Articles の記事が掲載された。

◆医療従事者向け情報

Clozapine [['Clozaril'], ['Clopine']] は治療抵抗性の統合失調症に有効な非定型抗精神病薬である。Clozapine は最大 1% の患者に無顆粒球症を引き起こすため、投与中は好中球数の定期的なモニタリングが必須である。ニュージーランドでは無顆粒球症による死亡例 1 例が IMMP に報告されている。これに対し、重度の便秘を合併したことによる死亡例は 4 例報告されている。本文書は医療従事者に対し、clozapine が消化管に重大な作用を及ぼす可能性について注意を喚起するものである。この問題を認識することにより、生命を脅かす合併症を予防できる可能性がある。

◇Clozapine 誘発性の便秘は致命的となる可能性がある

便秘は clozapine によくみられる軽微な副作用のひとつとみなされることが多い。しかし、IMMP が報告を受けたニュージーランド国内の症例では、clozapine 誘発性の便秘により、腸閉塞、腸穿孔、中毒性巨大結腸といった重篤な副作用の生じる可能性が示されている。IMMP が報告を受けた 4 例の死亡例は、こうした副作用が致命的となり得ることを実証するものである。

◇Clozapine は腸の運動性に影響を与える

IMMP は、clozapine により生じた便秘の報告に加えて、麻痺性イレウスの報告 3 件と、これとは別の食道の運動障害の報告 3 件を受けている。これらの症例報告から、clozapine が消化管全体の運動性を減少させ、消化管合併症の発現率を高めている可能性が示唆される。

◇メカニズム—複数の受容体との作用

抗コリン作動薬の多くは胃腸の運動障害を引き起こす。Clozapine は強い抗コリン作動薬であるとともに、複数の受容体 (アセチルコリン受容体およびセロトニン受容体を含む) に作用することにより、胃腸の活動に対して強力な作用を示す。この作用は、benztropine や三環系抗うつ薬等の抗コリン作動薬を併用することによってさらに増強される。

◇重要事項 (Take-home messages)

- Clozapine 投与患者には腸の状態について尋ねること。これにより便秘からくる不要な不快感を避けることができ、また生命を脅かす合併症を予防できる可能性がある。
- 食事に関する助言を日常的に行うこと。
- 必要と考えられ場合は、適切な下剤を処方すること。
- Clozapine は消化管全体の運動性を障害する恐れがある。

◎Clozapine〔クロザピン, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents)〕

国内:申請中(2006/12/31) 海外:発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.09 (05/02) R10

【WHO】

- 経ロリン酸ナトリウム液剤による高齢者の電解質異常および腎機能障害(仏)

Sodium phosphate oral solution: Electrolyte and renal function disturbances in the elderly

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2007

通知日:2007/02/28

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

Ferring Laboratories 社および Casen Fleet Laboratories 社は、フランスの規制当局である Afssaps (保健製品衛生安全庁)と協議し、経ロリン酸ナトリウム液剤[‘Fleet Phospho-Soda’]の製品モノグラフを改訂した。改訂では、高齢者に対しては、リスク要因を事前に評価すること、および慎重に使用することを求めている。経ロリン酸ナトリウム液剤は外科手術前、または大腸 X 線撮影、内視鏡検査前の患者の腸管洗浄用の下剤として使用される。高齢者において、まれに重篤で死亡に至る可能性のある電解質異常がみられている。消化器および腎臓の専門医は、高齢者、無症候性腎不全患者、急性心筋梗塞、不安定狭心症等の病歴のある患者に対しては、慎重に投与すること。また、本製剤の使用と関連して、ごくまれではあるが、急性または慢性腎不全に至る腎石灰沈着症(リン酸カルシウムが腎臓の尿細管に沈着)が発症しており、これらは特に降圧薬やその他の薬剤(利尿剤やその他の脱水作用がある薬剤等)を服用している高齢者にみられている。リスク要因のある患者に対して経ロリン酸ナトリウム液剤を使用する場合は、ベースラインの電解質レベルを投与前および投与後に評価すること、また脱水および重篤な電解質異常を避けるために十分な水分

補給を行うことが重要である。

文 献

- 1) Lettre destinee aux gastro-enterologues et nephrologues ville et hospitaliers. Laboratoire Casen Fleet et Laboratoire Ferring SAS France, 13 decembre 2006
<http://www.afssaps.sante.fr/>

参考情報

◇関連情報

- ・ カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.25 (2005/12/28)
- ・ 米 FDA: 医薬品安全性情報 Vol.4 No.10 (2006/05/18)

◎Sodium Phosphate [リン酸ナトリウム, 経口リン酸ナトリウム製剤, 腸管洗浄用の下剤]
国内: 申請中 (2007/01/29 現在) 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子