

医薬品安全性情報 Vol.6 No.24(2008/11/27)

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

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

- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 4, Summer 2008
 - Lenalidomide[‘Revlimid’]: 重篤な皮膚反応2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2008年9月)5

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 18, No. 4, 2008
 - Botulinum toxin type A[‘Botox’], [‘Botox Cosmetic’]: 遠隔部位への毒素の拡散7

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.5
 - 薬剤性低ナトリウム血症9

【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- バイオシミラー(後発バイオ医薬品)に関する Q&A12

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008
 - フィンランドにおける医薬品有害反応報告14
 - Fluorescein: アナフィラキシー反応の報告(オランダ)15
 - Fluticasone: 吸入/点鼻剤の使用に伴う血腫の報告(オランダ)16

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.6 (2008) No.24 (11/27) R01

【 米 FDA 】

• Lenalidomide [‘Revlimid’]: 重篤な皮膚反応

Lenalidomide [marketed as [‘Revlimid’]]: serious skin reactions

Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 4, Summer 2008

通知日: 2008/09/18

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_summer/postmarketing.htm#lenalidomide

(抜粋)

Lenalidomide の市販後安全性レビューにより, lenalidomide の投与に伴うスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS: Stevens-Johnson syndrome), 中毒性表皮壊死症 (TEN: toxic epidermal necrolysis), 多形紅斑 (EM: erythema multiforme) の報告を含む重篤な皮膚反応の症例が確認された。Lenalidomide は thalidomide^{*1} の類似化合物で, 抗血管新生作用および抗腫瘍作用をもつ免疫調節薬である。

2005年12月, lenalidomide の 5 mg, 10 mg カプセル剤が, 5q 欠損^A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)低または中等度-1 リスク^B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用に承認された¹⁾。MDS のリスク分類は, MDS の予後を評価する国際的な判定システムにもとづいている。医師はこの判定システムにより, 薬物治療の適応となる患者を特定することができる²⁾。2006年6月, lenalidomide の 15 mg, 25mg カプセル剤が, 多発性骨髄腫の治療を 1 回以上受けたことのある患者の治療用に dexamethasone との併用で承認された。Lenalidomide は催奇形性のある薬剤とされ, 妊娠中の曝露を回避するために, 特別販売制限プログラム (RevAssist) の下でのみ入手可能である。現行の lenalidomide 添付文書には SJS や TEN に関する情報は記載されていない¹⁾。

FDA は 2005年12月の最初の承認時から 2008年1月23日までに, lenalidomide による治療に関連した重篤な皮膚反応 (SJS, TEN, EM) の報告を 14 件 (米国内 13 件, 米国外 1 件) 受けている。この他に, 文献から確認された症例はない。本稿では, AERS (Adverse Event Reporting System: 有害事象報告システム) データベース上のこれらの症例に関する FDA の解析について要約する。

^A 第5染色体長腕の欠損。

^B 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。

◆重篤な皮膚反応の報告症例

上記 14 件の報告は、SJS と TEN を鑑別するには提供された臨床情報が不十分であったため、すべて SJS/TEN の症例として扱う。解析対象の 14 件中 3 件については、当初は AERS 上で EM とコードされていたが、いずれも SJS/TEN の徴候(グレード 3 の水疱、眼と粘膜を含むまたは含まない全身性皮疹、びらんと痂皮を伴う紅斑など)を 2 つ以上示していたため、レビューでは有害事象共通用語規準 v3.0(CTCAE)^cにもとづき SJS/TEN の症例として扱うこととした。14 件すべてで医療介入が必要であった。

皮膚の有害事象はいずれも lenalidomide の投与中に生じ、発現までの期間の中央値は 25 日(3～112 日, 12 人)であった。10 人(71%)は女性であった。年齢の中央値は 70.5 歳(46～94 歳, 12 人)であった。14 件のうち日用量の報告があるものは、5～25 mg の範囲であった。

これらの患者は腕や脚、または全身に発疹を呈した。一部の患者では、大型の水疱性または小水疱性の皮疹が見られた。さらに数例では、そう痒症、紅斑、灼熱感、顔面浮腫、疼痛、口腔内や眼周囲、腹部の発疹、咽喉痛、嚥下困難、発熱が認められた。後述のように、皮疹を発現した 1 例では lenalidomide と thalidomide の交差過敏性が示唆された。

13 人は lenalidomide の承認適応症である多発性骨髄腫(10 人)、MDS(3 人)に対して本薬の投与を受けていた。1 人は骨髄線維症(適応外)に対して投与を受けていた。副腎皮質ステロイドの全身投与を受けた患者もあった。

SJS/TEN が発現した患者 6 人は入院を要した。14 人中 9 人は改善または回復を示し、6 人は副腎皮質ステロイドの全身投与も受けた。Lenalidomide を再投与した症例はなかった。

3 人の死亡が報告された。1 人目は入院から 12 日後に死亡した。死因は記載されていなかったが、死亡時に SJS と診断されていた。2 人目は SJS を呈しており、入院から 8 日後に死亡した。死因は多発性骨髄腫の進行と記載されていた。3 人目は、lenalidomide の 4 サイクル目の投与(28 日間を 1 サイクルとし、21 日間投与/7 日間休薬)の後に TEN が発現した。患者は入院し、発疹は 5 日後に消失したが、入院から 30 日後に多発性骨髄腫の進行により死亡した。

8 人(57%)は、SJS/TEN 発現に関連のある薬剤(fluxetine, omeprazole, lansoprazole, esomeprazole, nabumetone, moxifloxacin, escitalopram, sertraline, alprazolam, allopurinol, alendronate, simvastatin, oxcabazepine, lisinopril)の投与歴があるか、現在 lenalidomide と併用していると報告された。これらの薬剤は、SJS/TEN 発現に対する併用被疑薬として挙げられていなかった。また、これらの薬剤の多くは治療開始日が不明であった。

Lenalidomide が重篤な皮膚反応の発現に関与したことを示唆する代表的な 2 例を示す。1 例目は SJS と確定診断された症例で、lenalidomide による治療開始から SJS/TEN の事象発現までの期間は 13 日であり、薬剤性 SJS/TEN で一般に観察される治療開始から事象発現までの期間(4～28 日)³⁾と一致していた。この症例では死因は報告されていない。しかし、死亡時に皮疹および SJS は消失していなかった。

^c 次の URL を参照。(英語) <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>
(日本語) <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae.html>

2例目は、thalidomideによる発疹歴のある患者についての報告である。Lenalidomide投与から3日後に斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、水疱性または小水疱性の皮疹(SJS様の症候群)が発現した。この症例はlenalidomideとthalidomideの交差過敏性の可能性を示唆している。

これらの症例のうち数人の患者では、添付文書にSJS/TENに関する記載のある上記の薬剤を過去に使用したことがあるか当時併用していた可能性があるが、全例でlenalidomideの投与中に皮膚反応が現れた。数人の患者では、lenalidomideの投与中止後に回復あるいは改善がみられた。Lenalidomideは、SJS/TENを引き起こすことが知られているthalidomideの類似化合物であり、このことを考慮すると、thalidomideによる過敏症の既往のあった症例においてlenalidomideとSJS/TENとが関連している可能性が高まる。全例で事象の程度は重篤であり、入院や医療処置を要した。

これらの症例は、lenalidomideによる治療でSJSやTENなどの重篤な皮膚反応が発現することを示唆している。

FDAは医師に対して下記を奨励する。

- ・ Lenalidomideを処方する際には、まれであるが重篤な皮膚反応が発現する可能性があることに留意すること。
- ・ 皮疹が発現した場合はlenalidomideの投与を中止し、投与再開に際しては必ず適切な臨床評価を行うこと。
- ・ 皮疹が剥脱性、紫斑性、水疱性である場合、またはSJSやTENが疑われる場合は、lenalidomideの投与を中止し、その後も再開しないこと。

文 献

- 1) Lenalidomide[‘Revlimid’]の添付文書：
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021880s001.pdf>
- 2) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
- 3) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44.

参考情報

*1:Thalidomide添付文書には、SJS、TENなどに対する警告が記載されている。

◎Lenalidomide[レナリドミド, thalidomide アナログ, 多発性骨髄腫治療薬, 5q 欠失を伴う骨髄異形成症候群による貧血治療薬]国内:多発性骨髄腫 Phase I, 5q 欠失を伴う骨髄異形成症候群による貧血 Phase II(2008/11/26 現在) 海外:発売済

◎Thalidomide[サリドマイド, 多発性骨髄腫治療薬]国内:承認済(2008/10/16) 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.24 (11/27) R02

【 米 FDA 】

- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2008 年 9 月)

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—September 2008

FDA MedWatch

通知日: 2008/11/04

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/sep08_quickview.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/sep08.htm>

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報
の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂された
項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

略号: BW (boxed warning) : 枠組み警告, C (contraindications) : 禁忌, W (warnings) : 警告,

P (precautions) : 使用上の注意, AR (adverse reactions) : 副作用,

PPI/MG (Patient Package Insert/Medication Guide) : 患者用情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	B W	C	W	P	AR	PPI/ MG
Aceon (perindopril erbumine) Tablets	○		○	○	○	
Proair HFA (albuterol sulfate) Inhalation Aerosol		○	○	○	○	
EpiPen (epinephrine) Auto-Injector 0.3 mg EpiPen JR (epinephrine) Auto-Injector 0.15 mg			○	○	○	
Erbix (cetuximab) Solution for Intravenous Use			○	○	○	
Exubera (insulin human [rDNA origin]) Inhalation Powder			○			MG
Gleevec (imatinib mesylate) Tablets			○	○	○	
Heparin Sodium Injection, USP [Preservative Free]			○	○		
Heparin Sodium Injection, USP [Preserved with Parabens]			○	○		
Nasacort AQ (triamcinolone acetone) Nasal Spray			○	○	○	PPI
Noroxin (norfloxacin) Tablets			○	○	○	PPI
Photofrin (porfimer sodium) Injection			○	○	○	
Reyataz (atazanavir sulfate) Capsules			○	○	○	PPI
Rituxan (rituximab) Injection for Intravenous Use			○	○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	B W	C	W	P	AR	PPI/ MG
Tarceva (erlotinib) Tablets			○	○	○	
Uroxatral (alfuzosin HCl extended-release tablets)			○			
Capoten (captopril tablets, USP)				○		
Celexa (citalopram hydrobromide) Tablets and Oral Solution				○		
Detrol (tolterodine tartrate tablets)				○		PPI
Detrol LA (tolterodine tartrate extended release capsules)				○		PPI
Glucovance (glyburide and metformin HCl tablets)				○		
Invega (paliperidone) Extended-Release Tablets				○		
Lariam (mefloquine hydrochloride) Tablets				○	○	MG
Lexapro (escitalopram oxalate) Tablets and Oral Solution				○		
Stromectol (ivermectin) Tablets				○		
Vaseretic (enalapril maleate and hydrochlorothiazide) Tablets				○		
Vasotec (enalapril maleate) Tablets				○		
Ventavis (iloprost) Inhalation Solution				○	○	
Videx EC (didanosine, USP) Delayed-Release Capsules (Enteric-Coated Beadlets)				○		PPI
Adagen (pegademase bovine) Injection					○	
Alimta (pemetrexed disodium) Injection, Powder, Lyophilized, For Solution for Intravenous Use					○	PPI
Curosurf (poractant alfa) Intratracheal Suspension					○	
Lybrel (90 mcg levonorgestrel and 20 mcg ethinyl estradiol) Tablets					○	PPI
NeoProfen (ibuprofen lysine) Injection					○	
Retrovir (zidovudine) Tablets, Capsules, and Syrup					○	
Valtrex (valacyclovir hydrochloride) Caplets					○	PPI
Pegasys (peginterferon alfa-2a)						MG

Vol.6 (2008) No.24 (11/27) R03

【カナダ Health Canada】

• Botulinum toxin type A [‘Botox’], [‘Botox Cosmetic’]: 遠隔部位への毒素の拡散

Botulinum toxin type A [‘Botox’] and distant toxin spread

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 18, No. 4, 2008

通知日: 2008/10/08

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n4-eng.php#1

Botulinum toxin (ボツリヌス毒素) 製品は最近、注射部位から離れた遠隔部位や全身に毒素が拡散する可能性があることから、安全性通知の対象となっている^{1,2)}。カナダでは、botulinum toxin type A (A型ボツリヌス毒素) が [‘Botox’], [‘Botox Cosmetic’] として販売されている。[‘Botox’] は頸部ジストニー、ジストニーによる眼瞼痙攣、斜視、脳性小児麻痺患者の痙直による尖足歩行、腋窩の多汗症、局所性の痙直の治療を適応とする³⁾。[‘Botox Cosmetic’] は顔面のしわ取りを適応とする⁴⁾。

頸部ジストニー患者における botulinum toxin type A の使用に伴う嚥下障害の報告症例のように、周囲組織への局所的な毒素拡散により有害反応が起こる場合がある³⁾。また、ボツリヌス中毒を示唆する有害反応も報告されており、毒素が注射部位を超えて全身に拡散した結果、このような有害反応が発現する場合がある²⁾。ボツリヌス中毒の症状としては、筋力低下または筋麻痺、構語障害、嚥下障害、発声障害などがある⁵⁾。ボツリヌス中毒の重篤な合併症には呼吸抑制、嚥下障害などがあり、嚥下性肺炎をきたす場合もある。これらの症状発現に対して治療を行わない場合には、致命的となる可能性がある^{5,6)}。

2008年3月28日時点で、Health Canada は [‘Botox’] や [‘Botox Cosmetic’] の遠隔部位への拡散によることが疑われる有害反応の報告を13件受けている(表1)。遠隔部位への毒素拡散が医学的に確認された症例はない。13例中10例は重篤症例とみなされ、内訳は生命を脅かす反応(1例)、入院(3例)、持続的な機能障害(1例)、死亡(5例)であった。報告には成人患者7人、小児患者4人が含まれていた(2人は年齢の記載なし)。1人を除く全患者が美容目的ではなく治療目的で [‘Botox’] を使用していた。4人は適応外で [‘Botox’] を使用していた。

医療従事者および消費者に対し、botulinum toxin 製品は承認された適応症に対して推奨用量を守って使用するよう、注意を喚起する。患者は、[‘Botox’] や [‘Botox Cosmetic’] について質問がある場合や有害反応が発現した場合は、担当の医師または薬剤師に連絡すること。また Health Canada は医療従事者に対し、[‘Botox’] または [‘Botox Cosmetic’] との関連が疑われるいかなる有害反応も報告するよう要請する。

表 1: Botulinum toxin type A の遠隔部位への拡散によることが疑われる有害反応の報告
(Health Canada が 2008 年 3 月 28 日までに受理)*

症例	年齢/性別	有害反応† (発現までの期間‡)	適応	用量	追加情報	転帰§
1	69/女	嚥下障害 (2 日目); 無力症 (2 日目); 呼吸障害 (3 日目)	頸部ジストニー	100 U	線条体黒質変性症によると考えられるパーキンソニズム; 併用薬: levodopa-carbidopa, pergolide, temazepam。	死亡
2	NA/ 男	胃腸障害; 錯感覚; 末梢血管障害; 無力症 (同日)	データなし	データなし	過去の [‘Botox’] の使用で有害反応なし。	回復せず
3	54/女	呼吸停止; 失声症; 嘔声 (NA)	片頭痛および後頭部頭痛 (適応外)	100 U	Bupivacaine を併用 (呼吸停止に対する併用被疑薬)。挿管が原因と考えられる失声症および嘔声。	回復し、後遺症もなし
4¶	31/女	嚥下障害; 非特異的 咽喉腫脹; 頭痛; アレルギー反応; 顔面 神経麻痺; 疲労 (同日)	顔面のしわ	20 U	[‘Botox Cosmetic’] に対するアレルギー反応の可能性あり。睡眠薬を服用しており、以前から疲労があったことが示唆される。	回復せず (疲労)
5	55/男	不明瞭発語; 構語障害; 筋力低下 (同日)	斜頸	300 U	脳卒中を示唆する症状もあり。	データなし
6	36~ 37/女	下肢無力症; 浮動性めまい; 膀胱の調節障害 (同日)	筋痙縮	データなし	多発性硬化症による左脚の筋痙縮。	回復せず
7	60/女	嚥下性肺炎; 嚥下障害 (1 カ月間)	筋痙縮	500 U	脳性麻痺による筋痙直。進行性の窒息障害 (choking disorder) (6 カ月間)。	死亡
8	1/男	横断性脊髄炎 (9 日間)	弯足 (適応外)	94 U	毒素拡散の影響を横断性脊髄炎と誤診した可能性あり	回復せず
9	9/男	呼吸障害 (11 日間)	よだれ (適応外)	90 U	脳性麻痺。Clonazepam を使用。発作歴あり。	死亡
10	11/女	呼吸器感染 (3 日間)	よだれ (適応外)	100 U	重度の脳性麻痺。全身麻酔薬を使用。[‘Botox’] を異なる日に 3 回投与された後、呼吸器感染のエピソードが 3 回あり。	回復し、後遺症もなし
11	13/男	嚥下性肺炎 (14 日間)	筋痙縮	400 U	脳性麻痺。重度の発作性疾患。嚥下性肺炎などの再発性呼吸器感染。重度の逆流。	死亡
12	67/女	嚥下性肺炎; 無呼吸; 無力症; 眼瞼下垂; 呼吸困難; 胸痛; 筋力低下 (3 週間)	頸部ジストニー	220 U	筋緊張性ジストロフィー。心房細動。甲状腺機能低下症。骨関節炎。	死亡
13	NA/ 男	片頭痛; 脱力; 発熱; 霧視 (数日間)	多汗症	300 U	Lorazepam。	回復せず (注射部位の脱力)

注: NA = not available (記載なし)

* 有害反応は過少報告されがちであり、また上記のデータは曝露患者数、薬剤の販売期間のいずれも考慮されていないため、有害反応の発現率算定に用いることはできない。

† 用語は WHOART (World Health Organization Adverse Reaction Terminology) に従った。

‡ 治療開始日から推定。

§ 報告時点での転帰。

¶ この患者は [‘Botox Cosmetic’] の投与を受けた。

文 献

- 1) Health Canada reviewing issue of distant toxin spread potentially associated with Botox and Botox Cosmetic. Ottawa: Health Canada; 2008 Feb 20. (accessed 2008 June 9)
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_32-eng.php
〔医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.6 No.6(2008/03/19) 参照〕
- 2) Early communication about an ongoing safety review - Botox and Botox Cosmetic (botulinum toxin type A) and Myobloc (botulinum toxin type B). Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2008 Feb 8. (accessed 2008 Apr 15).
http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinum_toxins.htm
〔医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.5(2008/03/06) 参照〕
- 3) [‘Botox’] (botulinum toxin type A 注射剤) 製品モノグラフ(下記 URL を参照)
<http://205.193.93.51/dpdonline/displayInfo.do?drugCode=Aeky5MHMPgM%3D>
- 4) [‘Botox Cosmetic’] (botulinum toxin type A 注射剤) 製品モノグラフ(下記 URL を参照)
<http://205.193.93.51/dpdonline/displayInfo.do?drugCode=OYIQ3Yq6%2FIg%3D>
- 5) Brook I. Botulism: the challenge of diagnosis and treatment. *Rev Neurol Dis* 2006;3(4): ;3(4):182-9.
- 6) Palmer JL, Metheny NA. Preventing aspiration pneumonia in older adults with dysphagia. *Am J Nurs* 2008;108(2):40-8

◎Botulinum Toxin Type A[A 型ボツリヌス毒素, ボツリヌス毒素製剤]国内:発売済 海外:発売済
※USAN, JAN, 欧州薬局方の表記方法。WHO ATC 分類では「Botulinum Toxin」となる。

Vol.6(2008) No.24(11/27) R04

【 豪 TGA 】

- 薬剤性低ナトリウム血症

Drug-induced hyponatraemia

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.5

通知日:2008/10/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0810.htm#a3>

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0810.pdf>

TGAは以前から、さまざまな医薬品が関係する低ナトリウム血症¹⁾の報告を受けている。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し、極めて重篤な症状に至ることがある(特に高齢者)。重度の低ナトリウム血症が発現した場合、良好な転帰を得るためには専門医による治

療が必要である²⁾。

TGAは2005年5月以降、低ナトリウム血症の報告を307件受けており、一部は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)*¹と記載されていた。全報告のうち227件(74%)では被疑薬が1種類のみであり、主に利尿薬(126件)と抗うつ薬(78件、うち33件がSSRIまたはSNRI*²)であった。

重度の低ナトリウム血症(血中ナトリウム濃度が120 mmol/L以下となる)は、重篤で回復不能の神経障害や死亡に至ることがあり¹⁾、上記報告のうち101件で報告された。重度の低ナトリウム血症に関係した医薬品で最も多かったものは、hydrochlorothiazide(30件)、indapamide(11件)、carbamazepine(8件)、paroxetine(8件)、venlafaxine(7件)、sertraline(4件)であった。

307件の低ナトリウム血症報告のうち、80件は2つ以上の医薬品が関係していた。これらのほとんどすべてで、利尿薬(hydrochlorothiazideやindapamide)と他剤[アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンギオテンシンII受容体拮抗薬、またはSSRIやSNRI]との併用が関係していた。Carbamazepineと他剤(降圧薬と利尿薬、または抗うつ薬)との併用も報告されていた。

高齢は、低ナトリウム血症のリスク因子であることが広く認められている。2005年以降に受けた報告では、3分の2が70歳以上の患者で、7割以上が女性であった。医薬品使用から低ナトリウム血症発現までの期間は、この情報が記載されていた症例のうち74%で1カ月以内(中央値は11日)であった。

低ナトリウム血症の臨床症状は非常に幅広いが、最も多く報告された症状は、神経症状(痙攣、体位性低血圧、失神、意識変容や昏睡、傾眠、頭痛、運動失調、振戦、異常歩行、視覚障害、脳浮腫など)、精神症状(錯乱、譫妄、激越、幻覚など)、消化器症状(食欲不振、悪心、嘔吐など)であった。多くの症例(162件)で回復が報告されたが、報告時点で56件は回復しておらず、61件は転帰が不明であった。

一連の報告のうち、低ナトリウム血症によると考えられる死亡が2件報告された。

無症候の患者において、日常診療の臨床検査で低ナトリウム血症が偶然発見された報告は数例しかないが、軽度の慢性低ナトリウム血症でも患者の転倒率上昇に関与する可能性があることを示すエビデンスがある³⁾。実際、全報告のうち9件で転倒が報告されていた。

ADRAC(オーストラリア医薬品副作用諮問委員会)は処方者に対し、低ナトリウム血症のリスク因子がある患者[高齢患者(特に下痢がみられる場合)、利尿薬、SSRI/SNRI、carbamazepineを使用または併用している患者など]については、血中電解質のモニタリングを早期かつ頻繁に行うよう注意喚起する。

文 献

- 1) Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatraemia. *NEJM* 2000; 342: 1581-1589.
- 2) Douglas I. Hyponatraemia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleveland Clinic J Med* 2006; 73 (Suppl 3): S4-S12.
- 3) Decaux G. Is asymptomatic hyponatraemia really asymptomatic? *Am J Med* 2006; 119 (7A): S79-S82.

参考情報

*1: 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion)

抗利尿ホルモン(ADH)であるアルギニンバソプレシン(AVP)の分泌は血漿浸透圧により調節されているが, AVPが血漿浸透圧に対し不適切に分泌されて起こる症候群をいう。過剰な水分貯留, 脳浮腫などが起こるが, 低ナトリウム血症として発見されることが多い。原因としては, AVPの異所性産生(主に肺癌), 中枢神経疾患(髄膜炎等)によるAVP分泌調節機能障害などの他, 本記事のような薬剤性の場合もある。

*2: SSRI(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor): 選択的セロトニン再取り込み阻害薬。

SNRI(Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor): セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬。なお, noradrenaline は norepinephrine(ノルエピネフリン)とも呼ばれる。

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.1 No.09(2003/06/06), 【WHO】Vol.1 No.36(2003/12/12)

◎Hydrochlorothiazide[ヒドロクロロチアジド, チアジド系利尿薬, 高血圧症治療薬, 浮腫治療薬]

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, 高血圧症治療薬]国内: 発売済

海外: 発売済

◎Carbamazepine[カルバマゼピン, 抗てんかん薬, 躁状態治療薬, 三叉神経痛治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Paroxetine[パロキセチン, SSRI, 抗うつ薬]国内: 発売済 海外: 発売済

◎Venlafaxine[ベンラファキシン, SNRI, 抗うつ薬]申請中(2008/02/21 現在) 海外: 発売済

◎Sertraline[セルトラリン, SSRI, 抗うつ薬]国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.24 (11/27) R05

【 EU EMEA 】

- バイオシミラー(後発バイオ医薬品)に関する Q&A

Questions and Answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)

Working with patients and consumers

通知日:2008/10/22

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf>

(Web 掲載日:2008/10/31)

◇バイオ医薬品とは

バイオ医薬品とは、有効成分が生物により合成されたか生物に由来する医薬品のことである。例えばインスリンは、生合成を可能にする遺伝子を導入した生物(細菌や酵母菌など)により合成することができる。

◇バイオシミラーとは

バイオシミラー(後発バイオ医薬品)とは、既に製造販売承認を受けているバイオ医薬品(biological reference medicine:先発バイオ医薬品)と同等の医薬品である*¹。バイオシミラーの有効成分は、先発バイオ医薬品の有効成分と同等である。一般にバイオシミラーと先発バイオ医薬品は、同じ疾患の治療用として同じ用量が使用される。バイオシミラーと先発バイオ医薬品は同等ではあるものの同一ではないため、どちらの薬剤で患者の治療を行うかを決定する際は、見識や経験に優れた医療専門家の意見に従うべきである。

バイオシミラーは、先発バイオ医薬品とは製品名、外観、包装が異なる。また、先発バイオ医薬品とは異なる非活性成分を含有することもある。他のすべての医薬品と同様に、いずれかの非活性成分のため使用時に注意が必要な場合は、その旨が包装の表示と添付文書に記載される。

◇バイオシミラーの製造販売承認はどのように行われるか

すべての医薬品と同様に、バイオシミラーも市販前に製造販売承認を受ける必要がある。製造販売承認は、EMEA等の医薬品規制機関が申請医薬品の有効性、安全性、品質について科学的評価を行った上で交付される。

一般に申請医薬品が画期的新薬である場合、医薬品法に従い一定期間のデータ保護の権益を受けることができる。データ保護期間の満了後、各製薬会社はバイオシミラーの承認申請を行うことができる。

◇バイオシミラーの評価はどのように行われるか

先発バイオ医薬品は承認取得から時間が経過しており、バイオシミラーにも適用可能な情報については、改めて取得する必要はない。医薬品法では、バイオシミラーが先発バイオ医薬品と同

等であり、同程度に安全かつ有効であることを示すために実施が必要な試験について規定されている。

バイオ医薬品は製造方法が複雑であり、先発バイオ医薬品とバイオシミラーで有効成分が若干異なることがあるため、これら2つの医薬品を比較する試験の実施が必須である。これらの試験は、製品の品質と恒常性、製造工程の比較をはじめとして、1つ1つのプロセスについて行われる。また、これら2つの医薬品の安全性と有効性を比較する試験も行われる。これらの試験では、バイオシミラーと先発バイオ医薬品との間に、安全性と有効性に有意な差がないことを証明する必要がある。先発バイオ医薬品が別の疾患の治療に使用される場合、バイオシミラーについても、疾患毎に特定の検査や試験による有効性と安全性の評価が必要となるであろう。

バイオシミラーは、他のすべての医薬品と同水準の品質規格に従って製造される。

また、各医薬品規制機関は、他のすべての医薬品と同様に、製造場所の査察を定期的に行う。

◇バイオシミラーの安全性モニタリングは行われるか

バイオシミラーを含むすべての医薬品は、承認取得後も安全性モニタリングが行われる。新たな医薬品を販売する会社は、自社が販売する製品の安全性（バイオ医薬品投与に対する何らかの免疫反応など）をモニタリングするシステムの構築が求められる。医薬品規制機関は、このモニタリングシステムを査察することもある。先発バイオ医薬品について何らかの使用時の注意事項がある場合、一般にバイオシミラーも同様の安全策をとることが求められる。

参考情報

*1: EMEA が承認しているバイオシミラーの例を示す。

有効成分	先発バイオ医薬品	バイオシミラー
epoetin alfa	['Eprex']	['Abseamed'] ['Binocrit'] ['Epoetin alfa Hexal']
somatropin	['Genotropin'] ['Humatrope']	['Omnitrope'] ['Valtropin']

Vol.6 (2008) No.24 (11/27) R06

【WHO】

- フィンランドにおける医薬品有害反応報告

ADR reporting in Finland

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008 – Regulatory Matters

通知日: 2008/10/10

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news3.pdf>

フィンランド医薬品庁 (National Agency for Medicines) は、2007 年に医薬品の有害反応 (ADR) が疑われる報告を 1,174 件受けた。報告中には計 2,568 種類の ADR の症状が含まれていた。

- 348 種類の医薬品について報告がなされた (ワクチンを除く)。
- 753 件 (64%) の報告は重篤症例に分類された。
- Iomeprol に関する報告が 47 件あり、報告回数の多い (10 件以上) 医薬品リストで最上位であった。
- 報告回数が 10 件以上の医薬品の多くは 2006 年の同リストにも掲載されていたが、今回、新規に掲載された医薬品としては varenicline (23 件), aripiprazole (18 件), buprenorphine/naloxone (11 件), rimonabant (10 件), escitalopram (10 件) があった。

ヨウ素含有の造影剤について計 59 件の報告があり、蕁麻疹 (24 件)、嘔吐や悪心 (25 件) が最も多くみられた ADR であった。Varenicline は 2006 年 9 月に禁煙補助薬として製造販売承認を受けた薬剤であるが、悪心およびその他の胃腸症状 (10 件)、皮膚症状 (8 件)、筋痙攣または筋肉痛 (5 件)、浮腫または疲労 (各 4 件) が報告された。

全体で最も報告の多かった ADR は発疹 (88 件) で、つづいて蕁麻疹 (74 件)、肝機能検査異常 (66 件)、アナフィラキシー反応またはアレルギー反応 (63 件)、白血球数減少であった。

Reference

- 1) TABU, *Drug Information from the National Agency for Medicines, Finland* 2:53-56, 2008
http://www.nam.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/english_Publications_Tabu_tabu22008_eng.pdf

◎Iomeprol [イオメプロール, 非イオン性造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Varenicline [バレニクリン, $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分アゴニスト, 禁煙補助薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

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

◎Buprenorphine [ブプレノルフィン, 麻薬拮抗性鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎Naloxone〔ナロキソン, 麻薬拮抗薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Buprenorphine/Naloxone〔ブプレノルフィン/ナロキソン, 麻薬拮抗性鎮痛薬/麻薬拮抗薬〕
海外:発売済
- ◎Rimonabant〔リモナバン, カンナビノイド 1 型受容体拮抗薬(肥満または過体重患者の減量薬)〕
国内:Phase III(肥満症および肥満をとまなう糖尿病治療薬, 2008/10/01 現在)
海外:発売済(欧州)
- ◎Escitalopram〔エスシタロプラム, SSRI〕国内:PhaseIII(2008/10/01 現在) 海外:発売済

Vol.6(2008) No.24(11/27) R07

【WHO】

- **Fluorescein: アナフィラキシー反応の報告(オランダ)**

Fluorescein: reports of anaphylactic reactions

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008 – Safety of Medicines

通知日: 2008/10/10

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news3.pdf>

オランダ薬剤監視センター(Lareb)は, 2007年8月31日までに fluorescein の使用に伴うアナフィラキシー反応の2症例に関する報告4件を受けた。Fluorescein は蛍光眼底造影剤である。

この2症例は49歳男性患者および56歳女性患者に関するもので, 血管造影のため fluorescein の投与を受けた後, アナフィラキシー反応が発現した。女性患者はその後, 死亡した。

※WHO の ICSR (Individual Case Safety Reports: 個別症例安全性報告) データベースにおいて, fluorescein に関する報告は 17 カ国から計 131 件(1979~2008 年)あり, 内訳はアナフィラキシー反応 13 件, アナフィラキシーショック 78 件, アナフィラキシー様反応 40 件である。

Reference

- 1) Fluorescein and anaphylactic reactions, Lareb, May 2008

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2007_4_fluor.pdf

- ◎Fluorescein〔フルオレセイン, 蛍光眼底造影剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6(2008) No.24(11/27) R08

【WHO】

- Fluticasone:吸入/点鼻剤の使用に伴う血腫の報告(オランダ)

Fluticasone: reports of haematoma

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2008 – Safety of Medicines

通知日:2008/10/10

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2008news3.pdf>

オランダ薬剤監視センター(Lareb)は、2007年9月3日までに fluticasone propionate 含有薬剤の使用に伴う血腫の報告 12 件を受けた。同期間内に、fluticasone propionate 吸入剤の使用に伴う紫斑の報告も 6 件を受けた。

12 件のうち 9 例は salmeterol/fluticasone propionate 吸入剤, 3 例は fluticasone propionate 点鼻スプレーまたは点鼻液[['Flixonase']], 2 例^{*1}は fluticasone propionate 吸入剤[['Flixotide']]が関係していた。

血腫, 紫斑および斑状出血は, beclometasone または budesonide を含有する吸入用/点鼻用の副腎皮質ステロイド製剤の製品概要(SPC)に記載されているが, fluticasone propionate 製剤のSPCには記載されていない^{*2}。

※WHO の ICSR データベースにおいて, fluticasone に関する報告は 11 カ国から計 54 件(1994～2008 年)あり, 内訳は紫斑 45 件, アレルギー性紫斑病 1 件, 血腫 8 件である。Fluticasone propionate/salmeterol xinafoate に関する報告は 7 カ国から計 30 件(2000～2008 年)あり, 内訳は紫斑 17 件, アレルギー性紫斑病 1 件, 血腫 12 件である。

Reference

- 1) Inhaled and intranasal fluticasone propionate and haematoma, Lareb, May 2008

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2007_4_flut.pdf

参考情報

*1:原文では 1 例としているが, 文献 1)の記事中の表から実際は 2 例と考えられる。

*2:国内の fluticasone 吸入剤の添付文書には, 2008 年 9 月の改訂で「その他の副作用」の項に皮膚挫傷, 皮下出血が記載された。

©Fluticasone〔フルチカゾン, 副腎皮質ステロイド, 喘息治療薬, アレルギー性鼻炎治療薬〕

国内:発売済 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 芦澤 一英