

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.30 (2003. 10. 31)

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

- ・CSM(医薬品安全性委員会)年次報告 2002 から〔英 MHRA〕…………… p.1
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2003年7月)〔米 FDA〕…………… p.6
- ・Lamivudine, abacavir および tenofovir 治療による HIV 感染患者において早期のウイルス学的な不応答について〔カナダ Health Canada〕…………… p.7
- ・カナダにおける nefazodone の販売中止〔カナダ Health Canada〕…………… p.8
- ・ホルモン補充療法の使用に関する ADEC の声明の更新〔豪 TGA〕…………… p.9
- ・薬剤性過敏症症候群〔NZ MEDSAFE〕…………… p.10
- ・Itraconazole 誘発性うっ血性心不全〔NZ MEDSAFE〕…………… p.11
- ・HIV 感染患者における didanosine, lamivudine および tenofovir 核酸系逆転写酵素阻害剤の 3 剤併用療法(1日1回投与)での高率なウイルス学的失敗〔EU EMEA〕…………… p.12

### 各国規制機関情報(2003.10.24 現在)

〔英 MHRA 〕

Committee on Safety of Medicines Annual Report for 2002(2003.9.1)

CSM(医薬品安全性委員会)年次報告 2002 から

<http://medicines.mhra.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmar02.pdf>

医薬品(上市済)の安全性について

#### 1. Kava-kava (piper methysticum) and liver toxicity

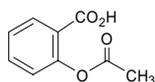
#### Kava-kava(コショウ科コショウ属カバ:学名 piper methysticum)と肝毒性

Kava-kava は不安, 不穏および腹部不快感に対する尿症状の治療に対して伝統的なハーブ原料である。肝移植および死亡を含む, 肝毒性の重篤な症例の kava-kava に関連するドイツおよびスイスの新しいエビデンスを考慮して, 委員会は kava-kava と肝毒性の問題の予備検討をした。委員会は kava-kava 含有製品が否定的なリスク - ベネフィット概要を持つという評価に達し, 英国の製造および販売者はリスクが十分に評価されるまですべての kava-kava 含有製剤を販売自粛した。2002 年の委員会で, 世界中で 4 件の致死例, および 7 件の肝移植例を含む肝での副作用 70 件の報告に関する情報を再検討した。委員会は肝毒性のまれな症例と kava-kava の関連のエビデンスを検討したが, リスクの高い患者を予測するファクターを特定することができず, kava-kava 関連の肝毒性のメカニズムは未知のままである。委員会は公衆の安全性に対するリスクがあり, kava-kava のリスク - ベネフィット比は否定的であると結論付けた。

## 2. Aspirin and Reye's Syndrome in teenagers

### 10代における aspirin とライ症候群

ライ症候群は非常にまれであるが、肝障害と脳障害を起こす重篤な代謝性疾患である。ほとんどは 5 歳未満の小児が罹患するが、それより年長の小児および極めてまれに若年の成人にも発症する。ライ症候群の原因はよくわかっていないが、ウイルス感染下での aspirin 使用に関連している。1986 年、委員会は aspirin が医師の指示がある場合を除き、12 歳未満の小児に与えられるべきではないと勧告した。12 - 15 歳の小児が罹患する aspirin 関連のライ症候群の散発的な症例が続いたことを考慮し、委員会は発熱している 12 - 15 歳の小児に医師の指示がある場合を除き、aspirin を投与すべきではないと勧告した。この勧告は 2002 年 4 月の医薬品安全対策における出版物 'Current Problems' において医療関係者に通知された。2002 年 10 月、13 歳の小児のライ症候群の症例を考慮し、委員会は「医師の指示なしに 16 歳未満の小児に投与しないこと」と警告を簡略化した。新しいメディアを含む積極的な情報伝達により、委員会の新しい勧告が広く衆知された。



アスピリン (Aspirin, NSAIDs) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 3. Safety of long term hormone replacement therapy

### 長期のホルモン補充療法の安全性

2002 年 4 月、委員会は、医薬品安全対策における 'Current Problems' で HRT (ホルモン補充療法) の安全性について、発表された研究の新しいエビデンスに基づきアドバイスを公表した。2002 年 7 月、WHI (Women's Health Initiative) 研究の結果が JAMA に報告された。この発表は重大な世論の懸念を呼び、委員会は WHI 研究を早急に検討し、医療関係者に長期 HRT のリスクを周知徹底する最初の勧告を出した。同委員会の HRT 専門家ワーキンググループは 7 月に、この長期 HRT の安全性の影響およびその他の最近発表された研究の詳細な調査を行った。改訂された詳細な勧告は、2002 年 10 月の Current Problems in Pharmacovigilance において通達された。ワーキンググループはこの研究において、HRT は冠状動脈性心疾患を予防せず；データは乳癌および VTE (静脈血栓塞栓症) に対する HRT が関与するリスク上昇において、これまでの予測を支持するものであったと結論付けた；また卒中発作のリスクの上昇、estrogen 単独 HRT を行っている女性における卵巣癌のリスクのわずかな上昇を確認した。委員会はこれらすべてのリスクがすべての製品にいえるかどうか分からないが、入手データでは製品間で根本的な違いはないとした。委員会はまた欧州レベルで HRT 製品情報を一元化するよう提言した。

## 4. Measles, mumps and rubella vaccine

### 麻疹、ムンプス(流行性耳下腺炎)および風疹ワクチン

委員会は幾人かの研究者により提案されている、麻疹、ムンプス(流行性耳下腺炎)および風疹 (MMR) ワクチンと、自閉症および炎症性腸疾患との関連性に関するすべての情報を過去数年間に

渡って徹底的に検討した。委員会は 2000 年、すでにエビデンスは因果関係を支持しないと結論付けた。委員会は英国の自閉症の 500 人以上の小児を観察した最近の疫学研究を検討した結果、MMR ワクチン接種と自閉症もしくは腸疾患の因果関係を否定するエビデンスをさらに強化にしたと結論付けた。委員会の結論の要約が 2002 年 8 月 5 日に報道発表された。

Measles, mumps and rubella vaccine (第二世代の 3 種混合ワクチン(麻疹, 流行性耳下腺炎, 風疹))  
海外: 発売済

## 5. Safety of mumps vaccine containing Urabe strain

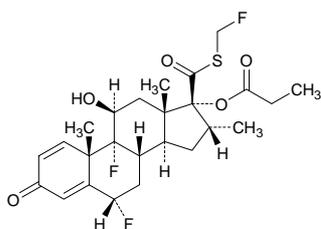
### Urabe 株を含むムンプス(流行性耳下腺炎)ワクチンの安全性

ムンプスウイルスの Urabe 株を含むムンプスワクチンでの無菌性髄膜炎のリスクの上昇が 10 年以上前から認識されており、約 1/3,800 回の割合であると考えられている。このリスクのため Urabe 株を含む麻疹、ムンプスおよび風疹(MMR)ワクチンは 1992 年から英国では使用されていない。英国で現在使用可能である MMR ワクチンに含まれるムンプスウイルスの株は Jeryl Lynn であり、このリスクとの関連は示されていない。2002 年 7 月、この Urabe 株を含む販売許可のないムンプスワクチンの輸入申請に関連してムンプスウイルス Urabe 株を含むワクチンのリスクとベネフィットについて諮問された。委員会はムンプスウイルス Urabe 株髄膜炎のリスクとの関係における最新のデータを検討し、この Urabe 株を含むムンプスワクチンを使用する時の髄膜炎のリスクはいかなるベネフィットも欠落しており、容認できないと結論した。

## 6. Inhaled corticosteroids and adrenal suppression in children

### 小児における吸入ステロイド剤と副腎抑制

副腎抑制は喘息治療に対する吸入ステロイド剤の用量依存的な影響である。吸入 fluticasone を使用する小児における副腎クリーゼ(急性副腎皮質機能低下症)を起こす副腎抑制の報告を受けて、委員会が調査を行った。副腎クリーゼは fluticasone の使用後に高頻度に観察されるが、fluticasone が承認されたより多い用量で、他の吸入ステロイド剤より多く処方されるからであろう。委員会は副腎抑制の症状と徴候の認識が不十分であることを懸念して、患者および処方医向けの製品情報を小児における副腎抑制の症状を記載した詳細情報を含むものに改訂するよう指示した。この記事は、医療従事者にこのような症状について喚起し、吸入ステロイド剤の承認された小児用量を超えないよう Current Problems in Pharmacovigilance に公表された。

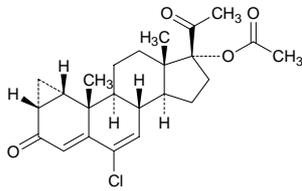


プロピオン酸フルチカゾン (Fluticasone, 副腎皮質ホルモン剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 7. Cyproterone acetate and venous thromboembolism

### Cyproterone acetate と血管血栓塞栓症

経口避妊薬の合剤に関連する、VTE(静脈血栓塞栓症)のリスク上昇の疫学データはすでに発表されている。General Practice Research Database(GPRD:340万人を超える住民母集団の初期治療における英国のデータベース)における研究の発表を受けて、委員会は避妊作用を持つ、重篤なきびおよび多毛症の治療に用いる[‘Dianette’](cyproterone acetate)に関するVTEのリスクを検討した。この研究で、第2世代経口避妊薬を服用する女性に比較して、cyproterone acetateを含む製品を服用する女性はVTEのリスクが4倍に増加することがわかった。委員会はcyproterone acetateの製品情報がこれらの新しいデータを反映して改訂すべきと勧告し、この問題を医療従事者へ警告するため、記事がCurrent Problems in Pharmacovigilanceに公表された。



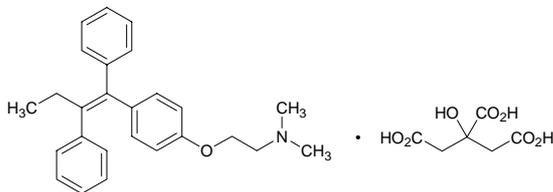
酢酸シプロテロン(Cyproterone Acetate, 抗男性ホルモン剤)

国内:販売中止(2000/5/31) 海外:発売済

## 8. Tamoxifen and venous thromboembolism

### Tamoxifen と血管血栓塞栓症

委員会は、International Breast Cancer Intervention Study (IBIS)からの、tamoxifenに関連したVTE(静脈血栓塞栓症)のリスクの新しいエビデンスを検討した。この研究は、乳癌予防の適応外使用におけるtamoxifenの使用を調査し、プラセボを投与した女性と比較してtamoxifenを投与した女性においてVTEのリスクが2倍になることを確認したものである。Tamoxifenは乳癌および無排卵性の不妊症の治療用に承認された。委員会はtamoxifenの使用開始および中止のため、また外科的手術または変化なしの状態にある患者管理のため、詳細な指示を出し、それに従い製品情報を改訂するよう勧告した。この勧告を要約した記事はCurrent Problems in Pharmacovigilanceで公表された。



クエン酸タモキシフェン(Tamoxifen Citrate, estrogen antagonist) 国内:発売済 海外:発売済

## 9. Epoetin alfa and pure red cell aplasia

### Epoetin- と赤芽球癆

委員会は、慢性腎障害および癌化学療法に伴う貧血の治療に適応がある[‘Eprex’](epoetin-)に

関する重篤な貧血〔PRCA, 赤芽球癆(セキガキウロウ)〕について検討した。PRCA の症例の大多数は慢性腎障害の患者における[‘Eprex’]の皮下投与で報告された。当初, 委員会は可能であるなら皮下投与は避けるべきであると勧告し, 欧州医薬品安全対策ワーキンググループを通して製品情報の変更が行われた。その後, 得られたエビデンスは, 皮下投与の禁忌を支持するものであった。製品情報は2002年12月に再び改訂され, 医務局長名での通達により処方医に知らされた。

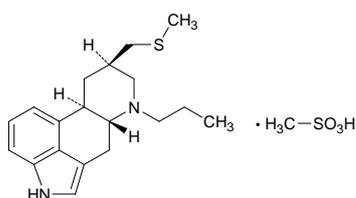
エポエチン- (遺伝子組換え)〔Epoetin- (genetical recombination), エリスロポエチン製剤(造血ホルモン剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

## 10. Pergolide and fibrotic reactions

### Pergolide と線維化反応

線維化反応(肺線維症や腹部線維症のような)が, 麦角誘導体に関連して, まれに生じることがわかった。委員会は, パーキンソン病の治療に適応のある [‘Celance’] (pergolide), [‘Parlodel’] (bromocriptine), [‘Cabaser’] (cabergoline) および lisuride に関連する線維化反応のエビデンスを検討した。これは, Pergolide の使用がその他の麦角誘導体よりも, 線維化反応の高率での報告に関連性があるという自発報告からの疫学的所見を受けてのことである。委員会は, 利用可能なデータでは, この見かけ上の報告割合の増加が本質的なリスクの増加を反映しているのか, 報告バイアスのようなその他の因子によるものなのかを確認することができなかった。委員会は, 患者は麦角誘導体の服用期間中, 線維化障害の症状に対し, 定期的に注意深い観察が必要であると勧告した。製品情報はこれを反映して改訂され, 記事は Current Problems in Pharmacovigilance で公表された。



メシル酸ペルゴリド〔Pergolide Mesilate, ドパミン D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> 受容体作用薬(抗パーキンソン病薬)〕

国内: 発売済 海外: 発売済

## 11. Oral contraceptives and cervical cancer

### 経口避妊薬と子宮頸部癌

委員会は経口避妊薬の長期使用とヒトパピローマウイルス感染女性での子宮頸部癌のリスクについて, Lancet 発表前の論文を検討した。委員会は, このエビデンスは「経口避妊薬の長期使用者における子宮頸部癌のリスクの上昇がいくつかの研究で報告されている」という経口避妊薬の現在の製品情報を変更するほど強いものではないが, これが性行為やその他の交絡因子による範囲であるか検討を続ける。委員会は, 5 年以上経口避妊薬を使用した女性は子宮頸部のスクリーニングを行うことが重要であると勧告した。委員会の勧告は医務局長名で, 医療従事者へ通達された。

## 12. Labelling of iron containing medicines and packaging

### 鉄含有医薬品のラベリングと包装

2001年、委員会は、すべての鉄含有医薬品における小児に対する毒性について、警告の表示に加え、24mg以上の鉄元素を含有するすべての医薬品が、子供用安全容器に包装されるべきであると勧告した。再密封できない容器の英国の規格(BS 8404)が2001年12月に公表され、2002年の秋にこの新しい規格を法律(MLX 291)に導入する案について公開聴取が行われる。これは、鉄含有医薬品と同様に aspirin および paracetamol も適応されるであろう。

#### [ 米 FDA ]

**Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - July 2003 (web 掲載日 2003.10.21)**

#### FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2003年7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、及び新規または更新された安全性情報が掲載されている。

(表)

[ 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
Lisinopril	Zestril Tablets					
Zidovudine	Retrovir IV Infusion					
Nevirapine	Viramune Tablets and Suspension					
Enoxaparin Sodium Injection	Lovenox					
Amoxicillin/Clavulanate Potassium	Augmentin Tablets					
Brinzolamide Ophthalmic Suspension	Azopt					
Somatropin [rDNA Origin] for Injection	Humatrope					
Sumatriptan	Imitrex Tablets, Nasal Spray and Injection					
Mitotane Tablets	Lysodren					
Cisatracurium Besylate	Nimbex Injection					
Ribavirin	Rebetol Capsules					
Pentazocine Hydrochloride and Acetaminophen	Talacen Caplets					
Tolterodine Tartrate Tablets	Detrol					
Tolterodine Tartrate Extended Release Capsules	Detrol LA					
Amitriptyline Hydrochloride	Elavil Tablets and Injection					
Olanzapine	Zyprexa Tablets Zyprexa Zydys Orally Disintegrating Tablets					

[http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/jul03\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/jul03_quickview.htm)

[ カナダ Health Canada ] Important Safety Information

1. Early Virologic Non-Response in Patients with HIV Infection Treated with [‘3TC’](lamivudine) , [‘Ziagen’](abacavir) and [‘Vireadtm’](tenofovir) (通知日 2003.9.30 , web 掲載日 2003.10.17)

Lamivudine , abacavir および tenofovir 治療による HIV 感染患者において早期のウイルス学的な不応答について(医療従事者向)

- ・初めて、または以前に治療を受けた HIV-1 患者で、3 剤併用療法を検討する際、abacavir , lamivudine および tenofovir の 3 剤の組み合わせは使用すべきでない。
- ・この組み合わせで治療を受けている患者すべてを、綿密にモニターし、治療法を変更する必要がある。
- ・他の抗ウイルス剤とこの 3 剤の組み合わせ使用の場合もすべて、治療が失敗しないか徴候を綿密にモニターする必要がある。

GSK (GlaxoSmithKline 社) による臨床試験 (ESS30009) は、lamivudine ([ EpiVir ](3TC) , GSK) , abacavir ([ Ziagen ](ABC) , GSK) および tenofovir ([ Viread ](TDF) , Gilead Sciences) による 3 剤を初めて、1 日 1 回成人患者へ投与した試験である。早期のウイルス学的反応の見られない不応答が高率で見られた。

カナダでは[‘3TC’](lamivudine) と[‘Ziagen’](abacavir) が承認され、市販されている。[‘Viread’](tenofovir) は条件付きで承認されたが、現在、市販されていない。

ESS30009 試験は、HIV-1 感染患者(成人)に、初めて 1 日 1 回臨床試験用の abacavir/lamivudine (ABC 600mg/日+3TC 300mg/日) の錠剤との組み合わせで投与される場合、efavirenz (EFV 600mg/日 , [ Sustiva ] , Bristol-Myers Squibb Co.) 対 tenofovir (TDF 300mg/日) の有効性と安全性を見る無作為化非盲検、マルチセンターの臨床試験である。この臨床試験の開始直後に、GSK は治験担当者から TDF+3TC+ABC を受けている患者で効果が見られないとの報告を受けた。ウイルス学的反応の見られない不応答は、(a) 8 週間の治療で HIV-1 RNA ウイルスのコピーが基準値から 1/100 の減少に失敗、または (b) その後のいかなる治療でも HIV-1 RNA ウイルスのコピーが最低値から 10 倍の上昇と定義されている。ウイルスの不応答を評価するために、緊急に臨時の解析が行われた。結果を表に示した。

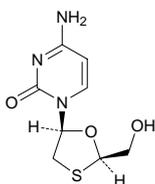
この試験で不応答性となった相互作用の本質は正確にはわからない。

この結果を検討し、GSK はすぐに治験の参加者および担当者に通知し、TDF+3TC+ABC の試験を中止した。治験担当者はその患者の遺伝子型と臨床的判断に基づき治療を変更した。一方、1 日 1 回投与の EFV+3TC+ABC の試験は続行された。

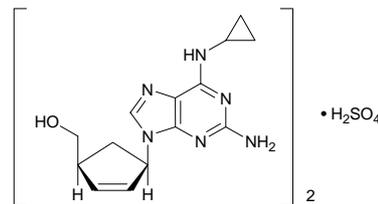
	ウイルス学的な不応答の定義に合致した患者数 (%)	
	TDF + 3TC + ABC	EFV +3TC+ ABC
8 週間またはそれ以上の期間、治療を受けた対象の HIV-1 RNA データ	50 / 102 (49%)	5 / 92 (5%)
12 週間またはそれ以上の期間、治療を受けた対象の HIV-1 RNA データ	30 / 63 (48%)	3 / 62 (5%)

ESS30009 試験に加え, Farthing らによるパイロットスタディ (第 2 回国際エイズ学会年次総会, 2003 年 7 月, パリ, フランス) で, 最初の治療で 1 日 1 回 TDF+3TC+ABC 治療を受けた 20 人の患者のデータが提供された。ESS30009 試験と同様に, ウイルスの不応答性の割合が高いことが示された。

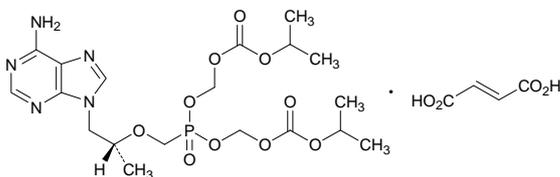
[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ziagen\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ziagen_hpc_e.html)



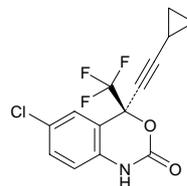
ラミブジン [Lamivudine (3TC),  
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)]  
国内: 発売済 海外: 発売済



硫酸アバカビル [Abacavir Sulfate (ABC),  
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)]  
国内: 発売済 海外: 発売済



Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)  
〔核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)〕  
国内: 申請準備中 (2003/08/08 現在) 海外: 発売済



エファビレンツ [Efavirenz (EFV),  
非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)]  
国内: 発売済 海外: 発売済

## 2. The Discontinuation of Sales of Nefazodone in Canada (通知日 2003.10.2, web 掲載日 2003.10.23) カナダにおける nefazodone の販売中止 (医療従事者向)

BMSC (Bristol-Myers Squibb Canada) 社は抗うつ薬の nefazodone hydrochloride に関する重要な安全性情報を通知した。[ Serzone-5HT<sub>2</sub> ] の商品名で BMSC 社により販売されている nefazodone はうつ病の症状軽減に適応がある。Nefazodone 使用に時間的に関連する肝毒性の報告に関する Health Canada との協議をうけて, BMSC 社は 2003 年 11 月 27 日をもってカナダの市場での製品の販売を中止することを決定した。

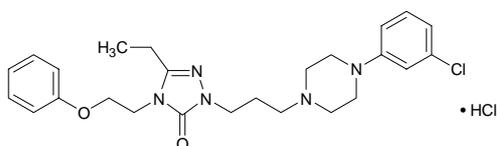
1994 年に上市されて以来, nefazodone は治療用量を投与した患者において, 黄疸, 肝炎および肝細胞壊死などの肝有害事象に時間的に関連した。2002 年の 12 月時点において, カナダでの 51 件ののぼる無症状から肝移植までの肝毒性の報告が, nefazodone 使用に関連していることが疑われた。移植を受けた 2 人の患者のうち 1 人はその後死亡した。肝障害の症例は治療開始後数週間もしくは最大 3 年間の継続使用の後に生じた。現在までのところ, nefazodone で不可逆的な肝障害を発症するような患者を予測するリスクファクターは特定されていない。また, 日常的な肝機能検査のような臨床的な対策が肝障害のリスクを減少することは確認されていない。

2003 年 11 月 27 日に BMSC 社は正式にすべての [ Serzone-5HT<sub>2</sub> ] (nefazodone) の販売を中止する予定であり, 2003 年 11 月 27 日の時点で残っている製品を返品するよう薬局に要請する。したがって,

Drug Identification Numbers (DINs, 医薬品認証番号)は Health Canada により速やかに取り消される予定である。

この移行期間の間, 患者に対する nefazodone 以外の代替治療を準備することを助言する。Nefazodone を現在服用している患者の代替抗うつ薬を検討する際, [ Serzone-5HT<sub>2</sub> ]がモノアミン阻害薬と併用してはならないことを注意して欲しい。モノアミン阻害薬は[ Serzone-5HT<sub>2</sub> ]治療中止後少なくとも7日が経過するまで導入されるべきではない。変更前に nefazodone と代替治療として検討している抗うつ薬の両方の製品モノグラフを参照すること。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bms\\_nefazodone\\_2\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/bms_nefazodone_2_hpc_e.html)



塩酸ネファゾドン (Nefazodone Hydrochloride, フェニルピペラジン系抗うつ剤)

国内: Phase II (中断) (2003/08/06 現在) 海外: 発売済

【 豪 TGA 】(通知日 2003.10.17, web 掲載日 2003.10.21)

Update to ADEC statement on use of hormone replacement therapy

ホルモン補充療法の使用に関する ADEC の声明の更新

ADEC (オーストラリア医薬品評価委員会) は 2003 年 8 月 14 日の声明に続き, 2003 年 10 月にホルモン補充療法 (HRT) の使用に関し入手できる情報について検討した。

HRT の長期効果に関する最近の情報を考慮すると, 潜在的なリスクが潜在的なベネフィットを上回る可能性があるため, 長期疾患予防への HRT の使用を広く正当化することはできず, 委員会は結論した。この懸念は, 骨粗鬆症予防への HRT の使用についても当てはまる。

HRT 長期使用から可能性のあるリスクには, 心疾患, 乳癌, 卒中発作のリスク増加につながる血液凝固がある。長期試験において, 骨折および腸癌の予防等のベネフィットはこのようリスクを上回らなかった。これらのリスクは経口 estrogen および progestogen 併用 HRT で最も高いが, estrogen 単独および経皮吸収製剤でも乳癌を含むリスク増加に関連するということが, データで示された。

HRT の閉経後の症状の短期管理は確立している。確立した骨粗鬆症の治療には, 患者および医師が個々のリスクとベネフィットを話し合い, 慎重に考慮して, HRT を選択すべきである。

ADEC 委員長 Martin Tattersall 教授は, 患者は HRT を突然中止せず, 個々の状況における HRT の考え得るリスクとベネフィットや他の治療の選択肢を医師と話し合うべきであることを強調した。Tattersall 教授は, 子宮のある女性は通常 estrogen 単独 HRT を行うべきでないとも強調した。

<http://www.health.gov.au/tga/docs/html/hrtadec2.htm>

## [NZ MEDSAFE] Prescriber Update Articles (2003.10)

### 1. Drug Hypersensitivity Syndrome

#### 薬剤性過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群は重篤な症状を伴い、生死に関わる可能性がある。これは、発熱、発疹および内臓の症状を伴うのが特徴である。被疑薬の同定および早急な投与中止に加え、迅速な診断が重要である。原因薬剤の再投与は絶対に避けること。構造類似薬剤への交叉反応は一般的である。一親等血縁者間では、この症状が重篤化する傾向にある。

発熱、皮膚反応が最初の指標

薬剤性過敏症症候群(DHS)は、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応(DRESS)と呼ばれることがある。この症候群は発熱、発疹および内臓の症状(肝炎、心筋炎、腎炎、肺臓炎)の3つの臨床上の組み合わせで定義される重篤な特異体質性多重システム反応で、薬剤への曝露後1-8週後に発現する可能性がある。発熱は一般に初期の特徴で、通常は広範で長期に丘疹膿疱性または紅斑性の皮疹が続き、しばしば剥脱性皮膚炎に進行する。皮膚関連の変化の重篤度は、内臓関連の程度と相関せず、無症候のまま、あるいは生死に関わる可能性もある。DHSの死亡率は約8%と推定される。そのため発熱と発疹が現れている患者には、血液検査をできる限り早急に実施すべきである。好酸球増加と非定型リンパ球増加が一般的で、症例の30%に及ぶ。Allopurinol, 抗けいれん薬(特に carbamazepine, phenobarbital, phenytoin), sulphonamides が最も原因となりやすい薬剤である。抗けいれん薬によるDHSの発現率は、1/10,000と推定されている。

薬剤性過敏症症候群を起こすと報告されることの多い医薬品

Abacavir,	Allopurinol,	Atenolol,	Azathioprine,	Captopril,
Carbamazepine,	Clomipramine,	Dapsone,	Diltiazem,	Gold salts,
Isoniazid,	Lamotrogine,	Mexiletine,	Minocycline,	Nevirapine,
Oxicam NSAIDs,	Phenobarbital,	Phenytoin,	Sulphasalazine,	Sulphonamides,
Trimethoprim				

病態生理学は不明

DHSを起こす根本的な機序はほとんど解明されていない。活性酸化代謝物の解毒の欠陥および遺伝的素因が、slow acetylatorのように、この症候群の病態生理学に関与が示唆されている。ウイルスの重感染 - 特にヒトヘルペスウイルス6(HHV6)の活性化 - も疑われている。

速やかな認識と服用の中止が予後を改善する

DHSのさまざまな発現は、診断にかなりの混乱をもたらしており、薬剤の関与も強く疑う必要がある。診断は臨床症状(発熱、発疹および内臓の症状の組み合わせ)に基づき、好酸球増加と肝機能検査値の異常所見が裏付けとなる。治療としては、疑わしい薬剤をすべて早急に中止し、症状の対症療法を行う。

DHSは曝露後8週間まで発現の可能性があるため、原因薬剤の同定には高度な慎重さが要求され

る。薬剤の使用と症候群の発現との時間的因果関係が、最も重要な指標となる。DHS が起きた患者は、原因薬剤への再曝露を避けなければならない。

ステロイドの全身投与はある程度効果がある

副腎皮質ステロイドの全身投与が、剥脱性皮膚炎、肺臓炎かつ/または肝炎等のより重篤な DHS の症例に通常用いられる。副腎皮質ステロイドが漸減されると再発の可能性があるが、治療は何週間にもわたるかもしれない。比較臨床試験がないので、副腎皮質ステロイドの予後への効果は不明である。

交叉反応と家族の疾病素質に注意する

交叉過敏反応は、主な 3 つの芳香族の抗けいれん薬 (phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) 間で知られており、このうちの 1 剤で DHS を経験した患者は、3 剤とも避けなければならない。エビデンスはわずかな症例報告しかないが、交叉反応は oxicam (piroxicam, tenoxicam) などの非ステロイド性消炎鎮痛剤でも起きる可能性がある。DHS では遺伝的素因が考えられるので、同じ薬剤に対して過敏性反応を示すリスクが高いことを一親等血縁者には知らせるべきである。

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

## 2. Itraconazole-Induced Congestive Heart Failure

### Itraconazole 誘発性うっ血性心不全

Itraconazole による抗真菌治療は、CHF(うっ血性心不全)に関連がある。このまれではあるが重篤な副作用と、個々の患者における itraconazole による治療のリスクとベネフィットの考慮の必要性について、処方医に注意を喚起する。Itraconazole による治療を開始する前に、うっ血性心不全の徴候と症状について患者に知らせなければならない。

Itraconazole は局所および全身の真菌感染の治療に用いられる

Itraconazole は、ニュージーランドで皮膚および爪の真菌感染症、外陰部腔カンジダ症、全身性真菌症の治療に対して承認されている合成 triazole 誘導体である。Itraconazole は幅広い抗真菌スペクトルを持ち、真菌細胞膜の必要成分である ergosterol の合成を阻害する。

Itraconazole 使用に関連した CHF のニュージーランドの症例報告

Itraconazole は陰性変力作用を示し、CHF の報告に関与している。副作用モニタリングセンター (CARM) は、itraconazole による治療に関連した CHF の以下の報告を受けている。

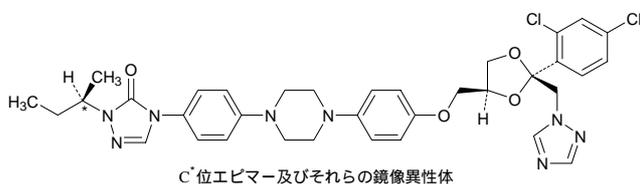
41 歳の健常男性が足指爪真菌症で、3 ヶ月間 itraconazole (400mg/日) のパルス療法 (1 ヶ月毎に 1 週間) を受けた。パルス療法を受けた週ごとに、くるぶし腫脹、体重変動、労作性息切れ、顔面腫脹が現れた。4 ヶ月後、足指爪真菌症が再発したので、itraconazole (400mg/日) パルス療法を 6 ヶ月間受けた。その 5 ヶ月目に患者は、顕著な体重増加 (1 ヶ月に 6kg)、末梢性浮腫、左側胸部鈍痛、血圧上昇が現れた。心エコーを行ったところ、軽度の左心室肥大以外の所見は正常範囲内で、スポーツ心を示していた。他の臨床的症状もなく併用薬もない患者が、itraconazole パルス療法を受けた後、心不全と診断され、入院した。Itraconazole を中止したところ、患者は後遺症もなく回復した。

危険因子のない患者においても Itraconazole 誘発性 CHF を考慮すること

Itraconazole 誘発性 CHF の機序は、現在のところ解明されておらず、心臓障害への可逆性もわかっ

ていない。CHF の危険因子がある患者とそうでない患者における CHF の比較発生率を得るには、十分なデータがない。そのため、itraconazole は誰にでも CHF を起こす可能性があり、ベネフィットが明らかにリスクを上回らない限り、CHF の既往がある患者には使用すべきでないということを、処方医に注意喚起する。リスク - ベネフィットの評価は、適応疾患の重篤度、および心臓または呼吸器疾患の既往がある場合など、CHF に対する個々人での危険因子を考慮しなければならない。危険因子のある患者には、治療開始前に CHF の徴候および症状を知らせるべきである。浮腫または息切れを呈している Itraconazole 服用患者においては、鑑別診断の一環として CHF を判断すること。Itraconazole 使用中に CHF が進行した場合は、治療継続のリスク - ベネフィットを他の全身性真菌治療薬の有用性に対して再検討すべきである。

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/CHF.htm#Itraconazole>



イトラコナゾール (Itraconazole, トリアゾール系抗真菌剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

#### [ EU EMEA ] EMEA Public Statement (2003.10.22)

**High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with a once-daily triple nucleosides/nucleotide reverse transcriptase inhibitors combination containing didanosine, lamivudine and tenofovir**

**HIV 感染患者における didanosine, lamivudine および tenofovir を含む核酸系逆転写酵素阻害剤の 3 剤併用療法 (1 日 1 回投与) での高率なウイルス学的失敗**

Lamivudine, abacavir および tenofovir を含む, NRTI (nucleosides/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, 核酸系逆転写酵素阻害剤) の他の 3 剤併用療法に関する, 2003 年 7 月 30 日 (EMEA/20194/03) の公式声明の更新情報である。

EMEA と CPMP は、早期のウイルス学的不応答が高率であることと、突然変異に関連して NRTI の耐性が現れたという報告を確認した。これは、tenofovir ([ Viread ], TDF), lamivudine ([ Epivir<sup>®</sup> ], 3TC) と didanosine の腸溶性顆粒を充填した (EC) カプセル剤 ([ Videx EC<sup>®</sup> ], ddIEC) を含む 1 日 1 回投与の 3 剤併用療法で、HIV に感染し、初めて治療を受ける患者の臨床試験で観察された。この研究で不応答を引き起こした相互作用の本質的なことはわかっていない。

この研究 (Jemsek et al., oral communication, September 2003) の詳細は付記 1 を参照。

CPMP は 2003 年 10 月 15 日に上記の研究の結果を考慮して、販売会社にこれらの相互作用の本質をさらに調査するよう依頼した。

この研究の詳細な報告や関連した進行中の研究の報告についてもすでに依頼している。入手次第、その結果は規制当局によって評価され、それに従いこの公式声明は更新される。

予防的措置として、これらの相互作用が解明されるまで、EMA は以下の点について注意を喚起する。

#### 医師への情報

・初めてあるいは以前に治療を受けた患者の新しい処方計画を検討する時

初めて、または以前に治療を受けた HIV-1 感染患者で、3 剤併用療法を検討する際、tenofovir, didanosine および lamivudine の 3 剤の組み合わせは、特に 1 日 1 回投与では使用すべきでない。

・Tenofovir, didanosine と lamivudine の併用療法でうまくコントロールされている患者

現在この併用療法を受けている患者は皆、感受性ウイルス負荷試験(定量限界 < 50 copies/mL)をたびたび受けるべきで、ウイルス負荷上昇の徴候が現れた場合、治療の変更を考慮すべきである。

#### 患者への情報

['Viread'] (tenofovir) と併用で、['Videx'] (didanosine) や ['Epivir'] (lamivudine) を含む抗レトロウイルス治療を、現在受けているかまたは受けようとしている場合、できるだけ早く主治医と相談すべきである。

#### 付記 1

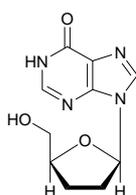
24 週、単一施設、{(n = 24) 男性 20 人; 女性 4 人; 年齢中央値 39 歳(28-57 歳)}, 初めて治療を受ける HIV 感染患者における 3 剤の NRTI, didanosine EC (250 mg), lamivudine (300 mg) と tenofovir DF (300 mg) の、1 日 1 回投与での安全性と有効性の評価を目的としたパイロット研究(Jemsek et al., Oral Communication, 2003 年 9 月)で、ウイルス学的失敗(91%)が高い頻度で起こることが確認された。ウイルス学的不応答は、血漿の HIV RNA レベルが 12 週で、1/100 以下に減少しないことと定義されている。

耐性試験は、21 人の患者で実施; 20 人(95%)が、M184I/V 変異を持っており、そのうち 10 人(50%)が M184V に加えて K65R を持っていた。この早期の高い不応答率の結果、この研究は中止された。

表現型の結果がわかった 19 人の患者のサンプルすべてに、TDF (<1.4X WT) に対する感受性が見られたが、K65R を持っている 10 人の患者のうち 5 人には ddI (>1.7X WT) に対する感受性の低下が見られた。

この研究では不応答を引き起こすいかなる相互作用も解明されていない。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/509403en.pdf>



ジダノシン (Didanosine (ddI), 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)) 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本