

医薬品安全性情報 Vol.1 No.34 (2003. 11.28)

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

- ・重要な処方情報:[Arava](leflunomide) [米 FDA]..... p.1
- ・2003年安全性警告:[Ultane](sevoflurane) [米 FDA]..... p.3
- ・HRT - 医薬品副作用委員会からの新しい勧告 [NZ MEDSCAPE]..... p.5
- ・Prescriber Update Vol.24 No.2 Nov.2003 より [NZ MEDSCAPE]..... p.7

各国規制機関情報 (2003.11.21 現在)

[英 MHRA]

該当情報なし

[米 FDA] Medwatch

1. Important Prescribing Information: [Arava](leflunomide) (通知日 2003.10, web 掲載日 2003.11.20)

重要な処方情報: [Arava](leflunomide)

Aventis Pharmaceuticals 社は [Arava](leflunomide)錠に対する安全性情報の重要な更新を通知する。 [Arava]は、成人の活動性関節リウマチ(RA)の治療に対し、その徴候や症状の軽減、X線像により変形が判明した構造的な障害および関節隙の狭窄の抑制、および FDA により最近追加適応された身体機能の改善に適応がある。

世界各国の市販後調査において、致命的転帰の症例等のまれで重篤な肝障害が、 [Arava]の治療中に報告された。ほとんどの症例は治療開始後 6ヶ月以内に生じ、肝毒性に対する複数のリスクファクターの背景があった。ほとんどの症例において、肝疾患の既往、肝合併症を起こしやすい疾患を併発、また肝毒性のある可能性のある薬物の併用など複数の交絡因子の存在は重視されるべきである。

致命的な可能性の敗血症等の重篤な感染症の市販後の報告も、まれに受けた。報告のほとんどは、免疫抑制療法の併用および/またはリウマチ疾患に加え感染症を患者に起こす可能性のある合併症などが交絡した。

市販後の安全対策の一部として、Aventis Pharmaceuticals 社は処方情報とこのようにまれな重篤な有害事象を含むモニタリングの推奨を更新した。

警告: 処方情報の肝毒性の項目は治療開始後の毎月の肝酵素のモニタリングの期間、治療継続中のモニタリングの間隔、および正常値の上限(ULN, upper limit of normal)の3倍を超えるALTの上昇が確認された場合の投与の中止に関して、さらに詳しいガイダンスを提供する。以下が改訂箇所である。

肝毒性 - 致死的な転帰の症例等の重篤な肝障害の症例が、leflunomide での治療中にまれに報告された。重篤な肝障害のほとんどの症例が治療開始後6ヶ月以内に起こり、肝毒性に対する複数のリスクファクターの背景があった(肝疾患、その他の肝毒性を誘発する薬剤)。

少なくとも、ALT(SGPT)は投与開始時および始めの6ヶ月間は月に1回の間隔で測定され、安定したならば、その後は6-8週間毎に測定されるべきである。加えて、[Arava]とmethotrexateが併用される場合は、methotrexateの肝毒性をモニタリングするため、ACR(米リウマチ学会)のガイドラインに従いALT、ASTおよび血清アルブミンを毎月測定すべきである。

ALT上昇が重症で持続する場合の用量調整、または投与中止のためのガイドライン: 正常値上限の2-3倍のALT上昇が確認された場合でも、10mg/日の減量により綿密なモニタリング下で[Arava]の継続投与が可能である。減量したにもかかわらず正常値上限の2-3倍の上昇が持続、または正常値上限の3倍以上の上昇が現れる場合は、[Arava]を中止し、綿密なモニタリングをしながらcholestyramineまたは活性炭を投与すべきである(参照:添付文書の項目、注意(一般)医薬品除去の必要性)。

Methotrexate療法を受けているにもかかわらず、持続性の活動性関節リウマチを持つ263人での患者の6ヶ月の研究で、leflunomideが133人の患者群に1日10mgから投与され、必要に応じて20mgまで増量された。正常値上限の3倍に達したALTの上昇が、プラセボを含んだmethotrexate継続投与の130人の患者において0.8%であったのに対し、leflunomideでは3.8%の患者に見られた。

警告:免疫抑制の可能性/骨髄抑制の項目は[Arava]での治療中に重篤な感染症が起きた場合、[Arava]での治療を中止する必要性があることを強調するため、下記の文を追加した。これは[Arava]が重篤な免疫不全、骨髄異形成または重篤なコントロール不可の感染症の患者に対しては推奨されないという以前の警告に続くものである。

重篤な感染症が起こるような事象では、[Arava]による治療は中止し、cholestyramineまたは活性炭を投与する必要がある。免疫抑制の可能性のあるleflunomideのような薬物で患者は日和見感染等の感染症にかかりやすくなる可能性がある。[Arava]の投与患者では、致死的な可能性の敗血症等の重篤な感染症がまれに報告された。報告のほとんどは、免疫抑制療法の併用および/またはリウマチ疾患に加え感染症を患者に起こす可能性のある合併症等が交絡した。

[Arava]単独投与の患者において、汎血球減少症、無顆粒球症および血小板減少症がまれに報告された。これらの事象は、methotrexateまたはその他の免疫抑制剤での併用治療を受けているか、最近この治療を中止した患者において最も頻繁に報告された;著しい血液異常の既往を持つ患者の症例もあった。

[Arava]投与患者を投与開始時および治療開始後6ヶ月の間は毎月、その後6-8週間毎に血小板数、赤血球数およびヘモグロビンまたはヘマトクリット値をモニタリングすべきである。Methotrexateおよび/またはその他の免疫抑制の可能性のある薬剤が併用されるなら、それらのモニタリングは毎月行われるべきである。[Arava]の投与患者において骨髄抑制の徴候が生

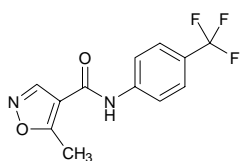
じたなら、[Arava]による治療を中止し、leflunomide 活性代謝物の血漿濃度を減少させるため、cholestyramine または活性炭を使用すべきである。

注 意:臨床検査の項目は上に述べた警告 - 肝毒性の項目および免疫抑制の可能性/骨髄抑制の項目で更新されたものと同じモニタリング情報が更新された。

副作用の項目もそれらの安全性に関する更新を反映して修正された。

臨床試験の項目は、身体機能および効果の維持についての情報を含むものに更新された。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/arava_deardoc.pdf



レフルノミド (Leflunomide, DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, 疾患修飾性抗リウマチ薬)) 国内:発売済 海外:発売済

2. 2003 Safety Alerts for Drugs[Ultane](sevoflurane) (通知日 2003.11.17, web 掲載日 2003.11.20) 2003 年安全性警告:[Ultane](sevoflurane) (医療従事者向)

Abbott (Abbott Laboratories) は、[Ultane](sevoflurane)を乾燥二酸化炭素吸収剤と併用した際の麻酔器の呼吸回路における発火または異常な熱のまれな報告について通知する。調査中で正確な原因は解明されていないが、Abbott は患者に危害を及ぼす可能性のある、このような事例の発生を麻酔施術者に知らせることが重要と考えた。[Ultane]は成人および小児の入院および外来患者の手術における全身麻酔の導入および維持に適応される。

Abbott に報告された発火または異常な熱の事例のほとんどで、乾燥二酸化炭素吸収剤が併用されていたということが重要である。1 例では、現在のところ当社の調査で、乾燥二酸化炭素吸収剤の関与の有無を確定できない。

麻酔施術者は、このような事例が発生するリスクを低減する可能性のある手段を検討すること。

- ・二酸化炭素吸収剤が長期間使用されなかったため、乾燥した疑いがある場合は交換すること。
- ・二酸化炭素吸収剤が乾燥した正確な状況は明確でないが、未使用期間が長期にわたった場合、低い新鮮ガス流量が、麻酔器の二酸化炭素吸収剤の予期せぬ乾燥を引き起こしている可能性がある。そのため、使用後または長期間使用しないことが予想される場合はすべて、麻酔器の電源を完全に切ること。
- ・使用しないときは、すべての気化器を止めること。
- ・使用前に新しい二酸化炭素吸収剤の包装に傷が付いていないか点検すること。
- ・二酸化炭素吸収装置の温度を定期的にモニターすること。
- ・Sevoflurane 気化器の設定と 吸入された[Ultane]濃度の関連をモニターすること。気化器の設定に比べて吸入された[Ultane]濃度上昇の異常な遅延や予期せぬ減少は、二酸化炭素吸収装置の過度の加熱と関連している可能性がある。

さらに以下についても考慮すること。

- ・二酸化炭素吸収剤中の変色指示薬は、乾燥の結果、必ずしも変化しない。よって、顕著な変色がないからといって、適切な加湿が保証されたということにはならない。変色指示薬の状態に関わらず、二酸化炭素吸収剤は定期的に取り換えること。
- ・二酸化炭素吸収剤から過度の熱が認められたら、患者に及ぼす可能性のある危害を回避または最小限に抑えるために、臨床状態を見て以下の介入を検討すること。

患者を麻酔回路から外す。

呼吸回路への新鮮ガス流量を止めるか、または同回路から二酸化炭素吸収装置を外す。

二酸化炭素吸収剤を交換する。

一酸化炭素への曝露および化学的または熱による危害について患者をモニターする。

- ・発火および過度の熱の事例に関して、以下の知見が報告されている。

[Ultane]による吸入導入の失敗または不適切な麻酔

咳のような気道刺激の徴候

酸素飽和度の低下，気道圧の上昇，換気困難

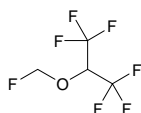
重篤な気道浮腫および紅斑

一酸化炭素ヘモグロビン値の上昇

- ・最近の情報では、発火および異常な熱の典型的な事例は、麻酔器でその日最初の使用例であることがわかっており、国内では[Baralyme](二酸化炭素吸収剤)が使用されていた。ただし、乾燥ソーダ石灰に関連した異常な発熱の事例も、欧州で報告されている。
- ・実験条件下で乾燥二酸化炭素吸収剤と[Ultane]を併用する場合、ホルムアルデヒドやメタノール等の引火性分解産物が、火気がなくとも存在する可能性がある。[Ultane]麻酔を受ける患者において、このような分解産物によるリスクの可能性は、明らかになっていない。
- ・臨床医は、[Ultane]の使用時も含めて、ガス漏れの可能性のある酸素が豊富な環境の近くの場所で、発火源となる可能性があるもの(例、電気メス)の使用に対して、注意を払う必要がある。
- ・[Ultane]等のハロゲン化麻酔薬は、乾燥二酸化炭素吸収剤への曝露時、一酸化炭素を生成する可能性がある。

Abbott は FDA と連携して、発火、異常熱、乾燥二酸化炭素吸収剤と[Ultane]の併用で生成する可能性のある分解産物の問題に関する原因および予防策を調査中である。Abbott は関連情報を入力次第、適時ガイダンスを提供していく。

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2003/Ultane_deardoc.pdf



セボフルラン (Sevoflurane, ハロゲン化エーテル系全身吸入麻酔剤) 国内:発売済 海外:発売済

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 NZ MEDSCAPE 】(2003.11)

Prescriber Update Vol.24 No.2 Nov.2003

1) HRT - New advice from the Medicines Adverse Reactions Committee

HRT - 医薬品副作用委員会からの新しい勧告

新規のデータの検討に続いて, MARC(Medicines Adverse Reactions Committee, 医薬品副作用委員会)は下記の概略の通り, HRT(ホルモン補充療法)の安全性についての勧告を更新した。

- ・HRT の開始または継続の前に, HRT の使用が肺塞栓症, 卒中発作および乳癌のリスクの増加に関連することを患者に説明すべきである。これらのリスクは年齢および使用期間に伴い上昇する。また, 65 歳以上の女性では, HRT の使用は痴呆の進行のリスク増加に関連している。
- ・HRT は中等度から重症の更年期の血管運動症状の女性に対してのみ適切な治療である。それは心血管または脳血管疾患の一次または二次予防において効果がない。
- ・HRT は, 症状のコントロールのため必要な最短の期間に最小の用量で行われるべきである。継続治療の必要性は 6 ヶ月毎に再検討されるべきである。

新規のデータは MARC の勧告を支持

MARC が, 2002 年 9 月に HRT についての勧告を発表して以来, HRT の安全性のためのいくつかの新しい研究が報告された。それらの研究は 2002 年に発表された WHI 研究の知見, すなわち estrogen-progestogen 合剤の HRT の使用が乳癌, 卒中発作, 肺塞栓症および心疾患の発症のリスクの増加に關与するという知見を支持した。

WHIMS(Women's Health Initiative Memory Study)および Million Women Study の 2 つの研究は, 合剤または estrogen 単独の HRT の両方の安全性について, 重要な新しい情報を提供した。

年配の女性では合剤による HRT の使用が, 痴呆のリスクを増加する可能性がある。

WHIMS は WHI 研究に対し補足的に行われた二重盲検, プラセボ対照, 無作為化試験である。WHIMS の第一の目的は, 合剤での HRT の治療が 65 歳以上の女性においてすべての原因による痴呆の発症のリスクを低下させるかどうかを明らかにすることであった。研究結果により, HRT が主にアルツハイマー型の痴呆の発症のリスクを倍加するということが示された(RR 2.05; 95% CI 1.21-3.48)。このリスクの増加は, 1 年間に 10,000 人の女性で痴呆の症例が 23 件増加する結果となった。リスクは合剤での HRT の治療開始の 1 年後に明らかになった。

合剤での HRT に限定されない乳癌のリスクの上昇

Million Women Study は, 英国において所定の胸部スクリーニングを提出した 50 - 64 歳までの 100 万人を超える女性の観察研究である。研究の主な目的は, HRT のさまざまな形態と乳癌事象および死

亡率の関係を調査することであった。

Million Women study は、以下に示すような重要な新規の情報を提供した。

- ・乳癌のリスクは HRT 開始後 1 から 2 年以内にまず現れ、その後、使用期間に伴い上昇する。
- ・合剤による HRT の使用 (RR 2.00; 95% CI 1.91-2.09, 非使用者との比較) は, estrogen 単独の処方 (RR 1.30; 95% CI 1.22-1.38, 非使用者との比較) に比較し, 乳癌の発症のリスクがより高くなることに関連している。
- ・HRT のすべての方法 (継続投与および周期的投与, estrogen 単独投与, HRT パッチおよびインプラント) は, 乳癌の発症のリスクの上昇に関連する。
- ・Tibolone (estrogen, progestogen および androgen 活性を持つステロイド) の使用は, 乳癌の発症のリスクの上昇に関連する (RR 1.45; 95% CI 1.25-1.67, 非使用者と比較)。
- ・乳癌のリスクは HRT 中止後減少し, 5 年以内に残存するリスクは, HRT を使用しない人に比べ, 有意な差を示さなくなる。

65 歳までの 1,000 人の女性毎の HRT 使用による乳癌の増加数 (HRT の非使用者との比較)

HRT の種類	HRT 使用期間 (50 歳から)	
	5 年	10 年
estrogen 単独	1.5	5
estrogen-progestogen 合剤	6	19

MARC は HRT の患者の 6 ヶ月毎の再評価を推奨

HRT に関連した乳癌発症の絶対リスクは小さいが, HRT に対する全般的なベネフィット - リスク評価により, 短期使用に対するもの以外は治療のリスクがベネフィットを上回ることが示された。従って MARC は HRT の長期の使用を推奨せず, 処方医が HRT 処方を使用している患者と 6 ヶ月毎に HRT の継続の必要性を検討することを勧める。HRT を中止することが決定した場合, 用量の漸減が行われるべきである。HRT の用量の漸減方法についての情報は, 2002 HRT Guideline Update on the New Zealand Guidelines Group website (www.nzgg.org.nz) を参照。

文 献

- 1) MARC 2002 HRT advice: Letter to health professionals, issued September 2002.
www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/HRTLTRToDr.htm
- 2) Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al for Women's Health Initiative (WHI) Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. JAMA 2003;289(3):3243-3253.
- 3) Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-427.
- 4) Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of cancer. JAMA 2003;289(24):3254-3263.

5) Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-333.

6) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al for Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 2003;289(20):2651-2662.

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

2) Prescriber Update Vol.24 No.2 Nov.2003 より

• Drug Hypersensitivity Syndrome

薬剤性過敏症症候群 (参照: 医薬品安全性情報 No.30)

• HRT – New advice from the Medicines Adverse Reactions Committee

HRT - 医薬品副作用委員会からの新しい勧告 (参照: 医薬品安全性情報 No.34)

• Thrombosis with tranexamic acid for menorrhagia

月経過多に用いられる tranexamic acid による血栓症 (参照: 医薬品安全性情報 No.29)

• Itraconazole-induced congestive heart failure

Itraconazole 誘発性うっ血性心不全 (参照: 医薬品安全性情報 No.30)

• Waving the WAND over medical devices to facilitate safety monitoring

医療用具の安全性モニタリング WAND の推進

2004 年 1 月より, ニュージーランドにおいて新規の医療用具を販売しようとする者は販売後 30 日以内に, WAND (Web-Assisted Notification of Devices) という医療用具データベースに詳細を入力することが求められる。既存の医療用具に対しては, データベースの入力に 1 年間の猶予が与えられる。

• Oesophagitis with doxycycline and others

Doxycycline 等による食道炎 (参照: 医薬品安全性情報 No.29)

• IMMP insertion studies of the ['Multiload'] intrauterine device

IMMP における子宮内器具 [Multiload] 挿入の研究

挿入時の問題は未経産婦においてより頻度が高く生じるが, 事象の確率は低い。1,000 回の挿入毎に 1.6 回の子宮穿孔の事象が観察され, 46% の症例において挿入後 1 年以上診断を受けていなかった。

• Adverse Reactions of Current Concern

最近懸念される副作用

薬物	最近懸念される副作用	Prescriber Update reference
非定型抗精神病薬	高血糖	Vol.23(1), Apr 2002 & No.18, Jun 1999
Celecoxib	心血管事象	Vol.23(1), Apr 2002
補助代替医薬品	すべての副作用	Vol.23(2), July 2002 & No.13, Oct 1996
Diane 35 and 35 ED	静脈血栓症	Vol.23(1), Apr 2002 & No.20, Feb 2001

Estelle 35 and 35 ED	静脈血栓症	Vol.23(1), Apr 2002 & No.22, Oct 2001
Fluticasone (吸入)	副腎機能不全, 高血糖または発作	Vol.24(1), June 2003
ホルモン補充療法	静脈血栓症	Vol.23(3), Nov 2002 & No.16, Apr 1998
Rofecoxib	心血管事象	Vol.23(1), Apr 2002
SSRIs	重度の激越, 高度の落ち着きのなさ/アカシジア (静座不能), および/または自殺傾向の増加	Vol.23(3), Nov 2002

・Medicines in the Intensive Medicines Monitoring Programme (IMMP)

IMMP (医薬品集中モニタリングプログラム) における医薬品

薬物	商品名	適応/作用
Clozapine	Clozaril, Clopine	非定型抗精神病薬
Entacapone	Comtan	パーキンソン病 - 補助療法のみ
Etoricoxib	Arcoxia	COX-2 阻害剤 (選択的 NSAIA)
Levonorgestrel intrauterine system	Mirena	progestogen 放出子宮内システム
Montelukast	Singulair	抗喘息薬/leukotriene 受容体拮抗剤
Nefazodone	Serzone	抗うつ薬/5HT ₂ 阻害剤
Olanzapine	Zyprexa	非定型抗精神病薬
Parecoxib	Dynastat	COX-2 阻害剤 (選択的 NSAIA)
Quetiapine	Seroquel	非定型抗精神病薬
Risperidone	Risperdal	非定型抗精神病薬
Sibutramine	Reductil	中枢性食欲抑制薬
Tolcapone	Tasmar	パーキンソン病 - 補助療法のみ
Valdecoxib	Bextra	COX-2 阻害剤 (選択的 NSAIA)
Zafirlukast	Accolate	抗喘息薬/leukotriene 受容体拮抗剤

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

[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