

# 医薬品安全性情報 Vol.2 No.22(2004/11/26)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

### 各国規制機関情報

- Current Problems in Pharmacovigilance Vol.30, October 2004 [英 MHRA]
  - HRT の長期安全性に関するエビデンスの見直し…………… p.2
  - 配合経口避妊薬と血栓塞栓症…………… p.6
  - 注意:チアゾリジン系薬剤(グリタゾン系薬剤)の禁忌…………… p.7
  - Co-proxamol のリスク: ベネフィット…………… p.7
  - SSI BCG ワクチンと局所反応…………… p.8
  - 薬剤名の変更: Mercaptamine と mercaptopurine との混同…………… p.9
  - 注意: Flucloxacillin と重篤な肝障害…………… p.9
  - Warfarin とクランベリージュースとの相互作用: 新たな勧告…………… p.10
  - ブラックコホシュ (cimicifuga racemosa) と肝毒性…………… p.11
  - 注意: 漢方療法の安全性…………… p.11
  - ['Clexane'] (enoxaparin): 低分子ヘパリンの用量調節とモニタリング…………… p.12
- [ Humira ] ( adalimumab ): Anakinra 併用時の重篤な感染症, 過敏反応および血液学的事象等に関する追加警告 [米 FDA]…………… p.13
- FDA が mifepristone の重要なラベリング改訂を発表 [米 FDA]…………… p.14
- ['Vioxx'] ( rofecoxib ): Study Report – COX-2 選択性および非選択性 NSAIDs による急性心筋梗塞と心突然死のリスク [米 FDA]…………… p.15
- Prescriber Update Articles Vol.25, No.2, November 2004 [NZ MEDSAFE]
  - COX-2 阻害剤 – 今後の見通し…………… p.21
  - Clozapine を投与された患者に感染症の徴候…………… p.22
  - 糖尿病と抗精神病薬…………… p.22
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5 (2004 年 11 月) [WHO EDM]
  - 抗うつ剤 – 拡大警告を含むラベルへ…………… p.23
  - Levothyroxine – 規制の変更…………… p.24
  - 2 種の漢方薬 – 未申告のステロイド含有のため販売禁止…………… p.25
  - Phenylpropanolamine – 大韓民国で禁止…………… p.25
  - Rifampicin/pyrazinamide – 勧告の更新…………… p.26
  - SSRIs – 新生児に対する副作用の可能性…………… p.27
  - COX-2 阻害剤…………… p.28

各国規制機関情報(2004/11/17 現在)

【 英 MHRA 】

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.30, October 2004 (2004/11/01)

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

注) Current Problems in Pharmacovigilance Vol.30 の 1~4) は医薬品安全性情報 Vol.2 No.21 (2004/11/11 発行)に掲載しています。

## 5) Review of the evidence regarding long-term safety of HRT

### HRT の長期安全性に関するエビデンスの見直し

過去 2 年間に WHI (Women's Health Initiative) 無作為化プラセボ対照試験および英国の大規模観察研究 MWS (Million Women's Study) 等, HRT (ホルモン補充療法) の使用に関する重要な試験がいくつか公表されている。

これまでに発行された Current Problems in Pharmacovigilance<sup>1, 2)</sup>には, 以上の試験で得られた英国での HRT の処方に関する知見の解説が記載されている。2003 年 12 月, CSM (Committee on Safety of Medicines, 英国医薬品安全性委員会) の委員長は全医療従事者に対し, 骨粗鬆症の予防については HRT の長期使用のリスクがベネフィットを上回ること, 50 歳以上の女性では HRT はこの目的での第一選択治療法ではないことを勧告する文書を配付した。

その後, WHI 試験<sup>3)</sup>および HABITS 試験<sup>4)</sup>の estrogen 単独 HRT は早期に中止されている(下記参照)。ここに HRT の長期安全性に関する現在のエビデンスをまとめ, CSM の最新の勧告を記載する。

#### ◆新規データ

##### ◇WHI 試験—estrogen 単独 HRT

2004 年 3 月, 子宮を摘出した 50~79 歳の女性における WHI 試験の estrogen 単独療法(結合型 estrogen 625  $\mu$ g/日)は, 予定よりも 1 年早く 6.8 年後に中止となった<sup>4)</sup>。

この決定は, 乳癌(使用者での増加は認められなかった)または心疾患(有益性は認められなかった)の結果が変わらないことを考慮し, 卒中発作のリスクを不必要に増大させないためのものであった。

##### ◇WHIMS (WHI Memory Study)

WHI 試験の副試験である WHIMS のうち estrogen 単独療法は, 主試験と同時に中止となった。WHIMS では, 痴呆の発症, 軽度認知障害の予防および全般的認知機能に対する結合型 estrogen (625  $\mu$ g/日)の影響が検討された。

この試験の結果<sup>5, 6)</sup>は, 結合型 estrogen に 65 歳より高齢の女性の軽度認知障害または probable dementia (痴呆の疑い)に対する予防効果がないことを示している。

##### ◇MWS—マンモグラフィ

NHS の乳房スクリーニングプログラムに参加した女性を対象とする英国の大規模観察研究 MWS により, マンモグラフィに対する HRT の副作用について, 新しいデータが得られている<sup>7, 8)</sup>。

##### ◇HABITS 試験

この HRT の使用による乳癌再発のリスクを検討したプロスペクティブな無作為化追跡試験は 2004 年

2月に終了を待たず中止となった。本試験では、短期間でもHRTを使用すると、乳癌の既往歴のある女性において再発のリスクが容認できないほど増大することが判明した。類似の Stockholm 試験ではこのような増大はみられなかったが、主に被験者の登録がきわめて困難であるという理由で中止となった<sup>3)</sup>。

WHI 試験および MWS の estrogen 単独療法に関する今後のデータが待たれている。

#### ◆HRT のベネフィット

##### ◇閉経期症状

HRT は閉経期の症状の緩和に有効である。このような症状には、ほてり、寝汗、膣乾燥および不快感、睡眠困難とそれによるうつ病、気分動揺、疲労および集中力低下がある。このような症状の緩和にはほとんどの場合、HRT を短期間使用すれば十分であるが、治療中止後短期間で再発することがある。

##### ◇骨粗鬆症

Estrogen 単独または併用 HRT を使用すると、骨粗鬆症を予防し、股関節および他の骨折のリスクが低下する<sup>9)</sup>。HRT の中止後にこのような効果が長く持続することはない。

##### ◇結腸癌

WHI 試験では、estrogen 単独 HRT ではなく併用 HRT により結腸癌の症例数が有意に低下した。

#### ◆HRT のリスク

HRT による主なリスクを以下にまとめる。可能な場合には絶対リスクを表に示す。CSM の意見は依然として、QOL に影響する閉経期症状を認める女性の大半でリスクは一般に小さく、短期治療においてはベネフィットが上回るということである。女性にはベネフィットと可能性のあるリスクについて適切に助言する必要がある。

無作為化比較試験で得られたエビデンスのほとんどは、medroxyprogesterone acetate と併用するかどうかにかかわらず経口結合型 estrogen の特定の使用と関係するものである。このようなリスクが他のすべての HRT 製品にまで及ぶかどうかは未だ明らかにされていないが、入手しうる数少ないデータからは製品間に実質的な差があることは示唆されていない。

##### ◇乳癌

MWS<sup>10)</sup>により、HRT と使用期間に伴って増大した侵潤性乳癌のリスク増大との相関が明らかにされた。

乳癌のリスクは HRT 開始後数年以内に増大するが、治療を中止すると低下し、中止後 5 年以内に HRT 非使用者と同じレベルになる。

乳癌の相対リスクは estrogen 単独 HRT [非使用者に対する RR=1.30 [1.21~1.40]] よりも併用 HRT [非 HRT 使用者に対する相対リスク RR=2.00 [1.88~2.12]] の方が有意に高く、黄体ホルモンのタイプや estrogen との周期的併用または持続的併用に関係なく、いずれの併用製剤でも同じであった。

WHI 試験の併用療法 (結合型 estrogen 625  $\mu$ g/日と medroxyprogesterone acetate 2.5mg/日)<sup>11)</sup>により、治療期間に伴って増大した乳癌のリスクが有意に増大することが明らかにされた [プラセボに対する RR=1.24 [1.02~1.54]]。

子宮を摘出した女性を対象とする本試験の estrogen 単独療法の予備的結果<sup>4)</sup>から、平均 6.8 年間の治療後に乳癌のリスクが増大しなかったことが明らかにされた [プラセボに対する RR=0.77 [0.59~

1.01]]<sup>1)</sup>。

WHI 試験で認められた HRT 製剤および estrogen 単独 HRT 製剤による相対リスクは、MWS をはじめとする観察研究の相対リスクよりも低い。

MWS で新たに得られたデータにより、HRT はマンモグラフィの感度および特異度に悪影響を及ぼし、X 線による乳癌の検出に悪影響を及ぼすことが確認されている。また、マンモグラフィの特異度に対する HRT の影響は、治療中止後最大 5 年間持続することも示唆されている。このため、CSM はマンモグラフィの数週間前に HRT を中止しても意味がないと助言している。

HABITS 試験で得られた最近のエビデンスにより、乳癌の既往歴のある女性で HRT により同疾患の再発率が増加する可能性があることが示唆されている。しかし、ストックホルムで実施された類似の試験では増加は認められず、今後の試験のデータが待たれる。HRT は乳癌の既往歴のある女性には禁忌である。

#### ◇冠動脈性心疾患 (CHD)

WHI 試験 (主に健康な女性が対象) および HERS 試験 (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, 心疾患の既往歴のある女性が対象) の併用療法により、結合型 estrogen と medroxyprogesterone acetate の併用開始後 1 年目に冠動脈性心疾患のリスクがわずかに増大し、最大 5 年間の使用で全体的なベネフィットを示すエビデンスが認められないことが明らかにされた。WHI 試験の estrogen 単独療法でも心保護作用を明らかにすることはできなかった。

#### ◇卒中発作

WHI 試験では、HRT 使用者で卒中発作のリスクが増大し、その規模は併用 HRT と estrogen 単独 HRT で差がないことがわかった。

#### ◇認知機能

WHIMS 試験では、65 歳以降に HRT を開始した女性において、結合型 estrogen の軽度認知障害または probable dementia に対する予防効果は認められなかった。

さらに、本試験の併用群では、結合型 estrogen と medroxyprogesterone acetate により 75 歳より高齢の女性でのみの顕著な影響として probable dementia のリスクが倍増した。以上の知見は、大半がこれよりもはるかに早い年齢で HRT を使用する英国の HRT 使用者にはほとんど関係ないと思われる。

#### ◇静脈血栓塞栓症

HRT は、きわめて多くの試験で HRT 使用開始後 1 年目に見られる最も大きな影響である静脈血栓塞栓症 (深部静脈血栓症および肺塞栓症) のリスクを増大させることが明らかにされている。

#### ◇子宮内膜癌

子宮を摘出していない女性では、estrogen 単独の用量および使用期間の増加に伴って子宮内膜増殖症および子宮内膜癌のリスクが増大する。estrogen 単独療法に 1 ヶ月当たり少なくとも 12 日間黄体ホルモンを併用すると、このリスクが大幅に低下する。

#### ◇卵巣癌

観察研究<sup>12~14)</sup>により、子宮を摘出した女性では長期間にわたる estrogen 単独 HRT により卵巣癌のリスクがわずかに増大することが示されている。併用 HRT の使用によるリスクは、現時点では明らかにされ

ていない。

#### 表:処方者への HRT に関する勧告

- ・閉経期症状の治療については、大半の女性で短期 HRT のベネフィットがリスクを上回ると考えられる。
- ・HRT の開始については、十分に説明した上でその都度個別に決定する。
- ・いずれの場合にも、最小有効量を最短期間使用し、治療継続の必要性を少なくとも1年に1回見直すのがよい。見直しにあたっては、新たな知見のほかに女性の危険因子および個々人の好みの変化を考慮する。
- ・骨折のリスクが高い 50 歳より高齢の閉経後女性については、骨粗鬆症の予防を目的とした HRT の使用は他の骨粗鬆症療法に忍容性がないか、これが禁忌である女性に限定する。
- ・閉経期症状に対して HRT を使用している女性は、治療中 HRT の骨粗鬆症予防効果を期待することができる。
- ・閉経期症状を認めない健康女性には、リスクがベネフィットを上回るため HRT を使用しないよう助言する。
- ・HRT は、冠動脈性心疾患または認知機能の低下を予防することではなく、このような目的で処方するべきではない。
- ・乳癌の既往歴のある女性には、HRT は依然として禁忌である。
- ・子宮を摘出した女性については、estrogen 単独療法が適切である。
- ・子宮を摘出していない女性については、estrogen と黄体ホルモンを併用することが推奨される。ただし、女性には乳癌のリスクが増大することを十分に説明し、意志決定プロセスに参加させること。

#### 文 献

- 1) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance. 2002; 28: 1-2.
- 2) MHRA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance. 2003; 29:1-3.
- 3) Holmberg L and Anderson H for the HABITS Steering and Data Monitoring Committees. Lancet 2004;363:453-455.
- 4) Women's Health Initiative Steering Committee. JAMA 2004; 291:1701-1712.
- 5) Schumaker S et al for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. JAMA 2004; 291: 2947-58.
- 6) Espeland M et al. for the Women's Health Initiative Memory Study Investigators. JAMA 2004; 291: 2959-68.
- 7) V Beral et al., Menopause and Hormone Replacement, RCOG Press 2004 (in press).
- 8) E Banks et al., BMJ 2004; 328: 1291-2.
- 9) Cauley JA et al., JAMA 2003; 290(13): 1729-38.
- 10) Million Women Study Steering Committee Lancet 2003; 362:419-427.
- 11) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002; 288(3): 321-222.

- 12) Lacey JV, et al.. JAMA 2002; 288(3): 334-342.
- 13) Riman et al., J Natl Cancer Inst 2002; 94: 497-504.
- 14) Rodriguez et al., JAMA 2001; 285: 1460-1465.
- 15) Grady D et al., Obstet & Gynaecol. 1995; 85: 304-313.

◎結合型エストロゲン(conjugated estrogens, 卵胞ホルモン剤)国内:発売済 海外:発売済

◎メドロキシプロゲステロン(medroxyprogesterone, 黄体ホルモン剤)国内:発売済 海外:発売済

但し, 結合型エストロゲン/酢酸メドロキシプロゲステロン配合剤の国内での開発は PhaseIII 終了後中止されている(2003/09 届出, 2004/03/11 現在)。

## 6) Combined oral contraceptives: Venous thromboembolism

### 配合経口避妊薬と血栓塞栓症

['Yasmin'](drospirenone / ethinylestradiol)と静脈血栓塞栓症のリスクー他の配合経口避妊薬と同等

VTE(静脈血栓塞栓症)は, 配合(estrogen および黄体ホルモン)COC(経口避妊薬)により発現することがよく知られているきわめてまれな副作用である。VTE のリスクは, COC に使用されている黄体ホルモンによってレベルが異なることを示唆するエビデンスがある。['Yasmin']は黄体ホルモン drospirenone を含有する最初の配合 COC である。Drospirenone には黄体ホルモン作用に加え, 抗アンドロゲン作用および弱い抗ミネラルコルチコイド作用がある。VTE はまれであるため, ['Yasmin']における drospirenone と estrogen の併用による VTE の正確なリスクは, 承認申請の時点では不明であった。製品情報にはデータがないことが記載されている。

英国で実施された Prescription Event Monitoring 試験のデータから, ['Yasmin']による VTE の発生率が高いことが示唆された。しかし, これは COC による VTE のリスクが最も高いことが知られている['Yasmin']の使用開始後 1 年目の女性を評価した比較試験ではなかった。さらに, ['Yasmin']使用者 16,000 人・年を含む 52,000 人・年(約 46,500 人)以上を検討した大規模非介入比較コホート研究の中間データ[['Yasmin']使用者, levonorgestrel を含む COC 使用者および他の COC 使用者]により, ['Yasmin']使用者における VTE の発生率は対照とした配合 COC の使用者の発生率とほぼ同じであることが示唆されている。本試験は 2006 年初頭に終了し, 2006 年半ばに結果が得られる予定である。

除外基準が非常に厳しいこれまでの観察研究と比較して, 以上の 2 試験にはこのほかの VTE の危険因子(肥満, 外科手術および不動等)を持つ女性が登録された。このため, 報告されている VTE の発生率は現在製品情報に引用されている数字よりも大きい。

◇処方者は以下のことに注意する。

- ・配合 COC はすべて VTE のリスクを増大させる。
- ・大規模コホート研究では, ['Yasmin']の使用による VTE のリスクは対照薬とした配合経口避妊薬の使用によるリスクと差がないと思われる。
- ・肥満(BMI>30)をはじめ多数の因子により VTE のリスクが増大する。最適な避妊法を決定するにあたっては, これを考慮すること。

◇処方上の注意

['Yasmin']をはじめとする配合 COC は、肥満女性 (BMI > 30) またはベースラインで VTE のリスクが高い女性には慎重に処方すること。

◎drospirenone / ethinylestradiol (経口避妊薬) 国内: Phase I 中断 (2004/06/17, 2004/11/26 確認)  
海外: 発売済

## 7) Reminder: Thiazolidinediones (glitazones) contraindications

### 注意: チアゾリジン系薬剤 (グリタゾン系薬剤) の禁忌

Rosiglitazone および pioglitazone (チアゾリジン系薬剤) は、インスリンとの併用および心不全の現病歴または既往歴を持つ患者には禁忌である。

Yellow Card および使用データから、rosiglitazone および pioglitazone がいずれも禁忌であるにもかかわらずインスリンと併用されていることがわかった。

また、以上のデータから rosiglitazone および pioglitazone の禁忌である心不全患者にチアゾリジン系薬剤が処方されていることもわかった。このような薬剤の適正ではない使用により心不全が発現または悪化することがある。

糖尿病はそれ自体がうつ血性心不全 (CHF) の強力な危険因子となっている<sup>1)</sup>。英国では 2000 年以降、患者約 120,000 例に rosiglitazone, 33,000 例に pioglitazone が処方されてきた<sup>2)</sup>。

これまでに rosiglitazone または pioglitazone とインスリンを併用した患者における心不全および浮腫またはそのいずれかに関する自発報告を 7 件受けている。このほか、両薬剤の使用による心不全増悪の報告も 12 件受けている。Rosiglitazone は使用患者数が多いため、自発報告数が最も多い。

◇処方者は、以下の場合には rosiglitazone および pioglitazone を使用しないこと。

- ・心不全の現病歴または既往歴を持つ患者 (NYHA stages I~IV)。
- ・インスリンとの併用

## 文 献

1) Nesto R.W. Circulation 2003; December 9: 2941-2948.

2) DIN-LINK, CompuFile Ltd, May 2004.

◎ロシグリタゾン (rosiglitazone, チアゾリジン系経口糖尿病用剤) 国内: Phase III (2004/11/26 現在)  
海外: 発売済

◎ピオグリタゾン (pioglitazone, チアゾリジン系経口糖尿病用剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 8) Risk: benefit of co-proxamol

### Co-proxamol のリスク: ベネフィット

イングランドおよびウェールズでは、['Distalgesic'], ['Cosalgesic'], ['Dolgesic'] (co-proxamol), 軽度~中等度の疼痛の治療を適応とする固定用量の paracetamol (acetaminophen) 325mg と弱いオピオイド鎮痛剤 dextropropoxyphene 32.5mg の配合剤の故意の過量投与または偶発的過量投与による死者数が毎年 300~400 人にのぼる。

アルコールまたは中枢神経抑制薬との併用は特に危険であり、致命的な無呼吸または不整脈を引き起こすおそれがある。この配合剤の大量服用はエビデンスに基づいていない。Dextropropoxyphene は弱い鎮痛剤であり、強力な paracetamol よりも co-proxamol の方が効果が高いという証拠はない。過量投与におけるはっきりした毒性および臨床的価値が明確でないことから、現在 co-proxamol の役割が見直されており、社会的にその情報が求められている(専門家との相談に関する詳細は MHRA のウェブサイト [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) に掲載されている)。

◇Co-proxamol による服毒リスクを軽減するため、処方者は以下のことに注意する。

- ・1 回の処方量を治療に最小限必要な量に制限する。
- ・服毒リスクが高そうな患者またはアルコール乱用の既往歴のある患者には co-proxamol を処方しない。
- ・患者には、処方された薬剤を他人に使用させないこと、推奨用量を超えてはならないこと、アルコールまたは中枢神経抑制薬と併用すると非常に危険であること、不必要な錠剤は薬局に返却し処分する。
- ・患者は、薬剤と一緒に患者向け説明文書を受け取ること、また提供されない場合には請求すること。

◎パラセタモール〔paracetamol (INN), acetaminophen (JAN), 非ピリン系解熱鎮痛剤〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎dextropropoxyphene (opioid analgesic) 海外: 発売済

## 9) SSI BCG vaccine and local reactions

### SSI BCG ワクチンと局所反応

SSI (Statens Serum Institut) BCG ワクチンは、Evans BCG ワクチンの回収を受けて、2002 年 11 月に英国の予防接種スケジュールに導入された。

Evans 製品と SSI 製品には重要な差が 2 点ある。まず 1 点は、SSI BCG には皮内投与製剤のみがあり、年齢の低い小児には経皮投与法の代わりにこの投与方法が用いられていることである。2 点目は、0.1mL のワクチンを使用する年齢の下限が 3 ヶ月から 1 歳に引き上げられたことである。Evans BCG ワクチンと SSI BCG ワクチンにはこのほかに薬剤学的な差異が見られる。特に、SSI ワクチンは以前の Evans ワクチンよりも強力な *Mycobacterium bovis* の亜系<sup>1)</sup>を含有している。

MHRA および CSM は最近、過去 10 年間に Evans BCG ワクチンに関連して報告された副作用に照らして、Yellow Card Scheme により報告された SSI BCG に関連すると疑われる副作用の見直しを行っている。最も多く報告された副作用は両ワクチンともほぼ同じであった。これまでに報告された SSI BCG によると疑われる副作用のほぼ半数は、ワクチン自体ではなく、ワクチンの接種過程に対する反応による可能性が最も高い、失神等の即時型反応によるものであった。これは、青少年にワクチンを接種した場合には珍しいことではない。

SSI BCG ワクチンで報告された全副作用のほぼ 1/4 は注射部位反応であり、その大半は重篤なものではなかった。CSM は過去 10 年間の BCG ワクチンと比較して、SSI BCG ワクチンによる局所反応が新

生児および幼児において高率に報告されていることに注目している。

Evans ワクチンと比較して、このような年齢群で注射部位反応の報告数が増加しているのは新生児または乳児の予防接種が増加したことによるのか、ワクチンの反応原性が高いことによるのか、注射手技が難しいことによるのか、あるいは、これらの因子の組み合わせによるのかは明らかでない。

Black Triangle のついた新薬について予想されるように、SSI BCG による副作用の報告率は以前の Evans ワクチンよりも高いが、Yellow Card のデータから副作用の実際の発生率を求めることはできない。CSM の最近のレビューでは、SSI BCG に関する新たな安全性の問題は確認されていない。SSI BCG の製品情報には、皮下投与法に関する詳細なガイダンスが記載されており、これを遵守すべきである。

すべての薬剤およびワクチンと同様、MHRA および CSM は引き続き SSI BCG の安全性を吟味する予定である。ワクチンによると疑われる副作用が発現した場合には、Yellow Card Scheme を通じて報告されたい。

## 文献

- 1) Smith & Starke (1999). Bacille Calmette-Guerin Vaccine. In Plotkin S & Orenstein W, eds. Vaccines Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company, 1999: 111-139.

## 10) Changes in the names of certain medicines

### 薬剤名の変更: Mercaptamine と mercaptopurine との混同

英国一般名 (BAN, British Approved Name) cysteamine は、推奨国際一般名 (rINN, recommended International Non-Proprietary Name) mercaptamine に変更された。2004 年 6 月 8 日、医療従事者に mercaptamine および mercaptopurine を処方または調剤する場合には特別な注意を払うよう求める通達が出された。

Mercaptamine と mercaptopurine は名称が類似し、いずれも 50mg の固形経口剤であることから、混同した事例が MHRA に多数報告されている。

通達の全文、BAN から rINN への変更による投薬過誤のリスクを最小限に抑える方法に関する National Patient Safety Agency の勧告等、さらに詳しい情報については MHRA のウェブサイト <http://medicines.mhra.gov.uk/inforesources/productinfo/banrinn.htm> に掲載されている。

薬剤師は、これらの薬剤を調剤する際は特に留意すること。

◎mercaptamine (シスチン蓄積症治療薬) 海外: 発売済

◎メルカプトプリン (mercaptopurine, 腫瘍用剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 11) Reminder: Flucloxacillin and serious hepatic disorders

### 注意: Flucloxacillin と重篤な肝障害

Flucloxacillin による治療によってごくまれに肝障害 (具体的には肝炎および胆汁うっ滞性黄疸) のリスクが増大する。一部の患者 (ほとんどの場合、重篤な基礎疾患を持つ患者) では、このような副作用は致命的である。

CSM ではこれまでに次のような勧告を出している。

- ・Flucloxacillin による肝反応の発現は、治療中止後数週間(最大 2 ヶ月間)まで遅延する場合がある。
- ・このような反応は、flucloxacillin の用量または投与経路とは無関係である。
- ・危険因子としては 2 週間以上の治療期間および加齢が挙げられる。

◇処方者は以下のことに注意する。

- ・Flucloxacillin による黄疸または肝機能障害の既往歴のある患者に flucloxacillin を使用しないこと。
- ・肝機能障害を有する患者には flucloxacillin を慎重に使用する。
- ・Beta-lactam に対する過敏症反応の既往歴については、注意深く調べること。

## 文献

1) MCA/CSM Current Problems 1992; 35: 2

◎flucloxacillin (ペニシリナーゼ耐性ペニシリン) 海外: 発売済

## 12) Interaction between warfarin and cranberry juice: new advice

### Warfarin とクランベリージュースとの相互作用: 新たな勧告

Warfarin を服用している患者は、健康上のベネフィットがリスクを上回ると判断されない場合には、クランベリージュースをはじめとするクランベリー製品を摂取しないようにする必要がある。

昨年、Yellow Card 報告に関する 2 つの刊行物で warfarin とクランベリージュースとの相互作用が問題にされた<sup>1,2)</sup>。また、本年は症例報告がさらに 1 件公表された<sup>3)</sup>。

この公表に続き、warfarin とクランベリージュースに関連する相互作用が疑われる現時点で計 12 例の報告を受けている。8 例は INR の増加および出血エピソードまたはそのいずれかに関するもので、3 例では INR が不安定であると報告され、1 例では INR の減少が認められた。

CSM は以上の症例のレビューを実施し、正式な勧告を出すに値する相互作用の十分なエビデンスがあるという結論を下した。

クランベリージュースの安全な量または銘柄を明確にするのは不可能であるため、warfarin を服用している患者には、健康上のベネフィットがリスクを上回ると判断されない場合にはこれを摂取しないよう助言する必要がある。Warfarin を服用し、クランベリージュースを日常的に摂取している患者については、医学的指導および INR のモニタリングを頻繁に行うことを考慮する。

カプセルまたは濃縮物等、他のクランベリー製品も warfarin と相互作用するかどうかは不明である。このため、このような製品についても同様の注意を守る必要がある。

現在、この新たな勧告を反映させるべく、warfarin 製剤の製品情報の改訂作業が行われている。

## 文献

1) MHRA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance. 2003; 29: 8.

2) R Suvarna et al. BMJ 2003; 327: 1454.

3) P Grant. The Journal of Heart Valve Disease 2004; 13: 25-26.

### 13) Black cohosh (*cimicifuga racemosa*) and hepatotoxicity

#### ブラックコホシュ (*cimicifuga racemosa*) と肝毒性

ブラックコホシュによる肝毒性が報告されている。

ブラックコホシュ (*cimicifuga racemosa*) は伝統療法としてリウマチ、関節リウマチ、肋間筋痛、坐骨神経痛、舞踏病、耳鳴、月経困難症および子宮仙痛等、さまざまな症状に用いられてきた。ブラックコホシュは現在、主に閉経期症状の治療に用いられており、女性がホルモン補充療法の代替医療を求めて広く用いられるようになったと思われる。しかし、ブラックコホシュの有効性および長期安全性は明らかにされていない。

ブラックコホシュの副作用として知られているのは、消化管刺激症状、頭痛、浮動性めまいおよび嘔吐等である。

ブラックコホシュによると疑われる副作用がこれまでに 10 件報告されており、うち 7 件は肝毒性の報告であった。肝毒性の最初の症例は 1998 年に報告された。

7 例のうち 1 例は、胆汁うっ滞性黄疸を伴う致命的な肝炎を発症した女性であった。医学的原因是特定されなかったが、これ以外の薬剤は使用していなかった。他の 1 例は、肝炎を発症した女性で、肝炎の他の原因を否定するための検査結果は陰性であった。残る 5 例は肝機能検査異常の症例であった。報告の時点で全例とも回復したか回復中であった。

英国以外では、肝移植を必要とした症例が 2 例報告された。1 例は他にいくつかの成分を含む漢方療法によるものであった<sup>1,2)</sup>。

ブラックコホシュによる肝毒性の機序は不明であるが、免疫反応が示唆されている<sup>1)</sup>。

医療従事者は、肝毒性の徴候または症状を呈する患者には漢方薬の使用について質問し、Yellow Card Scheme を通じて肝毒性の症例をはじめ、ブラックコホシュによると疑われる副作用を報告すること。

#### 文 献

- 1) Whiting PW et al. MJA 2002; 177: 440-443.
- 2) Lontos S et al. MJA 2002: 390-39.

### 14) Reminder: Safety of Traditional Chinese Medicines and herbal remedies

#### 注意: 漢方療法の安全性

医療従事者は副作用の可能性を調べる時、患者に漢方療法および漢方の使用について質問すること。MHRA は禁止成分を含む漢方薬の報告を絶えず受けている。漢方薬に含まれることが確認された成分を一例として以下に挙げる。

#### ◇禁止されている漢方薬成分

- ・ウマノスズグサ属: 未承認の医薬品では禁止されている。腎不全および癌に関連。
- ・Ephedrine: 未承認漢方薬への配合は禁止されている。心臓障害および卒中発作に関連。

#### ◇処方薬

- ・コルチコステロイド: スキンケア用の「漢方薬」クリーム中で見つかった。局所コルチコステロイドは、

特に量をコントロールせずに使用した場合には皮膚の菲薄化を引き起こし、長期的には湿疹および皮膚炎などの症状を悪化させるほか、局所や場合によっては全身の免疫を抑制することがある。

- Fenfluramine: 心臓障害に関連する食欲抑制剤で、安全上の理由から全世界的に回収となった。関連物質である nitrosofenfluramine には肝毒性がある。
- Glibenclamide: 糖尿病薬。不適切に使用すると昏睡および死亡の原因となるおそれがある。

#### ◇毒性製品および生物学的製品

- 水銀, 鉛および砒素: 未承認漢方薬では禁止されている。重度悪心, 腹痛, 腎障害, 精神機能障害および痙攣等, さまざまな悪影響を及ぼすおそれがある。
- ヒト胎盤: 未承認漢方薬では禁止されている。C 型肝炎または HIV 等感染症のリスクがある。
- コウモリの排泄物: 未承認漢方薬では禁止されている動物由来成分。さまざまな公衆衛生上のリスクを引き起こすおそれがある。

このような物質の含有は違法であり、きわめて危険である可能性がある。これらの成分は通常、製品ラベルに表示されていないため、患者は添加されていることに気付かないと思われる。

漢方療法または漢方薬によると疑われる副作用が発現した場合には、Yellow Card Scheme を通じて報告されたい。

#### 文 献

- 1) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 1999; 25: 18.
- 2) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 1996; 22: 10.
- 3) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 2001; 27: 12.
- 4) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 2002; 28: 6.

### 15) Dose adjustment and monitoring of Low Molecular Weight Heparins

#### 低分子ヘパリンの用量調節とモニタリング

['Clexane'] (enoxaparin) に関する新たな勧告: 重度腎機能障害の患者

出血のリスクがあるか活動性出血を認め、低分子ヘパリンを使用している患者では、抗第 Xa 因子活性のモニタリングが有用であると思われる。

Bemiparin, certoparin, dalteparin, enoxaparin, reviparin および tinzaparin は、さまざまな適応症に承認されている低分子ヘパリンである。低分子ヘパリンは静脈血栓塞栓症の予防を適応とする。深部静脈血栓症、肺塞栓症、不安定冠動脈疾患の治療および体外循環回路内の凝固の予防を適応とするものもある。

処方者は、腎機能障害または肝障害等、出血の危険因子を持つ患者における適応、注意、適切な用量調整法および禁忌について、個々の製品情報を参照すること。

重度腎機能障害に関して、reviparin および certoparin の使用は禁忌、dalteparin および bemiparin については注意、tinzaparin については用量減量を考慮する必要がある。

Enoxaparin の販売承認取得者は、重度腎不全における用量減量について新たな処方勧告を出している。これを以下にまとめる。軽度または中等度腎機能障害については慎重な臨床モニタリングを行う

ことが望ましい。

◇Enoxaparin: 新たな処方勧告

#### 治療用量範囲

標準投与	重度腎機能障害
1 mg/kg を 1 日 2 回	➡ 1 mg/kg を 1 日 1 回
1.5 mg/kg を 1 日 1 回	➡ 1 mg/kg を 1 日 1 回

#### 予防用量範囲

標準投与	重度腎機能障害
40 mg を 1 日 1 回	➡ 20 mg を 1 日 1 回
20 mg を 1 日 1 回	➡ 20 mg を 1 日 1 回

このような調節は血液透析の適応には適用されない。

通常、抗第 Xa 因子のモニタリングは必要ないが、低分子ヘパリンを使用し、(腎機能障害を持つ、高齢である、肥満である等)出血のリスクが高いか活動性出血を認める患者では考慮される場合がある。

◎エノキサパリン(enoxaparin, 静脈血栓症治療剤)国内:申請準備中(2004/08/01 現在) 海外:発売済

### 【 米 FDA 】

#### 1. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/11/08, 通知日 2004/11/05)

#### 2004 Safety Alert: [ 'Humira' ] (adalimumab)

#### [ 'Humira' ] (adalimumab): Anakinra 併用時の重篤な感染症、過敏反応および血液学的事象等に関する追加警告

Abbott 社は関節リウマチの治療に対して適応のある生物学的治療薬の [ 'Humira' ] (adalimumab) の処方情報に追加された、anakinra との併用、過敏反応および血液学的な事象に関する新規の警告について通知した。改訂した処方情報と患者用情報を同封した。

米国 FDA は anakinra および TNF 拮抗剤との併用で観察された重篤な感染症に関する情報を受け、すべての TNF 拮抗剤の製造業者に対し処方情報の警告欄に以下の新規の情報を加えるよう要請した。

#### ◇Anakinra との併用

臨床研究において、anakinra (IL-1 拮抗剤) および TNF 拮抗剤との併用により重篤な感染症が見られ、また併用によるベネフィットは観察されなかった。有害事象の性質を鑑みて、研究対象とは別の TNF 拮抗剤によっても、anakinra との併用でまた同様の毒性が生じるとされる。したがって、[ 'Humira' ] と anakinra の併用しないこと(「使用上の注意」, 「薬物相互作用」の項参照)。

さらに Abbott 社はアナフィラキシーのまれな市販後報告を受けた。これを受けて、Abbott 社は処方情報の警告欄に以下の新規の情報を追加した。

#### ◇過敏反応

市販後、[ 'Humira' ] 投与後のアナフィラキシーがまれに報告されている。アナフィラキシーやその他の重篤なアレルギー反応が生じた場合、速やかに [ 'Humira' ] の投与を中止し適切な治療を開始すべきである。[ 'Humira' ] の臨床試験において、アレルギー反応全般(例:アレルギー性皮膚疹、アナフィラキシー様反応、固定薬疹 (fixed drug reaction)、特定されない薬物反応、蕁麻疹)としては患者の約 1%に見られた。

Abbott 社は[‘Humira’]の使用による医学上重篤な血球減少症等の血液学的な事象の報告を少数受けた。また、FDA はTNF 拮抗剤による再生不良性貧血等の汎血球減少症のまれな報告を受けた。これらを受けて、Abbott 社は処方情報の警告欄に以下の新規の情報を追加した。

#### ◇血液学的事象

TNF 拮抗剤による、再生不良性貧血を含む汎血球減少症の報告がまれにある。[‘Humira’]の使用により、医学上重篤な血球減少症(例:血小板減少症,白血球減少症)を含む血液系の有害事象がまれに報告された(「副作用」,「その他の副作用」の項参照)。これらの報告に関して[‘Humira’]との因果関係は明らかでない。[‘Humira’]での治療中に血液疾患や感染症を示唆する徴候や症状(例:持続性の発熱,挫傷,出血,蒼白)を発症した場合,速やかに受診するようすべての患者に伝えるべきである。患者に重篤な血液学的異常が確認された場合,[‘Humira’]での治療の中止を検討すべきである。

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

◎アダリムマブ(遺伝子組換え)[adalimumab (genetical recombination), 抗リウマチ剤(遺伝子組換え型ヒト化抗 TNF alfa モノクローナル抗体)]国内:Phase II(2004/05/10 現在) 海外:発売済

## 2. FDA Statement (2004/11/15)

### FDA To Announce Important Labeling Changes for Mifepristone

#### FDA が mifepristone の重要なラベリング改訂を発表

FDA は Danco Laboratories 社の[‘Mifeprex’](mifepristone, RU-486)のラベリングに対する重要な新しい変更を発表した。[‘Mifeprex’]は、49 日未満と定義される妊娠初期の中絶に対して 2000 年に承認された。FDA および Danco Laboratories 社は、重篤な細菌感染,出血,子宮外妊娠破裂,および最近 FDA に報告された敗血症による新たな死亡例を含む死亡の報告を受けている。このような報告が、黒枠ラベリングの改訂に結び付いた。

新しい情報は、発熱および検査時の圧痛のような通常の感染の徴候を示さずに重篤な細菌感染や敗血症が起きる可能性について、医療機関に注意を喚起するものである。出血が長引く場合には外科的処置を必要とされるので、医療機関は留意すべきである。子宮外妊娠(卵管妊娠)が診察や超音波検査で見落とされる可能性があるため、注意するよう警告している。子宮外妊娠は、医学的妊娠中絶で予想される症状に似た症状もある。Mifepristone は、このような妊娠の中絶には効果がない。

消費者に対しては、発熱,腹痛,出血過多がある場合は医療機関に直ちに連絡するよう、薬物療法ガイド(Medication Guide)に示されている。また、緊急治療室や医療機関に薬物療法ガイドを持って行くことを、消費者に提言している。それにより、医療機関は患者が妊娠中絶を受けていることを知り、その状態に伴うリスクを判断することが可能となる。

改訂されたラベリングは、妊娠中絶で起こる可能性があるまれではあるが重篤な合併症に対応し、場合によっては予防できるような重要な情報を医師および患者に提供する。FDA は[‘Mifeprex’]の使用のモニターを続け、さらなる措置を講じる。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01134.html>

◎ミフェプリストン(mifepristone, 妊娠中絶剤)国内:PhaseII 中止(1990/06, 2004/11/25 確認)  
海外:発売済

### 3. CDER(Web 掲載日 2004/11/02, 通知日 2004/09/30)

#### ['Vioxx'](rofecoxib):Study Report—Risk of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death with Use of COX-2 Selective and Non-Selective NSAIDs

#### Study Report—COX-2 選択性および非選択性 NSAIDs による急性心筋梗塞と心突然死のリスク

Rofecoxib が回収される直前の 2004 年 8 月, Pharmacoeconomics and Therapeutic Risk Management の第 20 回国際会議が行われ, FDA の David Graham らが COX-2 阻害剤の同臨床試験について発表した。その内容は FDA/CDER の HP で study report として掲載されており, 以下はその抜粋である。

#### ◆方法

◇試験設定:Kaiser Permanenteは, 600万人を超えるカリフォルニア州の住民に対し包括的ヘルスケアを提供する総合的マネージド・ケア組織である<sup>1)</sup>。このプランでは, すべての加入者について, その適格性, 外来受診, 入院, 医療処置, 緊急治療室への入院, 臨床検査, および外来での薬剤の処方に関する自動化ファイルが保存されている。カリフォルニア州保健局保健統計センター(California Department of Health, Center for Health Statistics)より入手した死亡率のデータを用いて, システム加入者の死亡証明書の原因の記載も含めた死亡状況を定期的に更新している。

◇基本コホート:1999年1月1日～2001年12月31日までに, COX-2選択的または非選択的NSAIDを少なくとも1回処方された18～84歳のすべての患者を同定した。スクリーニング期間中に癌, 腎不全, 肝不全, 重症の呼吸器疾患, 臓器移植, またはHIV/AIDSでないと診断された, NSAIDの初回処方日以前に少なくとも365日間, ヘルスプランの対象となっていた患者を本コホートに登録した。この登録日から試験期間終了時まで, コホートの対象者を追跡調査し, AMI(Acute Myocardial Infarction, 急性心筋梗塞)または死亡のいずれか早いほうの発生を記録した。

◇試験デザイン:NSAID投与コホート内で, コホート内症例対照研究を実施した。この試験の主要な論点は, 1)標準用量(≤25 mg/日)または高用量(>25 mg/日)のrofecoxib投与患者では, a) NSAIDを過去に使用した患者またはb) celecoxib投与中の患者に比べ, AMIおよびSCD(Sudden Cardiac Death, 心突然死)のリスクは高いか, および2) naproxen投与患者では, NSAIDを過去に使用した患者に比べてAMIおよびSCDのリスクが低い, であった。

合計1,394,764例の患者が試験に参加し, NSAID使用者からなる試験コホートと観察期間を掛けた値は2,295,168人・年であった。同じ期間中の異なる時期に, 大半の患者がcelecoxib(n=40,405), ibuprofen(n=991,261), naproxen(n=435,492) およびrofecoxib(n=26,748)などさまざまな種類のNSAIDの投与を受けた。

#### ◆結果

8,199件の心血管事象が認められた(入院を要するAMIが6,675件, SCDが1,524件)。入院した5,836症例(87.4%)において臨床検査値による確認(クレアチニンキナーゼ-MB分画またはトロポニンIの上

昇)が得られ、このうち706例(10.6%)が死亡した。試験コホート内で何らかのNSAIDに曝露されたのは350,071人・年、現在何らかのNSAIDを投与中の心血管事象発現患者は1,772例であることから、発生率は1,000人・年あたり5.06であった。マッチングを行った結果、症例と対照間で年齢および性別のバランスは取れていた。試験参加以前の心血管疾患による入院、緊急治療室への入院、および薬剤の使用歴を有する率は、予想通り一律に症例において高かった。

Ibuprofenまたはnaproxen投与を受けた対照、あるいは過去に何らかのNSAID投与を受けた対照の年齢、性別、および大半の共変量に差は見られなかったが、心疾患の治療のための抗凝固剤の使用および緊急治療室への入院は過去曝露群において高率であった。Rofecoxib投与を受けた対照は、ibuprofen, naproxen投与を受けた対照、または過去にNSAID投与を受けた対照よりも高齢であり、女性の比率が高かった。しかしながら、rofecoxib群については、抗凝固剤および経口prednisoneの使用率、ならびにリウマチ専門医による治療を受けたことがある率が高かったことを除き、他のほとんどの共変量は他の対照群とほぼ同じであった。Celecoxib投与を受けた対照は、rofecoxib投与を受けた対照に比べて、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、β遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、digoxin、ループ利尿薬、および血糖降下薬などさまざまな心血管治療薬の使用率が高い傾向にあった。心疾患の有病率がcelecoxib投与患者において高いことは、これらの患者における心血管リスクスコアが高いことから明らかである。標準用量のrofecoxib[3.69(3.35)]投与患者の心疾患リスクスコアは、celecoxib投与患者より低い(P=0.002)、高用量群の患者のスコア[5.61(3.52)]には統計学的な差が認められない(P=0.16)。

Rofecoxib(すべての用量)投与患者では、重篤な冠動脈性心疾患のリスクが、過去にNSAID投与を受けた患者の1.40倍[95%CI[1.03~1.90], P=0.03)、celecoxib投与患者の1.63倍[95%CI[1.12~2.36], P=0.01]に上昇していた。高用量rofecoxib投与患者における入院を要するAMIおよびSCDのリスクは、過去に1種類のNSAID投与を受けた患者の3.15倍[95%CI[1.14~8.75]]に上昇していた(表)。

表：過去にNSAIDを使用した患者と比較した場合のcelecoxib, ibuprofen, naproxen, rofecoxibまたはその他のNSAIDを現在使用中の患者における急性心筋梗塞のリスク

NSAID use	Cases	Adjusted* OR (95% CI)
Remote use	4,699	1.00
Recent use	1,728	1.14 ( 1.06-1.22 )
Current use		
Celecoxib	126	0.86 ( 0.69-1.07 )
Ibuprofen	674	1.09 ( 0.99-1.21 )
Naproxen	369	1.18 ( 1.04-1.35 )
Rofecoxib ≤ 25 mg	58	1.29 ( 0.93-1.79 )
Rofecoxib > 25 mg	10	3.15 ( 1.14-8.75 )
Other NSAIDs	535	1.16 ( 1.04-1.30 )

\* : Adjusted for age, gender and health plan region; hospitalization for AMI, coronary artery revascularization, heart failure, other ischemic heart disease, peripheral vascular disease, cerebrovascular accident, non- cardiac-related and same-day procedures; emergency room visits for cardiac and non-cardiac reasons; smoking-related diagnoses; angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, anti-arrhythmics, anticoagulants, β-blockers, channel blockers, digoxin, insulin, loop diuretics, nitrates, oral hypoglycemic agents, thiazide diuretics, HMG-CoA inhibitors, fibrates, niacin, clopidogrel, ticlopidine, hormone replacement therapy, and high-dose prednisone.

過去に投与を受けた患者と比較して、celecoxib投与患者ではリスクは低く、標準用量のrofecoxib投与患者ではリスクが高かったが、いずれも有意ではなかった。注目すべきは、celecoxibのオッズ比の推定値が標準用量のrofecoxibの95%CIの下限に届かなかったこと、また、標準用量のrofecoxibのオッズ比の推定値がcelecoxibの95%CIの上限に届かなかったことである。Celecoxibと標準用量のrofecoxib間の係数の差についてワルド検定を行なったところ、 $P=0.04$ であった。Celecoxibと比較して、高用量のrofecoxibによる重篤な心血管事象のオッズ比は $3.69$  [95%CI[1.30~10.45],  $P=0.01$ ]であり、標準用量のrofecoxibを用いた場合のオッズ比は $1.50$  [95%CI[1.02~2.21],  $P=0.04$ ]であった。

非coxib系のNSAIDについては、過去に投与を受けた患者と比較して、naproxen [1.18; 95%CI[1.04~1.35]] および「その他のNSAID」 [1.16; 95%CI[1.04~1.30]] 投与患者でリスクが高かった。この場合のオッズ比の上昇はdiclofenac [1.69; 95%CI[0.97~2.93],  $P=0.06$ ]とindomethacin [1.33; 95%CI[1.09~1.63],  $P=0.005$ ]に起因するものであった。

AMIまたはSCD発現までのrofecoxib平均投与期間は、高用量群では112日(範囲8~262日)、標準用量群では113日(範囲4~688日)であった( $P=0.96$ )。高用量群で非致死性AMIを起こした8例中6例(75%)が事象発現後にrofecoxibの処方を追加されなかったのに対し、標準用量群では処方が追加されなかった患者は41例中21例(51.2%)であった( $P=0.27$ )。

基本コホート内で何らかのNSAIDの投与を受けていたのは350,071人・年、1種類のNSAIDの投与中にみられた重篤な心血管事象は1,772件であり、事象発現率は1,000人・年あたり5.06であった。この値を集団で期待される事象発現率(PEER, population expected event rate)とすると、celecoxib投与群と比較して、NNH(副作用発現必要症例数, number needed to harm)は高用量rofecoxib投与群で75 [95%CI[22~661]], 標準用量rofecoxib投与群で397 [95%CI[165~9,894]]であった。本試験期間中、Kaiserのrofecoxib投与集団におけるAMIおよびSCDの超過症例数は、標準用量群で58例中21例、高用量群で10例中9.7例であった。

1999~2003年における米国でのrofecoxibの処方件数は推定92,791,000件であり、このうち17.6%が25 mg/日を超えていた。Rofecoxibの使用に起因するAMIおよびSCDの推定超過症例数は、標準用量で14,845例、高用量で12,940例であった。この超過症例数は、1999~2001年および2002~2003年の両期間における値とほぼ等しかった。

#### ◆考 察

著者らのデータから、重篤な冠動脈性心疾患のリスクはcelecoxib投与患者に比べrofecoxib投与患者で高くなることが示唆される。このリスクは、最も高頻度に処方されるCOX-2選択的阻害薬であるcelecoxibに比べて高用量rofecoxibでは3.7倍に、標準用量rofecoxibでも1.5倍に上昇する。適切な角度から見るために、著者らはこのデータを用いてrofecoxib投与の1年あたりのNNHを算出したところ、高用量および標準用量のそれぞれについて75例/年および397例/年という算出値を得た。1999~2003年におけるrofecoxibの処方数は推定92,791,000件であり、このうち17.6%が高用量であった<sup>2)</sup>。この値と平均処方期間とを考え併せて、著者らは、本試験において認められたrofecoxibによるリスク上昇が、1999~2003年に米国において27,785例のAMIおよびSCDの超過症例数を生み出し、このうち53.4%が標準用量での使用に起因したものと推定する。

Celecoxibと比較してrofecoxibに伴う心血管リスクの上昇が認められたことについては、一方の薬剤がもう一方の薬剤よりもベネフィットを有する可能性、また、そのベネフィットの大きさと臨床的重要性という観点から考えてみるべきである。本研究では重篤な冠動脈性心疾患による死亡率は27%であった。薬物のベネフィットを直接比較した既発表文献のみをみた場合、rofecoxibでは胃腸出血による入院の発現率がcelecoxibに比べて90%を超える上昇を示している。これに対し、celecoxibはNSAIDを使用していない群と同程度の発現率である<sup>3)</sup>。

Celecoxibに比べてのリスク上昇に加えて、高用量群では、過去に何らかのNSAIDを使用した群に比べてもリスク上昇が認められた。標準用量群におけるオッズ比の上昇も認められたが、この差は統計学的に有意ではなかった。Rofecoxibの使用に伴い心血管リスクが上昇するか否かは、この他の多くの観察試験によって調べられている。重篤な冠動脈性心疾患の発現率をrofecoxib使用者とその他のNSAIDの使用者で比較したコホート研究からは、高用量rofecoxib投与患者ではrofecoxib非使用者に比べてリスクが約2倍に上昇することが明らかになっている<sup>4)</sup>。また別のコホート研究では、入院を要するAMIのリスクはrofecoxib使用者と非使用者で同等であったが、この試験では高用量rofecoxib投与の影響を分けて調べてはいない<sup>5)</sup>。地域集団ベース症例対照研究 (population-based case-control study) では、rofecoxib投与患者における入院を要するAMIのリスクが、celecoxib投与患者またはその他のNSAIDを現在使用中の患者のいずれと比較した場合にも上昇していた<sup>6)</sup>。リスク上昇は高用量と標準用量のrofecoxibのどちらにも認められたが、高用量群のほうが大きかった。

本試験から得られた2つめの重要な知見は、naproxenは重篤な冠動脈性心疾患に対する保護作用を示さず、それどころかリスク上昇を引き起こす可能性があるということであった。VIGOR試験<sup>7)</sup>において、高用量rofecoxib投与患者ではnaproxen投与患者に比べてAMIのリスクが4倍高くなった説明としてnaproxenの保護作用が提起されて以来、この問題については徹底的に調べられてきた。3つのコホート研究では、NSAID非使用者と比較した場合、naproxenの使用による心血管リスクへの影響はまったく認められないと報告されている<sup>4, 5, 8)</sup>。また、3つの症例対照研究(うち2つはrofecoxib製造業者から資金援助を受けて行なわれた研究である)では、naproxenの使用によりAMIに対する保護作用が認められると報告されている<sup>9~11)</sup>。このうち最初の研究は、6ヵ月以内に何らかの形でnaproxenの投与を受けた患者では同じ期間NSAID投与を受けた患者に比べて入院を要するAMIのリスクが16%低下するとしている<sup>9)</sup>。Naproxenを現在使用中の患者、指標日の1~60日前にnaproxen投与を終了した患者、および指標日の61~180日日前にnaproxen投与を終了した患者についても同程度のリスク低下が認められた。この知見は、naproxenの保護作用によるものではなく、選択バイアスによるものと考えられる。

もう1つの研究は脳血管事象(卒中発作、くも膜下出血、および硬膜下血腫)、および突然死など複数のAMIの転帰を用いており、naproxenを現在使用中の患者のリスクはnaproxen使用歴のない患者に比べて39%低いと報告している<sup>10)</sup>。注目すべきは、この結果を得るのに用いた回帰モデルは大半の心血管リスクについて補正をしていないこと、また、より徹底的な補正を行なった回帰モデルでは保護効果が認められなかったということである。複数の転帰を用いた(症例の46%は脳血管事象)点からも、これらの結果の解釈について疑問が投げかけられている。

3つめの研究は、naproxenを現在使用中の患者では他のNSAIDを現在使用中の患者に比べて入院

を要するAMIのリスクが21%低かったと報告している<sup>11)</sup>。この参照群の使用により、naproxenの効果と、aspirinの保護効果に拮抗する<sup>12)</sup>ことがわかっているibuprofenなど他のNSAIDの効果が混乱する結果となった。これらのデータの再分析から、以前にnaproxenを使用していた患者を参照とした場合の未補正のオッズ比は1.01、NSAID非使用者を参照とした場合の未補正のオッズ比は1.28であることがわかり〔95%CI[1.06~1.55], P=0.009〕、本試験の結果と同様の結果であると考えられる。これらの観察結果から、本試験ではnaproxenはAMIに対する保護効果を示さないと考えられる。最後のrofecoxibをcelecoxibと比較した症例対照試験は、naproxenのリスクについて報告していない<sup>6)</sup>。この論文に示されたデータを用いると、NSAIDを現在未使用の患者に比べてnaproxen使用患者では、入院を要するAMIに関する未補正のオッズ比は0.94であった〔95%CI[0.70~1.25], P=0.73〕。

本試験において存在する可能性のある限界のうち最も重要なものは、著者らの調べた集団では高用量rofecoxibの使用率が低く、結果的に曝露症例数が比較的少数になってしまったという点である。本試験では高用量投与患者は全rofecoxib使用患者の7.4%であり、これに対してTennessee Medicaid<sup>4)</sup>では16.1%、全米調査<sup>2)</sup>では17.4%であった。それにも関わらず、celecoxib投与患者または過去のNSAID使用患者と比較した場合の高用量rofecoxib投与患者におけるリスク上昇を示す上で十分な統計的検出力が得られた。他のすべての曝露カテゴリーについて、著者らの試験には文献に報告された曝露例の中で最多数の症例が含まれていた。本試験と他の1試験<sup>6)</sup>では、celecoxib投与患者に比べて標準用量のrofecoxib投与患者において心疾患のリスク上昇が認められた。これはおそらく偶然ではなく、これら2試験には、これら2つの薬剤に対する曝露症例数が最も多く含まれており、統計的検出力が最も高かった。

#### ◆ 結論

Rofecoxibは、急性心筋梗塞および心突然死によって定義される重篤な冠動脈性心疾患のリスクを上昇させる。このリスクはcelecoxib投与患者に比べて高用量rofecoxib投与患者では3.7倍、標準用量rofecoxib投与患者では1.5倍に上昇する。このようなリスク上昇の知見は、VIGOR試験において最初に注目された。この試験では高用量rofecoxibとnaproxenでリスクに5倍の差が認められた。製造業者は、この差を、それまで認識されていなかったnaproxenの保護効果によるものとした。5倍の差を説明するためには、naproxenは、既知の心臓保護剤の中でも最も強力かつ有効な薬剤の一つでなければならない。3つのコホート研究および本コホート内症例対照研究からは、naproxenの心臓保護効果の証拠は得られなかった。保護効果を報告した3つの症例対照試験は誤りである。本試験と同様の手法で分析を行なった場合、保護効果は認められない。

Rofecoxibは広範に投与されていることから、rofecoxibによるリスク上昇の集団影響 (population impact) は大きい。このことから、AMIやSCDを有する症例など、一般集団ではまれでない重篤な転帰を扱う場合、比較的小さなリスク上昇であっても影響が出るのがわかる。

厄介なことに、2000年のVIGOR試験後にrofecoxibによる心血管リスク上昇の証拠が増え続ける一方で、rofecoxibの消化管に対するベネフィットをcelecoxibと比較して調べた唯一の研究からは、rofecoxib投与患者では胃腸出血のための入院のリスクが有意に上昇するという結果が得られた。その上、再検討を行なっても、VIGOR試験、あるいは本試験を含めたその後の観察試験において認められたレベル

の心血管リスクを相殺するような、高用量rofecoxibの実質的なベネフィットを実証する論文を同定することができなかった。

現時点におけるrofecoxibに関する著者の結論は、同薬の高用量使用は中止すべきである、また、医師または患者は低用量rofecoxibを使用すべきではない、ということである。低用量rofecoxibが市場に残った場合、医師および患者はAMIおよびSCDのリスクが実質的に上昇すること、より安全な代替薬が存在することを理解しておく必要がある。

#### 文 献

- 1) Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 3-10.
- 2) IMS Health. Plymouth Meeting, PA.
- 3) Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325: 624-29.
- 4) Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360:1071-73.
- 5) Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481-86.
- 6) Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068-73.
- 7) Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-28.
- 8) Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational study. *Lancet* 2002; 359: 118-23.
- 9) Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099-104.
- 10) Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1105-10.
- 11) Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*; 162: 1111-15.
- 12) D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17: 2265-81.

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/vioxx/default.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:世界市場から回収(2004/09/30)

## 【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

## 【 豪 TGA 】

該当情報なし

## 【 NZ MEDSAFE 】

Prescriber Update Articles Vol.25, No.2, November 2004 (Web 掲載 2004/11)

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

### 1) COX-2 Inhibitors - Where to From Here?

#### COX-2 阻害剤—今後の見通し

2004年10月1日にMSD(Merck Sharp & Dohme)社は, [‘Vioxx’](rofecoxib)の心血管系の安全性上の懸念による世界市場からの回収決定を発表した。結腸直腸ポリープの再発予防効果を rofecoxib (25mg) とプラセボ群とで比較した3年計画の試験 (APPROVe 試験) において, 市販前の臨床試験では検出されなかった心筋梗塞, 脳血管発作等の血管系有害事象のリスクが, rofecoxib を18ヶ月以上の使用患者でプラセボ群の2倍になることが確認されたためである。Rofecoxib による心血管事象リスク上昇に血栓生成や粥腫発生作用が関与している可能性があるが, 明確な機序は特定されていない。また, 他のCOX-2阻害剤 (celecoxib, etoricoxib, meloxicam, parecoxib, valdecoxib等) の心血管系の安全性に関して論評するには, 現段階では十分なデータがない。

Rofecoxib と celecoxib は新世代 COX-2 選択的抗炎症剤ということで, 2000年12月にIMMP(医薬品集中モニタリングプログラム)に加えられた。MARC (Medicines Adverse Reactions Committee) のレビューでは, すべての COX-2 阻害剤も心血管系事象増加との関連性は決定的ではなかった。地域的な使用傾向として, COX-2 阻害剤の使用患者はより高齢で, 合併症を持ち, このような事象のリスクを高める可能性がある多剤併用をしばしば行っていたということが示された。

ニュージーランドから rofecoxib の全在庫が撤去されたので, 処方医は患者と別の治療法について話し合う必要がある。その際, NSAID や他の COX-2 阻害剤等の有害事象の特徴と患者個人の胃腸および心血管を害するリスクファクターを考慮することが求められる。患者によっては, paracetamol が有効かもしれない。

Medsafe は, APPROVe 試験をはじめとする全未入手データの提供を MSD 社に求める予定である。他の COX-2 阻害剤メーカーにも, 最新の安全性情報を求める。加えて, TGA (オーストラリア), FDA (米国), Health Canada (カナダ) 等の規制当局とも連携して, すべての COX-2 阻害剤の心血管事象に関する公表データおよび入手可能な未公表データの入手に努める。Medsafe によるデータ収集後, そのレビューを MARC が行い, 全エビデンスの分析が完了した時点で処方医に対する勧告を行う。また, Medsafe は, 他の COX-2 阻害剤にも rofecoxib 類似の心血管事象リスクがあるのかという点を明らかにするよう MARC に求める。

現在、以下の情報が入手可能である。

- Medsafe/Ministry of Health のメディア向け声明の写し (2004 年 10 月 1 日発表) ([www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz))。
- 消費者および医療従事者向け情報と MSD のメディア向け声明 ([www.vioxx.com](http://www.vioxx.com))
- Australian National Prescribing Service による [‘Vioxx’] の変更に関する患者用ファクトシート ([www.nps.org.au/resources/content/nps\\_factsheet\\_vioxx\\_20041001.pdf](http://www.nps.org.au/resources/content/nps_factsheet_vioxx_20041001.pdf))
- Australian Prescriber 誌の COX-2 選択的阻害剤の血管への影響に関する記事の最新版 ([www.australianprescriber.com/media\\_releases/2004/oct/vascular\\_effects\\_cox2.pdf](http://www.australianprescriber.com/media_releases/2004/oct/vascular_effects_cox2.pdf))

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

## 2) Clozapine Patients Presenting with Symptoms of Infection

### Clozapine を投与された患者に感染症の徴候

抗精神病薬 clozapine は、致死性の好中球減少症や無顆粒球症を起こす可能性がある (NNH=59) と報告されている。Clozapine を投与されている患者で、インフルエンザ様の病状、咽頭痛、発熱など感染症の症状を示す者は造血機能障害の検査を受けるべきで、その結果と病状次第では緊急に血液学専門医への紹介や救急病院への入院が必要になる可能性もある。

ある種の抗生物質 (sulphonamides, trimethoprim, erythromycin) を、clozapine と併用すると好中球減少症のリスクを上昇する可能性があるため、これらの併用は避けるべきである。

一般医は、clozapine を投与している患者に、定期的な血液検査を受ける等の必須事項を含んだ精神科医の作成した安全性プロトコールに留意すべきである。

◎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 (2004/09/16 現在) 海外: 発売済

## 3) Diabetes and Antipsychotic Drugs

### 糖尿病と抗精神病薬

#### ◇抗精神病薬と糖尿病

統合失調症患者にはインスリン耐性が多く認められ糖尿病の罹患率が高いが、両疾患の関連を説明するメカニズムはいまだ明かではない。統合失調症患者の糖尿病罹患率は抗精神病薬治療が一般化する前から高かったが、さらに抗精神病薬による糖尿病リスクの上昇が知られている。抗精神病薬による糖尿病リスクは一樣ではなく、「弱効性」従来型抗精神病薬 (chlorpromazine, pericyazine, thioridazine) と非定型抗精神病薬 olanzapine が特に高い。非定型抗精神病薬は、錐体外路系の副作用が少なく忍容性が高い理由で広く用いられる一方で、糖尿病の発症リスクが高い。

#### ◇抗精神病薬誘発性糖尿病のメカニズム

抗精神病薬による糖尿病リスク上昇のメカニズムはよくわかっていないが、1つの要因として抗精神病薬による体重増加の影響が考えられており、確かに肥満は糖尿病を悪化させる。ただし、clozapine と olanzapine に関しては薬効と体重増加の相関は認められているが、糖尿病発症との関連は確定されな

い。また、clozapine に関しては体重増加と糖尿病の相関を否定する報告もある。抗精神病薬治療による糖尿病はインスリン血中濃度の上昇を伴うことから、統合失調症患者のインスリン耐性を薬物が悪化させているとも考えられる。また、これらの薬物は筋におけるグルコース輸送を抑制し、*in vitro* でのグルコース輸送抑制効果と *in vivo* における高血糖誘導効果には明らかな相関がある。

◇統合失調症患者で糖尿病が併発したときの留意事項

- ・統合失調症患者の高い糖尿病リスクに注意。ある種の抗精神病薬はさらにそのリスクを上昇。患者の空腹時血糖値を測定し、体重をモニター。
- ・糖尿病患者に抗精神病薬治療を行うときは血糖値のモニターを頻繁に。
- ・食事制限と運動のアドバイスは重要であるが、統合失調患者での服薬コンプライアンスは困難。
- ・血糖降下剤を処方する際は治療効果が観察しやすいように一日一回投与で実施。
- ・統合失調症患者は心血管系疾患による死亡率が高い。リスクファクターのコントロールが重要。
- ・糖尿病の家族歴があったり、人種的に罹患率の高い患者には糖尿病を悪化させることの少ない薬を処方。

【 EU EMEA 】

該当情報なし

【 WHO EDM 】

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5 (2004 年 11 月)

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

1. Regulatory Matters

1) Antidepressants – Labels to include enhanced warnings

抗うつ剤 – 拡大警告を含むラベルへ

米国 – 米国 FDA は、抗うつ剤投与を受けている小児患者での自殺念慮の増大に関して、Psychopharmacologic Drugs および Paediatric Advisory Committee から受けた”勧告を支持する”と声明を出した。FDA は抗うつ剤のラベリングの警告や患者へ情報提供に力をいれている。比較臨床試験で対象となったすべての抗うつ剤は小児患者において自殺念慮や行為を増加させた、また、小児では研究されていないが、関連する警告は全ての抗うつ剤に適用されるべきであると Advisory Committee は結論した。委員会はベネフィットを受ける可能性のある小児患者に対する抗うつ剤の評価は重要であると考えている。しかしながら、委員会は抗うつ剤のラベリングにうつ病の小児での比較臨床試験の結果が含まれることを勧告した。

文 献

- 1) Media Release, 16 September 2004. Available on the Internet at [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

## 2) Aristolochic acid — To be replaced by Stephania tetrandra and Inula helenium

### Aristolochic acid — Stephania tetrandra および inula helenium に入れ替え

◇関連情報:医薬品安全性情報 Vol.2 No.15 (2004/08/12)

カナダ Health Canada—Health Canada は aristolochic acid 含有製品を使わないように消費者に勧告  
文 献

- 1) Scrip World Pharmaceutical News No. 2985, 8 September 2004. Available on the Internet at [www.scrippharma.com](http://www.scrippharma.com)

## 3) Enoxaparin — Dosage adjustment needed in patients with renal impairment

### 腎障害を持つ患者には用量調節が必要

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.15 (2004/08/26)

米 FDA — 重篤な腎障害を持つ患者は用量調節が必要

文 献

- 1) 'Dear Healthcare Professional' letter from Aventis, March 2004. Available on the internet at [www.fad.gov](http://www.fad.gov)

## 4) Infliximab — Label to reflect haematological and neurological events

### Infliximab — 血液学のおよび神経学的事象をラベルに反映

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.17 (2004/09/09)

米 FDA — ['Remicade'](infliximab): 血液障害および全身性血管炎による中枢神経障害の警告  
文 献

- 1) 'Dear Healthcare Professional' letter from Centocor, 11 August 2004. Available on the Internet at [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

## 5) Levothyroxine — Changes to regulatory status

### Levothyroxine — 規制の変更

カナダ—Health Canada の TPD (Therapeutic Products Directorate) は, levothyroxine sodium または digoxin を含有する製品は今後新薬として規制されると製造業者に通知した。これは, 製品が承認前に適正に評価され, 市販後も適切にモニターされることを確実にするためである。TPD は, levothyroxine sodium および digoxin は正しく使われないと重篤な治療上の失敗および/また副作用を起こしうる類の薬であるとしている。

一方, 米国 ATA (American Thyroid Association) は, 医師に相談せずに levothyroxine のブランドを変更しないよう患者にプレスリリースを出して警告した。これは, FDA が levothyroxine 製品のジェネリック薬の承認を決定したことによる。FDA が生物学的同等性を決定する際に用いる手法およびその決定は内分泌医からのアドバイスなしになされたという事実に ATA 連合は懸念を表明している。ATA 連合はまた, levothyroxine は狭い毒性—治療域であること, またホルモンの過量または不適切なレベルは重篤な臨

床的結果をたどる可能性があることを勧告している。

#### 文 献

- 1) Health Canada Internet document, 9 July 2004. Available on the Internet at [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)
- 2) ATA Alliance for Thyroid Education Media Release, 13 July 2004. Available on the Internet at [www.thyroid.org](http://www.thyroid.org)

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

### 6) [‘Phu Chee’], [‘Lin Chee/Active Rheuma plus’]—Banned due to presence of undeclared glucocorticoids

#### 2 種の漢方薬—未申告のステロイド含有のため販売禁止

ノルウェー—NoMA (ノルウェー医薬品局) は、2 種の漢方薬 [‘Phu Chee’] と [‘Lin Chee/Active Rheuma plus’] の販売を禁止した。[‘Phu Chee’] には無断で dexamethasone が、[‘Lin Chee/Active Rheuma plus’] には未申告の prednisolone が高濃度に含まれることが判明した。NoMA は、これらの漢方薬による重篤な副作用の報告を受けている。ノルウェー北部の病院の医師は、[‘Phu Chee’] または [‘Lin Chee/Active Rheuma plus’] を服用した患者数人が、ステロイド剤の長期間使用や高用量で見られる症状と類似した症状を呈し、その後離脱症状も伴ったと報告した。[‘Phu Chee’] には 1 錠あたり 0.4～0.5mg の dexamethasone が、[‘Lin Chee/Active Rheuma plus’] には量は不明だが prednisolone が含有されていた。[‘Phu Chee’] の推奨用量は 3～9 錠/日なので、患者は毎日 1.2～4.5mg の dexamethasone に曝露されることになる。これらの薬剤を服用していた患者数は不明だが、この 2 年間で関節リウマチと関節症の患者に最もよく使われていた。NoMA はすべての販売業者の顧客に、これらの漢方薬の速やかな中止および使用に関して警告し、受診を勧める通知書を送付した。

#### 文 献

- 1) Communication from the Pharmacovigilance section, Norwegian Medicines Agency, August 2004.

### 7) Phenylpropanolamine—Banned in the Republic of Korea

#### Phenylpropanolamine—大韓民国で禁止

大韓民国—2004 年 8 月 1 日に KFDA (韓国食品医薬品局) は、PPA (phenylpropanolamine) を含有する 170 の処方薬と感冒用大衆薬の製造と販売を禁止した。今回の禁止は、PPA 含有薬剤が脳卒中発作と関連する可能性があるという韓国の研究の結論に基づいている。PPA の使用に関連する出血性卒中のリスクを報告した文献 (New England Journal of Medicine, 2000; 343: 1826-32) の発表を受けて、数ヶ国で PPA 含有製品が回収されている (WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 1996 を参照)。

#### 文 献

- 1) Korean News Media, August 2004.

## 8) Rifampicin/pyrazinamide – Revised advice

### Rifampicin/pyrazinamide – 勧告の更新

フランス–フランスの規制当局 AFSSAPS (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) は、[ 'Remicade' ] (infliximab) を投与されている患者における潜伏結核に対し、rifampicin と pyrazinamide の併用に関する勧告を更新した。これは、重篤で時に致死的な肝炎の症例が報告されたためである。高齢者、肝硬変の患者または毒性の事象がある場合は、rifampicin と pyrazinamide の併用を避け、代わりに rifampicin と isoniazid を併用、あるいは isoniazid を単独で用いるよう、AFSSAPS は勧告している。

### 文 献

1) French Health Products Safety Agency, 20 August 2004. Available on the Internet at

<http://afssaps.sante.fr>

◎リファンピシシ (rifampicin, 結核化学療法剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ピラジナミド (pyrazinamide, 結核化学療法剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

## 9) Ziprasidone – Updated prescribing information

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.17 (2004/09/09)

米 FDA – 高血糖および糖尿病のリスク増加に関するラベル改訂

### 文 献

1) 'Dear Healthcare Practitioner' letter from Pfizer Global Pharmaceuticals, August 2004. Available on the Internet at [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

## 2. Safety of Medicines

### 1) Bevacizumab – Increased risk of thromboembolic events

#### Bevacizumab – 血栓塞栓症のリスク増加

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.16 (2004/08/26)

米 FDA – [ 'Avastin' ] (bevacizumab): 重篤な動脈血栓塞栓症のリスク増加

### 文 献

1) 'Dear Healthcare Provider' letter from Genentech Inc, 12 August 2004. Available on the Internet at [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

### 2) Clopidogrel – Reports of haemorrhagic events

#### Clopidogrel – 出血性事象の報告

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.15 (2004/08/12)

豪 TGA – Clopidogrel: 出血と血液学的障害

### 文 献

1) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 23: 14-15, No. 4, 2004.

### 3) Lamotrigine — Interaction with hormonal contraceptives

#### Lamotrigine — ホルモン避妊薬との相互作用

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.19 (2004/10/14)

カナダ Health Canada — 抗てんかん剤[‘Lamictal’] (lamotrigine) に関する重要な新安全性情報  
文 献

- 1) 'Dear Healthcare Professional' letter from GlaxoSmithKline Inc, September 2004. Available on the Internet at [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)

### 4) Nitrofurantoin — Risk of lung toxicity with long-term use

#### Nitrofurantoin — 長期使用による肺毒性のリスク

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.15 (2004/08/12)

豪 TGA — Nitrofurantoin の長期使用による肺毒性  
文 献

- 1) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 23: 15, No. 4, August 2004.

### 5) Rituximab — Possible association with Hepatitis B reactivation

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.15 (2004/08/12)

カナダ Health Canada — [‘Rituxan’] (rituximab) による B 型肝炎の再活性化の可能性  
文 献

- 1) 'Dear Healthcare Professional' letter from Hoffmann-La Roche Limited, 27 July 2004. Available on the Internet at [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)

### 6) Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) — Potential adverse effects in neonates

#### SSRIs — 新生児に対する副作用の可能性

カナダ Health Canada は新生児における SSRI 等新抗うつ剤の子宮内曝露による副作用の可能性に関して勧告を発出した。本勧告は、bupropion, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, paroxetine, sertraline, venlafaxine に対して適用されるが、妊娠第三期に SSRI 等新抗うつ剤に曝露された新生児に発現する可能性のある症状に対する意識の向上を目的としている。Health Canada は、入院の延長、呼吸補助、経管栄養を必要とする出産における新生児の合併症がカナダ内外で報告されていることを指摘しており、その症状は直接の副作用に一致するかまたは退薬症状であろうと予想している。患者には相談なく服薬を中止しないよう警告し、また、担当医と別の治療法に関して話し合うよう勧告している。(WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2004 参照, 米国 FDA より関連情報あり。)

文 献

- 1) Health Canada Warnings / Advisories, 9 August 2004. Available on the Internet at [www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)

## 7) Warfarin – Interaction with fluoroquinolones

### Warfarin – Fluoroquinolone 系薬剤との相互作用

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.14 (2004/07/22)

カナダ Health Canada – Fluoroquinolone 系薬剤と warfarin: 相互作用の疑い

#### 文献

1) Canadian Adverse Reaction Newsletter 14: 1-2, No. 3, July 2004.

## 8) Warfarin – Interaction with tramadol

### Warfarin – Tramadol との相互作用

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.15 (2004/08/12)

豪 TGA – Tramadol と warfarin との相互作用

#### 文献

1) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, 23: 16, No. 4, August 2004

## 3. Drugs of current interest

### Cyclooxygenase – 2 inhibitors

#### COX-2 阻害剤

9月30日 Merck 社は、rofecoxib 投与中の患者における心血管事象(心臓発作, 卒中発作を含む)のリスク増加による懸念のため、米国および全世界的な市場から[‘Vioxx’](rofecoxib)の自主的な回収を通知した。Rofecoxib は医家向けの COX-2 選択的 NSAID で、骨関節炎の徴候や症状の緩和、成人の急性の痛みの管理や月経痛の治療に対して 1999 年 5 月に米国 FDA により承認され、その後成人や小児の関節リウマチの徴候や症状の緩和に対しても承認された。

再発性の結腸ポリープを発症するリスクのある患者の長期臨床試験を監視する DSMB (data safety monitoring board) の提言を受けて、Merck 社は[‘Vioxx’](rofecoxib)を回収した。プラセボ服用患者と比較し、rofecoxib 服用患者は、心臓発作や卒中発作を含む重篤な心血管事象のリスクが増加したため、この試験は中止された。

Rofecoxib の市場回収通知は 1999 年に製品が上市されてから 5 年以上経過している。その間に、この薬剤をすでに使用した患者は 8,000 万人を超え、Merck 社の年間の売上は 25 億米ドルを上回った。

心血管事象と COX-2 阻害剤の関連は、2000 年の VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) 試験の驚くべき結果に初めて示された。この試験では rofecoxib 群の 0.4%および naproxen 群の 0.1%が心筋梗塞を発症した。Mukherjee らは研究間比較によりこの結果を拡大し、celecoxib および rofecoxib はプラセボに比較して心筋梗塞の発症率との関連が有意に高いとした。著者らは COX-2 阻害剤がプロスタサイクリンの生成阻害により血栓誘発作用を持つ可能性があるとして、「これらの薬剤の心血管リスクとベネフィットを明確に評価する試験を行う必要がある」と結論した。

しかし、そのような明確な試験は行われなかった。世界ではこの rofecoxib のたどった経緯について議会での全面的な再調査に値するかを議論しているが、今後ますます、市販後の副作用報告の重要性

や、副作用の‘警鐘’を発信すべき WHO の世界的な副作用データベースの機能に細心の注意を払うことが重要である。

Rofecoxib 使用による心血管副作用のリスクが、WHO プログラムに参加する各国機関代表による第 23 回年会 (The 23rd Annual Meeting of Representatives of the National Centres) で、「現在注目される医薬品 (Drugs of Current Interest)」に関する会議において議論されたことは国際的な医薬品モニタリングに対する WHO プログラム (WHO Programme for International Drug Monitoring) の功績によるものである (この会議は 2000 年 11 月上旬、VIGOR 試験が報告されるかなり前に行われた)。オランダにおいて 2000 年の上市から 10 ヶ月以内に、rofecoxib 使用に関連する 8 件の心血管事象が報告され、そのうち 4 件は致命的であったことが指摘された。4 症例すべてが治療開始から 4 日以内に発症しており、ある症例では初回の錠剤服用から 2 時間で発症した。また、マレーシアで死亡が 1 件、オーストラリアで心不全の報告が 3 件、ポルトガルでは様々な心血管事象が合計 5 件報告されていることも明らかにされた。

COX-2 阻害剤と心血管事象については、第 25 回および第 27 回の年会 (Annual Meetings of the Programme) においてもまた議論されていた。ニュージーランドの IMMP (Intensive Medicines Monitoring Programme) のデータにより、対比薬剤 (即ち、血栓誘発性事象に関しては IMMP コホートにおけるすべての薬剤、生存期間の解析に関しては omeprazole) に対し、COX-2 阻害剤の使用では、血栓誘発性事象の比較的高い割合や早期の死亡が示された。生存期間が短くなったのは、心筋梗塞と卒中発作の比較的高い割合であった理由が唯一わかっていることである。Celecoxib の 32,630 人 (平均年齢 63 歳) の患者および rofecoxib の 26,666 人 (平均年齢 58 歳) の患者のコホートが再検討された。Celecoxib と rofecoxib で報告された有害事象で、虚血性の心疾患が 4 番目に多かった。注目すべきは、この事象について 2 剤に発症割合の差はなかったが、不整脈の割合は celecoxib の方が 2 倍高かったことである。Celecoxib における死亡例は心血管系に分類されるものが一番多く、rofecoxib では 2 番目に多かった。

WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring は BCPNN (Bayesian Confidence Propagation Neural Network) のデータマイニング法を用いて、世界的な副作用データベースのすべての薬物に対して、特定の薬物の組み合わせに副作用の分布の偏りがあるかを評価する。2000 年第 2 四半期の終わりに、WHO のデータベースの副作用報告で rofecoxib と celecoxib の腎関連の副作用を比較するため、BCPNN 法を用いた Zhao らの報告は興味深い。著者らは、rofecoxib は celecoxib や従来の NSAID より腎毒性が高い。そしてまたこの腎への悪影響により、重篤な心臓事象かつ/または脳血管事象を増加する可能性があるかと結論した。この報告は現在の企業による回収に 3 年近く先立って、2001 年に発表されていた。

WHO の世界的なデータベースでの celecoxib に対する類似の分析はまた、celecoxib 使用と心筋梗塞の関連を示していた (‘Signal’ 2001-09, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring の内部文書)。これに対して Pharmacia 社はこの関連は false-positive であろうと回答した。WHO のデータベースにおいて、スルホンアミド様の副作用が rofecoxib に比較して celecoxib で有意に多く報告されている [スルホンアミド様副作用全体で報告された相対比 1.8, 95%CI [1.6~1.9]]。このスルホンアミド様副作用中、致命的な報告は rofecoxib に比較して celecoxib で 80% 多かった [報告された相対比 1.8,

95%CI[0.9~4.0]。Rofecoxib の心血管作用がすべての選択的 COX-2 阻害剤に当てはまるクラス効果である可能性が特に懸念される中で、このスルホンアミド様副作用の観察は、最近の rofecoxib の経験と同様に celecoxib の知見を見過ごすことに対して警告を与えるものであろう。

以上

---

連絡先

安全情報部第一室 天野, 山本