

# 医薬品安全性情報 Vol.2 No.14 (2004/07/22)

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

- ・小児臨床試験の医学的および臨床薬理的評価の概要を公表(2004年7月8日)〔米 FDA〕・・・ p.2
- ・Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.14, No. 3(2004年7月)〔カナダ Health Canada〕
  - Fluoroquinolone 系薬剤と warfarin: 相互作用の疑い・・・・・・・・・・・・・・・・ p.2
  - Warfarin - クランベリージュースと相互作用の疑い・・・・・・・・・・・・・・・・ p.4
  - 症例報告 - Tutoplast Dura 移植片: クロイツフェルト・ヤコブ病との関連の可能性・・・・・・・ p.5
    - 中毒性ショック症候群とタンポン: 依然としてリスクあり・・・・・・・・ p.6
- ・[ Desyrel ](trazodone)とCYP3A4の代謝に影響を与える薬剤との相互作用の関連性〔カナダ Health Canada〕・・・・・・・・・・・・・・・・ p.6
- ・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3(2004年7月)〔WHO EDM〕
  - Aripiprazole, clozapine, quetiapine およびその他の非定型抗精神病薬 - 高血糖と糖尿病のリスクをラベルに表示・・・・・・・・・・・・・・・・ p.7
  - Muromonab-CD3 - 小児患者において重篤な副作用・・・・・・・・・・・・・・・・ p.8
  - NU BAO - 動物由来およびヒト組織の存在が健康リスクをもたらす・・・・・・・・ p.8
  - OTC 医薬品 - 安全性を向上するための新規ラベリング規制・・・・・・・・ p.9
  - [ Shitek Tongkat Ali Plus ] 400mg に tadalafil 含有・・・・・・・・・・・・・・・・ p.9
  - Tolcapone - 再び販売承認, しかしさらに厳しいモニタリングが推奨される・・・・・・・・ p.9
  - Trazodone - CYP3A4 阻害剤/誘導剤との相互作用・・・・・・・・・・・・・・・・ p.9
  - Carvedilol - 下痢の報告・・・・・・・・・・・・・・・・ p.10
  - COX-2 阻害剤 - 視覚障害の報告・・・・・・・・・・・・・・・・ p.10
  - Furanocoumarin - 漢方薬に含有・・・・・・・・・・・・・・・・ p.10
  - Leflunomide - 注意喚起およびモニタリングにより副作用を減らすことが可能・・・・・・・ p.10
  - Oxandrolone - Warfarin との相互作用に対して警告・・・・・・・・・・・・・・・・ p.11
  - [ Shubao Slimming Capsules ]に fenfluramine および nitrosofenfluramine が含有・・・・・・・ p.11
  - スタチン系薬剤 - クレアチンキナーゼ濃度測定的重要性・・・・・・・・・・・・・・・・ p.11
  - Tegaserod - 下痢および虚血性大腸炎について警告・・・・・・・・・・・・・・・・ p.11
  - ワクチン中の thiomersal - 最近のエビデンスは安全性を支持・・・・・・・・ p.12
  - Zafirlukast - 重篤な肝事象の報告・・・・・・・・・・・・・・・・ p.12
  - SSRIs: 小児大うつ病への使用・・・・・・・・・・・・・・・・ p.12

## II. 評価情報

・Parecoxib - 術後疼痛治療に使用する NSAIDs: 優位性は証明されていない(仏 Prescrire)..... p.15

---

### I. 各国規制機関情報(2004/07/14 現在)

#### [ 英 MHRA ]

該当情報なし

#### [ 米 FDA ]

CDER(2004/07/08)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of July 8, 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発表(2004年7月8日のweb掲載情報)

追加された医薬品:[ Camptosar ](irinotecan), [ Prevacid ](lansoprazole), [ Tamiflu ](oseltamivir)

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

#### [ カナダ Health Canada ]

1. Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.14, No. 3, July 2004 (2004/07/05)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv14n3\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv14n3_e.html)

#### 1) Fluoroquinolones and warfarin: suspected interactions

##### Fluoroquinolone 系薬剤と warfarin: 相互作用の疑い

Fluoroquinolone 系薬剤は主に気道や尿道感染, 前立腺炎, 敗血症, そして皮膚, 軟部組織, 骨や関節の感染の治療のため使用される。Warfarin と fluoroquinolone 系薬剤を併用した患者において, 抗凝固作用が増加した症例が報告された。この相互作用のメカニズムとして, 蛋白結合部位における warfarin との置換, vitamin K およびこれに依存する凝固因子を産生する腸管内菌叢の減少, および warfarin の代謝の減少が考えられる。Fluoroquinolone 系薬剤のほとんどはチトクローム P450 を介する代謝の阻害剤であるため, 他の併用薬のクリアランスを減少し毒性の原因となる可能性がある。これは warfarin のように治療係数の低い薬物で特に生じる可能性がある。

2004年1月15日現在, Health Canada は fluoroquinolone 系薬剤と warfarin に関連する凝固障害の疑いの 57 件の報告を受けた(表)。Ciprofloxacin で 10 症例, gatifloxacin で 13 症例, levofloxacin で 16 症例, moxifloxacin で 12 症例および norfloxacin で 6 症例であった。Ofloxacin に関連する凝固障害の症例はなかった(カナダでは 1990 年 12 月に上市)。57 件の報告のうち 46 人の患者が 60 歳以上; 6 人の患者が 60 歳未満, 5 人が年齢の報告がなかった。副作用の報告のうち 49 件が重篤であると見なされ, うち 16 人が入院する結果となった。Ciprofloxacin(1 人), gatifloxacin(2 人) および levofloxacin(1 人)を服用し, 4 人の患者(70~90 歳)が死亡した。交絡因子および症例の複雑さにより, これらの症例の因果関係の評価は困難である。INR(国際標準比)が 50 に上昇した報告があった(治療域 INR 2.0~3.0)。15 件の報告において, fluoroquinolone 系薬剤による治療を開始する前は warfarin で INR が安定

していた。

Health Canada は引き続き、fluoroquinolone 系薬剤と warfarin の相互作用の疑いについて報告を受け、この相互作用はこれら医薬品の製品モノグラフに表示される。この相互作用のリスクファクターとして、感染症およびそれに伴う炎症過程、その他の併用薬、患者の年齢や総合的な健康状態を含む可能性がある。ある種の fluoroquinolone 系薬剤は併用時に warfarin やその誘導体の影響を増大する可能性がある。特に年配の患者においては、プロトロンビン時間や INR を綿密にモニターし、抗凝固剤の用量をそれに従い調節すべきである。

表 Fluoroquinolone 系薬剤と warfarin の関与が疑われる凝固障害の報告数<sup>\*1</sup>

変数	(カナダ国内発売～2004年1月15日)				
	Ciprofloxacin 1989/12	Gatifloxacin 2001/02	Levofloxacin 1997/11	Moxifloxacin 2000/10	Norfloxacin 1986/12
発売日(カナダ)					
血小板・出血・凝固障害の報告総数	38	15	45	15	13
凝固障害の報告数 <sup>*2</sup>	10	13	16	12	6
患者年齢の中央値 (年齢の幅)	74.5 (39～90)	76.0 (48～90) <sup>*3</sup>	80.5 (64～90)	69.5 (30～87) <sup>*4</sup>	78.5 (49～88) <sup>*4</sup>
他の薬剤の関与も疑われる副作用の報告数	2	2	3	2	1
重篤な <sup>*5</sup> 副作用の報告数(入院に至った症例数)	7(3)	13(3)	14(2)	11(7)	4(1)
INR が warfarin によって以前から安定していた症例に発現した副作用報告数 <sup>*6</sup>	3	4	3	5	0
INR 値の範囲	2.0～>18.5	5.0～>50.0	4.0～15.9	1.7～23.8	1.9～8.3

INR = international normalized ratio

\*1: すべての副作用が報告されているわけではない。また、投与期間および当該医薬品が発売されてからの年数は、考慮されていない。したがって、このデータを利用して副作用の発生率を判定すること、および医薬品間の安全性を定量的に比較することはできない。

\*2: 凝固時間の延長、プロトロンビン減少、プロトロンビン時間延長(the World Health Organization Adverse Reaction Dictionary (WHOART)による)を含む。

\*3: 年齢不明(1症例)

\*4: 年齢不明(2症例)

\*5: 重篤な副作用とは、次のように定義される「医薬品に対する有害かつ予測不能な反応であり、次の項目が含まれる。投与量にかかわらず入院あるいは入院患者の入院期間の延長をもたらすもの、先天性異常を引き起こすもの、持続的あるいは顕著な機能障害/不能の転帰を迎えるもの、生命を脅かすまたは死に至るもの。」(Food and Drugs Act)

\*6: 副作用として報告された症例のみを含む。

## 文献

- 1) Tequin (gatifloxacin) [product monograph]. Montreal: Bristol-Myers Squibb Canada Co.; 2002.
- 2) Levaquin (levofloxacin) [product monograph]. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2004.
- 3) Floxin (ofloxacin) [product monograph]. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2004.
- 4) Cipro (ciprofloxacin) [product monograph]. Toronto: Bayer Inc.; 2004.
- 5) Avelox (moxifloxacin) [product monograph]. Toronto: Bayer Inc.; 2004.
- 6) Noroxin (norfloxacin) [product monograph]. Kirkland (QC): Merck Frosst Canada Inc; 1997.
- 7) Marchbanks CR. Drug-drug interaction with fluoroquinolones. Pharmacotherapy 1993;13(2):23S-28S.

- 8) Ellis RJ, Mayo MS, Bodensteiner DM. Ciprofloxacin-warfarin coagulopathy: a case series. Am J Hematol 2000;63(1):28-31.
- 9) Jones CB, Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction. Ann Pharmacother 2002;36(10):1554-7.
- 10) Pea F, Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. Clin Pharmacokinet 2001;40(11):833-68.

シプロフロキサシン (Ciprofloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系合成抗菌剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

ガチフロキサシン水和物 (Gatifloxacin Hydrate, ニューキノロン系合成抗菌剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

レボフロキサシン (Levofloxacin, ニューキノロン系合成抗菌剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

塩酸モキシフロキサシン (Moxifloxacin Hydrochloride, ニューキノロン系合成抗菌剤)

国内: 申請中(2004/07/20 現在) 海外: 発売済

ノルフロキサシン (Norfloxacin, ニューキノロン系合成抗菌剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 2) Suspected warfarin - cranberry juice interaction

### Warfarin - クランベリージュースと相互作用の疑い

2003年9月, 英国のCSM(Committee on Safety of Medicines), MHRA(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)が, warfarinとクランベリージュースの相互作用の疑いを明らかにし, クランベリージュースを制限または飲用しないよう warfarin 服用患者に勧告した。INR(国際標準比)の変化や出血に至った相互作用の疑いが, 1999年から8件報告された。患者の死亡が1症例, INRの増大や出血が4症例, INRの不安定な症例が2症例, INRの減少が1症例あった。死亡例において, それまで安定したINRを示していた患者が6週間クランベリージュースを摂取した後, 50を超えた(治療域INR2.0~3.0)。患者は消化管出血および心嚢内出血で死亡した。別の症例では, 人工僧帽弁の患者が warfarin を服用していた。クランベリージュースを飲み始めた後(約2L/日), INRが持続的に上昇した。その後の手術では, 術後に出血性の合併症を生じた。

理論上は, warfarin とクランベリージュースの相互作用は生物学的にありうる。Warfarin は主にチトクローム P450(CYP2C9)で代謝され, クランベリージュースは CYP 酵素を阻害するフラボノイドを含む。米国では, NIH(National Institutes of Health)のNCCAM(National Center for Complementary and Alternative Medicine)がクランベリーの大規模な研究の一環として, クランベリーと薬物の相互作用を調査する予定である。抗凝固剤と devil's claw(ゴマ科 Harpagophytum procumbens の根), イチョウ, チョウセンニンジン, 緑茶, パパイン(パパイヤ抽出物), セントジョーンズワート, 当帰, 丹参, ある種の銘柄の quilinggao(Chuanbeimu, Beimu, Chishao, JinYinhua, Jishi 等を含む)のようなハーブ製品との相互作用の疑いが文書化された。ビタミン剤(例: A, E, C および K), 魚油サプリメント, および加工食品(豆乳等)は抗凝固剤と相互作用を生じる可能性がある。Warfarin は安全域が狭いため, 患者は薬物, 自然健康製品や加工食品が相互作用に関連する可能性があることに注意すべきである。

Health Canada はこれらの相互作用のモニターを継続し, さらに詳しい情報が入手できた場合これを

公表して、消費者や医療従事者の warfarin と自然健康製品、薬物、食品間の相互作用の可能性に関する注意を促す。

## 文献

- 1) Committee on Safety of Medicines and the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Curr Probl Pharmacovigilance* Sept 2003. Available: <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/currentproblems/cpsept2003.pdf> (accessed 2004 Apr 7).
- 2) Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327(7429):1454.
- 3) Grant P. Warfarin and cranberry juice: An interaction? *J Heart Valve Dis* 2004;13(1):25-6.
- 4) Investigating the science behind plants as treatments. *Complementary and Alternative Medicine at the NIH* 2004;11(2):1-2. Available: <http://nccam.nih.gov/news/newsletter/index.htm> (accessed 2004 May 3).
- 5) Ernst E. Cardiovascular adverse effects of herbal medicines: a systematic review of the recent literature. *Can J Cardiol* 2003;19(7):818-27.
- 6) Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 2003;35(1):35-98.
- 7) Wong AL, Chan TY. Interaction between warfarin and the herbal product quilinggao. *Ann Pharmacother* 2003;37(6):836-8.
- 8) Harris JE. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95(5):580-4.
- 9) Kurnik D, Lubetsky A, Loebstein R, Almog S, Halkin H. Multivitamin supplements may affect warfarin anticoagulation in susceptible patients. *Ann Pharmacother* 2003;37(11):1603-6.
- 10) Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):50-2.
- 11) Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. *Ann Pharmacother* 2002;36(12):1893-6.  
ワルファリンカリウム (Warfarin Potassium, クマリン系抗凝固剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 3) Case Presentations

### 症例報告

#### **Tutoplast Dura graft: possible association with Creutzfeldt-Jakob disease**

#### **Tutoplast Dura 移植片: クロイツフェルト・ヤコブ病との関連の可能性**

Tutoplast Dura 膜はヒトのドナーより得られる工業的に加工された硬膜である。医療用具として規制されており、Tutoplast Dura 膜は 1982 年 1 月～2002 年 4 月までにカナダ国内で脳外科的手術を含むさまざまな外科処置に利用可能であった。2003 年 1 月、59 歳の女性に軽い物忘れ、意識レベルの低下、

ミオクローヌス, 焦点性発作, 発語能力の低下および眼振が現れた。この女性は 1992 年に良性の脳腫瘍の切除のための手術で Tutoplast Dura 膜を使用した。調査によれば, MRI で水頭および外科手術の後遺症が示され, EEG (脳波検査) の変化は典型的な CJD (クロイツフェルト・ヤコブ病) を示すものではなかった。患者は脳室腹腔短絡術 (ventriculoperitoneal shunt) を受けていた。女性は 2003 年 7 月に死亡した。病理解剖により古典的な CJD が確定した。

#### 文 献

- 1) Tutoplast Dura mater [press release]. Ottawa: Health Canada; Sept 2003. Available: [www.hc-sc.gc.ca/english/media/releases/2003/cjdbk.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/media/releases/2003/cjdbk.htm)
- 2) Hannah EL, Belay ED, Gambetti P, Krause G, Parchi P, Capellari S, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after receipt of a previously unimplicated brand of dura mater graft. Neurology 2001;56:1080-3.
- 3) Classic Creutzfeldt-Jakob disease in Canada. Infection control guidelines. Can Commun Dis Rep 2002;28(Suppl 5):1-84. Available: [www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/02vol28/28s5/index.html](http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc/02vol28/28s5/index.html) (accessed 2004 Mar 11).

#### **Toxic shock syndrome and tampons: the risk remains**

#### **中毒性ショック症候群とタンポン: 依然としてリスクあり**

カナダでは, 月経用タンポンは医療用具として規制されている。Health Canada の HPFBI (Health Products and Food Branch Inspectorate) は, 最近, 月経用タンポンの使用に関連する TSS (中毒性ショック症候群) の 2 件の報告を受けた。ある症例では, 16 歳の女性がおそらく長期のタンポン使用后, 入院し抗生剤で治療した。もう一つの症例では, 26 歳の女性が数日間入院し, ICU (intensive care unit) で治療した。

#### 文 献

- 1) Menstrual tampons. It's Your Health April 2003.  
Available: [www.hc-sc.gc.ca/english/iyh/products/tampons.html](http://www.hc-sc.gc.ca/english/iyh/products/tampons.html) (accessed 2004 May 10).
- 2) Hajjeh RA, Reingold A, Weil A, Shutt K, Perkins BA. Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update, 1979-1996. Emerg Infect Dis 1999;5(6):807-10.

#### **2. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [ Desyrel ] (trazodone) (2004/07/08)**

#### **Health Canada が [ Desyrel ] (trazodone) に関する重要な安全性情報を是認**

**Subject: Association of [ Desyrel ] (trazodone) with drug interactions with medications that alter CYP 3A4 metabolism**

**件 名: [ Desyrel ] (trazodone) と CYP3A4 の代謝に影響を与える薬剤との相互作用の関連性 (医療従事者向け)**

BMSC (Bristol-Myers Squibb Canada) 社は, 抗うつ剤 trazodone hydrochloride 錠に関する重要な安全性情報について通知した。Trazodone は [ Desyrel ] という商品名で BMSC 社が販売しており, うつ病症状の緩和に適応がある。Dear Healthcare Professional Letter が米国で 2004 年 5 月 12 日に出されて

いる。[ Desyrel ](trazodone)が ketoconazole , ritonavir , indinavir 等の CYP 3A4 阻害剤および CYP 3A4 誘発剤 carbamazepine との相互作用に関連するという Health Canada との協議に基づき、同様の情報をカナダで配布する。BMSC 社は現在、カナダにおける同剤のラベリング改訂を Health Canada と進めている。

*In vitro* での医薬品代謝試験は、trazodone と CYP 3A4 の代謝に影響を与える薬剤を併用した場合、悪心、低血圧、失神等の副作用を起こす相互作用の可能性を示した。

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

#### 参 照

医薬品安全性情報 Vol.2 No.10, 米国 FDA の「[ Desyrel ](trazodone hydrochloride)錠のラベリング改訂について」の記事を参照。

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

#### 関連情報

2004年7月8日付けで、Health Canada より Advisory, “Health Canada Is Advising Canadians That Antidepressant Trazodone May Interact with Certain Medications” が通達された。

[http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004\\_38.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_38.htm)

塩酸トラゾドン (Trazodone Hydrochloride , Serotonin2 antagonist/reuptake inhibitor , SARI)

国内: 発売済 海外: 発売済

#### 【 豪 TGA 】

該当情報なし

#### 【 EU EMEA 】

該当情報なし

#### 【 WHO EDM 】

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3 (2004年7月)

<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugsafety/orgpharmanews.shtml>

### 1. Regulatory Matters

1) Aripiprazole, Clozapine, Quetiapine and other Atypical Anti-Psychotics - Label to indicate risk of hyperglycaemia and diabetes

Aripiprazole , clozapine , quetiapine およびその他の非定型抗精神病薬 - 高血糖と糖尿病のリスクをラベルに表示

医薬品安全性情報 Vol.2 No.8 (2004/04/22)

米 FDA - 2004 年安全性警告:[ Abilify ](aripiprazole) p.3

米 FDA - 2004 年安全性警告:[ Clozaril ](clozapine) p.1

医薬品安全性情報 Vol.2 No.9 (2004/05/13)

米 FDA - 2004 年安全性警告:[ Seroquel ](quetiapine fumarate) p.2

参 照

1) 'Dear Healthcare Practitioner' letter from Bristol-Myers Squibb Company, 25 March 2004. Available from URL: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

2) 'Dear Healthcare Provider' letter from Novartis, 01 April 2004. Available from URL: <http://www.fda.gov/medwatch>

3) 'Dear Healthcare Provider' letter from AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 22 April 2004. URL: <http://www.fda.gov/medwatch>

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  
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

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

**2) Muromonab-CD3 - Serious adverse reactions in paediatric patients**

**Muromonab-CD3 - 小児患者において重篤な副作用**

医薬品安全性情報 Vol.2 No.10 (2004/05/27)

カナダ Health Canada - [ Orthoclone OKT3 ](muromonab-CD3) 治療を受けた小児患者に発現した重篤な副作用 p.7

参 照

1) Letter to Hospital Chief of Medical Staff, from Janssen-Ortho Inc., 13 May 2004. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>

ムロモノブ-CD3 (Muromonab-CD3, 急性拒絶反応治療剤 (モノクローナル抗体製剤))

国内: 発売済 海外: 発売済

**3) NU BAO - Presence of animal derivatives and human tissue poses health risks**

**NU BAO - 動物由来およびヒト組織の存在が健康リスクをもたらす**

英国: NU BAO は漢方薬であり, 成分としてヒト胎盤, 鹿の角やロバの皮が記載されている。英国 MHRA は, すべての動物およびヒト由来の組織は感染性の細菌およびウイルスの媒介による感染症のリスクの可能性があると勧告した。

参 照

1) Herbal Safety News, May 2004. URL: <http://medicines.mhra.gov.uk>

#### 4) OTC Drugs - New labelling rules to increase safety

##### OTC 医薬品 - 安全性を向上するための新規ラベリング規制

米 国: カルシウム, ナトリウム, マグネシウム, カリウムを一定濃度以上含む経口 OTC 医薬品が, 特別に感受性の高い患者に有害である可能性があるため, ラベリングの警告および成分欄が強調される。リン酸ナトリウムを含む OTC 坐剤についても同様の規制を提案中である。

参 照

1) FDA News, 25 March 2004. URL: <http://www.fda.gov>

#### 5) Shitek Tongkat Ali Plus 400mg - Presence of tadalafil

##### [ Shitek Tongkat Ali Plus ] 400mg に tadalafil 含有

マレーシア: マレーシアの MDCA (Malaysia Drug Control Authority) は, マレーシアで [ 'Shitek Tongkat Ali Plus' ] 400mg の名称で販売されている伝統薬において, tadalafil (勃起不全治療剤) を検出した。MDCA はこの製品を使用しないよう国民に勧告し, 全製品の回収を命令した。

参 照

1) Communication from National Pharmaceutical Control Bureau, Ministry of Health , Malaysia, 30 April 2004.

タダラフィル [ Tadalafil, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤 ] 国内: Phase II (2004/07/20 現在) 海外: 発売済

#### 6) Tolcapone - Marketing re-authorized, but more stringent monitoring recommended

##### Tolcapone - 再び販売承認, しかしさらに厳しいモニタリングが推奨される

欧 州: パーキンソン病治療薬の [ Tasmar ] (tolcapone) は肝毒性と向精神薬悪性症候群の懸念のため, 1998年11月に販売が差し止められた。しかし, 安全性の最近の評価に基づいて, 肝への作用に対しての厳しいモニタリングを条件として, 欧州市場に再び導入する可能性があるとして EU EMEA の委員会は述べている。

関連情報: 医薬品安全性情報 Vol.2 No.9 (2004/05/13)

EU EMEA - CPMP 4 月会合の記者発表 p.12

参 照

1) EMEA Press Release, 23 April 2004.

トルカポン [ Tolcapone, 抗パーキンソン剤 (COMT 阻害剤) ]

国内: 申請後中止 (2004/01/30, 2004/05/13 現在) 海外: 発売済

#### 7) Trazodone - Interactions with CYP3A4 inhibitors/inducers

##### Trazodone - CYP3A4 阻害剤/誘導剤との相互作用

医薬品安全性情報 Vol.2 No.10 (2004/05/27)

米 FDA - [ Desyrel ] (trazodone hydrochloride) 錠のラベリング改訂について p.2

## 2. Safety of Medicines

### 1) Carvedilol - Reports of diarrhoea

#### Carvedilol - 下痢の報告

医薬品安全性情報 Vol.2 No.8 (2004/04/22)

NZ MEDSAFE - 遮断薬による下痢 - 今までにない増加 p.9

#### 参 照

1) Prescriber Update Review, 8 April 2004. URL: <http://www.medsafe.gov.nz>

カルベジロール (Carvedilol, 持続性高血圧・狭心症治療剤, 慢性心不全治療剤, 遮断薬)

国内: 発売済 海外: 発売済

### 2) Cyclo-Oxygenase-2 Inhibitors - Reports of visual disturbances

#### COX-2 阻害剤 - 視覚障害の報告

医薬品安全性情報 Vol.2 No.8 (2004/04/22)

NZ MEDSAFE - COX-2 阻害剤による視覚障害 p.10

#### 参 照

1) Prescriber Update Articles, March 2004. URL: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles>

### 3) Furanocoumarin - Presence in a herbal preparation

#### Furanocoumarin - 漢方薬に含有

英国: MHRA は、湿疹の治療に対してハーブ成分の混合物を含む無許可の漢方薬を処方された患者の重篤な皮膚副作用の報告について、ハーブの利益団体に警告している。ハーブの組成が複雑なため、原因成分の特定はできないが、最も原因が疑われるのは蛇床子 (ジャシヨウシ) 中の furanocoumarin 誘導体である。MHRA は、当帰、蒼朮 (ソウジュツ)、薏苡仁 (ヨクイニン)、山帰来 (サンキライ)、苦参 (クジン)、地膚子 (ジフシ)、土槿皮 (ドキンピ)、そして特に蛇床子を含むものを使用する際は注意するよう勧告する。

#### 参 照

1) Communication to Herbal Interest Groups from MHRA, 19 April 2004. URL: <http://www.mhra.gov.uk>

### 4) Leflunomide - Awareness and monitoring can reduce the impact of adverse effects

#### Leflunomide - 注意喚起およびモニタリングにより副作用を減らすことが可能

医薬品安全性情報 Vol.2 No.9 (2004/05/13)

NZ MEDSAFE - Leflunomide: 多器官での重篤な副作用 p.10

#### 参 照

1) Prescriber Update Articles, April 2004. URL: <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/Arava.htm>

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

## 5) Oxandrolone - Warning for interaction with warfarin

### Oxandrolone - Warfarin との相互作用に対して警告

医薬品安全性情報 Vol.2 No.9 (2004/05/13)

米 FDA - 2004 年安全性警告:[ Oxandrin ](oxandrolone, USP) p.5

#### 参 照

- 1) 'Dear Healthcare Professional' letter from Savient Pharmaceuticals Inc., 20 April 2004.

URL: <http://www.fda.gov>

オキサンドロン(Oxandrolone, 蛋白同化ステロイド剤) 海外: 発売済

## 6)[ Shubao Slimming Capsules ] - Presence of fenfluramine and nitrosfenfluramine

### [ Shubao Slimming Capsules ]に fenfluramine および nitrosfenfluramine が含有

英 国: MHRA は、やせ薬として英国で違法に供給されている無許可の漢方薬[‘Shubao Slimming Capsules’]に、fenfluramine および nitrosfenfluramine が検出されたことについて、ハーブの利益団体と消費者に警告している。これらの成分は心および肝毒性の危険性があり、MHRA は本剤の販売を中止し、消費者のリスク低減に協力するよう指導している。

#### 参 照

- 1) Communication to Herbal Interest Groups from MHRA, 28 April 2004.

URL: <http://medicines.mhra.gov.uk>

フェンフルラミン(Fenfluramine, 肥満治療薬) 海外: 販売中止(米国, 1997 年)

## 7) Statins - Important to measure creatine kinase levels

### スタチン系薬剤 - クレアチンキナーゼ濃度測定的重要性

医薬品安全性情報 Vol.2 No.10 (2004/05/27)

NZ MEDSAFE - スタチン系薬剤でのミオパシー: CK 濃度の検査と相互作用 p.8

#### 参 照

- 1) Prescriber Update Articles, May 2004.

URL: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/Statinmyop.htm>

## 8) Tegaserod - Warning about diarrhoea and ischaemic colitis

### Tegaserod - 下痢および虚血性大腸炎について警告

医薬品安全性情報 Vol.2 No.9 (2004/05/13)

米 FDA - FDA が新リスク情報に関して[ Zelnorm ](tegaserod maleate)のラベリングを改訂 p.3

医薬品安全性情報 Vol.2 No.10 (2004/05/27)

カナダ Health Canada - [ Zelnorm ](tegaserod hydrogen maleate)使用患者における下痢および虚血性大腸炎 p.3

マレイン酸テガセロド (Tegaserod Maleate, 消化管運動促進剤 (5-HT<sub>4</sub> agonist)) 海外: 発売済

### 9) Thiomersal in vaccines - Recent evidence supports safety

#### ワクチン中の thiomersal - 最近のエビデンスは安全性を支持

欧州: Thiomersal は, ワクチン製造工程の初期の段階または防腐剤として使用される抗菌性の有機水銀化合物である。EU EMEA は, 最近のエビデンスは thiomersal 含有ワクチンのヒトに対する使用の安全性を支持するものであるという公式の声明を発表した。

参 照

- 1) EMEA Statement, EMEA/CPMP/VEG/1194/04/Adopted, 24 March 2004.

URL: <http://www.emea.eu.int>

### 10) Zafirlukast - Reports of serious hepatic events

#### Zafirlukast - 重篤な肝事象の報告

医薬品安全性情報 Vol.2 No.9 (2004/05/13)

カナダ Health Canada - [ Accolate ] (zafirlukast) を投与された患者における重篤な肝事象の報告に関する重要な安全性情報 p.6

参 照

- 1) 'Dear Healthcare Professional' letter from AstraZeneca Canada Inc., 14 April 2004.

URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>

ザフィルルカスト (Zafirlukast, 抗喘息薬 (ロイコトリエン受容体拮抗剤)) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 3. Feature

### Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs): Use in children with Major Depressive Disorder Depressive disorder

#### SSRIs: 小児大うつ病への使用

うつ病性障害は, 世界で 4 番目に重大な能力障害の原因である。認識は低く, あまり研究されていないが, 同障害はかなりの割合の小児および青年に影響を及ぼしている。例えば, 青年における MDD (大うつ病) の生涯有病率は 15 ~ 20% と推定されている。

診断の複雑さは小児において臨床試験を実施する際の倫理とともに, 小児うつ病の理解および小児用抗うつ剤の開発を妨げている。しかし, 小児における治療代替薬がないので, 医師が成人のみに適応を持つ抗うつ剤を度々適応外使用することが知られている。

抗うつ剤の中でも, SSRI はより安全で好ましい成人のうつ病治療剤であると認識されている。しかし, 小児および青年に SSRI を処方する安全性は, 特にこのような患者における安全性と効果の適切な試験がない状況で, 社会および医療従事者の懸念を増大する課題となっている。SSRI を用いた治療を受けている小児における自殺念慮増加の報告を受けて, 18 歳未満への SSRI 使用を警告する勧告が最近数報, 政府および企業より出されている。以下は SSRI 使用に関する最近の見解および指示の概要

である。

数ヶ国(オーストラリア, アイルランド, オランダ, 英国, 米国)の副作用諮問委員会が, MDD を SSRI で治療している小児および青年における自殺念慮と自傷行為増加の可能性に関する国際的懸念を認めている。米国 FDA と英国 CSM (医薬品安全性委員会) は, SSRI と関連薬剤の venlafaxine について, 小児および青年における MDD の臨床試験データをそれぞれ別個に評価している。小児における MDD 治療へのこれらの薬剤の適応外使用が知られているが, これらのどの薬剤もそのような使用は承認されていない。

2003 年 12 月に英国 CSM は以下の発表を行った。

- 1) ある種の SSRI で 18 歳未満のうつ病を治療するリスクは, 治療のベネフィットを上回る。
- 2) 入手可能なデータに基づくと, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram の SSRI および関連薬剤の venlafaxine は, 18 歳未満の MDD には投与禁忌である。
- 3) 小児の MDD における fluvoxamine の安全性と効果のデータはないので, この製品をこの年齢群に用いるべきではない。
- 4) Fluoxetine は 18 歳未満の MDD 治療におけるベネフィットとリスクのバランスが良好であることが示されている。しかし, fluoxetine はこの年齢群の MDD への販売が承認されておらず, 18 歳未満の MDD への fluoxetine の処方, は必ず専門医の意見に従って決定すべきである。
- 5) Fluoxetine 以外の SSRI を現在服用しているうつ病の青少年は, 薬の服用を中止せず, 治療について相談するために担当医の診察を受けるべきである。

小児における SSRI の使用に関する英国の見解を考慮して IMB (アイルランド医薬品委員会) は, アイルランドでは SSRI が 18 歳未満の MDD の治療に対して承認されていないことを医療従事者と国民に注意喚起している。IMB は SSRI の質, 安全性および効果を引き続きモニターし, 何らかのこれ以上の規制措置を適切に実施する。

Health Canada は, 現在 SSRI または SNRI (serotonin noradrenaline 再取り込み阻害剤) の治療を受けている 18 歳未満の患者に, 最近の安全性の懸念を考慮し, これらの薬剤のベネフィットがリスクをまだ上回っているか判断を仰ぐために, 担当医に相談するべきであると勧告している。また Health Canada は, bupropion, citalopram, fluvoxamine, mirtazapine, paroxetine, sertraline および venlafaxine はどれも, カナダで 18 歳未満の患者への使用を承認されていないと指摘している。よってこの患者群へのこれらの薬剤の処方は, 医師の責任となる。

オーストラリア ADRAC (副作用諮問委員会) は, オーストラリアで小児または青年の MDD の治療に対してどの SSRI も承認されていないと指摘している。ADRAC は最近のデータは小児および青年の MDD における SSRI の有効性と安全性に関して決定的なものではないと考えている。そして, 小児における SSRI の使用は, 自殺念慮および自殺行為の発現に対して注意深くモニタリングしながら, 青少年のうつ病に対する臨床的手法のガイドラインに沿った総合的な患者管理の中でのみ行うべきであると, ADRAC は勧告している。臨床試験データの最近の評価および製品情報を考慮し, MDD の小児に対する SSRI の選択を行うべきである。Paroxetine および venlafaxine に対する現在のオーストラリアの製品情報では, 小児および青年の使用を推奨しないと注意喚起している。

米国 FDA の SSRI の評価は、英国 CSM の結論と大筋で一致している。2004 年 3 月に FDA はこれらの薬剤での自殺傾向増加の可能性について公衆衛生勧告を発表した。MDD の小児への適応がある医薬品は fluoxetine のみであると FDA は警告している。抗うつ剤 fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, bupropion, venlafaxine, nefazodone および mirtazapine の製造業者に、FDA は以下を製品のラベリングに加えるよう指示した。

- 1) 医療提供者は特に治療開始時および増量や減量時に、うつ病の悪化や自殺傾向に対し抗うつ剤を服用している患者を注意深くモニターすべきである。
- 2) MDD やその他の適応に対し抗うつ剤で治療中の成人および小児の患者において、不安、激越、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁および躁病が報告された。これらの症状の一つまたは複数を経験する患者は、うつ病の悪化および自殺傾向のリスクが増加している可能性が懸念される。したがって、症状が重篤か、突発したかまたは患者の主症状ではない場合、治療中止の必要があるかもしれない。
- 3) 患者、家族および介護者は、激越、易刺激性および上記症状を認識し報告するよう指示されるべきである。
- 4) 治療の中止を決定した場合、突然休薬するのではなく漸減すべきである。

ニュージーランドの MARC (医薬品副作用委員会) は、18 歳未満の MDD の治療に用いた場合の SSRI の効果および安全性をレビューし、現在のデータでは結論に達しないと判断している。ニュージーランドでは、小児または青年の MDD の治療に SSRI はいずれも認可されていない。MARC はこれらの薬剤の小児への使用に関する追加データを待っている。当面は、小児 MDD の治療に薬物治療は第二次選択であると医療従事者に勧告する。SSRI による治療が有効である小児および青年は通常の治療コースを完結し、効果が不十分であれば専門家の助言を求めるべきである。

オランダの MEB (医薬品評価委員会) は、うつ病性障害の小児への SSRI の使用に注意を喚起している。これら薬剤の短期使用の安全性と有効性はうつ病性障害の小児においてまだ適切に実施されていないという、製品情報上の現在の記述に、MEB は注目している。オランダでは現在、小児および青年のうつ病治療に対して適応を持つ製品はない。

SSRI の現在のシナリオは、すべての薬剤のベネフィットとリスクのプロフィールを引き続き評価することの重要性を再び強調している。

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

塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride, SSRI) 国内: 申請中 (2004/04/19 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 (1996/03 届出, 2004/03/11 現在) 海外: 発売済

シュウ酸エスシタロプラム (Escitalopram Oxalate, SSRI) 国内: Phase I 終了 (2004/04/08 現在)

海外: 発売済

塩酸ベンラファキシン (Venlafaxine Hydrochloride, SNRI) 国内: Phase III (2004/04/20 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

塩酸フルオキセチン (Fluoxetine Hydrochloride, SSRI) 国内: Phase III (2004/04/19 現在)

海外: 発売済

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

ミルタザピン (Mirtazapine, Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA))

国内: 治験中 (2004/03/10 現在) 海外: 発売済

塩酸ネファゾドン (Nefazodone Hydrochloride, SARI (Serotonin 2 antagonist/reuptake inhibitor))

国内: Phase II 終了後中止 (2003/08/29 届出, 2004/03/10 現在) 海外: 発売済

## II. 評価情報

### [ 仏 Prescrire ]

#### **Parecoxib - A NSAID for Postoperative Pain : No Proven Advantage**

#### **Parecoxib - 術後疼痛治療に使用する NSAIDs: 優位性は証明されていない**

- ・Parecoxib は、術後痛治療薬としてフランス国内では ketoprofen について 2 番目に発売された非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) である。
- ・他の注射用 NSAIDs である ketorolac は 1990 年代に短期間市販されていた。Parecoxib の有効性は ketoprofen よりも優れているわけではなく、出血を起こしたため市場から回収された。
- ・Parecoxib の臨床評価報告書には ketoprofen との比較試験のデータは含まれていない。Ketorolac と比較した 3 件の試験では parecoxib の優位性は示されていなかった。
- ・Morphine と parecoxib を比較した 2 件の試験では morphine の用量が少なすぎる (4mg) ことによるバイアスがある。4 件の試験では parecoxib の追加により、必要時にオピオイド製剤を注射していた患者の morphine 必要量が減少することが示された。しかし、この減少により morphine の副作用のリスクが低下するという証明はない。
- ・Parecoxib は COX-2 特異的阻害剤として市販されているが、追跡調査期間が短すぎるため、この特性が他の NSAIDs に見られる腎不全、胃腸出血、創傷治癒遅延等の重篤な副作用の発現を回避することは示されていない。Parecoxib はその主要代謝物である valdecoxib と同様、重篤な過敏症を引き起こす可能性がある。
- ・フランス国内では parecoxib の価格は注射用 ketoprofen の 10 倍である。
- ・臨床現場では、ketoprofen が術後痛緩和を目的とする注射用 NSAIDs としては依然として最良の選択薬である。

ここでは parecoxib が、ketoprofen やその他の注射用鎮痛剤 (例えば morphine や paracetamol (acetaminophen)) よりも、術後痛患者においてリスク/ベネフィット比が優れているかを検証する。

Morphine を用いた疼痛自己管理法は、術後の疼痛管理方法としてますます普及してきている。Parecoxib は morphine の自己投与量を減少させるが morphine の副作用は減少させない。Parecoxib と ketoprofen は比較されていないため、parecoxib が ketoprofen より効果があるという証拠はない。Parecoxib の効果は ketorolac を超えるものではないが、ketorolac が ketoprofen と同程度の効果を示す

かどうかはわからない。Parecoxib を処方すれば、NSAIDs に通常伴う重篤な副作用を回避できるということ  
は示されていない。最後に、parecoxib は重篤な過敏症反応を引き起こす可能性があることも記して  
おく。Parecoxib の出現は、現行の術後痛管理方法を変更する十分な理由とはならない。

#### 引用文献

1) Prescrire International June 2004;13(71):83-85.

<http://www.prescrire.org/index.php>

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

海外:発売済

セレコキシブ(Celecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤)国内:申請中(2004/04/19 現在) 海外:発売済

ロフェコキシブ(Rofecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤)国内:Phase III(2004/04/20 現在) 海外:発売済

バルデコキシブ(Valdecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤)国内:Phase II(2004/05 現在, 2004/7/26)

海外:発売済

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室 天野, 山本