

医薬品安全性情報 Vol.10 No.01 (2012/01/06)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

I. 各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Escitalopram: QT 延長のリスク 2
- Rosuvastatin: 女性化乳房のリスク 4
- Tibolone: 静脈血栓塞栓症, 心筋梗塞, 乳癌, および卵巣癌のリスク 6
- Topiramate: 先天性奇形のリスクに関する最新情報 9

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Panitumumab[‘Vectibix’]: 治療前の KRAS 遺伝子検査の重要性(製品情報の改訂) 10
- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI): リスク軽減のための医療従事者向け学習パッケージ 11

【カナダ Health Canada】

- Bevacizumab[‘Avastin’]: 転移性乳癌の適応取り消し 13

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update Vol.2 No.6; 2011
 - プロトンポンプ阻害薬: 急性間質性腎炎との関連 15

注 1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.10(2012) No.01(01/06) R01

【 EU EMA 】

● Escitalopram: QT延長のリスク

Escitalopram – Risk of QT interval prolongation

PhVWP Monthly Report November 2011 Plenary Meeting

通知日: 2011/11/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf

◇要旨

EscitalopramはQT延長を引き起こす可能性があり、高齢者の1日最大用量を10 mgに減量することを含め、製品情報が改訂される予定である。

◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

PhVWP(ファーマコビジランス作業部会)は、1日10 mgおよび30 mgのescitalopramについて健康なボランティアを対象に実施された多施設共同二重盲検プラセボ対照無作為化クロスオーバー薬物動態QT評価試験(thorough QT-study)から得られたデータを評価した。

PhVWPは2011年10月の会議後、抗うつ薬citalopramとQT延長のリスクに関するレビューについて通知した^A。Citalopramは、S-citalopram(escitalopram)とR-citalopramという2つのエナンチオマーからなるラセミ混合物である。PhVWPはレビューの結果、EU内でのcitalopram含有医薬品の製品概要(SmPC)および添付文書(PL)を改訂するよう推奨した。この改訂には、成人、高齢者、肝機能障害のある患者に対する1日最大用量の減量、QT延長作用が知られている他の医薬品との併用禁忌、その他の禁忌や警告を含めるべきである。

◇臨床的背景

Escitalopramは、大うつ病エピソード、広場恐怖症を伴う/伴わないパニック障害、社会不安障害(社会恐怖症)、全般性不安障害、強迫性障害の治療を適応とする。

QT延長は、トルサード ドポワントなどの心室性不整脈や心突然死を引き起こすことのある心調律異常の徴候である。

◇評価したデータに関する情報

PhVWPは、1日10 mgおよび30 mgのescitalopramについて健康なボランティアを対象に実施された多施設共同二重盲検プラセボ対照無作為化クロスオーバー薬物動態QT評価試験の結果を評価した。さらに、PhVWPからの質問リストに対して製造販売承認取得者(MAH)が提供したデータも評価した。最後に、QT延長との関連が疑われる有害反応の自発報告症例もレビューした。

^A http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/10/WC500117061.pdf

◇評価の結果

PhVWPは、QT評価試験のレビュー後に、この試験で用量依存性のQT延長が1日30 mg投与群で特に示されたと結論した。QTc(Fridericia補正による)のベースラインからの変化は、1日10 mg群で4.3(90%CI[2.2~6.4])msec、1日30 mg群で10.7(90%CI[8.6~12.8])msecであった。より高用量の試験(ICH E14ガイドラインに準拠)が望ましかったとはいえ、同試験の質は高いと考えられた。陽性対照(moxifloxacin 1日400 mg)も組み込まれており、それが予想通りの結果を示したため、分析感度が確認された。

またPhVWPは、QT延長、およびトルサード ド ポワントなどの心室性不整脈の症例は、主として低カリウム血症やQT延長その他の心疾患をすでに有している女性患者から自発的に報告されている点を考慮した。トルサード ド ポワントの報告症例のほとんどは、escitalopramによる治療開始、用量増加、および/またはその他のリスク状況(低カリウム血症など)と時間的関連があった。報告症例のほとんどで、患者はescitalopramの中止によりトルサード ド ポワントから回復している。自発報告から得たデータはQT延長のシグナルを示しており、過少報告もありうると考えられた。

PhVWPは全体的に、この試験の結果はescitalopramが用量依存性のQT延長を引き起こすことを示していると考えた。適切なリスク最小化策を検討するにあたり、高齢患者は若年患者より全身曝露量が高くなる可能性にも留意した。

PhVWPは入手可能データのレビューの結果、EU内におけるescitalopram含有医薬品の製品情報の概要を改訂して以下の項目を含めるべきであると結論した。

- ・高齢者の1日量を10 mg/日に制限する。
- ・QT延長作用が知られている他の医薬品とescitalopramの併用を禁忌とする。
- ・関連する禁忌と警告を盛り込む。
- ・トルサード ド ポワントを含む心室性不整脈を有害反応に追加する。

それに応じて添付文書を改訂し、以下の患者向けの助言を盛り込むべきである：

- ・Escitalopramの使用中に異常な心拍数や心調律の徴候・症状が発生した場合、直ちに医療従事者へ連絡すること。
- ・担当の医療従事者に相談せずにescitalopramの使用を中止したり、用量の変更・減量を行わないこと。Escitalopramによる治療を中止した場合、特に急に中止した場合には離脱症状が起こる可能性があるためである。

医療従事者に対し、現在推奨されている最大量を超える用量を使用中の患者では用量を再検討し、適宜段階的に減量するよう助言する。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.9 No.19(2011/09/15), 【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.03(2011/02/03)

薬剤情報

◎Escitalopram〔エスシタロプラムシュウ酸塩, Escitalopram Oxalate (JAN), SSRI〕国内:発売済
海外:発売済

◎Citalopram〔シタロプラム, Citalopram Hydrobromide (USAN), SSRI〕海外:発売済

Vol.10(2012) No.01(01/06) R02

【 EU EMA 】

● Rosuvastatin: 女性化乳房のリスク

Rosuvastatin – Risk of gynaecomastia

PhVWP Monthly Report November 2011 Plenary Meeting

通知日: 2011/11/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf

◇要旨

PhVWPは、すべてのrosuvastatin含有医薬品のSmPC(製品概要)4.8項を改訂し、女性化乳房を「非常にまれな」有害反応として記載するよう推奨した。

◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

欧州の医薬品安全性監視データベースからrosuvastatin使用に伴う女性化乳房のシグナルが見出されたことから、[‘CRESTOR’]の製造販売承認取得者(MAH)に、女性化乳房の全症例の累積概要報告を提出するよう求めた。PhVWPは、必要な規制措置をEU全体で統一して実施するため、MAHが提出したデータの評価を行った。

◇臨床的背景

RosuvastatinはHMG-CoA^A還元酵素阻害薬であり、スタチン系の脂質低下薬である。原発性高コレステロール血症、混合型脂質異常症、ホモ接合性家族性高コレステロール血症の治療を適応とする。

女性化乳房は、スタチン系の別の脂質低下薬であるatorvastatinの有害反応として認識されている。

^A 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A

◇評価したデータに関する情報

MAHは、臨床試験データ、MAHが有する世界規模の患者安全性データベースからの市販後データ、科学/医学文献、およびFDAの有害事象報告システム(AERS)データベースの包括的な累積的レビュー結果を提出した。

文献から2件の女性化乳房症例報告が特定された。Rosuvastatinの中止と患者の回復との時間的關係や交絡因子を考慮し、これらの報告をレビューした結果、rosuvastatinと女性化乳房との関連が示唆された。

入手した非臨床データは、乳腺へのいかなる影響も示していなかった。

['CRESTOR']の初回の販売承認申請の裏付けとして実施された臨床試験から、女性化乳房が1例報告されていた。他の4つの長期プラセボ対照試験のうちの1試験では、rosuvastatin使用患者においてプラセボ使用患者に比べ女性化乳房が多く報告された(1.6% 対 1.1%)。

市販後報告からはpositive dechallenge^Bが数例報告されており、そのうち少数例でrosuvastatin中止と女性化乳房の消失に密接な時間的關係がみられた。Positive rechallenge^Cも1例報告されていた。これらの報告から、rosuvastatinと女性化乳房との関連は否定できないと考えられた。Rosuvastatinは、女性化乳房になりやすい患者、すなわち高齢男性や肥満男性で、女性化乳房の発現に寄与している可能性がある。

◇評価の結果

入手可能データを検討した結果、rosuvastatinと女性化乳房との関連は否定できないと考えられる。

したがって、PhVWPは、rosuvastatin含有医薬品すべてのSmPCの4.8項を改訂し、女性化乳房を「非常にまれな」有害反応として記載するよう推奨した。

薬剤情報

◎Rosuvastatin〔ロスバスタチンカルシウム, Rosuvastatin Calcium(JAN), HMG-CoA還元酵素阻害薬〕国内:発売済 海外:発売済

^B 薬剤の使用中止や用量減量後に有害反応が寛解すること

^C 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること

Vol.10(2012) No.01(01/06) R03

【 EU EMA 】

- **Tibolone: 静脈血栓塞栓症, 心筋梗塞, 乳癌, および卵巣癌のリスク**

Tibolone – Risk of venous thromboembolism, myocardial infarction, breast cancer and ovarian cancer

PhVWP Monthly Report November 2011 Plenary Meeting

通知日: 2011/11/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf

◇要旨

EU内のすべてのtibolone含有医薬品について、静脈血栓塞栓症、心筋梗塞、乳癌、および卵巣癌のリスクに関する臨床試験や疫学研究から得られた情報を追加するため、製品情報を改訂すべきである。

◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

Tiboloneの先発医薬品の製造販売承認取得者(MAH)は、tibolone含有医薬品について製品情報を改訂し、静脈血栓塞栓症、心筋梗塞、乳癌、および卵巣癌のリスクに関して臨床試験や疫学研究から得られた情報を追加することを提案した。MAHは、ホルモン補充療法医薬品のCore SmPC(製品概要の主要共通部分)第3回改訂^Aの内容を、必要に応じてtiboloneのSmPC(製品概要)に追加することも提案した。

PhVWPは、EU全体での製品情報の正確さと統一性を図るため、MAHの提案の評価を行うことで合意した。

◇臨床的背景

Tiboloneは、エストロゲン、プロゲステロン、アンドロゲンの特性を有する合成ホルモンである。

先発医薬品である[‘Livial’]が入手できるEU加盟国では、閉経後1年以上の女性でのエストロゲン欠乏による症状に対し、用量2.5 mgでの治療を適応とする。一部の加盟国(ベルギー、フランス、ドイツ、オランダ、スペインを除く)ではさらに、他の骨粗鬆症予防承認薬に忍容性がないか、それらが禁忌である骨折リスクの高い閉経後女性を対象とした骨粗鬆症予防にも適応がある。

◇評価したデータに関する情報

Tiboloneに関するリスク管理計画の一環として、英国GPRD(General Practice Research

^A 現行のCore SmPC第3回改訂は下記を参照:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Product_Information/Core_SPC_PL/Core_SPC/CMDh_131_2003_Rev3_Clean_2010_01_Core_SmPC_for_HRT.pdf

※医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.8 No.10(2010/05/13), Vol.8 No.11(2010/05/27)

Database: 一般診療研究データベース)を用いてtiboloneおよび他のホルモン療法が静脈血栓塞栓症の発生に及ぼす影響を調査する住民ベースの症例対照研究¹⁾が行われた。PhVWPは、この研究と共に、臨床試験データや自発症例報告から得られた有害反応報告のデータも評価した。

心筋梗塞のリスクについては、GPRDを用いた別の疫学研究²⁾のデータを評価した。

脳卒中については、Women's Health Initiative試験のデータの再解析³⁾を評価した。

乳癌と卵巣癌については、Million Women Study⁴⁾の結果が、製品情報改訂案の根拠としてすでに提出されている。

◇評価の結果

PhVWPは、GPRD研究¹⁾の結果ではtiboloneの短期使用中に静脈血栓塞栓症のリスクは上昇しなかったが、tibolone使用によるリスク上昇(非使用との比較)を否定するにはデータが限られていると考えている。

心筋梗塞については、GPRD研究²⁾において tibolone使用者と非使用者でのリスク差を検出するにはtibolone使用者数が少なすぎた。リスクの大きさを正確に推定するにはデータが不十分であったが、tiboloneが心筋梗塞を予防しないことは、データから十分示唆された。

Women's Health Initiative試験のデータの再解析³⁾からは、脳卒中のリスクに関して、製品情報改訂の正当な理由となるような結果は得られなかった。現在、脳卒中のリスクはLIFT試験⁵⁾のデータを根拠としている。

Million Women Study⁴⁾では、tiboloneの使用に伴う乳癌リスクについて数値データを示しており、このデータを製品情報改訂案に反映させることは適切であると考えられる。

卵巣癌のリスクに関する記述の改訂案もMillion Women Study⁴⁾の結果にもとづいていたが、PhVWPはこれも妥当であると考えている。

PhVWPは以上を考慮し、EU内のすべてのtibolone含有医薬品について、SmPCを以下のように改訂すべきであると結論した。

- ・ ホルモン補充療法医薬品の製品概要(第3回改訂)の主要共通部分³⁾の記述を追加する[ホルモン補充療法(Hormone Replacement Therapy:HRT)とtiboloneの両方に等しく適用される文章については、tiboloneのSmPCで「HRT」を「HRTまたはtibolone」として記述することで明確にすべきである]。
- ・ SmPC 4.4項の「特別な警告および使用上の注意」に以下の記述を追加する:
 - Million Women Studyで、tibolone使用に伴う卵巣癌の相対リスクは他のホルモン補充療法に伴うリスクと同等であることが示された。
 - GPRDを用いた英国の疫学研究で、tibolone使用に伴う静脈血栓塞栓症のリスクは従来のHRTに伴うリスクより低かった。しかし、tiboloneを使用中の女性の割合が小さいため、非使用者と比較してリスクがわずかに上昇する可能性は否定できない。
 - GPRDを用いた英国の疫学研究で、tibolone使用中の閉経後女性においてtiboloneが心筋梗塞を予防するエビデンスは認められなかった。

- 「望ましくない作用」に関するSmPC 4.8項に以下の記述を追加する。
 - 冠動脈疾患のリスクは、60歳以上のエストロゲン/プロゲステロン併用HRT使用者でやや上昇したが、心筋梗塞のリスクについては、tiboloneが他のHRTと異なることを示すエビデンスはない。
 - 長期間にわたるエストロゲン単独HRTおよびエストロゲン/プロゲステロン併用HRTは、卵巣癌のリスクのわずかな上昇と関連があること(Million Women Studyでは、5年間にわたるHRTで使用者2,500人につき1例増加)、およびMillion Women Studyで、tiboloneに伴う卵巣癌の相対リスクは他のHRTと同等であったことが示された。
- 「望ましくない作用」に関するSmPC 4.8項に以下の数値データを記載する。
 - Million Women Studyから得られた乳癌の全体的なリスク比(RR)の詳細を示している表(tibolone単独のRR:1.3, エストロゲン単独HRTのRR:1.2, エストロゲン/プロゲステロン併用HRTのRR:1.7)

SmPCの上記変更案に従い、添付文書を改訂すべきである。

文 献

- 1) Renoux C, Dell’Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 979–986.
- 2) de Vries CS, Bromley SE, Farmer RDT. Myocardial infarction risk and hormone replacement: differences between products. *Maturitas.* 2006; 53: 343–350.
- 3) Rossouw, JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *J Am Med Assoc.* 2007; 297: 1465-1477.
- 4) Million Women Study Collaborators, eds. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003; 362: 419–427.
- 5) Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008; 359: 697-708.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.06(2009/03/19), 【英 MHRA】Vol.5 No.24(2007/11/29)

薬剤情報

©Tibolone〔チボロン, ステロイド誘導体, 骨粗鬆症治療薬, ホルモン療法薬〕海外: 発売済

Vol.10(2012) No.01(01/06) R04

【 EU EMA 】

• Topiramate: 先天性奇形のリスクに関する最新情報

Topiramate – Updated information on risk of congenital malformations

PhVWP Monthly Report November 2011 Plenary meeting

通知日: 2011/11/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf

◇要旨

Topiramateを再評価した結果、先天性奇形のリスク上昇に関する情報を追加して、同薬のSmPC(製品概要)4.6項(受胎期, 妊娠期, および授乳期)を改訂した。

◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

2011年3月4日, 米FDAは, 妊婦での抗てんかん薬使用有害反応報告登録システムと公表文献データの評価後, 妊娠中のtopiramate使用に関する推奨の変更を発表した。EMAはつい先頃, topiramate含有先発医薬品について, 同じデータのレビューを欧州の承認更新手続きの枠組みの中で終了した。

Topiramateの製品情報にはすでに, 妊娠中の使用に伴う先天性欠損のリスク上昇について情報が記載されていたが, この情報は登録システムのデータなど比較的限られたデータにもとづいていた。

◇評価したデータに関する情報

2つの抗てんかん薬妊娠登録システム [North American Antiepileptic Pregnancy Registry (NAAED), UK Epilepsy and Pregnancy Register]からのデータを評価した。これらの新たなデータから, 妊娠中のtopiramateの使用と, 妊娠中にtopiramateを使用した母親から出生した小児の先天性欠損に関して, より広範な情報が得られた。

◇評価の結果

2つの登録システムで, 単独療法, 併用療法のいずれでも, topiramateの使用に伴う先天性大奇形症例が認められた。

登録システム内の症例数はまだ比較的少ないものの, これらのデータもやはりtopiramateに伴う先天性欠損のリスク上昇を示しており, 従来所見を強めている。非臨床データも, 明らかに催奇形性の可能性を示している。

2つの登録システムのデータから, 妊娠第1三半期にtopiramate単剤に曝露された胎児では先天性奇形(口唇・口蓋裂などの頭蓋顔面奇形, 尿道下裂, その他様々な器官の奇形)のリスクが上昇

することが示されたため、この最新の知見を反映させてSmPCの4.6項を改訂すべきである。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.9 No.06(2011/03/17)

薬剤情報

◎Topiramate〔トピラマート, 抗てんかん薬〕国内:発売済 海外:発売済

※国内での適応は、他の抗てんかん薬との併用療法のみ。

Vol.10(2012) No.01(01/06) R05

【英 MHRA】

●Panitumumab〔‘Vectibix’〕:治療前のKRAS遺伝子検査の重要性(製品情報の改訂)

Direct Healthcare Professional Communication on the importance of establishing KRAS status prior to treatment with Vectibix

Information sent to healthcare professionals in November 2011 about the safety of medicines

通知日:2011/11/15

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con137692.pdf>

(Web 掲載日:2011/12/01)

◆Amgen 社からの医療従事者向けドクターレター

- KRAS 遺伝子に変異を有する、または変異の有無が不明な転移性結腸直腸癌の患者には、panitumumab〔‘Vectibix’〕と、oxaliplatin を含む化学療法との併用は禁忌である。
- KRAS 遺伝子に変異のある癌の患者での〔‘Vectibix’〕のベネフィットは示されていない。
- KRAS 遺伝子に変異のある患者への〔‘Vectibix’〕と FOLFOX (folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin) 化学療法の併用により、無増悪生存期間および全生存期間に有害な影響が生じることが示されている。
- 〔‘Vectibix’〕治療の開始前に、KRAS 遺伝子が野生型であることを確認する必要がある。

このレターの情報は、EMA の同意を得て伝達している。



◇安全性の懸念に関する追加情報

EC(欧州委員会)は先頃、〔‘Vectibix’〕製品情報を改訂し、〔‘Vectibix’〕と FOLFOX または

FOLFIRI (folinic acid, fluorouracil, irinotecan) との併用による転移性結腸直腸癌治療についての情報を追加することを承認した。今回承認された適応に関する記載事項を以下に示す。

['Vectibix'] は、野生型の *KRAS* 遺伝子を有する転移性結腸直腸癌患者の下記の治療を適応とする。

- FOLFOX との併用による一次治療
- フッ化ピリミジン系薬ベースの一次化学療法 (irinotecan を除く) を受けた患者における、FOLFIRI との併用による二次治療
- フッ化ピリミジン系薬, oxaliplatin, irinotecan を含む化学療法が奏効しなかった後の単独療法

KRAS 遺伝子変異の有無は、実績のある検査施設で、バリデーションされた検査法により判定すべきである。

薬剤情報

◎ Panitumumab [パニツムマブ (遺伝子組換え), Panitumumab (Genetical Recombination) (JAN), ヒト型抗 EGFR 抗体, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※ 国内での適応は、*KRAS* 遺伝子野生型の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

Vol.10 (2012) No.01 (01/06) R06

【 英 MHRA 】

- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) : リスク軽減のための医療従事者向け学習パッケージ

Reducing medicines risk - Learning package on selective serotonin reuptake inhibitors

News

通知日: 2011/11/24

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/CON135038>

MHRA は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の抗うつ薬について、医療従事者向けの学習モジュールの提供を開始した。

この自主学習パッケージでは、重要な医薬品クラスである SSRI の主なリスクの概要が示されている。SSRI の各有害作用について次の事項が説明されている。

- SSRI の有害作用の主な特徴
- SSRI の有害作用のリスクを上昇させる要因

- リスク軽減の方法
- SSRI の有害作用に対する具体的な治療法

この学習教材を補完するものとして、自己評価方式の演習(全問で解答と解説付き)が用意されている。

この学習パッケージは、うつ病患者のケアに関わる医師、薬剤師、看護師の学習に適している。精神科の診療を開始して間もない臨床医には特に役立つであろう。

学習モジュールの完了には2時間程度、自己評価テストの解答には約30分を要する。

学習モジュールは下記サイトからアクセスできる。以下に学習モジュールの概要を説明する。

<http://www.mhra.gov.uk/ConferencesLearningCentre/LearningCentre/Medicineslearningmodules/Reducingmedicinerisk/SSRIlearningmodule/index.htm>

SSRI learning module: Gastrointestinal adverse effects

Very common and common adverse effects

SSRIs commonly cause dry mouth. Nausea, vomiting, and diarrhoea are also common with SSRIs and probably result from stimulation of serotonergic receptors in the gut; constipation can also occur.

Factors which increase risk

Gastrointestinal side effects increase with the dose. Drugs that raise the concentration of SSRIs (eg cimetidine with citalopram, escitalopram or sertraline) may increase the risk of side effects.

Treatment

There is no specific treatment for gastrointestinal adverse effects of SSRIs. Nausea tends to improve within a few days. If unwanted effects do not subside over time and continue to be troublesome then dose reduction can be considered; alternatively, the antidepressant could be changed.

< Previous page Section 2 (Page 2 of 18) Next page >

図 1: 非常によく起こる/よく起こる有害作用—胃腸症状(セクション 2 より)

※学習パッケージは6つのセクションからなり、(1)SSRIの概要、(2)SSRIに伴うリスクの説明、(3)1と2の要点の復習、(4)自己評価テスト、(5)SSRIの詳細な参考情報、(6)用語解説となっている。

上図はセクション2のリスクの説明例である。有害作用が「非常によく起こる/よく起こるもの」と「まれな/非常にまれなもの」に大別された上で、各有害作用のリスクを上昇させる要因や治療法について説明がなされている。また相互作用や妊娠女性への投与時のリスク、過量投与のリスクの説明もある。(訳注)

Question 1

Please think about the single best answer to the following question:

1) Which one of the following statements is correct?

- A. The use of SSRIs is most often limited by their antimuscarinic (anticholinergic) side effects
- B. Patients need to be warned about the possibility of anxiety when starting treatment with an SSRI
- C. Maximal antidepressant effect of an SSRI is attained within seven to fourteen days
- D. Among the antidepressants, only SSRIs inhibit the reuptake of serotonin (5-hydroxytryptamine)
- E. SSRIs are generally given twice daily—first thing in the morning and late afternoon

[Get the answer and feedback for question 1](#)

< Previous page Section 4 (Page 3 of 13) Next page >

図 2: 自己評価テスト—問 1 (セクション 4 より)

※セクション 4 の自己評価テストでは、いくつかの問題と解答選択肢があり、解答の下の青字部分をクリックすると、解答と説明が示される。(訳注)

Vol.10(2012) No.01(01/06) R07

【カナダ Health Canada】

• Bevacizumab[‘Avastin’]: 転移性乳癌の適応取り消し

Health Canada directs Hoffmann-La Roche to remove use of Avastin (bevacizumab) for the treatment of metastatic breast cancer from the product label

Advisories and Warnings

通知日: 2011/11/28

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_159-eng.php

(抜粋)

Health Canada は、bevacizumab[‘Avastin’]の転移性乳癌の適応について承認取り消しを決定したことを通知する。Health Canada は慎重なレビューにもとづき、この適応での bevacizumab [‘Avastin’]の安全性・有効性が示されなかったと結論した。[‘Avastin’]の製造業者の Hoffmann-La Roche 社は、同薬添付文書から転移性乳癌の適応を削除するよう指示を受けた。同社はこの指示に従うことを表明した。

Health Canadaは、[‘Avastin’]の転移性乳癌の適応(paclitaxelとの併用)を 2009 年 2 月に条件付きで承認した。Health Canadaは、ある医薬品が臨床上の有効性のエビデンスを示す見込みがある場合に、Notice of Compliance with Conditions (Noc/C) Policy^Aに従い、フォローアップ試験で

^A http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/fs-fi/noccfcs_accfd-eng.php

ベネフィットを確認することを条件に、その医薬品(または適応)を承認している。

Health Canada は、[‘Avastin’]は腫瘍縮小や生存期間延長に有意な効果がない一方で、心臓発作、重度の高血圧症、出血、鼻、胃、腸などでの穿孔のような重篤かつ生命を脅かす可能性のある有害反応を引き起こすことがあると結論した。

Health Canada は、カナダでの医療状況に即して、製造企業からの臨床試験データ、および米国 FDA や欧州 EMA からの情報などの科学的なデータを綿密にレビューした上で、上記の決定を行った。また、Health Canada の要請で 2011 年 3 月に開催された独立の専門家諮問委員会からの助言も検討した。

同委員会は、[‘Avastin’]のリスクはベネフィットを大きく上回っており、現在入手可能なエビデンスにもとづき、[‘Avastin’]を治療選択肢として残すことは有益でないと全会一致で結論した^B。

参考情報

※本件に関し、2011 年 11 月 29 日付で公表された Hoffmann-La Roche 社からのドクターレターは、次の URL を参照。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/avastin_7_hpc-cps-eng.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol. 9 No.24 (2011/11/24)

薬剤情報

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ(遺伝子組換え), Bevacizumab(Genetical Recombination)(JAN), 抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬]国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では「手術不能または再発乳癌」について効能追加の承認を取得(2011/09/26)。

^B 同委員会の報告は Health Canada のウェブサイト参照。
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/activit/sci-consult/avastin/report-rapport-eng.php>

Vol.10 (2012) No.01 (01/06) R08

【 豪 TGA 】

- プロトンポンプ阻害薬:急性間質性腎炎との関連

Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis

Medicines Safety Update Vol.2 No.6; 2011

通知日:2011/12/01

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2011-06.htm#proton>

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2011-06.pdf>

◇要約

プロトンポンプ阻害薬(PPI)による急性間質性腎炎の発現率は不明である。PPIの使用が拡大しており、急性間質性腎炎が重大であることから、この有害反応発現の可能性に留意すべきである。



PPIは薬剤性の急性間質性腎炎の主原因である。急性間質性腎炎は急性腎障害を引き起こすことがあり、損傷が長期にわたることも多い¹⁾。PPIと間質性腎炎の関連については、TGAの Australian Adverse Drug Reactions Bulletinで1995年²⁾と2003年^{A)}に報告している。

PPIの使用に伴う間質性腎炎の症例が、引き続き報告されている。下記の表は、2011年7月までにTGAおよびWHOの国際医薬品モニタリングプログラム^{B)}が受けた、PPIが被疑薬とされる間質性腎炎の疑い症例の報告を示している(表1)。これらのデータは、間質性腎炎の発現率を反映したデータとみなすべきではない。

PBS/RPBS^{C)}による各PPIの処方・調剤の総計は、1992年から現在まででomeprazoleが5,010万件、lansoprazoleが1,020万件、pantoprazoleが2,960万件、rabeprazoleが1,530万件、esomeprazoleが3,820万件である。PPIは、消費者が直接購入することもできる。

PPIの製品情報では、市販後の副作用の項に間質性腎炎が非常にまれに、あるいはまれに報告されるイベントとして記載されている。発熱と皮疹も言及されることがあるが、PPIにより急性間質性腎炎を発現した患者は、腎障害により発熱、皮疹、好酸球増加のような典型的な過敏症候群の症状を呈することはまれである³⁾。発熱、食欲不振、体重減少、疲労、嗜眠、悪心、嘔吐、倦怠感などの非特異的な症状が多い。臨床検査では、膿尿、蛋白尿、および/または血尿などがみられる¹⁾。

^{A)} 医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.1 No.1 (2003/04/09) 参照。

^{B)} WHO Program for International Drug Monitoring。このプログラムの医薬品有害反応情報は、少なくとも報告元や、報告中の医薬品がその有害反応を起こした可能性という点で均質ではない。またこれらの有害反応情報はWHOの見解を代表するものでもない。

^{C)} PBS=Pharmaceutical Benefits Scheme(医薬品給付制度)、RPBS=Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme(退役軍人のための医薬品給付制度)

急性間質性腎炎は PPI のクラス効果と考えられるが、TGA は lansoprazole の使用に伴う間質性腎炎の報告を受けていない(表 1)。Lansoprazole の報告がないことは、lansoprazole の使用が他の PPI よりも少ないことを反映していると考えられるが、PPI のクラス内でまれな有害反応の発現に差があることを反映している可能性も考えられる。

処方者は、PPI の使用に伴い急性間質性腎炎が発現する可能性を認識すべきである。急性間質性腎炎の症例が疑われた場合は、TGA へ報告するようお願いする^D。

表 1:2011 年 7 月までに TGA と WHO が受けた PPI 使用患者での間質性腎炎の報告

	TGA	WHO
omeprazole	54 件 (1990～)	293 件 (1993～)
lansoprazole	0 件 (1994～)	23 件 (1996～)
pantoprazole	21 件 (1995～)	84 件 (1998～)
rabeprazole	28 件 (2001～)	54 件 (2000～)
esomeprazole	28 件 (2002～)	44 件 (2002～)

文 献

- 1)Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:597-604.
- 2)Omeprazole and interstitial nephritis. *Aust Adv Drug React Bull* 1995;14:15.
- 3)Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:461-70.

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.22 (2011/10/27), Vol.4 No.19 (2006/09/21),
【豪 TGA】Vol.1 No.1 (2003/04/09)

薬剤情報

- ◎Omeprazole [オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Lansoprazole [ランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pantoprazole [パントプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 海外: 発売済
- ◎Esomeprazole [エソメプラゾールマグネシウム水和物, Esomeprazole Magnesium Hydrate (JAN) プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Rabeprazole [ラベプラゾールナトリウム, Sodium Rabeprazole (JAN), プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済

^D TGA への報告方法については次の URL を参照。 <http://www.tga.gov.au/hp/msu-2011-06.htm#report>

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子