

医薬品安全性情報 Vol.5 No.12 (2007/06/14)

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

- Triamcinolone acetonide (副腎皮質ステロイド懸濁注射剤): 眼内投与における重篤な副作用に関する注意喚起 [英 MHRA]2
- Bevacizumab [‘Avastin’]: 限局性小細胞肺癌患者での気管食道瘻についての通知 [英 MHRA]3
- ホルモン補充療法 (HRT): Million Women Study および Women’s Health Initiative 試験の最新データ [英 MHRA]6
- MRI 用 Gadolinium 含有造影剤: 米国承認の全製剤に NSF の枠組み警告 [米 FDA]8
- Gadolinium 含有造影剤に関する Q&A [米 FDA]11
- Rosiglitazone: 心臓への安全性について [カナダ Health Canada]15
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.17, No.2 [カナダ Health Canada]
 - 副作用報告－2006 年18
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007 [WHO]
 - 薬剤溶出ステントによる血栓症リスク増加: 使用はできる限り控えるべき (スウェーデン)21
 - Metoclopramide: 錐体外路症状の報告増加のため小児投与の規制強化 (オランダ) ..22
 - Miconazole (ゲル経口用剤): Warfarin との相互作用 (フィンランド)23

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(2007/06/06 現在)

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R01

【 英 MHRA 】

- **Triamcinolone acetonide**(副腎皮質ステロイド懸濁注射剤):眼内投与における重篤な副作用に関する注意喚起

Re: Serious adverse reactions associated with intra-ocular administration of Adcortyl/Kenalog Injections

通知日:2007/05/07

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO_N2031332&ssTargetNodeId=221

(Web 掲載日:2007/06/04)

医療従事者向けドクターレター(眼科医に対する注意喚起)

Bristol-Myers Squibb 社は, triamcinolone acetonide 注射剤[['Adcortyl']注および['Kenalog']注]の投与経路に関する重要な安全性情報を通知する。この 2 製剤は, 防腐剤の benzyl alcohol を配合した副腎皮質ステロイド懸濁液である。['Adcortyl']10 mg/mL 注は関節腔内用および皮内用として承認され, ['Kenalog']40 mg/mL 注は関節腔内用および筋注用として承認されている。

世界的な市販後調査では, ['Adcortyl']注および['Kenalog']注の眼内(硝子体内)投与後において, 眼内炎, 眼の炎症, 眼圧上昇, 視覚障害(視覚喪失を含む)が報告されている。

['Adcortyl']注および['Kenalog']注の投与経路として, 眼内投与は承認されていない。

['Adcortyl']注および['Kenalog']注について

- 鼻甲介内注射, 結膜下注射, テノン嚢下注射, 球後注射, 眼内(硝子体内)注射の安全性を証明する適切な試験は行われていない。
- 硝子体内注射において, 眼内炎, 眼の炎症, 眼圧上昇, 視覚障害(視覚喪失を含む)が報告されている。
- 鼻甲介内投与, 結膜下投与, テノン嚢下投与, 眼球後投与, 眼内(硝子体内)投与は推奨されない。
- 鼻甲介内投与, 頭部付近の病巣内投与は推奨されない。

上記の重要な情報を反映させて 2 製剤の製品概要(SPC)を改訂し, 医薬品許可の一変申請が MHRA により承認された。

©Triamcinolone acetonide [トリアムシノロンアセトニド, 副腎皮質ステロイド(水性懸濁剤, 関節腔内, 皮内, 筋注注射用), 各種関節炎, 軟部組織の炎症等の治療薬]

国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R02

【 英 MHRA 】

● Bevacizumab [‘Avastin’]: 限局性小細胞肺癌患者での気管食道瘻についての通知

Direct Healthcare Professional Communication on the association of [‘Avastin’]
(bevacizumab) with tracheo-esophageal fistula

通知日: 2007/05/08

[http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO
N2031332&ssTargetNodeId=221](http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CO
N2031332&ssTargetNodeId=221)

(Web 掲載日: 2007/06/04)

医療従事者向けドクターレター

◆ 概要

Roche 社は, bevacizumab [‘Avastin’] に関する新規の重要な安全性情報を通知する。この情報は, 限局性 (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気管食道瘻^{*2} が発生したことにに関するものである。[‘Avastin’] の適応には, 肺小細胞癌への投与および化学療法・放射線療法との併用投与は含まれていない。

当社は医師に対し, 気管食道瘻の患者またはすべての Grade 4 の瘻孔^{*3} の患者への [‘Avastin’] の投与を中止し, 今後の投与を行わないことを推奨する。その他の瘻孔の患者に対する [‘Avastin’] の投与継続については, 十分な情報が得られていない。瘻孔が消化管以外に生じたケースでは, [‘Avastin’] の投与中止を考慮すること。

処方者およびすべての腫瘍専門医 (腫瘍内科医, 放射線腫瘍医, 腫瘍外科医等) に本情報を通知することについて, MHRA, 欧州医薬品委員会 (CHMP), Roche 社の 3 者が合意している。

◆ 気管食道瘻に関する情報の詳細

気管食道瘻の発生が起こった臨床試験は, single arm の医師主導 (investigator-sponsored) 多施設第 II 相臨床試験で, 限局性肺小細胞癌の患者に対して irinotecan, carboplatin, 放射線療法, [‘Avastin’] の併用療法を 4 サイクル実施した後, 維持療法として [‘Avastin’] 投与を最長 6 カ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 2 例 (うち 1 例は死亡) の気管食道瘻が確定診断された。致死性有害事象の報告はもう 1 例あり, 気管食道瘻が疑われたが確定診断には至らなかった (上部気管食道に出血が認められたが, 死亡原因は不明)。3 例とも [‘Avastin’] の維持療法 [[‘Avastin’] のみの連続投与] の期間中に起こり, 持続性 (4 週以下) の食道炎と関連して生じた。

[‘Avastin’] の臨床試験と副作用自発報告から入手可能な全データのレビューを行った結果, 現在までの [‘Avastin’] 投与に関連する気管食道瘻は, 肺小細胞癌, 肺非小細胞癌, 食道癌の患者において発生している。肺小細胞癌の患者の一連の気管食道瘻の発生が放射線療法との併用

と関連する可能性があるが、必ずしも明らかではない。現時点での分析結果からは、転移性結腸直腸癌の患者では気管食道瘻のリスクは極めて低いことが示唆されている。しかし、データベースのサイズが限られているため、肺小細胞癌、肺非小細胞癌、食道癌以外の適応においても、気管食道瘻が[‘Avastin’]の稀な有害事象である可能性は、確定することも除外することもできない。

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生率は、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生率はこの数値を超えている。[‘Avastin’]の投与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等)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。

◆消化管瘻およびその他の瘻孔形成

[‘Avastin’]の臨床試験および市販後報告において、消化管瘻の症例は転移性結腸直腸癌の患者でよく見られる(1%以上～10%未満)副作用として報告されており、乳癌、肺癌等の患者でも数は減るものの報告されている*4。他の瘻孔形成(気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆汁瘻*5等)は稀である(0.1%以上～1%未満)が、[‘Avastin’]の各種の適応に伴って報告されている。瘻孔発生リスク増加は、複数の要因(癌の診断、進行、治療等)と関連することが知られているが、[‘Avastin’]がリスク増加に関与している可能性も除外できない。

瘻孔の発生は[‘Avastin’]の投与開始後1週間～1年以上と幅広い時点で報告されているが、大半は投与開始後6カ月以内に発生している。

以上のデータレビューにもとづくと、消化管瘻の報告は[‘Avastin’]の消化管への適応に限定されず、他の型の瘻孔は[‘Avastin’]の複数の適応に伴って報告されていると結論づけられる。

以上の結果から、Roche社はすべてのGrade 4の瘻孔の患者に対する[‘Avastin’]の投与を中止し、今後の投与を行わないことを推奨する。その他の瘻孔の患者に対する[‘Avastin’]の投与継続については、十分な情報が得られていない。体内に発生した瘻孔が消化管でない場合は、[‘Avastin’]の投与中止を考慮すること。

当社は[‘Avastin’]の処方情報を改訂し、本剤を投与した患者における瘻孔発生の全症例について、より詳細な情報を記載する予定である。

[‘Avastin’]は現在、転移性結腸直腸癌に対する初回療法(first-line treatment)として5-fluorouracil/folinic acidまたは静注5-fluorouracil/folinic acid/irinotecanとの併用で、また、転移性乳癌に対する初回療法としてpaclitaxelとの併用で承認されている。

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: 気管食道瘻 (tracheoesophageal fistula) は、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。一般に瘻孔 (fistula: フィステル, 瘻) とは、2つの体腔間または体腔と皮膚の間に形成された異常な交通を指す。腫瘍の浸潤等により臓器間の癒着等が起こり、さらに穿孔が起こって、異常な交通が形成される。

*3: NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) では、Grade 4 の瘻孔は、消化管瘻 (生命を脅かす)、肺/上気道瘻 (生命を脅かす、胸郭形成術、長期開放ドレナージ、または複数回の開胸術を要する) 泌尿生殖器瘻 (生命を脅かす、臓器の部分切除または全摘を要する外科的処置、永久的な尿路変更術を要する) 等として定義される。

参考資料: 「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」

<http://www.jcog.jp/>

*4: Bevacizumab の米国添付文書では消化管穿孔 (消化管穿孔, 瘻孔形成, 腹腔内膿瘍) が枠組み警告として警告されている。死亡に至る例があり、大腸癌および肺非小細胞癌患者でそれぞれ 2.4% と 0.9% の発生率と記載されている。

*5: 胆汁瘻は、胆道系と体表または消化管等に交通が形成された状態である。

◇ 医薬品安全性情報の関連情報

- ・ 米 FDA: 限局性小細胞肺癌患者の臨床試験で気管食道瘻 [Vol.5 No.09 (2007/05/02)]

◎ 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

※ VEGF: vascular endothelial growth factor。血管内皮増殖因子。

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R03

【 英 MHRA 】

- ホルモン補充療法 (HRT) : Million Women Study および Women's Health Initiative 試験の最新データ

Hormone replacement therapy (HRT) – latest data from the Million Women Study and Women's Health Initiative trial

MHRA Statement

通知日: 2007/04/19

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030815&ssTargetNodeId=221

ホルモン補充療法 (HRT) に関する Women's Health Initiative 試験および Million Women Study*¹において最近いくつかの追加データが得られ、CHM (Commission on Human Medicines) の専門家グループがこれらのデータを検討中である。データの検討により必要に応じて製品情報の更新を行うが、今回のデータは過去に得られたデータを確認するあるいは一部追加情報を加えるもので、必ずしも新規性の高いものではないため、全般的な処方に関する勧告が変更される可能性は高くないと考えられる。

◆データの概要

◇卵巣癌に関する Million Women Study の結果*²

(Lancet 誌オンライン発表 2007 年 4 月 19 日)

Million Women Study では、estrogen 単独療法の HRT を 5 年以上行った場合の卵巣癌のリスク増加が確認された。このリスク増加に関する警告は、処方情報および女性患者向け情報にすでに記載されている。Estrogen 単独による HRT が 5 年未満の場合は、卵巣癌のリスクは増加しないと考えられた。

一方、Estrogen および progestogen を併用した HRT に伴う卵巣癌のリスクについては新たなデータが得られており、estrogen/progesteron 併用療法でも estrogen 単独療法と同様に、5 年以上行った場合は卵巣癌のリスク増加が認められた。

HRT 療法を行っている女性は、HRT を一度も行ったことのない女性と比較して卵巣癌で死亡する割合が高かった。一方、重要な点として、過去に HRT を行ったことがある女性 (現在は HRT を行っていない) では、卵巣癌の発生および卵巣癌による死亡のリスク増加はみられなかった。

◇心血管系疾患に関する Women's Health Initiative (WHI) 試験の結果*³

(JAMA 誌 2007 年 4 月 4 日)

HRT は心疾患の予防に関する承認を受けておらず、現在の製品情報には、心臓に対するベネフィットを示すエビデンスがないこと、また、HRT 開始後 1 年間は心血管系疾患リスクの増加の可能

性があることが記載されている。しかし、これらの根拠となったデータの多くは、特定の HRT 併用療法剤(結合型 estrogen + medroxyprogesteron)を用いた 2 つの大規模臨床試験に関するものであり、これらの知見が他の HRT 療法剤に該当するかについては確認されていない。

今回発表された WHI 試験に関する再解析では、冠動脈疾患(CHD)および卒中発作のリスクが年齢、閉経後期間(time-since-menopause)によって変化するかが検討された。解析の結果、閉経後期間が長くなるにしたがって、CHD リスクが増加する可能性があることが示唆された。すなわち、閉経から間もない女性では CHD のリスク増加はなく、閉経後期間が長い女性ではリスクが増加することが示唆された。CHD リスクの低下はいずれの女性にも認められなかったが、50～59 歳の女性では全死亡率の低下が認められた。

卒中発作のリスクはすべての女性で増加しており、年齢または閉経後期間による差は認められなかった。

◇女性患者および処方者向けの現行の勧告

2003 年 12 月、HRT の安全性に関する懸念が高まったことを受けて HRT のリスク/ベネフィットバランスがレビューされ、その結果は CHM 委員長(Gordon Duff 教授)により、Public Health Link を通じて公表を行った。女性患者および処方者向けの現行の勧告は以下の通りである。

- ・閉経期症状の治療のために HRT を短期間行う場合は、治療によるベネフィットがリスクを上回ると考えられる。長期投与を行う場合には、副作用の発生率の増加について患者に知らせる必要がある。
- ・50 歳以上の骨折リスクの高い女性については、HRT を骨粗鬆症の長期予防の第一選択薬として考えるべきではない。ただし、他の骨粗鬆症の予防法に忍容性がない場合、他の骨粗鬆症予防法が禁忌である場合、あるいは他の治療法が効果を示さない場合は、HRT は選択肢のひとつであるが、各患者のリスク/ベネフィットバランスについて慎重に評価する必要がある。
- ・早発閉経(卵巣機能不全、卵巣摘出、その他の原因によるものを含む)の若年女性については、50 歳に達するまで、閉経期症状の治療および骨粗鬆症の予防に HRT を使用することができる。ただし、50 歳以降では骨粗鬆症の予防については見直しを行い、HRT は第二選択薬とみなす必要がある。

参考情報

- *1: Women's Health Initiative 試験は、米国で実施された大規模無作為化比較試験。Million Women Study は英国で実施された大規模コホート観察研究。
- *2: Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703-10. (プリント版 5 月 19 日号)
- *3: Rossouw JE et al.. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-77.

◇関連する医薬品安全性情報

- ・英 MHRA: Vol.1 No.20 (2003/08/22), Vol.1 No.25 (2003/09/26), Vol.1 No.36 (2003/12/12), Vol.2 No.22 (2004/11/26), Vol.3 No.9 (2005/05/13)

◎Conjugated Estrogens [結合型エストロゲン, 卵巣ホルモン剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Medroxyprogesterone [メドロキシプロゲステロン, 黄体ホルモン剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

但し, 結合型エストロゲン/メドロキシプロゲステロンの配合剤は, 国内で開発されていたが Phase III 終了後に中止されている (2003/09 届出, 2004/03/11 確認)。

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R04

【 米 FDA 】

- **MRI 用 Gadolinium 含有造影剤: 米国承認の全製剤に NSF の枠組み警告**

Gadolinium-Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging [marketed as [‘Magnevist’], [‘MultiHance’], [‘Omniscan’], [‘OptiMARK’], [‘ProHance’]]

FDA Alert (Information for Healthcare Professionals), FDA NEWS

通知日: 2007/05/23

http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705.htm

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01638.html>

医療従事者向け

FDA 警告 (2007 年 5 月 23 日更新): FDA は, すべてのガドリニウム系造影剤 [gadopentetate dimelumine [‘Magnevist’], gadobenate dimeglumine [‘MultiHance’], gadodiamide [‘Omniscan’], gadoversetamide [‘OptiMARK’], gadoteridol [‘ProHance’]] のラベリングに, 腎性全身性繊維症 (NSF: nephrogenic systemic fibrosis) のリスクに関する新規の枠組み警告および新たな警告の追加を要請することとした。新たなラベリングでは, 重篤な急性/慢性腎機能不全 (糸球体濾過率が 30 mL/分/1.73m² 未満) の患者, 肝腎症候群*¹ による急性腎機能不全 (重篤度を問わない), 肝移植周術期における急性腎機能不全 (重篤度を問わない) の患者に対するガドリニウム系造影剤の投与後の NSF 発症のリスクを強調して記載する。これらの患者に対するガドリニウム系造影剤の投与は, 造影剤を用いない MRI では治療上必須の診断情報が得られない場合を除いて避けること。NSF による全身性の線維症により死亡または衰弱に至ることがある。ガドリニウム系造影剤のラベリングに対して変更を求めた内容の要約は下記の通りである。

◆ラベリングの改訂事項

以下の NSF に関する新規の枠組み警告および警告の追加は, すべてのガドリニウム系造影剤

に対して要請される。新規の枠組み警告および警告では、NSFの記載、NSFのリスク集団およびスクリーニング法、その他の留意点の記載が行われる。

◇**枠組み警告:**

- ◇ 以下の患者に対するガドリニウム系造影剤の投与は、NSFのリスクを増加させる。
 - ・ 重篤な急性/慢性腎機能不全(糸球体濾過率が 30 mL/min/1.73m²未満)の患者
 - ・ 肝腎症候群による急性腎機能不全(症状の程度は問わない)、肝移植周術期における急性腎機能不全(症状の程度は問わない)の患者
- ◇ NSFは患者を衰弱させ、死亡の可能性もある疾患であり、皮膚、筋肉、内臓に影響を与える。
- ◇ 造影剤を用いない MRI では治療上必須の診断情報が得られない場合を除いて、ガドリニウム系造影剤の投与は避けること。
- ◇ すべての患者に対し、既往歴の聴取、臨床検査による腎不全のスクリーニングを行うこと。
- ◇ ガドリニウム系造影剤を投与する場合は、製品ラベリングの推奨用量を超えないこと。再投与を行う場合は、必ずガドリニウム系造影剤の排泄のために十分な時間を空けること。

◇**警告の追加**

- ・ ガドリニウム系造影剤の反復投与または推奨用量を超える用量の投与は、NSFのリスクを高める要因である。
- ・ 血液透析を受けている患者に対しては、造影剤の排泄を促進するため、ガドリニウム系造影剤の投与後速やかに血液透析を行うことを考慮してもよい。ただし、血液透析によりNSFが予防できるかは不明である。
- ・ ガドリニウム系造影剤を投与する前に、既往歴の聴取や臨床検査を行い、患者の腎機能を把握しておくこと。
- ・ 軽度～中等度の腎機能不全の患者および腎機能が正常な患者については、NSFのリスクの有無は不明である。
- ・ 市販後報告では、ガドリニウム系造影剤の単回投与後および反復投与後のNSFの発症が報告されている。造影剤の種類は、必ずしもすべての報告で特定されていない。造影剤の種類が特定されているケースで、最も報告が多いのは[‘Omniscan’]であり、[‘Magnevist’]および[‘OptiMARK’]がこれに続く。また、[‘Omniscan’]、[‘MultiHance’]、[‘Omniscan’]、[‘ProHance’]の順次投与を行った後にも、NSF発症が報告されている。ガドリニウム系造影剤の種類ごとの報告数に差があるのは、ある種のガドリニウム系造影剤の用法が限定されていること、NSFの報告漏れの可能性、ガドリニウム系造影剤の種類による性質の違い、患者へのガドリニウム系造影剤の全投与歴が報告されていない等の複数の要因が関係している可能性がある。

◆背景情報およびデータ

1997年に初めて特定されて以来、NSFは重篤な急性/慢性腎機能不全(糸球体濾過率が30 mL/min/1.73m²未満)の患者、または肝腎症候群による急性腎機能不全(症状の程度は問わない)、肝移植周術期における急性腎機能不全(症状の程度は問わない)の患者のみで報告されてきた。NSFの発症患者では、身体中の皮膚および結合組織に繊維症が発症する。皮膚の肥厚は関節の屈曲と伸展を妨げて拘縮を起こす。さらに、他の臓器に繊維症が拡大することもある。診断の確定には皮膚の生検が必要である。NSFの発症は衰弱を起こし、死亡することもある。病因は不明であり、確実な治療法は今のところ無い。

米国では5つのガドリニウム系造影剤[['Magnevist'], ['MultiHance'], ['Omniscan'], ['OptiMARK'], ['ProHance']]がMRI(磁気共鳴撮影法)用として承認されている。ガドリニウム系造影剤は血管撮影のためのMRA(磁気共鳴血管撮影法)に使われることもあるが、FDAではガドリニウム系造影剤をMRA用には承認していない。MRAではMRI用に承認された用量よりも高用量(最大3倍)で使用されることがある。FDAが承認した5つのガドリニウム系造影剤[['Magnevist'], ['MultiHance'], ['Omniscan'], ['OptiMARK'], ['ProHance']]のすべてで、NSF発症が報告されている。しかし、NSFの有害事象報告の中には、患者のガドリニウム系造影剤の投与歴が完全には記載されていないものもあった。また、報告では、NSFと診断される前に1種類以上のガドリニウム系造影剤を投与された患者もいた。患者のガドリニウム系造影剤の全投与歴が報告されていない場合があること、複数種のガドリニウム系造影剤を投与されている場合があること、ガドリニウム系造影剤は類似の性質をもつことなどから、NSFの発症リスクがすべてのガドリニウム系造影剤で同程度であるかを確定するのは現時点では困難である。

FDAは、2006年6月、デンマーク保健局(Danish Health Authority)からNSFの発症患者25人の報告を受け、ガドリニウム系造影剤投与後のNSF発症のリスクについて医療従事者および一般向けに最初の通知を行った。また、2006年12月には、医療従事者および一般向けに追加情報を出した。

FDAは、市販後の自発報告、製造業者から提供された情報、公表文献のレビューを行った結果、以下の事項を確認した。

- FDAは、['Magnevist'], ['MultiHance'], ['Omniscan'], ['OptiMARK'], ['ProHance'], あるいは種類が特定されていないガドリニウム系造影剤の単剤投与、および複数種のガドリニウム系造影剤の投与(ガドリニウム系造影剤による複数回のMRI撮影)後に、NSFを発症した報告を受けている。
- 腎臓の状態に関する情報がある報告では、すべての患者において、重篤な急性/慢性腎機能不全、肝腎症候群による腎機能不全、または肝移植周術期における腎機能不全が認められた。また、大多数の患者が血液透析を受けていた。
- 現在のところ、腎機能が正常な患者、軽度～中等度の腎機能不全の患者において、ガドリニウム系造影剤の投与後にNSFを発症した報告はない。
- ガドリニウム系造影剤を投与後、NSFの診断に至るまでの期間には非常に幅がある。投与後

数日で発症したものから何カ月も経って発症した例が報告されている。

- FDA が受けた報告には, NSF に関連する合併症による死亡例が含まれている。

参考情報

*1: 肝腎症候群 (hepato-renal syndrome)。重篤な肝疾患の経過中に起こり, 他に明らかな腎不全の原因の認められない急性腎不全。

◎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

◎Gadoteridol [ガドテリドール, Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 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

◎Gadobenate dimeglumine [Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 用造影剤] 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

※日本では, 上記の gadodiamide, gadoteridol, gadopentetate dimeglumine の他にガドリニウム系造影剤として, gadoterate meglumine (米国では未発売) も販売されている。

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R05

【 米 FDA 】

• Gadolinium 含有造影剤に関する Q&A

Questions and Answers on Gadolinium-Based Contrast Agents

Questions and Answers

通知日: 2007/05/23

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/qa_200705.htm

(一部を抜粋)

◆2006 年 12 月の Q&A と比較して新規情報の要点はなにか

2006 年 12 月以降, ガドリニウム含有造影剤の使用と関連する腎性全身性繊維症 (NSF) のリスク因子について検討を行ってきた。また, 今回すべてのガドリニウム含有造影剤 [5 種類: gadopentetate dimeglumine [‘Magnevist’], gadobenate dimeglumine [‘MultiHance’], gadodiamide [‘Omniscan’], gadoversetamide [‘Optimark’], gadoteridol [‘ProHance’]] について, 新規の枠組

み警告および新規の警告を追加した。

◆ガドリニウム系造影剤の MRI および MRA での使用について

ガドリニウムは常磁性の金属イオンである。ガドリニウムのような常磁性のイオンは磁場の中で異なった動きをする。この性質により、ガドリニウムは MRI (Magnetic Resonance Imaging: 磁気共鳴撮影法) によく利用されている。ガドリニウム系造影剤は、ガドリニウムの周囲に有機高分子が安定な錯体を形成するキレート剤として製造される。キレート化は、ガドリニウムへの直接の暴露による毒性の発現を減らす。ガドリニウムと有機高分子の安定な錯体は主に腎臓から排泄される。

ガドリニウム系造影剤は、身体の臓器や組織の MRI 画像をより鮮明にするための造影剤として、FDA の承認を得ているが、MRA (Magnetic Resonance Angiography: 磁気共鳴血管撮影法) においても使用される。MRA は MRI を用いて血管を撮影する方法で、心疾患、卒中発作、血管疾患の診断に使われる。

◆ガドリニウム系造影剤を使わない MRI と MRA は可能か

造影剤を用いなくても MRI と MRA は撮影可能である。造影剤を使わない場合と比べて、ガドリニウム系造影剤を使うとより詳細な情報が得られる。FDA はガドリニウム系造影剤を MRA 用には承認していないが、一部の放射線科医師は本剤を使うとより詳細な MRA 画像が得られると考えている。

◆FDA の承認を受けた MRA 用造影剤はあるか

ない。

◆ガドリニウムを含まない MRI 用造影剤はあるか

承認を受けた MRI 用造影剤としては、[‘Feridex, I.V.’] [鉄を含有する注射剤, ferumoxides (USAN)] および [‘Teslascan’] (マンガンを含有する注射剤, mangafodipir) の 2 製剤があるが、FDA の承認適応は、肝臓の病変の診断に限定されている。

ヨード造影剤(ヨードを含有する造影剤)は CT (コンピュータ断層撮影)、単純 X 線撮影、X 線血管造影術に使用されるが、X 線撮影用の造影剤であり、MRI 用ではない。なお、ヨード造影剤には、アナフィラキシー(重篤で生命を脅かすアレルギー反応)や腎障害等の重大なリスクもある。

◆ガドリニウム系造影剤では何が懸念されているのか

現時点では、ガドリニウム系造影剤を使用した患者の一部のみに NSF を発症するリスクがあると考えられる。NSF 発症のリスクのある患者は、重篤な急性/慢性腎機能不全(糸球体濾過率が 30 mL/分/1.73m² 未満)の患者、肝腎症候群または肝移植周術期における急性腎機能不全(重症度を問わない)である。ガドリニウム系造影剤と NSF の関連が初めて報告されたのは、デンマークの医薬品庁による 2006 年 5 月 29 日の報告と同年 4 月の論文であり、その後、重篤な腎不全の患者

での[‘Omniscan’]の使用により約 4%の NSF の発症があること等が報告されており、ガドリニウム系造影剤が NSF 発症のリスクを高める可能性が懸念されている¹⁻⁴⁾。

◆2006年12月には中等度の腎不全患者にも NSF 発症のリスクがあると述べているが、今回なぜこの情報が変更されたのか

2006年12月の情報は、NSF 発症が中等度の腎不全であると称された患者においても報告されたことにもとづいていた。しかしその後、これらの患者が、実際にはガドリニウム系造影剤の投与を受けた時点で急性腎不全であったことが明らかになった。したがって、FDA が受けた報告では、腎機能が正常または中等度の腎不全の患者における NSF の発症はないことが明らかとなった。

◆米国で承認されているすべてのガドリニウム系造影剤で NSF が報告されているのか

米国で承認されているすべてのガドリニウム系造影剤(上記の 5 種類)で、NSF が報告されている。しかし、一部の報告では情報の詳細が明らかでなく、NSF 発症までに複数種のガドリニウム系造影剤を使用した例もある。情報が十分でないことから、現時点では異なるガドリニウム系造影剤で NSF 発症のリスクが異なるのかを明確に結論することはできない*¹。したがって、FDA はすべてのガドリニウム系造影剤において、NSF が起きる可能性があると考えている。

◆承認前のガドリニウム系造影剤について重大な副作用の情報はあったのか

米国で承認されている5つのガドリニウム系造影剤は、1988～2004年に承認を受けた。これらのガドリニウム系造影剤の市販前の臨床試験では、総数として 3,000 人以上の患者について試験を行った。ガドリニウム系造影剤の最も一般的で重大な副作用はアレルギー反応であり、通常は軽症であるが、重篤な場合は死亡することもある。患者により、発疹、発汗、そう痒、蕁麻疹、顔面腫脹といった皮膚の症状を呈する。ガドリニウム系造影剤は注入部位の血管に強い刺激性を示す場合があり、血管や皮膚の炎症、血栓形成を起こす。

臨床試験では、腎機能が著しく低下した患者または透析を受けている患者に対する投与はほとんど行われなかった。ガドリニウムは主に腎臓から排泄されるため、ガドリニウム系造影剤のラベリングの使用上の注意の項には、腎機能不全の患者では有害反応のリスクが高まる可能性があることが記載されている

◆今回の新たな情報について患者はどう対処すべきか

重度の腎機能不全(重い腎臓の疾患)の患者が、医師から造影剤を使う MRI または MRA の検査を求められた場合は、医師に造影剤の使用が必須であるか尋ねること。状況によっては、造影剤なしでも十分な診断結果が得られる場合がある。ガドリニウム系造影剤の使用が避けられない場合は、患者と医師は、造影剤の製品ラベリングの推奨用量を超えてはならないこと、造影剤の反復投与は先に投与された造影剤成分が患者の体内から排泄される十分な時間が経過するまで実施してはならないことに留意すべきである。

ガドリニウム系造影剤の投与が必須であり、患者が既に血液透析を受けている場合は、ガドリニウム系造影剤の投与を受けた直後に血液透析を実施するように医師から勧められることがある。このような血液透析は、患者の体内からのガドリニウム系造影剤の排泄を促進すると考えられる。ただし、血液透析が NSF 発症の予防に効果があるかについては不明である。

ガドリニウム系造影剤の投与を受けた後で、NSF 発症を示唆する下記のいずれかの症状が現れた場合は、すぐに医師に連絡すること。

◇ 皮膚および眼

- ・ 皮膚の腫脹, 硬化, 突っ張り感
- ・ 皮膚の赤斑, 暗斑
- ・ 皮膚の灼熱感, そう痒
- ・ 白眼の黄色く浮き出た斑点

◇ 骨および筋肉

- ・ 関節のこわばり感, 上腕, 手, 脚, 足の動きや伸展の不具合
- ・ 腰の骨や肋骨の深部の疼痛
- ・ 筋力低下

◆ガドリニウム系造影剤と NSF に関してどこで情報を得ることができるか

新規のラベリングに情報が記載される。また以下のサイト (The International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research) にさらに詳しい情報がある。

<http://www.pathmax.com/dermweb/>

文 献

- 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. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Jun; 21 (6):1745.
- 2) High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Jan; 56(1):21-6.
- 3) Marckmann P, et al. 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.
- 4) Nephrogenic fibrosing dermopathy associated with exposure to gadolinium-containing contrast agents - St. Louis, Missouri, 2002-2006. *MMWR* 2007 Feb; 56(7):137-41.

参考情報

*1: 本号の FDA の医療従事者向け情報に紹介したラベリングの警告の追加事項により詳しい情報が記載されている。

◎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

◎Gadoteridol〔ガドテリドール, 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

◎Gadobenate dimeglumine〔Gadolinium (ガドリニウム) 含有 MRI 用造影剤〕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

※日本では、上記の gadodiamide, gadoteridol, gadopentetate dimeglumine の他にガドリニウム系造影剤として、gadoterate meglumine (米国では未発売)も販売されている。

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R06

【カナダ Health Canada】

●Rosiglitazone: 心臓への安全性について

Cardiac Safety of [‘Avandia’] (rosiglitazone maleate)

For Health Professionals, For Public

通知日: 2007/06/01

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/avandia_hpc-cps_4_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2007/avandia_pc-cp_3_e.html

医療従事者向けドクターレター^A

2007年5月21日の *New England Journal of Medicine (NEJM)* 誌に掲載された論文は、rosiglitazone [‘Avandia’], rosiglitazone/metformin [‘Avandamet’], rosiglitazone/glimepiride [‘Avandaryl’]の心臓に対する安全性について、一般の大きな関心を集めた。Nissen と Wolski によるこの論文¹⁾では、42の臨床試験のメタアナリシスにもとづき、プラセボや他の糖尿病薬と比較して、rosiglitazone 投与において、心筋梗塞に関して統計的に有意なリスクの増加〔オッズ比 (OR) 1.43, CI[1.03~1.98], $p=0.03$]が認められ、心血管系に起因する死亡のリスクに関しては、統計的

^A Health Canada の承認を受け、GlaxoSmithKline 社からドクターレターおよび一般向け通知が出された。

に有意ではないが、リスクの増加が認められた[OR1.64, [0.98~2.74], $p=0.06$]と述べている。

本論文の結論については確認が必要であり、現在入手可能な全データの解析を進めている。レビューが完了次第、得られた知見について通知する予定である。

NEJM 誌の論文中的いくつかの試験では、他の糖尿病薬と併用して rosiglitazone を投与した患者が含まれていた。併用薬の組み合わせの一部(特に rosiglitazone + metformin + スルホニル尿素薬の併用, rosiglitazone + インスリンの併用)はカナダでは承認されていない。

担当患者の治療に関する重要な助言

- ◇ カナダでは[‘Avandia’]の下記の使用は承認されていない。
 - ・ インスリンとの併用
 - ・ Metformin およびスルホニル尿素薬との併用
 - ・ 糖尿病前症 (prediabetes: 糖尿病発症の前段階) の患者への投与
- ◇ [‘Avandia’]は、心機能ステージが NYHA III 度または NYHA IV 度の患者に対しては投与禁忌である。
- ◇ [‘Avandia’]は、心機能ステージが NYHA I 度または NYHA II 度の患者に対しては慎重に投与すること。
- ◇ すべての投与患者に対して、体液貯留、浮腫、急激な体重増加の症状や徴候がないか、注意深く観察すること。
- ◇ スルホニル尿素薬と併用する場合は、[‘Avandia’]の用量が 4 mg/日を超えないこと。

患者の治療法を決定する際には、[‘Avandia’], [‘Avandamet’], [‘Avandaryl’]の投与に関し一般的なベネフィットとリスクについて、患者ごとに注意深く比較検討することを推奨する。

カナダにおける[‘Avandia’]の適応は下記の通りである²⁾。

- ・ 2型糖尿病患者のインスリン抵抗性を改善して血糖値を下げる際に、食事療法/運動療法のみでは血糖値の管理が不良な患者に対する単剤投与。
- ・ 上記の食事療法/運動療法と単剤投与の組み合わせでは血糖値管理が不良な場合における、metformin またはスルホニル尿素薬との併用投与。Metformin またはスルホニル尿素薬で血糖値の管理が不良な場合は、これらの代替薬としてではなく併用薬として[‘Avandia’]を投与すること。

現在、カナダ製品モノグラフの「警告および注意」の項にも、下記の文章が記載されている。

心血管系への影響および浮腫について

[‘Avandia’]等のチアゾリジン系薬剤の単剤投与または他の糖尿病薬との併用投与により体液貯留が起こり、うっ血性心不全を増悪または発症させることがある。体液貯留は、非常にまれではあるが急激で過度な体重増加として発現することがある。すべての患者に対して、体液貯留および心不全に関連する有害反応の兆候や症状が認められないか注意深く観察すること。特に、インスリン濃度を上げる併用薬(スルホニル尿素薬等)を投与してい

る患者、軽度～中等度の心不全の患者 (NYHA I 度または NYHA II 度) 等、心不全を起こすリスクがある患者に対しては入念に観察を行うこと。

チアゾリジン系薬剤の投与はうっ血性心不全の発症と関連があり、投薬を中止しないと治療が困難なケースもあった。心臓の状態に何らかの悪化が認められる場合は、[‘Avandia’]の投与を中止すること。

現在進行中のカナダ当局のレビューを受け、[‘Avandia’]の製品モノグラフに、心臓への安全性に関する追加情報、およびスルホニル尿素薬と併用する際の用量が 4 mg/日を超えてはならない旨を記載するため、更新作業中である。

◆参考:一般向け通知(Public Communication)より

(患者向け情報)

患者に対する重要な情報

- 担当医師へ相談することなく、[‘Avandia’]の服用を中止してはならない。血糖値管理の不良は重大な健康上の問題を招くことがある。
- [‘Avandia’]を服用している患者、特に基礎疾患として心疾患のある患者(軽度～中等度の心不全の患者)、および心臓発作のリスクが高い患者は、担当医師に相談すること。
- 心臓に問題がある場合は、[‘Avandia’]を服用してはならない。[‘Avandia’]は体内に水分の過剰な貯留(体液貯留)を起こすことがあり、腫脹や体重増加を起こすことがある。体内の過剰な水分は心臓の機能障害を悪化させ、心不全を起こすことがある。

1. Nissen SE, Wolski, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
2. Product Monograph of AVANDIA. GlaxoSmithKline Inc. November 2006.

参考情報

※現在までの rosiglitazone の心臓の安全性(心筋梗塞等の虚血性心事象)に関する各国の情報は以下の通りである。

規制機関	通知日	医薬品安全性情報
米 FDA	2007/05/21	Vol.5 No.11 (2007/05/31)
英 MHRA	2007/05/23	同上
EU EMEA	2007/05/23	同上
カナダ Health Canada	2007/06/01	本記事

※なお、米国では、2007年7月30日のFDA 内分泌代謝薬/医薬品安全性リスク管理合同諮問委員会でチアゾリジン系薬剤の虚血性心臓事象/血栓性事象のリスク(rosiglitazone を中心とする)について議論を行うことを発表した[2007年6月6日付け官報(Federal Register)]。

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/E7-10850.htm>

※また、文献情報としては、5月21日の Nissen らのメタアナリシスに続いて、6月5日には RECORD 試験の中間解析結果が *NEJM* 誌のオンライン版に発表された。

RECORD 試験は米 FDA の情報で言及されている現在進行中の rosiglitazone の心血管事象の評価を目的としたオープンラベルの大規模無作為化比較試験で、今回の中間解析は、6年追跡を計画している試験の平均3.7年(2007年3月30日までのデータ)における結果である。

Home PD, Pocock SJ, et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes -- An Interim Analysis. *N Engl J Med.* 2007(オンライン版6月5日, プリント版7月5日)

◎Rosiglitazone [ロシグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤, 2型糖尿病治療剤]

国内: Phase III (2007/06/13 現在) 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R07

【カナダ Health Canada】

• 副作用報告—2006年

Adverse reaction reporting—2006

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

Health Canada は 2006 年、健康関連製品(医薬品、血液分画製剤および治療用/診断用ワクチン等の生物学的製剤、ナチュラルヘルス製品*¹、放射性医薬品)の副作用と疑われる新規の国内症例 10,518 例(報告件数 14,549 件)の報告を受けた。同じ患者の初回報告とその後の追加報告として受領した全情報は、まとめて1症例とみなした。国内症例の大半は医療従事者によって報告されており、Health Canada に直接報告されたか、または他の情報源を通じて間接的に報告されたものであった(表1)。報告者(原報告者)別の総症例数に関する詳細な分析結果を表2に示す。カナダにおいて、健康関連製品の医薬品市販承認取得者(MAH)は、国内の重篤副作用に関する報告をすべて受領後15日以内に Health Canada に提出することが義務付けられている。また、カナダ国外で販売する製品についても、国外で発生した重篤かつ予測されない副作用の報告をすべて15日以内に提出するよう義務付けられている。受領した国内症例のうち、7,000例(67%)は重篤な副

表 1: 2005 年および 2006 年に Health Canada が受けた国内副作用症例[†]の報告元

報告元	報告数(%)			
	2005 年		2006 年	
製造業者	6,482	(62.3)	6,937	(66)
副作用モニタリング地域事務所	3,470	(33.3)	3,370	(32)
その他 [‡]	458	(4.4)	211	(2)
合計	10,410	(100.0)	10,518	(100.0)

[†] 症例数は同じ患者について初回報告, 追加報告および重複報告を 1 症例としてまとめている。

[‡] 専門職業団体, 療養施設, 医療機関, 医師, 薬剤師, Health Canada 地域監視員, 検視官, 歯科医および患者等を含む。

表 2: 2005 年および 2006 年の報告者(原報告者)別国内副作用症例数[†]

報告者(原報告者)	報告数(%)			
	2005 年		2006 年	
医師	2,970	(28.5)	3,077	(29.2)
薬剤師	2,592	(24.9)	2,396	(22.8)
看護師	926	(8.9)	806	(7.7)
医療従事者 [‡]	1,267	(12.2)	1,281	(12.2)
消費者/患者	2,304	(22.1)	2,544	(24.2)
その他	351	(3.4)	414	(3.9)
合計	10,410	(100.0)	10,518	(100.0)

[†] 症例数は同じ患者について初回報告, 追加報告および重複報告を 1 症例としてまとめている。

[‡] 報告に具体的な職種が明記されていない。

作用に分類された^{注)}。

カナダにおける国内副作用の報告件数は, 過去数年間にわたり着実に増加している(図 1)。2006 年の報告症例数は前年よりも 108 症例増加した。また, Health Canada は 2006 年, 海外からの副作用報告を 252,493 件受領し, 2005 年に比べると 43% 増加している(図 2)。報告件数が多く, Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program (CADRMP) データベースの容量には限りがあることから, 海外からの報告は国内副作用データベースには収録していない。Health Canada は国内副作用データベースへの報告への感謝と, 今後も副作用報告を通じた市販後調査への継続的な協力を依頼している。副作用の報告は Health Canada のホームページ上から以下の方法で行うことができる。

- ・ オンライン上で報告を入力し, 提出する。
- ・ 報告書式をダウンロード後に印刷し, フリーダイヤルの FAX で提出するか, いずれかの副作用モニタリング地域事務所 (Regional AR Monitoring Office) に郵送する。

また, フリーダイヤルの電話により副作用を報告することもできる。通話は担当の副作用モニタリング地域事務所に自動転送される。医療用具にかかわる事故は CADRMP データベースに収録されていないため, 別途報告すること。

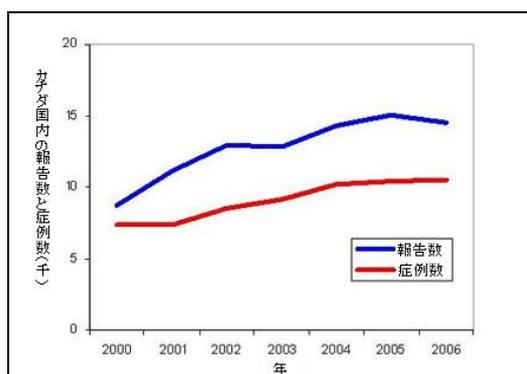


図 1: 2000～2006 年に Health Canada が受けた副作用のカナダ国内報告件数および症例数

(報告件数には追加報告, 重複報告および登録不可能な報告を含む。症例数は同じ患者について初回報告, 追加報告および重複報告を 1 症例としてまとめている。)

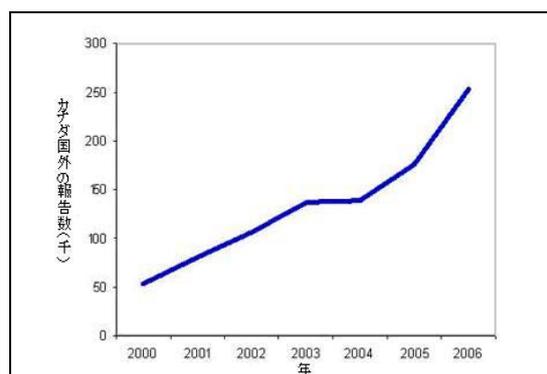


図 2: 2000～2006 年に Health Canada に報告されたカナダ国外の副作用報告件数

(報告件数には追加報告, 重複報告および登録不可能な報告を含む。)

注) 重篤な副作用について, Food and Drugs Act and Regulations では, 「用量にかかわらず薬物に対して生じた有害かつ意図しない反応であり, 入院または入院の延長を必要とするもの, 先天性奇形を引き起こすもの, 永続的または重大な障害や機能不全に至るもの, 生命を脅かすもの, または死に至るもの」と定義している。重篤かつ予測されない副作用は, 「重篤な副作用であり, 製品表示のリスク情報にその性質や重症度, または頻度が記載されていないもの」と定義されている。

参考情報

* 1: カナダのナチュラルヘルス製品 (Natural Health Products) は, 2004 年 1 月に施行された Natural Health Products Regulations によりビタミン, ミネラル, ハーブ薬品, ホメオパシー薬品, 伝統薬, 伝統的漢方薬, プロバイオティクス製品 (乳酸菌のような身体に良い細菌を含む製品), その他の製品 (アミノ酸や必須脂肪酸等) で, OTC 販売により消費者が自己の健康管理に自己選択にもとづいて使用しても安全なものとしてされている。処方箋を必要とする製品は, Food and Drug Regulations により規制される。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/index_e.html

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R08

【WHO】

- 薬剤溶出ステントによる血栓症リスク増加:使用はできる限り控えるべき(スウェーデン)

Drug-eluting stents :To be used with utmost restraint

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007

通知日:2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

スウェーデン医薬品庁(MPA:Medical Products Agency)は、厚生審議会(National Board of Health and Welfare)およびスウェーデン心臓学会(Swedish Society of Cardiology)と共に、薬剤溶出ステントの使用はできる限り控える必要があるとの勧告を発表した。この勧告は、スウェーデンの登録データを用いたSCAAR(Swedish Coronary and Angioplasty Registry)研究等の臨床研究の結果にもとづくものである。SCAAR研究と他の4つの無作為化比較試験から、薬剤溶出ステントは従来型の金属ステント(bare-metal stent)と比較して心筋梗塞または死亡を減少させないことが明らかとなった。さらに、SCAAR研究では、薬剤溶出ステントの使用により血栓症のリスク増加が認められ、心筋梗塞や死亡のリスクがわずかであるものの長期的に増加することが示された。MPAでは、薬剤溶出ステントの使用は、他の代替治療法がない患者、あるいは再狭窄を起こすリスクが極めて高く影響が深刻であると予想される患者に限定する必要があると述べている。

文 献

1) Internet document. Swedish Medical Products Agency, 13 February 2007.

www.lakemedelesverket.se

参考情報

◇SCAAR 研究の原報

Lagerqvist B, et al. Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356 (10) :1009-1019.

◇薬剤溶出ステントによる血栓症

従来型の金属ステント(bare-metal stent)では、留置後にステントの周囲に血管壁組織の増殖が起こり、ステントは増殖した組織に埋め込まれるような形になる。このため血管壁が肥厚して内腔に突出する結果、内腔が狭くなる『再狭窄』を起こすことがある。一方、薬剤溶出ステントでは、薬剤(paclitaxel や sirolimus)の作用により血管壁の増殖を阻止するため、再狭窄が起こりにくい。しかし、ステントが血管内腔に露出したままになり、逆に『血栓症』が起こりやすくなると考えられる。

参考文献: Shuchman M. Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2006;355 (19) :1949-52.

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R09

【WHO】

• **Metoclopramide**: 錐体外路症状の報告増加のため小児投与の規制強化(オランダ)

Metoclopramide: Increasing reports of extrapyramidal symptoms in children; paediatric use tightened

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007

通知日: 2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

オランダ薬事審議会 (Medicines Evaluation Board) は、metoclopramide を投与した小児における錐体外路症状の報告が増加していることを受け、小児に対する metoclopramide 投与を制限する措置をとった。小児での metoclopramide の使用は、原因が明確な重症の悪心および嘔吐を治療する場合で、他の医薬品による治療が無効または不可能な場合に制限される。

Metoclopramide には優れた代替薬が存在する。例えば、domperidone は小児の術後の悪心の治療に metoclopramide よりも優れた効果を有する。また、domperidone は錐体外路への影響が metoclopramide よりも少ないため、小児の片頭痛治療にも適する。同様に、5-HT₃ 受容体拮抗薬 (ondansetron 等) は、化学療法の高い催吐作用による悪心の治療の第一選択薬であり、metoclopramide に比べて有効性が高く、有害事象も少ない。

文 献

1) News and Publications. The Medicines Evaluation Board, the Netherlands, 21 February 2007.

www.cbg-meb.nl/uk/nieuws

参考情報

※Metoclopramide と domperidone は中枢性のドパミン D₂ 受容体遮断作用により中枢性の嘔吐抑制に働くと共に、末梢性の抗ドパミン作用により消化管運動を促進させ反射性嘔吐も抑制する。軽度の脂溶性をもつ metoclopramide は、血液脳関門を通過しやすいため、domperidone に比べ錐体外路症状等の中枢性の副作用を起こしやすい。なお、ondansetron はセロトニン 5-HT₃ 受容体遮断作用も有するが、metoclopramide も 5-HT₃ 受容体遮断作用を有している (抗悪性腫瘍薬による悪心、嘔吐には 5-HT₃ 受容体が関与する)。

◎Metoclopramide [メクロプラミド, ドパミン D₂ 受容体遮断薬・5-HT₃ 受容体遮断薬, 制吐剤, 消化管運動改善剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Domperidone [ドンペリドン, ドパミン D₂ 受容体遮断薬, 制吐剤, 消化管運動改善剤]
国内: 発売済 海外: 発売済

©Ondansetron [オンダンセトロン, 5-HT₃ 受容体遮断薬, 制吐剤] 国内: 発売済 海外: 発売

Vol.5 (2007) No.12 (06/14) R10

【WHO】

● Miconazole (ゲル経口用剤): Warfarin との相互作用 (フィンランド)

Miconazole: Interaction with warfarin

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007

通知日: 2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

フィンランド医薬品庁 (National Agency for Medicines) は, warfarin を服用している患者が miconazole [‘Daktarin’] ゲル経口用剤を使用する場合, プロトロンビン時間の延長 (INR の上昇) の可能性があるとして警告している。

2005 年にフィンランドの副作用データベースに 2 症例の報告があり, これらの患者は心房細動の治療のために warfarin [‘Marevan’] を服用しており, miconazole [‘Daktarin’] ゲル経口用剤を追加処方された。1 例目は warfarin [‘Marevan’] を服用していた 75 歳の女性で, 腸真菌症の治療のため miconazole [‘Daktarin’] の投与を開始したところ, 6 日後に INR が治療目標値 (therapeutic level) *¹ 内から 15 に上昇した。2 例目は warfarin [‘Marevan’] を服用していた 62 歳の女性で, カンジダ症の治療のため miconazole [‘Daktarin’] の投与を開始したところ, 約 2 週間後に INR の上昇が認められた (数値は未確認)。2006 年にはさらに 1 例の報告があった。この症例は warfarin [‘Marevan’] を服用していた 84 歳の女性で, miconazole [‘Daktarin’] 経口用ゲル剤の投与開始後に, 血尿が認められ, INR が 7 以上に上昇した。いずれの患者も重篤な出血は認められず, miconazole ゲル剤を中止して加療 (新鮮凍結血漿, ビタミン K, 凝固因子濃縮製剤の投与) することにより, INR は正常化した。

上記の症例に加え, フィンランドの副作用データベースには, warfarin [‘Marevan’] と miconazole [‘Daktarin’] ゲル経口用剤の相互作用に関する非致死例の報告が 10 件認められる。いずれの症例も warfarin [‘Marevan’] の作用増強であり, 一部の症例では出血が認められた。フィンランド医薬品庁では, warfarin 服用中は miconazole 口腔用ゲル剤 [‘Daktarin’] の使用を避けるべきであるが, 代替治療法がなく, やむを得ず投与する場合は, INR を頻繁に測定する必要があると指摘している。

文献

1) TABU: Drug Information from the National Agency for Medicines, Finland, No. 6, 2006.

参考情報

*1:INR (International Normalized Ratio)は正常のプロトロンビン時間に対する国際標準比で、warfarin 治療では2~3 に保たれることが多い。

◇関連情報

- ・ 2003 年および 2005 年に NZ MEDSAFE は、miconazole を皮膚または腔内に投与した場合は全身に吸収される可能性が低いですが、ゲル経口用剤では嚥下されたゲル剤が腸を介して全身に吸収される可能性があり、warfarin の相互作用に注意する必要があるとの注意喚起を行っている。[医薬品安全性情報 Vol.1 No.13 (2003/07/04), Vol.3 No.24 (2005/12/15)]

◎Miconazole [ミコナゾール, アゾール系抗真菌剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

ゲル経口用剤は、口腔カンジダ症と食道カンジダ症に適応があり、前者では口腔内に塗布し、後者では口腔内に含んだ後、少量ずつ嚥下する。

◎Warfarin [ワルファリン, クマリン系抗凝固剤] 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