

# 医薬品安全性情報 Vol.9 No.10 (2011/05/12)

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)】

- Lenalidomide [‘Revlimid’]: 新たながんの発生リスク上昇の可能性 ..... 2
- TNF 阻害薬: azathioprine および/または mercaptopurine との併用における青少年での肝脾 T 細胞リンパ腫 ..... 4
- Olmesartan [‘Benicar’]: 安全性レビューの更新 – ROADMAP および ORIENT 試験のレビューの結論 ..... 9
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2011 年 2 月) ..... 10

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

- ヒト免疫グロブリン [‘Octagam’]: EMA が販売承認の一時停止解除を推奨 ..... 13

#### 【カナダ Health Canada】

- 皮下注射用ヒト免疫グロブリン [‘Vivaglobin’]: 皮下注または不適切な静注による血栓事象のリスク ..... 14

#### 【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update Vol. 2, No. 2, 2011
  - 薬剤性低ナトリウム血症 ..... 15

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.10 (05/12) R01

### 【 米 FDA 】

#### • Lenalidomide [‘Revlimid’]: 新たながんの発生リスク上昇の可能性

**Ongoing safety review of Revlimid (lenalidomide) and possible increased risk of developing new malignancies**

#### **Drug Safety Communication**

通知日: 2011/04/08

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250575.htm>

FDA は、米国内外で行われた臨床試験の結果について注目している。これらの臨床試験は、lenalidomide [‘Revlimid’] の投与患者では非投与患者と比較して多発性骨髄腫とは別の種類のがんの発生リスクが上昇する可能性を示していた。

FDA は、上記のリスクに関するすべての入手情報を現在レビューしており、レビュー終了後に新たな推奨があれば伝達する予定である。

FDA は現時点では、患者に対し、担当の医療従事者の処方通りに [‘Revlimid’] による治療を継続するよう推奨している。

[‘Revlimid’] を処方する際には、同薬のベネフィットとリスクを慎重に検討すべきである。医療従事者は、同薬が新たな種類のがんの発生リスクを上昇させる可能性があることを認識すべきである。

[‘Revlimid’] は、骨髄異形成症候群として知られる血液疾患の治療に用いられる。また、他の医薬品との併用で多発性骨髄腫として知られるがんの治療に用いられる。

#### ◇医療従事者向けの追加情報

- より長期の [‘Revlimid’] 曝露後の転帰に関する評価、および米国内外で実施された比較臨床試験からの予備的データは、[‘Revlimid’] 投与患者では対照患者と比較して二次原発がん、特に急性骨髄性白血病および B 細胞性リンパ腫の発生率が上昇することを示している。
- Lenalidomide は thalidomide のアナログであるため、FDA は thalidomide についても上記のリスクに関するすべての入手情報を現在レビューしている。
- 現時点では、FDA の承認した適応で [‘Revlimid’] を現在使用している患者について、使用を延期あるいは変更、制限するような勧告は行っていない。FDA は現在、新たながんの発生リスクについてすべての入手情報をレビューしており、レビュー終了後に新たな推奨があれば伝達する予定である。
- [‘Revlimid’] の使用に伴う有害事象は、FDA の MedWatch プログラムに引き続き報告すること<sup>A</sup>。

<sup>A</sup> MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

#### ◇データの要約

要約として、FDA は比較臨床試験の結果から、[‘Revlimid’]による治療を受けた患者では受けていない患者と比較して二次原発がんの発生率が高いことに注目している。長期治療後の転帰について評価したデータも、二次原発がんの発生が多数あったことを示していた。

Lenalidomide[‘Revlimid’]は、1 回以上の治療歴のある多発性骨髄腫患者の治療を適応とし、dexamethasoneとの併用で承認されている。また[‘Revlimid’]は、5q欠失<sup>B</sup>の染色体異常を伴う(その他の染色体異常を伴うこともある)低～中等度-1 のリスク<sup>C</sup>の骨髄異形成症候群(MDS: myelodysplastic syndromes)による輸血依存性の貧血の治療でも承認されている。

FDA は現在、上記のリスクに関して新たに入手したすべての情報をレビューしており、現時点では、これらの結果の解釈には注意が必要であると勧告している。FDA は現在のところ、[‘Revlimid’]のベネフィットは引き続きリスクを上回っていると考えている。患者は担当医の助言に引き続き従うべきである。FDA はさらに情報を入手次第、一般に伝達する予定である。

---

#### 参考情報

※同伴に関する Celgene 社(英国)からの医療従事者向けドクターレターは、次の URL を参照。

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON117267&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON117267&RevisionSelectionMethod=Latest)

◎Lenalidomide[レナリドミド, Lenalidomide Hydrate, レナリドミド水和物(JAN), 多発性骨髄腫治療薬, 5q 欠失を伴う骨髄異形成症候群治療薬]国内: 発売済, 海外: 発売済

---

<sup>B</sup> 第5染色体長腕の欠失。

<sup>C</sup> IPSS(International Prognostic Scoring System, 国際予後スコア判定システム)による分類。IPSS ではMDSのリスクについて、骨髄での芽球, 核型, 血球減少をスコア化し, low, intermediate-1, -2, high の4段階に分類して予後を判定している。

**Vol.9 (2011) No.10 (05/12) R02**

**【 米 FDA 】**

**• TNF阻害薬: azathioprineおよび/またはmercaptopurineとの併用における青少年での肝脾T細胞リンパ腫**

**Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine  
Drug Safety Communication**

通知日: 2011/04/14

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm>

FDAは、TNF阻害薬と、azathioprine および/または mercaptopurine の併用によるクローン病や潰瘍性大腸炎の治療を受けた主に青少年の患者において、白血球のまれながんである肝脾 T 細胞リンパ腫 (HSTCL) の報告を引き続き受けていることを一般に通知する。

クローン病および潰瘍性大腸炎は、消化器系の炎症を引き起こす。症状としては腹痛、筋痙攣、下痢が多く見られる。直腸出血、体重減少、関節痛、皮膚疾患、発熱を呈することもある。クローン病や潰瘍性大腸炎を有する小児では、成長障害、腸閉塞、栄養障害が見られることがある<sup>1)</sup>。

HSTCL は侵襲性の(急速に進行する)がんであり、通常は致死性である。報告の大半はクローン病または潰瘍性大腸炎の治療を受けた患者の症例であるが、乾癬患者 1 例、関節リウマチ患者 2 例の報告もあった。FDA は現在、HSTCL の報告症例数の更新作業を行っている。

ほとんどの HSTCL 報告症例で、患者は TNF 阻害薬と、azathioprine および/または mercaptopurine などの免疫系を抑制することが知られている医薬品を併用していたが、azathioprine 単剤または mercaptopurine 単剤による治療を受けていた患者の症例もあった。

FDA は、特にクローン病および潰瘍性大腸炎の治療で、小児や青少年に TNF 阻害薬、azathioprine および/または mercaptopurine を処方する際には、これらの医薬品使用のリスクとベネフィットを慎重に考量すべきであると考えている。患者は、担当医が治療上最善の判断を下すことができるように、上記の医薬品の使用に伴う HSTCL のリスクに関して担当医と引き続き話し合うべきである。

FDAは、小児や青少年へのTNF阻害薬の使用に伴うリンパ腫およびその他のがんのリスク上昇について2008年6月<sup>A</sup>と2009年8月<sup>B</sup>に通知し、2009年8月にはTNF阻害薬の添付文書に上記のリスクに関する警告<sup>C</sup>が追加された。

Infliximab[‘Remicade’], adalimumab[‘Humira’], azathioprine, mercaptopurine による治療を受けた患者で報告された HSTCL についての警告を追加するために、infliximab, adalimumab に

<sup>A</sup> 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.15 (2008/07/24) 参照。

<sup>B</sup> 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.7 No.19 (2009/09/17) 参照。

<sup>C</sup> FDA の記事を参照。 <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm175803.htm>

については添付文書が改訂され、azathioprine, mercaptopurine についても改訂中である。

FDA は引き続き、新たな安全性情報を入手次第広く通知する予定である。

~~~~ **TNF 阻害薬, azathioprine, mercaptopurine について** ~~~~~

- TNF 阻害薬は、TNF (腫瘍壊死因子)の活性を阻害することにより免疫系を抑制する。TNF は、炎症を引き起こし、クローン病や潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬などの免疫系疾患を発症させる可能性のある生体物質である。TNF 阻害薬には、infliximab[‘Remicade’], etanercept[‘Enbrel’], adalimumab[‘Humira’], certolizumab pegol [‘Cimzia’], golimumab[‘Simponi’]がある。
- Azathioprine[‘Imuran’]および mercaptopurine[‘Purinethol’]も免疫系を抑制する。これらの医薬品は、適応外使用ではあるがクローン病や潰瘍性大腸炎の治療で併用薬としてあるいは単剤で用いられることが多い。
- Azathioprine は、腎移植後の拒絶反応の防止と、関節リウマチの徴候・症状の軽減を適応として承認されている。
- Mercaptopurine は、急性リンパ性白血病の治療を適応として承認されている。

◇医療従事者向けの追加情報

- 患者や介護者と、TNF 阻害薬, azathioprine, mercaptopurine やその他の免疫抑制薬のリスク/ベネフィットを考慮しつつ、特に青少年での HSTCL 発生のリスクについて話し合うこと。
- 患者や介護者に対し、HSTCL などのがんの徴候・症状に気付いて診断や治療を受けることができるように、これらの徴候・症状について教えること。HSTCL などの癌の徴候・症状としては、脾腫、肝腫大、腹痛、持続性の発熱、寝汗、体重減少などが考えられる。
- TNF 阻害薬と、azathioprine および/または mercaptopurine の併用による治療を行った際に、癌の発生についてモニターすること。
- 関節リウマチ、クローン病、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、尋常性乾癬を有する患者は、一般の米国人集団よりもリンパ腫が発生しやすい可能性があることを認識すること。したがって、TNF 阻害薬と、azathioprine および/または mercaptopurine の併用でさらにリスクが上昇するかを評価することは困難と考えられる。
- TNF阻害薬と、azathioprineおよび/またはmercaptopurineの併用に関連する有害事象は、FDA のMedwatchプログラムに報告すること<sup>D</sup>。

◇データの要約

TNF 阻害薬の販売開始から 2010 年 12 月 31 日までに TNF 阻害薬に関連して報告された HSTCL 症例を、有害事象報告システム(AERS)データベース(重複報告処理済)、文献、HSTCL

<sup>D</sup> MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

Cancer Survivor's Network (HSTCL 癌生存者ネットワーク)を用いて特定した。関連する医薬品名とその例数(重複なし)は, infliximab (20 例), etanercept (1 例), adalimumab (2 例), infliximab/adalimumab (5 例), certolizumab (0 例), golimumab (0 例), azathioprine (12 例), mercaptopurine (3 例)であった。注目すべきことに, infliximab の使用に伴い特定された 20 例のうち 18 例は, mercaptopurine または azathioprine を併用していた(残り 2 例は併用薬の報告なし)。Infliximab/adalimumab の併用に伴い特定された 5 例のうち 4 例は, mercaptopurine または azathioprine も併用していた(残り 1 例は併用薬の報告なし)。一部の症例では患者の完全な病歴が記載されておらず, 交絡因子/共存因子への曝露の可能性を除外できなかった。表 1 は, 2010 年 12 月 31 日までに報告された特定の免疫抑制薬の使用に伴う累積症例リストである。

## 文 献

- 1) U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Crohn's Disease health topic.  
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/crohnsdisease.html> (2011 年 3 月 1 日アクセス)

表 1:2010 年 12 月 31 日までに AERS, 公表文献, HSTCL Cancer Survivor's Network に報告された  
特定の免疫抑制薬の使用<sup>†</sup>に伴う HSTCL の累積症例

| 製品名                                           | 適応                                                                                | 性別                                        | 患者年齢(歳)                      | 使用期間                                                                              | 併用薬(数)                                                                    | 転帰     |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------|
| Infliximab <sup>§</sup><br>N=20               | CD(17),<br>UC(3)                                                                  | 男(17) <sup>1~4</sup><br>女(3) <sup>5</sup> | 中央値=30<br>範囲=12~74           | 範囲:単回~間欠的に<br>7,8年使用<br>(用量は特定できず)<br>(19),<br>記載なし(1)                            | 18(azathioprineまたは<br>mercaptopurine)*                                    | 死亡(17) |
| Infliximab/<br>adalimumab <sup>§</sup><br>N=5 | CD(4),<br>UC(1)                                                                   | 男(5) <sup>6~8</sup>                       | 中央値=29<br>範囲=21~58           | Infliximab:<br>範囲:2回~6年使用<br>(用量は特定できず)(5)<br>Adalimumab:<br>範囲:3回~13回使用<br>(n=5) | 4(azathioprineまたは<br>mercaptopurine,<br>患者6人中1人は<br>natalizumabを<br>3回併用) | 死亡(4)  |
| Etanercept <sup>§</sup><br>N=1                | PS[9]                                                                             | 記載なし                                      | 記載なし                         | 記載なし                                                                              | Methotrexate,<br>Cyclosporine                                             | 記載なし   |
| Adalimumab <sup>§</sup><br>N=2                | RA                                                                                | 女(1),<br>男(1)                             | 61, 70                       | 1年, 4.5カ月                                                                         | 2(ステロイド薬[1],<br>methotrexate[1])                                          | 死亡(1)  |
| Certolizumab<br>N=0                           | N/A                                                                               | N/A                                       | N/A                          | N/A                                                                               | N/A                                                                       | N/A    |
| Golimumab<br>N=0                              | N/A                                                                               | N/A                                       | N/A                          | N/A                                                                               | N/A                                                                       | N/A    |
| Azathioprine <sup>#§</sup><br>N=12            | 肝炎/UC(1) <sup>10</sup> ,<br>CD(6) <sup>11~15,20</sup> ,<br>UC(5) <sup>16~18</sup> | 男(8)<br>女(1)<br>不明(3)                     | 中央値=21<br>範囲=15~45<br>(n=10) | 4-6年~17年(12)                                                                      | ステロイド薬(4),<br>mesalamine(1),<br>報告なし(7)                                   | 死亡(10) |
| Mercaptopurine <sup>#§</sup><br>N=3           | CD(3) <sup>19,20</sup>                                                            | 男(3)                                      | 平均値=24<br>範囲=18~33<br>(n=3)  | 3~8年(3)                                                                           | 報告なし(3)                                                                   | 死亡(3)  |

CD=クローン病, UC=潰瘍性大腸炎, PS=乾癬, RA=関節リウマチ, N/A=該当なし

† 特定の免疫抑制薬とは以下の製品である。Infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, azathioprine, mercaptopurine。

§ 米国外から報告された症例は以下の通りである。Infliximab(6), infliximab/adalimumab(3), etanercept(1), adalimumab(1), azathioprine(8), and mercaptopurine(1)。

\*加えて, 患者10人でステロイド薬の併用が報告された。

#症例は重複なし。症例報告中の医薬品リストにもとづくと, これらの患者では免疫抑制薬の併用, 順次投与のいずれも行われなかった。

#### 表中の参考文献

- 1) Zeidan A, Sham R, Shapiro J, et al. *Leuk Lymph* 2007; 48(7): 1410-3.
- 2) Wijeratne R, Teller T, Sekhon H, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 5 (S2): S11.
- 3) Drini M, Prichard PJ, Brown GJE, et al. *Med J Austral* 2008; 189(8): 464-5.
- 4) Kotlyar D, Blonski W, Porter DL et al. *Gastroenterology* 2009; 36(1): S1133.
- 5) Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, et al. *J Pediatr Gastroenterol* 2005; 40(2): 220-2.
- 6) Gumbs AA, Zain J, O'Connor OA. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (7): 2014-7.
- 7) Bernheim O, Scherl E, Bosworth B, et al. Abstract #P1146 at 74th meeting of the American College of Gastroenterology.
- 8) Beigel F, Jurgens M, Tiliack C, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 443-6.

- 9) Grimpen F, Yeung D, Joseph J, et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: A311.
- 10) Rosh J. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NSAPGHAN) 2006 annual meeting (abstract).
- 11) Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 531-3.
- 12) Mittal C, Milner BJ, Johnston PW, et al. *Eur J Haematol* 2006; 76: 531-4.
- 13) Lemann M, el La Valussiere G, Bouhnik Y, et al. *Gastroenterology* 1998; 114(4): A 1020.
- 14) Humphreys MR, Cino M, Quirt I, et al. *Leuk Lymph* 2008; IFirst article, pp 1-4.
- 15) HSTCL Cancer Survivors Network, [csn.cancer.org/node/136135](http://csn.cancer.org/node/136135), accessed on June 25, 2010 (search identified 2 patients treated for UC and 1 patient treated for CD; note that these cases have not been verified by a health care professional).
- 16) Keller KM, Magdefrau C, Bohl J, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 44(6): abstract PG6-12.
- 17) Vega F, Medeiros LJ, Gaulard P. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 869-80.
- 18) Moran G, Dillon J, Green J. *Inflam Bowel Dis* 2009; 15 (9):1281-2.
- 19) Ochenrider MG, Patterson DJ, Aboulafla DM. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10(2): 144-8.
- 20) Fowler S, Beyak M, Depew WT, et al. *Gastroenterology* 2010; 138(5): Suppl 1 p. 675.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.22 (2009/10/29)ほか

- ◎Infliximab [インフリキシマブ, infliximab (genetical recombination), インフリキシマブ (遺伝子組換え) (JAN), 抗ヒト TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬]  
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Etanercept [エタネルセプト, etanercept (genetical recombination), エタネルセプト (遺伝子組換え) (JAN), 可溶性 TNF alfa/LT alfa レセプター製剤, 抗リウマチ薬]  
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Adalimumab [アダリムマブ, Adalimumab (Genetical Recombination), アダリムマブ (遺伝子組換え) (JAN), 抗ヒト TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬]  
国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Certolizumab Pegol [セルトリズマブ ペゴル, PEG 化抗 TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬] 国内: Phase II/III (2011/03/03 現在) 海外: 発売済
- ◎Golimumab [ゴリムマブ, 抗 TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬]  
国内: 申請中 (2011/04/04 現在) 海外: 発売済
- ◎Azathioprine [アザチオプリン, 免疫抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Mercaptopurine [メルカプトプリン, Mercaptopurine Hydrate, メルカプトプリン水和物 (JAN), メルカプトプリン系製剤, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.9 (2011) No.10 (05/12) R03**

**【 米 FDA 】**

- **Olmesartan [ ‘Benicar’ ]: 安全性レビューの更新－ROADMAPおよびORIENT試験のレビューの結論**

**Benicar (olmesartan): Ongoing Safety Review**

**Safety Information**

通知日: 2011/04/14

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251268.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm215249.htm>

2 つの臨床試験 (ROADMAP および ORIENT 試験) のデータをレビューした結果, FDA は, [ ‘Benicar’ ] を添付文書に従って高血圧症患者の治療に使用した場合, そのベネフィットは依然としてリスクを上回ると結論した。[ ‘Benicar’ ] は, 糖尿病患者において蛋白尿 (微量アルブミン尿) の進行を遅延または抑制する医薬品としては推奨されない。

[ ‘Benicar’ ] の製造業者である第一三共は, 種々の臨床背景での [ ‘Benicar’ ] の心血管系へのリスクとベネフィットについてより完全な情報を得るため, 追加の試験, および終了した臨床試験の追加の解析を FDA と共同で行うことに合意した。FDA は今後, 更新情報を逐次, 一般に広く提供していく予定である。

**◆関連する医薬品安全性情報**

ROADMAP および ORIENT 試験に関する FDA のレビューの詳細については, 医薬品安全性情報 Vol.8 No.14 (2010/07/08) の記事を参照。これらの試験の目的は, [ ‘Benicar’ ] が 2 型糖尿病患者で腎疾患の進行を抑制するか否かを明らかにすることであったが, 予想外の結果として, [ ‘Benicar’ ] 投与群で心血管系の原因による死亡が多いことが観察されたことから, レビューが行われていた。

◎Olmesartan medoxomil [ オルメサルタン メドキシミル, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, 高血圧症治療薬 ] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.9 (2011) No.10 (05/12) R04**

**【 米 FDA 】**

**• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011年2月)**

**2011 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—February**

**FDA MedWatch**

通知日:2011/04/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/default.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<sup>A</sup>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, REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy): リスク評価・軽減対策, PCI: Patient Counseling Information

| 米国商品名(一般名)                                                                                                                                                    | 改訂された項目 |   |   |   |    |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---|---|---|----|--------|
|                                                                                                                                                               | BW      | C | W | P | AR | PPI/MG |
| Avandia (rosiglitazone maleate)<br>Avandamet (rosiglitazone maleate/metformin hydrochloride)                                                                  | ○       |   | ○ | ○ | ○  |        |
| Avandaryl (rosiglitazone maleate/glimepiride) Tablets                                                                                                         |         |   |   |   |    |        |
| Avelox (moxifloxacin hydrochloride) tablets and Avelox (moxifloxacin hydrochloride in NaCl injection) I.V.<br>* Exacerbation of myasthenia gravis             | ○       |   | ○ | ○ | ○  | MG     |
| Cipro (ciprofloxacin hydrochloride) Tablets, Oral Suspension, IV and Cipro XR (ciprofloxacin extended-release tablets)<br>* Exacerbation of myasthenia gravis | ○       |   | ○ | ○ | ○  | MG     |
| Factive (gemifloxacin mesylate) Tablets<br>* Exacerbation of myasthenia gravis                                                                                | ○       |   | ○ | ○ | ○  | MG     |
| Floxin (ofloxacin) Tablets<br>* Exacerbation of myasthenia gravis                                                                                             | ○       |   | ○ | ○ | ○  | MG     |

<sup>A</sup> 詳細版は FDA の表示改訂サイト

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm242998.htm>) で医薬品をクリックすることにより詳細が閲覧できる。

| 米国商品名(一般名)                                                                                                             | 改訂された項目 |   |   |   |    |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---|---|---|----|--------|
|                                                                                                                        | BW      | C | W | P | AR | PPI/MG |
| Levaquin (levofloxacin) Tablets,<br>Oral Solution and Injection<br>* Exacerbation of myasthenia gravis                 | ○       |   | ○ | ○ | ○  | MG     |
| Noroxin (norfloxacin) Tablets<br>* Exacerbation of myasthenia gravis                                                   | ○       |   | ○ | ○ | ○  | MG     |
| Proquin XR (ciprofloxacin) Extended-Release<br>Tablets<br>* Exacerbation of myasthenia gravis                          | ○       |   | ○ | ○ | ○  | MG     |
| Flector Patch (diclofenac epolamine topical patch)                                                                     |         | ○ |   |   |    |        |
| Increlex (mecasermin [rDNA origin] injection)                                                                          |         | ○ | ○ | ○ | ○  |        |
| Toviaz (fesoterodine fumarate) extended release<br>tablets                                                             |         | ○ | ○ | ○ |    |        |
| Heparin Sodium Injection                                                                                               |         |   | ○ |   |    |        |
| Humatrope (somatropin [rDNA origin]) for injection                                                                     |         |   | ○ | ○ | ○  |        |
| Kaletra (lopinavir/ritonavir) Tablets and Oral<br>Solution                                                             |         |   | ○ | ○ |    | MG     |
| Multaq (dronedarone hydrochloride) Tablets                                                                             |         |   | ○ | ○ | ○  |        |
| Prilosec OTC (omeprazole magnesium)<br>delayed-release tablets                                                         |         |   | ○ |   |    |        |
| Promacta (eltrombopag) Tablets                                                                                         |         |   | ○ | ○ |    |        |
| Remicade (Infliximab)                                                                                                  |         |   | ○ | ○ | ○  |        |
| Tekturna (aliskiren)and Tekturna<br>HCT(aliskiren/hydrochlorothiazide) Tablets                                         |         |   | ○ | ○ | ○  |        |
| Valturna (aliskiren/valsartan) Tablets                                                                                 |         |   | ○ | ○ | ○  |        |
| Zebeta (bisoprolol fumarate) Tablets                                                                                   |         |   | ○ |   |    |        |
| Adalat CC (nifedipine) Extended Release Tablets                                                                        |         |   |   | ○ | ○  |        |
| Betapace (sotalol hydrochloride) and Betapace AF<br>(sotalol hydrochloride) Tablets                                    |         |   |   | ○ |    |        |
| Cataflam (diclofenac potassium immediate-release<br>tablets)                                                           |         |   |   | ○ | ○  |        |
| NebuPent (pentamidine isethionate)                                                                                     |         |   |   | ○ |    |        |
| Talwin Nx (pentazocine hydrochloride and naloxone<br>Hydrochloride) Tablets                                            |         |   |   | ○ |    |        |
| Tazorac (tazarotene) Gel                                                                                               |         |   |   | ○ | ○  |        |
| Viracept (nelfinavir mesylate) Oral Powder and<br>Tablets                                                              |         |   |   | ○ |    | PPI    |
| Voltaren (diclofenac sodium enteric-coated tablets)<br>and Voltaren-XR (diclofenac sodium<br>extended-release) tablets |         |   |   | ○ | ○  |        |

| 米国商品名(一般名)                                                                                            | 改訂された項目 |   |   |   |    |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---|---|---|----|--------|
|                                                                                                       | BW      | C | W | P | AR | PPI/MG |
| Adenoscan (adenosine) Injection                                                                       |         |   |   |   | ○  |        |
| Diabinese (chlorpropamide) tablets<br>*sulfonylurea agent class change                                |         |   |   |   | ○  |        |
| Glucotrol and Glucotrol XL (glipizide) tablets<br>*sulfonylurea agent class change                    |         |   |   |   | ○  |        |
| Glynase (micronized glyburide) tablets<br>*sulfonylurea agent class change                            |         |   |   |   | ○  |        |
| Isentress (raltegravir potassium) Tablets                                                             |         |   |   |   | ○  | PCI    |
| Metaglip (glipizide/metformin HCl fixed-dose combination) tablets<br>*sulfonylurea agent class change |         |   |   |   | ○  |        |
| Micronase (glyburide) tablets<br>*sulfonylurea agent class change                                     |         |   |   |   | ○  |        |
| Pegasys (peginterferon alfa-2a)                                                                       |         |   |   |   | ○  |        |
| Simcor (niacin extended release/simvastatin) Tablets                                                  |         |   |   |   | ○  |        |
| Vantas (histrelin acetate) subcutaneous implant                                                       |         |   |   |   | ○  |        |
| Zometa (zoledronic acid for injection)                                                                |         |   |   |   | ○  |        |
| Brovana (arformoterol) Inhalation Solution                                                            |         |   |   |   |    | MG     |
| Perforomist (formoterol fumarate) Inhalation Solution                                                 |         |   |   |   |    | MG     |
| Plavix (clopidogrel bisulfate) Tablets                                                                |         |   |   |   |    | MG     |
| Symbicort (budesonide and formoterol) Inhalation Aerosol                                              |         |   |   |   |    | MG     |

参考情報

\***Exacerbation of myasthenia gravis**: 表中のニューキノロン系薬クラスに関する表示改訂。重症筋無力症の増悪のリスクに関する記述が、枠組み警告、警告と使用上の注意、副作用の項および、Medication Guide に追加された。

\***sulfonylurea agent class change**: 表中のスルホニル尿素系薬に関する表示改訂。副作用の項に肝障害のリスクが追加された。

**Vol.9 (2011) No.10 (05/12) R05**

**【 EU EMA 】**

- ヒト免疫グロブリン[‘Octagam’]:EMAが販売承認の一時停止解除を推奨

**European Medicines Agency recommends lifting of suspension of Octagam**

**Press release**

通知日:2011/04/14

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/04/WC500105247.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/04/WC500105247.pdf)

(抜粋)

EMA の CHMP (医薬品委員会) は, [‘Octagam’] (正常ヒト免疫グロブリン 5%および 10%) の販売承認の一時停止を解除し, EU での販売再開を認めることを推奨した。

CHMP は, 2010 年 9 月, [‘Octagam’] に関連した血栓塞栓事象の報告が予想外に増加したことを受け, 同製品の販売承認の一時停止を勧告した。

このほどレビューが終了し, CHMP は, 凝固促進物質 (第 XIa 因子) の予想外の存在が血栓塞栓事象の主な原因であり, 製造上の多くの重要工程において血栓塞栓事象を誘発する物質の存在を説明できると結論した。

CHMP の推奨は, [‘Octagam’] の製造工程の是正や予防措置が実行に移されたことを受けたものであり, 製造業者に対し, 再販開始後に, 安全性確認のための市販後調査実施も要求している。

---

**参考情報**

※[‘Octagam’]に関する Q&A および詳細情報は下記のサイト参照

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Octagam/human\\_referral\\_000265.jsp&mid=WC0b01ac0580024e99&murl=menus/regulations/regulations.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Octagam/human_referral_000265.jsp&mid=WC0b01ac0580024e99&murl=menus/regulations/regulations.jsp)

**◆関連する医薬品安全性情報**

【EU EMA】および【米 FDA】Vol.8 No.23 (2010/11/11)

**【 英 MHRA 】**

該当情報なし

**Vol.9 (2011) No.10 (05/12) R06**

**【カナダ Health Canada】**

- 皮下注射用ヒト免疫グロブリン[‘Vivaglobin’]:皮下注または不適切な静注による血栓事象のリスク

**Risk of Thrombotic Events with Subcutaneous or Inappropriate Intravenous use of Vivaglobin [Immune Globulin Subcutaneous (Human)]**

**For Health Professionals**

通知日:2011/04/14

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/vivaglobin\\_hpc-cps-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/vivaglobin_hpc-cps-eng.pdf)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2011/vivaglobin\\_pc-cp-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2011/vivaglobin_pc-cp-eng.pdf)

◇CSL Behring 社からの医療従事者向けドクターレター

CSL Behring 社は Health Canada と協力の上、皮下注射用ヒト免疫グロブリン[‘Vivaglobin’]の使用と重篤な血栓事象の関連を示す市販後報告について情報提供する。

[‘Vivaglobin’]は、成人および小児での原発性免疫不全症 (PID:primary immune deficiency) の治療薬として承認されている。

- |                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>・[‘Vivaglobin’]は、皮下注射でのみ投与すること。</li><li>・他の経路での投与は承認されておらず、血栓事象のリスクを高める可能性がある。</li><li>・患者に、血栓事象の徴候や症状を伝えること。</li><li>・免疫グロブリンを血栓事象のリスク因子を有する患者に投与する場合は、慎重に行うこと。</li></ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

市販後報告として、[‘Vivaglobin’]の使用に関連して極めてまれではあるが重篤な血栓事象(深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳卒中など)が報告されている。血栓形成のリスクは免疫グロブリン製品を静注した場合によく知られているが、今回、皮下注射した症例でも報告された。全世界で19例の[‘Vivaglobin’]治療に伴う血栓事象が報告されており、一部は不適切な経路による投与(静注)の後に発生していた。カナダでの症例報告はない。

これらの患者の一部は、血栓事象のリスク因子[心臓疾患、血栓事象の既往、肥満、経口避妊薬の使用、高リポ蛋白血症、カテーテルの使用、および不動状態(immobility)]を有していた。

[‘Vivaglobin’]は皮下注射用としてのみ承認されており、製品モノグラフに記載された投与方法に従って使用すべきである。免疫グロブリン投与に際して、脱水状態、凝固能亢進、心疾患などが血栓形成のリスクを上昇させる可能性がある。医師と患者は[‘Vivaglobin’]の注入速度をできるだけ遅くするなどのリスクを最小化する予防策を講じるべきである。血栓事象のリスク因子を有する患者の場合、医師は患者ごとのリスク/ベネフィットについて患者と話し合うべきである。また、患者に対し、血栓事象の徴候およびそれらが発現した場合の対処法を知らせるべきである。

## 参考情報

※3月31日にMHRAから、CSL Behring社からのドクターレター掲載に関する通知が出ている(レターは28日付)。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON111795>

ドクターレターによると、[‘Vivaglobin’]の一部のバッチに凝固促進活性が見出されたが、この知見の臨床的意義は現時点では不明である。これらのバッチの流通は止まっており、凝固促進活性の低いバッチを今後販売するとのことである。

4月4日付のDrug Safety Updateにも記事が掲載されている。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON111770>

## Vol.9(2011) No.10(05/12) R07

### 【 豪 TGA 】

#### • 薬剤性低ナトリウム血症

#### Drug-induced hyponatraemia

#### Medicines Safety Update Vol. 2, No. 2, 2011

通知日:2011/04/04

<http://www.tga.health.gov.au/pdf/msu-2011-02.pdf>

さまざまな医薬品に関連して低ナトリウム血症が報告されている。TGAへの報告では、利尿薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、降圧薬が被疑薬としてよく挙げられている。



低ナトリウム血症(血清ナトリウム値が 135 mmol/L 未満と定義される)は、しばしば医薬品により誘発されることがある。最も多く関連が報告されている医薬品は、利尿薬、抗うつ薬、抗てんかん薬などである<sup>1)</sup>。TGAに報告された低ナトリウム血症の最近の症例について紹介する。

2009年1月～2011年1月に、TGAは低ナトリウム血症の報告を136例受けている。多くの報告中で、低ナトリウム血症との関連がよく知られた医薬品が挙げられていた(表)。2005年5月～2008年10月に受けた低ナトリウム血症の報告<sup>2)</sup>と同様に、多くの報告において医薬品の併用との関連が疑われた。利尿薬と、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬の併用が41例で報告されていた。

報告症例の半分よりやや多く(76例;56%)は患者の年齢が70歳以上であり、このうち64%(49

例)が女性であった。高齢は低ナトリウム血症のリスク因子であることが知られている。

症候性の低ナトリウム血症でよく報告されていた症状は、錯乱、浮動性めまい、脱水症、悪心、嘔吐であった。一方、多くの報告は日常検査で検出された無症候性の低ナトリウム血症であった。下肢の疼痛のために救急部に入院した 91 歳の女性の症例では入院時の血清ナトリウム値は 124 mmol/L であった。この患者は、1 カ月前に escitalopram を服用開始した時点での血清ナトリウム値が 139 mmol/L であった。報告した医療従事者は、escitalopram が低ナトリウム血症に関与したと考えた。Escitalopram の使用を中止し、患者は水分の制限とナトリウムの補充による治療を受けた。

他の症例では、さらに重度の症候性低ナトリウム血症が報告されていた。重度の低ナトリウム血症は、一般に血清ナトリウム値が 120 mmol/L 未満の場合と定義される。Carbamazepine と indapamide を併用していた 71 歳の女性の症例では精神機能低下が見られ、血清ナトリウム値は 114 mmol/L であった。両薬剤の使用を中止し、患者の症状は回復した。

## 文 献

- 1) Fourlanos S, Greenberg P. Managing drug-induced hyponatraemia in adults. *Aust Prescr* 2003;26:114-7.
- 2) Drug-induced hyponatraemia. *Aust Adv Drug React Bull* 2008; Vol.27, No.5, 19-20.

※医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.6 No.24(2008/11/27) 参照

表:2009年1月～2011年1月のTGAへの報告で  
低ナトリウム血症に関与した医薬品

| 医薬品                    | 報告数 |
|------------------------|-----|
| チアジド系利尿薬               | 47  |
| 降圧薬                    |     |
| アンジオテンシン受容体拮抗薬         | 28  |
| ACE 阻害薬                | 23  |
| 抗うつ薬                   |     |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害薬       | 22  |
| セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 | 20  |
| Mirtazapine            | 7   |
| 抗てんかん薬                 |     |
| Carbamazepine          | 13  |

## 参考情報

※低ナトリウム血症は最も一般的な電解質の障害であり、重度の場合は、合併症の発現や死亡に至ることがある。重度の低ナトリウム血症は、明確な前駆症状がなく急激に発現することがあり、良好な転帰を得るためには専門医による治療が必要とされている。

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.6 No.24(2008/11/27)

◎Escitalopram〔エシタロプラム, escitalopram oxalate エシタロプラムシュウ酸塩(JAN), SSRI〕

国内:製造販売承認取得(2011/04/22) 海外:発売済

◎Carbamazepine〔カルバマゼピン, イミノスチルベン誘導体, 抗てんかん薬, 三叉神経痛治療薬〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Indapamide〔インダパミド, 非チアジド系利尿薬, 降圧薬〕国内:発売済 海外:発売済

【NZ MEDSAFE】

該当情報なし

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子