

医薬品安全性情報 Vol.1 No.32 (2003. 11. 14)

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

・THG(tetrahydrogestrinone)の使用に関する米 FDA の声明〔米 FDA〕	p.1
・喘息に対する salmeterol の警告〔米 FDA〕	p.2
・プラダーウィリ症候群に対するヒト成長ホルモン(somatropin)に関する警告〔米 FDA〕	p.3
・[Risperdal](risperidone)に対する警告〔米 FDA〕	p.3
・ビスホスホネート(bisphosphonates)と眼疾患〔カナダ Health Canada〕	p.4
・Fluticasone と副腎抑制〔カナダ Health Canada〕	p.6
・婦人科の処置における癒着防止液(ferric hyaluronate) : 術後疼痛の遅延発症〔カナダ Health Canada〕	p.8

各国規制機関情報(2003.11.7 現在)

〔英 MHRA 〕

該当情報なし

〔米 FDA 〕

1. FDA Statement on THG (2003.10.28)

THG(tetrahydrogestrinone)の使用に関する米 FDA の声明

FDA は最近、スポーツ選手の運動能力改善への使用が報告されている THG(tetrahydrogestrinone) を認識している。規制機関の分析に基づき、FDA は THG が未承認の新しい薬であると判断した。米国の消費者に販売される医薬品が安全かつ有効であることを保証する規制機関の厳密な承認基準では、FDA の承認なしで合法的に販売することはできない。

FDA はこの未承認の製品の販売と使用を懸念し、THG を製造、流通または販売している企業や個人の取り締まりに積極的に関与、強化および告発のために、他の連邦法執行機関と連携している。

「私たちの使命は有害な可能性のある物質から米国民を守ることであり」と FDA, Regulatory Affairs, Associate Commissioner の John Taylor 氏は述べている。

現時点では、この物質の安全性について公式にはほとんどわかっていないが、この物質の構造とすでにわかっている物質との関連性から、その使用が健康へのかなりのリスクをもたらすとの確信を得たと、FDA は消費者に警告している。

THG の販売者は、この製品は栄養補助食品だと説明するが、実は栄養補助食品の定義に合致していない。これは、むしろ、米国 Anti-Doping Agency から明確に禁止されている蛋白同化ステロイドの簡

単な化学的修飾による明らかな合成デザイナーステロイドである。

禁止された蛋白同化ステロイドの代替物としてのスポーツ選手による THG の使用が、最近、米国 Anti-Doping Agency によって明らかにされた。この物質は gestrinone と trenbolone の 2 つの合成蛋白同化ステロイドに酷似しており、構造的にも類似している。筋力を増強する蛋白同化ステロイドは男性、女性および子供に重大な長期の健康への影響をもたらす可能性がある。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00967.html>

2. FDA Patient Safety News (2003.11)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=21>

1) Warning on Salmeterol for Asthma

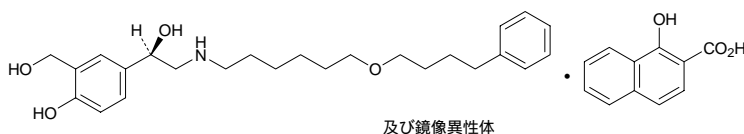
喘息に対する salmeterol の警告

GlaxoSmithKline 社は、喘息および慢性閉塞性肺疾患の治療に使用される長時間作用型の気管支拡張剤である salmeterol を含むいくつかの医薬品に対する表示に、新しい枠組み警告およびその他の安全性情報を追加した。それらの医薬品の中には [Serevent Inhalation Aerosol], [Serevent Diskus] および [Advair Diskus] が含まれる。新しい警告は salmeterol を服用している患者において、生命を脅かす喘息症状もしくは喘息関連死のリスクがわずかだが、有意な上昇のあることが述べられている。

新規の情報は、米国での [Serevent] の大規模プラセボ対照試験、SMART 研究からのものである。研究は、[Serevent] の安全性、特にまれであるが重篤な喘息関連有害事象を起こす可能性があるかどうかをさらに調査するために計画された。この研究では、28 週にわたって患者の通常の喘息治療に salmeterol を追加したものとプラセボを追加したものの有効性が比較された。

FDA と GlaxoSmithKline 社は、[Serevent] 群および対照群それぞれに約 13,000 人の患者を含むデータを解析した。[Serevent] 群の 13 人の喘息関連死に対し対照群は 4 人であった。サブグループ解析により、リスクは白人よりも黒人の方がより大きい可能性があることが示された。

Salmeterol 製品での喘息および COPD 治療のベネフィットは、ラベリングの指示に従って使用される場合、潜在的なリスクを上回ることを FDA は強調している。患者は、医師に相談なしに [Serevent] や [Advair] の治療を中止すべきではない。突然の休薬は、生命を脅かすような急激な悪化を引き起こす可能性があるからである。FDA は、salmeterol を含む全ての喘息薬は患者の喘息の重篤度を考慮に入れ、疾病とその治療法について患者によく説明する総合的な計画の一部として処方されるべきであると指摘した。



キシナホ酸サルメテロール (Salmeterol Xinafoate, β_2 刺激剤 (気管支拡張剤))

国内: 発売済 海外: 発売済

2) Warning on Human Growth Hormone for Prader-Willi Syndrome

プラダーウィリ症候群に対するヒト成長ホルモン(somatropin)に関する警告

Pfizer 社の子会社である Pharmacia & Upjohn 社は、プラダーウィリ症候群による成長障害のある小児の治療時に使用される成長ホルモン製剤[Genotropin](somatropin)について、重要な新規の安全性情報を医療関係者に警告した。プラダーウィリ症候群は低身長、精神遅滞、過食、肥満および性的幼児症により特徴付けられる先天的な疾患である。[Genotropin]は、身長成長と脂肪組織の脂肪の減少のためにプラダーウィリ症候群の患者に使用される。

同社は、プラダーウィリ症候群に対し、[Genotropin]で治療を受けた小児において、世界的に 7 人の死亡者があることがわかったため警告を発表した。

この疾患の小児はいくつかのリスクファクターを持っている：極度の肥満、呼吸障害もしくは睡眠時無呼吸の既往もしくは原因不明の呼吸器感染症。複数のリスクを持つ男児患者は女児患者より高いリスクを持つ可能性がある。

添付文書では、現在、極度の肥満もしくは重篤な呼吸器障害をもつプラダーウィリ症候群の患者において成長ホルモンは禁忌であると記されている。また、成長ホルモンの治療に先立って上気道閉塞に対する診察を受けるべきであり、もしも患者が上気道閉塞の徴候を示すなら治療は中止すべきであると警告している。

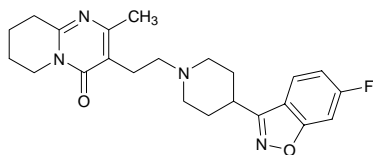
ソマトロピン(遺伝子組換え) (Somatropin (Genetical Recombination), 天然型ヒト成長ホルモン剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

3) Warning for ['Risperdal']

[Risperdal] (risperidone) に対する警告

Janssen Pharmaceutica 社により製造され統合失調症の治療に使用される医薬品[Risperdal] (risperidone) について新規の警告がなされた。この医薬品のラベルの警告欄に、臨床試験で痴呆関連の精神疾患に対する治療を受けている高齢の患者における脳血管の有害事象について記載された。この事象には致死的な例もあり、卒中発作および TIA (一過性脳虚血発作) が含まれる。警告には、さらに[Risperdal]は痴呆関連の精神疾患患者の治療に適応がない旨が記されている。



リスペリドン (Risperidone, serotonin dopamine antagonist, SDA)

国内: 発売済 海外: 発売済

[カナダ Health Canada]

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.13, Issue 4, October 2003 (2003.9.25)

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv13n4_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv13n4_e.html

1) Bisphosphonates and ocular disorders

ビスホスホネート(bisphosphonates)と眼疾患

ビスホスホネートは骨吸収を抑制する。この医薬品の適応は製品によってさまざまであるが、骨粗鬆症、骨ペーজেット病、癌による高カルシウム血症および破骨細胞活性上昇に関する症状(主に骨溶解性転移および多発性骨髄腫)の予防の第一選択薬として使われる。ビスホスホネートに関連する眼への副作用に関する自発報告システムからの国際的なデータにより、まれにビスホスホネートが重篤な眼の副作用を引き起こす可能性があることが示された¹⁾。

Pamidronate はぶどう膜炎、非特異的な結膜炎、上強膜炎および強膜炎のような眼の炎症に関係している¹⁾。類似の症例が alendronate, clodronate, etidronate および risedronate で見られた¹⁻³⁾。これらの眼に対する影響は当初 alendronate, pamidronate および risedronate のアミン - ビスホスホネートに関連するものであると考えられていた。しかし、非アミン - ビスホスホネートである clodronate および etidronate との関連性も示唆された¹⁻³⁾。

Health Canada は 2003 年 2 月 28 日にカナダで上市されて以来、ビスホスホネートに関連する眼疾患と疑われる 27 件の国内の報告を受けた(表)。これらの報告のうち、13 件は alendronate、5 件は etidronate、6 件は pamidronate、そして 3 件は risedronate に関連するものだった。カナダにおいては clodronate もしくは zoledronic acid に関連する眼疾患の症例は報告されていない。自発報告システムにおいて副作用の報告割合は、上市時期、公開データおよび個々の製品に対するさまざまな適応など多くの因子により影響を受ける可能性がある。

眼の炎症の徴候は眼痛、赤み、異常な視覚(不鮮明もしくは二重の映像、視力低下、浮遊物(飛蚊症))および羞明がある^{1,4)}。ビスホスホネートによるこれらの眼に対する影響はまれであるかもしれないが、医療関係者はその可能性を認識しておくべきである。ビスホスホネートを投与されている患者への注意に対するガイドラインを以下に示した¹⁾。

- ・視力消失(低下)もしくは眼痛の患者には眼科医を紹介すべきである。
- ・非特異的な結膜炎はほとんど治療を要せず、ビスホスホネートを継続投与中에서도通常軽快する。
- ・複数の副作用が同時に起こる可能性がある(例、ぶどう膜炎を併発する上強膜炎)。時には、眼の炎症を治癒させるためビスホスホネートを中止する必要がある可能性がある。
- ・強膜炎治癒のための薬物治療中でも、ビスホスホネート治療は中止すべきである。

文 献

- 1) Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. N Engl J Med 2003;348(12):1187-8.
- 2) Ocular adverse effects of alendronic acid. Prescrire-Int 2001;10(53):82.

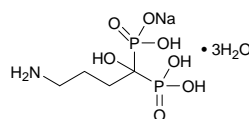
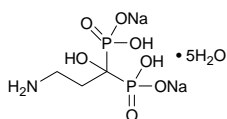
- 3) Fietta P, Manganeli P, Lodigiani L. Clodronate induced uveitis. Ann Rheum Dis 2003;62(4):378.
 4) Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Drug-induced uveitis. Incidence, prevention and treatment. Drug Safety 1997;17(3):197-207.

表 カナダで上市された日から 2003 年 2 月 28 日までに、国内でビスホスホネートに関連する眼疾患の副作用が疑われるものとして、Health Canada に提出された 27 件の報告における症状

変数	Alendronate	Etidronate	Pamidronate	Risedronate
カナダでの上市年	1996	1979	1992	1999
報告された副作用 症状 (件数)	視覚異常 (5), 失明 (1), 結膜炎 (2), 角 膜潰瘍形成 (1), 眼 痛 (4), 虹彩炎 (2), 流涙異常 (1), 眼窩 周囲浮腫 (2)	視覚異常 (2), 失明 (1), 一時的な失明 (1), 結膜炎 (1), 角 膜炎 (1), 黄斑変性 (1), 光視症 (1), 網 膜障害 (1)	視覚異常 (4), 眼痛 (1), 視神 経炎 (1), 眼窩 周囲浮腫 (1), 光視症 (1), 瞳 孔反射障害 (1)	失明 (2), 緑内 障 (1), 眼出血 (1), 網膜剥離 (1)

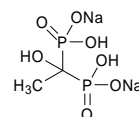
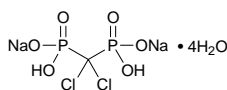
視覚異常: 不鮮明な視覚および視力低下を含む

失明: 視力低下のさまざまな段階



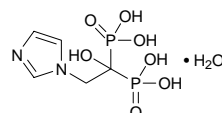
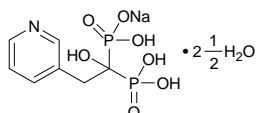
パミドロン酸二ナトリウム (Pamidronate Disodium, ビスホスホネート系骨代謝改善薬) 国内: 発売済
海外: 発売済

アレンドロン酸ナトリウム水和物 (Alendronate Sodium Hydrate, ビスホスホネート系骨代謝改善薬) 国内: 発売済
海外: 発売済



クロドロン酸ナトリウム水和物 (Clodronate Sodium Hydrate, ビスホスホネート系骨代謝改善薬) 国内:
Phase II (中止) (2003/08/21 現在) 海外: 発売済

エチドロン酸二ナトリウム (Etidronate Disodium, ビスホスホネート系骨代謝改善薬) 国内: 発売済
海外: 発売済



リセドロン酸ナトリウム水和物 (Risedronate Sodium Hydrate, ビスホスホネート系骨代謝改善薬)
国内: 発売済 海外: 発売済

ゾレドロン酸水和物 (Zoledronic Acid Hydrate, ビスホスホネート系骨代謝改善薬)
国内: 申請中 (2002/12/19 現在) 海外: 発売済

2) Fluticasone and adrenal suppression

Fluticasone と副腎抑制

吸入ステロイド剤は喘息のコントロールおよび増悪の防止に対し高い有効性がある¹⁾。最近、吸入ステロイド剤を使用している成人および小児において副腎機能不全のいくつかの国際的な報告があった²⁻⁵⁾。副腎機能不全はどの吸入ステロイド剤でも起こる可能性があるが、fluticasone でより多く起こる可能性がある。Fluticasone は薬理学的および薬物動態学的特性において、かなり強い作用を持つので、低い等価用量、budesonide や beclomethasone の半量という少ない量で効果が得られる^{2,6,7)}。加えて、承認された量を上回る用量の fluticasone が他の吸入ステロイド剤より小児において広く処方されていることによる可能性もある⁵⁾。

Fluticasone, budesonide および beclomethasone に関連して、1996 年の 1 月 1 日から 2002 年の 9 月 30 日までに報告された内分泌疾患に関する疑わしい副作用を Health Canada データベースで調査した。Budesonide もしくは beclomethasone の使用に関連して副腎機能不全が疑われるカナダの症例報告はなかった。

Fluticasone に関する 9 件の報告があり、そのうち 5 件は 4-13 歳の小児に関するものであった(明記されたもののみ)。用量は 250-1,100 $\mu\text{g}/\text{日}$ (明記されたもののみ); 4 件の症例では、用量は 1,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えていた。2 人の患者が副腎クリーゼを経験し、1 人は少年(年齢不明)、1 人は 72 歳の男性であった。

吸入ステロイド剤に関する副腎機能不全はステロイドの全身への吸収およびそれに続く内因性糖質コルチコイドの抑制により生じる可能性があり、それはストレス刺激(例、外科的手術、外傷および感染)に反応する副腎皮質ホルモン貯蔵の欠乏を引き起こす^{2,3)}。突然の休薬もしくは治療のコンプライアンスの悪さもまた急性のステロイド欠乏症を引き起こし、結果として副腎機能不全を起こす可能性がある^{2,3)}。副腎機能抑制およびクリーゼの徴候と症状は非特異的であり、食欲不振、腹痛、体重減少、疲労、頭痛、悪心、嘔吐、意識レベルの低下、低血糖症および痙攣を含む^{3,5)}。

吸入ステロイド剤を一定の制限を超えて増量することはわずかなベネフィットがあるが、全身性の副作用のリスクが増加することを医師は忘れてはならない^{1,7,8)}。Canadian asthma consensus guidelines(カナダの喘息ガイドライン)では、一度最良の結果を得たら、用量は喘息コントロール維持に必要な最小量を決定するために、適当な間隔をおいての減量が推奨されている¹⁾。さらに、異なる吸入方法(例、チャンパー、吸入器またはスプレー)や異なる高圧ガス(chlorofluorocarbon 製剤 / hydrofluoroalkane 製剤)は吸入される薬の割合に影響する可能性があり、したがって全身のバイオアベイラビリティに影響する可能性がある^{6,9)}。

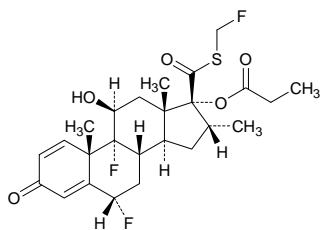
吸入ステロイド剤の使用に関連する副腎機能不全の徴候と症状、さらにリスクについても、患者や保護者に知らせるべきである。副腎機能抑制は用量が減少すると回復する。しかし、突然の治療中止の重篤な副作用のリスクについても、患者および保護者に注意すべきである。

文献

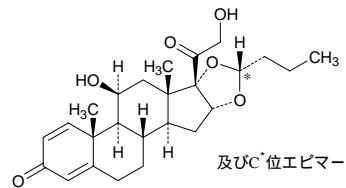
1) Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Inhaled glucocorticosteroids in adults and children. Use of glucocorticosteroids in asthma. Canadian asthma consensus group. CMAJ 1999;161(11

Suppl):S24-8.

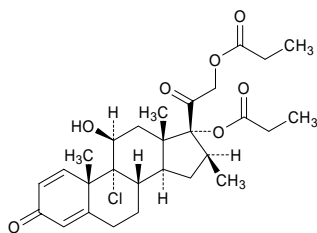
- 2) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 1999;159:941-55.
- 3) Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Fluticasone and adrenal crisis. Aust Adverse Drug React Bull 2003;22(2):6. Available: <http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb/aadr0304.htm> (accessed 2003 Aug 18).
- 4) Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM), Medsafe New Zealand. Adrenal insufficiency, hypoglycaemia, or seizure with fluticasone. Adverse Reactions of Current Concern 2003. Available: <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/adverse/cc.htm> (accessed 2003 Aug 18).
- 5) Committee on Safety of Medicines and the Medicines Control Agency. Inhaled corticosteroids and adrenal suppression in children. Curr Probl Pharmacovigilance 2002;28(Oct):7. Available: <http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm> (accessed 2003 Aug 18).
- 6) Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, Zachra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. Arch Dis Child 2002;87:457-61.
- 7) Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. BMJ 2001;323:253-6.
- 8) Drake AJ, Howells RJ, Shield JPH, Prendiville A, Ward PS, Crowne EC. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. BMJ 2002;324:1081-2.
- 9) Salvatoni A, Piantanida E, Nosetti L, Nespoli L. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. Long-term effects on growth and adrenocortical function. Pediatr Drugs 2003;5(6):351-61.



プロピオン酸フルチカゾン (Fluticasone Propionate, 吸入ステロイド剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



ブデソニド (Budesonide, 吸入ステロイド剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



プロピオン酸ベクロメタゾン (Beclomethasone Dipropionate, 吸入ステロイド剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

3) Adhesion prevention solutions in gynecological procedures: late-onset postoperative pain

婦人科の処置における癒着防止液 (ferric hyaluronate) : 術後疼痛の遅延発症

[Intergel]癒着防止液(0.5% ferric hyaluronate ゲル)は、カナダでは腹腔手術後の癒着を減少するため腹腔内注入の適応がある¹⁾。それは外科的処置の後、腹腔表面に一時的な粘性のある滑らかな被覆を与える。この製品は、骨盤もしくは腹部の感染のある患者には禁忌である。Health Canada は 1999 年 9 月 21 日にこの製品に対しクラス III の医療用具の許可を与えた(クラス III の医療用具はクラス I や II に比較して相対的に高いリスクの特徴を持つ;この製品は外科的に侵潤性がある)。以後、術後疼痛の遅延発症の疑われる市販後報告、および疼痛発症、非感染性の異物反応およびある種の婦人科的処置に関連する組織癒着による再手術の市販後報告があった。外科手術の際、製品の残留物が見られた患者もあった。

2003 年 3 月 28 日、製品の販売元である Ethicon 社の部門である Gynecare Worldwide は[Gynecare Intergel]癒着防止液の早急な国際的な自主回収を発表し、全製品の使用を即時に中止するよう通知した²⁾。2003 年 4 月 2 日にカナダの販売業者は製品の早急な回収を発表した。カナダの回収は 2003 年 5 月 6 日に完了した。

Health Canada は、製品の関連が疑われる重篤な予期せぬ反応の報告を受け取った。30 台半ばの女性(体重 64kg)が、2002 年の 11 月に腹腔鏡検査と左の卵管采形成術を受け、[Intergel]癒着防止液が処置の最後に注入された。後日、患者は腹膜炎様の症状で入院した。その患者は経験的に抗生物質を投与され、3 日後症状は好転し始めたが痛みは続いた。2003 年 1 月骨盤の痛みが現れ、外科手術のため入院した。[Intergel]癒着防止液の残留物が洗い流された。炎症が観察され、組織の損傷とともに多くの内部の臓器が癒着していた。

[Gynecare Intergel]癒着防止液の製造者は現在、これらの市販後の事象に関連する技術的な問題、外科的手術の技術および状況を評価しており、その結果を Health Canada に報告する予定である。

他の規制機関および Health Canada は、[Seprafilm], [Interceed]や[Sepracat]のような生体内吸収性の抗癒着防御製品の使用に関連する急性の異物反応の問題を慎重にモニターしている。類似の術後遅延疼痛の発症の疑わしいもしくは確実な症例、および[Gynecare Intergel]癒着防止液の使用に関する再手術、もしくはその他の抗癒着製品の使用に関連する可能性のある術後の急性の無菌性の腹膜炎の症例の報告を、医療関係者に奨励している。

文献

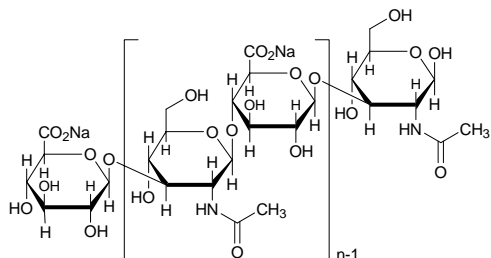
1) Intergel™ Adhesion Prevention Solution [package insert]. Somerville (NJ): Ethicon Inc.; Johnson & Johnson Medical Products Canada [distributor] / Chaska (MN): Lifecore Biomedical [manufacturer]; 1998. p.2.

2) Urgent voluntary recall of Gynecare Intergel™ Adhesion Prevention Solution. Gynecare Worldwide; a division of Ethicon, Inc., a Johnson & Johnson company; 2003 Mar 28. Available: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/Intergel.pdf> (accessed 2003 June 25).

3) Urgent voluntary recall of Gynecare Intergel™ Adhesion Prevention Solution. Gynecare Worldwide; issued in Canada by Johnson & Johnson Medical Products, Markham, Ont.; 2003 Apr 2.

Ferric Hyaluronate (癒着防止剤) 国内: - 海外: 発売済

Fe(III)イオンでイオンのに架橋されたヒアルロン酸ナトリウムの水溶液。



ヒアルロン酸ナトリウム (Sodium Hyaluronate)

【 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