

医薬品安全性情報 Vol.2 No.7 (2004/04/08)

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 が成人および小児における抗うつ剤の使用上の注意に関して Public Health Advisory (公衆衛生勧告) を発表 [米 FDA] p.1
- ・抗うつ剤治療中の患者におけるうつ病の悪化と自殺傾向 [米 FDA] p.4
- ・[Zyprexa] (olanzapine) に関する安全性データ-高血糖および糖尿病 [米 FDA] p.5
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2004年2月) [米 FDA] p.7
- ・小児臨床試験の医学的および臨床薬理学的評価の概要を発表 (2004年3月29日) [米 FDA] p.8
- ・Loratadine と尿道下裂の関連性の評価-米国, 1997-2001 [米 CDC] p.9
- ・Health Canada が [Zyprexa] (olanzapine) に関する重要な安全性情報を支持表明 [カナダ Health Canada] p.11
- ・[Iressa] (gefitinib) を条件付承認 [カナダ Health Canada] p.13
- ・SSRI および SNRI に関する SAP (Scientific Advisory Panel) [カナダ Health Canada] p.15
- ・Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.23, No.2 (2004年4月) [豪 TGA]
 - HRT のリスクとベネフィット p.16
 - マクロライド系抗生物質と warfarin との相互作用 p.17
 - ビスホスホネート (bisphosphonates) と眼球の炎症 p.18
 - 小児および青年期における SSRI 抗うつ剤 p.20

各国規制機関情報 (2004/03/31 現在)

[英 MHRA]

該当情報なし

[米 FDA]

1. FDA Talk Paper (2004/03/22)

FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children
FDA が成人および小児における抗うつ剤の使用上の注意に関して Public Health Advisory (公衆衛生勧告) を発表

FDA は、医師、患者、患者の家族および介護者に対し、特に治療開始時および増量や減量時に、成人および小児を厳密にモニターする必要性について、Public Health Advisory (公衆衛生勧告) を発

表した。

抗うつ剤を投与した小児において、自殺念慮および自殺行為のリスク増加を示すと思われる最初の ['Paxil'] (paroxetine) での試験や、それに続くその他の薬物での試験報告以来、FDA は 2003 年 6 月より小児における抗うつ剤の試験結果を詳細にレビューした。どの試験においても自殺例はなかった。最初の報告を検討したところ、これらの試験で報告されたある種の行為が、実際に自殺企図なのか、自殺に関連しない自傷行為なのかは不明であった。

FDA は、このような評価において、報告された行為の専門家による徹底的なレビューを開始した。しかし、抗うつ剤が自殺念慮および自殺行為の発現に関わっているかは、未だ明らかでない。治療の初期に生じる可能性のあるうつ病の悪化や自殺念慮に対し、抗うつ剤で治療しているすべての患者を綿密なモニターをするよう、医師、成人および小児の患者、家族および介護者に勧告する。当局はまた、不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア(極度の落ち着きのなさ)、軽躁および躁病のような抗うつ剤との関連性がわかっているある種の行動に対して、抗うつ剤で治療している患者を観察し、また医師は双極性障害の可能性のある患者においては特に慎重なモニターの必要性も勧告している。

うつ病の悪化の原因にかかわらず、うつ病の悪化および自殺念慮に対し患者のモニターの必要性について、FDA はより重大な注意および警告を含むように 10 製品のラベル改訂を製造業者に要請した。

レビュー対象の医薬品は bupropion, citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxetine, sertraline, escitalopram および venlafaxine である。大うつ病の小児への適応がある医薬品は、['Prozac'] (fluoxetine) のみであることに注意すべきである。これらのうち、小児患者の強迫性障害の治療に対して承認されている薬剤は、['Zoloft'] (sertraline), ['Prozac'] (fluoxetine), および ['Luvox'] (fluvoxamine) である。['Luvox'] (fluvoxamine) は、米国では抗うつ剤として承認されていない。

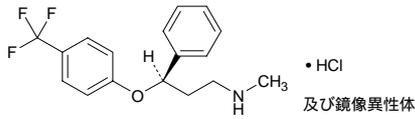
これらの暫定措置は、2004 年 2 月 2 日に行われた FDA の精神系薬物諮問委員会 (PDAC) および抗感染症薬諮問委員会の小児分科会 (Peds AC) による勧告に従うものである。ある種の抗うつ剤で治療している患者をモニターする必要性について、ラベリングでも注意を喚起すべきであると、諮問委員会のメンバーは FDA に勧告した。

FDA は自殺念慮および自殺行為が増加する可能性についての知見をすでに(2003 年 10 月 27 日の Public Health Advisory および Talk Paper T03-70 において)発表しているが、これらの医薬品がそのような事象を起こしているかどうかは不明であり、FDA は明確な対策を得るためさらに検討すると強調した。

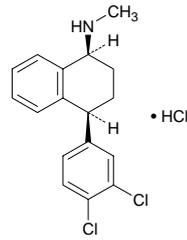
新規のラベルの警告および注意を含む Public Health Advisory は下記のアドレスで入手可能である。
<http://www.fda.gov/cder/dug/antidepressants/default.htm>.

今夏に、FDA は小児の自殺傾向のデータについて専門家の解析および FDA 自身の解析の結果を諮問委員会に報告する予定である。

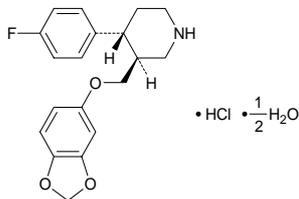
<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01283.html>



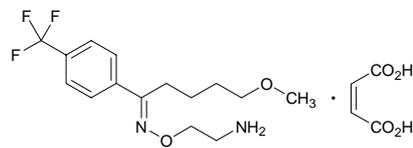
塩酸フルオキセチン (Fluoxetine Hydrochloride, SSRI) 国内: Phase III (2003/05/16 現在) 海外: 発売済



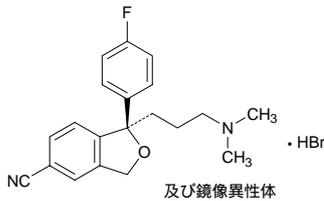
塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride, SSRI) 国内: 申請中 (2003/12/19 現在) 海外: 発売済



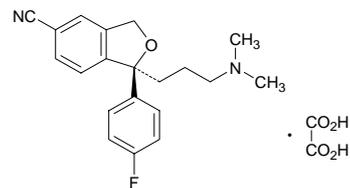
塩酸パロキセチン (Paroxetine Hydrochloride, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済



マレイン酸フルボキサミン (Fluvoxamine Maleate, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済



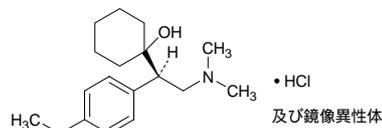
臭化水素酸シタロプラム (Citalopram Hydrobromide, SSRI) 国内: Phase II 中止 (1996/03 届出, 2004/03/11 現在) 海外: 発売済



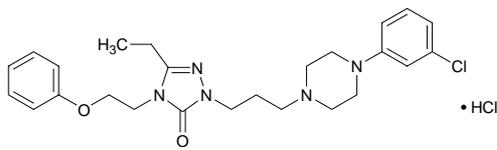
シュウ酸エスシタロプラム (Escitalopram oxalate, SSRI) 国内: Phase I 終了 (2004/04/08 現在) 海外: 発売済



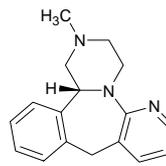
塩酸ブプロピオン (Bupropion Hydrochloride, アミノケトン類の抗うつ剤, 非ニコチン系禁煙補助剤) 国内: Phase I 中止 (2002, 2004/03/10 現在) 海外: 発売済



塩酸ベンラファキシン (Venlafaxine Hydrochloride, SNRI) 国内: Phase III (2003/11/28 現在) 海外: 発売済



塩酸ネファゾドン (Nefazodone Hydrochloride
Serotonin 2 antagonist/reuptake inhibitor, SARI)
国内: Phase II 終了後中止 (2003/08/29 届出,
2004/03/10 現在) 海外: 発売済



及び鏡像異性体
ミルタザピン (Mirtazapine, Noradrenergic and
Specific Serotonergic Antidepressant
(NaSSA)) 国内: 治験中 (2004/03/10 現在)
海外: 発売済

2. Subject: Worsening Depression and Suicidality in Patients being Treated with Antidepressant Medications (2004/03/22)

抗うつ剤治療中の患者におけるうつ病の悪化と自殺傾向

本日, FDA は以下の抗うつ剤の製造業者に対し, 該当の抗うつ剤で治療中の成人および小児患者について, うつ病の悪化および自殺傾向の発生に対して注意深い観察を勧める警告の記述をラベリングに含むよう要請した。この新規の警告の対象となる薬物は ['Prozac'] (fluoxetine), ['Zoloft'] (sertraline), ['Paxil'] (paroxetine), ['Luvox'] (fluvoxamine), ['Celexa'] (citalopram), ['Lexapro'] (escitalopram), ['Wellbutrin'] (bupropion), ['Effexor'] (venlafaxine), ['Serzone'] (nefazodone), および ['Remeron'] (mirtazapine)。

警告情報

- ・医療関係者は特に治療開始時および増量や減量時に, うつ病の悪化や自殺傾向に対し抗うつ剤を服用している患者を注意深くモニターすべきである。FDA はまだ抗うつ剤によるうつ病の悪化または自殺を引き起こすと結論していないが, 医療関係者は症状の悪化は基礎的な疾病のためなのか, 薬物治療の結果の可能性であるのかに注意すべきである。
- ・現在の治療薬の中止や変更を含めどのような治療が必要か決定するにあたり, うつ症状が悪化したのか, 治療開始直後の突発的な自殺念慮が重篤なものなのか, また症状の一部ではないか等, 医療関係者は患者を注意深く評価すべきである。
- ・大うつ病やその他の適応に対し抗うつ剤で治療中の, 精神科および他科の成人および小児の患者において, 不安, 激越, パニック発作, 不眠, 易刺激性, 敵意, 衝動性, アカシジア (極度の落ち着きのなさ), 軽躁および躁病が報告された。FDA はこれらの症状がうつ病の悪化および自殺衝動の発生の前駆症状であると結論していないが, これらの症状の一つおよび複数を経験する患者はうつ病の悪化および自殺傾向のリスクが増加している可能性が懸念される。したがって, 症状が重篤で, 治療開始直後かまたは患者の現在の症状ではない場合, 治療を検討すべきで投与を中止する必要がある可能性がある。
- ・治療の中止を決定した場合, 突然の休薬ではなく漸減すべきである抗うつ剤もある (詳細は個々の医薬品のラベリング参照)。
- ・抗うつ剤は双極性障害の患者において躁病エピソードを引き起こす可能性があると思われるので,

双極性障害の患者においては抗うつ剤を単独で用いることについて懸念がある。したがって、治療中に適切なモニターをするために、抗うつ剤での治療を開始する前は、双極性障害のリスクがあるかを判断するため十分に患者を検査すべきである。検査は自殺、双極性障害およびうつ病の家族歴を含む詳細な精神科系の既往を含むべきである。

・医療関係者は患者、家族および介護者に対して、自殺傾向の発生やうつ病の悪化ばかりでなく激越、易刺激性および上に述べたその他の症状に対して注意するよう、またそのような症状が現れた場合、直ちに医師に報告するよう指導すべきである。

背景

抗うつ剤の中で、[‘Prozac’] (fluoxetine) のみが小児の大うつ病の治療に対して承認されている。[‘Prozac’] (fluoxetine) , [‘Zoloft’] (sertraline) および[‘Luvox’] (fluvoxamine) は小児の強迫症状に承認されている。成人および小児で、双極性障害に単独治療が承認されている抗うつ剤はない。

ラベリング改訂の要求は、2004年2月2日に行われた PDAC (Psychopharmacological Drugs Advisory Committee) および Peds AC (Pediatric Subcommittee of the Anti-Infective Drugs Advisory Committee) の会議での当局に対する提言に呼応したものである。小児母集団における抗うつ剤の使用に関連する自殺傾向の可能性は、既出の2つのFDA通信(2003年6月19日のFDA Talk Paper, および2003年10月27日FDA Public Health Advisory)のテーマでもあった。

FDA は、抗うつ剤の一部またはすべてが自殺傾向のリスクを増加するかを判断するため、うつ病およびその他の精神科疾患の小児患者に関する利用可能な臨床試験データの検討を続ける。今夏の終わりに、FDA は PDAC および Peds AC にこの再検討の結果を報告する予定である。

FDA は、本日の要請の対象となった抗うつ剤9種の製造業者それぞれに対し、抗うつ剤の安全な適正使用の調査を継続すること、および提案されたラベリングへの改訂とその他の安全性関連の連絡を適宜行うよう働きかけていく予定である。

<http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/AntidepressantsPHA.htm>

3. MedWatch (Web 掲載日 2004/03/22, 通知日 2004/03/01)

2004 Safety Alert: Zyprexa (olanzapine)

2004 年安全性警告:[Zyprexa] (olanzapine)

Re: Safety data on [Zyprexa] (olanzapine) - Hyperglycemia and Diabetes

[Zyprexa] (olanzapine)に関する安全性データ-高血糖および糖尿病(医師向け)

Eli Lilly and Company 社は、[‘Zyprexa’] (olanzapine)に関する重要なラベリングの改訂について通知する。FDAはLilly社を含む非定型抗精神病薬の全製造業者に対し、[‘Zyprexa’]を含む非定型抗精神病薬を服用する患者において高血糖や糖尿病のリスクが増加する事を記述した警告を追加するよう要請した。非定型抗精神病薬の分類には[‘Zyprexa’]に加えて、[‘Clozaril’] (clozapine, Novartis 社), [‘Risperdal’] (risperidone, Janssen 社), [‘Seroquel’] (quetiapine, AstraZeneca 社), [‘Geodon’] (ziprasidone, Pfizer 社), および[‘Abilify’] (aripiprazole, Bristol Myers Squibb 社および Otsuka American Pharmaceutical 社)が含まれる。そこで、[‘Zyprexa’]の処方情報に以下の情報を追加、更新し

た。

警告

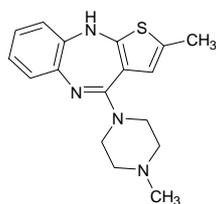
高血糖および糖尿病

['Zyprexa']を含む非定型抗精神病薬で治療している患者において高血糖が報告され、中には極端なもの、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡や死亡に関連するものがあった。統合失調症の患者では背景にある糖尿病のリスクが高い可能性があることと、一般の人々における糖尿病の発病率増加のため、非定型抗精神病薬の使用と血糖異常との関係の評価は複雑である。これらの交絡因子のため、非定型抗精神病薬の使用と高血糖関連有害事象との関係は、完全には判明していない。しかし疫学的な研究では、非定型抗精神病薬で治療された患者における高血糖関連有害事象のリスク増加が示している。非定型抗精神病薬で治療される患者における高血糖関連有害事象の正確なリスク推定は、得られていない。

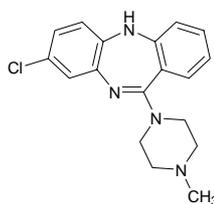
糖尿病の診断の確定した患者が非定型抗精神病薬での治療を開始する場合は、血糖管理の悪化に関して定期的に患者をモニターすべきである。糖尿病のリスクファクター(肥満、糖尿病の家族歴)を持つ患者が非定型抗精神病薬での治療を開始する場合は、治療開始時および治療中定期的に、空腹時血糖検査を受けるべきである。非定型抗精神病薬で治療している患者はすべて、多飲症、多尿、過食、脱力等の高血糖の症状をモニターすべきである。非定型抗精神病薬で治療中に高血糖の症状が現れた患者は、空腹時血糖検査を受けるべきである。非定型抗精神病薬を中止して高血糖が消失する症例もあるが、被疑薬の中止にもかかわらず糖尿病治療の継続が必要な患者もいる。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Zyprexa_deardoc.pdf

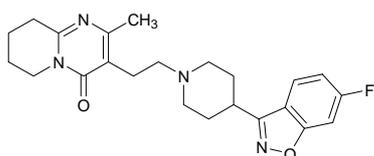
<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/zyprexa.htm>



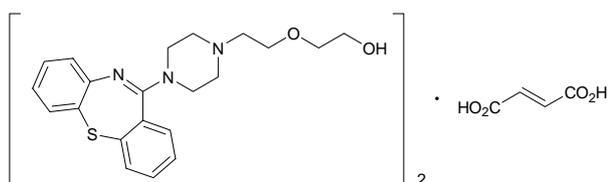
オランザピン (Olanzapine, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents)) 国内: 発売済 海外: 発売済



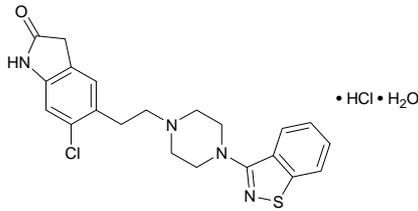
クロザピン (Clozapine, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents)) 国内: 申請中 (2004/04/08 現在) 海外: 発売済



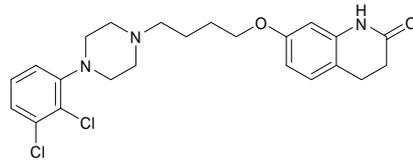
リスペリドン (Risperidone, SDA (serotonin-dopamine antagonist)) 国内: 発売済 海外: 発売済



フマル酸クエチアピン (Quetiapine Fumarate, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents)) 国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸ジプラシドン水和物〔Ziprasidone Hydrochloride Hydrate, SDA (serotonin-dopamine antagonist)〕国内: Phase II 終了 (2004/04/08 現在) 海外: 発売済



アリピプラゾール (Aripiprazole, 非定型抗精神病薬) 国内: 申請中 (2004/04/08 現在) 海外: 発売済

4. MedWatch (web 掲載日 2004/03/23)

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

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2004年2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
Sulfadoxine and Pyrimethamine	Fansidar Tablets					
Methadone Hydrochloride Injection	Methadone Hydrochloride Injection					
200mg Ibuprofen	Advil Liqui-Gels Advil Migraine Capsules					
Dextrose Injections	Dextrose Injections					
Trandolapril	Mavik Tablets					
Zoledronic Acid	Zometa Injection					
Risedronate Sodium	Actonel Tablets					
Etidronate Disodium	Didronel Tablets					
Coated Doxycycline Hyclate Pellets	Doryx					
Ethacrynic Acid Ethacrynate Sodium	Edecrin Tablets Intravenous Sodium Edecrin					
Erythromycin Base	Eryc Delayed-Release Capsules					
Alendronate Sodium	Fosamax Tablets Fosamax Oral Solution					
rDNA Origin	Glucagon for Injection					
Hydroxyurea Capsules	Hydrea					
Cromolyn Sodium Inhalation Aerosol	Intal Inhaler					

一般名	商品名(米国)	改訂された項目				
		C	BW	W	P	AR
Cromolyn Sodium Inhalation Solution	Intal Nebulizer Solution					
Manganese Chloride Injection	Manganese Chloride Injection					
Phytonadione	Mephyton Tablets					
Mexiletine Hydrochloride	Mexitol Capsules					
Mechlorethamine HCl for Injection	Mustargen					
Cyclosporine Capsules Cyclosporine Oral Solution	Neoral Soft Gelatin Capsules Neoral Oral Solution Modified					
Erythromycin Ethylsuccinate and Sulfisoxazol Acetyl for Oral Suspension	Pediazole Oral Suspension					
Sevelamer Hydrochloride	Renagel Tablets and Capsules					
Cyclosporine Injection Cyclosporine Oral Solution Cyclosporine Soft Gelatin Capsules	Sandimmune Injection Sandimmune Oral Solution Sandimmune Soft Gelatin Capsules					
Acrivastine and Pseudoephedrine	Semprex-D Capsules					
Ivermectin	Stromectal Tablets					
Nedocromil Sodium	Tilade Inhaler					
Voriconazole	Vfend I.V. for Injection Vfend Tablets and Oral Suspension					
Agenerase Capsules and Oral Solution	Agenerase Capsules and Oral Solution					
Cilostazol	Pletal Tablets					

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/feb04_quickview.htm

5. CDER (2004/03/29)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of March 29, 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3月29日のweb掲載情報)

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		-
Ciprofloxacin New!!	Cipro	Bayer		
Esmolol	Brevibloc	Baxter		
Fenoldopam New!!	Corlopam	Abbott		
Fentanyl	Duragesic	ALZA		
Fexofenadine	Allegra	Aventis		
Fludarabine	Fludara	Berlex		
Fluticasone	Flonase	GlaxoSmithKline		-
Fluticasone	Flovent	GlaxoSmithKline		
Fosinopril	Monopril	Bristol-Myers Squibb		

一般名	商品名	販売元	評価の概要	
			Medical	Clinical Pharmacology
Glyburide and Metformin	Glucovance	Bristol-Myers Squibb		
Leflunomide	Arava	Aventis		
Nelfinavir New!!	Viracept	Agouron		
Norgestimate and Ethinyl Estradiol New!!	ORTHO TRI-CYCLEN	Johnson & Johnson		
Ofloxacin	Ocuflox	Allergan		-
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>

[米 CDC]

MMWR (2004/03/19, 53(10))

Evaluation of an Association between Loratadine and Hypospadias - United States, 1997-2001

Loratadine と尿道下裂の関連性の評価-米国, 1997-2001

尿道下裂は米国において 1,000 人の男児に約 7 人の割合で起こる先天性欠損である。尿道下裂の幼児では、尿道口が陰茎、陰囊および会陰の下側に位置し、通常は外科的手術により治療される。尿道下裂は重篤度に従って 1 級, 2 級, 3 級に分類される。2002 年, スウェーデンでの研究により, 季節性のアレルギーに通常使用される鎮静作用のない抗ヒスタミン薬 [Claritin] (loratadine) を妊娠中に服用した女性から生まれた男児で, 尿道下裂の患者数が一般の 2 倍になることが指摘された。しかし, 尿道下裂の症例の重篤度を決定するにはデータが不十分で, 同研究は交絡因子 (例: 尿道下裂の家族歴および母親の年齢) に対し管理されていなかった。2003 年, 4 カ国からのデータを用いた前向き研究で, loratadine に曝露された 142 人の妊婦のうち 5 人が, 重篤な奇形の幼児を出産し, 患者数は一般の母集団での比較と一致することが示された。尿道下裂はなかった。Loratadine と尿道下裂の関係の可能性をさらに評価するため, CDC は NBDPS (National Birth Defects Prevention Study) からのデータを分析した。本報告では妊娠初期に loratadine を服用した女性の男児に, 2 級および 3 級の尿道下裂が見られなかったという分析結果を要約した。この結果は, loratadine と尿道下裂について懸念している女性および医療従事者に有用と思われる。

NBDPS は, 薬物の曝露と先天性欠損に関し, 国民の健康懸念を受けて, 重篤な先天性欠損の環境および一般的リスクファクターについて, 複数の州にわたる進行中の症例-対照研究である。幼児は 8 つの州における先天性欠損調査システムを通して特定される。母親は英語およびスペイン語で, 電話により詳細な質問を受ける。この分析において, 対象症例は, 2 級および 3 級の尿道下裂の男児とした。非常に軽度な尿道下裂は定期的な調査により完全に確認することが困難なため, 1 級の尿道下裂の幼児

はNBDPSに含めない。1)既知または疑わしい染色体異常,2)単一遺伝病,および3)複数の先天的に異常な表現型がある幼児は除外された。対照母集団は,症例群と同じ母集団から無作為に選ばれ,重篤な先天性欠損のない生産男児で構成された。母親が調査を完了しなかった86人の幼児,および尿道下裂の父親が兄弟のいた30人の幼児(症例母集団で28人,対照母集団で2人)は分析から除外し,研究母集団は尿道下裂の563人の男児および1,444人の対照男児から成り,すべて1997年10月1日~2001年6月30日までに誕生した。

曝露は,妊娠1ヶ月前から妊娠第1期(最初の3ヶ月)までのloratadineの服用と定義した。適応による交絡を管理するため,同期間におけるその他の鎮静作用のないおよび鎮静作用のある抗ヒスタミン薬への曝露も評価した。多変量のロジスティック回帰分析による交絡因子には,母親の年齢,母親の人種/民族(すなわち非ヒスパニック系の白人,非ヒスパニック系の黒人,ヒスパニック系,およびその他),誕生月および出産時の居住州を含めた。

尿道下裂の563人の男児のうち,46人(8.2%)に表現型と認められない複数の重篤な先天性欠損があり,517人(91.8%)はその他の重篤な先天性欠損を伴わない尿道下裂であった。症例および対照母集団の幼児の母親1,957人のうち,33人(1.7%)が妊娠1ヶ月前から妊娠3ヶ月の間のloratadineの服用を報告した。単変量分析によれば,loratadineの使用と尿道下裂の関連は示されなかった。鎮静作用のない抗ヒスタミン薬(loratadineを含む)および鎮静作用のある抗ヒスタミン薬の使用もまた尿道下裂に関連しなかった(表)。多変量で補正されたオッズ比推定値は,単変量での推定値と大きく異なるものではなかった。さらに,複数の重篤な欠損を持つ症例が除外された場合や,異なる曝露の期間を調査した場合でも,loratadineの使用と尿道下裂の関連がないことが確認された。

編集者記

このレポートの知見により,尿道下裂は妊娠の1ヶ月前から妊娠3ヶ月までのloratadineの使用と関連性のないことが示された。1998~1999年において,loratadineは非常に多く消費者に直接広告された薬であり,妊娠可能な年齢の女性の3%が使用していた。2002年11月,loratadineはFDAによりOTC使用を許可された。抗ヒスタミン薬は妊娠可能年齢の女性を含む一般の人々に広く使用されており,それらの人々の20%~30%が主に鼻炎や副鼻腔炎のアレルギー症状をもつ。米国におけるすべての妊娠の50%が意図的なものではないと推定されるため,女性たちは妊娠に気づく前にしばしば不用意に薬物を服用する。

この報告には少なくとも2つの制限がある。第1にはNBDPSがすべての先天性欠損を追跡していないことである。1級の尿道下裂が除外されたため,軽度の尿道下裂とloratadineとの関連性は評価することができなかった。第2には,出産後に妊娠中の曝露について質問しているが,重篤な先天性欠損のある幼児の母親と重篤な先天性欠損のない幼児の母親とでは,薬物使用の思い出しが異なる可能性がある。

この分析の結果は,loratadineと尿道下裂について懸念を持つ女性や医療従事者にとって有用である可能性がある。これらの結果は,loratadineの全般的な安全性に関して決定的な情報を与えるものではない。女性は妊娠期間中,いかなる薬物使用の前に,医療従事者に相談すべきである。場合によってはNBDPSを利用した薬物と先天性欠損について今後の研究が,妊娠中の投薬作用に関する現在,

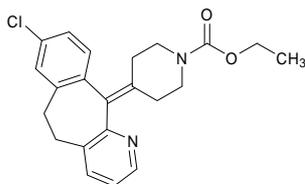
不明な点を解決するために必要である。

表 Loratadine および抗ヒスタミン薬への曝露に関する男児における尿道下裂のリスク
National Birth Defects Prevention Study, 米国, 1997年10月～2001年6月

薬物	曝露 ¹		非曝露 ²		OR ³ (95%CI ⁴)	ADR ⁵ (95%CI)
	症例	対照例	症例	対照例		
Loratadine	11	22	547	1,410	1.29(0.62-2.68)	0.96(0.41-2.22)
鎮静作用のない抗ヒスタミン薬(Loratadineを含む)	17	33	541	1,392	1.33(0.73-2.40)	0.95(0.48-1.89)
鎮静作用のある抗ヒスタミン薬	43	104	489	1,258	1.06(0.73-1.54)	1.02(0.68-1.53)

- 1 妊娠1ヶ月前から妊娠3ヶ月の間に服用した母親から生まれた新生児
- 2 妊娠3ヶ月前から出産まで服用しなかった母親から生まれた新生児
- 3 オッズ比
- 4 信頼区間
- 5 調整オッズ比。誕生月, 母親の年齢, 母親の人種/民族, 出産時の居住州で調整。

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5310a5.htm>



ロラタジン (Loratadine, 持続性選択H₁受容体拮抗剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

【カナダ Health Canada】

1. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [‘Zyprexa’] (olanzapine)(Web 掲載日 2004/03/17, 通知日 2004/03/10)

Health Canada が[Zyprexa] (olanzapine)に関する重要な安全性情報を支持表明(医療従事者向け)
主題: 痴呆のある高齢患者でのプラセボ比較試験における[Zyprexa] (olanzapine)と脳血管有害事象

Eli Lilly Canada 社は Health Canada との協議に基づき, 臨床試験において[‘Zyprexa’](olanzapine)の治療を受けた痴呆関連精神病の高齢患者で発生した脳血管有害事象(CVAE)に関連した重要で新しい安全性情報について通知した。

[‘Zyprexa’]は, 痴呆に関連した精神病の高齢患者への使用には適応がない。

脳血管有害事象: 臨床試験データの概要は「背景情報」の項目に示す。

痴呆のある高齢患者における臨床試験の最近の分析は, このような患者における[‘Zyprexa’]の使用が, 死亡例も含めて, 卒中発作, 一過性脳虚血発作のような脳血管有害事象の報告数の増加に関連している可能性を示している。

高齢患者では脳血管有害事象のリスクが増加傾向にあるが、上記臨床試験データは、年齢、性別、痴呆の型で補正後、プラセボを投与された痴呆患者と比較し、[‘Zyprexa’]を服用した患者で、脳血管有害事象の発生率が増加することを示している。

医師には、患者ごとに卒中発作のリスクの要因を考慮して、痴呆のある高齢患者における[‘Zyprexa’]使用のリスクとベネフィットを評価するよう勧告する。

医師は速やかに診断し、投与中止も含めて治療の選択を考慮できるように、患者/介護者に顔面、腕、下肢の突発的な脱力、しびれ感、および言語または視力障害のような脳血管有害事象の可能性がある徴候および症状を直ちに報告するよう指示すべきである。

痴呆のある高齢患者における脳血管有害事象が、特に[‘Zyprexa’]と関連するのか、またはすべての抗精神病薬と関連するのか断定するにはデータが不十分である。臨床試験データは、血管性または混合型の痴呆と診断された患者が、他のタイプの痴呆より、脳血管有害事象を発生する傾向が高いと示唆していると思われる。

背景情報: 現在までに得られている臨床試験データ

本データは、Lilly 社が[‘Zyprexa’]で実施した痴呆に関連した精神病(アルツハイマー、血管性、混合型)の高齢患者における脳血管有害事象発生率を見る 5 つのプラセボ比較試験 (olanzapine n=1,178 ; プラセボ n=478)の総合解析に基づいている(表)。痴呆に関連した精神病の高齢患者における[‘Zyprexa’]の有効性は、臨床試験で確立されていない。

プラセボ群の1例に対し、[‘Zyprexa’]の群では4例が死亡した。59週間にわたって痴呆患者(N=231)で行われたオープンラベルの安全性試験では、2例の死亡例も含めて7例の脳血管有害事象が報告された。

二重盲検プラセボ比較試験では、血管性または混合型痴呆と診断された患者は、アルツハイマーと診断された患者に比べて、脳血管有害事象を発生する傾向が5倍高かった。

表 [Zyprexa]服用高齢患者での
プラセボ比較痴呆試験における CVAE 発生率

試験番号	[‘Zyprexa’] CVAE 患者	プラセボ CVAE 患者
HGAO	0.0% (0/ 118)	0.8% (1/118)
HGEU	0.6% (1/ 159)	0.0% (0/ 47)
HGGU	2.5% (5/ 204)	0.0% (0/ 94)
HGIC	2.8% (5/ 177)	1.1% (1/ 90)
HGIV	0.8% (4/ 520)	0.0% (0/129)
総計	1.3% (15/1,178)	0.4% (2/478)

CVAE: 脳血管有害事象

市販後自発報告:[‘Zyprexa’]は統合失調症および関連する精神病性障害と急性双極性躁病に適応を持つ。しかし、痴呆に関連した精神病の高齢患者には適応がない。

脳血管有害事象のリスク上昇に関連する危険因子(脳血管有害事象や一過性脳虚血発作の既往歴、高血圧、喫煙等)と脳血管有害事象に時間的に関係がある合併症および/または併用薬を評価し、患者/介護者に助言するよう、医療従事者に注意喚起する。

この安全性情報は、患者の評価および痴呆に関連した精神病の高齢患者の治療における危険因子を考慮することの必要性を再確認するものである。

「[Zyprexa]は、心臓血管疾患(心筋梗塞や虚血の既往歴、心不全または伝導異常)、脳血管疾患および低血圧になりやすい(脱水、血液量減少症、および降圧剤による治療)患者には、特に注意して使用しなければならない。」

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

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

参 照

2004年3月18日、Health Canadaより、[Zyprexa](olanzapine)の重要な安全性情報を支持する公示が通知された。URLは下記の通り。

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

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

2. Re: Conditional approval of [Iressa] (Web 掲載日 2004/03/24, 通知日 2003/12/17)

[Iressa](gefitinib)の条件付承認

AstraZeneca Canada社は、白金製剤および docetaxel での化学療法に失敗後(第3の治療として)、局所進行型または転移性肺非小細胞癌(NSCLC)の患者の単独療法として、Health Canada が [Iressa](gefitinib)を条件付で承認(Notice of Compliance with Conditions, NOC/c)したことを発表する。

Health Canada は、この重篤な疾病を持つ患者への臨床的なエビデンスの有望性を反映して、条件付承認の下に条件付の販売を許可すること、臨床的ベネフィットの検証を継続する必要があることを発表した。条件付の販売許可は、局所進行型または転移性肺非小細胞癌の患者における客観的な反応によって実証された [Iressa]の有効性に基づくものである。

適応および臨床使用

[Iressa]は、先行して行った白金製剤および docetaxel での化学療法に失敗後(第3の治療として)、局所進行型または転移性肺非小細胞癌の患者の単独療法に適応がある。

[Iressa]は肺非小細胞癌の治療の経験のある癌専門医の下でのみ投与されるべきである。

[Iressa]に対する販売承認が条件付である旨、患者に通知すべきである。

薬理作用

[Iressa]は、EGFR(上皮増殖因子受容体)を標的にする抗癌療法の新しいタイプの薬物である。[Iressa]の臨床的な抗癌作用の機序は未だ完全には特定されていないが、[Iressa]はEGFRの細胞内リン酸化を阻害する作用を示す。また親和性は低いがその他のチロシンキナーゼ受容体も阻害する。

EGFRは通常細胞と多くの癌細胞の細胞表面に発現する。In vitro および in vivo の前臨床モデルでは [Iressa]処置により、ヒト癌由来細胞株の成長阻害が認められるが、EGFR受容体の陽性または発現と [Iressa]への反応性との相関関係を示すエビデンスは今のところない。

警告

1. 間質性肺疾患

治療開始後すぐに発症するILD(間質性肺疾患)が,[Iressa]を投与した患者の約1%に見られ致死的な症例もある。特発性肺線維症,間質性肺臓炎,じん肺症,放射線性肺臓炎,薬剤性肺臓炎の合併症がある患者は,本剤投与による死亡率の上昇が見られた。全世界で曝露された94,847人の患者では,しばしば重篤なCTC(Common Toxicity Criteria,共通毒性規準)grade3~4であるILDの発症率は約1%である。ILD発症率は,日本人以外の患者では0.35%であるが,日本人患者では1.87%と最も高い。ILDの発症率は,その他の治療に比較すれば低い確率である(例:放射線療法,化学療法)。死に至ったILDの全体的な発症頻度は日本人患者で0.68%,日本人以外の患者で0.11%である。

2. 出血

[Iressa]臨床試験プログラムおよび拡大評価プログラム(44,555人の患者)において,合計355回の出血事象が327人の患者に生じた。出血により46人が死亡した。出血は主に4つの特定の器官系について報告された。胃腸障害(44.6%),呼吸器,胸部および縦隔障害(30.9%),腎および泌尿器疾患(9.2%),神経系障害(6.1%),残り(9.2%)は耳,目,血管および生殖器官の疾患である。これらの出血の正確な原因はわかっていない。

3. QT 間隔延長

非臨床(in vitro および in vivo)研究のデータによれば,gefitinib は心筋活動電位の再分極過程(すなわちQT間)を阻害する可能性があることが示されている。これらの知見の臨床的な関連性は明らかでないが,[Iressa]使用時は注意することが勧められる。

以下の患者には特に注意して観察すること。

- ・QT間隔延長を生じるリスクのあることがわかっている患者,すなわち先天性のQT間隔延長症候群,脚ブロック,洞結節疾患,低カリウム血症,低マグネシウム血症の患者。
- ・QT間隔延長の誘導が知られている薬物(例:sotalol, 5-HT₃受容体拮抗薬)を併用している患者。
- ・[Iressa]の代謝阻害がわかっている薬物を併用している患者。
- ・投与開始時にQT>460 msecである患者。

薬物相互作用

[Iressa]は主にCYP3A4アイソザイム系により代謝されるため,その他の薬物と相互作用を示す可能性がある。CYP3A4活性を誘導する物質は代謝を増大し,[Iressa]の血漿濃度を低下させる可能性がある。したがって,CYP3A4誘導物質(例:phenytoin, carbamazepine, rifampicin, barbituratesまたはSt. John's wort)との併用は効果を減弱させる可能性がある。

CYP3A4活性を阻害する物質は[Iressa]の代謝を減少し,血漿濃度を上昇させる可能性がある。したがって,CYP3A4阻害剤(例 ketoconazole や itraconazole のようなアゾール系抗真菌剤, erythromycin や clarithromycin のようなマクロライド系抗生物質,プロテアーゼ阻害剤,グレープフルーツジュースなど)との併用は毒性を増加させる可能性がある。

[Iressa]投与中に,warfarinを服用により,INR(International Normalized Ratio)の上昇および/または出血事象が報告された症例があった。Warfarinと[Iressa]を併用する患者はPT(プロトロンビン時

間)または INR の変化を定期的にモニターすべきである。

胃 pH を有意に持続して上昇させる薬物は、[Iressa]の血漿濃度を減少させる可能性があり、したがって効果を減弱する可能性がある。

このような薬物相互作用の可能性のため、患者は服用中の薬物すべてについて医師や薬剤師と相談すべきである。

副作用

臨床試験において、[Iressa]での治療時のもっとも一般的な副作用は軽度 (CTC grade 1 ~ 2) の下痢、発疹、にきび、乾燥肌、嘔気、嘔吐、そう痒症であった。副作用は通常、治療を開始して一ヶ月以内に生じ、一般に可逆的であった。患者の約 8% が CTC grade 3 および 4 の重篤な副作用を生じた。しかし、副作用により治療を中止する患者は 2% 以下であった。

肝トランスアミナーゼの無症候性の上昇が見られる、したがって定期的な肝機能検査が推奨される。

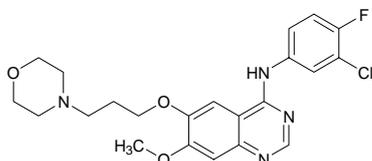
時として異常なまつげの成長に伴う、可逆的な角膜びらんの報告がまれにある。

用法および用量

[Iressa]の 1 日の推奨用量は食事の有無にかかわらず、250mg 錠 1 回である。それ以上の用量でさらに高い効果を得ることはなく、毒性が増加する可能性がある。[Iressa]は 250mg 錠で、30 錠のブリスター包装で提供される。

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

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



ゲフィチニブ (Gefitinib, 抗悪性腫瘍剤, EGFR (受容体型チロシンキナーゼ) 阻害剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

3. Scientific Advisory Panel on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) and Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRI) - Terms of Reference (web 掲載日 2004/03/29, 通知日 2004/03/10)

SSRI および SNRI に関する SAP (Scientific Advisory Panel)

SSRI および SNRI に関する SAP (Scientific Advisory Panel) は、アドバイスのためのフォーラムおよび Health Canada の管理運営や科学者の広報委員会として活動する。SAP は、主に大うつ病の 18 歳未満の小児における SSRI/SNRI の使用に関する問題について検討する予定であるが、政策決定の責任は Health Canada にある。

SAP の任務は、小児の SSRI/SNRI 使用に関する製品モノグラフ改訂の提案に関連するような、Health Canada の業務に係わる現在起こっている緊急の問題に対し、科学的、医学的および臨床的なアドバイスを適宜提供することである。

SAP は Health Canada により提起された科学的な質問にアドバイスする。質問はすべての SSRI/SNRI の製品モグラフィに関し、提案のあった改訂を進めるにあたり、Health Canada による情報を主にレビューする。

SAP は 6 名からなり、小児精神医学、成人精神医学、自殺傾向の専門家のような専門的知識のさまざまな分野をカバーする。

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

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

【 豪 TGA 】(2004/03/31)

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin , Vol.23 , No.2(2004 年 4 月)

<http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb/aadr0404.pdf>

<http://www.health.gov.au/tga/adr/aadrb/aadr0404.htm>

1) The risks and benefits of HRT

HRT のリスクとベネフィット

併用 HRT(ホルモン補充療法)とプラセボを比較する大規模な無作為化試験である WHI(Women's Health Initiative)試験において、長期治療に伴うリスク増加がベネフィットを上回ることがわかった。特に、HRT によるこれまで言われていた心血管系のベネフィットは実証されず、逆に心血管系事象のリスクが上昇することが見出された(表)。

WHI 試験によれば、estrogen + progestogen の併用 HRT により、痴呆の発生率が上昇し、認知機能の改善は認められないというさらに驚くべき結果が得られている。WHI 試験では estrogen + progestogen 併用による骨折の予防効果は実証されているものの、この予防効果が研究対象中もっとも骨折のリスクの高い女性群においても、他のネガティブな影響を上回るには至らなかった。

MWS(Million Women Study)は前向き観察研究としてデザインされているが、ここでは estrogen + progestogen の併用により、estrogen 単独と比べ乳癌のリスクが上昇することが示され、HRT のリスクがさらに強調されている。その結果には、estrogen + progestogen の併用による(estrogen 単独療法と比較して)乳癌の発生率の上昇の方が子宮内膜癌発生率の低下よりも大きいことが示されている。MWS はまた、tibolone、または estrogen 単独の、インプラントおよび経皮製剤によっても乳癌の発生率が有意に上昇すると報告している。

これらの研究の包括的なレビューおよび他のデータもふまえ、ADRAC(Australian Drug Evaluation Committee)は以下のように勧告する。

- ・有害性が治療効果を上回る可能性があるため、いかなる長期疾病の予防に対する HRT は、一般的に適切と判断できない。骨粗鬆症予防に対しても同様である。
- ・HRT は更年期障害に対する短期間の治療法としては確立されている。骨粗鬆症の治療に HRT を選択する場合は、患者と医師が個々の症例ごとにリスクと治療効果について慎重に考慮し話し合う必要がある。さらに、ADRAC は HRT の期間はできるだけ短くし、定期的にレビューを行うよう助言する。

表 WHI 試験および MWS で見られた有害事象発生率の変化

有害事象	試験	治療	ベースライン率 (イベント数/ 10,000 女性・年)	イベント数の変化/ 10,000 女性・年
心血管系疾患				
冠状動脈性心疾患	WHI	E+P	30	7 増
卒中発作	WHI	E+P	21	8 増
静脈血栓塞栓症	WHI	E+P	16	18 増
認知機能				
痴呆	WHI	E+P	22	23 増
骨折				
すべての骨折	WHI	E+P	199	47 減
股関節部骨折	WHI	E+P	15	5 減
癌				
乳	WHI	E+P	30	8 増
	MWS	E+P	21	12 増
	MWS	E	21	3 増
子宮内膜	MWS	E		8 増(推定値)
結腸直腸	WHI	E+P	16	6 減

略語: WHI, Women's Health Initiative Study ; MWS, Million Women Study ; E, estrogen ; P, progestogen

注釈: これらの事象率は年齢に依存している。WHI の平均年齢は 63 歳, MWS の平均年齢は 56 歳。

2) Macrolides and warfarin interaction

マクロライド系抗生物質と warfarin との相互作用

ADRAC は warfarin と 4 種のマクロライド系抗生物質 (azithromycin, clarithromycin, erythromycin, および roxithromycin) 間の相互作用の報告を受けた (表)。大多数の症例では症状がなく、いくつかの報告では INR の実質的な増加が報告されている。出血性合併症の報告には、血腫、喀血、血尿、メレナ、後腹膜出血が含まれている。

唯一の死亡例報告は、warfarin と roxithromycin の投与を同時に開始された 79 歳の女性である。投与 8 日までに患者の INR は 11.6 に上昇した。その後患者は広範な出血により死亡したが、硬膜下出血、心嚢血腫も含まれていた。

ほとんどすべての反応は抗生物質投与開始後一週間以内に起こった。これ以降に報告された症例は INR のモニタリング頻度の違いによるものかもしれない。

Warfarin 摂取中の患者にマクロライド系抗生物質の投与を開始する際には、INR モニタリングに十分な注意を払う必要がある。可能であれば、別の抗生物質の使用も検討すべきであろう。Azithromycin は

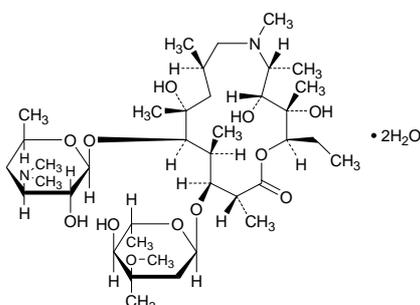
特に半減期が長いため(約 68 時間), 理論的に warfarin との相互作用が azithromycin 中止後数日間持続する可能性がある。

表 ADRA reports of macrolide-warfarin interaction

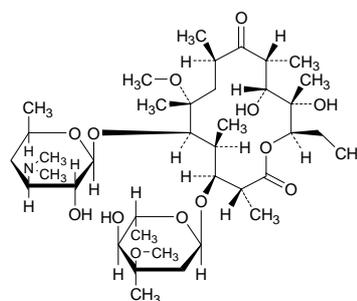
薬 剤	報告数 (症状が見られた人の数)	発症までの日数 (中央値 ; 範囲)	INR (中央値)
Azithromycin	3 (0)	3; 2~5	9.6
Clarithromycin	6 (2)	7; 0~9	7.6
Erythromycin *1	19 (4)	5; 0~18	9.7
Roxithromycin	56 (27)	6; 0~36 *2	8.8

*1: Metronidazole は 2 症例において, 相互作用の可能性のあるもう一つの薬剤だった。

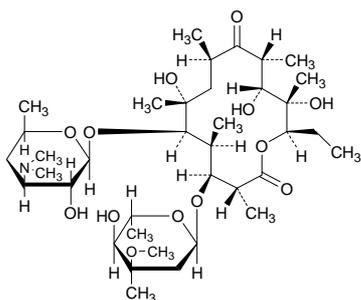
*2: 患者のうち 1 名は発症までに 1 年以上かかった。



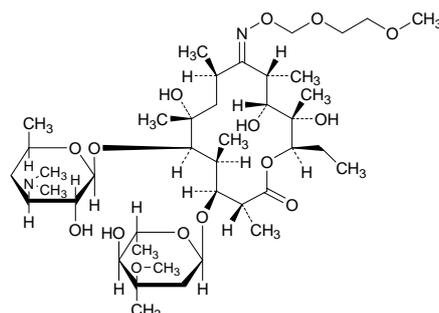
アジスロマイシン水和物 (Azithromycin Hydrate, マクロライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



クラリスロマイシン (Clarithromycin, マクロライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



エリスロマイシン (Erythromycin, マクロライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



ロキシスロマイシン (Roxithromycin, マクロライド系抗生物質製剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

3) Bisphosphonates and ocular inflammation

ビスホスホネート (bisphosphonates) と眼球の炎症

ADRAC への最近の報告によれば, 臀部骨密度の低い男性高齢者が, risedronate 35 mg の週一回摂取を開始して 3 週間後にブドウ膜炎が進行したとの記載がある。この患者は後日, risedronate の投与

を再開したが、眼の痛みが再発した。また、alendronate70mg を週一回投与に変更しても眼疼痛が再発した。

ビスホスホネートは骨粗鬆症の治療と予防に重要性が増しており、また、Paget's 病、高カルシウム血症、骨転移の治療にも用いられている。表にはオーストラリア国内で入手可能なビスホスホネートとその一般名、PBS 処方数、ADRAC への報告数が示してある。

ビスホスホネートの主な副作用は、悪心、消化不良、腹痛など胃腸への影響、腹痛、食道の機能不全、関節痛、筋肉痛など筋骨格系への影響である。眼障害を記述している報告が少数あり、ブドウ膜炎（13例）、虹彩炎（6例）、強膜炎/上強膜炎（7例）、出血（4例）、視神経炎（2例）、視野欠損（2例）および暗転、緑内障、失明、黄斑変性症各一例などの重篤例が含まれる。これらの報告中、alendronate と pamidronate による症例がそれぞれ 18 例で、risedronate と zoledronic acid によるものが各一例であった。

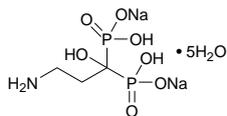
表 オーストラリアで入手可能なビスホスホネート

ビスホスホネート一般名(商品名)	1997年以降のPBS処方数	ADRACへの報告数
Alendronate (Fosamax)	5,049,000	866
Clodronate (Bonefos)	62,000	10
Etidronate (Didronel; Didrocal)	260,000	124
Pamidronate (Aredia)	6,600	223
Risedronate (Actonel)	456,000	106
Tiludronate (Skelid)	13,000	5
Zoledronic acid (Zometa)	316	30

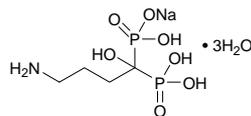
とりわけ興味を引かれるのは、ブドウ膜炎、虹彩炎、強膜炎、上強膜炎、視神経炎といった炎症性反応を記載した 28 例の報告である。副作用の発生は投与開始 2 日後から 3 年後にわたり、中央値は 3 週間であった。予想されたように、ほとんどの患者は女性で、約半数が高齢者であった（48～79 歳；中央値 63 歳）。詳細な結果は 21 例の患者について記載され、うち 15 例は報告が受理された時点では回復していた。回復していなかった 6 例のうち 4 例は症状が改善しているが、うち一例では線維柱帯切除が必要であったと報告されている。もう一人の患者は視力が低下していた。

ADRAC への報告、文献いずれにおいても、alendronate、pamidronate、risedronate、zoledronic acid のみに炎症性眼疾患の報告がある Pamidronate や zoledronic acid など、静脈投与タイプのビスホスホネート類により高いリスクの可能性があるが、投与方法を反映した報告数かもしれない。Etidronate、clodronate、tiludronate には、かすみ目、視覚異常、結膜炎などの軽微な副作用が ADRAC や海外の機関に報告されている。

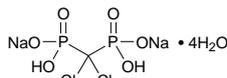
炎症性眼疾患はどのビスホスホネート類にもまれな副作用のようであるが、処方の際には眼疼痛、充血、視覚異常がその指標である可能性に気をつける必要がある。



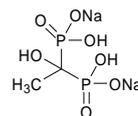
パミドロロン酸二ナトリウム (Pamidronate Disodium, ビスホスホネート系骨代謝改善薬)
国内: 発売済 海外: 発売済



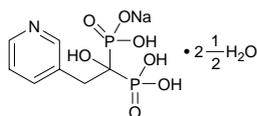
アレンドロン酸ナトリウム水和物 (Alendronate Sodium Hydrate, ビスホスホネート系骨代謝改善薬) 国内: 発売済 海外: 発売済



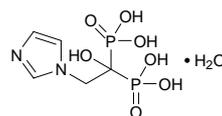
クロドロロン酸ナトリウム水和物 (Clodronate Sodium Hydrate, ビスホスホネート系骨代謝改善薬)
国内: Phase II (中止) (経口 2001/04/27 届出, 注射 1999/06/15 届出, 2004/04/08 現在)
海外: 発売済



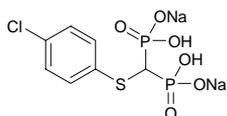
エチドロロン酸二ナトリウム (Etidronate Disodium, ビスホスホネート系骨代謝改善薬) 国内: 発売済 海外: 発売済



リセドロロン酸ナトリウム水和物 (Risedronate Sodium Hydrate, ビスホスホネート系骨代謝改善薬)
国内: 発売済 海外: 発売済



ゾレドロロン酸水和物 (Zoledronic Acid Hydrate, ビスホスホネート系骨代謝改善薬)
国内: 申請中 (2004/04/08 現在)
海外: 発売済



チルドロン酸二ナトリウム (Tiludronate Disodium, ビスホスホネート系骨代謝改善薬) 国内: Phase II 後期 (中止) (1998/03/05 届出, 2004/04/08 現在) 海外: 発売済

4) SSRI antidepressants in children and adolescents

小児および青年期における SSRI 抗うつ剤

「小児および青年期における大うつ病の SSRI 治療により」自殺念慮と自傷行動が増加している可能性に対する国際的関心の中, ADRAC が安全性と有効性に関するデータをレビューした。ADRAC の声明は以下の TGA ウェブサイトで参照可能である。

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

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 天野, 中野, 山本