

# 医薬品安全性情報 Vol.2 No.12 (2004/06/24)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

### I. 各国規制機関情報

- ・[ Crestor ](rosuvastatin)の用量 40mg に対する新たな処方勧告 [英 MHRA]..... p.2
- ・乳汁分泌増加のために未承認薬 domperidone を使用している女性に対して FDA が警告 [米 FDA]..... p.2
- ・[ Crestor ] (rosuvastatin)に対する FDA の公衆衛生勧告 [米 FDA]..... p.3
- ・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(2004 年 6月 9日) [米 FDA].. p.4
- ・Health Canada が SSRI 類と新しい抗うつ剤に関するより強い警告を勧告 [カナダ Health Canada]・ p.5
- ・SSRI 類と新しい抗うつ剤に関して、自傷のリスクを含む行為および情動の変化に関する強い警告 [カナダ Health Canada]..... p.6
- ・Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.23, No.3(2004 年 6月) [豪 TGA]
  - 50, 60 年代の diethylstilboestrol (DES) の後遺症..... p.7
  - Parecoxib - 単回投与に限定..... p.8
  - 長時間作用型  $\beta_2$ -刺激剤(salmeterol, eformoterol)はコルチコステロイドとの併用が必要..... p.9
  - 非定型抗精神病薬と高血糖症..... p.9
- ・30 年前に妊娠中 DES を服用した女性の娘 (DES daughters) の調査継続を医師に要請 [豪 TGA] p.11
- ・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2(2004 年 6月) [WHO EDM]
  - Benzbromarone, benziodarone - 安全性レビューに基づく対策..... p.12
  - Terbinafine - 肝障害の可能性をラベルに記載..... p.12
  - 非定型抗精神病薬 - 肥満および 2 型糖尿病のリスク増加..... p.13
  - Cilostazol - 間欠性跛行の治療に対しては推奨されない..... p.13
  - Isotretinoin - 処方規制の強化を検討..... p.13
  - Leflunomide - 呼吸器症状の悪化..... p.14

### II. 評価情報

- ・Emerging Drug List [ Certican ](everolimus) [カナダ CCOHTA]..... p.14

## I. 各国規制機関情報(2004/06/16 現在)

### [ 英 MHRA ]

#### New prescribing advice for the 40mg dose of [ Crestor ](rosuvastatin) (2004/06/09)

#### [ Crestor ](rosuvastatin)の用量 40mg に対する新たな処方勧告

AstraZeneca 社は,[ Crestor ](rosuvastatin)の最大用量 40mg の処方に関する新たな勧告のため, 医療従事者にレターを発行した。[ Crestor ]はコレステロール値の高い患者の治療に使用される。

この新たな勧告は MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), CSM (Committee on Safety of Medicines)との協議を受けて発行し, 市販後 1 年間における欧州全体の安全性情報のレビューに基づくものである。用量 40mg の使用は, 治療の必要性が最も高く, 筋肉の副作用のリスクのない患者を対象とすることを医療従事者に対して勧告している。

勧告の要約は以下の通りである。

- ・すべての患者は rosuvastatin を 1 日 1 回 10mg から開始し, 同用量で 4 週間のトライアル後, 必要と考えられる場合のみ 20mg まで増量すること。
- ・用量 40mg は筋毒性のリスクファクターのある患者においては禁忌である。
- ・用量 40mg を投与する際は(脂質, 糖尿病または循環器関連の地域の診療所を通じて), 専門医による監視を推奨する。用量 40mg は心血管リスクの高い重篤な高コレステロール血症の少数の患者に対してのみ必要となるはずである。

用量 40mg を現在服用していて専門医による診察を受けていない患者は, 次回の診察時に治療を再検討し, 用量を減らすか専門医への照会を考慮すべきである。

本日の勧告は, 最低用量(10mg)での開始の重要性を医療従事者に喚起する AstraZeneca 社の先のレター(2004 年 5 月 14 日)に続くものである。すべての新薬と同様に, MHRA および CSM は [ Crestor ]の安全性に対し集中モニタリングを継続する。

[http://www.mhra.gov.uk/news/2004/crestor\\_9june04.htm](http://www.mhra.gov.uk/news/2004/crestor_9june04.htm)

ロスバスタチンカルシウム (Rosuvastatin Calcium, HMG-CoA 還元酵素阻害剤)

国内:申請中(2004/06/24) 海外:発売済

### [ 米 FDA ]

#### 1. FDA Talk Paper (2004/06/07)

#### FDA Warns Against Women Using Unapproved Drug, Domperidone, to Increase Milk Production 乳汁分泌増加のために未承認薬 domperidone を使用している女性に対して FDA が警告

未承認薬 domperidone が乳汁分泌増加のために使用されている可能性の報告を受けて, 安全性の懸念から FDA は授乳中の女性は domperidone を使用しないよう警告する。FDA はまた, domperidone を含む製品を調合する薬局および domperidone を配合剤の用途に供給する会社に 6 通のレターを出した。

当局はまた FDA の監視員に対し, この薬物の輸入を注意して監視し状況に応じて輸入の承認を延期および拒否するよう重要な警告を発している。授乳および/または搾乳する女性の中に乳汁分泌を増

加させるため、薬局および外国から domperidone を購入している女性がいることがわかったため、FDA はこのような措置を講じた。Domperidone は、乳汁分泌のために必要なホルモンである prolactin の分泌を増加する可能性がある。

Domperidone はある種の胃腸障害の治療のため、米国以外数ヶ国で承認されているが、授乳中の女性の乳汁分泌を促進する目的では米国を含むどこの国でも承認されておらず、また米国においてはどのような適応でも承認されていない。

当局は domperidone に関連する国民の健康リスクの可能性を懸念している。Domperidone を静脈注射した患者において不整脈、心停止および突然死の報告発表や症例研究もあり、いくつもの多くの国において市場から回収された。Domperidone の経口剤の販売を続けている国では、製品のラベルは授乳婦による domperidone の使用に対する特別な警告を含み、domperidone が乳汁中に分泌され未知のリスクを乳児に与える可能性があることを指摘している。重篤な副作用の可能性により、FDA は授乳中の女性が乳汁分泌増加のために domperidone を使用すべきではないことを勧告する。

FDA は母乳が乳児にもたらす大きな健康ベネフィットを認識している。本日の措置は母乳育児を奨励しないものではなく、授乳中にこの特殊な薬物を使用しないよう警告するものである。

FDA により本日発行されたレターは、domperidone(配合剤であるなしにかかわらず)を含むすべての製品は未承認新薬であり、不当表示により連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)に違反すると述べた。また、domperidone を含む製品の米国内での販売や輸入も法律違反である。FDA は受取人に対し、法律違反を続けることにより没収および強制命令を含む強制措置を講ずる結果になる可能性があることを警告した。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01292.html>

ドンペリドン(Domperidone, 消化管運動改善剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 2. FDA Public Health Advisory for [ Crestor ](rosuvastatin) (2004/06/09)

### [ Crestor ](rosuvastatin)に対するFDAの公衆衛生勧告

Astra-Zeneca Pharmaceuticals 社は本日、EU22ヶ国において[ Crestor ](rosuvastatin)の添付文書を改訂したと発表した。欧州でのラベリングの改訂は、[ Crestor ]服用患者における市販後の有害事象の自発報告および特に承認された最高用量 40mg での[ Crestor ]使用による重篤なミオパシー(筋毒性)のリスクが上昇する可能性がある患者母集団に対して行われた。これらのリスクファクターとミオパシーのリスクを最小限にする方法に対する勧告は、米国で承認された[ Crestor ]のラベリングにすでに載っている。個々の患者におけるミオパシーのリスクを最小限にするために、[ Crestor ]の製品ラベルを精読し、開始用量、用量調節および1日最大用量の推奨に従うようFDAは医師に対し警告している。

[ Crestor ]はいわゆる「スタチン系」に属するコレステロール低下剤の一つである。約 12,000 人の患者の大規模な臨床データベースのレビューの結果、2003年8月に米国で承認された。当時、FDAは製品ラベルの警告欄において、リスクが高いため、[ Crestor ]処方時に通常より慎重なモニタリングの必要な患者を特定した。米国で承認されたラベリングには「ミオパシー/横紋筋融解」というタイトルの特別な項目が含まれていて、高齢(65歳以上)の甲状腺機能低下症およびまたは腎不全の患者はスタチン

系薬剤を投与中にミオパシーを発症するリスクが高いことを考慮しなければならないと記述されている。医薬品の濃度の上昇に伴いミオパシーのリスクが増加するので、このような患者においては、特に高用量では、注意して[ Crestor ]を処方するよう医師に警告する。

さらに米国で承認された[ Crestor ]のラベリングでは、rosuvastatin の血中濃度の上昇が、ある患者のサブ集団(アジア人のサブグループ、cyclosporine および gemfibrozil を併用した患者)において見られ、ミオパシーのリスクが増大していると記載されている。これらの知見によりFDAはAstraZeneca社に対し、比較的軽度のコレステロール低下を必要とする患者もしくは cyclosporine を併用している患者で使用可能な用量 5mg を米国で入手可能にするよう要請した。重篤な腎不全もしくは gemfibrozil を服用している患者においては、FDA が承認したラベルの推奨最大用量は 1 日 10mg を上限としている。

FDA は、他のスタチン系薬剤と同様に[ Crestor ]に関連する横紋筋融解の報告を受けた。臨床上的重篤度および薬剤との関連性について、筋肉の副作用報告を継続して評価している。FDA はその他のスタチン系薬剤との処方頻度の違いを考慮して、[ Crestor ]と他のスタチン系薬剤との筋障害の報告頻度を比較している。最近の[ Crestor ]の安全性評価の結果が出るまで、FDA は[ Crestor ]の米国のラベリングの改訂を提案しないが、現在の製品ラベルでの勧告に注意深く従うことの重要性を医師たちに再び強調したい。将来的な[ Crestor ]のラベリングのいかなる改訂において、および[ Crestor ]のリスク管理計画に関する勧告のために、米国および世界各国の蓄積された安全性データの分析が検討されるだろう。

[ Crestor ]を処方する医師に、[ Crestor ]の安全性の鍵となる以下の事項を注意喚起する。

- ・開始用量および維持用量は個々のコレステロール値の目標および明白な副作用のリスクに基づくべきである。
- ・すべての患者にスタチン系薬剤が筋障害を生じる可能性があることを知らせるべきである。まれな重篤な症例では、腎およびその他の臓器障害を引き起こし、生命を脅かす可能性がある。
- ・筋痛、筋力低下、倦怠感、発熱、暗色尿、悪心および嘔吐の徴候や症状を速やかに担当医に報告するよう患者に伝えるべきである。

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor.htm>

### 3. CDER (2004/06/09)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of June 9, 2004

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(2004年6月9日のweb掲載情報)

追加された医薬品:[ Vioxx ](rofecoxib), [ Imitrex ](sumatriptan)

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

【カナダ Health Canada】

1. Advisory: Health Canada advises Canadians of stronger warnings for SSRIs and other newer anti-depressants (2004/06/03)

Health Canada が SSRI 類と新しい抗うつ剤に関するより強い警告を勧告

Health Canada は SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) と新しい抗うつ剤により強い警告が出されたと国民に通知した。新しい警告は、これらの薬剤を服用しているすべての年齢の患者において、自傷または他傷行為のリスクを増加するような行動および/または情動の変化がもたらされる可能性があることを指摘している。

以下に示す各薬剤に対する新しい警告は、患者向け情報と医療従事者向け処方情報に示されている。

患者、家族および介護者は、特に治療開始または投与量調整後 2, 3 週間以内に、この種の薬剤を服用している少数の患者において、気分が改善せずに悪化する可能性があることを認識すべきである。例えば、激越、敵意または不安という通常でない感情を抱いたり、自傷または他傷行為に関連する可能性がある衝動的または不安等の感情が起きたりすることがある。

このようなことが生じた場合は、直ちに医師に相談すること。自分自身で服薬を中止してはならない。Bupropion を除くこれらの薬剤では、添付文書に記載された離脱症状のリスクがあるので、患者が担当医に相談せずに服薬を中止しないようにすることは、非常に重要である。患者がどのように感じているかについて治療医と良好なコミュニケーションが取れる場合に、この種の薬剤による治療が最も安全で有効になる。

Health Canada は 18 歳未満の患者への使用にこれらの薬剤を承認していないという点に、留意しなくてはならない。処方箋は医師の責任で行われている。これらの薬剤は小児への使用が承認されていないが、医師は患者と薬剤の知識をもとに、適応外使用と呼ばれる医師の裁量で処方を決定している。小児におけるこれらの薬剤の適応外使用は、医師にとって重要な手段であると認識されている。

自殺の考えおよび激越型有害事象の発現・悪化等傷付ける行為の可能性を示している情動または行動の変化について、すべての年齢の患者を注意深くモニターすることが、医師に求められる。

独立している専門委員会の勧告に端を発し、これらの薬剤について得られた最近の世界的安全性データの Health Canada による大規模なレビューの結果、本勧告は行われた。18 歳未満で新しい抗うつ剤の治療を受けている患者は、医師に相談する必要があることを国民に通知した、Health Canada が 2 月 3 日に出した勧告に続くものである。専門委員会との協議を経て、Health Canada は SSRI を服用した患者に発現したすべての副作用の分析を実施した。Health Canada は SSRI と死亡事例に直接の関係を認めなかったものの、SSRI に関して可能性のあるリスクについて医療従事者と消費者に知らせることが重要と考えた。

本勧告は以下の薬剤に適用される。

[ Wellbutrin ] (bupropion), [ Zyban ] (bupropion), [ Celexa ] (citalopram), [ Luvox ] (fluvoxamine), [ Remeron ] (mirtazapine), [ Paxil ] (paroxetine), [ Zoloft ] (sertraline), [ Effexor ] (venlafaxine)

[http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004\\_31.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_31.htm)

## 2. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [ Wellbutrin SR ] and [ Zyban ] (bupropion HCl) (2004/06/10)

Health Canada が [ Wellbutrin SR ], [ Zyban ] (bupropion HCl) に関する重要な安全性情報を是認  
Subject: Stronger WARNING for SSRIs and other newer anti-depressants regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self harm.

件名: SSRI 類と新しい抗うつ剤に関して、自傷のリスクを含む行為および情動の変化に関する強い警告(医療従事者向け)

Biovail Pharmaceuticals Canada 社は、Health Canada との協議に基づき、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)と bupropion HCl を含む他の新しい抗うつ剤が、自傷行動等の行動および情動の変化に関連する可能性について、重要な安全性情報を通知した。

Bupropion は抗うつ剤 [ Wellbutrin SR ] と禁煙補助剤 [ Zyban ] として、カナダで販売されている。 [ Wellbutrin SR ] と同様に [ Zyban ] でも、激越型事象の市販後の自発報告があるので、分類全体に対する以下の警告が両剤のラベリングに加えられる。

本警告は成人および小児に適用される。両剤とも、小児における十分な評価が為されていないので 18 歳未満の患者には適応がない点に留意していただきたい。

自傷を含む行為および情動の変化発現に関連する可能性

小児: プラセボ比較臨床試験データ [ [ Wellbutrin SR ] のラベリングのみ ]

・SSRI と他の新しい抗うつ剤のプラセボ比較臨床試験安全性データベースの最近の分析では、18 歳未満の患者では、自殺念慮および行為のリスク増加を含む行動および情動の変化との関連性が、プラセボ群より高いことが示された。

・臨床試験データベースの母数が小さいことは、プラセボの割合の変動性と同様に、これらの薬剤の相対的な安全性概要プロフィールに関して信頼性の高い結論を妨げている。

成人および小児: 追加データ [ [ Wellbutrin SR ] および [ Zyban ] のラベリング ]

・SSRI と他の新しい抗うつ剤の成人および小児における臨床試験と市販後報告で、自傷または他傷行為とともに重篤な激越型有害事象が報告されている。激越型事象には、アカシジア、激越、脱抑制、情動不安定、敵意、攻撃性、離人症が含まれる。治療開始後、数週間以内に事象が発現する例もある。Bupropion が抗うつ剤 [ Wellbutrin SR ] または禁煙補助剤 [ Zyban ] として処方されることを考えると、このような知見は両剤の使用状況に影響を与える可能性がある。

自殺念慮または自殺行為の可能性を示す他の指標に対する厳密な臨床モニタリングが、抗うつ剤を服用しているすべての年齢の患者において推奨される。これには、激越型情動および行動変化に対するモニタリングも含まれる。禁煙患者は bupropion をうつに対しては服用しないが、激越型変化が [ Zyban ] で報告されており、両製品に対するモニタリングが必要である。

抗うつ剤が、自傷または他傷行為の原因となることははっきりしていないことを留意すべである。自殺企図の可能性はうつ病および他の精神障害につきものであり、寛解するまで続く可能性がある。そのため、ハイリスクの患者は、入院の必要性を適切に判断するために、治療期間を通して綿密に管理されな

なければならない。改訂された警告は、SSRI や他の新しい抗うつ剤の治療を受けている患者はすべて、臨床上悪化していないか、激越型有害事象が発現・悪化していないか、あるいは自殺行為の可能性を示す指標について、厳密にモニターすべであることを医師に通知するものである。

消費者向け情報の項に追加された新しい情報：消費者向け情報の項も、この新しい分類に対する警告を受けて更新された。また、患者がどのように感じているかについて担当医と良好なコミュニケーションが取れる場合に、SSRI と他の新しい抗うつ剤による治療が最も安全で効果的であると患者にアドバイスしている。

背景：2004年2月に、Health Canada が設置した科学諮問委員会は、SSRI、SNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)および他の新しい抗うつ剤の小児臨床試験安全性データおよび市販後自発報告に関する臨床的見解を示すよう求められた。同委員会は、これらの薬剤を投与禁忌にすることは適当でないことで合意する。一方で、Health Canada のより強い警告の勧告を支持した。同委員会の議事録やその他の情報は、Health Canada の次のサイトで得られる ([http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sap\\_ssri\\_2004-02-20\\_rop\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/sap_ssri_2004-02-20_rop_e.html))。

その後 Health Canada は、同委員会との討議において、主に激越で示された情動不安定の症例報告のため、bupropion、NDRI(ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害剤)を警告に含めることを決定した。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/wellbutrin\\_zyban\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/wellbutrin_zyban_hpc_e.html)

塩酸ブプロピオン (Bupropion Hydrochloride, NDRI(norepinephrine dopamine reuptake inhibitor), 非ニコチン系禁煙補助剤) 国内: Phase I 中止 (2002, 2004/03/10 現在) 海外: 発売済

## 【 豪 TGA 】

### 1. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.23, No.3(2004年6月)

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0406.htm>

#### 1) The legacy of diethylstilboestrol (DES) from the 50s and 60s

##### 50, 60 年代の diethylstilboestrol(DES) の後遺症

Diethylstilboestrol(DES, stilboestrol の名でも知られている)は 30 年以上前に自然流産予防の目的で使用された合成エストロゲンである。

1971 年、DES の子宮内曝露と、まれな膣癌である CCAC(明細胞腺癌)発生との関係が、子宮内で DES に曝露され産まれた女兒(DES daughters)の中で、22 歳までに診断された女性群で明らかにされた。これらの女性たちの CCAC 生涯発症率は 1,000 分の 1 と推定された。この因果関係について多数の発表があり、オーストラリアでは自然流産予防を目的とする DES の使用は 1970 年代初頭に中止されたとされている。ADRAC ではオーストラリア人 15 症例を把握している\*<sup>1</sup>。

1971 年の研究以降、下記のような DES に関連する副作用が DES daughters で認められた。

- ・膣および頸部の腺症はよく見られる副作用であり、発症率は 90%にも及ぶと報告されている。
- ・他の組織学的および構造上の生殖器異常の報告がある(発症率は 18~58%)。

・子宮頸部上皮異形成, 腺異形成, 扁平上皮内癌, 高度扁平上皮内病変<sup>\*2</sup>の発症数が約 2 倍である。

・不妊率はわずかに上昇した。

・未熟分娩, 自然流産, 子宮外妊娠および子癩前症等の妊娠合併症の発症率が上昇した。

DES を使用した女性(DES mothers)では乳癌発症率がわずかに上昇したと報告されている。子宮内で DES に曝露された息子(DES sons)では精巣上体嚢胞発症率が上昇した。次世代(DES grandchildren)に対する調査が注意深く継続されているが, 今までのところ DES sons や DES daughters の子供に悪影響が現れたという明らかな証拠はない。

すべての女性を対象とした子宮頸癌検診および乳癌検診についてのオーストラリア国ガイドラインが現在検討中である。当面は, DES に曝露歴のある女性(母子共に)は少なくとも現行の国の子宮頸癌および乳癌のスクリーニング検診に関する勧告に従い検診を受けるべきである。子宮内曝露された女兒は, 受診歴がない場合には婦人科医の検診を受けるべきである。

\*1: ADARC のデータベースには CCAC 8 症例が記録されており, 米国の登録では 7 例が記録されている - シカゴ大学でのホルモンの経胎盤発癌研究のための登録。

\*2: 異型細胞が上皮の表層 1/3 に達するが, まだ極性が残存(分化傾向が認められる)している。

その他の情報源

・The US Centers for Disease Control のウェブサイトは医療従事者と消費者向けに DES に関する広範囲な資料を掲載している。 <http://www.cdc.gov/des>

・ヴィクトリア州では Royal Women's Hospital に DES follow-up clinic がある。電話番号(03) 9344 2000 に連絡。

・The Cancer Council of NSW は, DES 曝露に対してスクリーニング検診を勧告している。  
<http://www.cancerCouncil.com.au/editorial.asp?pageid=248>

## 2) Parecoxib - one shot only

### Parecoxib - 単回投与に限定

[ Dynastat ](parecoxib sodium)は最近発売された非経口 COX-2 阻害剤であり, 術後痛管理を目的とした周術期単回投与が承認されている。オーストラリア薬事審議会は parecoxib の複数回使用には安全性に懸念があるため, 単回投与に限定して承認するよう勧告していた。

ADRAC には今日まで parecoxib 関連の副作用 20 例が報告されている。そのうちの 13 例はクレアチニン値上昇や乏尿を伴う腎機能障害であり, 4 例の急性腎不全が含まれていた。Parecoxib の複数回投与例が 6 例あり, 5 回まで投与された例もあった。残りの 7 例は単回のみでの投与であったが, 2 例は危険因子を有していた。1 例は利尿剤とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を使用中であり, 別の 1 例はそれ以前から軽度の糖尿病性腎症を有していた。患者の年齢は 41 ~ 78(中央値 66)歳であった。

Parecoxib が腎障害を起こす可能性があることは明らかであり, そのリスクは投与を繰り返すとともに増大する。最もリスクの高い患者は, 腎機能障害, 心不全, 肝機能障害のある患者, 利尿剤, ACE 阻害剤使用の患者および高齢者等であるが, それらについては製品情報の使用上の注意の項に記載されて

いる。

パレコキシブ (Parecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: 開発計画中 (2004/2, 2004/06/24 現在)

海外: 発売済

### 3) Corticosteroids should be used with long-acting $\beta_2$ -agonists

#### 長時間作用型 $\beta_2$ -刺激剤 (salmeterol, formoterol) はコルチコステロイドとの併用が必要

長時間作用型気管支拡張剤 [[ Serevent ] (salmeterol), [ Foradile ] [ Oxis ] (formoterol<sup>\*</sup>)] は経口または吸入ステロイド剤と併用する場合にのみ使用すること。これはこの薬剤の承認された表示および National Asthma Council が作成した最新の喘息治療ガイドラインに記載されている。

未発表の SMART (Serevent Multicenter Asthma Research Trial) の結果は、この勧告の重要性を強調するものであった。SMART 研究はプラセボを対照とする salmeterol の大規模 (約 26,000 症例) 市販後の無作為化試験であり、その試験の中では参加者はそれぞれ通常の喘息治療の継続が認められていた。米国における試験では、死亡例を含む喘息起因の致死的事象がプラセボ群より salmeterol 群に多数発現したため、早期に試験を中止した。両方の治療群間には全体として有意差はなかったが、規則的なステロイド療法をしていなかった患者に限定した解析では、喘息による死亡のリスクはプラセボ群より salmeterol 群の方が統計的に有意に高かった。また、この研究に参加したアフリカ系アメリカ人では死亡等喘息に起因する有害事象発生率がプラセボ群より salmeterol 群のほうが有意に高かった。この患者群で吸入ステロイド剤を使用していたのは 38% に過ぎなかった。

ステロイドは喘息に伴う炎症を抑制する。ステロイド剤と併用せずに長時間作用型  $\beta_2$  刺激剤のみで使用すると、炎症が危険な状態にまで進行し、重篤な気管支痙攣が起こるまで炎症悪化の徴候を隠蔽する可能性がある。

\* : Formoterol (JAN, INN)

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

フマル酸フォルモテロール<sup>\*</sup> (Formoterol Fumarate,  $\beta_2$  刺激剤 (気管支拡張剤))

国内: 発売済 海外: 発売済

\* 国内の添付文書ではホルモテロールとされている。

### 4) Atypical antipsychotics and hyperglycaemia

#### 非定型抗精神病薬と高血糖症

統合失調症患者では一般の人々と比較して糖尿病の発症率が高いと考えられているが、最近の米国の調査研究で、olanzapine, risperidone または quetiapine を服用している患者の 2 型糖尿病発症のリスクは従来型の抗精神病薬を服用している患者より約 1.5 倍高いとの結論が出された。以前の調査研究で clozapine の使用に伴ってリスクが増大することはすでに示されていた。

これらの新薬 (特に clozapine と olanzapine) は有意な体重増加を招く可能性があり、これに伴って、何らかの、既存の糖尿病リスクが上昇している可能性があり、一方、体重増加を伴わない高血糖症や糖尿

表 非定型抗精神病薬の使用に伴って発生したブドウ糖代謝障害件数(発生率%)

ADRAC 報告

	Clozapine	Olanzapine	Risperidone	Quetiapine
糖尿病	52 (1.8%)	19 (2.1%)	3 (0.6%)	3 (2.1%)
その他のグルコース代謝障害の報告	55 (1.9%)	13 (1.4%)	4 (0.8%)	2 (1.4%)
体重増加	51 (1.8%)	66 (7.2%)	17 (3.3%)	1 (0.7%)
総報告数	2,826	922	510	144

病も報告されている。この副作用の機序は不明であるが、多分インスリン抵抗性の増大によるか、セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体を介した膵細胞の直接阻害によるインスリン分泌の減少に由来すると考えられる。これらの薬剤の使用と関連した脂質の異常(LDLの増加, トリグリセリドの増加およびHDLの減少)も報告されている。

ADRAC(医薬品副作用調査会)は4種の非定型抗精神病薬, clozapine, olanzapine, quetiapine, およびrisperidoneの使用に伴って発現した高血糖症および糖尿病の発症に関する報告を受けた(表)。

ADRACへの糖尿病の症例報告では, 患者年齢の中央値は, olanzapine群が42歳(最小最大幅30~56歳), clozapine群が38歳(最小最大幅17~70歳)であった。発現までの期間の中央値は, olanzapineでは13ヶ月(最小最大幅2日~4年), clozapineでは25ヶ月(最小最大幅20日~8年)であった。Olanzapine群では19例の症例報告のうち17例でolanzapineが唯一の被疑薬であり, clozapine群では52例の症例報告のうち49例でclozapineが唯一の被疑薬であった。

一部のADRACへの症例報告では抗精神病薬の中止により回復が認められているが, 他の症例報告では抗精神病薬の中止後も抗糖尿病薬による継続的な治療が必要であった。

非定型抗精神病薬の服用を始めた糖尿病患者は, 糖尿病のコントロールの悪化に関して十分な観察を受けなければならない。例えば, 肥満, 高血圧, 高脂血症, あるいは糖尿病の家族歴等, 糖尿病発症の特定のリスクがあると見なされる患者は, 定期的に空腹時血糖値の測定を受けなければならない。あるコンセンサス会議は, 3ヶ月時点での測定とその後の年一回の測定を勧告した。また5%を超える体重増加が認められた時には薬剤の変更を考慮すべきであるとの勧告もなされた。全ての患者は, 口渇, 多尿, あるいは脱力といった高血糖症の症状に関して観察を受けるべきで, これらのいずれかの症状が現われた場合には血糖値の測定を受けなければならない。もし糖尿病が発症したならば薬剤の変更を考慮すべきである。

2つの新規の抗精神病薬 ziprasidone および aripiprazole の使用に関連し発症する副作用を含めて引き続きこれらの副作用をADRACに報告いただきたい。これら2つの薬剤に高血糖症を引き起こす傾向があるか否かはまだ不明である。

オランザピン(Olanzapine, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi acting receptor targeted agents))

国内:発売済 海外:発売済

リスペリドン(Risperidone, SDA(serotonin-dopamine antagonist))国内:発売済 海外:発売済

フマル酸クエチアピン(Quetiapine Fumarate, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi acting receptor

targeted agents) 国内: 発売済 海外: 発売済

クロザピン (Clozapine, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents))

国内: 申請中 (2004/04/08 現在) 海外: 発売済

塩酸ジプラシドン水和物 (Ziprasidone Hydrochloride Hydrate, SDA (serotonin-dopamine antagonist))

国内: Phase II 終了 (2004/04/08 現在) 海外: 発売済

アリピプラゾール (Aripiprazole, 非定型抗精神病薬) 国内: 申請中 (2004/04/08 現在) 海外: 発売済

## 2. Media release (2004/06/09)

### Doctors urged to keep check on daughters of women who used pregnancy drug three decades ago

#### 30 年前に妊娠中 DES を服用した女性の娘 (DES daughters) の調査継続を医師に要請

Stilboestrol という合成エストロゲン, 別名 DES (diethylstilboestrol) を 3, 40 年前の妊娠中に母親が服用した女性は, まれな膣癌である CCAC (明細胞腺癌) を発症する恐れはないが, 他の膣異常が起きる可能性があり, もしまだチェックしていない場合は, 婦人科を受診するよう, オーストラリアの医薬品監視機関である TGA が本日発表した。流産予防のため 1950 ~ 1960 年代に同剤を服用した女性の娘は, 必ず現在の国の頸部および胸部スクリーニング勧告に従い婦人科を受診するよう, ADRAC (副作用諮問委員会) が最近の公報で注意を喚起したと, TGA の John McEwen 博士は語った。

McEwen 博士は 1971 年時点で, 22 歳までに診断を受けた DES に曝露された娘 (DES daughters) において, 子宮内での DES への曝露と CCAC の発症との関連性が示されたと述べた。

「オーストラリアでは, DES daughters において, CCAC の発症が報告されたのは 15 例のみであるが, 1972 年頃にはこの目的での同剤の使用が中止されたので, 現在までにすべての癌が検出されているはずである」と McEwen 博士は述べた。

しかし McEwen 博士によると, 1971 年の研究以来, 以下に示す DES に関連した他の副作用が DES daughters に見受けられているという。

- ・膣および頸部の腺症は非常によく見られ, 発症率は報告の 90% と高い。
- ・他の組織学的および構造学的生殖器系異常が報告されている (発現率は 18 ~ 58%)。
- ・子宮頸部上皮異形成, 膣異形成, 扁平上皮内癌, 高度扁平上皮内病変の発現は約 2 倍である。
- ・不妊率がわずかに上昇。
- ・未熟分娩, 自然流産, 子宮外妊娠, 子癩前症等の妊娠合併症の発生率が増加。

McEwen 博士は, DES を服用した女性 (DES mothers) では, 乳癌率の微増が報告されていると述べた。胎内で DES に曝露された息子 (DES sons) では精巣上体嚢胞の発現率が増加している。次世代 (DES grandchildren) の注意深く監視が継続されているが, DES daughters または sons の子供において, これまで副作用の明らかなエビデンスはない。

[http://www.tga.health.gov.au/media/2004/040609\\_des.htm](http://www.tga.health.gov.au/media/2004/040609_des.htm)

[ EU EMEA ]

該当情報なし

## 【 WHO EDM 】

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2(2004年6月)

<http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/2news2004.pdf>

### 1. Regulatory Matters

#### 1) Benzbromarone, benziodarone - Measures following safety review

##### Benzbromarone, benziodarone - 安全性レビューに基づく対策

スペイン: The Spanish Safety Committee は, benziodarone および benzbromarone 含有医薬品の安全性プロファイルをレビューした。委員会は, 次の規制措置を勧告した。

- (1) [ Dilafurane ](benziodarone) および benzbromarone-allopurinol 用量固定配合剤の販売許可の取り消し。
- (2) [ Urinorm ](benzbromarone) は, allopurinol に不耐容の患者で高尿酸血症に下記の症状を伴う症例において, 専門医(リウマチ専門医または腎臓専門医)の処方により, 限定して使用されるべきであろう。
  - ・多関節型痛風または結節性通風
  - ・腎不全
  - ・腎移植

#### 文 献

- 1) Press Release from the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios), Ref: 2004/02, 10 February 2004. Available from URL:

<http://www.agemed.es/Index.htm>

ベンズブロマロン(Benzbromarone, 尿酸排泄剤)国内: 発売済 海外: 発売済

ベンズヨードロン(Benziodarone, 尿酸排泄剤)海外: 発売済

アロプリノール(Allopurinol, 高尿酸血症治療剤)国内: 発売済 海外: 発売済

#### 2) Terbinafine - Measures following safety review

##### Terbinafine - 肝障害の可能性をラベルに記載

日 本: 経口抗真菌製剤[ Lamisil ](terbinafine)のモノグラフは, 黄疸と肝炎を含む肝障害および肝機能不全の可能性に関する記述を追加改訂した。これらの障害は, 治療開始後最初の2ヶ月以内に発現が見られることから, この期間およびその後も, 毎月のモニタリングが推奨される。改訂された警告欄では, 汎血球減少症, 血小板減少症, 無顆粒球症, スティーブンス・ジョンソン症候群, ライエル症候群, 横紋筋融解の可能性についても言及している。日本国内では, [ Lamisil ](terbinafine)の局所, 経口, スプレー(1日1回)の各剤型が発売されており, 水虫やカンジダを含む種々の皮膚および全身性真菌感染を適応症としている。

#### 文 献

- 1) Scrip World Pharmaceutical News No. 2923, 4 February 2004. <http://www.scrippharma.com>

塩酸テルビナフィン(Terbinafine Hydrochloride, 皮膚真菌症治療剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 2. Safety of Medicines

### 1) Atypical Antipsychotics - Increased risk of obesity and type II diabetes

#### 非定型抗精神病薬 - 肥満および2型糖尿病のリスク増加

米 国: American Diabetes Association (米国糖尿病協会), American Psychiatric Association(米国精神医学会), American Association of Clinical Endocrinologist(米国臨床内分泌学会)および North American Association for the Study of Obesity(北米肥満学会)は, 非定型抗精神病薬を服用した患者における肥満および2型糖尿病のリスクの増加について, 共同声明を発表した。声明では, 体重増加の促進, 糖尿病リスク増加および脂質プロファイル悪化の最大の要因として[ Zyprexa ](olanzapine)(Lilly 社)および[ Clozaril ], [ Leponex ](clozapine)(Novartis 社)を名指しし, [ Abilify ](aripiprazole)(Bristol-Myers Squibb社) および[ Geodon ](ziprasidone)(Pfizer社)の2つの最新薬が最もその作用が軽いとした。医師はなるべく血糖および体重に影響の少ない抗精神病薬を使用すべきである。治療開始時および治療中はBMI(肥満度指数), 血糖値および脂質プロファイルを測定すべきである。加えて, 治療中に患者が初期の体重から5%以上増加した場合および血糖や異脂肪血症が悪化した場合, 医師は代謝への影響が最も少ない非定型抗精神病薬への変更を検討すべきである(Drugs of Current Interest in WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2004 参照)。

#### 文 献

- 1) Scrip World Pharmaceutical News No 2922, 30 January 2004. Available from URL:

<http://www.scrippharma.com>

### 2) Cilostazol - Not recommended for treating intermittent claudication

#### Cilostazol - 間欠性跛行の治療に対しては推奨されない

スコットランド: SMC(Scottish Medicines Consortium)は cilostazol の評価を完了し, 間欠性跛行の治療においてその使用を認めなかった。SMC は, cilostazol は痛みのない歩行を可能にするという点ではプラセボより有効であるが, QOL を高める効果はあまりなく, 他剤に比較して大幅に高価であると結論付けた。SMC はまた, 抗血小板剤との幾つかの重大な医薬品相互作用の可能性を含む臨床的な有効性の問題についても懸念を示した。

#### 文 献

- 1) Press Statement from Scottish Medicines Consortium, 8 March 2004. Available from URL:

<http://www.scottishmedicines.org.uk>

シロスタゾール(Cilostazol, 抗血小板剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

### 3) Isotretinoin - Tighter prescribing regulations to be considered

#### Isotretinoin - 処方規制の強化を検討

米 国: FDA の専門家委員会は, [ Roaccutane ](isotretinoin)が妊婦に確実に使用されないようにする

には、現在の安全対策が有効でないことが示された新しいデータを検討する予定である。女性は治療開始時に、2種類の妊娠否定検査および治療期間中毎月の検査を受けることになっている。2002年に、[ Roaccutane ]の製造業者(Roche 社)は徹底した処方制限を実施した。しかし、処方数が23%減少したにもかかわらず、処方制限の実施後も120人の妊婦が isotretinoin を服用したことが伝えられている。

#### 文 献

- 1) News & Updates, Drug InfoZone, UK Medicines Information Service, 26 February 2004. Available from URL: <http://www.druginfozone.nhs.uk>

Isotretinoin (にきび治療薬) 海外: 発売済

#### 4) Leflunomide - Worsening of respiratory symptoms

##### Leflunomide - 呼吸器症状の悪化

日 本:[ Arava ] (leflunomide) (Aventis Pharma 社) を服用した患者において、5例の死亡を含む16例の肺障害が日本で報告された。Aventis 社は医師、病院、薬剤師および卸売業者に対し、警告レターを出した。[ Arava ] は疾患修飾性抗リウマチ剤である。2003年に[ Arava ]の10,20および100mg錠が日本で承認された。2003年1月26日までに、3,412人の日本人が[ Arava ]を服用し、間質性の症状が16例で見られた。そのうち9例はさらに重篤な間質性肺炎もしくは肺繊維症を発症した。9例のうち5例が死亡した。3人の患者においては肺障害による問題が死因として確定されたが、2例の死亡においては明確な因果関係は立証されていない。Aventis 社は正確な因果関係および薬物相互作用やその他のファクターの影響の可能性を確定するため報告を調査中である。その間、間質性肺炎および肺繊維症の既往がある患者や呼吸器症状のある患者においては、[ Arava ]を使用するべきではないと勧告している。

#### 文 献

- 1) Scrip World Pharmaceutical News No. 2922, 30 January 2004.  
Available from URL: <http://www.scrippharma.com>
- 2) The Lancet, Vol. 363, No. 9407, 07 February 2004. Available from URL: <http://www.thelancet.com>  
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

## II. 評価情報

【カナダ CCOHTA\*】 (\* : Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment)

CCOHTA は、1989年以来カナダのヘルスケアの政策決定の必要性に応え、医療テクノロジーについて、臨床上的有効性および対費用効果の評価に重きをおいた、バイアスのない、信頼できる情報を提供している。2002年9月からは、新薬も対象としている。

今回、カナダで承認審査中の免疫抑制剤 everolimus について、公表された臨床試験から、他の免疫抑制剤と有効性、安全性等を比較した評価文書が公表された。

## Emerging Drug List No.57 (2004年5月)

### [ Certican ](everolimus)

適 応:心臓移植または腎臓移植後の拒絶反応エピソードの予防を目的とした cyclosporine との併用。  
現在の規制状況:2003 年 10 月に, FDA は, 心臓移植または腎臓移植後の拒絶反応症状発現の予防を目的とした cyclosporine との併用を対象として[ Certican ](everolimus)に関する“承認見込み”通知書を発行した。最終的な承認は, Novartis 社が提出した追加臨床情報についての FDA の審査結果にかかっている。Novartis 社は 2003 年 12 月に European Mutual Recognition Procedure (欧州相互認証手続き)も完了した。Health Canada は, 腎臓移植患者での[ Certican ]の使用について承認審査中である。また, 心臓移植患者での使用については, 最優先審査プログラムのもとに承認審査中である。2002 年の初めに, Novartis 社は, Guidant 社と提携し, 冠動脈疾患あるいは末梢血管疾患患者に薬物溶出用ステント内で everolimus を使用する権利を拡大したと発表した。

解 説:免疫抑制は細心の注意を要する両天秤策である。理想的な薬剤あるいは薬剤の組み合わせはまだ見つかっていない。Everolimus は患者によっては拒絶反応の予防に役立つ可能性がある免疫抑制剤である。心臓移植および腎臓移植における有効性が示されており, その他の臓器移植での使用については検討中である。成績の多くは抄録でしか得られず, また, 一部のデータは比較試験からのものでない。これらの試験の結果が詳細にわたって公表されれば, さらなる解析が可能となるであろう。CMV 感染症および冠血管症の発生率が低いことは興味あることである。

[http://www.ccohta.ca/publications/pdf/108\\_No57\\_everolimus\\_edrug\\_e.pdf](http://www.ccohta.ca/publications/pdf/108_No57_everolimus_edrug_e.pdf)

Everolimus (免疫抑制剤) 海外: 発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 天野, 中野, 山本