

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.26 (2003. 10. 03)

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

|   |     |
|---|-----|
| ・うつ病治療での小児および18歳未満の青年期における venlafaxine の安全性 [英 MHRA].....   | p.1 |
| ・喘息管理における [‘Serevent’](salmeterol)と[‘Oxis’](formoterol) [英 MHRA].....   | p.2 |
| ・Methotrexateと肺炎 [英 MHRA].....  | p.3 |
| ・Sodium valproateと妊婦への処方 [英 MHRA].....  | p.3 |
| ・FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要 (2003年6月) [米 FDA].....   | p.4 |
| ・小児および青年期における [ Effexor ] (venlafaxine HCl)錠, および[ Effexor XR ] (venlafaxine HCl)カプセルの使用について [カナダ Health Canada]..... | p.5 |

### 各国規制機関情報 (2003.9.26 現在)

#### [ 英 MHRA ]

#### 1. Safety of Venlafaxine in children and adolescents under 18 years in the treatment of depressive illness (2003.9.19)

##### うつ病治療での小児および18歳未満の青年期におけるvenlafaxineの安全性

小児および青年における臨床試験の新しい結果が, SSRIについてCSMの専門家ワーキンググループにより検討された。この試験で, 6-17歳の年齢群のうつ病における有効性が示されず, プラセボ群と比較し, [‘Efexor’], [‘Efexor XL’](venlafaxine)群において敵意, 自殺念慮および自傷行為等の有害なアウトカムの割合が増加することが示された。MDD(大うつ病)試験において, 最も一般的な有害事象は, venlafaxineによる治療を受けた小児および青年の少なくとも1%において投与中止に至り, それはプラセボの2倍の確率であった(%はそれぞれvenlafaxine, プラセボ): 敵意(2%, <1%), および自殺念慮(2%, 0%)。さらに, venlafaxine群では3例の自殺企図があったが, プラセボ群では見られなかった。Venlafaxine群において, その他の一般的な有害事象は腹痛, 食欲減退と体重減少であった。

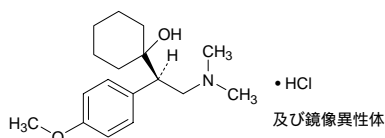
これらの知見に基づき, CSMの専門家ワーキンググループは, venlafaxineのリスクとベネフィットのバランスはこの年齢群(6-17歳)におけるうつ病の治療に対して好ましいものではないとし, venlafaxineはうつ病の治療に対し, 小児および18歳未満の青年において使用されるべきではないと勧告した。小児および18歳未満の青年における, その他の適応に対するvenlafaxineの効果および安全性は未だ確立されていない。

Venlafaxine治療を中止する時: Venlafaxineは離脱反応のリスクのため, 急に中止すべきではない。用量は少なくとも2週間にわたって徐々に減量し, 患者の離脱反応のリスクを最小限にするため, モニターすること。投与中止のための期間は用量, 治療期間および個々の患者による。もしも用量が漸減されな

ければ、離脱での副作用の確率は、非常に高くなる。更なる勧告が発表されるまで、この年齢群(6-17歳)におけるうつ病の治療は専門家の指示を受けるべきである。

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/efexor0903.pdf>

関連情報: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.11, 14, 25



塩酸ベンラファキシン [Venlafaxine Hydrochloride, SNRI (抗うつ剤)]

国内: Phase II 海外: 発売済

## 2. Current Problems in Pharmacovigilance Vol.29, September 2003 (2003.9.17)

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/currentproblems/cpsept2003.pdf>

### 1) Salmeterol [‘Serevent’] and formoterol [‘Oxis’] in asthma management

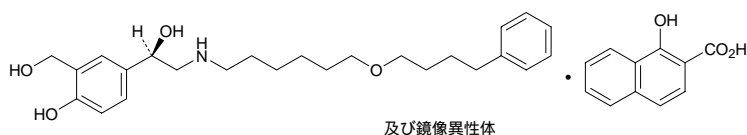
喘息管理における [ Serevent ] (salmeterol) と [ Oxis ] (formoterol)

- 吸入ステロイドとの併用のみに処方すること -

The new British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (英国胸部学会/スコットランド大学間ガイドラインネットワーク)による喘息治療に対する新しいガイドラインは、salmeterolやformoterolのような長時間作用型の $\beta_2$ 刺激剤は、吸入ステロイドと併用する「追加」治療として用いるべきであると推奨した。

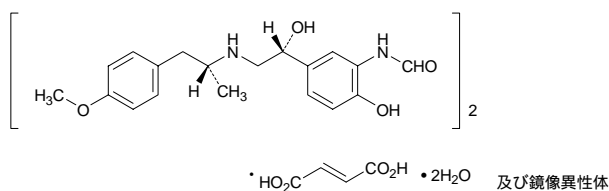
同ガイドラインは、長時間作用する $\beta_2$ 刺激剤等の追加治療は、成人で800 $\mu$ g/日、小児で400 $\mu$ g/日まで吸入ステロイド (beclomethasoneまたはbudesonide)を増量する前に、200 $\mu$ g/日の低用量の吸入ステロイドとの併用から始めるよう推奨している。英国のプライマリーケアにおける salmeterol または formoterol の処方データの最近の分析では、salmeterol またはformoterol を処方されている患者の最大30%に、吸入ステロイドを併用していない可能性があることが分かった。

喘息の維持療法に、salmeterolまたはformoterolは吸入ステロイドと併用して処方すること。Salmeterolまたは formoterol を急性の喘息症状に用いるべきではなく、同症状には短時間作用型の気管支拡張剤を用いるべきである。



キシナホ酸サルメテロール (Salmeterol Xinafoate,  $\beta_2$ 刺激剤 (気管支拡張剤))

国内: 発売済 海外: 発売済



フマル酸ホルモテロール (Formoterol Fumarate, 2 刺激剤 (気管支拡張剤))

国内: 発売済 海外: 発売済

## 2) Methotrexate and pneumonitis

### Methotrexateと肺炎

- 肺症状のモニタリングへの新たな勧告 -

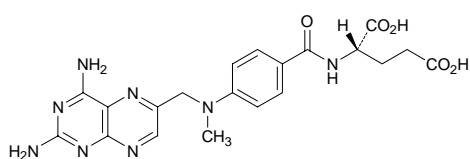
Methotrexateは葉酸拮抗剤で、腫瘍、関節リウマチ、乾癬の治療に用いられる。

2003年4月25日までに、英国ではYellow Cardで90件の肺実質障害(肺炎 52件, 肺繊維症 21件, 間質性肺疾患 5件, 間質性肺炎 3件等)が報告された。17件の転帰は死亡であった。

肺炎はmethotrexate治療でよく知られた合併症であるが、Yellow Cardでの同症状の報告数の増加に対する懸念が生じてきた。報告数の増加は、methotrexateの使用、特に関節リウマチでの使用の増加を反映しているのかもしれない。多くの関節リウマチ患者は基礎疾患に、ある程度肺障害を持つ可能性があるため、肺炎を発現しやすいのかもしれない。

CSMIは入手したデータを見直し、肺炎のリスクを最小限にするため、処方医に以下のように勧告した。

- ・患者にこのリスクについて知らせ、呼吸困難、乾性咳嗽または発熱のような症状が発現した場合は受診するよう勧めること。
- ・受診の度にこのような症状について患者をモニターすること。
- ・Methotrexateによる肺炎が疑われる場合は、methotrexateを中止して、副腎皮質ホルモンを投与すること。



メトトレキサート (Methotrexate, 葉酸代謝拮抗剤 (抗癌剤, 抗リウマチ剤)) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 3) Sodium valproate and prescribing in pregnancy

### Sodium valproateと妊婦への処方

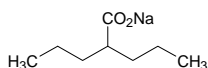
抗てんかん薬治療を受けていた母親から生まれた乳児の先天異常のリスクは、通常の2-3倍高い。先天異常 (顔異形, 尿道下裂, 多発性先天異常, 特に四肢の異常等) の発現率の増加が、sodium valproateを服用しているてんかんの母親から生まれた乳児で示されている。

2種の後向き疫学研究も、子宮内でのsodium valproateへの曝露と、発達遅延のリスクとの関連を示唆している。母親のてんかん等の他の因子もこのリスクに関与している可能性がある。

Sodium valproateは、ミオクローヌスや光線過敏症状の有無に関わらず、全身性てんかんのようである種のてんかん患者に用いられる抗てんかん剤である。

The UK Pregnancy and Epilepsy Registerのデータも含め、入手したデータの再検討後、CSMは以下のように勧告した。

- ・妊娠する可能性のある女性は、神経科専門医の指示なくsodium valproateによる治療を開始しないこと。
- ・妊娠した可能性がありsodium valproateを服用している女性は、胎児に催奇形性の恐れがあるので、専門医に相談すること。
- ・妊娠中に投与する場合は、sodium valproateは単独で最小有効量を分割し、可能ならば徐放剤で、処方すること。
- ・妊娠前の葉酸補充療法は、リスクの高い女性から生まれる乳児の神経管欠損の発現率を低下するとされている。避妊を中止後すぐに、女性は5mgの葉酸を服用すること。



バルプロ酸ナトリウム〔Sodium Valproate, GABA aminotransferase inhibitor(抗てんかん剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

【米FDA】

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - June 2003(web 掲載日 2003.9.26)

FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2003年6月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(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になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および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:C(CONTRAINDICATIONS) = 禁忌, BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告, W (WARNINGS) = 警告, P(PRECAUTIONS) = 使用上の注意, AR (ADVERSE REACTIONS) = 副作用)

| 一般名                                 | 商品名(米国)                    | 改訂された項目 |    |   |   |    |
|-------------------------------------|----------------------------|---------|----|---|---|----|
|                                     |                            | C       | BW | W | P | AR |
| Trihexyphenidyl Hydrochloride       | Artane Tablets and Elixir  |         |    |   |   |    |
| Promethazine Hydrochloride          | Phenergan Syrup and Fortis |         |    |   |   |    |
| Chloroquine Phosphate Tablets       | Aralen                     |         |    |   |   |    |
| Chloroquine Hydrochloride Injection | Aralen Hydrochloride       |         |    |   |   |    |
| Atropine                            | AtroPen Injection          |         |    |   |   |    |

| 一般名   | 商品名(米国)                                       | 改訂された項目 |    |   |   |    |
|---|---|---------|----|---|---|----|
|   |   | C       | BW | W | P | AR |
| Cefotetan Disodium for Injection<br>Cefotetan       | Cefotan<br>Cefotan Injection                  |         |    |   |   |    |
| Tacrine Hydrochloride Capsules                      | Cognex  |         |    |   |   |    |
| Morphine Sulfate Injection                          | Duramorph                                     |         |    |   |   |    |
| Preservative-free Morphine Sulfate Sterile Solution | Infumorph                                     |         |    |   |   |    |
| Iron Sucrose Injection                              | Venofer                                       |         |    |   |   |    |
| Rocuronium Bromide                                  | Zemuron for Injection                         |         |    |   |   |    |
| Pioglitazone Hydrochloride                          | Actos Tablets                                 |         |    |   |   |    |
| Lodoxamide Tromethamine Ophthalmic Solution         | Alomide                                       |         |    |   |   |    |
| Aminosyn with Electrolytes                          | Aminosyn with Electrolytes                    |         |    |   |   |    |
| Amino Acid Injection with Electrolytes              | Aminosyn II w with Electrolytes               |         |    |   |   |    |
| Aminosyn-RF   | Aminosyn-RF                                   |         |    |   |   |    |
| Phytonadione  | AquaMephyton Injection                        |         |    |   |   |    |
| Azelaic Acid Cream                                  | Azelex  |         |    |   |   |    |
| Capreomycin for Injection                           | Capastat Sulfate                              |         |    |   |   |    |
| Doxazosin Mesylate                                  | Cardura Tablets                               |         |    |   |   |    |
| Indinavir Sulfate                                   | Crixivan Capsules                             |         |    |   |   |    |
| Crotamiton  | Eurax Cream and Lotion                        |         |    |   |   |    |
| Triazolam   | Halcion Tablets                               |         |    |   |   |    |
| Clofazimine   | Lamprene Capsules                             |         |    |   |   |    |
| Enalapril Maleate/Felodipine ER                     | Lexxel Tablets                                |         |    |   |   |    |
| Phytonadione  | Mephyton Tablets                              |         |    |   |   |    |
| Thiabendazole                                       | Mintezol Chewable Tablets and Oral Suspension |         |    |   |   |    |
| Tamoxifen Citrate                                   | Nolvadex Tablets                              |         |    |   |   |    |
| Ciclopirox  | Penlac Nail Lacquer Topical Solution          |         |    |   |   |    |
| Primaquine Phosphate                                | Primaquine Phosphate Tablets                  |         |    |   |   |    |
| Ribavirin   | Rebetol Capsules                              |         |    |   |   |    |
| Glycopyrrolate                                      | Robinul Injectable                            |         |    |   |   |    |
| Efavirenz   | Sustiva Capsules and Tablets                  |         |    |   |   |    |
| Thioguanine   | Tabloid Tablets                               |         |    |   |   |    |
| Leflunomide   | Arava Tablets                                 |         |    |   |   |    |
| Buprenorphine Hydrochloride                         | Buprenex Injectable                           |         |    |   |   |    |
| Fluticasone Propionate                              | Flovent Inhalation Aerosol                    |         |    |   |   |    |
| Fluticasone Propionate Inhalation Powder            | Flovent Rotadisk                              |         |    |   |   |    |
| Lactated Ringer's Injection                         | Lactated Ringer's Injection                   |         |    |   |   |    |
| Sevoflurane   | Ultane Volatile Liquid for Inhalation         |         |    |   |   |    |

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/jun03\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/jun03_quickview.htm)

**[ カナダ Health Canada ]**

**Regarding the use of [ Effexor ] (venlafaxine HCl) Tablets and [ Effexor XR ] (venlafaxine HCl) Capsules in children and adolescents (2003.9.10)**

**小児および青年期における [ Effexor ] (venlafaxine HCl) 錠, および [ Effexor XR ] (venlafaxine HCl) カプセルの使用について (医療従事者向)**

Wyeth 社は Health Canada と協議の結果, 小児および青年期における [‘Effexor’] (venlafaxine HCl) 錠, および [‘Effexor XR’] (venlafaxine HCl) カプセルの使用についての安全性情報を医療従事者に通知することにした。Dear Health Care Professional Letter が米国で 2003 年 8 月 22 日に出され, 同様の情報をカナダでも配布予定である。同社は, Health Canada とラベリングの更新中である。

カナダでは, 18 歳未満の患者での [‘Effexor’] (venlafaxine HCl) 錠, および [‘Effexor XR’]

(venlafaxine HCl)カプセルの使用は今後も推奨しない。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/effexor\\_prof\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/effexor_prof_e.html)

参 照:医薬品安全性情報 Vol.1 No.26, p.1。英国 MHRA, 「Safety of Venlafaxine in children and adolescents under 18 years in the treatment of depressive illness」。

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 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