

医薬品安全性情報 Vol.1 No.9 (2003. 6. 6)

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 の痴呆, 認知障害, 卒中発作への影響に関する研究(英 MHRA).....	p.1
・Estrogen/progestin 療法の WHIMS 試験(米 FDA).....	p.2
・小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要(米 FDA).....	p.3
・オーストラリアの専門委員会は, HRT の長期使用を再度警告(豪 TGA).....	p.3
・選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRIs)による低ナトリウム血症(豪 TGA).....	p.3
・Medroxy-progesterone デボ剤の使用にも拘らず妊娠(豪 TGA).....	p.5
・Minocycline の肝反応(豪 TGA).....	p.6
・Implanon と膣出血(豪 TGA).....	p.7

各国規制機関情報(2003.5.30 現在)

【 英 MHRA 】 (2003.5.28)

Studies on the effect of HRT on dementia, cognitive impairment and stroke

HRT の痴呆, 認知障害, 卒中発作への影響に関する研究

長期の HRT (ホルモン補充療法) における痴呆と軽度の認知障害へのリスクについて, WHI (The US Women's Health Initiative) で行われた臨床試験の続報が 5 月 27 日号の JAMA 誌に掲載された。

痴呆と認知障害: HRT の痴呆への影響についてこれまでの多くの研究に反し, WHIMS の研究では estrogen + medroxyprogesterone の HRT は痴呆への危険性を倍化し, 軽度の認知障害を防止しないことを明らかにした。痴呆への影響は治療後 1 年で明らかになったが, この臨床試験は 5 年間続けられた。HRT による危険性は, 年間で 500 人に対し 1 例と比較的低く, 75 歳を超えた女性でのみ統計的に有意であった。

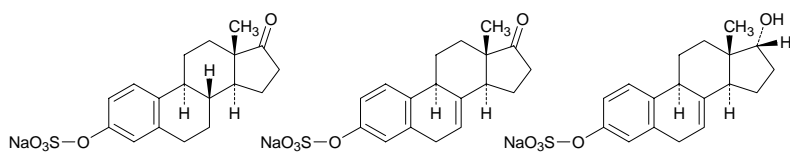
CSM の最終結論は出ていないが, (1) WHIMS で対象となった女性は, 英国で HRT を受ける典型的な年齢層より高齢であること, これより若い年齢層の女性にも同様の影響があるか不明である。(2) conjugated estrogens 0.625mg と medroxyprogesterone acetate 2.5mg の配合剤という, 英国では入手できない製品による結果であること。(3) これらの結果に再現性があるかどうか, 他の HRT でも該当するかどうか, さらなる調査が必要である。

卒中発作: 長期の HRT に関連した卒中発作の危険性について, 2002 年 CSM でも検討された。MHRA は, 最近すべての HRT 製品情報に卒中発作の危険性に関して, 適切な警告を加えるよう

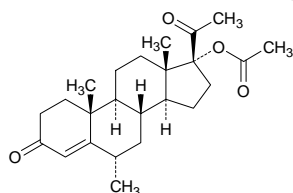
指導した。

HRT 利用者への最新のアドバイス: 短期間の典型的な HRT は更年期障害に対して, ベネフィットがリスクを上回ると考えられる。HRT はまた, 骨粗鬆症の予防にも用いられる。HRT を行うかどうかは, 年齢や既往歴, リスクファクターや個人の好みといった個々人の事情が考慮されるべきである。さらに, HRT を続けるにあたり, リスクとベネフィットについて, 少なくとも年に 1 回, 定期的に再検討されるべきである。

<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/jamahrt.pdf>



結合型エストロゲン (Conjugated Estrogens) 国内: 発売済 海外: 発売済



酢酸メドロキシプロゲステロン (Medroxyprogesterone Acetate) 国内: 発売済 海外: 発売済

[米 FDA]

1. FDA Talk Paper (2003.5.27)

WHIMS Study on Estrogen/Progestin

Estrogen/progestin 療法の WHIMS 試験

痴呆および記憶障害の発生に関して, estrogen/progestin 併用療法の結果は, FDA が承認している同薬の使用法に何ら変更の指示はないと, FDA は言明した。FDA はこの新たな情報を検討し, ラベリングの変更が必要かどうか決定する予定である。

最初の WHI 試験の結果発表後も, FDA は, ほてりおよび寝汗または灼熱感, そう痒感, 乾燥等の外陰部および膣の中等度から重篤な症状の治療に併用療法が有効であると強調してきた。しかし骨粗鬆症の予防には, estrogen 剤以外の承認薬の使用を薦めている。また FDA は, アルツハイマー病や記憶喪失等の認知障害の予防に, estrogen 単独および progestin との併用の適応は承認されていないことも勧告している。

FDA は, 医師に相談の上, 患者が両剤の併用が適切であると思うならば, 重篤な副作用を避ける投与量は不明だが, 最小投与量を最短期間使用するように注意を喚起している。

参加者 4,500 人 (65 - 79 歳) のうち, 60 人が痴呆と診断されたが, そのうち 39 人 (65%) は HRT 群で, 21 人 (35%) はプラセボ群であった。この知見は, 統計学的には有意であるが, 個々人に対するリスクは小さい。また, 参加者は典型的な閉経後女性の年齢より少なくとも 15 歳以上高齢である。

これまで数多くの疫学研究によって、HRT がアルツハイマー病のリスクを減少させるといったことを受けて、WHIMS 試験は実施された。しかし、この研究の評価が完全に終わるまで、FDA は最終結論を出さないとしている。WHI 試験を行った NIH (米国国立衛生研究所)とも、estrogen/progestin 併用療法の安全で効果のある使用法について、協議していくこととしている。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01226.html>

2. Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of May 29, 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(2003年5月29日更新)

取り上げられた医薬品: 一般名[‘商品名’]

Topotecan [‘Hycamtin’], Budesonide [‘Pulmicort’], Temozolomide [‘Temodar’], Venlafaxine [‘Effexor’], Oxybutynin [‘Ditropan’], Fluticasone [‘Flonase’], Fexofenadine [‘Allegra’], Fentanyl [‘Duragesic’], Fosinopril [‘Monopril’]

<http://www.fda.gov/cder/pediatric/Summaryreview.htm>

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

【豪 TGA】

1. Media release

Expert committee repeats warning on long term use of HRT (2003.5.27)

オーストラリアの専門委員会は、HRT の長期使用を再度警告

オーストラリアの HRT に関する専門委員会は、HRT を長期の疾患予防に使用しないよう再度警告した。

しかし、同委員会は昨年言明したように、HRT は更年期障害の短期治療には有効で、オーストラリアの女性はこの薬物療法に満足しているということが重要であるとしている。

JAMA 誌のデータは 2003 年 5 月 8 日に発表された New England Journal of Medicine 348, 1839(2002)の報告を裏付けたものである。同記事は、WHI 試験において、併用 HRT 療法を受けている女性はコントロール群と比較して活力、睡眠と気分といった生活の質(QOL)において、何らの利益もなかったことを明らかにした。

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

2. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (Vol. 22, No. 3, 2003.5.27)

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0306.htm>

1) Hyponatraemia with SSRIs

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRIs)による低ナトリウム血症

ADRAC は SSRI と Venlafaxine による低ナトリウム血症の報告を 311 件入手した(表)¹⁾。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。ADRAC が入手した低ナトリウム血症の全報告の約 4 分の 1 が SSRI によるもので、これは非常に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、SSRI 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、SSRI 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が原因で死の転帰をとった。その他の患者の転帰は不明であった。

ADRAC の報告でのパターンは、SSRI 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、SSRI 投与後最初の 30 日間に殆ど発症するという研究結果²⁾と一致する。抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 (SIADH) は、SSRI 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³⁾。

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、SSRI 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⁴⁾。

SSRI または venlafaxine の使用開始後、最初の 1 ヶ月で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。

文献

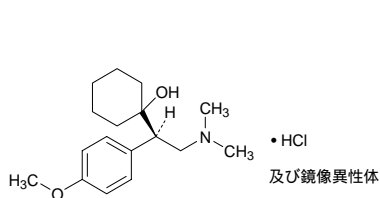
- 1) ADRAC. Selective serotonin reuptake inhibitors and SIADH. MJA 1996;164:562
- 2) Liu B, Mittmann N, Knowles S et al. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors. Can Med Assoc J 1996;155 (5):519-527

表: SSRI と Venlafaxine による
低ナトリウム血症の報告

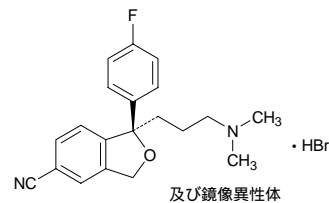
薬 剤	全報告数	低ナトリウム血症の報告
Citalopram	388	35
Fluoxetine	1,148	50
Fluvoxamine	142	3
Paroxetine	1,587	46
Sertraline	4,503	130
Venlafaxine	695	47
Total		311

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

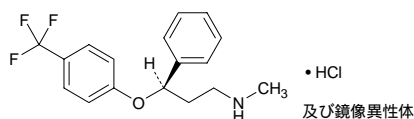
4) Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine. Internat J Ger Psychiatry 2002;17:231-7



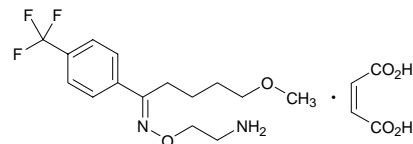
塩酸ベンラファキシン
(Venlafaxine Hydrochloride)
国内: Phase II 海外: 発売済



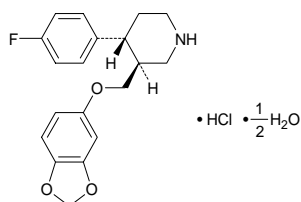
臭化水素酸シタロプラム
(Citalopram Hydrobromide)
国内: Phase II 中止 海外: 発売済



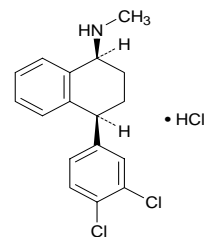
塩酸フルオキセチン
(Fluoxetine Hydrochloride)
国内: Phase III 海外: 発売済



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



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



塩酸セルトラリン
(Sertraline Hydrochloride)
国内: 申請中 海外: 発売済

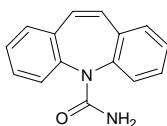
2) Pregnancy despite depot medroxyprogesterone

Medroxy-progesterone デポ剤の使用にも拘わらず妊娠

Progesterone 避妊薬は有効性が高い¹⁾が, ADRAC は, 避妊用 medroxy-progesterone デポ剤 [Depo-Provera, Depo-Ralovera] を使用したにも拘わらず妊娠した 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, 投与時期が適切ではないものが 9 件あった。

文 献

1) Borgatta L, Murthy A, Chuang C et al. Pregnancies diagnosed during Depo-Provera use. *Contraception* 2002;66:169-72.



カルバマゼピン (Carbamazepine) 国内: 発売済 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 件であった。21 歳以下の患者が 15 人。肝酵素の検査結果によると、肝細胞型 (12 件) のものが、胆汁うっ滞性のもの (3 件) や混合型のもの (2 件) よりも多かった。13 件では、開始時期がわかっており、(通常、数ヶ月または数年後に起こる) 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⁾。

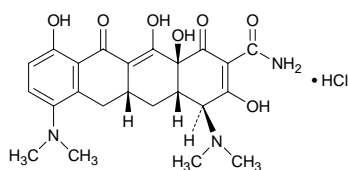
しかし、ADRAC の例には、過敏性症候群の基準と一致するものはなかったが、自己免疫反応を示唆するものが 5 件あった。全例で抗核抗体が存在し、1 件は紅斑性狼瘡の様相を呈していた。2 件については、発症の時期が 11 または 12 ヶ月と明記してあった。

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区別できない自己免疫性肝炎に進展する可能性がある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、この肝反応は通常、完全に回復する。

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.



塩酸ミノサイクリン (Minocycline Hydrochloride) 国内: 発売済 海外: 発売済

4) Implanon and vaginal bleeding

Implanon と膣出血

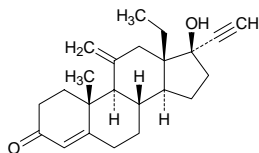
2001年8月以来, ADRACは, [‘Implanon’](皮下埋込み型避妊薬, Etonogestrel 製剤)の副作用報告を130件受け取った。そのうち, 膣出血が37件あり, その多くが長期の出血(2 - 26週間; 中央値8週間)であった。通常, この出血は挿入後まもなく始まるが, 16週以上後のこともある。37人中33人は, 埋込みの除去が必要だった。1人の患者は入院し, 4ユニットの赤血球を輸血した。

公表された3年間の研究では, 患者の2.8%が[‘Implanon’]で重い, 長期の出血を経験していた¹⁾。

[‘Implanon’]によって, 許容範囲以上の膣出血が時々起こるかもしれない, そして, しばしば, 埋込みの除去が必要である。

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.



Etonogestrel 海外: 発売済

[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