

# 医薬品安全性情報 Vol.1 No.36 (2003. 12.12)

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

・HRT 安全性の最新勧告:骨粗鬆症予防の第一選択薬としてはリスク/ベネフィットが好ましくない〔英 MHRA〕	p.1
・C 群髄膜炎菌ワクチン:早期接種の有効性〔豪 TGA〕	p.3
・有害な相互作用:trimethoprim/sulphamethoxazole+glibenclamide, clarithromycin + digoxin, spironolactone + ACE 阻害剤〔豪 TGA〕	p.4
・分娩後の NSAIDs は高血圧を起こす可能性がある〔豪 TGA〕	p.5
・ホルモン補充療法に関する最近の発表に対する EMEA の声明〔EU EMEA〕	p.7
・HIV 治療薬におけるウイルス学的不応答〔WHO EDM〕	p.8
・選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRIs)による低ナトリウム血症〔WHO EDM〕	p.9
・Salmeterol の表示改訂〔WHO EDM〕	p.11

### 各国規制機関情報(2003.12.5 現在)

〔英 MHRA 〕(2003.12.3)

#### Further Advice on Safety of HRT : Risk : Benefit Unfavourable for First line use in Prevention of Osteoporosis

#### HRT 安全性の最新勧告:骨粗鬆症予防の第一選択薬としてはリスク/ベネフィットが好ましくない

前回は 2003 年 8 月, Million Women Study の発表時に, HRT(ホルモン補充療法)について女性に緊急に勧告するために通知した。今回は最新の勧告で, HRT の長期間のリスクとベネフィットに関する最近の研究のより詳細なレビュー結果に基づいている。このレビューは CPMP(Committee for Proprietary Medicinal Products)で採択され, 英国 CSM Expert Working Group on HRT を含む欧州の規制当局に支持されている。このレビューの結論は以下の通りである。

- ・HRT のリスク/ベネフィットは, 閉経期の症状の治療としては好ましい。最少有効量を最短期間使用するべきである。
- ・HRT のリスク/ベネフィットは, 骨粗鬆症予防の第一選択薬としては好ましくない。
- ・症状のない健常女性における HRT のリスク/ベネフィットは, 概ね好ましくない。

この新しい勧告を反映して, 製品情報は変更される。

#### 背 景

承認された適応症における HRT のリスクとベネフィットのバランスのレビューは, 特に WHI 試験および英 Million Women Study などの重要な試験の最近の結果に伴う, 安全性についての懸念の増大に応じ

て始められた。これらと以前の試験は、HRT 使用が使用期間に呼応して乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌のリスクを増大させるエビデンスを示している。心疾患における HRT の有益な効果を示すエビデンスはない - 事実 HRT は、特に使用 1 年目の心筋梗塞と VTE (静脈血栓塞栓症) のリスク、および虚血性脳卒中のリスクを高めている。このようなリスクの大部分は年齢と共に増大するので、長期に HRT を使用するほど総合的なリスクが高くなる。HRT は認知機能にも有益な効果がなく、高齢者における痴呆のリスクを増大する可能性がある。HRT はまた、閉経期の症状のない女性の生活の質に対する有益な効果も示していない。

HRT のベネフィットは、閉経期の症状の効果的な緩解および長期における骨粗鬆症と骨折の予防等である。HRT は結腸直腸癌のリスク減少も示している。

骨粗鬆症の予防効果にもかかわらず、長期使用におけるリスクとベネフィットのバランスから、HRT を骨粗鬆症予防の第一選択薬とすべきでないと、レビューは結論付けている。

どの製品に影響するか？

レビューの結論は、骨粗鬆症予防が適応となる、従来からあるすべての estrogen 単剤および併用 HRT 製品 (estrogen + progestogen) に適応される。

処方医への勧告

閉経期の症状の短期治療

このレビューの結果は、閉経期の症状の短期治療に HRT を使用している女性には、大多数の女性でベネフィットがリスクを上回ると考えられているので、何ら影響を与えない。最少有効量を最短期間使用し、HRT 開始は患者に十分な情報を与えた上、個人毎に決定し、治療は少なくとも毎年、女性の危険因子の変化および新しい知見に照らして、再検討しなければならない。

骨粗鬆症の予防

50 歳以上で骨折のリスクが高まっている女性における骨粗鬆症の長期予防の第一選択薬として、HRT を考えるべきではない。他の骨粗鬆症療法が禁忌であったり、それに対する反応がないというエビデンスがあるような他の骨粗鬆症療法が使えない患者に対して、HRT は引き続き選択肢となる。そのような症例では、個人のリスク/ベネフィットのバランスを注意深く評価しなければならない。

この新しい勧告は、至急の変更は必要としないが、現在長期予防として HRT を受けている女性は、次の受診時に治療を再検討すべきである。

早発閉経の女性

HRT は、(卵巣機能障害、手術または他の原因による)早発閉経のより若い女性では、閉経期の症状の治療および 50 歳までの骨粗鬆症の予防に使用される可能性がある。この年齢以降は、骨粗鬆症の予防療法を見直すべきで、HRT は第二選択薬と見なされる。

[http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/hrtepinet\\_31203.pdf](http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/hrtepinet_31203.pdf)

【 米 FDA 】

該当情報なし

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (Vol. 22, No. 6, 2003.12.1)

<http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb/aadr0312.pdf>

<http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb/aadr0312.htm>

1) Meningococcal C vaccine: early experience is reassuring

**C 群髄膜炎菌ワクチン: 早期接種の有効性**

C 群髄膜炎菌の結合ワクチン[ NeisVac-C ], [ Meningitec ], [ Menjugate ]は, 2003 年初期からのオーストラリアにおける集団ワクチン計画に含まれる。これらのワクチンは高い有効性があり, 副反応の発生率は低い。成人および 12 ヶ月以上の小児において 1 回の接種で長期の免疫ができるので, 推奨されている。侵襲性の C 群髄膜炎菌による疾病に対する効果の最初の評価では, ワクチンは幼児において 92% の有効率, 10 代では 97% の有効率が示された。C 群髄膜炎菌の結合ワクチンは, オーストラリアにおいて年間に髄膜炎菌感染の 100 症例以上および 5 - 10 の死亡例を防いでいる可能性があると推定される。すべての髄膜炎菌感染の約 70% の原因となる B 群髄膜炎菌に対するワクチンはない。C 群髄膜炎菌のワクチンを接種した人は B 群髄膜炎菌に罹患する可能性が残る。

2002 年 3 月より, ADRAC は C 群髄膜炎菌の結合ワクチンの使用に関する 270 件の報告を受けた。一般的に報告を受けた副反応は注射部位での反応(86 件), 発熱(48 件), 発疹(39 件), 嘔吐(32 件), 蕁麻疹(28 件)および頭痛(28 件)である。重篤な事象は, アナフィラキシー(2 件), 血管浮腫(2 件)および痙攣(17 件)を含む。痙攣の症例のうち 7 例は失神を伴い, 4 例は発熱した。ワクチンにより C 群髄膜炎を発症する可能性はないが, 髄膜炎様症状の 2 例の報告を受けた。それには頭痛, 頸部硬直および頸部痛, 羞明等の反応が含まれる。ワクチンに関連する死亡例は報告されていない。

2003 年 7 月 30 日までに, 約 250 万 dose\* の髄膜炎菌ワクチンがオーストラリアで流通した。この数字を用いると, オーストラリアにおいて痙攣が報告された割合は 100 万 dose につき 7 件である。これは英国での報告で, 痙攣の割合が 100 万 dose につき 16 件とほぼ一致する。

\* dose: 成人か小児の dose かは原文から不明である。

文 献

1) National Meningococcal C Vaccination Program. Information for immunisation providers. Department of Health and Ageing, Australian Government, 22 May 2003.

[http://immunise.health.gov.au/meningoc\\_p.htm](http://immunise.health.gov.au/meningoc_p.htm)

2) Meningococcal disease and vaccination. Frequently asked questions. Population Health Division, Department of Health and Ageing, Australian Government, 22 August 2002.

<http://www.health.gov.au/pubhlth/strateg/communic/factsheets/mening.htm>

3) Report of the Committee on Safety of Medicines Expert Working Group on Meningococcal Group C

Conjugate Vaccines, 23 May 2002. <http://medicines.mhra.gov.uk>

C 群髄膜炎菌ワクチン (Meningococcal C Vaccine, 免疫賦活剤) 海外: 発売済

## 2) Harmful interactions

### 有害な相互作用:

#### trimethoprim/sulphamethoxazole+glibenclamide, clarithromycin+digoxin, spironolactone+ACE 阻害剤

最近の記事は、高齢者において、有効性および忍容性が高い長期の薬物療法に、相互作用の可能性のある処方薬のリスクについて明らかにしている。ここでは、長期療法へ新たな薬物の追加による3つの相互作用に焦点をあわせた。

- ・Glibenclamide への trimethoprim / sulphamethoxazole (sulfamethoxazole (JAN, INN)) の追加による低血糖
- ・Digoxin への clarithromycin の追加による digoxin 毒性
- ・ACE 阻害剤へのカリウム保持性利尿剤の追加による高カリウム血症

関連するどの組み合わせも、入院のリスクが増加していた。ACE 阻害剤を服用し、カリウム保持性利尿剤を追加投与された患者は入院のリスクが20倍に増加した。8日間入院した患者もいるが、いずれかの相互作用により死亡した患者もいる。類似の適応を持つが相互作用の知られていない代替薬(上から順にそれぞれ amoxycillin, cefuroxime, indapamide)を投与された患者においては、毒性のリスクの増加は見られなかった。

ADRAC への報告により、これらの相互作用が明らかになった。

#### Trimethoprim/sulphamethoxazole + glibenclamide

糖尿病に対し、glibenclamide で安定した2人の患者が細菌感染に対し trimethoprim/sulphamethoxazole を開始した時、低血糖を発症した。1人は以前、glibenclamide と trimethoprim を服用した際、副作用は発現しなかった。この相互作用は、sulphonamide が CYP2C9 による sulphonylurea の肝での代謝阻害により生じる。また加えて、sulphonamide は単独でまれに低血糖作用を生じることがある。

#### Clarithromycin + digoxin

約4年間 250µg/日の digoxin を服用していた75歳の女性が、clarithromycin 250mg を1日2回服用開始後3日目に digoxin 中毒(4.2 nmol/L)で入院した。Digoxin は半量にされ、clarithromycin は中止された。この女性は8日後退院した。腸壁におけるP糖タンパクはポンプとして働き腸管腔へ digoxin を戻しその吸収を減少するため、digoxin の生物学的利用率は約70%である。Clarithromycin およびその他のマクロライド系抗生物質はP糖タンパクを阻害し、digoxin 吸収量を増加させる。

#### Spironolactone + ACE 阻害剤

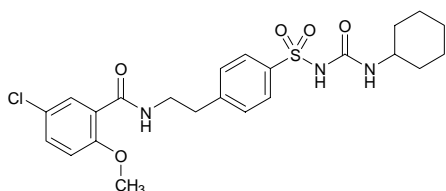
3人の患者が、長期のACE阻害剤治療に spironolactone を追加後、高カリウム血症を発症した(2人は腎障害)。1例は、血清カリウムが8.4 mmol/Lまで上昇した。3人の患者全員は、両剤の中止とカリウムレベルを下げるための治療後、完全に回復した。高カリウム血症は、通常ACE阻害剤単独、および spironolactone や amiloride のようなカリウム保持性利尿剤の追加により発症するが、これは腎でのカリ

ウム排泄を低下させ、この作用を増悪させることによる。

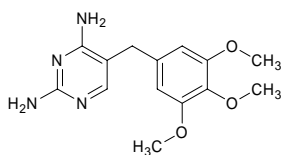
慢性症状に対し長期の薬物療法中の患者へ薬を追加する処方の際は、相互作用のリスクについて注意するよう処方医に勧告する。相互作用による重篤な直接的な結果の可能性の他にも、相互作用が正確に特定されず、長期投与医薬品が不必要に中止される可能性がある。長期療法では、他の薬物の併用を開始もしくは中止後数週間は、より一層の観察が推奨される。

## 文献

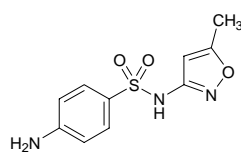
1) Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003 ; 289:1652-58.



グリベンクラミド (Glibenclamide, 経口血糖降下剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



Trimethoprim



Sulfamethoxazole (JAN, INN)

トリメトプリム/スルファメトキサゾール (Trimethoprim/Sulfamethoxazole, 合成抗菌剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

### 3) Post-partum NSAIDs may cause hypertension

#### 分娩後の NSAIDs は高血圧を起こす可能性がある

ADRAC は最近、分娩後に NSAIDs (indomethacin, ibuprofen または diclofenac) を投与された女性において、高血圧もしくは高血圧性クレーゼの 6 件の報告を受けた。重篤な子癇前症 (妊娠中毒症) の既往を持つ女性で、高血圧性クレーゼと帝王切開後の頭蓋内の出血で 1 件の死亡があった。その他の女性のうち 3 人は子癇前症の既往を持つが、子癇前症の痙攣の 1 人を含む 2 人は高血圧の既往はなかった。女性のうち 4 人は有害事象発生時に降圧治療を受けていなかった。

自然分娩後の痛みの処置に対する NSAIDs の有効性と忍容性は対照前向き研究において示された。しかし、子癇前症もしくは早産の女性における分娩後の NSAIDs の使用に対するデータは欠如している。妊娠および出産には関係していない研究では、NSAIDs は正常血圧の人の血圧に対しては最少の影響しか与えないが、薬剤によっては以前治療を受けていた高血圧の患者において、重大な上昇を生じる可能性があることが示された。遮断剤および ACE 阻害剤は特に NSAIDs の存在で効果が減弱しやすい。小規模のデータによれば、NSAIDs は、また治療を受けていない高血圧の患者において血圧を上昇する可能性があることが示されている。NSAIDs の種類により血圧への影響の程度は異なる。

今回の重篤な高血圧の症例は、専ら患者の潜在的な症状により生じた可能性がある。しかしいずれの症例においても、投与された NSAIDs が著しく影響を与えた可能性がある。ADRAC は分娩後に

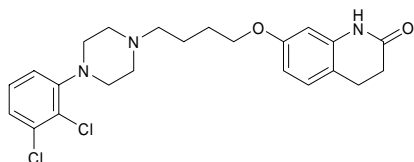
NSAIDsを投与される子癩前症もしくは本態性高血圧症の女性において、注意深い血圧のモニタリングを勧告する。以上のことから、ADRACはNSAIDs使用後の類似の血圧上昇所見に関して、医療関係者からの情報を収集している。

## 文献

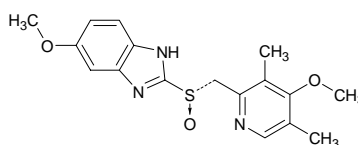
- 1) Peter EA, Janssen PA, Grange CS, Douglas MJ. Ibuprofen versus acetaminophen with codeine for the relief of perineal pain after childbirth: a randomised controlled trial. *Can Med Assoc J* 2001;165:1203-9.
- 2) Searles JA, Pring DW. Effective analgesia following perineal injury during childbirth: a placebo controlled trial of prophylactic rectal diclofenac. *Brit J Obstetrics & Gynaecology* 1998;105:627-31.
- 3) Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure. What is the clinical significance? *Drug Safety* 1997;17:277-89.
- 4) Palmer R, Weiss R, Zusman RM et al. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertension* 2003;16:135-39
- 5) Lewis RV, McLay J, Maclean D, Tregaskis B. The effects of indomethacin and sulindac upon the blood pressures of individuals with untreated labile or mild hypertension. *J Human Hypertension* 1989;3:233-7.

現在、関心のあるこれらの薬物の疑わしい副作用をすべて報告してください。

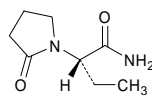
Apomorphine [ Uprima ], Aripiprazole [ Abilify ], Esomeprazole [ Nexium ], Fondaparinux [ Arixtra ], Galantamine [ Reminyl ], Lercanidipine [ Zanidip ], Levetiracetam [ Keppra ], Meloxicam [ Mobic ], Pioglitazone [ Actos ], Pramipexol [ Sifrol ], Reboxetine [ Edronax ], Rosiglitazone [ Avandia ], Sibutramine [ Reductil ], Tadalafil [ Cialis ], Tegaserod [ Zelnorm ]



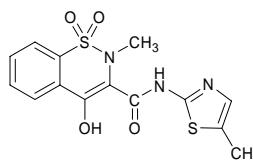
アリピプラゾール (Aripiprazole, 非定型抗精神病薬)  
国内: 申請中 (2003/06/27 現在) 海外: 発売済



esomeprazole (PPI, proton pump inhibitor)  
国内: Phase I (2001/11/13 現在) 海外: 発売済



レベチラセタム (Levetiracetam, 抗てんかん剤)  
国内: Phase III (2003/10/29 現在)  
海外: 発売済



メロキシカム (Meloxicam, 選択的 COX-2 阻害剤)  
国内: 発売済 海外: 発売済

[ EU EMEA ]

**EMEA Public Statement on Recent Publications Regarding Hormone Replacement Therapy (2003.12.3)**

**ホルモン補充療法に関する最近の発表に対する EMEA の声明**

EMEA CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) は、特に WHI (Women's Health Initiative)、WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) および Million Women Study における HRT (ホルモン補充療法) に関連するリスクについての研究発表に関連して、数カ国から、それらのデータを再検討し、HRT の安全で効果的な使用に関して公衆衛生に懸念をもたらすものであるかどうか報告するよう求められた。

CPMP は、この問題について同委員会に助言するための特別の専門家グループを組織した。この専門家グループは、HRT のベネフィットとリスクに関するデータの検討、特に骨粗鬆症における使用時の評価を行った。この専門家グループが使用したデータは、estrogen 単独または estrogen + progestogen 併用 HRT である。この専門家グループの知見に基づいて、CPMP は以下のように結論付けた。

CPMP はエビデンスに基づいて、HRT は閉経前後に典型的に生じる更年期 (血管運動) 症状の緩和に有効であるとした。さらにまた、HRT は骨量の減少 (骨粗鬆症の特徴である) を防ぎ、骨密度を増加させる。また骨粗鬆症のリスクファクターの有無にかかわらず、HRT での治療中は骨折を予防するというエビデンスもある。また限られたデータではあるが、骨密度の低いおよび/もしくは骨粗鬆症と診断された女性においても、HRT と同様の効果が観察された。HRT の骨折予防効果は、治療中止後数年以内に消失するというエビデンスがある。

CPMP は HRT の使用に関連する多くのリスクがあり、いくつかは最近の研究により強まったと判断した。委員会は、どのタイプの progestogen が加えられた時でも、特にすべてのタイプの estrogen での HRT の期間の増加に伴い、乳癌および子宮内膜癌のリスクが増加するというエビデンスを認識した。また、特に、治療の開始年に血液凝固 (VTE、静脈血栓塞栓症) のリスク増加があった。さらに、過去のデータとは反対に、最近のエビデンスにより心疾患のリスクについて、併用 HRT のベネフィットはないことが示された。現在、少なくとも併用 HRT の開始年に心臓発作 (AMI、急性心筋梗塞) のリスクの増加のエビデンスが幾つかあるが、estrogen 単独投与のデータが待たれる。また卒中発作との関連のエビデンスもいくつかある。最近のデータによれば認知機能に対する併用 HRT のベネフィットのエビデンスはなく、併用療法後に痴呆のリスクが増加する幾つかのエビデンスがあることが示された。

上記のデータの再検討の結果、CPMP は以下のように察した。

- ・クオリティー・オブ・ライフに不利な影響を与える更年期症状の治療において、HRT のベネフィット/リスクバランスは好ましいものである。HRT の最少用量および最短期間で治療されるべきである。
- ・リスクファクターを持つもしくは骨粗鬆症と診断された女性における骨粗鬆症もしくは骨折の予防に対して、HRT のベネフィット/リスクバランスはこの適応に対する第一選択薬としては好ましいものではない。
- ・更年期症状のない健康な女性におけるベネフィット/リスクは一般的に好ましくない。

上記の検討の結果、CPMP は HRT の安全で効果的な使用に関して公衆衛生上、懸念があると結論

した。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf>

#### [WHO EDM]

WHO Drug Information Vol.17, No. 3, 2003 Safety and Efficacy Issues

[http://www.who.int/druginformation/vol17num3\\_2003/17-3.pdf](http://www.who.int/druginformation/vol17num3_2003/17-3.pdf)

<http://www.who.int/druginformation/>

#### 1) Virologic non-response in HIV drugs

##### HIV 治療薬におけるウイルス学的不応答

[ Epivir ](lamivudine) , [ Ziagen ](abacavir)および[ Viread ](tenofovir)の3剤を1日1回併用する療法を初めて受ける成人患者の臨床試験において、早期のウイルス学的不応答が高率に見られている<sup>1)</sup>。

これらの結果に基づいて、

- ・初めて、または以前に治療を受けた患者で、新たな治療法を検討する際、tenofovir と組み合わせて abacavir および lamivudine を抗レトロウイルス3剤併用療法に使用すべきでない。
- ・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、治療法の変更を検討する必要がある。
- ・他の抗レトロウイルス剤とこの3剤の組み合わせで使用した場合もすべて、治療が失敗の徴候を綿密にモニターする必要がある。

ESS30009 試験は、抗レトロウイルス療法を受けたことのない HIV-1 感染成人患者に対する、治験中の abacavir(ABC)/lamivudine(3TC)の用量固定した配合剤との組み合わせで1日1回投与した場合の、efavirenz(EFV)対 tenofovir(TDF)の有効性と安全性を見る無作為化非盲検、マルチセンター臨床試験である。この臨床試験の開始直後に、スポンサーである GlaxoSmithKline 社(GSK)は、治験担当者から TDF+3TC+ABC の投与患者で効果が見られないとの報告を受けた。ウイルス学的不応答を評価するために、緊急に臨時的解析が行われた。結果を下記の表に示した。この試験で不応答となった相互作用の本質は正確にはわかっていない。TDF+3TC+ABC の治療を受け不応答だった14人の患者から分離されたウイルスの予備的研究段階では、分離された14全例で遺伝子型において HIV 逆転写酵素に M184V の変異があることを示した。さらに、14例中8例(57%)には、K65R の変異も見られた。

これらの結果を検討し、GSKはすぐにすべての治験に参加した担当者に通知し、TDF+3TC+ABC 群の試験を中止した。治験担当者は患者の遺伝子型と臨床的判断に基づき治療を変更している。一方、EFV+3TC+ABC 1日1回投与群は順調で、試験は続行された。

ESS30009 試験に加えパイロットスタディ<sup>2)</sup>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。

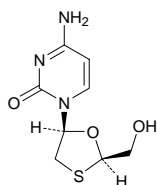


	ウイルス学的不応答の定義に合致した患者数 (%)	
	TDF + 3TC + ABC	EFV + 3TC + ABC
8 週間またはそれ以上の期間, 治療を受けた患者の HIV-1 RNA データ	50 / 102 (49%)	5 / 92 (5%)
12 週間またはそれ以上の期間, 治療を受けた患者の HIV-1 RNA データ	30 / 63 (48%)	3 / 62 (5%)

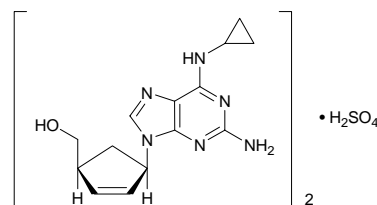
## 文献

- 1) GlaxoSmithKline letter to health care providers published on [www.FDA.gov/medwatch](http://www.FDA.gov/medwatch).
- 2) Farthing, et al. 2nd annual meeting of the International AIDS Society, July 2003, Paris, France.
- 3) Informative Note 2003/09. Spanish medicines Agency, 31 July 2003 <http://www.agemed.es>.

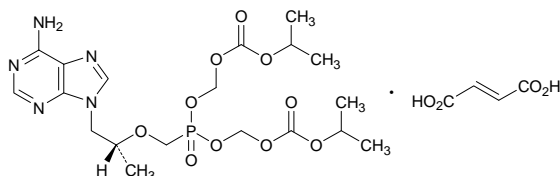
参 照: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.18, Vol.1 No.30



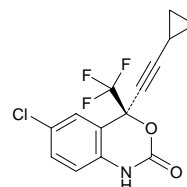
ラミブジン (Lamivudine (3TC),  
核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI))  
国内: 発売済 海外: 発売済



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) Hyponatraemia with SSRIs

### 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRIs) による低ナトリウム血症

ADARC (Adverse Drug Reactions Advisory Committee) は SSRIs と venlafaxine による低ナトリウム血症の報告を 311 件入手した (表)。そのうち 67 件は抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 (SIADH) を呈していたが、いずれの報告にも血清および/または尿の浸透圧の検査結果が含まれていなかった<sup>1)</sup>。ADARC が入手した低ナトリウム血症の全報告の約 4 分の 1 が SSRIs によるもので、これは低ナトリウム血症を起こしやすい利尿薬に次いで 2 番目に多い。311 件の 3 分の 2 以上で、SSRIs のみが疑われ、その報告の 4 分の 3 は女性であった。少ない割合 (14%) ではあるが、利尿薬との併用が確認された。

患者の年齢の中央値は77歳(13-99歳;約85%は60歳以上)である。通常は治療開始後1ヶ月以内に発症している。この報告の多くは、低ナトリウム血症のみが異常であって、最低血清ナトリウム値 (serum sodium nadir)の中央値は120(113-133)mmol/Lであった。他の報告には、錯乱、痙攣、疲労、譫妄、失神、傾眠、激越、めまい、幻覚のような神経心理学的症状が挙げられている。数人の患者は、攻撃的な反応、人格障害、離人症のような行動の変化を経験した。脈拍と血圧の変化は時々起こった。

これらのケースの約3分の2では、SSRIsの使用中止と水分制限の後、完全に回復した。3例では低ナトリウム血症に関連して死の転帰をとった。その他の患者は、報告時点で未回復または転帰が不明であった。ADRACの報告でのパターンは、SSRIsによる低ナトリウム血症が、高齢の、特に女性に多く見られ、SSRIs投与後最初の30日間にほとんど発症するという研究結果<sup>2)</sup>と一致する。抗利尿ホルモン分泌不適合症候群(SIADH)は、SSRIsによる低ナトリウム血症のメカニズムの一部のようで、セロトニン再取り込み阻害は、抗利尿ホルモン(ADH)分泌の中枢での増加と、それによる抗利尿ホルモン分泌不適合症候群(SIADH)の誘発に関係している<sup>3)</sup>。

高齢の精神病患者について最近のオーストラリアの研究で、SSRIsまたはvenlafaxineの使用で、年齢、性別、抑うつ状態、低ナトリウム血症を伴う他の薬剤の使用および精神病の重症度を調整し解析した結果、低ナトリウム血症のリスクが3.5倍上昇することが解った<sup>4)</sup>。

SSRIsまたはvenlafaxineの使用開始後1ヶ月以内に進行する神経心理学的症状については、血清電解質の測定を行うべきである。高齢の女性と利尿薬使用患者はリスクが大きい。

Australian Adverse Drug Reaction Bulletin, Volume 22, Number 3, 2003.より抜粋。

#### 文 献

1) ADRAC. Selective serotonin reuptake inhibitors and SIADH. MJA 1996;164:562

2) Liu B, Mittmann N, Knowles S et al.

Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors. Can Med Assoc J 1996;155 (5):519-527

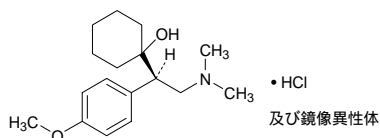
3) Fisher A, Davis M, Croft-Baker J et al. Citalopram-induced severe hyponatraemia with coma and seizure. Adv Drug React Toxicol Rev 2002;21:179-87

4) Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine. Internat J Ger Psychiatry 2002;17:231-7

参 照: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.9

表 SSRIs と venlafaxine による  
低ナトリウム血症の報告

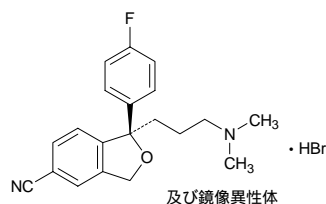
薬 剤	全報告数	低ナトリウム血症の報告
Citalopram	388	35
Fluoxetine	1,148	50
Fluvoxamine	142	3
Paroxetine	1,587	46
Sertraline	4,503	130
Venlafaxine	695	47
Total		311



### 塩酸ベンラファキシン

〔Venlafaxine Hydrochloride, SNRI(抗うつ剤)〕

国内: Phase II(2003/10/29 現在) 海外: 発売済

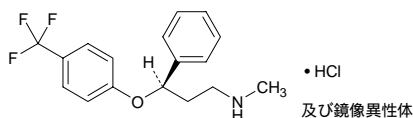


### 臭化水素酸シタロプラム

〔Citalopram Hydrobromide, SSRI(抗うつ剤)〕

国内: Phase II 中止(2002/01/23 現在)

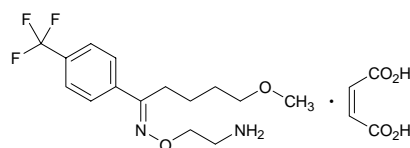
海外: 発売済



### 塩酸フルオキセチン

〔Fluoxetine Hydrochloride, SSRI(抗うつ剤)〕

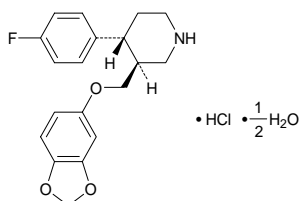
国内: Phase III(2003/08/06 現在) 海外: 発売済



### マレイン酸フルボキサミン

〔Fluvoxamine Maleate, SSRI(抗うつ剤)〕

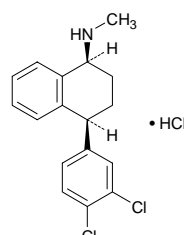
国内: 発売済 海外: 発売済



### 塩酸パロキセチン

〔Paroxetine Hydrochloride, SSRI(抗うつ剤)〕

国内: 発売済 海外: 発売済



### 塩酸セルトラリン

〔Sertraline Hydrochloride, SSRI(抗うつ剤)〕

国内: 申請中(2003/08/06 現在) 海外: 発売済

## 3) Salmeterol labelling changes

### Salmeterol の表示改訂

米国食品医薬品局(FDA)は、喘息および COPD(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、新しい安全性情報および警告を追加したと発表した。生命を脅かす喘息症状もしくは喘息関連死のリスクのわずかなが有意な上昇が見られている。

2003年1月23日にFDAは、28週間にわたって喘息患者におけるプラセボに対する salmeterol の効果を比較する SMART(Salmeterol Multicentre Asthma Research Trial)の中間解析の予備結果を報告する Talk Paper を出した。主要評価項目は、呼吸関連死または呼吸関連の生命を脅かす症状(例えば人工呼吸器の使用が必要な例)が発生するかであった。副次的評価項目には、すべての原因による

死,喘息関連死,および喘息関連死または生命を脅かす症状が含まれた。

同試験は 60,000 人の患者の登録を予定していたが,予定数のおよそ半数の患者が登録され,計画された中間解析の結果をレビューしたところで,スポンサーが試験を中止した。解析は 13,174 人の [ Serevent ]群と 13,179 人のプラセボ群の患者で行われた。同解析で主要評価項目に関しては 2 群間で有意な差は見られなかったが,[ Serevent ]群はプラセボ群に比し喘息関連死(13 対 4),喘息関連死または生命を脅かす症状(36 対 23)に関して報告数が多かった。

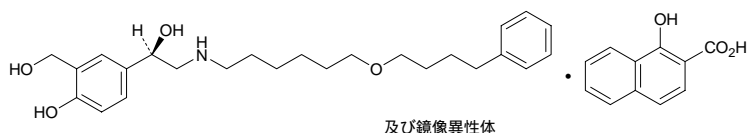
SMART 研究は,患者背景による転帰の違いを分析するようデザインされていないが,人種および民族に基づいた post-hoc サブグループ解析を実施した。白人における呼吸あるいは喘息関連事象の増加は,この解析では見られなかった。アフリカ系アメリカ人患者では,[ Serevent ]群で主要事象(呼吸関連死または生命を脅かす症状)が,統計学的に有意に増加した(20 対 7)。さらに,喘息関連死(8 対 1)および喘息関連死または生命を脅かす症状(19 対 4)の発生は,プラセボに比べてアフリカ系アメリカ人患者において統計学的に有意に高かった。

FDA は得られているデータに基づくと,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と強調している。患者は,医師に相談しないで製品の服用を中止しないよう勧告している。

## 文献

1)FDA Talk Paper, T03-62, 14 August 2003

参照:医薬品安全性情報 Vol.1 No.20, Vol.1 No.32



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

以上

---

## 連絡先

安全情報部第一室 中野,山本