

# 医薬品安全性情報 Vol.9 No.03 (2011/02/03)

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>

### I. 各国規制機関情報

#### 【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- FDA は癌患者の疼痛治療のためのオピオイド鎮痛薬を承認:医療従事者は REMS プログラムへの登録が必要 .....2

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Sitaxentan[‘Thelin’]:市場撤退に関する最新情報 .....3
- Somatropin 含有医薬品:CHMP がレビューを開始.....5
- フルオロキノロン系薬:QT 延長のリスク .....7

#### 【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 31 No.4
  - 薬剤性 QT 延長およびトルサード ト ポアン .....9

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。

## I. 各国規制機関情報

Vol.9 (2011) No.03 (02/03) R01

### 【 米 FDA 】

- FDAは癌患者の疼痛治療のためのオピオイド鎮痛薬を承認:医療従事者はREMSプログラムへの登録が必要

#### **FDA approves opioid analgesic to help cancer patients manage pain—Enrollment in REMS program required for health care professionals**

##### **FDA News**

通知日:2011/01/07

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm239490.htm>

2011年1月7日、FDAは成人癌患者の突出痛(breakthrough pain)を治療する経粘膜(transmucosal)錠[‘Abstral’](fentanyl)を承認した。Fentanylを含有する即効性の経粘膜剤は、口腔の軟組織(頬の内側、歯肉、舌下)、鼻腔、咽喉などに投与すると、投与部位で溶解し体内に吸収される。

[‘Abstral’]は、既に常時オピオイド鎮痛薬を使用しているが、追加の別のオピオイド鎮痛薬を必要とし、その高用量での使用に耐えられる18歳以上の癌患者での突出痛の治療を適応とする。突出痛とは、突然現れ、短時間持続し、患者の通常の対策では緩和されない痛みのことである。既にオピオイド鎮痛薬を使用しているために、これらの患者は、オピオイド耐性であると考えられる。[‘Abstral’]の処方は、Schedule II<sup>A</sup>のオピオイド鎮痛薬の使用に熟練した医療従事者のみが行うべきである。

[‘Abstral’]は、この医薬品の誤用、乱用、依存症、および過量投与のリスクを最小にすることを目的としたREMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy:リスク評価・軽減対策)プログラムを介してのみ入手可能である。このREMSプログラムでは、当該医薬品を卸売りする業者、調剤する薬局、および外来患者に処方する医療従事者は、このプログラムへの登録が必要である。FDAは、単一の共通システム(a single shared system)の採用を推進するため、REMS文書本体、患者・処方者の同意書(Patient-Prescriber Agreement)、および登録フォームなど、このREMSの重要部分について標準化を行った。即効性の経粘膜fentanyl剤のスポンサー企業はすべて、今回[‘Abstral’]について承認されたのと同様のREMSプログラムを個々に作成する場合、この標準化された内容を利用することができる。FDAは、単一の共通システムによるREMSの実施に協力するよう、このクラスの医薬品の各スポンサー企業に通知した。

---

<sup>A</sup> 米国では、依存性を生じる恐れがある処方薬は規制薬物法(CSA)による規制の対象であり、Schedule IIの薬物は、乱用の可能性は高いが、一部に適切な医療用途があるものである。例としてmorphine, cocaine, codeineなどが挙げられる。

FDA, 医薬品評価センター (CDER: Center for Drug Evaluation and Research), 新薬審査部 (Office of New Drugs) の Jenkins 部長は, 「今回の [‘Abstral’] の承認は, REMS プログラムの実施に伴い医療システムが負わねばならない負担の軽減に向けて, その重要な第一歩でもある。将来的には, すべての即効性の経粘膜 fentanyl 剤の処方者, 調剤薬局, 卸売り業者が, 標準化された REMS 資料と REMS 実施のための単一の共通システムを利用できるようになると FDA は予想している。」と述べた。

[‘Abstral’] の安全性は, 突出痛を示すオピオイド耐性の癌患者 311 人により評価された。このうちの 270 人は反復投与試験の被験者であった。この試験での患者の治療期間は 1~405 日, 平均は 131 日で, 44 人は 12 ヶ月以上にわたって治療を受けた。

[‘Abstral’] に一般的に見られる有害反応は, 悪心, 便秘, 嗜眠状態, 頭痛などである。他の即効性の経粘膜 fentanyl 剤では, 死亡などの重篤な有害事象が報告されている。死亡は, 患者選択が不適切, もしくは用量が不適切であったため生じたと考えられる。

---

---

#### 参考情報

◎Fentanyl [フェンタニル, Fentanyl Citrate, フェンタニルクエン酸塩 (JP), オピオイド性鎮痛薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では, [‘Actiq’] が口腔粘膜吸収薬として承認済 (2010/10), [‘Abstral’] が舌下錠として申請中 (2010/12/15 現在)

#### Vol.9 (2011) No.03 (02/03) R02

#### 【 EU EMA 】

#### • Sitaxentan [‘Thelin’]: 市場撤退に関する最新情報

**Update on the withdrawal of Thelin - Prescribers should choose alternatives in line with treatment guidelines**

#### Press Release

通知日: 2010/12/16

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/12/WC500099940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099940.pdf)

EMA の医薬品委員会 (CHMP) は, ファイザー社による sitaxentan [‘Thelin’] の世界市場からの自主撤退および進行中の全臨床試験の中止を受け, 根拠となった致死的な肝障害 3 例などの肝毒性のデータをレビューした。CHMP は, 同薬に代わる治療法についても検討した。

CHMP は, 致死的な肝障害 3 例をレビューした。うち 1 例は 2009 年に英国で, 2 例は 2010 年

にそれぞれインド、ウクライナでの臨床試験中に生じた。3例中2例で、[‘Theelin’]との因果関係が認められた。この新たなデータは、すべての患者において重篤な肝毒性が発現する可能性が避けられないことを示唆している。これらの症例と関連するリスク因子は認められなかった。またこれらの症例は頻回のモニタリングで検出されず、[‘Theelin’]を中止しても病状が回復しなかった。

[‘Theelin’]は、有効成分 sitaxentan を含有するエンドセリン受容体拮抗薬であり、肺高血圧症の適応で EU 内では 2006 年以来承認されている。

Pfizer 社は、代替治療法への切り替えを支障なく行うため、同薬を段階的に世界市場から撤退させる予定である。

CHMP は、同じく中央審査方式で承認された 2 種類のエンドセリン受容体拮抗薬 bosentan [‘Tracleer’], ambrisentan [‘Volibris’] など、代替となる治療選択肢について言及した。肝毒性はクラス効果であると考えられるが、肝毒性の頻度や強さは医薬品の種類により異なる可能性がある。用法と肝臓モニタリングを厳格に行うことを推奨しなければならない。CHMP は現在、これらのエンドセリン受容体拮抗薬が従来通り肺高血圧症の重要な治療選択肢であることを確認するため、肝毒性プロファイルの継続的なレビューを開始している。このレビューは現在進行中であるが、CHMP は、処方者がこれらの医薬品を代替治療薬として使用する場合には、治療ガイドラインに従うよう推奨する。

処方者にはファイザー社から情報が直接伝達され、できるだけ早急に担当患者の治療法を再考するよう助言されている。

患者に[‘Theelin’]を新たに処方すべきではない。現在[‘Theelin’]を使用している患者や同薬の研究に参加している患者に対しては、適切な代替治療法と使用中止について担当医師に相談するよう助言する。

**注:**

- ・[‘Theelin’]の市場撤退に関する 2010 年 12 月 10 日付の Press Release は、次の URL を参照。  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/12/news\\_detail\\_001161.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001161.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true)
- ・肺高血圧症を適応とする他の医薬品としては、中央審査方式で承認された tadalafil [‘Adcirca’], sildenafil [‘Revatio’], iloprost [‘Ventavis’] などがある。これらの医薬品および [‘Theelin’], [‘Tracleer’], [‘Volibris’] に関する詳細情報は、欧州公開医薬品審査報告書 (EPAR: European Public Assessment Report) <sup>A</sup> で閲覧できる。

---

<sup>A</sup> EPAR のサイト:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&jsenabled=true)

## 参考情報

※本件に関し、オーストラリア TGA (2010年12月10日付)、カナダ Health Canada (12月15日付)、英国 MHRA (12月21日付) から同様の通知がなされた。次の URL を参照。

<http://www.tga.health.gov.au/alerts/medicines/thelin-withdrawal.htm>

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2010/thelin\\_2\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/thelin_2_hpc-cps-eng.php)

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON105736>

©Sitaxentan〔エンドセリン受容体拮抗薬〕国内:Phase II/III (2010/12/27 現在) 海外:発売済

## Vol.9 (2011) No.03 (02/03) R03

### 【 EU EMA 】

● **Somatropin含有医薬品: CHMPがレビューを開始**

**Update on somatropin-containing medicines—Review of somatropin officially started**

**Press Release**

通知日:2010/12/16

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/12/news\\_detail\\_001167.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&js-enabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/12/news_detail_001167.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&js-enabled=true)

EMAのCHMP(医薬品委員会)は、EU(欧州連合)において中央審査方式または各国で承認されている somatropin 含有医薬品の安全性レビューを開始した。CHMPは、somatropinに関するすべての入手データを検討し、これらの医薬品のベネフィット/リスクのバランスを再評価する予定である。

このレビューは現在進行中であるが、CHMPは同薬に関して緊急の懸念事項がないことを確認している。しかし、処方者にはこれらの医薬品の用法および承認用量を厳守するよう注意喚起する。Somatropin含有医薬品は、最大推奨用量である50 µg/kg/日を超えて使用すべきではない。

Somatropinはヒト成長ホルモンであり、組換えDNA技術を用いて製造される。同薬は、成長ホルモンの不足に関連する種々の症状および低身長の治療に使用される。これには成長ホルモン不足、ターナー症候群、慢性腎機能不全による小児の発育遅延が含まれる。

EMAは、somatropin治療に関する疫学研究の情報をフランスの医薬品規制当局から得たことからこのレビューを開始した。この研究は、小児期に somatropin 含有医薬品による特発性成長ホルモン欠損症、特発性または子宮内発育不全性の低身長の治療を受けた患者での長期疫学研究

であり、研究結果は somatropin 治療を受けた患者でフランスの一般集団と比較して死亡リスクが上昇することを示唆している。成長ホルモン治療の安全性と適切性に関するこの研究は、EC (欧州委員会) が資金提供し、EU 加盟国 8 カ国の小児内分泌学、疫学、生物統計学の専門家が共同で実施している。この研究は現在も進行中で、今後さらに結果が得られる見込みである。

EMA は、必要に応じてこのレビューの更新情報を伝達する。

**注:**

フランスの安全性研究「Santé Adulte GH Enfant」(SAGhE)<sup>A</sup>は、2007年10月に開始され、遺伝子組換え成長ホルモンの知識の充実と、小児期に遺伝子組換え成長ホルモンによる治療を受けた若年成人の健康状態の評価を目的としている。SAGhEの試験担当医師は、フランスで登録義務のあるFrance-Hypophyse registerを用いて、1985～96年に遺伝子組換え成長ホルモンによる治療を開始した10,000人以上の若年成人を特定した。現在得られている解析は、これらの患者のうち約7,000人が対象となっている。研究報告が論文として医学雑誌に投稿中である。

---

---

**参考情報**

※本件に関し、FDAもレビューを開始している。2010年12月22日付のFDAの記事を参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237773.htm>

(FDA記事では、SAGhE試験についてさらに以下の説明がある。)

SAGhE試験の試験担当医師らは、遺伝子組換えヒト成長ホルモン治療で死亡リスクが一般集団と比較して30%上昇し、治療群で93人の死亡(フランスの一般集団で推定70人の死亡に対し)が観察されたことを報告している。データから、骨腫瘍および脳血管系イベント(主にくも膜下出血や脳内出血)などの心血管系疾患による死亡の増加が示唆されている。

死亡リスクは、治療用量が高い場合(小児の成長ホルモン欠損症に対して通常処方される遺伝子組換え成長ホルモンの用量より高用量の場合)に上昇すると報告されている。

◎Somatropin [ソマトロピン(遺伝子組換え), Somatropin (Genetical Recombination), 天然型ヒト成長ホルモン剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>A</sup> SAGhEについては次のURLを参照。<http://saghe.aphp.fr/site/spip.php/>

Vol.9 (2011) No.03 (02/03) R04

【 EU EMA 】

● フルオロキノロン系薬:QT延長のリスク

Fluoroquinolones – Risk of QT interval prolongation

PhVWP Monthly Report December 2010 Plenary Meeting

通知日:2011/01/07

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/01/WC500100459.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500100459.pdf)

(抜粋)

フルオロキノロン系薬の製品情報に、QT 延長を避けるための新たな助言が追加される予定である。



◇安全性レビュー実施の理由

PhVWP(ファーマコビジランス作業部会)は、フルオロキノロン系薬の一部製品について、現行の製品概要(SmPC)と、SmPCの4.4項「警告および使用上の注意」に記載するQT延長リスクに関してPhVWPが2003年4月に同意した推奨内容との間に不一致があることから、同薬のQT延長リスクについてレビューを行った。

このレビューで対象とした有効成分は、enoxacin, gemifloxacin(EUでの承認申請は取り下げ)、levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacinであった。

◇評価対象のデータ

PhVWPは、各有効成分について非臨床・臨床試験からのすべてのデータと情報、および承認後の研究と1999年12月1日～2008年12月31日の自発報告のデータをレビューした。

◇評価結果

PhVWPは、フルオロキノロン系薬がQT延長を誘発する可能性について、臨床データおよび*in vivo*の研究、*in vitro*の電気生理学的研究の結果にもとづき、同薬を3つのグループに分類できると結論した。

1. QT延長を誘発する可能性があるフルオロキノロン系薬  
gemifloxacin, moxifloxacin
2. QT延長を誘発する可能性は低いがあるフルオロキノロン系薬  
levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin
3. QT延長を誘発する可能性が非常に低いか、*in vitro*の電気生理学的研究が実施されておらず、QT延長の可能性を完全に評価できるほど十分なデータがないフルオロキノロン系薬  
enoxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacin

また PhVWP は、一部のフルオロキノロン系薬(特にグループ 1 の薬剤)では、QT 延長が発現しやすい状態(低カリウム血症, 低マグネシウム血症, 徐脈, 先天性または後天性の QT 延長)があると特に、生命を脅かすトルサード ド ポアンを誘発する可能性があることに言及した。

PhVWP はこれらの情報を追加するため、上記の各グループのフルオロキノロン系薬について、SmPC と添付文書(PL: package leaflet)の改訂を推奨した。

PhVWP は加盟国の規制当局に対し、現時点では情報が不十分な有効成分(enoxacin, pefloxacin, rufloxacin)について、医薬品製造販売承認取得者(MAH)に適切な研究の実施を促すよう推奨した。

---

---

### 参考情報

- ◎Gemifloxacin〔ゲミフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕海外:発売済
- ◎Moxifloxacin〔モキシフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Levofloxacin〔レボフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Norfloxacin〔ノルフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ofloxacin〔オフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Enoxacin〔エノキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pefloxacin〔ペフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕海外:発売済
- ◎Prulifloxacin〔プルリフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Rufloxacin〔ニューキノロン系合成抗菌剤〕海外:発売済

### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

### 【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

### 【 豪 TGA 】

該当情報なし



Vol.9 (2011) No.03 (02/03) R05

【NZ MEDSAFE】

- 薬剤性QT延長およびトルサード ド ポアン

Drug-induced QT prolongation and Torsades de Pointes - the facts

Prescriber Update Vol. 31 No.4

通知日:2010/12

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/DrugInducedQTProlongation.htm>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20Dec%202010.pdf>

処方者に対し、患者が新たに失神、動悸、発作、心停止（その後に蘇生）を呈した場合は、薬剤性のQT延長またはトルサード ド ポアン(TdP)の可能性を検討するよう助言する。

TdPの発現リスクの代替マーカーであるQT延長は、クラスIおよびクラスIIIの抗不整脈薬の副作用であることが確認されている。また、QT延長は、一部の抗生物質、抗ヒスタミン薬、オピオイド鎮痛薬、補完代替薬などの幅広い非心疾患治療薬のまれな副作用でもある。

◇QT延長とは何か

QT延長は、心室再分極の遅延の尺度となる。過度のQT延長は、心筋の早期後脱分極を起こすことがあり、その後TdPのようなリエントリー性頻脈を誘発することがある。

QT間隔の長さやTdPのリスクとの関係は十分に解明されていないが、補正QT間隔(QT<sub>C</sub>)が500msを超える場合<sup>1)</sup>、またはQT<sub>C</sub>の増加が60msを超える場合<sup>2)</sup>は、一般に患者のTdPリスクが高まると考えられる。

表1:QT間隔をBazettの式で補正したQT<sub>C</sub>値<sup>3)</sup>

年齢および性別ごとのQT <sub>C</sub> 値(ms)			
	1~15歳(ms)	成人男性(ms)	成人女性(ms)
正常	<440	<430	<450
境界域	440~460	430~450	450~470
延長	>460	>450	>470

QT<sub>C</sub>とは、QT間隔を心拍数で補正したもの。QT<sub>C</sub>の算出にはBazettの式(QT<sub>C</sub>=QT間隔/√R-R間隔)を用いることが多いが、Bazettの式は心拍数/分(bpm)が<50または>90の場合は信頼性が低下することがある。

◇どの薬剤がQT延長/TdPを引き起こすか

QT延長/TdPを引き起こす可能性がある薬剤の最新データベース(先天性QT延長症候群の患者が避けるべき薬剤のリストを含む)は、次のリンクで入手可能である。

<http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>

アリゾナCERT(Center for Education and Research on Therapeutics)が管理するデータベースで、QT延長/TdPとの関連を裏付けるエビデンスのレベルに応じて薬剤を分類している(以下の表2お

よび表 3 を参照)。

表 2: QT 延長/TdP のリスクを有することが一般に認められている心疾患治療薬以外の医薬品の例  
(全リストは上記リンクを参照)

抗感染薬	制吐薬/胃運動調節薬	抗精神病薬	オピオイド鎮痛薬	抗ヒスタミン薬
Clarithromycin	Domperidone	Haloperidol	Methadone	Terfenadine <sup>#</sup>
Erythromycin	Cisapride <sup>#</sup>	Chlorpromazine		
Chloroquine				
Pentamidine				

# これらの薬剤は、QT 延長/TdP のリスクのため世界的に販売停止となった。

表 3: QT 延長/TdP のリスクと関連する可能性がある心疾患治療薬以外の医薬品の例  
(全リストは上記リンクを参照)

抗感染薬	制吐薬	抗精神病薬	抗うつ薬	抗癌薬
Azithromycin	Ondansetron	Risperidone	Escitalopram	Tamoxifen
Roxithromycin	Dolasetron <sup>*</sup>	Quetiapine	Venlafaxine	Nilotinib
Telithromycin	Granisetron	Sertindole		Lapatinib
Moxifloxacin		Ziprasidone		
Amantadine		Lithium		
		Clozapine		

#### ◇薬剤性 QT 延長/TdP のリスク因子は何か

現在得られているエビデンスは、薬剤性 QT 延長/TdP が発現する前に他のリスク因子が必ず存在することを唆している。ほとんどの報告例では他のリスク因子が 1 つ以上存在し、報告例の 7 割では 2 つのリスク因子が存在していた<sup>1)</sup>。

リスク因子の大半は連続的な変数である。例えば、カリウム値が低下すると、低カリウム血症による QT 延長/TdP のリスクが高まる。

表 4: 薬剤性 QT 延長/TdP 発現のリスク因子<sup>1,4,5,6,7)</sup>

改善不可能なリスク因子	改善の可能性のあるリスク因子
女性(症例の 7 割を占める)	低カリウム血症や重度の低マグネシウム血症
加齢	絶対的または相対的徐脈(心房細動から最近変化したものを含む)
遺伝的素因 ・先天性 QT 延長症候群 ・突然死の家族歴 ・薬剤性 QT 延長の既往歴	薬物相互作用 ・2 種以上の QT 延長を起こす薬剤の併用 ・QT 延長を起こす薬剤の代謝を阻害する他の薬剤 ・電解質異常を引き起こす薬剤, または腎/肝機能障害を引き起こす可能性のある薬剤
器質性心疾患/左室機能不全	飢餓や肥満
腎/肝疾患による(薬剤)排泄障害	過量投与や急速な静脈内投与による薬物濃度上昇

#### ◇QT 延長を起こす薬剤を処方する前にすべきことは何か

- ・薬物相互作用や電解質異常の可能性など、QT 延長の他のリスク因子をスクリーニングすること。改善可能なリスク因子はすべて改善すること。
- ・高リスクの患者や2種以上のQT 延長を起こす薬剤を併用している患者に対し、ベースラインの心電図検査を行うこと。可能であれば、これらの患者にはQT 延長を起こさない薬剤の処方を検討すること。
- ・既にクラス I またはクラス III の抗不整脈薬を使用中の患者には、QT 延長を起こす薬剤を処方しないこと。
- ・患者に対し、QT 延長を起こす薬剤に加えて、グレープフルーツジュース、甘草、すべての補完代替薬を避けるよう助言すること。

#### ◇何をモニタリングすべきか

- ・すべての患者に対し、不整脈の症状、または低カリウム血症や腎機能障害に至る可能性がある全症状を報告するよう助言すること<sup>8,9)</sup>。
- ・不整脈の症状がある全患者には、心電図検査を行うこと。また、QT 延長/TdP のリスクが高い患者の場合は、定期的に心電図検査を行うこと。
- ・電解質障害のリスク因子がある場合は、定期的に電解質を測定すること。低カリウム血症や低マグネシウム血症は治療すること。

#### ◇QT 延長が発現した場合は何をすべきか

- ・QT延長(QTcが500 msを超えるか、または60 msを超えるQTc増加が見られる<sup>A)</sup>、あるいは症候性不整脈が発現した場合は、やむを得ない継続理由がある場合を除き、薬剤の使用を中止すること。
- ・心臓病専門医の助言を求めること。薬剤中止後にQTcが正常化しない場合は特に、先天性QT延長症候群の可能性を検討することが望ましい。

#### ◇TdP が発現した場合は何をすべきか<sup>8,10)</sup>

- ・エピソードが持続する場合や容体が不安定な場合は、直流除細動が必要となる。
- ・直ちに硫酸マグネシウムを静脈内投与すること。
- ・被疑薬の使用を中止し、すべての電解質異常を改善すること。
- ・難治性の症例には、心臓ペースングやisoprenaline投与の実施を検討すること。

#### 文 献

- 1) Heist EK and Ruskin JN (2005). Drug-induced proarrhythmia and use of QTc prolonging agents: Clues for clinicians. *Heart Rhythm* 2(11):S1-S8.

<sup>A</sup> 原文はQTであるが、QTcと考えられる(訳注)。

- 2) Barnes BJ and Hollands J M (2010). Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med* 38(6 Suppl): S188-S197).
- 3) Yap YG and Camm AJ (2003). Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 89:1363-1372.
- 4) Viskin S (1999). Long QT syndromes and torsades de pointes. *The Lancet* 354; 1625-1633.
- 5) Morissette P et al (2005). Drug induced long QT syndrome and torsade de pointes. *Canadian Journal of Cardiology* 21 (10):857-864.
- 6) Al Khatib SM et al (2003). What Clinicians Should Know About the QT interval. *JAMA* 289 (16): 2120-2127.
- 7) Fraley MA et al (2005). Obesity and the electrocardiogram. *Obesity Reviews* 6: 275-281.
- 8) Gowda RM et al (2004). Torsade de pointes: the clinical considerations. *International Journal of Cardiology* 96:1-6.
- 9) Roden DM (2005). Drug-Induced Prolongation of the QT interval. *NEJM* 350;10:1013-1022.
- 10) Zipes et al (2006). ACC/AHA/ESC Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology* 48 (5) e247-e346.

---

---

#### 参考情報

- \* FDAからは、2010年12月17日付で dolasetron mesylate [‘Anzemet’]によるQT延長の可能性に関する Drug safety Communication が出され、添付文書改訂が行われることが通知されている(下記の URL 参照)。

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm237341.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm237081.htm>

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子