

医薬品安全性情報 Vol.2 No.3 (2004. 2.12)

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

・FDA が OTC 鎮痛剤の安全な使用に関する消費者キャンペーンを開始 [米 FDA].....	p.1
・解熱・鎮痛の有効成分含有の内服用 OTC 薬に関する安全性の懸念 [米 FDA].....	p.3
・[‘Viramune’] (nevirapine) による重篤な、生命を脅かすまたは致死的な肝毒性に対するリスクファクターの解明 [米 FDA].....	p.6
・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2003年11月) [米 FDA].....	p.7
・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1月28日) [米 FDA].....	p.8
・[Topamax] (topiramate) の使用が代謝性アシドーシスに関連 [Health Canada].....	p.9
患者向情報.....	p.11
・併用 (estrogen + progestin) ホルモン補充療法のベネフィットとリスク [Health Canada].....	p.12
・Fluticasone propionate と ritonavir の薬物相互作用に関する重要な安全性情報 [Health Canada].....	p.14
患者向情報.....	p.15
・18 歳未満で新しい抗うつ剤の治療を受けている場合医師に相談するよう勧告 [Health Canada].....	p.16
・Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol 23, No. 1 (2004年2月) [豪 TGA]	
スタチン系薬剤のミオパシーと横紋筋融解のリスク.....	p.17
高用量の cyproterone と肝毒性.....	p.18
セロトニン症候群.....	p.19
・WHO Drug Information Vol 17, No. 4 (2003年) [WHO EDM]	
西ナイルウイルスに対する治療研究.....	p.20
Atazanavir および tenofovir の併用に対する注意.....	p.21

I. 各国規制機関情報 (2004.2.4 現在)

[英 MHRA]

該当情報なし

[米 FDA]

1. FDA Press Release (2004.1.22)

FDA Launches Consumer Campaign on Safe Use of OTC Pain Products

FDA が OTC 鎮痛剤の安全な使用に関する消費者キャンペーンを開始

FDA は本日、OTC 鎮痛剤の安全な使用のアドバイスを提供する国民啓蒙キャンペーンを開始した。

「鎮痛剤と解熱剤は、指示どおりに使用された時には安全な薬剤である。しかし、ある条件で、あるいは特定の薬剤を服用している人々に使用された場合には、重大な問題を引き起こすことがあり得る。」
「我々は、これらの製品を服用する消費者に、現在の服薬と包装上の指示に注意深く従うことが重要であると注意を促したい」と FDA 長官 Mark B. McClellan, M.D., Ph.D. は述べている。

FDA の全国規模のキャンペーンは、acetaminophen と、非ステロイド性消炎剤 (NSAIDs) を含有する OTC 解熱鎮痛剤 (aspirin, ibuprofen, naproxen sodium, ketoprofen 等) を対象としている。

「これらの薬剤の製品表示を注意深く読み、適切な用量かを確認し、安全に使用するため担当医または薬剤師に問い合わせること」と同氏は述べた。異なる用途で売られている OTC 薬の多くが、同一の有効成分を含有している。例えば、感冒・鎮咳薬が、頭痛薬や処方鎮痛剤と同一の有効成分を含有している可能性もある。不慮の過量服用のリスクを最小限にするため、消費者は同じ有効成分を含有する複数の薬剤を同時に服用することを避けなければならない。

Acetaminophen は、鎮痛剤、鎮咳剤、感冒薬等、600 種類以上の OTC 薬、および処方薬に含まれる有効成分である。正しく使用すれば安全で有効である。しかし、過剰に摂取すると肝障害を引き起こし、死に至ることもある。肝障害の危険性は、acetaminophen 含有製剤を服用する一方で、1 日に 3 本以上のアルコール飲料を消費する人において増加する可能性がある。

NSAIDs は、発熱や軽度な種々の痛みを抑える目的としても使用される一般的な鎮痛剤である。NSAIDs には、aspirin, ibuprofen, naproxen sodium, ketoprofen 等がある。これらの製品は、胃出血を引き起こすことがあるが、60 歳以上、血液凝固阻止剤の処方を受けている、ステロイド剤を服用している、または胃出血の既往がある人において、その危険性は高まる。NSAIDs は、腎疾患を有している、または利尿剤を服用している患者において、可逆性の腎障害のリスクを増加する可能性もある。

FDA の消費者啓蒙キャンペーンには、次の事項が含まれる。

- 1) 薬局または医療従事者が配布する OTC 鎮痛剤の小冊子
- 2) 全国のコミュニティー・ペーパー 10,000 紙に配送する“matte release”新聞記事
- 3) 国内のヘルスケアの会議で配布され、健康関連刊行物に転載可能な FDA Consumer 誌の記事「鎮痛剤使用上の注意」の増刷
- 4) 約 100 種の主要雑誌に送付される 2 種類の印刷公共広告

これらすべての資料は、以下のサイトで入手可能。

<http://www.fda.gov/cder/drug/analgesics/default.htm>

本キャンペーンは、これらの薬剤の推奨用量以上を不注意に服用することを避けるためのアドバイス、およびリスクを増加させる基本的な健康条件の概要を示すものである。

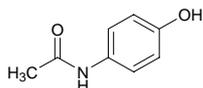
2002 年 9 月、FDA の Non-Prescription Drugs Advisory Committee は、acetaminophen と NSAIDs を含む特定の OTC 薬のラベリング改訂を指示した。これらの製品の含有成分と、不適切な使用によって引き起こされる副作用について、より詳細に消費者に知らせるためにこのような改訂が必要であると通知した。この新たな消費者へのアウトリーチの取り組みに加えて、安全使用をさらに確実なものにするために、FDA はこれら製品のラベリングの改訂を引き続き検討予定である。OTC 経口鎮痛剤に関する最新の科学的知見をより反映させるように、これら成分のラベリングに対する種々の改訂を FDA は検討中

である。

FDA は消費者に対して、OTC 薬の使用についての疑問・質問がある場合、特に栄養補助食品または他の OTC 薬や処方薬と併用する前に、医療従事者や薬剤師に相談することを勧める。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2004/NEW01008.html>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/safety04.htm#otc>



アセトアミノフェン (Acetaminophen, 非ピリン系解熱鎮痛剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

2. FDA CDER (2004.1.22)

Safety Concerns Associated with Over-the-Counter Drug Products Containing Analgesic/Antipyretic Active Ingredients for Internal Use

解熱・鎮痛の有効成分含有の内服用 OTC 薬に関する安全性の懸念

成人および小児患者における不慮の acetaminophen による肝毒性および NSAIDs 関連の消化管出血および腎毒性を予防するために果たす重要な教育的役割について、医療従事者に注意を喚起するために通知する。FDA の NDAC (Nonprescription Advisory Committee) は、2002 年 9 月 19 - 20 日にこれらの鎮痛剤の使用に関する安全性のデータをレビューし、まれではあるが重篤な有害事象となる可能性のあるリスクを減少するために、患者および消費者をより適切に指導する方法に関して勧告した。

経緯: Acetaminophen は、1960 年から OTC 薬の解熱・鎮痛剤として米国で販売されている。Acetaminophen は、単一成分として小児および成人に対してさまざまな用量および剤形で広く入手可能で、さまざまな組み合わせの OTC 薬や処方医薬品でも見受けられる。

化学的には acetaminophen は para-aminophenol の誘導体であり、鎮痛剤である phenacetin の活性代謝物でもある。鎮痛効果が痛覚の閾値を上昇させるのに対し、解熱効果は視床下部の体温調節中枢に対して作用することによる。

急激で意図的な過量の服用、またはアルコールと併用される時に、劇症肝炎を生じることはよく知られている。後者により、1998 年からすべての acetaminophen 含有の OTC 薬において、アルコールの警告を追加する結果となった。FDA の AERS (Adverse Event Reporting System, 副作用報告システム) に集められた市販後の症例報告のレビューによると、1998 年 1 月 - 2001 年 7 月までに成人および小児の両方において肝毒性の 307 症例が特定され、それらの症例において、少なくとも 1 つの acetaminophen 含有製品が被疑薬であると考えられた。当局は肝毒性を引き起こした acetaminophen の不慮の過量投与 (自殺企図に関連しないもの) の症例を重点的にレビューした。当局はまた、肝不全による移植リストからのデータおよび当局に提出されたその他の情報をレビューした。これらの症例の多くは、国際的に文献で発表された報告と矛盾がなく、2002 年 9 月の NDAC 会議で医薬品安全性プロファイルの公開討論のたたき台となった。

Aspirin は COX (シクロオキシゲナーゼ) を非可逆的にアセチル化するが、他のいくつかの有機酸であるプロピオン酸誘導体 (ibuprofen, naproxen 等)、酢酸誘導体 (indomethacin 等) およびエノール酸誘

導体(piroxicam 等)などはすべて、COX の活性部位でアラキドン酸と可逆的に競合する。2 つの型の COX があり、COX-1 は血管、胃および腎臓で見られ、COX-2 は炎症時にサイトカインや炎症メディエーターにより誘導される。現在入手可能な OTC 薬に含まれる NSAIDs はすべて非選択的 COX 阻害剤である。NSAIDs の解熱、鎮痛および抗炎症作用は、COX-2 阻害作用に関連する。消化管(GI)出血および腎毒性のような副作用は、COX-1 阻害の結果であり、NSAIDs による治療の合併症としてよく知られている。

1998 - 2001 年までに FDA の AERS により収集された市販後症例報告のレビューにより、NSAIDs の OTC 薬への使用に関連する消化管出血について、計 279 症例が特定され、ibuprofen、ketoprofen および naproxen に対して 197 症例、aspirin に対して 82 症例であった。副作用報告に鎮痛剤の使用、もしくは OTC 薬の使用の記載があった症例を選別した。これらの報告は国際的な文献により報告された症例研究と矛盾しない。

OTC 薬の NSAIDs 使用に関する腎毒性のリスクを裏付けるデータは、FDA の AERS データベースおよび大規模な母集団の研究で報告された有害事象から集計された。OTC 薬の NSAIDs の使用による急性腎不全の症例はまれである。腎血流量が通常よりプロスタグランジンに依存する状態(うっ血性心不全、腹水のある肝硬変、慢性腎疾患もしくは体液減少を生じるような血液量減少症等)にある人は特に急性腎不全のリスクがある。

OTC 解熱・鎮痛剤の幅広い普及から考えて、FDA は重篤な有害事象の発現率は低いと認識している。しかし、重篤な有害事象の多くは予防可能であることは明らかである。

これらの症例に寄与するファクターは何か？

Acetaminophen 肝毒性

最新の acetaminophen の安全性レビューで、成人において致死的または生命に関わる可能性がある不慮の過量投与を引き起こす 4 つのファクターが示された。

- ・OTC 薬に含まれている成分に対する消費者の認識不足および/または推奨用量を超えることによる悪影響の可能性に対する認識不足
- ・Acetaminophen を含む OTC 薬および処方医薬品双方のさまざまな種類や利用法(単剤、配合剤、さまざまな剤形等)
- ・Acetaminophen 含有の複数の製品を併用することによる重篤な有害事象の発生する可能性に対する消費者の認識の欠如
- ・処方医薬品容器の表示に、成分として acetaminophen を記載していないこと

小児において不慮の過量投与を引き起こす 4 つの状況が示された。

- ・間違った小児用の acetaminophen 製剤を投与(すなわち、濃度の薄い小児用懸濁液(100mg/5mL)の代わりに濃縮乳児用液(80mg/0.8mL)を投与)
- ・年齢に適した小児用製剤の代わりに成人用製剤を投与
- ・体重に基づいた acetaminophen 用量の計算間違い
- ・投与のための用具の誤用(ティースプーンの代わりにテーブルスプーン、ドロPPERに対してシリンジを使用した等)

NSAIDs の消化管出血と腎毒性

Acetaminophen 安全性データのレビューでは、OTC 薬と処方薬の NSAIDs による消化管出血の以下に述べるリスクファクターが特定された。

- ・血液凝固阻止剤および/もしくは副腎皮質ステロイド剤のような医薬品との併用
- ・低用量 aspirin とその他の NSAIDs の併用
- ・加齢 (> 60 歳)
- ・投与量の増加
- ・消化管出血の既往
- ・アルコールとの併用

NSAIDs による腎毒性に関して、以下のリスクを持つ母集団が特定された。

- ・体液が減少している患者
- ・基礎疾患に腎疾患
- ・うっ血性心不全
- ・高齢者 (> 65 歳)
- ・高血圧
- ・糖尿病

考 察: 肝不全を引き起こす不慮の acetaminophen 過量投与、および OTC 薬の NSAIDs の使用に起因する消化管出血および腎毒性の症例により、acetaminophen や NSAIDs を含む製品および安全に製品を使用するための条件について、消費者により適切な指導をする必要があることが明確に示された。有害事象の多くは予防可能である。消費者は、重篤な健康被害が OTC 鎮痛剤の危険な使用により起こりうることを認識する必要がある。

勧 告: 医師は患者に対し適切な鎮痛剤を処方すべきであり、また同一の有効成分を含む複数の薬剤もしくは配合剤の使用についての適切な警告を含む、他の鎮痛剤の使用に関する注意を行うべきである。FDA は医療従事者が以下の事項を患者に指導することで、acetaminophen による肝毒性や NSAIDs に関連する消化管や腎への影響による疾病や死亡を防止する。

- ・いかなる OTC 鎮痛剤も医薬品であり、使用もしくは保管時には安全性のための適切な使用上の注意を守る必要があること
- ・OTC 薬および処方薬として提供される acetaminophen および NSAIDs 含有医薬品には含有量の異なるもの、剤形および配合剤等があること
- ・Acetaminophen もしくは NSAIDs のそれぞれの剤形による適切な使用頻度
- ・それぞれの小児の体重に基づいた適正な用量
- ・液体製剤に対する適正な計量用具の使用
- ・毎日 3 杯以上のアルコール飲料を飲む人は acetaminophen または NSAIDs の安全な使用に適さない
- ・他の処方薬もしくは OTC 薬とともに OTC 鎮痛剤を服用することのリスク
- ・自分で認識できる副作用の徴候と症状

・複数の鎮痛剤を同時に服用することによる問題の可能性

すべての有効成分(acetaminophen または NSAIDs 等), 含有量, 推奨された 1 回および 1 日用量, および警告が処方ラベルで表示されるように, acetaminophen および NSAIDs を含むすべての処方薬に対し, すべての U.S. Boards of Pharmacy は, 容器の表示の改訂を行うよう FDA は勧告した。

最も重要なのは医療従事者が, 患者に対し常に OTC 薬および処方薬の表示を読み, それらの指示に注意深く従うよう指導すべきである。

文 献

- 1) Nonprescription Drug Advisory Committee Meeting, September 2002 transcripts located at www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3882T1.htm
- 2) Woodbury DM, Fingl E: Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds): Goodman s & Gilman s The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 5th ed. New York, Mcgraw-Hill, 1970: 325-58.
- 3) Insel P: Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. In Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE (eds): Goodman s & Gilman s The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 5th ed. New York, Mcgraw-Hill, 1996: 617-43.
- 4) Lanza FL, et al: A guideline for treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Am J Gastroenterol 1998; 93(11):2037-46.
- 5) Altman RD, et al: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee; 2000 update. Arthritis Rheum 2000; 43(9): 1905-15.
<http://www.fda.gov/cder/drug/analgesics/SciencePaper.htm>

3. MedWatch(通知日 2004.2, web 掲載日 2004.2.2)

Important New Safety Information

Re : Clarification of risk factors for severe, life-threatening and fatal hepatotoxicity with [Viramune](nevirapine)

重要な最新の安全性情報:[Viramune](nevirapine)による重篤な, 生命を脅かすまたは致命的な肝毒性に対するリスクファクターの解明

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals 社は, ['Viramune'] (nevirapine)に対し, 枠組み警告が追加された重要な新しい表示についての情報を通知する。特に以下に注意してほしい。同剤は, 他のレトロウイルス薬と併用し, HIV-1 感染の治療に適応のある非核酸系逆転写酵素阻害剤である。

- ・HIV 感染のため慢性的に治療を受けている妊娠した女性を含む, CD4 細胞数 $>250/\text{mm}^3$ の女性は肝毒性のリスクが著しく高い(12 倍)。事象は致命的なものもある。このリスクの高い患者群は ['Viramune']治療開始時に測定した CD4 数により特定された。
- ・重篤な, または致命的な可能性のある肝障害の事象(しばしば発疹を伴う)のリスクが最も高いのは ['Viramune']での治療開始後 6 週間である。しかし, リスクはその後も継続するので, ['Viramune']での治療開始後 18 週間は患者を厳密にモニターすべきである。

・治療中止にもかかわらず肝障害が進行した症例もある。

この新しい情報は、最近の市販後調査のデータの結果、および[‘Viramune’]の臨床試験データベースの詳細な解析による。

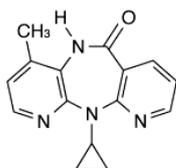
この新しい情報はリスクの増加する患者について述べているが、どんな患者も肝障害の事象を起こす可能性があり、注意深くモニターすべきである。[‘Viramune’]の製品表示においてもすでに記されているように、月に一度以上、特に投与開始時、増量時および増量 2 週間後に臨床検査を推奨する専門家もいる。発疹がでている患者はすべて[‘Viramune’]治療中のいずれの時期においても、しかし特に投与開始から 18 週間は、肝機能テストを行うべきである。

治療開始から 18 週間は、頻繁な臨床モニタリングを[‘Viramune’]治療中継続すべきである。

肝炎の徴候もしくは症状、重篤な皮膚反応もしくは過敏反応が発現した時は、[‘Viramune’]治療を中止し速やかに受診するよう助言することは重要である。これらの患者においては[‘Viramune’]を再投与すべきではない。

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/viramune_deardoc_Feb04.pdf

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/safety04.htm#viramune>



ネビラピン [Nevirapine, 非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)] 国内: 発売済 海外: 発売済

4. MedWatch (web 掲載日 2004.1.26)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - November 2003

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2003 年 11 月)

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の箇所の表示の改訂を含む。簡易版(表)には医薬品名と改訂箇所のリスト、また詳細版には改訂になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および新規または更新された安全性情報が掲載されている。

(略号: C (CONTRAINDICATIONS) = 禁忌, BW (BOXED WARNING) = 枠組み警告,

W (WARNINGS) = 警告, P (PRECAUTIONS) = 使用上の注意, AR (ADVERSE REACTIONS) = 副作用)

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Fluticasone Propionate and Salmeterol Inhalation Powder	Advair Diskus					
Estradiol Transdermal System	Alora					
Pyrimethamine	Daraprim Tablets					
Pioglitazone Hydrochloride	Actos Tablets					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Penicillamine Capsules	Cuprimine					
Desmopressin Acetate	DDAVP Injection					
Desmopressin Acetate	DDAVP Nasal Spray					
Desmopressin Acetate	DDAVP Rhinal Tube					
Desmopressin Acetate	DDAVP Tablets					
Abciximab	ReoPro					
Risperidone	Risperdal Tablets and Oral Solution					
	Risperdal M-TAB Orally Disintegrating Tablets					
Amantadine Hydrochloride	Symmetrel Syrup and Tablets					
Atenolol	Tenormin I.V. Injection					
Atenolol	Tenormin Tablets					
Oxymetholone	Anadrol-50 Tablets					
Neomycin Sulfate, Polymyxin B Sulfate, Bacitracin Zinc, and Hydrocortisone Ointment, USP	Cortisporin Ointment					
Pemoline	Cylert Tablets and Chewable Tablets					
Kit for Preparation of Tc99m Succimer for Injection	DMSA					
Ergocalciferol, USP	Drisdol Capsules					
Lamivudine	Epivir Tablets and Oral Solution					
Lamivudine	Epivir-HBV Tablets and Oral Solution					
Chlorambucil	Leukeran Tablets					
Leuprolide Acetate	Lupron Injection					
Kit for the Preparation of Technetium Tc99m Tetrofosmin for Injection	Myoview					
Hydrocodone Polistirex/ Chlorpheniramine Polistirex	Tussionex Pennkinetic					
Stanozolol	Winstrol Tablets					
Oxycodone Hydrochloride	OxyContin Controlled-Release Tablets					
Pantoprazole Sodium	Protonix I.V. for Injection					

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/nov03_quickview.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/nov03.htm>

5. Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of January 28, 2004

小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を公表(2004年1月28日)

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Alendronate	Fosamax	Merck		
Atovaquone and Proguanil	Malarone	GlaxoSmithKline		
Benazepril	Lotensin	Novartis		
Budesonide	Pulmicort	AstraZeneca		なし*
Ciprofloxacin	Ciloxan	Alcon		発行予定
Esmolol	Brevibloc	Baxter		
Fentanyl	Duragesic	ALZA		
Fexofenadine	Allegra	Aventis		
Fludarabine	Fludara	Berlex		
Fluticasone	Flonase	GlaxoSmithKline		発行予定
Fluticasone	Flovent	GlaxoSmithKline		

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Fosinopril	Monopril	Bristol-Myers Squibb		
Glyburide and Metformin New!!	Glucovance	Bristol-Myers Squibb		
Ofloxacin	Ocuflox	Allergan		発行予定
Orlistat	Xenical	Hoffmann-La Roche		
Oxybutynin	Ditropan	Johnson & Johnson		
Temozolomide	Temodar	Schering		
Topotecan	Hycamtin	GlaxoSmithKline		
Venlafaxine	Effexor	Wyeth Ayerst		

* この薬の臨床薬理学的評価は実施されていない。

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

(注: 上記は 2004 年 1 月 28 日に web 掲載された情報)

【カナダ Health Canada】

1. Important Drug Safety Information: [Topamax](topiramate) use is associated with Metabolic Acidosis(通知日 2004.1.12, web 掲載日 2004.1.21)

重要な安全性情報: [Topamax](topiramate)の使用が代謝性アシドーシスに関連(医療従事者向)

Janssen-Ortho 社は Health Canada との協議に基づき, [Topamax](topiramate)錠およびスプリンクルカプセルが, 高クロール性でアニオンギャップが正常な代謝性アシドーシス(血清中の重炭酸イオンの減少)を起こすと指摘する緊急重要安全性情報を医療従事者に通知した。[Topamax]は, 従来の治療で十分な効果の得られないてんかんの患者(成人および 2 歳以上の小児)の管理に, 補助療法として承認, 販売されている。

高クロール性でアニオンギャップが正常な代謝性アシドーシスのデータは, 250 万人以上の患者における市販後の経験およびプラセボ比較試験より得られている。臨床試験では, 血清中重炭酸イオンの持続的減少の発現率は, topiramate 群で 23-67%, プラセボ群で 1-10%であった。臨床試験における血清中の重炭酸イオン値の著しい低下は, topiramate 群で 3-11%, プラセボ群で 1%未満であった。

治療期間中はいつでも発生する可能性はあるが, 通常, 血清中の重炭酸イオンの低下は topiramate の開始直後に起きる。血清中の重炭酸イオンの低下は大抵, 軽微から中等度で, 成人では 1 日 400mg の投与で, 小児では 6mg/kg/日の投与で, 平均 4mEq/L 低下する。まれに, 10mEq/L 以下に減少する場合もある。

アシドーシスの素因となる状態や治療(腎疾患, 重篤な呼吸障害, てんかん重積状態, 下痢, 外科手術, ケトン体を生成するような食事または薬剤等)も, topiramate の重炭酸イオンの低下に相加的に作用している可能性がある。

急性および慢性的代謝性アシドーシスの徴候には, 過換気, 疲労および食欲不振等の非特異的症状, また不整脈や昏迷等のもっと重篤な後遺症が含まれる可能性がある。慢性的未治療の代謝性アシドーシスは, 腎結石症や腎石灰沈着症のリスクを増大し, 骨軟化症(小児ではくる病といわれる), および/または骨折のリスクが高い骨粗鬆症が発現する可能性がある。小児患者における慢性代謝性アシ

ドーシスは、成長率を低下させる可能性もある。成長率の低下は、最終的な最高身長を低下するかもしれない。成長および骨関連の後遺症に関する topiramate の影響の系統的的研究は行われていない。

Topiramate による治療中は、治療開始前および定期的に血清重炭酸イオンを測定することが推奨される。代謝性アシドーシスが発現し持続した場合は、topiramate の投与量を徐々に減量、また休薬する場合も徐々に減量して行うことを検討すべきである。アシドーシスが持続しているにもかかわらず、topiramate の投与続行を決定した場合は、アルカリによる治療を考慮しなければならない。

代謝性アシドーシスに関するデータ

高クロール性でアニオンギャップが正常な代謝性アシドーシス(すなわち、慢性の呼吸性アルカローシスがない血清重炭酸イオンの正常値の範囲以下の低下)は、topiramate の治療に関連している。この代謝性アシドーシスは、topiramate による炭酸脱水酵素阻害作用による腎性重炭酸イオン喪失に起因している。このような電解質バランス障害が、プラセボ比較臨床試験および市販後の topiramate の使用で見られた。治療期間中はいつでも発生する可能性はあるが、通常、topiramate 誘発性代謝性アシドーシスは topiramate の開始直後に起きる。重炭酸イオンの低下は大抵、軽微から中等度で、成人では 1 日 400mg の投与で、小児では 6mg/kg/日の投与で、平均 4mEq/L 低下する。まれに、10mEq/L 以下に減少する場合もある。アシドーシスの素因となる状態や治療(腎疾患、重篤な呼吸障害、てんかん重積状態、下痢、外科手術、ケトン体を生成するような食事または薬剤等)も、topiramate の重炭酸イオンの減少に相加的に作用している可能性がある。

成人では、てんかんの補助療法の比較臨床試験における持続的な治療中に発生した血清重炭酸イオンの減少(連続した 2 回の受診時または最後の受診時に 20mEq/L 未満)の発現頻度は、400mg/日で 32%、プラセボで 1%であった。代謝性アシドーシスは 50mg/日という低い投与量でも見られた。これらの試験における血清重炭酸イオンの極めて異常な減少(絶対値が 17mEq/L 未満で、治療前から 5mEq/L を超える減少)の発現頻度は、400mg/日で 3%、プラセボで 0%であった。400mg/日より多い投与量では、血清重炭酸イオン値は系統的に評価されていない。

小児(16 歳未満)の患者では、レノックス・ガストー症候群または難治性部分発作の補助療法のプラセボ対照比較試験で、持続的な治療中に発生した血清重炭酸イオン減少の発現頻度は、[Topamax](約 6mg/kg/日)で 67%、プラセボで 10%であった。これらの試験における血清重炭酸イオンの極めて異常な減少(絶対値が 17mEq/L 未満で、治療前から 5mEq/L を超える減少)の発現頻度は、[Topamax]で 11%、プラセボで 0%であった。中等度の代謝性アシドーシスの症例が、5 ヶ月齢児、特に 5mg/kg/日より多い投与量で報告されている。

片頭痛の予防に対する適応はないが、成人における片頭痛予防のプラセボ対照比較試験で、持続的な治療中に発生した血清重炭酸イオンの減少の発現頻度は、200mg/日で 44%、100mg/日で 39%、50mg/日で 23%、プラセボで 7%であった。これらの試験における血清重炭酸イオンの極めて異常な減少(絶対値が 17mEq/L 未満で、治療前から 5mEq/L を超える減少)の発現頻度は、200mg/日で 11%、100mg/日で 9%、50mg/日で 2%、プラセボでは 1%未満であった。

2 歳未満の患者における安全性および有効性は確立していない。Topiramate は代謝性アシドーシスに関連している。小児患者における慢性の未治療の代謝性アシドーシスは、骨軟化症(くる病)を起こし、

成長率を低下させる可能性がある。成長率の低下は、最終的な最高身長を低下するかもしれない。成長および骨関連の後遺症に関する topiramate の影響の系統的研究は行われていない。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax_3_hpc_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax_3_hpc_e.html

参 照：医薬品安全性情報 Vol.2 No.1

患者向情報

Public Advisory : Updated Safety Information Announced in Canada for Patients Taking [Topamax](topiramate) Regarding Higher than Normal Blood Acid (通知日 2004.1.20 , web 掲載日 2004.1.26)

公告 : [Topamax](topiramate)を服用している患者向けにカナダで発表された正常より高い血液中の酸に関する最新安全性情報

Janssen-Ortho 社は Health Canada との協議に基づき、[Topamax]を服用している患者における緊急安全性情報について、患者および医療従事者に警告を発した。

持続する「代謝性アシドーシス」の症例が、[Topamax]を服用している患者で報告されている。「代謝性アシドーシス」とは、体の正常な酸塩基平衡が崩れることである。[Topamax]関連アシドーシスは、血液中の酸濃度を調整する体内物質の 1 つである重炭酸イオンの血中濃度の減少に起因する。比較臨床試験におけるアシドーシスの発現頻度は、プラセボを与えられた患者より、[Topamax]を与えられた患者でかなり高い([Topamax]で 23-67%であるのに対して、プラセボで 1-10%)。このような重炭酸イオンの血中濃度の減少は、通常軽微から中等度で、いつもではないが大抵、[Topamax]の治療初期に発生する。多くの症例では酸塩基平衡の崩れによる症状はないが、呼吸促進、持続性消耗、食欲喪失のような症状を経験する患者がいるかもしれない。人によっては、心障害、思考混乱、または意識低下のようなもっと重篤な症状が起きる可能性もある。

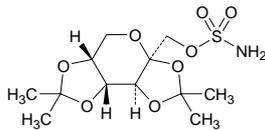
アシドーシスの素因となる状態の患者は、腎疾患、重篤な呼吸障害、多発性で重篤な発作、下痢等の基礎疾患がある患者、ケトン体を生成する炭水化物の食事(高脂質、低蛋白、低糖分の食事)を摂っている患者、他の薬を用いている患者等である。[Topamax]を服用している患者やその介護者は、担当医師に既往歴を知らせるべきである。

持続するアシドーシスがあるか診断でき、必要に応じて治療を勧めることが可能な医師の診察を受けずに、[Topamax]を中止、または投与量を減らしてはならない。

2003 年 9 月 30 日時点で、世界中の 250 万人以上での経験に基づいた情報から、[Topamax]で治療した 76 例で血清重炭酸イオンの減少を医療従事者が報告し、うち 5 例がカナダの症例であることがわかっている。[Topamax]はてんかんの追加療法として 1997 年よりカナダで承認され、カナダではおよそ 8 万 9 千人が [Topamax]を処方されている。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax_3_pa_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/topamax_3_pa_e.html



トピラマート (Topiramate, GABA agonist (抗てんかん剤))

国内: Phase III (2001/06/07 現在) 海外: 発売済

2. Benefits and Risks of Combined (Estrogen and Progestin) Hormone Replacement Therapy (2004.1.21)

併用 (estrogen + progestin) ホルモン補充療法のベネフィットとリスク

問題点: 長年、閉経期の症状の緩解に estrogen と progestin の併用 HRT (ホルモン補充療法) が処方されてきた。しかし、最近の研究により同療法に関する顕著なリスクが明らかにされた。

背景: HRT 製品は、ほてり、寝汗、膣乾燥といった更年期症状の治療および骨粗鬆症の予防に、Health Canada により承認されている。パッチ、ゲル、および膣リングのような HRT の他の剤型もあるが、錠剤が最も広く使用され、下記の 2 種が主要である。

- ・配合剤 (estrogen および progestin)
- ・Progestin を含まず estrogen のみ

Progestin は、子宮摘出術 (子宮の外科的切除) を受けていない女性の子宮癌の予防のために加えられる。

幾つかの初期の試験は、HRT 製品の使用が、閉経後の女性の心疾患を予防する可能性を示した。しかし、このような女性における心疾患の低い発現率は、現在では食事やライフスタイルのような他の因子によるものと考えられている。HRT 製品に対して Health Canada が承認しているラベリングの内容には、心臓発作、卒中発作、心血管障害の予防に適応がないことをはっきりと記載している。

HRT の健康上のリスクとベネフィット: 1991 年に米国 NIH (National Institutes of Health) は、米国の 40 施設で実施された健常な閉経後の女性に関する一連の試験である WHI (Women's Health Initiative) を開始した。2 種類のタイプの HRT (錠剤) のリスクとベネフィットを評価し、閉経後の女性における心疾患、乳癌、結腸直腸癌、骨折の発現頻度と与える影響を見る臨床試験が WHI に含まれた。試験は 2 群に分けられた。

- ・第一の群には、子宮摘出術を受けていない 50-79 歳の閉経後の女性 1 万 6 千人以上が組み込まれ、estrogen (結合型 estrogen 0.625mg) と progestin (medroxyprogesterone acetate 2.5mg) の配合剤またはプラセボ (非有効成分のみ) の錠剤を毎日服用した。
- ・第二の群には、子宮摘出術を受けた 1 万人以上の女性が組み込まれ、estrogen の錠剤のみまたはプラセボを服用した。

2002 年 7 月に、平均 5.2 年の通常の追跡調査後に、NIH は WHI 試験の併用 (estrogen および progestin) HRT 群の時期を早めて中止した。独立したモニタリング委員会が定期的に所見をレビューしていたが、プラセボ群と比較して、併用 HRT 群ではベネフィットよりリスクが高いと結論付けた。併用 HRT を受けている女性年間 1 万人あたりの疾患発現率の変異について、同試験により以下のことが判

明した。

- ・冠動脈性心疾患が 7 例多い(併用 HRT 37 対 プラセボ 30)
- ・卒中発作が 8 例多い(29 対 21)
- ・肺および下肢の血栓が 18 例多く(34 対 16), 2 倍である
- ・浸潤性の乳癌が 8 例多い(38 対 30)
- ・結腸直腸癌が 6 例少ない(10 対 16)
- ・股関節部骨折が 5 例少ない(10 対 15)

これらの数字は低いようでも、大きな意味を持つ。数百万の女性が併用 HRT を服用する場合、長年にわたる発生数は重大な公衆衛生上の問題となる。

2002 年 7 月以降、WHI 試験結果の続報が発表されている。知見の中には以下のものがあった。

- ・65 歳以上の女性 4 万 5 千人以上のサブグループで、併用 HRT では痴呆がプラセボより年間 1 万人当たり 23 例多く報告された(45 対 22)。さらに、併用 HRT は軽度の認知障害を予防せず、併用 HRT 群で認知能力の低下のリスクが少し増加した。
- ・併用 HRT は HRT を受けない場合と比較して、乳腺密度を増加させ、マンモグラフィー結果の解析を難しくすることが示された。

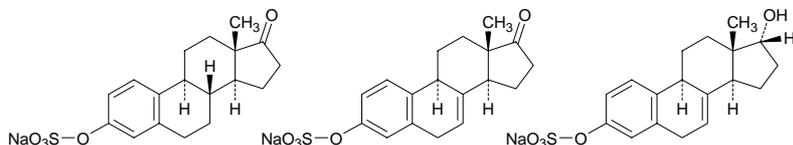
このような結果を踏まえて、estrogen と progestin の配合剤は、他の治療が不適切である特殊な状況を除き、閉経後の女性の長期使用には推奨されない。HRT の長期使用を考える場合は、乳癌、血栓、卒中発作、冠動脈性心疾患、痴呆(65 歳以上の女性)のリスクが、骨折の減少および結腸直腸癌のリスクの減少というベネフィットを上回ると見なされる。

HRT に progestin が含まれていない場合については明確な徴候がないため、WHI 試験の estrogen 単剤群は継続されている。最近の知見は、長期の estrogen 単剤治療と乳癌のわずかな増加との関連を示唆している。結論は 2005 年までに得られる見込みである。

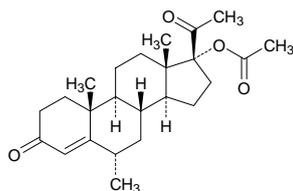
併用 HRT の他の投与量およびパッチ、ゲル、および膣リングのような他の剤型は、WHI 試験で検討されていないことに留意していただきたい。

http://www.hc-sc.gc.ca/english/pdf/iyh/hrt_e.pdf

<http://www.hc-sc.gc.ca/english/iyh/medical/estrogen.html>



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



酢酸メドロキシプロゲステロン (Medroxyprogesterone Acetate, 黄体ホルモン剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

但し、国内で結合型エストロゲン/酢酸メドロキシプロゲステロンの合剤は申請準備中である(2003/12/01現在)。

3. Important Safety Information Regarding A Drug Interaction Between Fluticasone Propionate ([Flonase]/[Flovent]/[Advair])and Ritonavir ([Norvir]/[Kaletra])(通知日 2004.1.22 , web 掲載日 2004.1.30)

Fluticasone propionate([Flonase]/ [Flovent]/ [Advair])と ritonavir ([Norvir]/ [Kaletra])の薬物相互作用に関する重要な安全性情報(医療従事者向)

[Norvir]/ [Kaletra](ritonavir)との併用は、[Flonase]/ [Flovent]/ [Advair](fluticasone propionate)の血漿濃度を著しく高め、クッシング症候群および副腎抑制等の全身性の副腎皮質ステロイド作用をもたらす可能性がある。Fluticasone propionate と ritonavir の併用は、患者へのベネフィットが全身性の副腎皮質ステロイドの副作用のリスクを上回らない場合避けるべきである。

GlaxoSmithKline 社は、Health Canada と協議し、[Flonase](fluticasone propionate)点鼻液スプレーと[Norvir](ritonavir)を用いて実施された薬物相互作用試験の結果について通知した。

健常者での薬物相互作用試験によって、ritonavir(極めて強力なチトクローム P450 3A4 阻害剤)が fluticasone propionate の血漿濃度を著しく高め、その結果、血清 cortisol 濃度を顕著に減少させる可能性が示された。市販後の使用においては、fluticasone propionate と ritonavir を併用している患者で、クッシング症候群および副腎抑制等の全身性の副腎皮質ステロイド作用をもたらす臨床的に重大な薬物相互作用が報告されている。したがって、fluticasone propionate と ritonavir の併用は、患者へのベネフィットが全身性の副腎皮質ステロイドによる副作用を上回らない場合避けるべきである。

同試験は血清 cortisol 濃度を著しく低減することなく、他のチトクローム P450 3A4 阻害剤 erythromycin は fluticasone propionate への全身的曝露をごくわずかに、または ketoconazole が軽微に増加させることも示した。しかし、世界的な市販後の使用において、アゾール系抗真菌剤と吸入用 fluticasone propionate の使用に関連して、副腎皮質抑制の症例報告が数例ある。よって、強力なチトクローム P450 3A4 阻害剤(例えば、ketoconazole)との併用時には、fluticasone propionate の全身性曝露を増大させる可能性があるため、注意が必要である。

主に CYP3A4 で代謝される副腎皮質ステロイドは、ritonavir との相互作用に影響される可能性がある。

この薬物相互作用に関する情報は、[Flonase](fluticasone propionate)点鼻液スプレー、[Flovent](fluticasone propionate)吸入剤(エアロゾルおよびドライパウダー)、[Advair](salmeterol xinafoate/fluticasone propionate)吸入剤(エアロゾルおよびドライパウダー)の Product Monograph に加える。[Norvir](ritonavir; Abbott Laboratories 社)の Product Monograph には記載済みで、[Kaletra](lopinavir/ritonavir 4:1; Abbott Laboratories 社)の Product Monograph にも加える予定である。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/fluticasone_propionate-ritonavir_hpc_e.pdf

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

患者向情報

Public Advisory : Information for patients regarding a drug interaction between ritonavir ([Norvir]/[Kaletra]) and fluticasone propionate ([Flonase], [Flovent], [Advair]) (通知日 2004.1.27 , web 掲載日 2004.2.2)

公告 : Ritonavir ([Norvir]/[Kaletra]) と fluticasone propionate ([Flonase]/ [Flovent]/[Advair]) との薬物相互作用に関する患者向情報

健常者での最近の臨床試験により, [Norvir](ritonavir)と[Flonase](fluticasone propionate)点鼻液スプレー, アレルギー用副腎皮質ステロイド点鼻液の併用が, fluticasone propionate の血中濃度を著しく高めることが判明した。さらに GlaxoSmithKline 社は, ritonavir と fluticasone propionate を同時に服用している患者での副腎抑制の報告を受けた。副腎抑制とは, 副腎が体内の正常な働きに応じ, 必要なホルモンをほとんど産生しない状態で, 特に手術, 感染, 重篤な障害後の体の治癒能力を低下させる。したがって, ritonavir と fluticasone propionate は, 患者へのベネフィットが副腎抑制のリスクを上回る場合のみ併用するべきである。アゾール系抗真菌剤のような fluticasone propionate の代謝に影響することがわかっている他の薬剤を服用している患者にも, 注意を払わなければならない。

Ritonavir は, HIV/AIDS の治療に用いるプロテアーゼ阻害剤で, 体内から fluticasone propionate を排泄する役割を担う酵素の強力な阻害剤である。吸入用または経鼻用副腎皮質ステロイドと併用する際には, 患者は副腎抑制のような副腎皮質ステロイドによる副作用のリスクの恐れがあるかもしれない。吸入用または経鼻用副腎皮質ステロイドは, アレルギー, 喘息および/または慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療に用いられる。

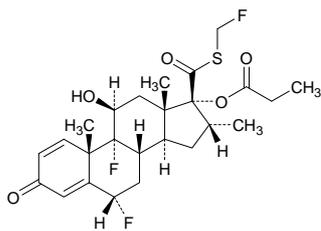
他の副腎皮質ステロイド製剤は, fluticasone propionate と同じ排泄経路であることが知られており, ritonavir との相互作用に影響され, fluticasone propionate で見受けられるものと同様の有害事象を起こす可能性がある。やはり副腎皮質ステロイド製剤を服用している HIV 感染者は, 現在の薬物療法を検討するために, 担当医に連絡を取るべきである。

医師の診察を受けずに服薬を中止すべきでない, 患者に勧告する。突然服薬を中止すると健康を害し, 生死に関わる可能性もある。

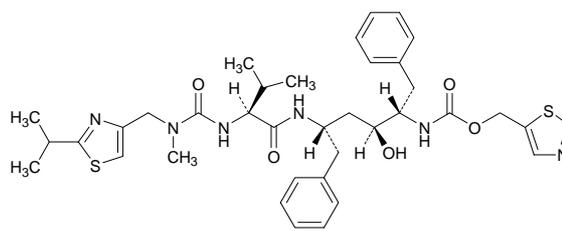
Fluticasone propionate は, GlaxoSmithKline 社が製造した[Flovent](fluticasone propionate)吸入剤(エアロゾルおよびドライパウダー), [Advair](salmeterol xinafoate/fluticasone propionate)吸入剤(エアロゾルおよびドライパウダー)にも含まれる。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/fluticasone_propionate-ritonavir_pa_e.pdf

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



プロピオン酸フルチカゾン (Fluticasone Propionate, 副腎皮質ステロイド剤)
国内: 発売済 海外: 発売済



リトナビル (Ritonavir, プロテアーゼ阻害剤)
国内: 発売済 海外: 発売済

4. Advisory: Health Canada advises Canadians under the age of 18 to consult physicians if they are being treated with newer anti-depressants (2004.2.2)

Health Canada が 18 歳未満で新しい抗うつ剤の治療を受けている場合, 医師に相談するよう勧告

Health Canada が, 新しい抗うつ剤 - SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)と SNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤) - の治療を受けている 18 歳未満の患者の安全性を懸念し, これらの薬剤のベネフィットがリスクを上回るかを確かめるため, 担当医に相談するよう国民に勧告した。

Health Canada は, 新しい抗うつ剤の製造業者に, 18 歳未満への使用時の世界的な安全性データに関する徹底的なレビューを提供するよう最近要請した。この要請は, これらの薬剤の数種が 18 歳未満の患者における自殺関連事象のリスク増加に関与している可能性があるという国際的な報告を受けてなされた。

この種の薬剤を Health Canada が 18 歳未満の患者への使用に承認していないことを留意しなくてはならない。SSRI/SNRI は小児への使用が承認されていないが, 適応外使用と呼ばれる医師の裁量で処方決定するには, 医師は患者の状況を基にしている。

離脱症状のリスクのためこの種の薬剤は突然中止すべきでないので, Health Canada は, 小児患者が担当医に相談せずに新しい抗うつ剤を突然中止することは推奨しない。この勧告は成人への使用には該当しない。

本勧告は以下の薬剤に適応される。

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

http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2004/2004_01.htm

* 抗うつ剤の構造式は医薬品安全性情報 Vol.1 No.31, 37 を参照のこと。

[豪 TGA] (2004.2.2)

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol 23, No. 1 (2004 年 2 月)

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0402.pdf>

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0402.htm>

1) Risk factors for myopathy and rhabdomyolysis with the statins

スタチン系薬剤のミオパシーと横紋筋融解のリスク

高コレステロール血症の治療に対し、オーストラリアでは 4 つのスタチン系薬剤 (HMG CoA 阻害剤, simvastatin, atorvastatin, pravastatin および fluvastatin) が使用可能である。スタチン系薬剤はそれぞれ筋痛もしくは横紋筋融解を起こす可能性がある。Cerivastatin は特に gemfibrozil と併用した際に、致死的な症例を含む、忍容できないほど高率の横紋筋融解を起こすため、世界的に市場から回収された。

スタチン系薬剤の臨床試験において、筋疾患の割合はプラセボと有意な差が観察されなかった。しかし、さらに幅広い臨床の使用では、さまざまな疾患状態の患者や相互作用の可能性のある薬剤を服用している患者も含まれる。最近のレビューでは、スタチン系薬剤の血漿濃度の上昇は筋痛、ミオパシーや特に横紋筋融解のリスクの上昇に関連することが示されている。肝酵素 CYP3A4 により代謝される simvastatin や atorvastatin に対するこれらのファクターを表 1 に示す。

ADRAC は simvastatin で 91 件, atorvastatin で 26 件の横紋筋融解の報告を受けた。また同様に、多くの筋痛、ミオパシーもしくは CK (クレアチンキナーゼ) 上昇の報告も受けた。表 2 に、表 1 に定義されたリスクファクターが特定された症例の割合を示した。Simvastatin では、横紋筋融解の報告において最も一般的なファクターは年齢 70 歳以上 (40 件), 用量 40mg 以上 (33 件), cyclosporin (19 件), gemfibrozil (21 件), diltiazem (20 件) および糖尿病 (15 件) であった。Simvastatin での横紋筋融解の半数以上が複数のリスクファクターを持っていた。いくつかのリスクファクターを持つ人は軽い筋疾患よりむしろ横紋筋融解を発症するリスクを持つ可能性がある。

横紋筋融解の症例の特徴は、長期のスタチン系薬剤の治療は薬剤の変更 (例, スタチン系薬剤の増量や clarithromycin もしくは diltiazem の追加) までは忍容性が高かったことである。

Pravastatin と fluvastatin は CYP3A4 により代謝されないため、他の薬剤との相互作用により血漿濃度の上昇が起こりにくい。これらのスタチン系薬剤による筋障害の ADRAC への報告を表 2 に示した。

表 1 Simvastatin および atorvastatin の筋疾患のリスクを増加するファクター

CYP3A4 による代謝を阻害する物質	cyclosporin, diltiazem, verapamil, マクロライド系抗生物質, アゾール系抗真菌剤, プロテアーゼ阻害剤, グレープフルーツジュース
その他の機序で代謝を阻害する薬剤	gemfibrozil
疾患	糖尿病, 甲状腺機能低下症, 腎・肝疾患
高齢	70 歳以上
高用量	40mg/日以上

表2 スタチン系薬剤での筋疾患のADRACへの報告におけるリスクファクターの頻度

スタチン系薬剤	筋痛 / ミオパシー / CK上昇	リスクファクターを持つ割合	横紋筋融解	リスクファクターを持つ割合
Simvastatin 総報告件数2,493	518件	37%	91件	94%
Atorvastatin 総報告件数1,055	237件	45%	26件	73%
Pravastatin 総報告件数442	99件	41%	5件	80%
Fluvastatin 総報告件数248	68件	54%	2件	100%

Pravastatin と fluvastatin の主要なリスクファクターは高齢と高用量であった。これらのスタチン系薬剤の横紋筋融解の症例が少なかったことは、薬物相互作用がより少ないと考えられることと関係していると思われるが、オーストラリアでの使用が少ないことも関係する(1992 - 2003 年 11 月まで、スタチン系薬剤の処方量の 85% が simvastatin もしくは atorvastatin であった)。

高用量のスタチン系薬剤は、高齢者、腎や肝不全、甲状腺機能低下症や糖尿病の患者において注意して用いられるべきである。これらの条件にあてはまる simvastatin もしくは atorvastatin を服用する患者において、gemfibrozil, cyclosporin や diltiazem を併用する場合、特に注意するべきである。短期間のマクロライド系抗生物質やアゾール系抗真菌剤による治療が必要な場合、simvastatin や atorvastatin の一時的な中止を考慮すべきである。筋痛や脱力が起きた場合、医師に報告するよう患者に知らせるべきである。

* スタチン系薬剤の構造式は医薬品安全性情報 Vol.1 No.12 を参照のこと。

2) High dose cyproterone and hepatotoxicity

高用量の cyproterone と肝毒性

高用量の cyproteron (50mg, 100mg; ['Androcur'], ['Androcur-100']) は、主に進行した前立腺癌に対して使用されている。2003 年 6 月末までに、50mg もしくは 100mg 錠に対し 59,000 の処方が調剤され、処方された 97% の患者が男性であった。

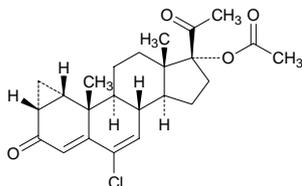
ここ数年間、ADRAC は高用量の cyproterone に関連する 105 件の報告を受けている。最も多い副作用は肝臓に関係しており、32 件報告された。その他一般的に疲労、呼吸困難、無力症、錯乱、うつ病、深部静脈血栓症を含む反応が報告された。

1 例を除く、肝の反応のすべては 56 - 92 歳(平均 77 歳)の前立腺癌の治療を受けている男性患者だった。肝障害発症までの期間は 4 日から 4 年(平均:4 - 5 ヶ月)であり、4 症例のみが 1 ヶ月以内に発症した。

肝機能試験の結果では、大多数に胆汁うっ滞性肝炎の存在が示された。しかし肝細胞酵素 (AST, ALT) の著しい上昇が示されるものもあった。ほとんどの患者に黄疸があった。10 人の患者が死亡し、そのうち 9 人が肝障害によるものであった。前立腺癌の早期患者の 1 人は肝移植を受けた。11 人の患者が報告時に回復していた。

Cyproterone による肝毒性はまれであるが、致死的もしくは生命を脅かすものである。[‘Brenda’], [‘Diane’], [‘Juliet’] (ethinylestradiol), または [‘Climen’] (estradiol) と併用した低用量 (1-2mg) cyproterone 使用では重篤な肝障害は ADRAC に報告されていない。

モニタリングの有用性は明らかではないが、高用量の cyproterone を長期に服用する患者において、肝機能試験を定期的に行うことは妥当と考えられる。



酢酸シプロテロン (Cyproterone Acetate, 抗男性ホルモン剤)

国内: 販売中止 (2000/5/31 現在) 海外: 発売済

3) Serotonin syndrome

セロトニン症候群

セロトニン症候群は、中枢神経系および末梢のセロトニンの過度の活性化により起こる。一般にセロトニン作動薬の併用により生じるが、単剤でも生じる可能性もある。セロトニン再取り込み阻害およびセロトニン代謝阻害等のように、異なる機序によってセロトニンを増加する薬物の併用は、セロトニン症候群の高いリスクに関連がある。表 1 にセロトニン症候群に関連する薬物を挙げた。

セロトニン症候群は、認識 - 行動の変化、自律神経障害および神経筋障害の 3 つの臨床症状がある。表 2 に挙げた特徴が少なくとも 3 つ現れるはずである。診断を補助する臨床検査はない。セロトニン症候群は治療の変更 (容量の増加もしくは他のセロトニン作動薬の追加) 後 1 日以内にしばしば生じ、症状の進行は急速である。セロトニン症候群と、臨床的に類似の向精神薬悪性症候群を混同すべきでない。向精神薬悪性症候群は抗精神病薬に対する特有の反応であり、通常、長期の治療後に発症し、数日もしくは数週間で進行する。

ADRAC はセロトニン症候群の 161 件の報告を受けた。大部分は 2 つもしくはそれ以上のセロトニン作動薬、特に SSRIs (68 件)、tramadol (29 件)、moclobemide (23 件)、venlafaxine (18 件)、三環系抗うつ剤 (18 件) およびセント・ジョーンズ・ワート (8 件) の併用に関連したセロトニン症候群である。61 件の報

表 1 セロトニン症候群を起こす薬物

抗うつ剤	SSRIs, monoamine oxidase 阻害薬 (moclobemide を含む), 三環系抗うつ剤, mirtazapine, venlafaxine
抗パーキンソン剤	amantadine, bromocriptine, levodopa, selegiline, carbergoline, pergolide
違法薬物	cocaine, MDMA (ecstasy) 等の幻覚誘発覚せい剤, LSD 等
偏頭痛治療薬	dihydroergotamine, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan
その他の薬物	tramadol, carbamazepine, lithium, reserpine, sibutramine, セント・ジョーンズ・ワート, bupropion, pethidine, morphine

表 2 セロトニン症候群の臨床的な特徴

認識 - 行動の変化	激越, 精神状態の変化 (錯乱, 軽躁)
自律神経障害	発汗, 下痢, 発熱, 戦慄, 高血圧
神経筋障害	反射亢進, ミオクローヌス, 振戦

告においては, セロトニン症候群は単剤で発症した可能性が高い。SSRIs (40 件), moclobemide (5 件), venlafaxine (5 件) および tramadol (5 件)。Tramadol に関するセロトニン症候群は比較的古い文献の記事であった。

セロトニン症候群は重篤度が高い。ADRAC への報告では錯乱 (31 件), 痙攣 (23 件), 高血圧 (22 件), 幻覚 (12 件) および譫妄 (7 件) があった。報告の大部分において, 徴候および症状はその他のセロトニン作動薬の追加もしくは増量の 24 時間以内に生じた。患者はセロトニン作動薬の中止および適切な治療に反応した。転帰がわかっている症例の 85% が回復と記されており, 残りの患者は報告時には回復していなかった。

医療従事者は単剤もしくはその他のセロトニン作動薬との組み合わせでセロトニン症候群を起こす可能性のある薬剤に留意し, セロトニン症候群の特徴に注意すべきである。セロトニン作動薬が処方される時は, そのリスクとセロトニン症候群について患者に知らせるべきである。

文 献

- 1) Langford N.J. Serotonin Syndrome. Adverse Drug Reaction Bulletin December 2002, No. 217
- 2) Sternbach H. The serotonin syndrome. Am J Psychiatry 1991;148:705-13.
- 3) Tramadol and serotonin syndrome. Aust Adv Drug Reactions Bull 1991;21:14

【 EU EMEA 】

該当情報なし

【 WHO EDM 】(2004.1)

WHO Drug Information Vol 17, No. 4(2003 年)

http://www.who.int/druginformation/vol17num4_2003/17-4.pdf

http://www.who.int/druginformation/vol17num4_2003/17-4table_of_contents.shtml

1) Treatment study for West Nile virus

西ナイルウイルスに対する治療研究

WNV (西ナイルウイルス) に感染した患者に対する実験的治療を評価する臨床試験のため, 米国の 36 ヶ所で志願者の登録を開始した。この研究は 2002 年より急速に広がっていると見られるこの疾病の新しい予防と治療を開発するための, NIAD (National Institutes of Allergy and Infectious Disease) の活動の一環である。

この新規の研究により, WNV に感染しウイルスに対する抗体を投与された人が, 多くの感染者の死

亡原因である脳炎などの WNV の重篤な症状を回避できるかどうか評価される。免疫グロブリン治療は、イスラエルの風土病である WNV に対する高濃度の抗体を持つイスラエル人ドナーの血漿から開発された。この研究は死亡や神経障害を予防することにおけるこの治療法の安全性と有効性に対する情報を提供し、重篤な WNV 感染の本来の過程の特徴を明らかにすることに役立つであろう。

研究においては、WNV 関連の脳炎もしくは臨床症状やウイルスに対する抗体の存在に基づいて、脳炎発症のリスクがあると診断された、18 歳以上の 100 人の入院患者の登録を求めている。患者は薬剤の単回投与もしくはプラセボに無作為に割り当てられる。

文献

- 1) <http://www.clinicaltrials.gov>, 8 September 2003.
- 2) Information about NIAID's research on WNV
<http://www.niaid.nih.gov/publications/wnile/default.htm>

2) Atazanavir and tenofovir combination cautioned

Atazanavir および tenofovir の併用に対する注意

Atazanavir の製造業者は[‘Reyataz’](atazanavir sulfate)と[‘Viread’](tenofovir disoproxil fumarate (DF))との併用投与に関する新しい PK (薬物動態学的) データを臨床医に通知した。PK 相互作用の可能性を評価するために 2 つの試験が行われ、さらに継続中の臨床試験によりこの併用の安全性に対する予備的なデータが提供された。これらの試験データは米国 FDA により現在再検討中である。

3 つの試験により、以下の結果が得られた。

1. AI454-181 試験: atazanavir sulfate 400mg と tenofovir DF 300mg を 1 日 1 回併用投与した場合、atazanavir sulfate 単剤投与と比較し、健常人志願者において atazanavir の AUC と Cmin はそれぞれ約 25% と約 40% 減少した。さらに、tenofovir の AUC の約 24% の上昇が見られた。
2. PUZZLE 2 (ANRS 107) 試験: HIV 感染患者に対して、atazanavir sulfate 300mg + ritonavir 100mg (atazanavir sulfate の血中濃度を上昇させる) + tenofovir DF300mg を 1 日 1 回投与した場合、tenofovir DF なしで atazanavir sulfate 300mg + ritonavir 100mg を投与した場合と比較して、atazanavir の AUC と Cmin はそれぞれ約 25% と約 23% 減少した。AI424-181 試験の健常人志願者で atazanavir 400mg 単剤で投与された場合と比較し、atazanavir sulfate + ritonavir + tenofovir DF の併用において、Puzzle 2 試験で観察された atazanavir の AUC と Cmin はそれぞれ 1.2 および 4 倍高かった。
3. AI424-045 試験: 継続中の臨床試験の中間的な安全性データによると、臨床試験中に発生した中等度から重篤な有害事象は、atazanavir sulfate の血中濃度を上昇させる薬剤と併用して atazanavir sulfate で治療した患者と、他の臨床試験で血中濃度を上昇させる薬剤を併用しない atazanavir sulfate で治療した患者で同程度であった。

これらの結果に基づいて、

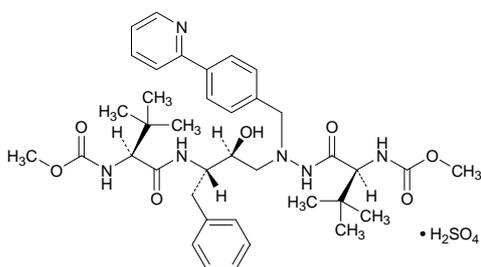
- ・臨床医は atazanavir の血中濃度を上昇させる薬剤を併用しない atazanavir sulfate と tenofovir DF を併用する場合は、注意を払う必要がある。Atazanavir sulfate と tenofovir DF を併用している患者に

において, atazanavir の濃度の低下により atazanavir sulfate の効果が減弱する可能性がある。結果として, tenofovir DF と atazanavir sulfate の併用はウイルス学的失敗, および atazanavir sulfate に対する耐性を引き起こす可能性がある。

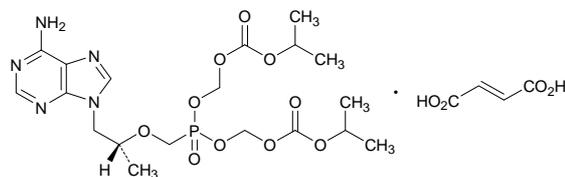
- Atazanavir sulfate を tenofovir DF と併用する場合は, さらにデータが得られるまで, atazanavir sulfate 300mg + ritonavir 100mg + tenofovir DF 300mg の投与 (食後, 1 日 1 回) を考慮すべきである。Atazanavir sulfate 300mg と ritonavir 100mg の 1 日 1 回併用投与については臨床試験中である。Tenofovir の AUC の上昇は, 24 週間以降の毒性の増加には関連がないと推測されている。

文 献

- 1) Communication from Bristol Myers Squibb on <http://www.fda.gov/medwatch> 8 August 2003.



硫酸アタザナビル (Atazanavir Sulfate, プロテアーゼ阻害剤)
国内: 発売済 海外: 発売済



フマル酸テノフォビル ジソプロキシル
(Tenofovir Disoproxil Fumarate, 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI))
国内: 申請準備中 (2003/12/25 現在)
海外: 発売済

3) 以降は以下の医薬品安全性情報に掲載しているので参照のこと。

3) Maternal use of SSRIs and neonatal effects

母親の SSRI 使用と新生児への影響 (豪 TGA, 医薬品安全性情報 Vol.1 No. 18, p.5)

4) ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination

ACE 阻害剤, 利尿剤と NSAID: 危険な併用 (豪 TGA, 医薬品安全性情報 Vol.1 No. 18, p.7)

5) Serious gastrointestinal effects with celecoxib and rofecoxib

Celecoxib と rofecoxib による重篤な胃腸症状 (豪 TGA, 医薬品安全性情報 Vol.1 No. 18, p.8)

6) Bisphosphonates and ocular disorders

ビスホスホネート (bisphosphonates) と眼疾患 (Health Canada, 医薬品安全性情報 Vol.1 No.32, p.4)

7) Fluticasone and adrenal suppression

Fluticasone と副腎抑制 (Health Canada, 医薬品安全性情報 Vol.1 No.32, p.6)

8) Adhesion prevention solutions in gynecological procedures

婦人科の処置における癒着防止液 (ferric hyaluronate) (Health Canada, 医薬品安全性情報 Vol.1 No.32, p.8)

9) Blue discoloration and death from FD&C Blue No. 1

FD&C Blue No. 1 による青色変色と死亡例 (米 FDA, 医薬品安全性情報 Vol.1 No.27, p.5)

10) Rofecoxib, celecoxib and cardiovascular risk

Rofecoxib, celecoxib と心血管リスク (豪 TGA, 医薬品安全性情報 Vol.1 No.27, p.7)

11) Convulsions and blood dyscrasias with mirtazapine

Mirtazapine と痙攣および血液疾患 (豪 TGA, 医薬品安全性情報 Vol.1 No.27, p.8)

12) Anti-epileptic drugs, pregnancy and fetal malformations

抗痙攣薬, 妊娠と胎児奇形 (豪 TGA, 医薬品安全性情報 Vol.1 No.27, p.9)

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本