医薬品安全性情報 Vol.2 No.20（2004/10/28）

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
・B 型肝炎再燃による劇症肝炎の報告に基づいて処方情報を改訂 〔米 FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・p.1
・リンパ腫のリスク増大の報告に基づいて処方情報を改訂 〔米 FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.2
・抗うつ剤治療中の小児および青年の自殺傾向 〔米 FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.4
・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2004 年 7 月）〔米 FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・p.5
・Merck Sharp & Dohme 社が世界市場からの［‘Vioxx’］（rofecoxib）自主回収を発表 〔カナダ Health Canada〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

通知した。[‘Rituxan’]は，再発性または難治性の低悪性度または濾胞性 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者の治療を適応とする。

[‘Rituxan’]の上市以来，Genentech 社および Biogen Idec 社は，[‘Rituxan’]の安全性および有効性に関する情報収集を続けている。最近の市販後報告および臨床安全性報告に基づき，[‘Rituxan’]処方情報の警告の項を改訂し，以下の情報を追加した。

◇警　告

B 型肝炎再燃に関連した劇症肝炎：[‘Rituxan’]の投与を受けた血液悪性腫瘍患者の一部で，劇症肝炎，肝不全および死亡を伴う HBV（B 型肝炎ウイルス）の再活性化が報告されている。患者の大半が化学療法の併用下で[‘Rituxan’]投与を受けていた。肝炎と診断されるまでの期間（中央値）は[‘Rituxan’]投与開始後約 4 ヶ月，最終投与後約 1 ヶ月であった。

HBV 感染リスクが高い者については，[‘Rituxan’]投与開始前にスクリーニングを実施すること。B 型肝炎キャリアについては，[‘Rituxan’]による治療中および終了後数ヶ月間は，活動性 HBV 感染の臨床徴候および検査所見ならびに肝炎の徴候を慎重にモニタリングすること。

ウイルス肝炎を発症した患者では，[‘Rituxan’]および併用している化学療法を中止し，抗ウイルス療法等の適切な治療を開始する必要がある。HBV 再活性化後に肝炎を発症した患者において[‘Rituxan’]療法を再開した場合の安全性については，十分なデータが得られていない。

HBV 感染リスクが高い者については，[‘Rituxan’]投与開始前にスクリーニングを実施すること。B 型肝炎キャリアについては，[‘Rituxan’]による治療中および終了後数ヶ月間は，活動性 HBV 感染の臨床徴候および検査所見ならびに肝炎の徴候を慎重にモニタリングすること。医療従事者は，[‘Rituxan’]の使用との因果関係が考えられる重篤な有害事象が発現した場合には，Genentech Drug Safety に報告すること。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Rituxan

◎リツキシマブ（遺伝子組換え）〔rituximab（genetical recombination），抗悪性腫瘍剤，抗 CD20 モノクローナル抗体〕国内：発売済　海外：発売済

2. FDA MedWatch（Web 掲載日 2004/10/13，通知日 2004/10）

2004 Safety Alert：[‘Remicade’]（infliximab）

リンパ腫のリスク増大の報告に基づいて処方情報を改訂

Centocor 社は，関節リウマチおよびクローン病の治療に適応を持つ生物学的治療薬[‘Remicade’]（infliximab）の悪性腫瘍に関する重要な安全性情報を通知する。

FDA は，2003 年 3 月に[‘Remicade’]を含む市販された TNF（腫瘍壊死因子）拮抗剤の安全性データに関しレビューおよび諮問のため，Arthritis Advisory Committee（関節炎諮問委員会）を開催した。特にこれらの薬剤の投与を受けた患者の新生物とリンパ腫の発生に焦点が当てられた。対照臨床試験および市販後報告の安全性データが検討された。今回の評価の結果，すべての TNF 拮抗剤のラベリングに悪性腫瘍に関する警告が追加された。

FDA との協議の結果，Centocor 社は以下のように[‘Remicade’]のラベリングに警告を追加した。

◇警告－悪性腫瘍

すべてのTNF alfa拮抗剤の臨床試験のうちの対照試験において，対象患者に比較してTNF拮抗剤の投与を受けた患者に，より多くのリンパ腫が観察された。中等度から重症の活動期の関節リウマチおよびクローン病の患者において，[‘Remicade’]の対照試験の期間中，483人の対照群患者ではリンパ腫を発症したのは0人であったのに対して，1,389人の[‘Remicade’]治療群では1人であった（追跡期間中央値1.1年）。この[‘Remicade’]の臨床試験の対照オープンラベル試験では，2,410人の患者のうち3人（関節リウマチ患者1人，クローン病患者2人）がリンパ腫を発症した（追跡期間中央値1.1年）。関節リウマチ患者では一般の母集団に予想される約3倍の高率となる。臨床試験の関節リウマチとクローン病の母集団を総合した場合，一般の母集団に予想される割合の約6倍となる。[‘Remicade’]の臨床試験における発症率は他のTNF拮抗剤の臨床試験での発症率と比較することはできず，また，これによりさらに広範な患者母集団における発症率を予測することもできない。クローン病や関節リウマチの患者，特に活動性の高い疾病を持つかつ/または慢性的に免疫抑制剤治療をしている患者は，リンパ腫の発症に対して一般の母集団よりリスクが高い可能性がある（最大7倍）。悪性腫瘍の発症におけるTNF alfa拮抗剤治療の役割の可能性は分かっていない（「副作用－悪性腫瘍」の項参照）。悪性腫瘍の既往患者，および[‘Remicade’]投与中に悪性腫瘍を発生した患者での治療を継続した試験は行われていない。したがってこのような患者の[‘Remicade’]による治療を検討する際はさらに注意が必要である。

また，[‘Remicade’]（infliximab）の処方情報の副作用の項を改訂し，悪性腫瘍に関して以下の項目を追加した。

◇副作用－悪性腫瘍

[‘Remicade’]で治療を受けた中等度から重症の活動期の関節リウマチおよびクローン病の2,410人の患者のうち，1.1年の追跡期間中央値の臨床試験で，3人の患者がリンパ腫を発症した。これは関節リウマチの患者で100患者･年あたり0.07症例，関節リウマチとクローン病を総合した臨床試験のデータにおいては100患者･年あたり0.12症例の割合となる。これはSEER（Surveillance，Epidemiology and End Results，米国SEERプログラムによる癌登録システムによる）データベースに基づいて年齢，性別，人種を適合させた一般母集団に比較して，関節リウマチの臨床試験の母集団で約3倍，臨床試験全体の母集団で約6倍の高率だった。[‘Remicade’]の臨床試験における発症率は，他のTNF拮抗剤の臨床試験の発症率と比較することはできない。また，これによりさらに広範な患者母集団に観察される率を予測することもできない。クローン病および関節リウマチの患者母集団におけるリンパ腫の増加率は最大で数倍との報告があり，疾患の活動が重篤である患者ほど増加率が高い可能性がある。リンパ腫の他に，13人の患者が悪性腫瘍を発症したが，これは一般の母集団で予測される数とほぼ同数であった。これらのうち，最も一般的な悪性腫瘍は乳癌，結腸直腸癌および黒色腫であった（「警告－悪性腫瘍」の項参照）。

非ホジキンリンパ腫およびホジキン病を含む悪性腫瘍もまた，承認後に[‘Remicade’]を使用した患者で報告されている。

[‘Remicade’]が米国で承認された1998年8月24日以来，約576,000人の患者が全世界で[‘Remicade’]での治療を受けている。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Remicade

◎インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔infliximab（genetical recombination），TNF alfa antagonist〕

国内：発売済　海外：発売済

3. CDER（2004/10/15）

FDA Public Health Advisory

Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications

抗うつ剤治療中の小児および青年の自殺傾向

FDA は本日，すべての抗うつ剤の製造業者に対し，それぞれの製品のラベリングを改訂し，囲み警告のほか，このような薬剤で治療中の小児および青年で自殺傾向（自殺思考および自殺行為）のリスクが高いことについて医療従事者の注意を喚起する警告記載を追加すること，さらに小児を対象とする試験の結果について追加情報を記載することを指示した。また，MedGuide（Patient Medication Guide）を抗うつ剤使用患者に配布し，これらの医薬品のリスクおよび使用上の注意について忠告するのが必要であると決定されたことを FDA は製造業者に対して通知した。これらのラベリング改訂は，2004 年 9 月 13～14 日の Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee と Pediatric Drugs Advisory Committee の合同会議で出された FDA に対する提言に沿ったものである。

この新しいラベリングの対象となっている薬剤は，抗うつ剤のクラスに含まれるすべての薬剤であり，本 Advisory の末尾に記載している（**表**）。

これらの薬剤の自殺傾向のリスクは，MDD（大うつ病），OCD（強迫性障害）または他の精神障害の小児および青年を対象とした SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）等 9 種類の抗うつ剤の短期（最大 4 ヵ月間）プラセボ対照試験の総合的解析から同定された。臨床試験 24 件，合計 4,400 例以上の患者を解析の対象とした。この解析により，抗うつ剤投与例では治療開始後数ヵ月間は自殺傾向のリスクが高いことが明らかにされた。抗うつ剤投与例におけるこのような事象のリスクは平均 4%であり，プラセボ投与例（2%）の 2 倍であった。これらの臨床試験では自殺は見られなかった。以上のデータから，FDA は囲み警告に以下の点を記載するのが適切であると判断した。

- MDD をはじめとする精神障害の小児および青年では，抗うつ剤により自殺思考および自殺行為（自殺傾向）のリスクが増大する。
- 小児または青年に抗うつ剤の臨床使用を考慮する者は，自殺傾向のリスク増大と臨床上の必要性とを天秤にかける必要がある。
- 治療を開始した場合には，臨床的悪化，自殺傾向または行動の異常変化について患者を注意深く観察すること。
- 家族および介護者には，患者を注意深く観察し，処方者と連絡をとるよう助言する。
- その薬剤に承認された小児適応があるか，あるなら何の適応かに関する記載。

小児患者における MDD の治療薬としては，抗うつ剤の中で[‘Prozac’]（fluoxetine）のみが承認されている。小児患者における OCD に対しては[‘Prozac’]，[‘Zoloft’]（sertraline），[‘Luvox’]（fluvoxamine）および[‘Anafranil’]（clomipramine）が承認されている。小児の他の精神疾患に対して

承認されている薬剤はない。

何らかの適応で抗うつ剤を使用している小児患者は，特に治療開始後数ヵ月間または投与量を増量または減量する毎に，臨床的悪化のほか激越，易刺激性，自殺傾向および行動の異常変化について注意深く観察する必要がある。このモニタリングには，家族および介護者による日常的な観察や，医師との頻繁な連絡も含める。また，抗うつ剤の処方者には，過量投与のリスクを軽減するため適切な患者管理法にしたがって最少量の錠剤を処方することが推奨される。

抗うつ剤の専門家向けのラベリングに記載される囲み警告等の情報のほかに，小児および青年における自殺傾向のリスクに関する情報を患者とその家族および介護者に直接提供するため，すべての抗うつ剤に MedGuides が作成されている。MedGuides は，処方毎または薬剤の補充毎に薬剤師が配布することを目的としたものである。

FDA は，本日付けの文書の対象であるすべての既承認抗うつ剤の製造業者と密接に協力して，このような薬剤の安全な使用を最適なものとし，提案されたラベリングの改訂および他の安全性に関する情報の伝達をタイムリーに実施するよう取り組む予定である。このラベリング改訂は，以下の FDA のウェブサイトに掲載する予定である。

http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm（FDA ウェブサイト）

表：抗うつ剤のクラスに含まれるすべての薬剤

・[‘Anafranil’] (clomipramine HCl)	・[‘Marplan’] (isocarboxazid)	・[‘Surmontil’] (trimipramine)
・[‘Aventyl’] (nortriptyline HCl)	・[‘Nardil’] (phenelzine sulfate)	・[‘Symbyax’] (olanzapine/fluoxetine)
・[‘Celexa’] (citalopram HBr)	・[‘Norpramin’] (desipramine HCl)	・[‘Tofranil’] (imipramine HCl)
・[‘Cymbalta’] (duloxetine HCl)	・[‘Pamelor’] (nortriptyline HCl)	・[‘Tofranil-PM’] (impiramine pamoate)
・[‘Desyrel’] (trazodone HCl)	・[‘Parnate’] (tranylcypromine sulfate)	
・[‘Effexor’] (venlafaxine HCl)	・[‘Paxil’] (paroxetine HCl)	・[‘Triavil’] (Perphenaine/Amitriptyline)
・[‘Elavil’] (amitriptyline HCl)	・[‘Pexeva’] (paroxetine mesylate)	
・[‘Lexapro’] (escitalopram oxalate)	・[‘Prozac’] (fluoxetine HCl)	・[‘Vivactil’] (protriptyline HCl)
・[‘Limbitrol’] (chlordiazepoxide/amitriptyline)	・[‘Remeron’] (mirtazapine)	・[‘Wellbutrin’] (bupropion HCl)
	・[‘Sarafem’] (fluoxetine HCl)	・[‘Zoloft’] (sertraline HCl)
・[‘Ludiomil’] (Maprotiline HCl)	・[‘Serzone’] (nefazodone HCl)	・[‘Zyban’] (bupropion HCl)
・[‘Luvox’] (fluvoxamine maleate)	・[‘Sinequan’] (doxepin HCl)	

http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIPHA200410.htm

4. FDA MedWatch（Web 掲載日 2004/09/27）

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research（CDER）－July 2004

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2004 年 7 月）

・[‘Sporanox’] (itraconazole)：Cisapride，経口 midazolam，pimozide，quinidine，dofetilide，triazolam および levacetylmethadol (levomethadyl) と併用禁忌。CYP3A4 によって代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤（lovastatin，simvastatin）および麦角アルカロイド〔dihydroergotamine，ergometrine (ergonovine)，ergotamine および methylergometrine (methylergonovine)〕と併用禁忌。Itraconazole 等の CYP3A4 阻害剤と cisapride，pimozide，levacetylmethadol (levomethadyl)，または quinidine を併用している患者において，QT 延長，トルサード ド ポアン，心室頻拍，心停止かつ/または突然死

等の致死的な心血管系のイベントが発生との市販後調査の報告があった。

- [‘Ziagen’] (abacavir sulfate)：Abacavir や製剤中の他の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には使用しないよう警告した。これらの患者において abacavir 再投与により致死的な過敏反応が発現したとの報告があった。致死的な過敏反応とは，症状の 2 つ以上を有する多臓器症候群で，発熱，発疹，消化器症状（悪心，嘔吐，下痢，腹痛），全身症状（全身倦怠感，疲労，鈍痛），呼吸器症状（呼吸困難，咳，咽頭炎）等の症状がある。
- [‘Delestrogen’] (estradiol valerate) および[‘Prefest’] (estradiol/norgestimate)：WHIMS 試験により，平均 4 年間の経口結合型 estrogens (CE) ＋medroxyprogesterone (MPA) 併用療法で，65 歳以上の閉経後女性において，プラセボと比較し痴呆発症のリスクが増加すると警告した。65 歳未満の閉経後女性や estrogen 単独療法を受けている女性に該当するかは不明である。
- [‘Viread’] (tenofovir)：慢性 HBV (B 型肝炎ウイルス) 感染症は，本剤の適応症ではなく，また，HIV/HBV 重感染患者における本剤の安全性および有効性は検討されていないと警告した。Tenofovir中止で重感染患者の急性HBV感染症が重症化したという報告があった。肝機能をモニターすること。必要であれば，抗 HBV 療法を開始してよい。
- [‘Advil’] (ibuprofen)：推奨用量を超える ibuprofen 服用で胃出血が起こる可能性があると警告した。胸やけ，胃不調，胃痛等の持続性または再発性の胃障害，胃潰瘍，出血障害，高血圧，心疾患，腎疾患のある患者，利尿薬の服用患者または 65 歳を超える患者は，ibuprofen 使用前に医師に相談すること。重篤な疾患のため医師の治療を受けている患者，抗凝固剤等の処方薬を服用している患者は，医師または薬剤師に相談すること。胃痛または胃不調の増悪または持続，疼痛部の発赤・腫脹または新たな症状が発現した場合は使用を中止し，担当医に報告すること。
- [‘Avelox’] (moxifloxacin) および[‘Cipro’] (ciprofloxacin)：末梢神経障害および腱断裂について警告した。まれではあるが，小細胞または/かつ大細胞の軸索に影響を及ぼし，感覚性または感覚性軸索型多発ニューロパシーが発現したとの市販後調査の報告があった。
- [‘ChloraPrep One Ste’] (chlorhexidine gluconate 2%)：発火防止のため電気焼灼処置での使用を禁止した。乾燥時間は手術部位で約 30 秒間，湿った手術部位で 1 分間が目安で，本剤を完全に乾燥させること。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/jul04_quickview.htm

【 カナダ Health Canada 】

1. Attention: Product withdrawal (2004/10/07)

Subject: Merck Sharp & Dohme （MSD） announces voluntary worldwide withdrawal of [‘Vioxx’] [rofecoxib]

Merck Sharp & Dohme 社が世界市場からの [‘Vioxx’] (rofecoxib) 自主回収を発表 (薬剤師向け)

MSD 社は 2004 年 9 月 30 日，関節炎および急性疼痛治療薬［‘Vioxx’］(rofecoxib) を世界市場から自主回収することを発表した。MSD 社によるこの判断は速やかに実行に移された。この自主回収の判断は，新規 3 年計画の前向き無作為化プラセボ対照臨床試験である APPROVe (Adenomatous Polyp

Prevention on Vioxx）試験のデータに基づくものである。

APPROVe 試験は多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検試験であり，結腸直腸腺腫の既往歴を持つ患者に［‘Vioxx’］を 156 週間（3 年間）投与し，大腸の腫瘍性ポリープの再発に対する効果を明らかにすることを目的とした。本試験は患者 2,600 例を登録し，［‘Vioxx’］25mg とプラセボを比較した。患者の登録は 2000 年に開始された。

中止となった本試験は，結腸直腸腺腫の既往歴を持つ患者における結腸直腸ポリープの再発予防について，［‘Vioxx’］25mg の有効性評価を目的としてデザインされた。本試験では，プラセボ群との比較において，18 ヶ月間の投与実施後以降，確認済みの心血管事象（心臓発作および卒中発作等）の相対リスクが［‘Vioxx’］群で増大した。APPROVe 試験の投与開始後 18 ヶ月間の結果からは，［‘Vioxx’］投与により，確定した心血管事象のリスクが増大することは明らかにされておらず，この点においては，［‘Vioxx’］の現行ラベリングに記載されているプラセボ対照試験 2 件の結果とほぼ類似の結果が示されていた。

Merck 社（Whitehouse Station, NJ, USA）の会長兼社長兼最高経営責任者 Raymond Gilmartin は，「今回の措置を講じたのは，それが患者にとって最もよいと考えたからである。これらの新規データを組み入れたラベリングで［‘Vioxx’］の販売を継続することも可能であったが，他の薬が利用可能であり，またこのようなデータから生じた疑問について考慮し，自主回収が責任ある行動であるという結論を下した」と述べた。

［‘Vioxx’］は，カナダでは 1999 年に上市され，これまで 80 ヶ国以上で販売されている。一部の国では［‘Ceoxx’］の商標で販売されている。2003 年における［‘Vioxx’］の世界売上高は 25 億ドルであった。

2000 年 3 月に公表された VIGOR（Vioxx GI Outcomes Research）試験の結果から，［‘Vioxx’］による消化管（GI）毒性リスクは naproxen よりも低いことが明らかにされたが，一方では，naproxen に比較して心血管事象発現リスクは高いことが示された。しかし，本製品が当局に承認される根拠となった弊社の第 III 相試験を含む他の諸試験では，［‘Vioxx’］とプラセボまたは［‘Vioxx’］と naproxen 以外の NSAID を比較した場合に，心血管事象のリスクが増大することはなかった。MSD 社は，弊社の扱う全医薬品に関する科学知識を高める追加データの提示を確約し，［‘Vioxx’］の心血管に対する安全性プロフィールを一層包括的に明らかにするために，長期無作為化臨床試験を開始した。

Merck Research Laboratories 社の社長 Dr. Peter S. Kim は，「MSD 社は常に，医薬品の安全性を評価するには前向き無作為化比較対照試験が最もよい手法であると考えてきた。APPROVe 試験はまさにこのタイプの試験であり，［‘Vioxx’］の心血管プロフィールについて新たなデータが得られた。このような結果が得られた原因は現時点で不明であるが，18 ヶ月間の連続投与後以降，確定した心血管事象のリスクが増大することが示唆されている。我々は，［‘Vioxx’］は多くの患者に有益であったと認識しているが，今回の措置は適切であると考えている」と述べた。

MSD 社は，FDA およびその他各国の規制当局に対し，自主回収の決定を通知している。Merck Frosst 社は Health Canada に対し，世界市場からの回収について通知し，［‘Vioxx’］が販売されている各国の医療従事者にも通知しているところである。現在［‘Vioxx’］を服用している患者は，医療従事者

に連絡し，［‘Vioxx’］の使用中止および他の治療法について相談する必要がある。［‘Vioxx’］の回収について患者に通知されたい。本製品の調剤業務（新規の処方または更新）はすべて，速やかに中止しなければならない。

このほか，消費者には未使用の錠剤または内服液を薬局に返却するよう指示する必要がある。土壌または地域水系を汚染しないよう，消費者は未使用の薬剤をトイレやシンクに流してはならない。

患者および医療従事者は www.merckfrosst.com から情報を入手するか，Merck Frosst Customer Information Centre（1-800-567-2594）に電話で問い合わせることができる。

ある薬剤クラスの 1 つの薬剤に関する臨床試験の結果を，同クラスの他の薬剤に適用できるとは限らない。このため，COX-2 選択的阻害剤および NSAID からなる当該クラスの他剤の長期使用については，APPROVe 試験が示した結果の臨床的意義（あるとすれば）は不明である。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/vioxx_ltp_e.html

◇関連情報

2004 年 10 月 7 日付けで，Health Canada より医療従事者向けの Attention，“Merck Sharp & Dohme（MSD） announces voluntary worldwide withdrawal of ［‘Vioxx’］[rofecoxib]”が通達された。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/vioxx_hpc_e.html

◎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

2. Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.14, No.4（2004 年 10 月）（2004/10/08）

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv14n4_e.html

1）[‘Duragesic’]（transdermal fentanyl）: respiratory arrest in adolescents

[‘Duragesic’]（fentanyl 経皮吸収パッチ）： 青年における呼吸停止

Health Canada は，思春期患者に適応外で処方された[‘Duragesic’]（fentanyl 経皮吸収パッチ）使用との因果関係が疑われると報告者が判断した，死亡症例報告 2 件を受けた。1 例目は 15 歳の少女で，慢性頭痛に対し[‘Duragesic’]25 が処方されていた。初回で単回の貼付時から 21 時間後，患者は無反応で，呼吸抑制の状態で発見された。蘇生したものの，重度無酸素性脳損傷をきたし，2 日後に死亡した。2 例目は 14 歳の少年であり，伝染性単核症による咽喉痛に対して[‘Duragesic’]25 が処方されていた。初回で単回の貼付時からから 14 時間後の発見時には呼吸停止状態であった。蘇生は成功しなかった。

[‘Duragesic’]は，カナダでは 1992 年から販売されている。その適応は，弱オピオイドまたは短時間作用型オピオイドでの管理が難しい疼痛に対する持続的オピオイド鎮痛法が必要な患者における，慢性疼痛の管理である [1)]。[‘Duragesic’]は，急性疼痛または術後痛，ならびに軽度または間欠性疼痛の管理，さらにオピオイド未使用患者には禁忌である。カナダにおける製品モノグラフには，以上の禁忌および重篤かつ致命的な低換気リスクに関する情報が十分に記載されている。カナダでは，18 歳未満の小児における[‘Duragesic’]の使用しないよう勧告している [1)]。

本品を安全に処方するには，[‘Duragesic’]の薬物動態および送達システムを十分に理解することが不可欠である。この[‘Duragesic’]経皮吸収治療システムは，オピオイド鎮痛薬 fentanyl を最大 72 時間にわたり持続的に送達する[1]。本品は透明なパッチ剤であり，保護用剥離シートと 4 層の機能層からなる。使用前に保護用剥離シートを剥がし，シリコン粘着剤部分が皮膚に貼付されると，初回投与量の薬剤が送達される。薬剤放出制御膜の後ろには fentanyl 貯蔵層がある。薬剤はこの制御膜と粘着剤を通して拡散し皮膚に到達する。Fentanyl はまず皮膚上層に集積し，真皮に拡がった後，体循環に取り込まれる[2]。成人では，貼付から最小有効血清中濃度に到達するまでの時間は 1.2～40 時間であり，最高血清中濃度に到達するまでの時間は 12～48 時間である。[‘Duragesic’]パッチの除去後も，皮膚に蓄積された fentanyl は引き続き体循環に取り込まれる[2]。血清中 fentanyl 濃度は，約 17 時間（範囲 13～22 時間）で約 50%まで徐々に低下する[1]。

Health Canada に報告された 2 症例では，オピオイド未使用の思春期患者が[‘Duragesic’]25 貼付時から 21 時間および 14 時間後に重度呼吸抑制をきたし死亡した。医師への注意として，この fentanyl 薬剤送達システムは急性疼痛の管理またはオピオイド未使用患者に適さない。低換気および認知障害等，オピオイドによる重篤な毒性症状の見分け方について，患者および介護者に指導する必要がある[3]。

文 献

1） Duragesic 25 （fentanyl transdermal system） [product monograph]. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2002.

2） Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. Clin Pharmacokinet 2000;38（1）:59-89.

3） Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. Drug Saf 2003;26（13）:951-73.

◎フェンタニル(fentanyl，癌疼痛治療剤)国内：発売済　海外：発売済

2) [‘Remicade’]（infliximab） and [‘Enbrel’]（etanercept）: serious infections and tuberculosis

[‘Remicade’]（infliximab） と [‘Enbrel’]（etanercept）: 重篤な感染症と結核

腫瘍壊死因子 alfa（TNF alfa）は，感染刺激または炎症刺激に反応して合成される炎症性サイトカインである[1]。TNF alfa 拮抗剤は，関節リウマチを始めとする自己免疫疾患の徴候および症状の治療に有効であることが明らかにされている[1]。[‘Remicade’]（infliximab）の適応は，成人における関節リウマチ（methotrexate との併用），クローン病および瘻孔を伴うクローン病である[2]。[‘Enbrel’]（etanercept）の適応は，成人の関節リウマチおよび 4～17 歳の多関節型若年性関節リウマチである[3]。

TNF alfa 拮抗剤投与患者では重篤な感染，特に結核（TB）がリスクとして認識されており，製品モノグラフではその旨の警告が強調されている[2, 3]。重篤な感染の多くは免疫抑制療法の併用例で認められており，免疫抑制療法は，基礎疾患に加え感染が生じやすい状態を生み出している可能性がある[2, 3]。

Health Canada は，2000 年 1 月 1 日～2004 年 5 月 31 日までに，infliximab の副作用（AR）と疑われる報告を計 697 件，etanercept の副作用と疑われる報告を 536 件受けた（**表 1**）。感染の報告については，（Food and Drug Regulations の定義に従い）感染が致命的であるか死亡，障害，入院または入院延長

に至った場合に重篤であるとみなした。重篤な感染のタイプを**表 2** に示す。結核の報告は，新規の症例（infliximab 3 件，etanercept 0 件），潜伏結核の再燃例（infliximab 3 件，etanercept 0 件）および抗結核薬の処方患者における症例（infliximab 4 件，etanercept 2 件）であった。肺結核または胸膜結核の報告は 4 件（infliximab 4 件，etanercept 0 件），肺以外の結核の報告は 4 件（infliximab 4 件，etanercept 0 件）および結核のタイプが特定されていない報告は 4 件（infliximab 2 件，etanercept 2 件）であった。

TNF alfa 拮抗剤の長期安全性および有効性を評価する上で，有用な患者登録プログラムが多数ある[4, 5]。フランスの登録プログラムでは，特に感染およびﾘﾝﾊﾟ腫に焦点を当てている[4]。アルバータ州では体系的なアプローチが確立され，関節ﾘｳﾏﾁ治療に TNF alfa 拮抗剤が投与されているアルバータ州の全患者を対象に，有効性および副作用に関するデータが収集されている[5]。

['Enbrel']および['Remicade']の製品モノグラフに記載されている以下の重要な安全性情報について，医療従事者は再確認する必要がある[2, 3]。

- 慢性感染患者，結核をはじめとする反復性感染または潜伏感染の既往歴のある患者，または感染に罹患しやすい基礎疾患がある患者に対し，TNF alfa 拮抗剤の使用を考慮する場合には，注意すること。
- 臨床的に重要な活動期の感染症患者には，TNF alfa による治療を行わないこと。
- 新たな感染について慎重にモニタﾘﾝｸﾞし，感染が重篤なものとなった場合には治療を中止すること。

患者には感染の初期徴候および症状の見分け方を指導し，感染した場合には受診するよう助言する必要がある。

表 1：2000 年 1 月 1 日～2004 年 5 月 31 日に Health Canada に提出された infliximab および etanercept との関連が疑われる感染の報告

項　目	Infliximab	Etanercept
総 AR 報告数	697	536
感染の AR 報告数	188	109
重篤な感染の AR 報告数（死亡数）	132（14）	82（7）

表 2：2000 年 1 月 1 日～2004 年 5 月 31 日に Health Canada に提出された Infliximab および etanercept に関する報告における重篤な感染のタイプ＊1

感染のタイプ＊2, 3	Infliximab	Etanercept
膿瘍	20	10
蜂巣炎	11	3
脳炎または髄膜炎	2	1
真菌感染	14	2
肺炎	36	30
腎盂腎炎または膀胱炎	7	8
敗血症	36	15
化膿性関節炎	7	4
結核	10	2

＊1：副作用は過小報告され，使用患者数も販売期間も考慮されていないため，副作用発現率の算出や製品間における薬剤安全性の定量的比較にこれらのデータを用いることはできない。

＊2：報告に含まれる情報が限られているため，一部の感染は分類できず，本表に含まれていない。

＊3：いくつかの感染のタイプ（副作用用語）は副作用報告に従って記載している。副作用用語は，World Health Organization Adverse Reaction Dictionary（WHOART）に基づいている。

文 献

1） Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alfa antagonists. Drug Safety 2004;27（5）:307-24.

2） Remicade （infliximab） [product monograph]. Malvern （PA）: Centocor Inc.; 2004. Imported by Schering Canada Inc., Pointe-Claire （QC）.

3） Enbrel （etanercept） [product monograph]. Thousand Oaks （CA）: Immunex Corp.; 2003. Distributed by Amgen Canada Inc., Mississauga （ON） and Wyeth Canada, Montréal （QC）.

4） Lettre aux prescripteurs. Observatoire Ratio. Observatoire national des infections et lymphomes survenant sous anti-TNF alfa. 23 January 2004. Available: http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp040201.pdf （accessed 2004 June 21）.

5） Maksymowych WP. Reporting process of randomized controlled trials [letter]. CMAJ 2004;170（9）:1375.

◎インフリキシマブ（遺伝子組換え）〔infliximab（genetical recombination）, TNF alfa antagonist〕
国内：発売済　海外：発売済

◎エタネルセプト〔etanercept, 抗リウマチ剤（TNF alfa antagonist）〕国内：申請中（2004/06/07）
海外：発売済

3） Products containing bitter orange or synephrine: suspected cardiovascular adverse reactions
ビターオレンジ（未熟ダイダイ）または synephrine を含有する製品：心血管系副作用の疑い

ビターオレンジ（未熟ダイダイ, *Citrus aurantium*）または synephrine を含有する製品は, 体重減少を促進するという効能で使用されている。しかし, Health Canada は, ビターオレンジまたは synephrine 含有製品に関して, この適応の承認を与えていない。ビターオレンジの主要有効成分である synephrine には, 代謝亢進および熱産生促進という効能があると主張されている [1)]。その有効性は依然として不明であるが [1)], ビターオレンジを含有する多くの製品は「ephedra/ephedrine を含まない」製品として宣伝されている。これは, 心血管系および脳血管系副作用により, ephedra の使用はカナダでは制限されており [2)], また米国では栄養補助食品への使用が禁止されている [3)] ためである。

Synephrine は交感神経 alfa-アドレナリン作動物質であり, 構造的に ephedrine との関連があるため, ビターオレンジ抽出物は, ephedra/ephedrine 使用に伴う副作用に類似したさまざまな副作用に関連する可能性がある [4)]。動物では, synephrine の使用に伴い, 用量依存性の心毒性, 特に心室性不整脈が発現している [5)]。Synephrine 含有製品に関連して, 心疾患既往歴のない患者における心筋梗塞の発現が報告されている [6)]。Health Canada は, synephrine 等の刺激物を含有する自然健康製品について勧告を発出し, synephrine が ephedrine と同様に心血管に影響を及ぼすおそれがあることを警告している [4)]。心血管に対する synephrine の影響は, カフェインをはじめとする他の刺激物との併用下において増大する可能性がある [7)]。以前に Health Canada は, カフェインを含有する ephedra 製品の使用について同じ理由で消費者に対し警告を行っており [2)], 他のレビューにおいても, この安全性上の懸念が繰り返し述べられてきた [8)]。

Health Canada は 1998 年 1 月 1 日～2004 年 2 月 28 日までに，頻脈，心停止，心室細動，一過性虚脱および黒くらみ（一過性黒内障）等の心血管系副作用の原因として，ビターオレンジまたは synephrine 含有製品が疑われる報告を 16 件受領した。全症例とも重篤であると判断された。1 例において因果関係が疑われた製品は，ビターオレンジを含有するものの，カフェインまたは ephedra/ephedrine は含有していなかった。7 例では被疑製品にカフェインも含まれ，8 例では ephedra/ephedrine およびカフェインの両者が含まれていた。患者 16 例中 2 例が死亡し，両症例ともビターオレンジのほかに ephedra/ephedrine およびカフェインを含有する製品を摂取していた。これらの報告では，synephrine 摂取量に関する情報不足，ephedra およびカフェインをはじめとする他の（複数の）成分の寄与，および報告された情報があいまいである等，多くの要因によって報告の評価が困難となっている。

ビターオレンジまたは synephrine 含有製品の使用時には，重篤な副作用が発現する可能性がある点について，消費者に認識させる必要がある。また，消費者は当該製品の使用について医療提供者に相談したいと考える場合もあるであろう。医療従事者は，患者が摂取している自然健康製品の把握に努め，また，体重減少促進効果をうたっている製品等の使用によるものと思われる副作用が発現した場合には，Health Canada に報告することが推奨される。

文 献

1） Blumenthal M, senior editor. Herbal medicine - expanded Commision E monographs. 1st ed. Austin （TX）: American Botanical Council; 2000. p. 287-9.

2） Health Canada reminds Canadians of the dangers of Ephedra/ephedrine products. Ottawa: Health Canada; 2003 June 9. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2003/2003_43.htm （accessed 2004 July 5）.

3） FDA announces rule prohibiting sale of dietary supplements containing ephedrine alkaloids effective April 12 [FDA statement]. Rockville（MD）: US Food and Drug Adminstration; 2004 Apr 12. Available: http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01050.html （accessed 2004 June 28）.

4） Health Canada warns Canadians not to use "Thermonex." Ottawa: Health Canada; 2004 May 28. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_30.htm （accessed 2004 July 5）.

5） Calapai G, Firenzuoli F, Saitta A, Squadrito F, Arlotta MR, Canstantino G, Inferrera G. Antiobesity and cardiovascular toxic effects of Citrus aurantium extracts in the rat: a preliminary report. Fitoterapia 1999;70:586-92.

6） Nykamp DL, Fackih MN, Compton AL. Possible association of acute lateral-wall myocardial infarction and bitter orange supplement. Ann Pharmacother 2004;38（5）:812-6.

7） Bucci L, Shugarman AE, Feliciano J, Wright J. Acute metabolic responses to synephrine-caffeine compared to ephedrine-caffeine. Presented at the Conference on the Science and Policy of Performance-Enhancing Products. NIH Office of Dietary Supplements; Bethesda, Md; Jan. 8-9, 2002. Available:

http://ods.od.nih.gov/news/conferences/BucciPEPCRN_Ephedra_Presentation_Jan02.pdf (accessed 2004 June 27).

8) Bitter orange. Natural Medicines Comprehensive Database. Available: http://www.NaturalDatabase.com (accessed 2004 June 27). Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K, et al. Pharmacist's letter/prescriber's letter. Natural Medicines Comprehensive Database. 6th ed. Stockton (CA): Therapeutic Research Faculty; 2004. p. 146-8.

4) Case Presentations

症例報告

重症度，発現頻度または当該副作用が予測できないものであるという事実を選定基準に，カナダにおける最近の副作用症例から一部を選択して提示した。提示した症例は，副作用の疑いがあると判断されており，類似の副作用の疑いに関する報告を積極的に収集する目的でここに提示する。

◇['Corvert'] (ibutilide) : suspected association with torsades de pointes

['Corvert'] (ibutilide)：トルサード ド ポアンとの関連の疑い

心疾患既往歴のない 52 歳男性。心房細動およびうっ血性心不全により救急外来を受診。報告された併用薬は metoprolol および diltiazem であった。カリウム値は 4 (通常 3.5～5.0) mmol/L であり，心筋トロポニン値の上昇が認められた。薬理学的除細動の実施を決定し，['Corvert'] (ibutilide) を 2 回静脈内投与した。持続的なトルサード ド ポワンが発現し，速やかに電気除細動を実施した。洞 (性) 調律は正常に復したが，心拍出は認められなかった。高度心生命維持法は奏効せず，患者は死亡した。患者に ibutilide の使用に対する既知の禁忌はなかった。剖検により冠動脈疾患および大動脈弁狭窄症が明らかになったが，いずれも['Corvert']の使用に対する禁忌でなかった。

Ibutilide は，心房粗動または心房細動の洞調律への転換を適応とするクラス III の抗不整脈薬であり，電気的除細動の代替となると考えられている。製品モノグラフには，ibutilide がさらに不整脈を誘発する可能性について強調した記載となっている [1]。

文 献

1) Corvert Injection (ibutilide fumarate injection) [product monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada Inc; 2003.

◎イブチライド (ibutilide，不整脈治療剤 (K チャネル遮断薬)) 海外：発売済

◇Tubersol and anaphylaxis

Tubersol とアナフィラキシー

36 歳女性。['Tubersol'] (ツベルクリン精製蛋白誘導体 (Mantoux)) 皮膚テスト後にアナフィラキシー反応が発現し，午前 11 時 15 分，ツベルクリン皮膚テストを実施した。午前 11 時 18 分までに注射部位が赤く隆起し，強い痒みと直径 5cm 以上の腫脹が見られた。午前 11 時 22 分，顔面が潮紅，発赤し，唇が腫脹しはじめ，口の周りにピリピリ感があった。午前 11 時 43 分，頭がふらつき，悪心，間欠的な嗄声，顔面潮紅をきたし，口にはピリピリ感があった。午前 11 時 45 分，['Adrenalin']0.5mL を投与し，午後

12 時 05 分に病院に搬送し，症状はすべて消失した。救急治療室への搬送から 2 時間後に帰宅した。患者は以前にツベルクリン皮膚テストを受けたことがなかったと報告されている。魚介類およびイチゴに対するアナフィラキシー反応の既往歴はあったが，この事象が発現した当日にこのような食品は摂取していなかった。

3. Subject: Revised prescribing information on [‘Eprex’] (epoetin alfa) regarding thrombotic vascular events related to high hemoglobin levels in patients with cancer (2004/10/14)
癌患者の高ヘモグロビン血中濃度に関連した血栓性血管事象に関連して[‘Eprex’] (epoetin alfa) の処方情報改訂
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex4_hpc_e.html
注) 上記の内容は医薬品安全性情報 Vol.2 No.21 (2004/11/11 発行) に掲載予定。

【 豪 TGA 】

1. Actions by the Therapeutic Goods Administration concerning use of antidepressants in children and adolescents (2004/10/15)
小児および青年における抗うつ剤の使用に関する TGA の対応

あらゆる SSRI 抗うつ剤の製品情報に記載されている現行の使用上の注意は，いずれも 2004 年の初めに更新されているが，現在 FDA の分析結果を踏まえて再度見直しが行われている。

FDA が具体的に見直していない三環系抗うつ剤を含む他のすべての抗うつ剤の販売業者には，適切な使用上の注意の記載を追加するよう求めている。

オーストラリアの Consumer Medicine Information 文書は，米国の Medication Guide に記載されるような類似の情報を患者および介護者に確実に伝えるよう見直される予定である。

ADRAC は，医師には TGA が医薬品規制当局として講じることのできる措置の他に，専門家による包括的な臨床ガイダンスが必要であると考えている。ADRAC は Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists および Royal Australian College of Physicians に，このガイダンスの作成を協力して調整するようすでに依頼している。

ADRAC は，オーストラリアの医師に対し，Australian Adverse Drug Reactions Bulletin および National Prescribing Service を通じて教育の主導的役割を果たすよう提言している。TGA はこの提言に同意し，これを実施する予定である。

ADRAC による改訂後の記載内容は 10 月 15 日 (金) 付けで TGA のウェブサイト上に公開されている。

注：オーストラリアでは現在，小児および青年 (18 歳未満の者) における MDD の治療薬として承認されている SSRI および抗うつ剤はない。米国では若年者の MDD に対して fluoxetine が承認されている (他の SSRI は承認されていない) が，年齢の下限は特に設けていない。オーストラリアでは OCD (強迫性障害) の小児および青年に対し，fluvoxamine および sertraline の 2 種類の SSRI が承認されている。SSRI 抗うつ剤には citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine およ

び sertraline のほか，関連薬である venlafaxine がある。
http://www.tga.health.gov.au/adr/ssri_tga.htm

2. Use of SSRI antidepressants in children and adolescents - updated 15 October 2004
小児および青年における SSRI 抗うつ剤の使用について更新（2004/10/15）

ADRAC（Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee）は小児および青年の MDD（大うつ病）やその他の精神疾患の治療において，SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）＊1 の安全性および有効性に関するデータをレビューした。このデータには米国 FDA が Columbia 大学のグループと共同で分析したものを含む＊2。ADRAC はまた，Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists および Royal Australian College of Physicians にも助言を求めた。

すべての SSRI（実際には抗うつ剤のすべて）は，現在小児および青年（18 歳未満）の MDD の治療に対しオーストラリアでは承認を受けていない。Fluoxetine のみが米国において年齢の下限を特定されずに，若年の患者の MDD に承認されている。Fluvoxamine および sertraline の 2 剤のみが OCD（強迫症状）の小児および青年のためオーストラリアで承認されている。

小児および青年の SSRI 使用に対する公表･未公表の利用可能なデータの評価により，それぞれの SSRI に関連して自殺念慮，自殺企図や自傷行為を含む自殺リスクの増加のエビデンスが示された。Paroxetine および venlafaxine で自殺との最も強い関連が見られ，sertraline，citalopram および fluoxetine でも関連していると見られたが，fluoxetine は最もリスクが小さいと思われる。Fluvoxamine のデータはほとんどない。

抗うつ剤での治療の初期段階において，自殺念慮や自殺行為の増加はよく知られている成人の臨床事象である。これらの事象が小児および青年においても同様に生じる可能性があることは明白である。プラセボと比較した事象増加の規模は患者 100 人毎に約 2-3 人と小さいが，若年層では他の SSRI よりも影響の強い SSRI もある。

最近の研究では，中等度から重度の症状を持つ MDD の青年において，治療の終了に関して fluoxetine はうつ病の治療に対して有益であった。Fluoxetine と認知行動療法の併用はさらに有益であり，プラセボに比較して治療終了までの自殺念慮が減少した。しかし，fluoxetine での治療中に精神科的有害事象（自殺念慮，自殺行動，自傷，攻撃性，乱暴）を増加する場合があった。

小児および青年における SSRI の一般的な臨床試験では，うつ状態の患者は厳しく除外され，参加者は自傷または自殺関連事象に対し十分にモニターされていなかった。その他の非 SSRI 抗うつ剤は SSRI ほど精査されておらず，有効でない可能性もあり，自殺に関連する可能性もある。また，三環系抗うつ剤の過量投与における毒性のような好ましくない作用を持つ可能性もある。

ADRAC は以下を推奨する。

1） MDD およびその他の精神疾患の小児および青年において SSRI を使用する際は，総合的な患者管理の下でのみ行うべきである。患者管理とは自殺念慮および自殺行為の危険に対する注意深いモニタリングを含む。これらは特に治療の初期に発生する可能性があり，またコンプライアンスの低下により服薬が中断されたり不規則になったりした場合にも発生する可能性がある。可能

であるなら認知行動療法を行うことにより，MDD の転帰が改善する可能性がある。

2） MDD またはその他の精神疾患の小児や青年に対して SSRI を選択する際は，最近の臨床試験データの評価およびオーストラリアの添付文書情報（PI）を考慮に入れるべきである。Fluvoxamine および sertraline（強迫症状に適応）の販売者は MDD の小児および青年にこれらの薬剤を使用しないよう通知していること，citalopram，escitalopram，paroxetine，venlafaxine および fluoxetine の販売者はどのような適応に対しても 18 歳未満の患者にこれらを使用することに対し警告や注意を与えていることを，処方医は承知しておくべきである。

3） MDD に対して SSRI で治療中の小児および青年への薬剤投与を突然中止すべきではない。

加えて，SSRI で治療中の小児や青年における自殺念慮，自殺行動や自傷の発生および悪化の症例について ADRAC へ報告することを要請する。

＊1：SSRI 抗うつ剤は citalopram，escitalopram，fluoxetine，fluvoxamine，paroxetine や sertraline および関連薬剤として venlafaxine を含む。

＊2：FDA のレビューはまた，小児の使用に承認のない mirtazapine，抗うつ剤として適応のない bupropion，オーストラリアでは使用できない nefazodone も含む。

http://www.tga.health.gov.au/adr/adrac_ssri.htm

【 EU EMEA 】

該当情報なし

II. 評価情報

【 仏 Prescrire 】

Olanzapine- New indication in acute mania ： Just another neuroleptic

Olanzapine－新たな適応として急性躁病：他の抗精神病薬と変わりなし

多くの経口抗精神病薬（神経遮断薬）が精神神経疾患を伴う急性躁病（特に攻撃性）の治療に使用できる。Lithium が急性躁病患者に対する第一選択薬である。精神病あるいは激しい興奮状態にある患者に対しては経口抗精神病薬を併用することがある（この種の薬剤で最もよく評価検討されているものとして haloperidol，chlorpromazine）。

以前，フランスでは「急性躁病」という適応症は loxapine と zuclopenthixol の製品概要にのみ記載されていた。現在，olanzapine〔['Zyprexa'], ['Zyprexa Velotab'], Lilly 社〕の急性躁病は欧州中央審査方式により適応となっている。

ここでは，急性躁病治療において，olanzapine が他の抗精神病薬（神経遮断薬）に対して有効性と副作用の観点から何らかの優位性を有するかどうか調査検討している。概要は以下の通りである。

・急性躁病治療（10～15mg/日）に関する olanzapine の臨床評価報告書には特に注目すべき内容はなかった。挙げるとするならば，臨床試験は多様な精神関連症状を有する患者を対象としていたことである。

・他の抗精神病薬（神経遮断薬）を対照とした唯一の比較試験では，高い初期用量（10mg）の

haloperidol を対照としているが, olanzapine の有効性は haloperidol を超えるものではなかった。Olanzapine を valproate disodium と比較した試験についても同じことが言える。

・1 件のプラセボ比較試験では, lithium や valproate disodium で十分な効果が得られなかった患者への追加治療剤として olanzapine を検討した。Olanzapine はベースの治療の抗躁効果を増強したが, 副作用の発現率も増加した。

・急性躁病の患者において, olanzapine の主な副作用は傾眠状態, 体重増加, 浮動性めまい, 口内乾燥であった。Olanzapine と haloperidol の比較試験では olanzapine の錐体外路系副作用発現率は haloperidol より低かったが, 体重増加に関しては高かった。

臨床的には, olanzapine は, 精神病症状や興奮状態を伴う急性躁病患者の治療薬として承認された他の抗精神病薬と変わらない。Olanzapine がこの分野の薬剤として最高のﾘｽｸ/ﾍﾞﾈﾌｨｯﾄ比を有するとの証拠はない。また, lithium との唯一の比較試験でも olanzapine の効果の優位性を示すことはできなかった。Olanzapine は神経に対する副作用のﾘｽｸが中等度の他の抗精神病薬とは比較されていない。フランス国内における olanzapine の価格は haloperidol の 20 倍であるので, olanzapine 治療に伴う費用の増加は, 全体として割に合わないと結論している。

引用文献

1) Prescrire International April 2004；13（70）：45-47.
http://www.prescrire.org/index.php

◎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

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