

医薬品安全性情報 Vol.1 No.10 (2003. 6. 13)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

各国規制機関情報

- ・Paracetamol の安全な使用のためのガイドラインを公表[豪 TGA]…………… p.1
- ・ハーブ Greater celandine (*Chelidonium majus*) に対する懸念[豪 TGA]…………… p.2
- ・COX-2 阻害薬と肝毒性[NZ MEDSAFE]…………… p.3
- ・非定型抗精神病薬が高血圧を起こす可能性[NZ MEDSAFE]…………… p.4

各国規制機関情報 (2003.6.6 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

【 米 FDA 】

該当情報なし

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

1. Media Releases (2003.6.2)

Guidelines Released for Safe Use of Paracetamol

Paracetamol (acetaminophen) の安全な使用のためのガイドラインを公表

TGA は非処方箋鎮痛剤 (OTC 薬) の安全性に関する医薬品評価委員会 (MEC) の報告を発表。Paracetamol は、安全性で有効の高い解熱鎮痛剤だが、痛みの緩和に指示用量以上に服用したり、医師の指示なく長期間にわたって服用すると健康被害をもたらす可能性があり、同薬の安全な使用について以下のように注意を喚起した。

- ・包装上の用量指示に従うこと。
 - ・Paracetamol 含有製品を同時に複数服用しないこと。
 - ・Paracetamol 液剤の強さを小児の年齢および体重に合わせること。
 - ・過量に服用の際は症状がなくとも、直ちに中毒情報センターに電話するか医師の指示を仰ぐこと。
- Paracetamol の副作用は 1 日、2 日で現れない可能性があるが、通常は迅速な治療で回避できる。
- ・小児および青年は医師の指示なく paracetamol を 48 時間以上服用しないこと。発熱があり食事と水

分の摂取量が低下している小児は特に, paracetamol の長期投与のリスクを受けやすい。

<http://www.health.gov.au/mediarel/yr2003/tw/tw03025.htm> (Media Releases)

Review of Non-prescription Analgesics An update (2003.4)より抜粋

Paracetamol は過量投与の他, アルコールとの相互作用も懸念されており, 米国では「アルコール警告: 毎日 3 杯以上アルコールを飲む場合, paracetamol または他の解熱鎮痛剤を服用すべきか医師に相談すること。肝細胞障害の危険性を増大させる可能性がある。」と, 1998 年よりラベルに表示されている。カナダでも, 「多量のアルコール常用者は, paracetamol の推奨用量以上を服用すると, 肝細胞障害のリスクを増大させる可能性がある」と警告している。英国とアイルランドでは, ラベリング, 包装, 鎮痛剤の供給に対する規制の厳しさにも関わらず, 同様の警告は考慮されていない。TGA も, 現時点ではデータが十分でないとして, この件について警告欄の改訂は考えていない。

<http://www.health.gov.au/tga/docs/pdf/analgupd.pdf> (Review of Non-prescription Analgesics An update)

Martindale The Extra Pharmacopoeia 31 より引用

副作用: 血液障害 (血小板減少, 白血球減少, 汎血球減少, 好中球減少, 顆粒球減少など)

発疹, 腎臓障害, 膵臓障害

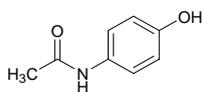
過量投与: 重篤な肝障害, 尿細管壊死

国内添付文書より

重篤な副作用: ショック, アナフィラキシー様症状, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群), 喘息発作の誘発, 肝機能障害, 黄疸

過量投与: 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起ったとの報告

- ・アルコールの摂取による肝毒性のリスクについて, 国内添付文書には記載されていない。国内の最大用量 1.5g/日に対し, 米国では 4g/日である。
- ・通常, paracetamol の 95% はグルクロン酸抱合で解毒されるが, 残りの 5% が肝毒性のある N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) にチトクローム P450 により代謝される。



アセトアミノフェン [Acetaminophen, Paracetamol (INN)] 国内: 発売済 海外: 発売済

2. Complementary Medicines Alerts (2003.6.3)

Concerns about the herb Greater celandine (*Chelidonium majus*)

ハーブ Greater celandine (*Chelidonium majus*) に対する懸念

昨年, 医学雑誌 the Lancet に投稿されたハーブ *Chelidonium majus* (Greater celandine) と肝障害の関連性の可能性に関するレターに, 最近メディアが関心を示している。Greater celandine または *Chelidonium majus* は, もともと肝臓やその他体調を整えるために, 国際的に広く使用されてきた。TGA

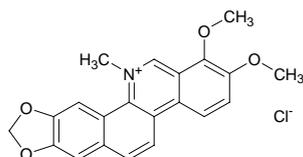
は2003年5月30日に開催された [Complementary Medicines Evaluation Committee](#) (CMEC) の最近の会議に、本ハーブの安全性レビュー案を提出した。

CMECが、本ハーブの使用と肝毒性の関連性について入手可能な文献情報を調査した。また、最も多くの事例が報告されているドイツでは、本ハーブが肝毒性の危険性についての適切な警告付きで、まだ市場に流通していることがわかった。TGAが *Chelidonium majus* の安全性プロファイルのレビューを完全に終わるまで、CMECは本ハーブの規制勧告を留保した。

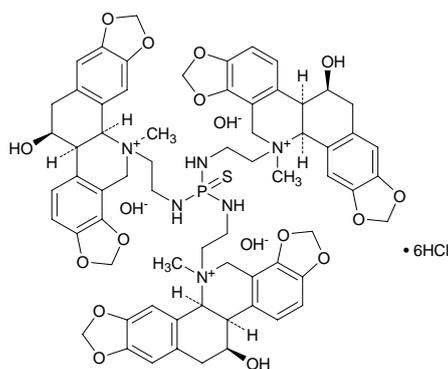
しかし、当面、TGA は *Chelidonium majus* を含む薬の服用中または服用後に説明不可能な症状が出た場合、医学的アドバイスを求めることを推奨した。また、医療関係者は *Chelidonium majus* を含む薬の使用との関連が疑われる肝毒性の徴候に注意すること、有害事象が疑われた場合は、blue cardを用いてTGAに報告することを求めた。

<http://www.health.gov.au/tga/docs/html/celandine.htm>

ケシ科 *Chelidonium majus* 由来物質



Chelerythrine chloride 海外:臨床準備中



Ukrain 海外:発売済

【 NZ MEDSAFE 】

Prescriber Update Articles (2003.5)

1. COX-2 inhibitors and hepatotoxicity

COX-2 阻害薬と肝毒性

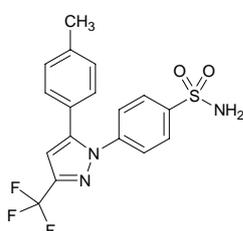
ニュージーランド医薬ビジタンスセンターの IMMP(Intensive Medicines Monitoring Programme)モニタリングで、選択的 COX-2 阻害薬に関する肝毒性の報告が 17 件あった。多くは、3 ヶ月以下で発症し、rofecoxib に関係する重篤な肝障害の報告が 3 件あった（以下、表参照）。

また、celecoxib で同様の肝障害が 3 件報告されたが、肝毒性のある methotrexate や leflunomide と併用されており因果関係は明白ではない。その他に、celecoxib(8 件)および rofecoxib(3 件)による軽度の肝機能異常の報告が含まれていた。

NSAIDs(非ステロイド性抗炎症剤)では肝毒性の副作用は稀にしか起こらない。同センターの Coulter 博士によると、IMMP 報告による COX-2 阻害薬による肝毒性は、COX-2 に特異的、非特異的であっても NSAIDs 自体であり見られない副作用だとしている。

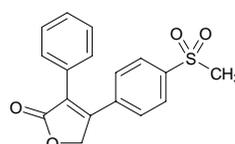
報告患者	発症までの時期	トランスアミナーゼ値	ビリルビン値	副作用の症状等
85歳女性	3週間	ALP239, ALT1409, AST1545	43 μ mol/L	肝細胞障害 併用薬なし
81歳男性	7日間	ALP115, ALT1111	正常	ウイルス肝炎 併用薬なし
61歳男性	3ヶ月間	—	501 μ mol/L	重篤な胆汁うっ滞性肝炎(肝生検による), 急性腎障害 併用薬なし

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/cox2liver.htm>



セレコキシブ (Celecoxib)

国内:申請中 海外:発売済



ロフェコキシブ (Rofecoxib)

国内:Phase III 海外:発売済

2. Atypical antipsychotics may cause hypertension

非定型抗精神病薬が高血圧を起こす可能性

非定型抗精神病薬の使用開始直後に急性の高血圧が起こる可能性があり、虚脱と意識喪失を伴うほど重篤な場合がある。もし、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)が同時に服用されていた場合には、リスクは増加する。この副作用は、用量依存的であり、非定型抗精神病薬の使用を開始した早い時期に血圧をモニターすることが推奨される。SSRIとの併用の場合には、特に強く推奨される。

IMMPにより確認された副作用

IMMP がモニタリングしている非定型抗精神病薬は、clozapine, olanzapine, quetiapine および risperidone である。572例の症例を解析した結果、副作用として高血圧の可能性を確認した。

低血圧は非定型抗精神病薬に既知の副作用の一つで、4薬剤を合わせて19例の低血圧が報告された。今回、高血圧が13例報告され、clozapine10例、risperidone2例、quetiapine1例であった。clozapineの例数が多いのは、現時点で、clozapineに関する報告が一番多いため、必ずしもclozapineが他の薬剤に比して、高血圧に対する相対的なリスクが高いことを現しているわけではない。最も重篤な症例はrisperidoneに関する2例であったので、これらを以下に記載する。

症例1:53歳の女性はrisperidone 1mg/日を服用開始後、3日目に、失神し、意識が遠のいた。血圧は190/110で、140の頻脈を示した。患者は、高血圧の既往歴があり、enalapril 2.5 mg/日を服用していたが、risperidone服用開始前には血圧は正常であった。患者は、paroxetine 40 mg/日とthioridazine 25

mg/日も併用していた。

症例 2: 54 歳の女性は risperidone を 0.5 mg/日服用開始後 3 日目に、硬直を示し、血圧 210/110 であった。意識のレベルが低下していた。熱はなく、creatin kinase レベルは正常であり、腎機能も正常であった。Risperidone の服用を中止し、入院後 6 時間以内に回復した。患者の普段の血圧は 145/100 であり、高血圧の治療のため cilazapril 5mg/日を服用していた。他には、paroxetine 30 mg と pantoparazole 40 mg/日を併用していた。

SSRI の併用は高血圧のリスクを増加させる

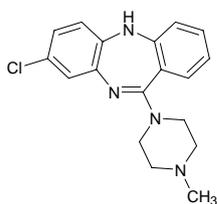
注目すべき点は、13 人の患者のうち 4 人が SSRI を併用していた点である。その中には、最も症状の重かった 2 人が含まれ、両人とも paroxetine を服用していた。非定型抗精神病薬と SSRI は、同じ CYP450 の分子種で代謝されるので、競合的阻害により血中濃度が上昇する可能性がある。

過去の論文では、ごくわずかの症例報告でしか高血圧が記載されておらず、それらは clozapine によるものであった^{1, 2, 3)}。非定型抗精神病薬に対する高血圧症の反応は、通常、服用開始後早期に起こり、SSRI を併用している際にはより起こりやすい。現段階では、高血圧の既往症がリスクファクターであるかは明瞭ではない。

文 献

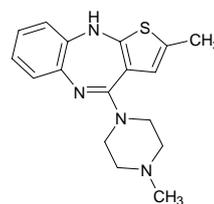
- 1) Gupta S. Paradoxical hypertension associated with clozapine. Am J Psychiatry 1994;151:148.
- 2) George TP, Winter LC. Hypertension associated with clozapine. Am J Psychiatry 1996;153:1368-1369.
- 3) Ennis LM, Parker RM. Paradoxical hypertension associated with clozapine. Med J Aust 1997;166:278.

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/aahyp.htm>



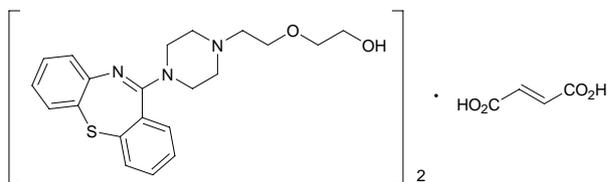
クロザピン (Clozapine)

国内: 申請準備中 海外: 発売済

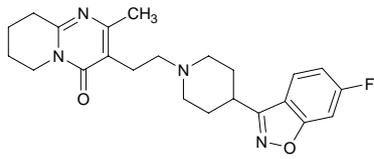


オランザピン (Olanzapine)

国内: 発売済 海外: 発売済

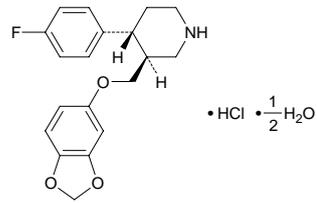


フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate) 国内: 発売済 海外: 発売済



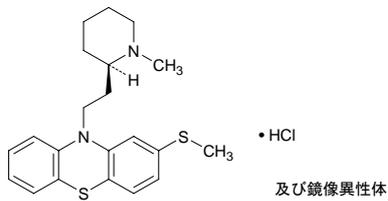
リスぺリドン (Risperidone)

国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸パロキセチン (Paroxetine Hydrochloride)

国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸チオリダジン (Thioridazine Hydrochloride)

国内: 発売済 海外: 発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本