



目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- BMPなどの組換えタンパク質または合成ペプチドを含有する骨補填剤:18歳未満の患者への使用に対する安全性通知.....2
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年12月).....4

【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol.8, No. 6, 2015
 - Mycophenolate mofetil[‘CellCept’]および mycophenolic acid:低 γ グロブリン血症と気管支拡張症のリスク.....8
- Diclofenac錠剤:今後は処方箋薬のみ入手可能.....10

【カナダHealth Canada】

- Donepezil[‘Aricept’]:横紋筋融解症と悪性症候群のリスク.....12
- Domperidone maleate:重篤な心調律異常および突然死(心停止)との関連.....15

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

【‘○○○’】の○○○は当該国における商品名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

各国規制機関情報

Vol.13(2015) No.04(02/26) R01

【米FDA】

●BMPなどの組換えタンパク質または合成ペプチドを含有する骨補填剤:18歳未満の患者への使用に対する安全性通知

Use of Bone Graft Substitutes Containing Recombinant Proteins or Synthetic Peptides in Patients under Age 18 – FDA Safety Communication

通知日:2015/01/21

<http://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm430868.htm>

◇製品について

ある種の組換えタンパク質および合成ペプチド^Aは、体内に通常存在する骨成長因子を模倣しており、キャリアやスキャホールドに添加されて骨補填剤として使用されることがある。これらを複合化した製品を骨欠損のある患者に外科的に移植することにより、骨新生の促進あるいは既存の骨の置き換えや修復がなされる。

FDAはこれらの製品について、成長が完了(骨格が成熟)した18歳以上の患者のみを対象に整形外科および歯科での使用を承認している。各製品の表示には使用法の詳細が記載されている。

FDAは、成長過程にある(骨格が未成熟な)18歳未満の患者ではこれらの製品のいかなる使用も承認していない。

◇通知の目的

FDAは医療従事者、患者、親/保護者に対し、18歳未満で重大な骨欠損やまれな骨障害のある患者には、組換えタンパク質または合成ペプチドを含有する骨補填剤の使用を第一選択治療とすべきではないことを通知する。骨の成長過程にある患者ではこれらの製品の使用により重篤な障害が引き起こされる可能性があるため、FDAは18歳未満の患者についてはこれらの製品の使用を承認していない。医療従事者はまず他の治療選択肢を検討するよう、FDAは勧告する。

◇問題の要点

FDAは科学文献および医療機器有害事象報告(MDR)^Bを通じて、医療従事者が組換えタンパク質または合成ペプチドを含有する骨補填剤を18歳未満の患者に使用していることを把握している。骨の過成長、体液貯留、骨治癒の阻害、腫脹などの重篤な障害の報告があり、FDAの懸念が強まった。この種の事象は18歳以上の患者でも同様にみられているが、18歳未満の患者では体格

^A 米国では、BMP(骨形成促進因子)-2, OP(骨形成タンパク質)-1/BMP-7, PDGF(血小板由来成長因子)などの組換えタンパク質とスキャホールドのコンビネーションプロダクトが骨補填剤として承認を受けて販売されている。日本では、このようなタンパク質やペプチドを添加する骨補填剤は現在のところ承認されていない。(訳注)

^B medical device report

が概して小さいことや骨成長過程にあることから、懸念がより大きい。

成長過程にある身体では、成長が完了した身体よりも重要臓器や重要組織が近接している。そのため、ある臓器/組織の小さな変化が別の臓器/組織に重大な影響をもたらすおそれがある。例えば、成長過程にある身体では脊髄とその周辺の骨との間隙が狭い。組換えタンパク質または合成ペプチドを含有する骨補填剤が18歳未満の患者の脊椎に使用され、18歳以上の患者でみられるものと同程度の骨過成長や体液貯溜が生じた場合、脊髄神経の損傷、疼痛、脱力が起こりやすくなると考えられる。

骨成長を促す製品はすべて、特に閉鎖していない成長板の近くに移植した場合には、正常な骨形成や骨成長に変化をもたらすことにより骨の成長に悪影響を及ぼす可能性がある。

FDAは、組換えタンパク質または合成ペプチドを含有する骨補填剤を高リスク(クラスIII)の医療機器とみなしている。製造業者は製品の市販前に、安全性と有効性を支持する臨床データを含む市販前承認申請(PMA)^Cを提出するよう要求される。FDAは、18歳未満の患者での同製品の安全性と有効性については評価していない。

重大な骨欠損やまれな骨障害のある18歳未満の患者では治療選択肢が少なく、上記の製品が最良または唯一の選択肢であると担当の医療従事者が判断する可能性があることを、FDAは理解している。しかし、医療従事者は、組換えタンパク質または合成ペプチドを含有する骨補填剤を使用する前に、他の選択肢を検討すべきである。他の選択肢には、自家骨(患者の身体の別の部位から採取する骨)、同種骨[他人から移植される骨(組織バンクから提供される骨)]、組換えタンパク質や合成ペプチドを含有しない骨補填剤(FDA既承認)などがあり、これらは18歳未満の患者での使用に関する理解がより進んでいる。

◇医療従事者向けの勧告

- FDAは、これらの製品を18歳未満の患者に通常使用しないよう勧告する。18歳未満の集団での使用については、安全性と有効性がレビューされておらず承認されていないためである。
- 18歳未満の患者では、組換えタンパク質や合成ペプチドを含有する骨補填剤を使用する前に、自家骨、同種骨、組換えタンパク質や合成ペプチドを含有しない骨補填剤の使用を検討すること。
- いずれの患者についても、組換えタンパク質や合成ペプチドを含有する骨補填剤を使用する前にベネフィットとリスクを慎重に検討すること。これらの製品が最良または唯一の選択肢と考えられる場合は、親/保護者および患者に手術の選択肢について説明する際に、これらの製品の使用に伴うリスクとベネフィットについて知らせること。
- 18歳未満の患者では、有害事象の発現について注意深くモニターし、必要であれば適切な専門医に治療を依頼する。有害事象には骨格の発達障害、他の組織の過成長、近接する臓器や組織を圧迫するような組織腫脹や体液貯留などがある。
- 組換えタンパク質や合成ペプチドの使用に伴う有害事象を認識した場合には、FDAに報告すること^D。

^C premarket approval application

^D FDA のオンライン報告サイト <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm2007306.htm>

Vol.13 (2015) No.04 (02/26) R02

【米FDA】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2014 年 12 月)

2014 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—December

FDA MedWatch

通知日: 2015/01/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm429250.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を掲載している^A。

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), PI (Patient Information): 患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information): 患者カウンセリング情報

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Aciphex (rabeprazole sodium) Delayed-Release Tablets		○	○	○		
Dexilant (dexlansoprazole) delayed-release capsules		○	○	○		
Lastacaft (alcaftadine ophthalmic solution)		○	○	○	○	PCI
Nexium (esomeprazole magnesium) delayed-release capsules, for oral use		○	○	○		
Nexium I.V. (esomeprazole sodium) for injection		○	○	○		
Onfi (clobazam) tablets, for oral use Onfi (clobazam) oral suspension		○		○	○	
Prevacid (lansoprazole) delayed release capsules Prevacid SoluTab (lansoprazole) Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets		○	○	○		
Protonix (pantoprazole sodium) delayed-release tablets		○	○	○		
Protonix IV (pantoprazole sodium)		○	○	○		
Somutaline depot (lanreotide) Injection		○	○	○	○	

^A FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目や、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。表中の*は、複数の製品で同じ表示改訂があったことを示す。(訳注)

Tecfidera (dimethyl fumarate) delayed-release capsules, for oral use		○	○	○		PCI
Vibativ (telavancin) for injection, for intravenous use		○	○	○		
Wellbutrin XL (bupropion hydrochloride extended-release) tablets for oral use		○	○	○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Abilify (aripiprazole) Tablets Abilify DISCMELT (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets Abilify (aripiprazole) Oral Solution Abilify (aripiprazole) Injection FOR INTRAMUSCULAR USE ONLY			○	○		
Abilify MAINTENA (aripiprazole) for extended-release injectable suspension, for intramuscular use			○	○		
Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension)			○	○		
Brisdelle (paroxetine) capsules, for oral use			○	○	○	PCI, MG
Cyramza (ramucirumab) injection, for intravenous use			○	○		
Dextrose in Plastic Container			○	○	○	
Extavia (interferon beta-1b) for injection, for subcutaneous use			○	○	○	PCI, MG
Gazyva (obinutuzumab) Injection, for Intravenous Infusion			○	○		
Geodon (ziprasidone HCl) capsules			○	○	○	PCI
Idamycin (idarubicin hydrochloride for injection, USP) Idamycin PFS			○			
Jakafi (ruxolitinib) tablets, for oral use			○	○	○	PCI
Kalydeco (ivacaftor) Tablets			○	○		PCI
Micardis (telmisartan) Tablets			○	○		
Omeclamox-Pak (omeprazole/clarithromycin/amoxicillin)			○	○		
Orencia (abatacept)			○	○		
Potassium chloride in 5 Percent Dextrose Injection, USP in Plastic Container			○	○	○	
Prilosec (omeprazole) delayed-release capsules Prilosec (omeprazole magnesium) for delayed-release oral suspension			○	○		
Qnasl (beclomethasone dipropionate) Nasal Aerosol			○	○		
Sarafem (fluoxetine hydrochloride tablets) for oral use			○	○		PCI, MG

Simponi (golimumab) injection, for Subcutaneous Use Simponi Aria (golimumab) Injection, for Intravenous Use			○	○	○	
Sodium Chloride Injection, USP in VIAFLEX Plastic Container			○	○	○	
Somatuline Depot (lanreotide) Injection			○	○		
Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate) fixed dose combination tablets			○	○	○	PCI
Subutex (buprenorphine) sublingual tablet			○	○		
Suboxone (buprenorphine and naloxone) sublingual tablets for sublingual administration			○	○		
Sutent (sunitinib malate) capsules			○	○		PCI
Symbyax (fluoxetine hydrochloride; olanzapine)			○	○	○	
Twynsta (telmisartan/amlodipine) Tablets			○	○		
Vimovo (naproxen and esomeprazole magnesium) delayed release tablets			○	○		
Zegerid (omeprazole/sodium bicarbonate) powder for oral suspension			○	○		
Zubsolv (buprenorphine and naloxone sublingual tablets) for sublingual administration			○	○		
Zyprexa (olanzapine) Tablets Zyprexa Orally Disintegrating Tablets Zyprexa Zydis Zyprexa Relprevv			○	○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Camptosar (irinotecan hydrochloride) Intravenous Injection				○		
Capoten (Captopril Tablets, USP)				○		
Cordarone (amiodarone HCl) Tablets				○	○	
Exparel (bupivacaine liposome injectable suspension)				○		
Lamictal (lamotrigine) Tablets Lamictal (lamotrigine) Chewable Dispersible Tablets Lamictal ODT (lamotrigine) Orally Disintegrating Tablets Lamictal XR Extended-Release Tablets				○		
Lotensin (benazepril hydrochloride) Tablets <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Lotensin HCT (20033) (benazepril hydrochloride/hydrochlorothiazide USP Combination Tablets) <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Lotrel (amlodipine besylate and benazepril hydrochloride) Capsules <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Mavik (trandolapril tablets) <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		

Merrem I.V. (meropenem for Injection)				○	○	
Micardis HCT (telmisartan and hydrochlorothiazide) Tablets				○		
Plasma-Lyte 56 and Dextrose 5 percent in Plastic Container				○		
Taclonex (calcipotriene and betamethasone dipropionate) Ointment				○		PCI
Tarka (trandolapril/verapamil hydrochloride ER tablets) <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Vaseretic (enalapril Maleate-hydrochlorothiazide) <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Vasotec (enalapril) Tablets <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Zestoretic (lisinopril and hydrochlorothiazide)				○		
Zestril (lisinopril) tablets, for oral use				○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Acuvail (ketorolac tromethamine ophthalmic solution)					○	
Mozobil (plerixafor injection), Solution for Subcutaneous Use					○	
Primaxin I.V. (Imipenem and cilastatin for injection)					○	
Tivicay (dolutegravir) Tablets for Oral Use					○	
Topamax (topiramate) Tablets Topamax (topiramate) Sprinkle Capsules					○	
Vizamyl (flutemetamol F 18 injection) for intravenous use					○	
Xarelto (rivaroxaban) Tablets					○	

Vol.13 (2015) No.04 (02/26) R03

【 英MHRA 】

●Mycophenolate mofetil[‘CellCept’]および mycophenolic acid: 低 γ グロブリン血症と気管支拡張症のリスク

Mycophenolate mofetil (CellCept) and mycophenolic acid: risk of hypogammaglobulinaemia and risk of bronchiectasis

Drug Safety Update Vol. 8, No. 6, 2015

通知日: 2015/01/22

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-cellcept-and-mycophenolic-acid-risk-of-hypogammaglobulinaemia-and-risk-of-bronchiectasis>

Mycophenolate mofetilや、有効成分としてmycophenolic acid (MPA)を含有する医薬品を使用する場合には、以下に留意すること。

- ・ 反復性感染がみられる場合には血清免疫グロブリン値を測定すること。
- ・ 临床上重大な持続性の低 γ グロブリン血症がみられた場合には適切な臨床処置を行う。Bリンパ球およびTリンパ球へのMPAの強力な細胞増殖抑制作用を考慮すること。
- ・ 患者に咳嗽や呼吸困難などの持続性の呼吸症状が発現した場合、気管支拡張症あるいは肺線維症を疑うこと。
- ・ Mycophenolate mofetil, MPAを含有する医薬品、およびその他の医薬品との関連が疑われる有害反応をYellow Card^Aに今後も報告するよう奨励する。



Mycophenolate mofetil(先発品:[‘CellCept’])は、ciclosporinおよび副腎皮質ステロイドとの併用で、腎臓、心臓、肝臓の同種移植を受ける患者での急性移植拒絶反応の予防を適応として承認されている。また、リウマチ、消化器疾患、呼吸器疾患、皮膚疾患などの他の専門領域で適応外使用されている。

Mycophenolate mofetilはプロドラッグであり、活性型のmycophenolic acid (MPA)にすべて変換される。MPAは、Bリンパ球、Tリンパ球の双方に強力な細胞増殖抑制作用を及ぼす。

◇低 γ グロブリン血症

欧州の規制当局によるレビューの結果、mycophenolate mofetilと他の免疫抑制薬との併用により成人や小児で低 γ グロブリン血症が引き起こされる可能性があり、これは反復性感染と関連することがあると結論された。この結論は、既発表の報告^{1,2)}、臨床試験データ、臨床現場からの報告にもとづいたものであった。一部の症例では、mycophenolate mofetilから別の免疫抑制薬に切り替えることにより血清免疫グロブリン値が正常に復した。

^A <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-po/documents/news/con500353.pdf>

◇気管支拡張症

上記のレビューでは、mycophenolate mofetilと他の免疫抑制薬との併用により成人や小児での気管支拡張症が引き起こされる可能性があるとの結論も出された (mycophenolate mofetilによる治療開始から何年も経過した後に発現することもある)。気管支拡張症のリスクは、低 γ グロブリン血症、あるいはMPAの肺への直接的な作用と関連している可能性がある。気管支拡張症を発現した患者には持続性の湿性咳嗽が通常みられ、反復性の上気道感染や下気道感染を呈していた場合もあった^{3,4,5}。診断は、胸部の高分解能CT検査により確定していた。一部の症例では、mycophenolate mofetilから別の免疫抑制薬への切り替えにより呼吸症状が改善された。また、mycophenolate mofetilは肺線維症を引き起こすことが知られている。

現時点までに受けたYellow Card報告^Bには、mycophenolateの使用に伴う低 γ グロブリン血症の報告が13件、気管支拡張症の報告が12件ある。気管支拡張症はmycophenolate mofetilによる治療から何年も経過した後に生じることがあり、気管支拡張症とmycophenolate mofetilとが関連付けられない場合がある。

文献および関連資料

・Mycophenolate mofetilの製品概要:

<https://www.medicines.org.uk/emc/ingredient/234/mycophenolate%20mofetil>

- 1) Keven K et al. *Transpl Infect Dis* 2003;5:181-6.
- 2) Robertson J et al. *Pediatr Transplant* 2009;13:754-9.
- 3) Boddana P et al. *Clin Transplant* 2011; 25:417-9.
- 4) Pijnenburg MW et al. *Pediatr Transplant* 2004;8:71-4.
- 5) Rook M et al. *Transplantation* 2006;81:287.

参考情報

※本件に関し、2015年2月4日付でカナダの規制機関Health Canadaも同様の通知を行っている。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/mycophenolates-eng.php>

また、2014年12月12日付で[‘CellCept’]の製造業者が公表した医療従事者向け情報は、次のURLを参照。

http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/cellcept-dhpc_novartis-roche-fin-al-signed-dhpc-12-12-14.pdf?sfvrsn=0

^B Yellow Card 報告の概要は、医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.12 No.17 (2014/08/14)を参照。(訳注)

薬剤情報

◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル, プリン拮抗薬, 免疫抑制薬〕国内:発売済
海外:発売済 ※INN 表記は Mycophenolic Acid。

◎Mycophenolic Acid〔ミコフェノール酸, プリン拮抗薬, 免疫抑制薬〕海外:発売済

※Mycophenolate mofetil は, 体内で活性型である mycophenolic acid に変換される。

米国では mycophenolate mofetil, mycophenolic acid の両成分の製品が販売されている。国内での販売は mycophenolate mofetil のみである。

Vol.13 (2015) No.04 (02/26) R04

【 英MHRA 】

●Diclofenac 錠剤: 今後は処方箋薬のみ入手可能

Diclofenac tablets now only available as a prescription medicine

Press release

通知日: 2015/01/14

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON500341>

MHRAは、鎮痛・抗炎症薬として用いられているdiclofenac錠剤はわずかながら心臓障害のリスクに関連するため、今後、担当医の処方箋なしで薬局で購入することはできないと2015年1月14日に発表した。ゲルなどの外用薬は、引き続き薬局で購入できる。

MHRAのVigilance and Risk Management of Medicines (医薬品監視・リスク管理部門)の副部長 (Deputy Director) であるSarah Branch博士は、次のように述べた。

「Diclofenacは、一部の患者、特に高用量あるいは長期間の使用患者では、心臓関連の重篤な副作用のリスクをわずかながら上昇させる。このため、医薬品委員会 (CHM)^Aは、経口diclofenacを使用する前に患者にとって適切かどうか確認するため、医師による診察を行う必要があると助言した」。

「最近薬局でdiclofenac錠剤を購入し、引き続き鎮痛薬を必要としている患者は、別の適切な治療法について担当薬剤師に相談すべきであるが、それまでの間diclofenacの服用を中止したい場合はそれでも問題はない」。

「担当医からdiclofenacを処方された患者は、病歴や検査結果についてすでに評価済みであるため、引き続き指示通り使用すべきである。治療について質問がある場合は、次回の診察時に担当医に相談すべきである」。

^A Commission on Human Medicines

「Diclofenacによる副作用が発現した場合、Yellow Card Scheme^Bに報告することができる」。

2013年8月にMHRAは、英国内で経口 diclofenacを引き続き薬局販売医薬品 (pharmacy medicine)^Cとして販売可能とするかどうかについて協議した。欧州でのレビューで、diclofenacの使用に伴い心血管系副作用のリスクがわずかではあるが有意に上昇することが示されたためである。この新たな情報を反映させるため、diclofenacの製品情報が改訂された。

一方、CHMはこのエビデンスを検討した結果、同薬を短期間、あるいは低用量で使用した場合でも、心血管系の副作用が起こる可能性は除外できないと結論した。したがって、患者の安全のため、同薬の分類は処方箋薬 (POM)^Dに変更された。

今後、同薬は薬局でOTC薬として販売すべきではないため、薬局レベルのみの回収が発令された。経口 diclofenacは、2015年1月15日から処方箋薬のみ入手可能となる。

関連情報

- 本件に関連した2015年1月14日付のDrug Alert:
<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetywarnings/DrugAlerts/CON500350>
- Drug Safety Update 2013年6月号のdiclofenac関連記事:
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON286975>
 - ・医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.11 No.15 (2013/07/18)

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.15 (2013/07/18), 【英MHRA】Vol.11 No.15 (2013/07/18) ほか

薬剤情報

◎Diclofenac〔ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac Sodium (JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

^B Yellow Card Scheme のオンライン報告サイト <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^C OTC 薬であるが、薬剤師の監督下でのみ薬局で販売できる医薬品。(訳注)

^D prescription-only medicine

Vol.13 (2015) No.04 (02/26) R05

【 カナダ Health Canada 】

●Donepezil[‘Aricept’]:横紋筋融解症と悪性症候群のリスク

ARICEPT (donepezil) - Risk of Rhabdomyolysis and Neuroleptic Malignant Syndrome

Recalls & alerts, Safety Reviews

通知日:2015/01/21

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43469a-eng.php>

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/aricept-eng.php>

◆Recalls & alerts

アルツハイマー病治療薬のdonepezil[‘Aricept’]の処方情報に、横紋筋融解症および悪性症候群について新たな警告が追加された。これらの疾患はまれではあるが、重篤な可能性がある。

Donepezilは、アルツハイマー病に関連した軽度、中等度および重度の認知症症状の治療に使用される処方箋薬である。[‘Aricept’], [‘Aricept RDT’] (速崩壊錠), およびジェネリック製品が販売されている。

横紋筋融解症は、筋組織が損傷するまれな疾患である。横紋筋融解症は重篤な心調律異常、腎損傷、腎不全を引き起こし、死亡に至ることもあるが、早期に発見されれば通常は治療可能である。悪性症候群は非常にまれな、生命を脅かす疾患であり、神経伝達物質の不均衡から神経系、筋肉系、心血管系が障害されることを特徴とする。悪性症候群で筋肉が侵され、横紋筋融解症が発現することもある。

Health Canadaは、カナダ国内外の症例報告およびその他のデータをレビューした結果、今回の警告通知を行った。Donepezilの使用に伴い、横紋筋融解症あるいは悪性症候群が単独で起こったことが報告されている。しかし、横紋筋融解症が悪性症候群の合併症である可能性もある。横紋筋融解症については、donepezilによる治療開始時または用量増量時の発現が最も多く報告されていた。

[‘Aricept’]と[‘Aricept RDT’]の処方情報(製品モノグラフ)が改訂され、上記の重要な安全性情報が追加された。Donepezilのジェネリック製品の製造業者も、製品情報を改訂する予定である。

◇医療従事者向けの追加情報

- ・医療従事者は患者にdonepezilを処方する前に、患者が次のような横紋筋融解症のリスク因子を有しているか評価すべきである。筋障害、コントロール不能の甲状腺機能低下症、肝損傷または腎損傷、横紋筋融解症を引き起こすことが知られている次の薬剤の併用:スタチン系薬や抗精神病薬、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)^AやSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)^Bなどの抗うつ薬。

^A selective serotonin re-uptake inhibitor

^B serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitor

- ・ 血液検査でクレアチンホスホキナーゼ (CPK)^Cが高値を示した場合や、悪性症候群や横紋筋融解症と診断された場合には、donepezilによる治療を中止すべきである。

◇患者向けの追加情報

横紋筋融解症または悪性症候群の症状を認識した場合には、donepezilの使用を直ちに中止し、速やかに医師または薬剤師に知らせるべきである。横紋筋融解症では、発熱、筋肉痛や関節痛、脱力、悪心、暗色尿(紅茶様の)などの症状が複数現れる。悪性症候群の症状には、高熱、筋硬直や筋固縮、譫妄や激越などの精神的変化、心拍や脈拍の異常などがある。

◆Health Canadaによる安全性レビュー (抜粋)

Donepezilの使用に伴う横紋筋融解症および/または悪性症候群の潜在的リスクに関する利用可能な情報を評価するため、安全性レビューが実施された。Health Canadaに横紋筋融解症の症例が報告されたことから、このレビューが開始された。

◇主な検討結果

◇カナダでのdonepezilの使用状況^D

カナダの地域薬局で調剤されたdonepezilの処方件数は、2008年以降、毎年約10%増加している。2013年にはカナダでdonepezil(先発品およびジェネリック製品)が2,041,755件処方されたと推定されている。

◇カナダでの症例報告

2014年6月30日までに、Health Canadaはdonepezilの使用に伴うカナダでの横紋筋融解症の報告を1例受けている。この報告は、donepezilの他にも複数の医薬品を使用していた患者での症例に関するものであった。この患者は回復した。この症例では、横紋筋融解症がdonepezilの使用に関連していた可能性がある。2014年6月30日までに、donepezilの使用に伴う悪性症候群の症例はカナダでは報告されていない。

◇科学文献での症例報告および世界全体のデータ

Health Canadaはdonepezilの先発品の製造業者に対し、横紋筋融解症および悪性症候群に関する症例報告を提出するよう要請した。横紋筋融解症が計88例、悪性症候群が計67例提出され(いずれもカナダ国外での症例)、Health Canadaはレビューを行った。多くの症例で横紋筋融解症または悪性症候群が単独で生じていたが、両方の症状を呈していた症例もあった。致死例は、横紋筋融解症に関連して3例、悪性症候群に関連して9例あった。致死例の大半は日本での報告であった。カナダ国外(欧州、オーストラリア、日本)での医療従事者向けの処方情報には、悪性症候

^C creatine phosphokinase

^D IMS Health Canada のデータ。

群や横紋筋融解症のリスクについて記載されている。

◇結論および措置

Donepezilの使用に伴い横紋筋融解症および/または悪性症候群が生じる可能性があることが、利用可能なエビデンスから示唆されている。[‘Aricept’]および[‘Aricept RDT’]の処方情報が改訂され、横紋筋融解症および悪性症候群のリスクについて記載された。ジェネリック製品の製造業者も製品情報を改訂する予定である。医療従事者および患者が、これらのまれではあるが重篤な有害反応が生じる可能性を認識することは重要であり、横紋筋融解症および/または悪性症候群を早期発見するための対応策をとるべきである。Health Canadaは、新たな安全性情報が特定された場合には、カナダ国民に情報を逐次通知し、必要に応じて何らかの措置を講ずる予定である。

文 献

- 1) Grace JB, Thompson P. Neuroleptic malignant like syndrome in two patients on cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(2):193-4.
- 2) Sahin OZ, Ayaz T, Yuce S, et al. A Rare Case of Acute Renal Failure Secondary to Rhabdomyolysis Probably Induced by Donepezil. *Case Rep Nephrol* 2014;2014:214359.
- 3) Warwick TC, Moningi V, Jami P, et al. Neuroleptic malignant syndrome variant in a patient receiving donepezil and olanzapine *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(3):170-4.

◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.3 No.17 (2005/09/08)

薬剤情報

©Donepezil [Donepezil Hydrochloride, ドネペジル塩酸塩 (JP), 認知症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.13 (2015) No.04 (02/26) R06

【 カナダ Health Canada 】

●Domperidone maleate: 重篤な心調律異常および突然死(心停止)との関連

Domperidone Maleate - Association with Serious Abnormal Heart Rhythms and Sudden Death (Cardiac Arrest)

Recalls & alerts, Safety Reviews

通知日: 2015/01/20, 2015/01/27

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43423a-eng.php>

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/domperidone-eng.php>

◆Apotex社その他^Aからの医療従事者向け情報

Domperidoneの製造業者は、Health Canadaと協力の上、domperidoneに関連した重篤な心室性不整脈や心突然死のわずかなリスク上昇について、重要な安全性情報を新たに提供する。

Domperidoneは、成人の慢性や亜急性の胃炎および糖尿病性胃不全麻痺に伴う上部消化管運動障害の症状管理を適応としている。Domperidoneはまた、ドパミン作動性の抗パーキンソン病薬の使用に伴う胃腸症状の予防も適応としている。

疫学研究および最近の市販後安全性データのレビューから、domperidoneへの曝露が重篤な心室性不整脈や心突然死のリスク上昇と関連することが示された。この新たなエビデンスにもとづき、上記のような心臓へのリスクについて十分に対処するため、domperidoneの製品表示を強化する。

- Domperidoneは、重篤な心室性不整脈や心突然死のわずかなリスク上昇と関連する可能性がある。下記の患者ではリスクがより高いことが観察されている：
 - 60歳以上の患者
 - 1日用量が30 mgを超える患者
 - QT延長を引き起こす医薬品またはCYP3A4を阻害する医薬品を併用しているなど、QT延長の要因がある患者
- Domperidoneは、下記の患者では今後禁忌とする：
 - 心伝導障害、特にQT延長のある患者
 - 重大な電解質障害のある患者
 - 心疾患(うっ血性心不全など)の患者
 - 中等度または重度の肝障害のある患者
 - QT延長を引き起こす医薬品またはCYP3A4を強力に阻害する医薬品の使用患者
- Domperidoneは、最小有効量(推奨最大1日用量である30 mgまで)、かつできるだけ最短期

^A 次の企業からの医療従事者向け情報。(訳注)

Apotex Incorporated, Dominion Pharmacal, Jamp Pharma Corporation, Marcan Pharmaceuticals Inc., Mylan Pharmaceuticals ULC, Pharmascience Inc., Pro Doc Limitée, Ranbaxy Pharmaceuticals Inc., Sanis Health Inc., Sivem Pharmaceuticals ULC, Teva Canada Limited and ratiopharm Inc.

間での使用とすべきである

医療従事者は、QT延長および/または不整脈のリスクが高い患者には、domperidoneの使用開始前および治療中に、心電図検査などの心機能評価の実施を検討すべきである。

患者には、domperidoneの使用中に心拍数や心調律の異常の徴候・症状を認めた場合には直ちに同薬の使用を中止して医師の診察を受けるよう助言すべきである。

この安全性問題について情報提供するため、カナダのすべてのdomperidone製品^Bの製造業者はカナダ製品モノグラフを改訂中である。

◆Health Canadaによる安全性レビュー（抜粋）

Domperidoneと心臓有害事象に関する情報について実施中の評価、および欧州医薬品庁(EMA)からの情報が契機となり、Health Canadaは安全性レビューを開始した。

◇主な検討結果

◇カナダでのdomperidoneの使用状況^C

Domperidoneはカナダで広く使用されている。2013年にカナダでは約200万件の処方があった。

◇カナダでの症例報告

本レビュー時点で、Health Canadaはdomperidoneの使用に伴う重篤な心臓有害事象18例(死亡なし)の報告を受けている。これら18例の報告のうち12例では、domperidoneの使用が心臓有害事象の原因であるか判断するため、さらに評価が行われた。大半の例で、domperidoneが原因となり心臓有害事象が発現した可能性があることが見出された。しかし症例の多くでは、心臓の電気的な異常を引き起こすことが知られている他の要因があったため、domperidoneが心臓有害事象にどの程度関与しているかを判断することは難しい。

◇科学文献での症例報告

Domperidoneにより突然死と重篤な心調律異常のリスクが上昇する可能性が、臨床研究で示されている。しかしこれらの研究には、患者数が少ないこと、domperidone以外の要因により心臓有害事象が生じた可能性があることなどの限界があった。60歳以上、1日用量が30 mgを超える患者、domperidoneの血中濃度を上昇させる可能性のある医薬品とdomperidoneを併用している患者では、心臓へのリスクが高まることが考えられる。

Health Canadaは、この安全性レビューの一環として医療従事者団体から以下の情報を受けた。Domperidoneはカナダで従来と変わらず処方されており、1日30 mgを超える用量で処方されること

^B [‘ Apo-domperidone ’], [‘ Domperidone-10 ’], [‘ DOM-DOMPERIDONE ’], [‘ RAN-domperidone ’], [‘ Jamp-domperidone ’], [‘ Domperidone ’], [‘ Mar-domperidone ’], [‘ Ratio-domperidone ’], [‘ Mylan-domperidone ’], [‘ Teva-domperidone ’], [‘ PMS-DOMPERIDONE ’]

^C IMS Health Canada のデータ。

もある。しかし、心臓に影響するリスクが高い患者にdomperidoneを処方する際には、心電図検査など、心臓へのリスクを低下させる対策を検討する医療従事者もいる。

◇世界全体のデータ^D

世界各地で、domperidoneと重篤な心調律異常や突然死との関連を支持する症例が報告されている。EUの先発品製造業者の安全性データベースを検索したところ、重篤な心臓関連有害事象の報告が342件見出された。これらの報告の多くでは、患者が心臓疾患を有していたことや、心調律異常を引き起こす可能性のある他の医薬品を使用していたことが言及されていた。WHOのデータベースには、1982年～2013年11月10日に重篤な心臓関連有害事象の報告が137件あった。これらの報告には、重篤な心調律異常、QT延長、突然死が含まれていた。

◇結論および措置

Domperidoneについては、重篤な心調律異常や突然死の発現との関連を示唆するエビデンスがある。次のような患者ではこれらのリスクが上昇する。1) 1日用量が30 mgを超える患者、2) 60歳以上の患者、3) Domperidoneの血中濃度を上昇させる可能性のある医薬品または心臓の電気的活動に影響することが知られている医薬品と、domperidoneを併用している患者。この安全性情報は、適応に関わらずdomperidoneの全使用患者に適用される。

Health Canadaは、domperidoneの使用に伴う心調律異常について以前にも伝達している。2007年には、医療従事者に対し、domperidoneを使用する際には、薬物相互作用、および心臓の電気的活動の変化(QT延長)を引き起こす可能性のある臨床上的リスク因子に注意するよう助言した^E。2012年には、domperidoneの処方情報を改訂した^F。改訂した処方情報には、domperidoneを可能な限り低用量で使用し、心調律異常のリスクが高い患者へのdomperidoneの処方では慎重を期すべきとの助言が記載された。

Health Canadaは、domperidoneの使用に伴う心臓への重篤な有害作用のリスクをさらに低減させるため、現時点では、同薬の製造業者に処方情報改訂を要求するとともに次の追加の対策が必要であると判断した。

- Health Canadaは医薬品安全性・有効性ネットワーク^Gに対し、パーキンソン病患者のdomperidoneの使用に伴う心臓への影響についての研究を実施するよう依頼した。この研究は現在進行中であるが、Health Canadaは結果を入手次第、パーキンソン病患者のdomperidoneの使用に関してさらに何らかの措置が必要かを評価する予定である。
- Health Canadaは、domperidoneの使用に伴う心臓へのリスクについて、モニタリングと評価を今後も継続する。

^D WHOの有害反応情報は、WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring が提供している。

^E 医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.5 No.01 (2007/01/12)を参照。

^F 医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.10 No.08 (2012/04/12)を参照。

^G Drug Safety and Effectiveness Network

文献^H

- 1) van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010;33(11):1003-14.
- 2) Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(9):881-8.

参考情報

※本件に関し、ニュージーランドMedsafeは2014年12月22日付で、Medsafeによるレビュー結果を通知している。

<http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/2014/Domperidone.asp>

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.07 (2014/03/26), Vol.9 No.25 (2011/12/08)ほか

薬剤情報

©Domperidone [ドンペリドン(JP), ドパミンD2受容体遮断薬, 制吐薬, 消化管運動改善薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子, 天沼 喜美子

^H この文献リストはすべてを網羅しているものではない。参考のために、安全性レビュー実施時点での最新情報を反映している主な文献を Health Canada が選んでいる。