

医薬品安全性情報 Vol.1 No.27 (2003. 10. 10)

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

・[‘Reductil’] (sibutramine) : 高血圧と頻脈 [英 MHRA]	p.1
・[‘Celanse’] (pergolide) と心弁膜症 [英MHRA]	p.2
・注意再喚起: NSAIDsの胃腸毒性 [英MHRA]	p.3
・ドパミン作動薬と突発的睡眠の発現 [英MHRA]	p.3
・通知:[‘Prandin’] (repaglinide) 添付文書改訂情報 [米 FDA]	p.4
・FD&C Blue No.1で着色の経腸栄養施行患者での青色変色と死亡報告 [米 FDA]	p.5
・抗血友病因子(組み換え型) [BDDrFVIII]の[‘ReFacto’] (moroctocog- α) についての重要な安全性情報 [カナダ Health Canada]	p.6
・Rofecoxib, celecoxib と心血管リスク [豪 TGA]	p.7
・Mirtazapine と痙攣および血液疾患 [豪 TGA]	p.8
・抗痙攣薬, 妊娠と胎児奇形 [豪 TGA]	p.9
・ホルモン補充療法 [豪 TGA]	p.10

各国規制機関情報 (2003.10.3 現在)

[英 MHRA]

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

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

1) [‘Reductil’] (sibutramine) :hypertension and tachycardia

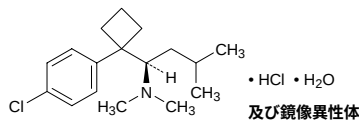
[‘Reductil’] (sibutramine) : 高血圧と頻脈

[‘Reductil’] (sibutramine) は2001年5月, 体重管理プログラムの一環として肥満患者の治療に欧州で認可された抗肥満薬である。BMIが 30kg/m^2 以上の患者, または2型糖尿病や異脂肪血症のような他の肥満に関する危険因子がある場合は, BMIが 27kg/m^2 以上の患者に適している。

現在まで英国では, 約13万人にsibutramineが処方されている。Yellow Cardで最も報告の多かった副作用と疑われるものには, 頭痛, 高血圧, 頻脈, 動悸, 胸痛, 浮動性めまい, 不眠症, うつ病, 不安, 悪心, 軽度の胃腸症状がある。

処方医は, sibutramineを服用している患者の血圧と心拍数を定期的にモニターすること。治療開始後3ヶ月間は2週間ごとに, 4 - 6ヶ月は毎月, それ以降は定期的に, ただし3ヶ月以上の間隔は空けずにモニターすべきである。

安静時心拍数が10bpm以上に持続的に増加しているか、または収縮期/拡張期血圧が10mmHgの患者は、治療を中止しなくてはならない。患者には、呼吸困難の継続、胸痛、足首の浮腫のような症状が発現した時には、直ちに医師に相談するよう伝えること。



塩酸シブトラミン [Sibutramine Hydrochloride, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (抗肥満剤)] 国内: Phase II (2003/04/09現在) 海外: 発売済

2) ['Celance'] (pergolide) and cardiac valvulopathy

['Celance'] (pergolide) と心弁膜症

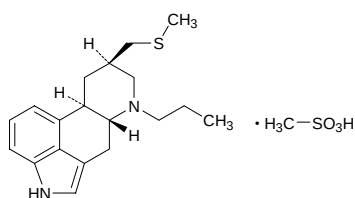
['Celance'] (pergolide) は麦角由来のドパミン作動薬で、主にパーキンソン病の治療に使われる。単独療法およびlevodopaの補助療法として適応がある。Pergolideの発売以降、心弁膜症の少数例が報告されている。1989年よりpergolideで治療された推定50万人では、心弁膜症の報告頻度は10万件に5件の割合より少ない。

一連の症例が最近Mayo clinicから報告された。心弁膜症は、いくつかの症例では1つの弁に限定されたが、その他の症例では複数の弁で発生していた。自発報告や論文発表の症例は、pergolideと心弁膜症の関連の可能性を示唆しているが、現時点では因果関係を明確に結論付けることはできない。

後腹膜、胸膜および心膜の線維化症は、まれではあるがよく知られているergotamineの副作用である。麦角アルカロイド誘導体で報告されている心臓弁の線維化症は、さらにまれである。麦角アルカロイド誘導体で見られる弁の線維化の作用機序が、後腹膜、胸膜および心膜の線維化症に関係しているかどうかは不明である。

Ergotamineに関連する弁の変化は、カルチノイド症候群ではまず右心弁膜が、ergotamineではどの弁でも影響を受けるが、両者は解剖学的に類似している。

麦角に関連した弁の線維化症でよく言われる説明は、麦角アルカロイド誘導体とモノアミンのserotonin 間の受容体結合のプロフィールでの重複である。



メシル酸ペルゴリド (Pergolide Mesilate, ドパミンD₁, D₂受容体作動性パーキンソン病治療剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

3) Reminder:Gastrointestinal toxicity of NSAIDs

注意再喚起:NSAIDsの胃腸毒性

IbuprofenとCOX-2阻害剤を含めた全てのNSAIDsは、重篤な胃腸毒性の報告に関連している。高齢者およびaspirinとの併用者のリスクが高い。

NSAIDs (ibuprofenと選択的COX-2阻害剤を含む) の胃腸の安全性に関する詳細な勧告は、以前に行っている。その後もCSMは、NSAIDsに関連した重篤で致命的な胃腸反応の報告を受け続けている。処方医に以下の注意を再喚起する：

- ・NSAIDsの胃腸リスクは、最小投与量を最短期間投与することで最小化できる可能性がある。
- ・胃腸毒性のリスクは、高齢者でより高い。
- ・Aspirinと他のNSAIDsは、どうしても必要な場合のみ併用することー併用は大幅に胃腸のリスクを増大する。長期間aspirinを服用している患者には、市販薬を含めてNSAIDsの服用を避けるよう注意を喚起すべきである。
- ・IbuprofenはNSAIDsの中では最も胃腸のリスクが低い、重篤で致命的な胃腸反応も報告されている。
- ・臨床試験データは選択的COX-2阻害剤が標準的なNSAIDsより胃腸の安全性で優れていると示しているが、それでもなお重篤で致命的な胃腸反応と関連している。

処方前にNSAIDsの治療が禁忌でないか確認すること。

4) Dopaminergic drugs and sudden sleep onset

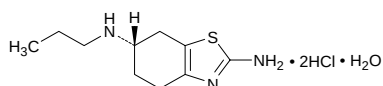
ドパミン作動薬と突発的睡眠の発現

ドパミン作動薬は全て、傾眠を起こす可能性がある。

パーキンソン治療薬の[‘Mirapexin’] (pramipexole) による突発的睡眠の可能性は、1999年に明らかにされた。全てのドパミン作動薬のレビューが最近完了し、以下の結論に達した。

- ・睡眠障害はパーキンソン病の特徴である。
- ・全てのドパミン作動薬は、程度の差はあるが傾眠と関連性があり、患者によっては、特にパーキンソン病患者では、それが顕著である。
- ・パーキンソン病患者では、ドパミン作動薬の効果と基礎疾患の組み合わせが、睡眠障害に助長している可能性がある。
- ・傾眠および突発的睡眠の発現は、運転能力を損なう可能性がある。
- ・薬剤の併用はこの副作用を悪化させるかもしれない。

報告頻度の違いを考慮に入れたアドバイスが、以下の成分を含む製品に加えられた：levodopa (carbidopa/benserazideとの併用), dihydroergocryptine, piripetil, bromocriptine, pergolide, cabergoline, pramipexole, ropinirole, apomorphine, lisuride, quinagolide。



塩酸プラミペキソール (Pramipexole Hydrochloride, ドパミンD₂, D₃受容体作動性パーキンソン病治療剤) 国内:承認済 (2003/09/30現在) 海外:発売済

【 米 FDA 】

1. MedWatch 2003 Safety Alerts (2003.9.29)

Notice : ['Prandin'] (repaglinide tablets) Package Insert update

通知: ['Prandin'] (repaglinide) 添付文書改訂情報

短時間作用型インスリン分泌促進薬である['Prandin'] (repaglinide) と、異脂肪血症の治療に用いられる脂質低下薬である ['Lopid'] (gemfibrozil) の薬物相互作用が、最近 Niemi らの発表*で報告された。研究によると、健康人ボランティアにおいて['Prandin'] と gemfibrozil の併用は、repaglinide の血中濃度を有意に上昇する結果となった。Gemfibrozi と['Prandin'] は、抗真菌薬である itraconazole の併用で、さらにその影響を増大した。['Prandin'] と itraconazole の組み合わせは、['Prandin'] と gemfibrozil の組み合わせより影響は弱かった。

Repaglinide の薬物動態の変化は、gemfibrozil と itraconazole によるチトクローム P-450 酵素系の阻害が原因である。血糖値の変化はこれらの併用薬物に影響され、repaglinide の薬力学的効果の増大と延長を伴った。研究は健康人ボランティアにおいて行われたものであるが、Novo Nordisk 社は2型糖尿病患者に対して低血糖のリスクの増加が否定できないとして、これらの結果が重大であると考えている。

他のフィブレート系抗高脂血症薬は、現在わかっている代謝では、この系統の薬物と['Prandin']ではこのような相互作用は予想されない。

添付文書の改訂は以下のとおりである。

臨床薬理学

薬物相互作用: Gemfibrozil と itraconazole : gemfibrozil (600 mg) と['Prandin'] 0.25mg/回 (600 mg gemfibrozil, 1 日 2 回投与の 3 日後) の併用は repaglinide の AUC を 8.1 倍に増加し、repaglinide の半減期を 1.3 から 3.7 時間に延長した。Itraconazole と['Prandin'] 0.25mg/回 (itraconazole 初回量 200 mg, 100 mg, 1 日 2 回投与の 3 日目) の併用は repaglinide の AUC を 1.4 倍に増加する結果となった。['Prandin'] と gemfibrozi および itraconazole 両剤との併用投与は repaglinide の AUC を 19 倍増加し、repaglinide の半減期を 6.1 時間に延長した。7 時間後の血漿 repaglinide 濃度は gemfibrozil との併用で 28.6 倍の増加、gemfibrozil-itraconazole の併用で 70.4 倍に増加した。

警告

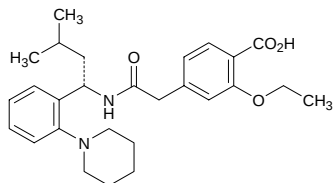
薬物相互作用: 健康人被験者における['Prandin'] と gemfibrozil の併用投与を評価した研究の *in vivo* のデータから、repaglinide の血中濃度の有意な上昇が見られた。['Prandin'] 服用患者は gemfibrozil の服用を開始すべきではない; gemfibrozil 服用患者は、['Prandin'] の服用を開始すべきではない。併用投与は結果として repaglinide による血糖降下作用の増大および延長を起こす可能性がある。['Prandin'] と gemfibrozil をすでに投与されている患者には注意が払われ、血糖濃度がモニターされる

べきであり、[‘Prandin’] 用量調節が必要とされる可能性がある。[‘Prandin’] と gemfibrozil を併用している患者において、まれに重篤な低血糖の市販後の事象が報告されている。Gemfibrozil と itraconazole は[‘Prandin’]と相乗の代謝阻害効果を持つので、[‘Prandin’] と gemfibrozil の服用患者は itraconazole を服用すべきではない。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/safety03.htm#prandin>

＊：医薬品安全性情報 Vol.1 No.8 (p.2) に要約を掲載。

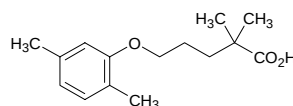
関連情報：医薬品安全性情報 Vol.1 No.8, 12, 21



レパグリニド (Repaglinide,
速効型インスリン分泌促進剤)

国内：申請後中止 (2003/08/26 現在)

海外：発売済



ゲムフィブロジル (Gemfibrozil,
フィブラート系高脂血症用剤)

国内：申請後中止 (2002/12/16 現在)

海外：発売済

2. FDA Public Health Advisory (2003.9.29)

Subject: Reports of blue discoloration and Death in patients receiving enteral feedings tinted with the dye, FD&C Blue No. 1

FD&C Blue No. 1 で着色の経腸栄養施行患者での青色変色と死亡報告 (医療従事者向)

FDA は、経腸栄養剤での FD & C Blue No. 1 (青色 1 号) の使用に経時的に関連した死亡事例等の毒性報告について注意を喚起する。これらの報告では、青色 1 号は、経腸栄養チューブ栄養を摂取している患者において肺吸引の検出および/またはモニタリングしやすいように使われた。報告症例では、皮膚、尿、便、または血清での青色変色が見られ、また数例は難治性低血圧、代謝性アシドーシス、および死亡等の重篤な合併症に関連していた。症例報告では、重篤な患者、特に腸透過性の増大の可能性がある患者 (例：敗血症の患者) はこれらの合併症の可能性が大きくなる。これらの事例は自発報告であり、使用の全体数がわかっておらず、発生率を確定することは難しい。

FDA は 2003 年 9 月の時点で、青色着色の経管栄養による体液と皮膚での青色変色 (重篤な合併症を含む) に関連した事例を文献および FDA 市販後有害事象報告で 20 例確認した。そのうち 12 例が死亡事例で一例は転帰不明であった。

<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/col-ltr2.html>

＊経腸栄養の問題点は誤嚥で、そのマーカーとして FD&C 青色 1 号が使用される。この着色料は吸収されず、毒性はなく安全で有益と考えられていた。青色 1 号の一日許容摂取量 (ADI) は 12.5 mg/kg/日 (FDA ガイドライン) である。しかし、急性患者での安全性および誤嚥発見の感度等の検討はなされていない。

[第 26 回米国静脈経腸栄養学会 (ASPEN2002)、経腸栄養における青色着色料の問題点、Jim Maloney, MD より]

【カナダ Health Canada】(2003.9.26)

Important safety information about ['ReFacto'] (moroctocog- α), Antihemophilic Factor (Recombinant) [BDDrFVIII]

抗血友病因子(組み換え型) [BDDrFVIII]の['ReFacto'] (moroctocog- α) についての重要な安全性情報

- ・主に予防的に用いられている患者で、臨床研究時および市販後調査において有効性の欠如の報告を受けている。第 VIII 因子の回復効果の欠如もしくは不十分な効果が、阻害因子のある患者において報告されているが、阻害因子がない患者についても同様である。
- ・有効性の欠如は対象となる関節への出血、新たな関節への出血、その他の出血もしくは新たな出血した患者による主観的な感覚として現されている。
- ・適切な治療効果を得るため、特に['ReFacto']の治療を開始する時は、それぞれの患者の['ReFacto']の用量を個々に漸増しモニターすることが重要である。

抗血友病因子(組み換え型) [B-domain-deleted recombinant factor VIII; BDDrFVIII]は2002年よりカナダで承認され、出血性の症状のコントロールと予防および血友病 A (先天性の血液凝固第 VIII 因子欠損もしくは古典的血友病) の患者における日常的な外科的な予防として適応がある。['ReFacto']はフォンウィルブランド因子を含まず、したがってフォンウィルブランド病における適応はない。

我々のこれまでの検討の結果として、Wyeth Canada 社が市販後調査の設定から得た有害事象の自主的な報告により、我々に提供される情報を新たに検討した製品情報の改訂を通知する。

期待された治療効果より低いとの自発報告を反映して、製品モノグラフの使用上の注意と副作用の項目を変更し、以下の情報を追加する。

新薬国際登録日(1999年4月13日)から2003年4月12日までに、市販後調査で約5,800人(±1,000人)の患者が['ReFacto']を使用したと推定される。2003年4月12日までの累積で、現在血液凝固第 VIII 因子の阻害因子データが陰性である、もしくは提供されていない患者に対し、['ReFacto']での回復効果が期待されるものより低いという85件の市販後調査報告を受けた。この85件の報告は81人の患者に相当する。自発報告という性質のため、これらの報告に関して有用なデータは限られたものである。期待された治療効果より低いという報告は一致した特性を示すものではない。報告は対象となる関節への出血、新たな関節への出血、その他の出血もしくは新たに出血した患者による主観的な感覚として現されている。

いくつかの症例では、血液凝固第 VIII 因子の阻害因子を持っていたかもしくは報告の時点で阻害因子を持っている。阻害因子が存在しないにもかかわらず、第 VIII 因子の回復が低い、もしくは出血すると報告された患者もいる。いくつかの症例において、出血は記載されていないが、あざの増加、対象となる関節への出血の感覚、もしくは出血治療のために予期していた用量を超える必要量のため報告を受けた。['ReFacto']へ治療を変更した後、出血が増加した患者も報告された。期待されたより効果が低い患者の場合、期待される効果に達するために、['ReFacto']の用量を漸増することが重要である。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/refacto_hpc_e.html

Moroctocog- α [血友病 A 治療剤(第二世代の遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子)] 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (Vol. 22, No. 5, 2003.10.1)

<http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb/aadr0310.htm>

1) Rofecoxib, celecoxib and cardiovascular risk

Rofecoxib, celecoxib と心血管リスク

関節リウマチにおける rofecoxib の効果の無作為化対照試験である VIGOR 研究で, rofecoxib は心筋梗塞の事象に関して対照薬である naproxen と比較し, 有意に増加した (0.4% 対 0.1%)¹⁾。Naproxen が aspirin と同じように, 心保護効果を持つ可能性があるとは仮定される一方, この結果により rofecoxib が心筋梗塞の確率を上昇するプロトンポンプ阻害剤の作用を持つ可能性も生じた²⁾。VIGOR 研究において, 心血管事象のリスクを増加する可能性がある 2 つの因子は, 高用量の rofecoxib の使用 (50mg/日; 承認された用量は 12.5-25mg/日), および試験参加者による aspirin 使用の除外であった²⁾。事後解析 (retrospective analysis) により心血管事象予防のための aspirin は, VIGOR 研究における患者の 4% において処方されていたことが示され¹⁾, 心筋梗塞の事象のうちの 37% がこの 4% の中で起こった³⁾。

最近の大規模コホート研究は, rofecoxib による心血管事象のリスクは, 用量依存性である可能性があるという見解を支持する結果を出した⁴⁾。研究において rofecoxib の高用量 (> 25mg/日) の新規の使用量は, NSAIDs の非使用者に比較して 1.93 の重篤な冠状動脈性心臓病 (CHD) の相対リスクを持つ (95% 信頼区間 1.09-3.43; $P=0.024$)。この研究では, 他の celecoxib を含む NSAIDs 使用者, もしくは低用量の rofecoxib 使用者において, CHD のリスクの上昇が認められず, naproxen の保護効果も認められなかった。

現在, rofecoxib と心血管事象のリスクの関係のエビデンスは決定的でなく間接的である。Celecoxib の影響のエビデンスはさらに弱い^{2, 3)}。現在のデータを反映し, ADRAC は処方医に以下のことについて注意を促した。

- ・Rofecoxib および celecoxib により心血管および脳血管疾患のリスクが増加する可能性がある。
- ・リスクの上昇は基礎疾患に心血管疾患がある患者において高いように思われる。
- ・リスクは celecoxib よりも rofecoxib の方が高いように思われる, また用量依存性であると思われる。
- ・Rofecoxib は承認された用量 (25 mg/日) を超えて使用されるべきではない。
- ・心血管リスクは coxib 系薬剤を処方前に上昇しているはずである。

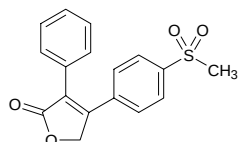
心血管のリスクファクターを持つ患者においては, celecoxib もしくは rofecoxib と共に低用量の aspirin を服用することをアドバイスしている研究者もいる³⁾が, aspirin は低用量においても, coxib 系薬剤の胃保護効果を減弱する可能性がある。

文 献

- 1) Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- 2) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-59.

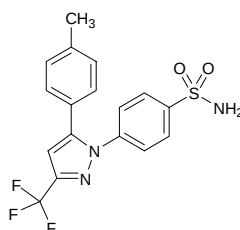
3) Howes LG, Krum H. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and myocardial infarction. How strong is the link? Drug Safety 2002;25:829-35.

4) Ray WA, Stein CM, Daugherty JR et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet 2002;360:1071-3.



ロフェコキシブ(Rofecoxib,
選択的 COX-2 阻害剤)

国内: Phase III (2002/10/02 現在) 海外: 発売済



セレコキシブ (Celecoxib,
選択的 COX-2 阻害剤)

国内: 申請中 (2003/09/05 現在) 海外: 発売済

2) Convulsions and blood dyscrasias with mirtazapine

Mirtazapine と痙攣および血液疾患

['Remeron, Avanza, Mirtazon'] (mirtazapine) は抗うつ薬であり、ノルアドレナリンとセロトニン放出の増加を起こし、中枢性 α_2 アドレナリン受容体に拮抗する。また H_1 拮抗薬であり鎮静を起こすが、抗コリン作用はほとんどない。保険助成が開始された 2001 年の 5 月から 2003 年の 5 月までに、約 500,000 件の保険適応処方が調剤された。

ADRAC は mirtazapine の 253 件の報告を受けた。主な副作用報告を表に挙げる。英国で行われている PEM (prescription event monitoring, 処方イベントモニタリング) によれば、最も頻度の高い副作用は傾眠/鎮静および倦怠感/無気力であった (投与開始後 1 ヶ月においてそれぞれ 5.8% と 2.8%)¹⁾。

ADRAC に報告された重篤な副作用の可能性のあるものは痙攣 (16 件) および血液疾患 (15 件) である。Mirtazapine で痙攣を経験した 16 人のいずれもてんかんの既往はなかった。16 件のうち 8 件は、mirtazapine のみを服用しているものだった。PEM 研究においては、痙攣の症例は特定されなかった。

報告された血液疾患は好中球減少症 (8 件; うち 1 件は血小板減少症も併発)、血小板減少症 (6 件)、リンパ球減少症 (1 件) および汎血球減少症 (1 件) であった。2 人の患者は好中球が減少し、発熱した。11 件のうち 8 件は、2 ヶ月以内に発症した。血液疾患の

表 ADRAC に報告された
mirtazapine の一般的な副作用

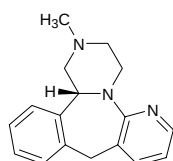
副作用	報告数
浮腫	33
不安/激越	24
筋痛/関節痛	24
鎮静	23
皮膚反応	20
血液疾患	15
痙攣	16
多動	15
めまい	15
悪夢	14
体重増加	14
下痢	11
嘔気/嘔吐	11
肝障害	10
幻覚	9
セロトニン症候群	4

報告の9件において mirtazapine が唯一疑わしい薬剤であった。PEM 研究においては2症例の血液疾患が見られた:好中球減少症(咽頭痛の後特定された)と無顆粒球症。

医療従事者は mirtazapine 使用にあたり、血液疾患の徴候(発熱、咽頭痛、点状出血等)に注意するべきである。

文 献

1) Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 555 patients in England. J Psychopharmacology 2003;17:121-6.



及び鏡像異性体

ミルタザピン [Mirtazapine, アドレナリン α_2 受容体遮断剤(抗うつ剤)]

国内: Phase III (2003/08/06 現在) 海外: 発売済

3) Anti-epileptic drugs, pregnancy and fetal malformations

抗痙攣薬、妊娠と胎児奇形

何十年もの間、母親の痙攣と胎児の奇形の上昇の関係が認識されてきた。コントロール不十分な痙攣は母親および胎児に危険であるが、AEDs (anti-epileptic drugs, 抗痙攣薬) は胎児に悪影響を及ぼす可能性がある¹⁾。

ADRAC は、妊娠中の AEDs の使用に関連した胎児奇形 (FMs, fetal malformations) の臨時報告を受けた。しかし報告された奇形の多くに対して、AEDs がリスクの増加に関係するかどうかを示す妊娠時のプロスペクティブな(前向きの)データはほとんど公表されない。この欠点を解決するため、妊娠の可能性のある女性のプロスペクティブな妊娠登録 (Pregnancy Registers) が、北アメリカ、欧州およびオーストラリアで開始された。

抗痙攣薬を服用中の女性に対するオーストラリアの Pregnancy Register からの40ヶ月のデータの解析により、重要な臨床治療に関連した情報が得られた²⁾。AEDs を服用している女性に対する403例の妊娠結果の中で、87.8%が健康な子供を出産し、6.5%が胎児奇形であった(残りは自然流産もしくは子宮内での死亡)。他の全てのAEDsを投与した妊娠で胎児奇形は2.4%であったが、妊娠初期の3ヶ月に valproate を投与された妊娠において、胎児奇形の割合は16.0%で有意に高かった ($P<0.01$)。さらに、胎児奇形のある妊娠は胎児奇形のない場合に比べ、valproate の1日の平均用量が有意に多かった (1,975mg 対 1,128mg, $P<0.01$)。

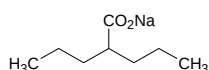
最近公表された、てんかんを持つ女性における970の妊娠の結果から成るフィンランドの前向き研究でも、妊娠中の valproate 使用と胎児奇形の関係が示された (オッズ比 4.1; 95% CI 1.6-11; 対照群: 妊娠初期の3ヶ月間にAEDsを使用しないてんかんの女性の妊娠)³⁾。リスクの増加は carbamazepine (2.5; 1.0-6.0) および oxcarbazepine (10.6; 1.1-106) で、妊娠初期における血清中葉酸濃度低下の場合に見ら

れた (5.8; 1.3-27)。この研究では, AEDs 投与時の主な胎児奇形の割合は 3.8%で, 投与していない時は 0.8%であった ($P=0.02$)。

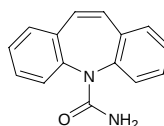
処方医は妊娠前の計画で, AEDs を投与している女性の薬物を検討するべきである。治療は胎児奇形のリスクを最小限にする一方で痙攣コントロールを最大限にすることを目的にすべきである。妊娠に先立って, および妊娠初期の3ヶ月間の葉酸補給は特に, AEDsを服用している女性において望ましいことである。

文 献

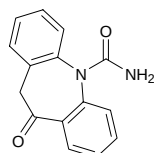
- 1) ADEC. Anticonvulsants/antiepileptics. In Prescribing Medicines in Pregnancy. 4th Edn. 1999:17-9.
- 2) Vajda F, O'Brien T, Hitchcock, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie M. Critical Relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity. Abstract presented at the meeting of the Australian Association of Neurologists, May 2003.
- 3) Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. Neurology 2003, 50:575-9



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



カルバマゼピン (Carbamazepine,
向精神作用性てんかん治療剤・躁状態治療剤)
国内: 発売済 海外: 発売済



オクスカルバゼピン (Oxcarbazepine, Na channel antagonist (抗てんかん剤))
国内: Phase II (2002/06/10 現在) 海外: 発売済

4) Hormone replacement therapy

ホルモン補充療法

TGAの専門委員会のHRTに対する声明は, ウェブサイト (<http://www.tga.gov.au/medianav.htm>.) に公表された (2003.8.7)。

この声明は, 心臓発作, 卒中発作, 静脈血栓塞栓症, 乳癌および痴呆のリスク増加における HRT の影響に関係した, 米国 WHI (Women's Health Initiative) 試験と英国 Million Women 研究結果を対象としている。

専門家委員会は, HRT は長期の疾病予防に用いられるべきではないが, 更年期症状の短期の治療として, なお適切な選択肢であるとしている。

【 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