

# 医薬品安全性情報 Vol.2 No.19(2004/10/14)

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

- ・[ Vioxx ]/[ VioxxAcute ](rofecoxib)の即時回収 [英 MHRA]..... p.1  
    関連情報:48時間以内の措置..... 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を発表(2004年9月17日)[米 FDA].. p.3
- ・FDAが[ Vioxx ](rofecoxib)の自主回収について Public Health Advisory を発行(米 FDA)..... p.3
- ・[ Zometa ](zoledronic acid)注射による顎骨壊死(ONJ)の報告[米 FDA]..... p.4
- ・[ Levoxyl ](levothyroxine sodium)を水なしで服用した場合、嚥下障害等の報告[米 FDA]..... p.5
- ・抗てんかん剤[ Lamictal ](lamotrigine)に関する重要な新安全性情報[カナダ Health Canada].. p.6
- ・Merck&Co.社による[ Vioxx ](rofecoxib)の回収を Health Canada が国民に通知 [カナダ Health Canada]..... p.7
- ・Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.23, No.5(2004年10月) [豪 TGA]
  - オーストラリアにおける肺炎球菌結合型ワクチンの有害事象..... p.8
  - 高用量三環系抗うつ剤に関する警告..... p.9
  - Terbinafine と血液疾患..... p.10
  - コリンエステラーゼ阻害剤と不整脈..... p.11
  - Quinine の適応症 - 筋痙攣を取り消し..... p.11
- ・関節炎用薬の消費者レベルのリコール:[ Vioxx ](rofecoxib) [豪 TGA]..... p.12
- ・EMA - [ Vioxx ](rofecoxib)の自主回収を受けての声明 [EU EMA]..... p.12

### II. 評価情報

- ・Letrozole - 乳癌用薬が再発のリスクを低減 [英 NeLH]..... p.13

### I. 各国規制機関情報(2004/10/06 現在)

#### 【 英 MHRA 】

From Professor Gordon Duff - Chairman of Committee on Safety of Medicines(2004/09/30)

医薬安全委員会(Committee on Safety of Medicines)議長からの通達(医療従事者向け)

Immediate withdrawal of rofecoxib ([ Vioxx ]/[ VioxxAcute ])

#### [ Vioxx ]/[ VioxxAcute ](rofecoxib)の即時回収

医薬安全委員会(Committee on Safety of Medicines)は、本日 COX-2 選択的 NSAID rofecoxib ([ Vioxx ]/[ VioxxAcute ])が製造業者により世界市場から直ちに自主回収されることを通知した。こ

れは、長期使用における確定した重篤な血栓性事象(心筋梗塞と脳卒中を含む)のプラセボ比較でのリスク増大を示す新たな臨床試験の結果を受けてのものである。[ Vioxx ]/[ VioxxAcute ]を服用中の患者は、他の処方に変更してもらうよう担当医に電話または次回の予約時に伝えること。

新たな試験データと勧告は rofecoxib に特化したものである。

#### 背景

Rofecoxib は COX-2(cyclo-oxygenase-2)選択的な NSAID(非ステロイド性抗炎症薬)で、英国では1999年に上市された。本剤は骨関節炎、関節リウマチ[ Vioxx ]、および高用量製剤は急性痛の短期軽減[ VioxxAcute ]への適応がある。

Rofecoxib および他の COX-2 阻害剤は医薬安全委員会によるレビューを2000年以降何度も受けてきた。これは、心血管性事象のリスク上昇の可能性を示すエビデンスが明らかになったためである。

COX-2 阻害剤は血小板機能に影響を与えないので、数種の非選択的 NSAID 類(例えば naproxen)のように抗血栓性心血管保護効果を示すことはないと考えられている。これ以外の血栓性リスクの可能性は今までのところ確立されてはいないものの、その可能性から Summary of Product Characteristics and Patient Information Leaflets(製品の特徴の要約と患者のための情報小冊子)が改訂されている。

#### 新たな試験データ

APPROVe 試験は、結腸直腸腺腫患者の大腸腫瘍性ポリープ再発に対する[ Vioxx ]による3年間の治療効果を評価するための多施設、無作為化、プラセボ比較、二重盲験試験である。2000年に始まったこの試験は2,600人の患者による[ Vioxx ]25mgとプラセボを比較したものである。この試験においてはプラセボを投与された患者25人、[ Vioxx ]を投与された患者の40人に確定した重篤な血栓性事象が認められた。絶対発現率はプラセボで患者400人・年あたり約3例に対して[ Vioxx ]では患者400人・年あたり6例と、患者400人・年の治療あたり約3例の血栓性事象リスク絶対値の増大が認められた。事象発現率の差は18ヶ月の治療期間後に初めて観察された。

これらのデータに基づいて、rofecoxibの販売権所有者(Merck Sharp and Dohme社)は本日、本製品に関して全世界で即時の回収と、すべての臨床試験の中止を通知した。新しいデータは rofecoxib のみに関連するものであり、他の選択的 COX-2 阻害剤に関して一般化されるものではない。

<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/safetymessages/vioxx.pdf>

#### 関連情報

**Drug Alert(2004/09/30)**

**Class 2 Medicines Recall: Action Within 48 Hours**

**48時間以内の措置:[ Vioxx ],[ VioxxAcute ](rofecoxib)(医療従事者向け)**

Merck Sharp and Dohme社は、[ Vioxx ]および[ VioxxAcute ](rofecoxib)すべての製剤の卸売業者への流通を世界的に即時中止した。長期使用で起きる新しい安全性の懸念を受けてのことである。

詳細な情報については、Chief Medical Officerの公衆衛生リンクまたは<http://www.mhra.gov.uk>で、CSM長官、Gordon Duff教授の本日のメッセージを参照。

このClass 2警告は、卸売業者レベルからのリコールを要求する。卸売業者の個々の顧客が、卸売業

者に直接連絡して返却の手続きを取るべきである。同社に直接連絡を取れば、短期間は、例外的使用のための限られた在庫が入手可能である。

並行輸入業者は卸売業者への流通を止め、仕入先と連絡を取って指示を求めること。

[http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/defmedsrepcen/Vioxx\\_EL\(04\)A09.pdf](http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/defmedsrepcen/Vioxx_EL(04)A09.pdf)

参 照

**Committee on Safety of Medicines (2004/09/30)**

**Immediate withdrawal of [ Vioxx ], [ VioxxAccute ](rofecoxib)**

**[ Vioxx ], [ VioxxAccute ](rofecoxib)の即時回収**

<http://medicines.mhra.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

ロフェコキシブ(Rofecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: Phase III 中止 (HP 上に発表, 2004/10/01 現在) 海外: 発売済

**【 米 FDA 】**

**1. CDER (2004/09/17)**

**Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of September 17, 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9月17日の web 掲載情報)

追加された医薬品: [ Paraplatin ](carboplatin)

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

**2. FDA News (2004/09/30)**

**FDA Issues Public Health Advisory on [‘Vioxx’] as its Manufacturer Voluntarily Withdraws the Product**

**FDA が [ Vioxx ](rofecoxib)の自主回収について Public Health Advisory を発行**

FDA は本日, Merck 社の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) [ Vioxx ](rofecoxib)の自主回収を了承した。FDA は本日, この措置を患者に通知し, 代替薬について医師に相談するよう患者に勧告するため, Public Health Advisory を発表した。

Merck 社は, 同薬の長期試験を監督するデータ安全性モニタリング委員会による試験中止の勧告を受けて, [ Vioxx ]を回収する。同委員会は, [ Vioxx ]投与患者ではプラセボ投与患者と比較して, 心臓発作および卒中発作等の重篤な心血管事象のリスクが増大したことを理由に, 試験中止を勧告した。この試験は, 再発性結腸ポリープの進行リスクを伴う患者を対象に実施されたものである。

FDA 副長官の Lester M. Crawford 氏は, 「Merck 社が, このような知見を FDA に速やかに報告し, 製品を自主回収したことは適切な措置であった。個々の患者において [ Vioxx ]による心臓発作または卒中発作が発現するリスクはきわめて小さいが, 今回中止された試験から, 全体的にみて, 同薬の長期投与群では心臓発作のリスクがプラセボ群の 2 倍であることが示唆される」と述べた。

FDA が類似の副作用に関して同クラスの他剤を注意深く監視する予定であることを Dr. Crawford は

付け加えている。「いずれの NSAID も、長期投与した場合、特に胃腸出血のリスクを伴うが、肝毒性および腎毒性も認められる。連続的な使用は医師の監督下でのみ行うべきである。」

FDA は、1999 年に骨関節炎による疼痛および炎症の軽減のほか、成人の急性疼痛および月経痛の治療に対して [ Vioxx ] を承認した。同薬は FDA が 2 番目に承認した新種の (COX-2 選択的) NSAID であった。FDA はその後、成人および小児における関節リウマチの徴候および症状の治療薬として [ Vioxx ] を承認した。

[ Vioxx ] をはじめとする COX-2 選択的 NSAID が承認された当時、胃腸潰瘍および出血のリスクは (ibuprofen および naproxen 等) 他の NSAID より低いものと期待されていた。このような副作用の発現率が低いことが明らかにされている NSAID は [ Vioxx ] 以外にない。

Merck 社は 2004 年 9 月 27 日に FDA と連絡をとり、当局に会合を求め、結腸ポリープのリスクが高い患者を対象とする [ Vioxx ] の長期試験が中止されたことを報告した。Merck 社および FDA 当局者は翌 9 月 28 日に会合をもち、同社はこの席上で FDA に対し、[ Vioxx ] の自主回収を決定したことについて報告した。

2000 年 6 月、Merck 社は VIGOR ([ Vioxx ] Gastrointestinal Outcomes Research) と呼ばれる安全性研究を FDA に提出した。この研究において、[ Vioxx ] 投与群では naproxen 投与群と比較して、心臓発作および卒中発作等の重篤な心血管事象のリスクが増大することが明らかにされている。FDA は VIGOR 研究の結果のほか、入手しうる比較対照臨床試験のデータをレビューしたうえで、2001 年 2 月、この新規安全性情報の臨床的解釈に関して Arthritis Advisory Committee の助言を求めた。2002 年 4 月、FDA は VIGOR 研究の知見を反映させるべくラベリングを改訂した。ラベリングの改訂箇所には、心臓発作および卒中発作等の心血管事象のリスク増大に関する情報が含まれた。

近年、[ Vioxx ] 投与に関する他の諸研究でも、心血管事象のリスク増大が示唆されている。Merck 社が新規臨床試験の結果および [ Vioxx ] の回収決定を当局に通知した時点において、FDA はさらにラベリング改訂を行う必要があるか否かを判断すべく、これらの研究結果を慎重に見直しているところであった。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01122.html>

### 3. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/09/30, 通知日 2004/09/24)

#### 2004 Safety Alert

#### [ Zometa ] (zoledronic acid) 注射による顎骨壊死 (ONJ) の報告

Novartis 社は、自社製品に関する安全性情報を医療関係にタイムリーに発信することに全力を傾けている。ここに、[ Aredia ] (pamidronate disodium) 注射剤および [ Zometa ] (zoledronic acid) 注射剤の処方情報のうち、使用上の注意および市販後経験の項における改訂を報告する。

これらの改訂は、治療の一環としてビスホスホネート (bisphosphonate) の投与を受けた癌患者を主とする、顎骨壊死の自発報告に関連するものである。

[ Aredia ] および [ Zometa ] の米国添付文書では、使用上の注意の項に顎骨壊死に関する以下の情報が追加された。

## 使用上の注意

### 顎骨壊死

ビスホスホネートを含む治療を受ける癌患者において、顎骨壊死(ONJ)が報告されている。これらの患者の多くは、化学療法およびコルチコステロイド療法も行っていた。報告された症例の大半は、抜歯等の歯科処置に関連するものである。多くの症例では骨髄炎等の局所感染を示す徴候が認められた。

危険因子(癌、化学療法、コルチコステロイド、口腔衛生不良等)を併せ持つ患者では、ビスホスホネートを投与する前に、適切な予防歯学に基づく歯科検査を考慮する必要がある。

投与期間中は、可能であればこのような患者に侵襲的な歯科治療を実施しないこと。ビスホスホネート療法中に顎骨壊死を来した患者では、歯科手術により状態が悪化する可能性がある。歯科処置を必要とする患者に関して、ビスホスホネート療法の中止によって顎骨壊死のリスクが軽減されるかどうかを示唆するデータはない。個々のリスク/ベネフィット評価に基づいて、担当医師の臨床的判断により各患者の治療計画を決定する必要がある。

[ Aredia ]および[ Zometa ]の米国添付文書では、以前に、市販後経験の副作用の項に骨壊死に関する以下の情報が追加されている。

### 市販後経験

ビスホスホネート投与例では(主として顎の)骨壊死の症例が報告されている。報告された症例の大半は、歯科処置を受けた癌患者であった。顎骨壊死には、癌の診断、併用療法(化学療法、放射線療法、コルチコステロイド療法等)および合併症(貧血、凝固障害、感染、先在する口腔疾患等)をはじめ、十分に立証された危険因子が複数ある。因果関係を明らかにすることはできないが、回復が遅延する可能性があるため、歯科手術は避けるのが賢明である。(使用上の注意参照)

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#zometa>

ゾレドロン酸(zoledronic acid, ビスホスホネート系骨代謝改善薬)

国内:申請中(2004/10/07 現在) 海外:発売済

パミドロン酸(pamidronic acid(INN), pamidronate disodium(JAN), ビスホスホネート系骨代謝改善薬)国内:発売済 海外:発売済

## 4. FDA MedWatch(Web 掲載日 2004/10/04, 通知日 2004/09/17)

### 2004 Safety Alert

#### [ Levoxyll ](levothyroxine sodium)を水なしで服用した場合、嚥下障害等の報告

FDA および King Pharmaceuticals 社は、[ Levoxyll ](levothyroxine sodium)のラベリングにおいて使用上の注意、副作用、用法・用量の改訂を医療従事者へ通知した。新しいラベリングには、[ Levoxyll ]服用時に息詰まり、空嘔吐、錠剤をのどに詰まらせたり、嚥下障害を起こした報告の記述が追加された。これらの報告では、[ Levoxyll ]錠を水で服用しなかった場合によく発生しており、[ Levoxyll ]錠の服用はコップ一杯の水で行うよう勧告された。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Levoxyll>

レボチロキシナトリウム(levothyroxine sodium, 甲状腺ホルモン剤)国内:発売済 海外:発売済

## 【カナダ Health Canada】

### 1. Health Canada Endorsed Important Safety Information on ['Lamictal'] (lamotrigine) (2004/09/27)

Health Canada が [ Lamictal ](lamotrigine)に関する重要な安全性情報を是認

Important new safety information concerning the antiepileptic, [ Lamictal ](lamotrigine)

抗てんかん剤 [ Lamictal ](lamotrigine)に関する重要な新安全性情報(医療従事者向け)

GlaxoSmithKline 社は、Health Canada との協議に基づき、抗てんかん剤 [ Lamictal ](lamotrigine)の使用に関連する新しい安全性データを通知する。

- ・最近完了した臨床薬理学試験は、ホルモン避妊薬と [ Lamictal ]の併用で lamotrigine の血清中濃度が著しく低下する可能性を示した。少数ではあるが、この併用に伴い、発作が発生したとの市販後報告がある。患者によっては [ Lamictal ]の維持投与量の有効な調整が必要となる可能性がある。
- ・医師の意見を聞かずに経口避妊薬を開始または中止しないよう、患者に伝えること。
- ・同試験で、[ Lamictal ]は levonorgestrel 血漿中濃度に中等度の影響を与え、ethinylestradiol 濃度に与える影響は最小であった。しかし、[ Lamictal ]とホルモン剤の併用で発生した予期外妊娠および月経出血障害(例:破綻出血)も、少数ではあるが市販後に報告されている。[ Lamictal ]とホルモン剤の併用中に月経パターンの変化(例:破綻出血)が起きた場合は、速やかに担当医に知らせよう患者に伝えるべきである。
- ・他のホルモン避妊薬やホルモン補充療法(HRT)が lamotrigine の薬物動態に与える影響については評価されていないが、経口避妊薬の影響と類似している可能性があり、投与量の調整が必要となる可能性がある。

健常者で 30mcg ethinylestradiol と 150mcg levonorgestrel を含有する経口避妊薬および lamotrigine 300mg 日 1 回の相互作用を調べ、最近完了した臨床薬理学試験では以下の点が示された。

- ・Lamotrigine と併用して投与された経口避妊薬は、lamotrigine の血清中濃度を顕著に低下させた(平均して、AUC を 52% 低下、Cmax を 39% 低下)。
- ・経口避妊薬の不使用週に、lamotrigine 血漿中濃度が徐々に増加し、不使用週の終わりには約 2 倍となっていた。
- ・Lamotrigine は、levonorgestrel 血漿中濃度に中等度の影響を与えた(平均して、AUC を 19% 低下、Cmax を 12% 低下)。Ethinylestradiol 濃度への影響は、最小であった。
- ・FSH と LH の血清中濃度の増加および estradiol 血清中濃度のわずかな増加が、経口避妊薬と lamotrigine の併用期間中に観察された。
- ・Progesterone 血清中濃度からも明らかのように、ホルモン上の排卵の証拠はない。
- ・GlaxoSmithKline 社は、[ Lamictal ]とホルモン剤の併用で発作の発生、予期外妊娠および月経出血障害(例:破綻出血)の少数の報告を受けている。

Product Monograph の「臨床薬理」、「使用上の注意」、「用法用量」、「消費者向け情報」の項が、同

試験の結果を反映するものに改訂される。主要改訂点の概要を以下に示す。

- ・「臨床薬理」と「使用上の注意」の項は、上記薬物相互作用を含むよう改訂される。
- ・「用法用量」の項は、経口避妊薬を服用している女性における[ Lamictal ]の以下に示す使用上の勧告を反映するよう改訂される。

経口避妊薬を服用している女性における[ Lamictal ]の投与開始

経口避妊薬の使用のみに基づいての[ Lamictal ]の推奨漸増ガイドラインの変更は必要ない。

[ Lamictal ]の治療開始に関する推奨ガイドラインは、同剤の Product Monograph を参照。

[ Lamictal ]の維持投与量の調整

経口避妊薬の服用または開始：経口避妊薬を開始あるいは現在服用し、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、rifampin を服用していない女性では、[ Lamictal ]の維持投与量を2倍を上限として増量が必要になる可能性がある。

経口避妊薬の中止：Carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、primidone、rifampin を服用していない患者で経口避妊薬を中止する場合は、[ Lamictal ]の維持投与量を50%を下限に低減が必要になる可能性がある。

女性と他のホルモン避妊薬またはホルモン補充療法：正式に評価されてはいないが、他のホルモン避妊薬またはホルモン補充療法と併用で[ Lamictal ]の投与を受ける女性では、同様の調整が必要な可能性がある。

- ・「消費者向け情報」の項は、以下の文を含むように改訂される。

経口避妊薬やホルモン補充療法を開始あるいは中止しようとする場合、担当医に知らせるよう患者に伝えるべきである。また、[ Lamictal ]とホルモン剤の併用中に月経パターンの変化(例：破綻出血)が起きた場合も、速やかに担当医に知らせるよう患者に伝えること。

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

ラモトリギン (lamotrigine、抗てんかん剤、glutamate release inhibitors、sodium channel blockers)

国内：申請中(2004/10/07 現在) 海外：発売済

## 2. Advisory (2004/09/30)

### Health Canada informs Canadians of [‘Vioxx’] withdrawal by Merck & Co.

#### Merck & Co.社による[ Vioxx ](rofecoxib)の回収を Health Canada が国民に通知

Merck & Co.社が本日発表した、同社による[ Vioxx ](rofecoxib)の全世界的自主回収について Health Canada は国民に通知する。心臓発作および卒中発作のような心血管事象のリスク増加を示す新情報のため、Merck & Co.社は同製品を市場から回収する。Health Canada は[ Vioxx ]を服用している患者に、同製品の使用中止と代替の治療法について担当医に相談するよう勧告している。

[ Vioxx ]の結腸ポリープ予防への使用に関して研究する APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention Vioxx)と呼ばれる3年間にわたる臨床試験で得られた新しい情報を受けて、同社の決定がなされた。試験期間中に、プラセボを服用した患者に比較して[ Vioxx ]を服用した患者で、心臓発作および卒中発作等の心血管事象のリスク増加が示された。特に同剤を18ヶ月以上服用している患者で、

影響が見られた。このような知見を受け、同試験は中止された。

最新の試験の初期解析では、[ Vioxx ]を服用している患者の心臓発作または卒中発作を起こす個々のリスクは低い。しかし、投与期間が長い(18ヶ月を超える)と、リスクが増加する。このようなリスクに対し、代替の治療法の可能性がでてきたので、Merck & Co.社の同製品回収の決定となった。

[ Vioxx ]は選択的に COX-2 を阻害する NSAID(非ステロイド性抗炎症剤)で、カナダでは 1999 年に認可された。現在、骨関節炎の急性および慢性の症状、関節リウマチ、急性疼痛、月経痛の治療に適応を持つ。

2002 年には、[ Vioxx ]の使用と関連する心血管事象のリスク増加に関する予備情報を含む勧告を Health Canada は出している。同勧告は、VIGOR(Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research)と呼ばれる 2000 年の試験結果を受けたものである。続いて Health Canada は、VIGOR 試験の知見、特に心疾患の既往がある患者には慎重に[ Vioxx ]を使用すべきである旨、ラベリングを改訂した。それ以来、胃腸および心血管の事象について、すべての選択的 COX-2 阻害剤を Health Canada は積極的にモニタリングしてきた。

Health Canada は、同製品を薬局に返すことを消費者に勧告する。消費者は土壌や地域の水系を汚染しないよう、未使用薬をトイレや台所の流しに流さないこと。

Health Canada は Merck & Co.社と連絡を保ち、同製品のカナダ市場からの回収をモニタリングしている。

[http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004\\_50.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_50.htm)

## 【 豪 TGA 】(2004/09/30)

### 1. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.23, No.5(2004 年 10 月)

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0410.htm>

#### 1) Australian experience with pneumococcal conjugate vaccine

##### オーストラリアにおける肺炎球菌結合型ワクチンの有害事象

肺炎球菌結合型ワクチンは、生後 6 週～9 歳の幼児および小児を対象に、*Streptococcus pneumoniae* に起因する肺炎および中耳炎等の侵襲性疾患に対する能動免疫に使用するワクチンとして、2001 年 2 月に登録された。このワクチンは血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F および 23F の *S. pneumoniae* に対して活性を示す。実施された調査によれば、同ワクチンに含まれる 7 種類の血清型は、オーストラリア都市部の小児では臨床分離株(肺炎球菌が侵襲した組織から分離)の約 85%を占め、オーストラリア先住民の小児では 67%を占める<sup>1)</sup>。幼児の免疫に関する臨床試験では、ワクチンに含まれる *S. pneumoniae* 血清型による侵襲性肺炎球菌疾患に対する有効率は、97% [95%CI[83 ~ 100%]]であった<sup>2)</sup>。

対象者を限定した現行の National Childhood Pneumococcal Vaccination Program は 2001 年に開始された。このプログラムでは、肺炎球菌に高率で感染するか、肺炎球菌に感染した場合に死亡する確率が高い小児を対象に、肺炎球菌結合型ワクチン接種を無料で実施している。2005 年 1 月 1 日に開始される新規の Universal Childhood Pneumococcal Vaccination Program では、生後 2, 4 および 6 ヶ月の全

小児を対象に肺炎球菌結合型ワクチン接種を無料で実施し、2005年に2歳未満の全小児に対し catch-up 接種を実施する予定である<sup>3)</sup>。

2004年3月までに、無料ワクチン接種プログラムの現行基準に合致した7歳未満の小児を対象に、肺炎球菌結合型ワクチンの初回接種52,000回、2回目接種32,000回、3回目接種20,000回が実施されている<sup>4)</sup>。

ADRACでは、肺炎球菌結合型ワクチンに関連する報告を41件受領し、うち23症例では同ワクチンが唯一の被疑薬であった。最も多く報告された副作用は、発熱(8件)、注射部位反応(8件)および嘔吐(5件)であった。有効性が認められないという報告も2件あった。1例目は2歳の小児であり、接種を1回実施した2ヶ月後に、血清型6Bの肺炎球菌性肺炎が発現した。2例目は7歳の女児であり、3回目の接種から4ヶ月後、血清型18Cの肺炎球菌感染およびそれに伴う菌血症が発現した。両児とも回復した。

オーストラリアの小児において肺炎球菌結合型ワクチンの使用に伴い、重大または予測されない有害事象は報告されていない。

#### 文 献

- 1) Prevenar Product Information, Wyeth Australian Pty Ltd, 26 Sep 2003.
- 2) Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
- 3) National Childhood Pneumococcal Vaccination Program. Department of Health and Ageing. 19 Jul 2004. <http://www.immunise.health.gov.au/pneumococcal/index.htm>
- 4) Australian Childhood Immunisation Register. HIC Statistical Reporting, Health Insurance Commission. [http://www.hic.gov.au/providers/health\\_statistics/statistical\\_reporting/acir.htm](http://www.hic.gov.au/providers/health_statistics/statistical_reporting/acir.htm)

## 2) Warnings for high dose tricyclic antidepressants

### 高用量三環系抗うつ剤に関する警告

自殺リスクのある患者に投与可能な三環系抗うつ剤の総用量(mg)が問題となっている。特に、高用量(50および75mg)の三環系抗うつ剤は、数例の過量投与による患者死亡と関連付けられている。Dothiepinの過量投与は、他の三環系抗うつ剤の過量投与時に比べ、致命的となる可能性が高いと考えられる<sup>1)</sup>。

50mgおよび75mgの三環系抗うつ剤([ Prothiaden ], [ Dothep ](dothiepin), [ Deptran ](doxepin), [ Endep ](amitriptyline), [ Surmontil ](trimipramine))の承認適応は、急性うつ病患者の自殺リスクを軽減する目的で、その使用は維持療法に限定されるよう変更された。現在、以上の高用量製剤の製品情報には、過量投与による自殺のリスクについて警告が記載されている。以上の製品は大うつ病の治療に引き続き使用可能であるが、処方者は、高用量(50および75mg)の三環系抗うつ剤の処方について、急性うつ病相または自殺相から回復した患者に限定する必要がある。

#### 文 献

- 1) Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, Henry DA. Greater toxicity in overdose of dothiepin than of

other tricyclic antidepressants. Lancet 1994;343:159-62.

ドスレピン (dosulepin (INN), dothiepin (豪州), 三環系抗うつ剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

### 3) Terbinafine and blood dyscrasias

#### Terbinafine と血液疾患

経口 terbinafine ([ Lamisil ]) の適応は、皮膚糸状菌による爪真菌症および局所療法に反応しない白癬である。血液学的反応、特に無顆粒球症、好中球減少症または汎血球減少症は、稀ではあるものの、全身 terbinafine 療法の副作用である。治療開始後 4～6 週間以内に発現することが多く、terbinafine の投与を速やかに中止すれば 1 週間以内に消失すると考えられる<sup>1-6)</sup>。

ADRAC では、経口 terbinafine によるこのような血液疾患の報告を 14 件受けている (総報告数 534 件)。その内訳は、無顆粒球症 (7 件)、好中球減少症 (5 件) および汎血球減少症 (2 件) であった。患者年齢は 35～84 歳の範囲 (中央値 65 歳) であった。発現までの期間は 4～10 週間で、terbinafine 投与開始後 5 週間以内に副作用が発現した患者は 8 例であった。患者 5 例は感染の徴候を示すか、抗生物質の投与を受けており、この両方に該当する者も含まれた。報告 9 件には回復したことが記載されており、うち 4 件では terbinafine の中止後 1 週間以内に回復している。79 歳の女性患者 1 例では terbinafine 投与開始から約 2 ヶ月後に無顆粒球症が発現し、顆粒球コロニー刺激因子および抗生物質による治療にもかかわらず、敗血症性ショックにより死亡した。

Terbinafine により白血球減少をきたした患者数例に、薬物過敏症症候群を示唆する発疹および肝障害を伴う多系統障害が認められた<sup>6)</sup>。

1 ヶ月以上にわたる terbinafine 投与患者には、発熱または咽喉痛等、感染の可能性を示すあらゆる症状を報告するよう指示する必要がある。症状が発現した場合には、血算を測定する必要がある。

以前の医薬品副作用情報<sup>7)</sup>に記載した通り、ADRAC に報告された経口 terbinafine によるその他の副作用には、味覚倒錯 (143 件)、腹痛または不快感 (23 件)、悪心 (50 件)、肝機能障害 (47 件、うち死亡 1 件) および重篤な皮膚反応 (20 件) がある。

#### 文 献

- 1) Aguilar C, Mueller KK. Reversible agranulocytosis associated with oral terbinafine in a pediatric patient. J Am Acad Dermatol 2001;45:632-4.
- 2) Ornstein DL, Ely P. Reversible agranulocytosis associated with oral terbinafine for onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1998;39:1023-4.
- 3) Gupta AK et al. Severe neutropenia associated with oral terbinafine therapy. J Am Acad Dermatol 1998;38:765-7.
- 4) Shapiro M et al. Terbinafine-induced neutropenia. Brit J Dermatol 1999;140:1196-7.
- 5) Kovacs MJ et al. Neutropenia and pancytopenia associated with oral terbinafine. J Am Acad Dermatol 1994;31:806.
- 6) Conjeevaram G et al. Terbinafine-induced hepatitis and pancytopenia. Digestive Diseases and Sciences 2001;46:1714-6.

7) Terbinafine - a question of taste. Aust Adv Drug Reactions Bull 1996;15:2-3.

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

#### 4) Cholinesterase inhibitors and cardiac arrhythmias

##### コリンエステラーゼ阻害剤と不整脈

アルツハイマー病の治療において [ Aricept ] (donepezil), [ Exelon ] (rivastigmine) および [ Reminyl ] (galantamine) 等のコリンエステラーゼ阻害剤の使用が増加しつつある。この3種類の薬剤の製品情報には、コリン作動性活性の亢進により、徐脈等心拍数に迷走神経作用を及ぼす可能性があると記載されている。

このような可能性のある不整脈および他の影響(失神等)に関する報告を下表に示す。Donepezil に関する報告が多いのは、その使用数が多いためであると考えてほぼ差しつかえない。ほとんどの患者は、コリンエステラーゼ阻害剤の中止、または一部の症例では減量により回復した。多くの患者は入院しており、ペースメーカーを必要としたのは4症例であった。高齢患者4例は心筋梗塞の疑いにより死亡したが、この事象にこの治療法が関与しているかどうかは不明である。

医師は、コリンエステラーゼ阻害剤により不整脈、特に徐脈が発現する可能性があることを認識する必要がある。洞不全症候群または他の上室性心伝導障害の患者は、特にリスクがあると考えられる。

(beta)遮断薬またはカルシウムチャンネル遮断薬の併用による薬力学的相互作用も予測される。

表: コリンエステラーゼ阻害剤の投与に伴う不整脈

	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine
徐脈	14	7	6
脚ブロック	1	-	1
房室ブロック	5	-	1
失神	10	8	4
詳細不明の不整脈	2	-	1
心筋梗塞/心停止	7	1	-
全報告の合計	235	82	54
PBS 処方 (2003年12月まで)	439,000	78,000	67,000

ドネペジル (donepezil, コリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤))

国内: 発売済 海外: 発売済

リバスチグミン (rivastigmine, コリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤))

国内: Phase I 終了 (2004/10/14 現在) 海外: 発売済

ガランタミン (galantamine, コリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤))

国内: 申請中 (2004/10/14 現在) 海外: 発売済

#### 5) Quinine indications - cramps deleted

##### Quinine の適応症 - 筋痙攣を取り消し

オーストラリアでは、血小板減少症のリスク(現時点での ADRAC への報告 228 件, うち死亡 6 件)により<sup>1)</sup>, 夜間筋痙攣の治療に対する quinine の承認が取り消された。

## 文 献

1) ADRAC. Quinine and profound thrombocytopenia. Aust Adv Drug Reactions Bull 2002;21:10.

Quinine (抗原虫剤, マラリア治療薬) 海外: 発売済

## 2. Media release (2004/09/30)

### Consumer level recall of arthritis drug

#### 関節炎用薬の消費者レベルのリコール: [ Vioxx ] (rofecoxib)

Merck Sharp & Dohme 社は, リウマチや骨関節炎に使われることが多い [ Vioxx ] (rofecoxib) を世界市場から直ちに自主回収することを発表した。

同社の決定は APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention Vioxx) と呼ばれる臨床試験で得られた新しい情報に基づくものである。同試験では, [ Vioxx ] 25mg を 1 日 1 回服用している患者において, 治療開始 18 ヶ月以降心臓発作および卒中発作のような心血管事象のリスク増加が示された。

この種の事象が, プラセボを服用した患者に比較して, [ Vioxx ] を 18 ヶ月以上服用した患者 65 人毎に 1 件多く発生した。同試験で, [ Vioxx ] 服用群の致死率は増加しなかった。

このような結果を受け, Merck Sharp & Dohme 社は TGA に同剤の回収を報告した。

[ Vioxx ] は, オーストラリアでは 1999 年 6 月 30 日に承認され, 現在, 1 日 25mg で骨関節炎および関節リウマチの対症療法に適応がある。

これまでに, オーストラリアでは年間およそ 25 万から 30 万人の [ Vioxx ] を服用している患者に約 320 万処方が出されている。

TGA の医療技官長の John McEwen 氏によると, 医薬品監督機関が [ Vioxx ] を以前から監視しており, 2003 年 10 月には Adverse Drug Reactions Bulletin に記事を公表し, 1 日 25mg 以上の用量の rofecoxib の使用に関連して心血管および脳血管の障害のリスクが増加するエビデンスがでており, オーストラリアの医師に警告した。

「新しいエビデンスを受けて, TGA は患者が [ Vioxx ] の服用を中止することを勧告する。同剤を中止する患者は症状がある程度悪化するかもしれないが, 悪化の程度にはばらつきが予想される。代わりの治療法の相談のため受診の予約を取るべきである」と述べている。

APPROVe 試験は, 結腸直腸腺腫 (大腸の良性腫瘍) の既往歴がある患者の結腸直腸ポリープ再発予防における [ Vioxx ] の効果を評価するようデザインされた試験である。

[http://www.tga.health.gov.au/media/2004/040930\\_vioxx.htm](http://www.tga.health.gov.au/media/2004/040930_vioxx.htm)

## 【 EU EMEA 】

### Press Release (2004/10/06)

#### EMA statement following withdrawal of [ Vioxx ] (rofecoxib)

#### EMA - [ Vioxx ] (rofecoxib) の自主回収を受けての声明

2004 年 10 月 4 ~ 5 日の CHMP (Medicinal Products for Human Use), EMEA の非公式の会合において, [ Vioxx ] (rofecoxib) の販売権を持つ Merck Sharp & Dohme 社は, 2004 年 9 月 30 日に同製品

の世界的な自主回収のもとになったデータを提出した。これは、腸ポリープをもつ患者での臨床試験 APPOVe(長期使用, 18ヶ月以上)の結果に基づいており、プラセボに比べて、重篤な血栓性のイベント(心筋梗塞または卒中発作)のリスク増加が示された。

EU 当局は、この非公式の会合で、認可されたすべての COX-2 阻害剤(celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib および valdecoxib)の心血管系の安全性に関する長期データを2週間以内にレビューすることに同意した。このレビューに基づき、Pharmacovigilance Working Party および CHMP は、更なる措置が必要かどうか10月の会合で討議する予定である。

EMEA は、以前、COX-2 阻害剤を胃腸、血管系および皮膚の安全性について公式な手続きを踏んでレビューしており、2003年11月に結論を出している。

EMEA の委員会は、対象となる患者において、当時入手可能なデータに基づき、COX-2 阻害剤の全般的なベネフィットが副作用のリスクを上回ると結論した。しかし、COX-2 阻害剤は胃腸、心臓および皮膚への副作用の恐れがある。特に、胃腸や心血管系障害の既往がある患者は、アスピリンと併用する場合、特に注意が必要である。このような患者は、医師による注意深い観察が必要で、必要があれば治療法を変更すべきであるとした。この勧告は、中央審査方式(celecoxib, parecoxib および valdecoxib)または相互認証方式(celecoxib, etoricoxib および rofecoxib)の手続きを経たすべての医薬品に適用された。

これらの製品情報に順次、警告の追加または強化がなされた。

<http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/d9794904.htm>

## II. 評価情報

【英 NeLH】(National Electronic Library for Health, NHS)

**Breast cancer drug cuts risk of recurrence(2004/09/17)**

**Letrozole - 乳癌用薬が再発のリスクを低減**

**乳癌再発予防への[ Femara ](letrozole)の使用に関するエビデンスの根拠の評価**

エビデンスはどこから？

エビデンスは、トロントの Princess Margaret 病院血液腫瘍科の Paul Goss 博士らが実施した試験に由来する。本試験は、カナダ、米国、英国、スイス、ベルギーのグループ等の国際的共同研究である。カナダ癌学会、カナダ国立癌研究所、米国癌研究所および[ Femara ]を製造している Novartis Pharmaceuticals 社から資金援助を受けた。

著者らの目的は何であったか？

同試験の目的は、初期乳癌の治療を受けていて、すでに tamoxifen を4.5~6年間投与されている閉経後の女性において、letrozole に抗腫瘍効果があるか調べることにあった。

エビデンスの本質は何か？

試験はフェーズ III、無作為化、二重盲検、プラセボ比較試験で、試験開始の3ヶ月以内前に4.5~6年間の tamoxifen による初期乳癌の治療を終えた5,187人の閉経後の女性で実施された。治療した乳癌が estrogen 受容体、progesterone 受容体あるいはその両方が陽性、またはそれが不明である場合に、

試験への参加を認めた。試験に参加した女性の平均余命は5年以上で、試験開始時には再発も、(皮膚癌、子宮頸部上皮内癌以外の)他の種類の癌の既往もなかった。

どのような介入が検証されたか？

患者は、5年間毎日2.5mgのletrozoleあるいはプラセボを服用するよう無作為に割り付けられた。

何がわかったか？

最初の解析は中央値2.4年の追跡調査後に実施され、その時点で207の事象(局所性または転移性再発、あるいはもう一方の乳房に新たな癌)が発生していた。これらの事象のうち75件がletrozoleの治療群で、132件がプラセボ群であり、letrozoleは再発のリスクをプラセボに比べて43%低減させた。Letrozole群の患者の93%は4年経過後も再発がなかったが、プラセボ群では87%であり、この差は統計的に有意であった。

プラセボ群の42人とletrozole群の31人が死亡した。4年後の生存率は、letrozole群で96%、プラセボ群で94%と推測される。

ほてり、関節痛または筋痛は、プラセボよりletrozoleを服用している女性で多く発生した。また、letrozole群で新たな骨粗鬆症の診断も増加した。しかし、骨折の頻度は両群間で類似していた。膣出血は、プラセボ群よりletrozole群で少なく、これらは統計学的に有意であった。両群間で、心血管事象数と副作用による治療中止には有意差はなかった。

著者の結論は何か？

Tamoxifenの標準的治療後のletrozole治療は、プラセボと比較して、無病生存率を有意に改善すると結論した。

結論はどの程度信頼できるか？

著者の結論は、大規模で良好に実施された臨床試験結果であり、信頼できる解釈である。

同試験は試験対象患者基準を明確に定義し、的確な問題点を検討している。生活の質に関するアウトカムは報告されていないが、用いられたアウトカムの指標は妥当であった。

システマティックレビュー

CDSR(Cochrane Database of Systematic Reviews)および2つのDARE(Database of Abstracts of Reviews of Effects)には、関連したシステマティックレビューはなかった。

## 文献

- 1) Goss PE, Ingle S, Martino NJ, Robert NB, Muss HJ, Piccart MM, Castiglione M. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *NEJM* 2003;349:1793-1802.
- 2) New treatment significantly improves long-term outlook for breast cancer survivors. National Cancer Institute Press Release. 10 June 2004 Update.
- 3) Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Updated analysis of the NCIC CTG MA.17 randomized placebo (P) controlled trial of letrozole (L) after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. ASCO Annual Meeting 2004. Abstract No: 847.

- 4) Lamb HM, Adkins JC. Letrozole: a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 1998;56(6):1125-1140. [DARE Abstract]
- 5) Messori A, Cattel F, Trippoli S, Vaiani M. Survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of randomized studies comparing oral aromatase inhibitors versus megestrol. *Anti-Cancer Drugs* 2000;11(9):701-706. [DARE Abstract]

[http://www.nelh.nhs.uk/hth/breast\\_cancer\\_drug4.asp](http://www.nelh.nhs.uk/hth/breast_cancer_drug4.asp)

レトロゾール(letrozole , アロマターゼ阻害剤) 国内: 申請中(2004/10/07 現在) 海外: 発売済

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室 (Tel: 03-3700-9548 , Fax: 03-5717-7180)

天野 博夫 E-mail: amano@nihs.go.jp

山本 美智子 E-mail: michiko@nihs.go.jp