

医薬品安全性情報 Vol.1 No.37 (2003. 12.19)

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

- ・最新ニュース:[Prozac](fluoxetine)のみが 18 歳未満の大うつ病治療にリスクとベネフィットの好ましいバランスを示した [英 MHRA]..... p.1
- ・FDA は第二選択薬の[Gleevec](imatinib)を正式承認に変更[米 FDA]..... p.4
- ・小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要を発表(2003.12.5) [米 FDA]..... p.5
- ・Medroxyprogesterone デボ剤使用中の妊娠(WHO EDM)..... p.6
- ・Etonogestrel と膣出血(WHO EDM)..... p.7
- ・Minocycline の肝反応(WHO EDM)..... p.7
- ・新しい抗うつ薬による肝胆道系反応 [WHO EDM]..... p.8
- ・新世代の抗ヒスタミン剤による痙攣 [WHO EDM]..... p.9
- ・Pyrazinamide および rifampin を潜伏結核感染に用いないこと [WHO EDM]..... p.10

各国規制機関情報(2003.12.12 現在)

[英 MHRA](2003.12.10)

Latest news:Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors(SSRIs)in children and adolescents with major depressive disorder(MDD)- only fluoxetine [Prozac] shown to have a favourable balance of risks and benefits for the treatment of MDD in the under 18s

最新ニュース:大うつ病(MDD)の小児および青年期における SSRIs の使用 - [Prozac](fluoxetine)のみが 18 歳未満の大うつ病治療にリスクとベネフィットの好ましいバランスを示した

CSM(Committee on Safety of Medicines, 医薬品安全性委員会)の専門化グループにより行われた小児の MDD の治療における SSRIs に分類される薬物の安全性と有効性に関するレビューに基づいて, CSM は, 18 歳未満の MDD の治療でのリスクとベネフィットの比は sertraline, citalopram および escitalopram に対して好ましいものではなく, fluvoxamine では評価不能であると判断されると勧告した。 [Prozac](fluoxetine)のみが 18 歳未満における MDD の治療に対し, リスクとベネフィットの好ましいバランスを持つことが, 臨床試験において示された。

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – Use in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 - MDD の小児および成人における使用

6 月と 9 月に, paroxetine および同系の抗うつ剤 venlafaxine は, 18 歳未満の小児および成人のうつ病の治療に用いられるべきではないと通知した。その後, CSM は, 小児の MDD の治療における SSRI

の安全性と有効性のレビューを完了した。

CSM は得られた臨床試験データのレビューに基づいて、18 歳未満における MDD の治療に対するリスクとベネフィットの比は、sertraline, citalopram および escitalopram は好ましくなく、fluvoxamine では評価不能と判断されると勧告した。[Prozac](fluoxetine)のみが、18 歳未満における MDD の治療に対してリスクとベネフィットの好ましいバランスを持つことが臨床試験において示された。

成人では現在までのエビデンスに基づいて、すべての SSRI で、治療のベネフィットはリスクを上回ると考えられた。

Paroxetine や venlafaxine のような薬剤は 18 歳未満のうつ病への使用は許可されていないが、適応外でこの年齢群において使用されていることは周知の通りである。Sertraline および fluvoxamine は、OCD (強迫症状) の治療に承認されているが、この新規の勧告は OCD の使用に関連するものではない。

勧告の要約

18 歳未満の患者において

- ・Paroxetine, venlafaxine, sertraline, citalopram および escitalopram は現在、18 歳未満の MDD に禁忌である。
- ・小児の MDD での fluvoxamine の安全性と有効性に関するデータはない。成人での安全性と有効性から、18 歳未満の安全性と有効性を推定することはできないので、この製品は 18 歳未満において使用されるべきではない。
- ・18 歳未満における MDD の治療において、fluoxetine のリスクとベネフィットの比は好ましいものである。

Paroxetine, venlafaxine, sertraline, citalopram, escitalopram および fluvoxamine に対する一般的な処方勧告

1. これらの製品は、うつ病の 18 歳未満の患者に対し、新規の治療として処方されるべきではない。
2. もし患者がこれらの製品による治療に成功しているなら、計画された治療過程の通常の完了は、疾病の管理における一つの選択肢として考えられるべきである。
3. もし患者がこれらの製品による治療が順調でないならば、治療の変更が検討されるべきである。
4. 小児の MDD にこれらの薬物のいずれかの処方に決定する場合、例えば患者が fluoxetine に対し忍容できない場合、専門家の助言を得て、すべての入手可能な情報の注意深い検討の後に決定されるべきである。

Fluoxetine は、18 歳未満における MDD に対する販売許可はない。しかし、CSM は臨床試験データを検討し、リスクとベネフィットの比は好ましいものであると勧告した。この場合もやはり、18 歳未満の患者の MDD に対する fluoxetine の処方、専門家の助言により決定されるべきである。

SSRI の中止

どの SSRI も急に中止すべきではない。特に venlafaxine および paroxetine に対しては、用量の漸減が求められる可能性がある。それぞれの製品を中止する際に予期されることは、製品情報にすでに記載されている。

小児および青年期におけるMDDに関する規制とCSMの勧告(概略)

| | Fluoxetine | Sertraline | Citalopram | Escitalopram | Fluvoxamine | Paroxetine | Venlafaxine |
|-------------------------|--|---------------------------------------|------------------------------|--|---|---------------------------|--------------------------------------|
| 医薬品の分類 | SSRI | SSRI | SSRI | SSRI [citalopramの(S)- 体] | SSRI | SSRI | SNRI(セロトニン・ ノルアドレナリン再 取り込み阻害剤) |
| 小児および青年に承認された適応症 | なし | 強迫症状 | なし | なし | 強迫症状 | なし | なし |
| 小児および青年期のMDDの有効性 | 対照臨床試験で示された | 対照臨床試験で示されていない | 対照臨床試験で一貫して示されていない | 臨床試験のデータなし | 臨床試験のデータなし | 対照臨床試験で示されていない | 対照臨床試験で示されていない |
| 小児および青年期のMDD試験での安全性概要 | 恐らくは、臨床試験対象患者基準の違いの結果として、躁病および軽躁が成人より頻繁に報告された。プラセボに比較し、自傷行為および自殺念慮の割合は増加なし | プラセボに比較し激越、食欲不振、不眠症および自殺念慮、自傷行為の割合が増加 | 2試験のうち1つでプラセボに比較して自傷行為の割合が増加 | 臨床試験のデータなし | 臨床試験のデータなし | プラセボに比較し自傷行為および自殺念慮の割合が増加 | プラセボに比較し自傷行為および自殺念慮の割合が増加 |
| 小児および青年期のMDDに関連するCSMの勧告 | リスク/ベネフィット比は好ましい | リスク/ベネフィット比は好ましくない | リスク/ベネフィット比は好ましくない | リスク/ベネフィット比は好ましくないと思われる (citalopramからの推定) | リスク/ベネフィット比は評価できない - 成人での安全性と有効性からは18歳未満の推定はできない | リスク/ベネフィット比は好ましくない | リスク/ベネフィット比は好ましくない |

[CSM]

<http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

[患者用リーフレットを含む医療従事者向け通達]

http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/cemssri_101203.pdf

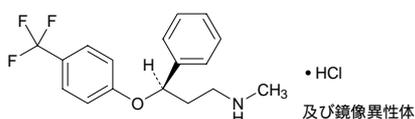
[各医薬品の詳細な情報はこちらをご参照ください]

Overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents including a summary of available safety and efficacy data

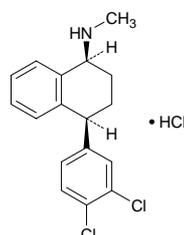
http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverview_101203.htm

Summary of clinical trials relating to MDD in children and adolescents

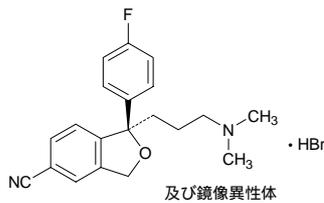
http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/ssrioverviewclinicaltrialdata_101203.htm



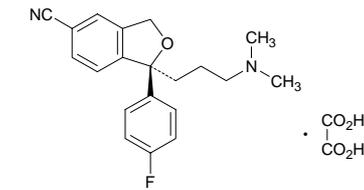
塩酸フルオキセチン (Fluoxetine Hydrochloride, SSRI) 国内: Phase III (2003/08/06 現在) 海外: 発売済



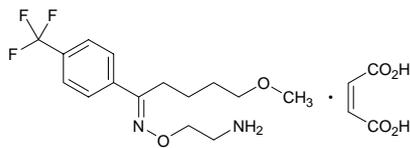
塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride, SSRI) 国内: 申請中 (2003/10/20 現在) 海外: 発売済



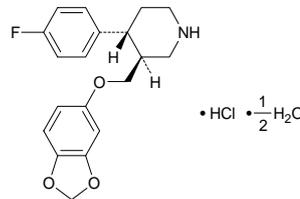
臭化水素酸シタロプラム (Citalopram Hydrobromide, SSRI) 国内: Phase II 中止 (2002/01/23 現在) 海外: 発売済



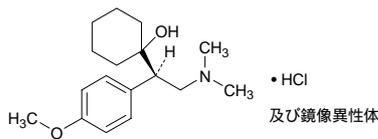
シュウ酸エスシタロプラム (Escitalopram oxalate) 国内: Phase I (2003/08/06 現在) 海外: 発売済



マレイン酸フルボキサミン (Fluvoxamine Maleate, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸パロキセチン (Paroxetine Hydrochloride, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸ベンラファキシン (Venlafaxine Hydrochloride, SNRI) 国内: Phase II (2003/10/29 現在) 海外: 発売済

【 米 FDA 】

1. FDA Converts Gleevec in Second Line Setting to Regular Approval(2003.12.8)

FDA は第二選択薬の[Gleevec](imatinib)を正式承認に変更

FDA は、難治性の慢性骨髄性白血病の第二選択薬として[Gleevec](imatinib)を正式に承認した。なお、この疾患はまれに生命の危険性があり、米国では約 40,000 人が罹患している。正式な承認とは、[Gleevec]が難治性の慢性骨髄性白血病に対し、長期の臨床的なベネフィットを示すとFDA が判断したことを意味する。[Gleevec]がまず 2001 年 5 月に accelerated approval program(迅速審査制度)の下で承認された時点で、長期の臨床的なベネフィットは高いと思われるエビデンスが示されたが、それを確認するためにさらに臨床試験が必要であった。

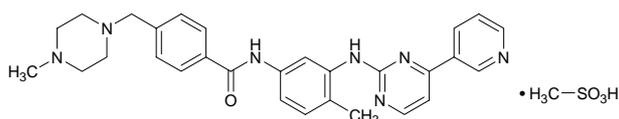
“[Gleevec]の臨床経験は、医薬品が患者の生活を改善する可能性があることを合理的に予測する短期の腫瘍反応率(奏効率)のような有効なサロゲートエンドポイントに基づいて、生命を脅かす疾病の患者に対し、近い将来、有効な薬剤が得られることを約束するデータを示している”とFDA 長官 Mark B. McClellan, M.D., Ph.D.は述べた。“また我々の経験により、今回、スポンサーが行ったような、医薬品の臨床的なベネフィットの確認に承認後の追跡研究が重要であることは明らかである。”

Accelerated approval program は、重篤なもしくは生命を脅かす疾病に対し、長期の臨床的ベネフィット以上に、有意により早期に見られる医薬品の優れた作用に基づいて承認を与えることで、開発段階で一早く利用可能とする。[Gleevec]の優れた作用とは、赤血球数の正常化と骨髄白血球における異常な染色体の低減等である。

スポンサーである Novartis Pharmaceuticals 社は 2001 年の承認の際に、この特別な適応に対する長期のベネフィットを確認するため、最初の試験における患者の追跡を継続するよう求められた。FDA に示されたデータによれば、95%の患者が正常な赤血球数に達し、さらに、好ましい治療反応が持続した。骨髄白血球における異常な染色体の割合が減少した患者の約 88% (推定)が、少なくとも 2 年間その効果を持続した。治療の 2 年後、推定 85%の患者が疾病の悪化を免れた。推定の全生存率は 91%だった。この追加データの結果、この疾患の治療に対し、[Gleevec]を正式承認に変更するために十分な情報が FDA に示された。

[Gleevec]は 2001 年 5 月から、慢性骨髄性白血病の治療の第一選択、小児の白血病および胃腸の癌のまれな形である消化管間質腫瘍に承認されている。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00990.html>



メシル酸イマチニブ (Imatinib Mesilate, 抗悪性腫瘍剤 (チロシンキナーゼ阻害剤))

国内: 発売済 海外: 発売済

2. Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of December 5, 2003

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を公表 (2003.12.5)

| 一般名 | 商品名 | 販売元 | 評価の概要 | |
|---------------------------------------|-----------|----------------------|---------|-----------------------|
| Alendronate | Fosamax | Merck | Medical | Clinical Pharmacology |
| Atovaquone and Proguanil new!! | Malarone | GlaxoSmithKline | Medical | Clinical Pharmacology |
| Benazepril | Lotensin | Novartis | Medical | Clinical Pharmacology |
| Budesonide | Pulmicort | AstraZeneca | Medical | None* |
| Fentanyl | Duragesic | ALZA | Medical | Clinical Pharmacology |
| Fexofenadine | Allegra | Aventis | Medical | Clinical Pharmacology |
| Fludarabine | Fludara | Berlex | Medical | Clinical Pharmacology |
| Fluticasone | Flonase | GlaxoSmithKline | Medical | Clinical Pharmacology |
| Fluticasone | Flovent | GlaxoSmithKline | Medical | Clinical Pharmacology |
| Fosinopril | Monopril | Bristol-Myers Squibb | Medical | Clinical Pharmacology |
| Oxybutynin | Ditropan | Johnson & Johnson | Medical | Clinical Pharmacology |
| Temozolomide | Temodar | Schering | Medical | Clinical Pharmacology |
| Topotecan | Hycamtin | GlaxoSmithKline | Medical | Clinical Pharmacology |
| Venlafaxine | Effexor | Wyeth Ayerst | Medical | Clinical Pharmacology |

* この薬の臨床薬理学的評価は実施されていない。

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm> (注: 上記は 12 月 5 日に web 掲載された情報)

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

【豪 TGA】

該当情報なし

【EU EMEA】

該当情報なし

【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/>

1) Pregnancy during depot medroxyprogesterone use

Medroxyprogesterone デポ剤使用中の妊娠

ADRAC は、避妊用 medroxyprogesterone デポ剤 [Depo-Provera], [Depo-Ralovera]を使用したにもかかわらず妊娠した 27 件の報告を受けた。そのうち 10 件では、投与後 2 - 10 週に妊娠したことが確認された。Carbamazepine との相互作用が原因となった可能性があるものが 2 件、注射時期が遅すぎたかボーダーラインの時期に投与されたものが 9 件あった。

Progesterone デポ避妊薬は高い効果を持つ¹⁾。しかし、このような薬剤を処方する医師および他の医療従事者は、避妊が無効となるリスクを生じるかもしれない以下の状況を避ける必要がある。

・不適当な注射時期 - 妊娠の可能性を除外した後、通常の月経周期開始後最初の 5 日以内、授乳中でない場合は分娩後 5 日以内、授乳中の場合は分娩後 6 週間後に、注射を開始しなければならない。注射は、3ヶ月ごとに 14 週間以上の間隔は空けないで実施する。間隔が 14 週間以上になる場合は、服用前に妊娠テストを実施すべきである。

・バイアルを十分に振らないことで、微結晶が適切に懸濁しない。横にして保存すると微結晶が固まりやすく、振ったときに懸濁しにくい。

・投与量が十分でない - 不適切な中断または全量を注射しない。

・筋肉の表層組織に懸濁液が入るような不適切な注射技術。

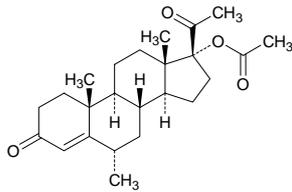
・注射剤の誤投与 - [Depo-Provera]の代わりに [Depo-Medrol]が使用された症例がある。

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

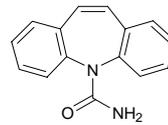
文 献

1) Borgatta, L., Murthy, A., Chuang, C. et al. Pregnancies diagnosed during Depo-Provera® use. Contraception, 66: 169-172 (2002).

参 照: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.9



酢酸メドロキシプロゲステロン
(Medroxyprogesterone Acetate, 黄体ホルモン剤)
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

2) Etonogestrel and vaginal bleeding

Etonogestrel と膣出血

2001年8月以来,ADRACは,[Implanon](皮下埋込み型 etonogestrel 避妊薬)の副作用報告を130件受け取った。そのうち,膣出血が37件あり,その多くが長期の出血(2 - 26週間 ; 中央値8週間)であった。多くは,この出血は挿入後まもなく始まったが,16週以上経過後にも起こった。37人中33人は,埋込みの除去が必要だった。1人の患者は入院し,4ユニットの赤血球を輸血した。

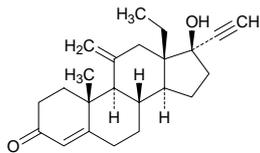
公表された3年間の研究では,患者の2.8%が[Implanon]で重篤あるいは長期の出血を経験していた¹⁾。許容範囲以上の膣出血が時には起きる場合もあり,また,しばしば,埋込みの除去が必要となる。

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

文献

1) Croxatto HB. Clinical profile of Implanon: a single-rod etonogestrel contraceptive implant. Eur J Contraception Reprod Health Care 2000; 5 (Suppl 2): 21-8.

参照: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.9



Etonogestrel (黄体ホルモン剤・避妊薬) 海外: 発売済

3) Hepatic reactions with minocycline

Minocycline の肝反応

Minocycline は,重症のざ瘡の有効な長期治療薬であるが,まれに肝機能障害を含む重大な副作用を伴う。ある研究では,新規使用患者における肝反応の発生率は,1/10,000人・月であった¹⁾。

ADRACは,minocycline について21件の肝炎を含む42件の肝反応の報告を受けた。患者の大部分は1種類のみを使っており,ざ瘡への適用は28件で,21歳以下の患者は15人であった。肝酵素の検査結果によると,肝障害細胞型(12件)が,胆汁うっ滞性(3件)や混合型(2件)よりも多かった。13件では,発現時期が分っており,胆汁うっ滞性反応が肝細胞障害よりも早く,4週間以内に起こっていた。

42件のうち25件については、報告された時まで、大抵の場合12週間以内で回復していた。死に至ったものや、肝移植が必要になった例はなかった。

公表された症例から、minocyclineの肝反応は、過敏性症候群(35日以内に発症)、または自己免疫性慢性活動型肝炎(数ヶ月または数年後に発症)に似た症状を示した²⁾。

十分な情報の報告にもかかわらず、ADRACの例には、過敏性症候群の基準と一致するものはなかった。しかし、自己免疫反応を示唆するものが5件あった。全例で抗核抗体が存在し、1件は紅斑性狼瘡の様相を呈していた。2件については、発症の時期が11または12ヶ月と明記してあった。

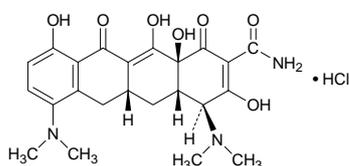
Minocyclineの他の重大な副作用としては、中枢神経系への作用、皮膚の変色、良性頭蓋内圧亢進が含まれる。処方医はminocyclineの長期治療を受けている患者の肝炎は、血清学的にも組織学的にも自己免疫性肝炎と区別できないということを認識しておくべきである。Minocyclineの投与中止によって、通常、完全に回復する。

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

文献

- 1) Seaman HE, Lawrenson RA, Williams TJ et al. The risk of liver damage associated with minocycline: a comparative study. J Clin Pharmacology 2001;41(8):852-60.
- 2) Lawrenson RA, Seaman HE, Sundstrom A et al. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data. Drug Safety 2000;23:333-49.

参照:医薬品安全性情報 Vol.1 No.9



塩酸ミノサイクリン (Minocycline Hydrochloride, テトラサイクリン系抗生物質)

国内:発売済 海外:発売済

4) Hepatobiliary reactions with the newer antidepressants

新しい抗うつ薬による肝胆道系反応

Health Canadaは、セロトニンの神経伝達に作用を及ぼす新しい抗うつ薬に関する疑いのある肝胆道系副作用を引き続きモニターしている。対象は、[Celexa](citalopram)、[Prozac](fluoxetine)、[Luvox](fluvoxamine)、[Remeron](mirtazapine)、[Serzone-5HT₂](nefazodone)、[Paxil](paroxetine)、[Zoloft](sertraline)、[Desyrel](trazodone)、[Effexor](venlafaxine)等である。これらの抗うつ薬に関する肝胆道系副作用が疑われる報告が、発売から2002年7月までにHealth Canadaにあった。

得られたデータでは、これらの抗うつ薬に関連した胆道系の副作用による死亡例の報告はなかった。Nefazodoneが関わる2件の報告では、肝移植が必要であった。Nefazodone関連の他の3報では、肝

移植は検討されたものの、長期の入院後、患者の状態が徐々に改善した。肝障害の発現時期は、1 - 4 ヶ月の間であった。5 例とも肝疾患による入院歴はなかった。

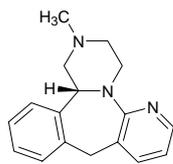
最近の文献では、nefazodone に関する重篤な肝不全数例が報告された。FDA は、[Serzone] (nefazodone) の添付文書に、死または肝移植の転帰となった肝不全の米国における報告率が、治療の患者・年あたり 25 万から 30 万につき約 1 例という黒枠警告を追加した。この率は、肝不全の推定背景率のおよそ 3 - 4 倍になる。これは報告漏れのため、実際のリスクより低い可能性がある。

現在のところ、どのような患者で肝不全となりやすいのかを予測する方法はない。通常、活動性肝疾患または血清トランスアミナーゼの基準値が高い患者では、nefazodone による治療を開始すべきでない。定期的な肝機能検査が重篤な肝障害を予防するのか不明であるが、薬剤誘発性肝障害の早期発見と被疑薬の迅速な中止が回復を促すと、一般に考えられている。

文献

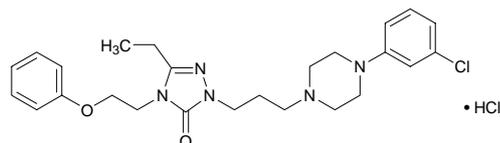
1) Mano Murty, Iza Morawiecka, Suniti Sharma. Canadian Adverse Reaction Newsletter, 13(1), January 2003

関連情報: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.30, Vol.1 No.33



及び鏡像異性体

ミルタザピン (Mirtazapine, Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA))
国内: Phase III (2003/08/06 現在) 海外: 発売済



塩酸ネファゾドン [Nefazodone Hydrochloride, serotonin2 antagonist/reuptake inhibitor]
国内: Phase II (中断) (2003/08/06 現在) 海外: 発売済

5) Convulsions with newer-generation antihistamines

新世代の抗ヒスタミン剤による痙攣

ヒスタミン H₁ 受容体アンタゴニストは、治療用量でよく鎮静作用を示すことから、第 1 世代または新世代の抗ヒスタミン剤と分類されることが多い。Astemizole, cetirizine, desloratadine, fexofenadine, loratadine, terfenadine 等の「新世代の抗ヒスタミン剤」は、第 2 あるいは第 3 世代の抗ヒスタミン剤とも呼ばれ、鎮静作用を示さない第 1 世代の代替品として開発された。Torsades de pointes や心室細動につながる QT 延長への関連のため、terfenadine と astemizole の販売はカナダで中止された。Loratadine, cetirizine, fexofenadine, desloratadine は、それぞれ 1988, 1991, 1997, 2002 年にカナダで発売された。Loratadine, fexofenadine, desloratadine は、市販薬として入手できる。Cetirizine は、市販薬としても処方薬としても入手可能である。

発作または痙攣が、第 1 世代の抗ヒスタミン剤 (chlorpheniramine, diphenhydramine, pheniramine, pyribenzamine) でも、新世代の抗ヒスタミン剤 (astemizole, cetirizine, fexofenadine, loratadine, terfenadine) でも、論文で報告されている。FDA 有害事象報告システム (1999 年 7 月) によると、cetirizine, fexofenadine, loratadine が関与する痙攣が、それぞれの薬剤で報告された有害事象の総数の 2.5%、

3.1% , 2.1%を占めた。

カナダにおける各々の薬剤の発売日から 2002 年 9 月 19 日までに , Health Canada は loratadine (9 件) , cetirizine (7 件) , fexofenadine (4 件) が関与する 20 件の痙攣性障害が疑われる報告を受けている。現在のところ desloratadine に関する痙攣性障害が疑われる報告はない。発作および痙攣の報告が , loratadine , cetirizine , fexofenadine の順に , 各々報告された副作用の総数の 3.6% , 1.4% , 0.9%を占めた。20 例のうち 15 例は , 発作の既往歴のある患者または抗痙攣薬を併用していた患者で発生した。しかし , 因果関係が確定していないので , これらのデータは慎重に解釈しなければならない。新しい世代抗ヒスタミン剤が , 発作の既往歴のある患者の病態を悪化させたり , 抗痙攣薬と相互作用があるのかという点は , 明らかでない。特に痙攣性障害の素因のある患者での , 発作または痙攣の発生における同薬の役割について , さらに研究を進め , モニタリングを続けていくことが求められる。

注目すべき点は , 薬剤の推奨用量より明らかに多く摂取した 2 例の報告である。1 例は 2 年以上発作のなかった phenytoin による治療を受けていた 27 歳の女性で , 1 日に 3 回 cetirizine (20mg/回) を服用し , 3 回目の服用後 1 時間以上経過して発作を起こした。Cetirizine の最大推奨 1 日用量は 20mg である。もう 1 例は , 発作の既往のない 37 歳の健常男性で , loratadine を 3 日間 25mg/日 [[Claritin] 2 錠と [Claritin Extra] 1 錠) 服用後に , 3 時間の間隔を空けて 2 回の痙攣大発作を起こした。この患者は発作の前夜 , アルコール (ビール等) も摂取していた。Loratadine の推奨 1 日成人用量は 10mg である。

患者には , 包装ラベルを注意深く読み , 大衆薬も含めてどのような治療のための健康製品でも推奨または最大 1 日用量を超えないように , 注意喚起すべきである。複合製品は同一の有効成分を含む可能性があり , 詳しい情報については医療関係者に相談するようにということも , 患者に伝えなければならない。

文 献

1) Pascale Springuel, Duc Vu, Canadian Adverse Reaction Newsletter, 13(1), January 2003

6) Rifampicin and pyrazinamide not to be used for latent tuberculosis infection

Pyrazinamide および rifampin を潜伏結核感染に用いないこと

疾病管理予防センター (CDC) は , 潜伏結核感染の治療に rifampicin (米国 : rifampin) と pyrazinamide を 2 ヶ月間 , 毎日あるいは週に 2 回服用している患者での重篤な肝障害の報告を受けていた。これらの報告に基づいて , CDC は同併用療法について臨床医に警告した。同併用療法が関連する重篤な肝障害の発現率を推定するために , 潜伏結核感染の治療に同併用療法を受けた米国の患者のコホートデータが , CDC により収集された。解析の結果 , 同併用療法に関する肝障害による高い入院率と死亡率が明らかにされた。このような知見に基づき , 米国胸部学会 (ATS) と CDC は , 通常は潜伏結核感染患者に同併用療法を用いないように勧告している。

米国感染症学会 (IDSA) も , 改定された ATS/CDC の勧告の支持を表明している。潜伏結核感染の治療には , 臨床医は他の推奨される治療法を用いるよう求められている。Rifampicin と pyrazinamide は , 活動性結核患者の治療に多剤併用療法の一部として用いるべきである。

同併用療法は , HIV 陰性 , 陽性にかかわらず , 潜伏結核感染患者に通常推奨すべきではなく , 以下

の患者には禁忌である。

- ・肝障害に関連する他の薬剤を併用している。
- ・治療期間中は禁酒していても、過量のアルコールを摂取する。
- ・基礎疾患として肝疾患がある。
- ・Isoniazid (INH) 関連の肝障害の既往がある。

同併用療法の潜在的利益が重篤な肝障害および死のリスクを上回る場合は、以下の条件においてのみ、同併用療法を慎重に選別した患者に対して考慮してもよい。

- ・より好ましい他の治療法(9ヶ月間 INH を毎日または週に2回、6ヶ月間 INH を毎日または週に2回または4ヶ月間 rifampicin を毎日)が完了しないようだと判断される場合。
- ・潜伏結核感染治療の専門知識を持つ臨床医の監視が得られる場合。

同併用療法の前に結核/潜伏結核感染の専門家に相談しなければならない。さらに患者に、肝疾患または INH や他剤による副作用の経験があるかを尋ね、同併用療法による肝毒性の可能性について知らせ、paracetamol (acetaminophen) のような OTC 薬も含めて肝毒性の可能性のある薬を併用しないよう助言しなければならない。

同併用療法を受けている患者の定期的な臨床評価を容易にするため、臨床医は2週間分以上の投薬をすべきでない(pyrazinamide の1日用量は20.0 mg/kg/日未満(pyrazinamide 1日最大用量:2.0g)、週2回投与では50.0 mg/kg/日未満(pyrazinamide 最大週2回用量:4.0g))。

患者は、治療の2, 4, 6, 8週目に、服薬遵守、忍容性、副作用について、個別に医療提供者の再評価を受けなければならない。8週目の評価は、治療完了の記録としても使用されるべきである。受診の度に、腹痛、嘔吐、黄疸または肝炎の他の症状が発現しているならば、患者と同じ言語を話す医療提供者が直ちに同併用療法を中止し、医師に相談するように患者に指示しなければならない。適切なモニタリングの継続が望まれる。

同併用療法を受けている患者では、血清アミノトランスフェラーゼ(AT)とビリルビンを治療の開始前、2, 4, 6, 8週目に、測定すべきである。このような患者の大部分では、治療の第4週以降に肝障害の症状を発現しているため、治療期間を通してモニターしなければならない。以下の所見に対しては、同併用療法は直ちに中止し、再開してはならない。

- ・無症候の患者において正常範囲の上限の5倍以上
- ・肝炎の症状がある場合は正常範囲以上
- ・症状の有無にかかわらず血清ビリルビン濃度が正常範囲以上

潜伏結核感染から活動性結核に進行するリスクは、HIV 感染患者で大幅に増加する。そのため、潜伏結核感染が診断された患者すべての治療に対して推奨されたように、自発的な HIV のカウンセリングと検査を定期的に勧めるべきである。

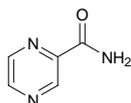
潜伏結核感染の治療への同併用療法使用に対する勧告は、活動性結核患者治療の多剤併用療法の一部として rifampicin と pyrazinamide が適切に使用される場合には、適用とならない。

文 献

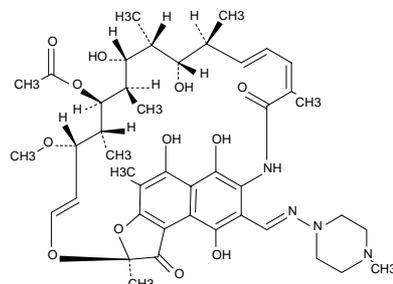
- 1) CDC. Adverse Event Data and Revised American Thoracic Society/CDC Recommendations Against

the Use of Rifampicin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Morbidity and Mortality Weekly Report, 52: 735-739 (2003)

関連情報: 医薬品安全性情報 Vol.1 No.19, Vol.1 No.20



ピラジナミド (Pyrazinamide, 結核化学療法剤)
国内: 発売済 海外: 発売済



リファンピシン (Rifampicin (JP), Rifampin (USP),
結核化学療法剤) 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