

医薬品安全性情報 Vol.3 No.10 (2005/05/26)

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

- ・[Aredia](pamidronate disodium) , [Zometa](zoledronic acid) : 癌治療中の患者を担当する歯科医療従事者に対する重要な使用上の注意 (米 FDA)..... p.2
- ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2005年3月) (米 FDA)..... p.3
- ・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(2005年5月13日)
(米 FDA)..... p.4
- ・[Xigris](drotrecogin alfa (activated))と小児患者の頭蓋内出血の関連と F1K-MC-EVBP(小児重症敗血症に対する活性型 drotrecogin alfa の有効性と安全性に関する研究)試験の中止。臨床評価項目への未到達およびベネフィット/リスク評価により (カナダ Health Canada)..... p.4
- ・Health Canada より[Diane-35](cyproterone/ethinylestradiol)に関する新しい消費者向け勧告 (カナダ Health Canada)..... p.5
- ・欧州危機管理戦略: 現在までの成果と今後の方策 (EU EMEA)..... p.6
- ・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2005 [WHO EDM]..... p.7
 - [Lipiocis](iodine-131) - 間質性肺病変の報告..... p.8
 - Olanzapine - 投薬ミスの警告..... p.9
 - Qing zhisan tain shou , Li Da Dai Dai Hua , Meizitang - sibutramine を含有..... p.9
 - Alimemazine と paracetamol 含有 teething mixture - 2歳未満の小児で禁忌..... p.10
 - Amiodarone - 重篤な副作用に注意を払うよう処方医に通達..... p.10
 - Aripiprazole - 高齢の認知症(痴呆)患者で卒中発作リスクが増加..... p.11
 - Methotrexate - 致死的な副作用の報告..... p.12
 - Tamoxifen - 過体重女性において脂肪肝のリスク上昇..... p.13
 - Telithromycin - 副作用情報更新..... p.14
 - 勃起機能不全治療薬に関する視覚への副作用の概要..... p.15
- ・WHO Drug Information Vol.19, No.1, 2005 [WHO EDM]..... p.16~19

注 [] は当該国における商品名

各国規制機関情報(2005/05/18 現在)

【英 MHRA】

該当情報なし

【 米 FDA 】

1. [Aredia](pamidronate disodium) , [Zometa](zoledronic acid) : Important drug precaution for dental health professionals with patients being treated for cancer. (Web 掲載日 2005/05/18 , 通知日 2005/05/05)

[Aredia](pamidronate disodium) , [Zometa](zoledronic acid) : 癌治療中の患者を担当する歯科医療従事者に対する重要な使用上の注意 (医師向け)

Novartis 社はビスホスホネート静脈注射薬 , [Aredia](pamidronate disodium) および [Zometa](zoledronic acid)による治療を受けている癌患者において顎部骨壊死(ONJ)の副作用が観察されており , 施設内での歯科治療に影響が出る可能性があるとして通知した。治療中は , 可能な限り侵襲的な歯科治療は避けるべきである。処方情報では癌患者に対して以下の事項を推奨している。

- ・ビスホスホネート静脈注射薬 [Aredia] および [Zometa] による治療を開始する前に歯科検診を受けること
- ・ビスホスホネート治療を受けている間は侵襲的な歯科治療を避けること。ビスホスホネートによる治療中に ONJ を発症した患者に対しては , 歯科手術は症状を悪化させる可能性がある。担当医の臨床的判断によって , 個々の患者のベネフィット/リスク評価に基づいた管理計画をたてる必要がある。

[Aredia]は悪性腫瘍の高カルシウム血症 , パジェット病 , 乳癌の溶骨性骨転移 , 多発性骨髄腫の溶骨性病変の治療に用いられる。 [Zometa]は一般的な抗腫瘍療法に併用して , 悪性腫瘍の高カルシウム血症 , 多発性骨髄腫の患者 , 固形腫瘍からの骨転移が明白な患者に用いられる。前立腺癌への使用は , 少なくとも一度はホルモン療法を行ってからにするべきである。

[Aredia]と [Zometa]両方の米国の添付文書の使用上の注意の項に , 顎部骨壊死に関する以下の情報が追加された。

使用上の注意

顎部骨壊死

ビスホスホネート類を含む治療を受けている癌患者に顎部骨壊死(ONJ)が報告されている。これらの患者の多くは化学療法と副腎皮質ホルモンの治療も受けていた。報告された症例の大半は抜歯等の歯科治療を受けていた。骨髄炎を含む局所感染症の徴候が見られた症例が多かった。

リスクファクター (例えば癌 , 化学療法 , 副腎皮質ホルモン , 口腔の衛生状態が悪い等)を持つ患者は , 適切な予防歯科学による歯科検診をビスホスホネートによる治療の前に検討するべきである。

治療期間中は , これらの患者は可能な限り侵襲的な歯科治療を避けるべきである。ビスホスホネートによる治療中に ONJ を発症した患者に対しては , 歯科手術は症状を悪化させる可能性がある。歯科治療の必要な患者に関して , ビスホスホネート治療の中止によって ONJ のリスクが低下するかはデータがない。担当医の臨床的判断によって , 個々の患者のベネフィット/リスク評価に基づいた管理計画をたてる必要がある。

ONJは複数のリスク要因に関連する複雑な病気である。ONJの典型的な徴候には、歯茎の痛み、腫れ、感染症；歯が抜ける；歯茎の傷が治りにくい；顎部のしびれまたは重い感触；骨のドレナージや露出を受けた場合等があるが、これらに限らない。ONJの重篤度には症状のないものから顎の切断除去が必要なものまで幅がある。

歯科医、口腔外科医、歯周治療専門医、歯科技工士、歯科衛生士等の歯科医療従事者はONJ他の癌とその治療の口腔領域合併症の発見に重要な役割を負っている。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/zometa_deardentite_5-5-05.pdf

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#zometa2>

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

2. FDA MedWatch (2005/05/13)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - March 2005

FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2005年3月)

1) Fluvoxamine maleate 錠(禁忌)

Thioridazine, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, alosetron, tizanidine と fluvoxamine maleate の併用は禁忌。Fluvoxamine maleate 過敏症の病歴がある患者には禁忌。

2) [Norvir](ritonavir)ソフトゼラチンカプセル, [Norvir](ritonavir)経口服液剤(禁忌)

Alfa₁-アドレナリン受容体拮抗薬, alfuzosin hydrochloride は[Norvir]と配合禁忌。

3) [Tev-Tropin](somatropin(rDNA origin))注射液(禁忌)

成長ホルモンは重度の肥満や重篤な呼吸不全を持つ Prader-Willi 症候群の患者には禁忌。Prader-Willi 症候群の患者が同時に成長ホルモン欠乏症と診断されていない限り、遺伝的に確認された Prader-Willi 症候群による発育不全小児患者の長期治療への[Tev-Tropin]の適応はない。

4) [Ellence](epirubicin hydrochloride)注射液(枠組み警告)

Epirubicin を含むアジュバント療法を受けた乳癌患者 7,110 人において、治療に関連する急性骨髄性白血病と骨髄異形性症候群の累積発症リスクは3年で0.27%, 5年で0.46%, 8年で0.55%と算出された。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/mar05_quickview.htm

3. CDER (2005/05/13)

Summaries of Medical and Clinical Pharmacology Reviews of Pediatric Studies as of May 13, 2005

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(2005年5月13日現在)

追加された医薬品は[Zofran](ondansetron)で、医学的評価が追加された医薬品は[Ortho Tri-Cyclen](norgestimate / ethinylestradiol)。

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

【カナダ Health Canada】

1. Association of [Xigris] with Intracranial Hemorrhage in Pediatric Patients and Discontinuation of Study F1K-MC-EVBP (Investigation of the Efficacy and Safety of drotrecogin alfa (activated) in Pediatric Severe Sepsis) based on failure to reach desired clinical endpoints and an unfavourable benefit/risk profile. (2005/05/09)

[Xigris](drotrecogin alfa (activated))と小児患者の頭蓋内出血の関連とF1K-MC-EVBP(小児重症敗血症に対する活性型 drotrecogin alfaの有効性と安全性に関する研究)試験の中止。臨床評価項目への未到達およびベネフィット/リスク評価により

Health Canadaとの協議によりEli Lilly Canada社は、[Xigris](活性型 drotrecogin alfa, 活性型組換え Protein C)に関して、主要評価項目(臓器不全の回復)の効力不十分と頭蓋内出血の発現率上昇を理由に小児における臨床試験の登録中止を医療従事者に対し通知した。

[Xigris]は死亡リスクの高い重症敗血症(急性臓器機能障害を伴う敗血症)成人患者の治療に適応がある。

中止の根拠となった監視委員会の勧告内容に関しては、前号(Vol.3 No.9)に掲載の米国 FDAからの通知を参照。

表: 中間分析の主な結果

	[Xigris]:N=201 n (%)	Placebo:N=198 n (%)
CTCOFRS(臓器不全の完全な回復までの合計時間) 平均日数 ± 標準偏差	9.7 ± 5.0	9.8 ± 5.1
すべての原因による28日間での死亡	34(16.9)	36(18.2)
治験担当医師の診断による出血が原因の死亡*	1 (0.5)	5 (2.5)
頭蓋内出血(ICH)		
0~6日(投与期間)	4 (2.0)	1 (0.5)
0~28日(全試験期間)	8 (4.0)	5 (2.5)
重篤な有害事象		
0~6日(投与期間)	21(10.4)	23(11.6)
0~28日(全試験期間)	35(17.4)	40(20.2)
重篤な出血性事象		
0~6日(投与期間)	8 (4.0)	7 (3.5)
0~28日(全試験期間)	13 (6.5)	14 (7.1)
28日の試験期間中に少なくとも一度のICH事象があったか死亡した症例	39(19.4)	38(19.2)
大きな切断手術	4 (2.0)	6 (3.0)

*:[Xigris]群およびプラセボ群での死亡例2例の死因はICHであった。

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

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

活性型ドロトレコジン アルファ〔drotrecogin alfa(activated) , 遺伝子組換えヒト活性化
プロテイン C , 重症敗血症治療薬〕国内: Phase I(2005/04/01 現在) 海外: 発売済

2. Health Canada advises consumers of new warning For [Diane-35](2005/05/12)

Health Canada より[Diane-35](cyproterone/ethinylestradiol)に関する新しい消費者向け勧告

Health Canada は消費者に対して処方薬[DIANE-35](cyproterone/ethinylestradiol)の使用に
関する重要な勧告を行う。Berlex 社と Health Canada は製品情報の更新に関して合意に達した。
[DIANE-35]は難治性ニキビの女性の治療に用いられる。この薬を避妊用に勧めたり使用しない
こと。

新しい患者向け添付文書には以下の情報が含まれている。

- ・[DIANE-35]はすべての estrogen/progestogen 配合剤と同様、血栓性静脈炎、血栓塞栓性障
害(血の固まり)やこれらの病歴を持つ女性には使用しないこと。
- ・文献によれば[DIANE-35]の使用者は混合型経口避妊薬の使用者より塞栓症のリスクが高
い可能性がある。
- ・[DIANE-35]を避妊だけの目的に処方しないこと。
- ・[DIANE-35]による治療中に経口避妊薬を服用しないこと。
- ・[DIANE-35]はニキビが完治した3~4ヶ月後には服用を止めること。
- ・使用者は、[DIANE-35]の使用による心臓や血管の重篤な有害作用のリスクが喫煙によっ
て上昇することに注意が必要である。このリスクは年齢と喫煙量(1日15本以上)に応じて上昇し、
35歳を超える女性においてはさらに顕著になる。Estrogen/progestogen 配合剤を使用している
女性は喫煙しないこと。

患者は、脚部、肺、眼等の塞栓症や卒中発作、心臓発作、胸部痛の既往があれば担当医に伝
えること。

[DIANE-35]を服用している患者に血栓塞栓性障害(血の固まり)や重篤なかつまたは予想
外の有害反応が認められた場合には Health Canada まで報告すること。

http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2005/2005_39.html

シプロテロン(cyproterone, 抗男性ホルモン剤)

国内: 販売中止(薬価削除: 2001/04/01, 2005/05/24 現在) 海外: 発売済

エチニルエストラジオール(ethinylestradiol, 卵胞ホルモン剤)国内: 発売済 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

1. European Risk Management Strategy: Progress to date and next steps (2005/05/11)

欧州危機管理戦略: 現在までの成果と今後の方策

本日、欧州リスク管理戦略(European Risk Management Strategy)に関する2つの重要文書が発表された。この2つの文書は、EU各国の医薬行政機関の長と欧州医薬品庁(EMEA)との共同作業の成果であり、医薬品の安全性をモニタリングするための将来のEU共同システムに関して、現在までに達成されている事項、また、今後優先すべき事項を提示している。これらの文書は、EU内において医薬品に関する安全性問題にかつてないほどの高い関心をもたれた時期の発表となった。

この共同作業がもたらした成果は、「欧州リスク管理戦略の実施に関する専門作業部会の経過報告書(Progress report of the ad hoc working group on the implementation of the European Risk Management Strategy)」に述べられている。この中には、EUにおける医薬品安全性モニタリングを強化するための方策の推進が含まれている。リスクが発生した時点において関係当局がそのリスクをより適切に同定、評価、管理できるようになれば、EU規制システム全体にわたり、より効果的で協調のとれた措置の実施および情報伝達が可能となる。

有効な医薬品には必ずリスクが伴うことは広く認知されている。しかし、強力な規制を行うには確固とした科学的な意志決定手順に基づき、既知のリスクとベネフィットとのバランスについて明確に評価すべきである。製薬会社、医療従事者、また患者もその役割を担っている。この2つの報告書は、医薬品規制によってあらゆるリスクから公衆を保護するのは不可能であることを認めている。従って、このリスク管理戦略は、欧州において医薬品リスクを検出・評価・最小化・伝達するための首尾一貫した方法を整備することを目的としている。

リスク管理戦略の今後のステップについては、「欧州リスク管理戦略の更なる発展のための行動計画(Action plan to further progress the European Risk Management Strategy)」に述べられている。この計画はこれまでの進捗をもとに立案され、医薬品の安全性に関する公衆の懸念に対応する必要性を考慮したものである。この行動計画は、次の3つの領域に焦点を当てている。

EUの新薬事法の施行

2005年11月以降、EUの新薬事法の施行によって、関係当局は、医薬品の安全性をモニタリングするための追加的手段を取ることになる。また、関係当局は、医薬品のベネフィット/リスクのバランスが好ましくない状態に至った場合、より広範囲の緊急規制措置を取ることが可能となる。この法律制定により、結果として、安全性問題に関する透明性も増すと考えられる。また、医療従事者および公衆に対して適時かつ的確な情報を提供され、情報伝達が促進されることになる。

補助的イニシアチブ

徹底した薬物モニタリングシステムを導入するための補完的イニシアチブとして、リスクの検出・リスク評価・リスクの最小化・リスクコミュニケーションに焦点を当てた取り組みが行われる予定である。

EU薬剤監視システムの更なる強化

この行動計画では、EUレベルで入手可能で、品質保証の強化に関連する、科学的情報源およ

び専門知識を最大限に利用する必要性も強調されている。これによって、EU 規制システム全体がこれまで以上に強化され、結果として医薬品規制の「優れたネットワーク」の確立が期待できる。

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/phv/13625305en.pdf>

【 WHO EDM 】

1. WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2 , 2005 (2005/05/04)

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/pn2005_2.pdf

Regulatory Matters

(1) Adalimumab - Updated information on haematologic events

Adalimumab - 血液学的事象に関する情報更新(カナダ)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.3 (2005/02/10)

文献

- 1) 'Dear Health-care Professional' letter from Abbott Laboratories Limited, 2 February 2005. Available on the internet at www.hc-sc.gc.ca

(2) Amphetamine - Anti-ADHD preparations removed

Amphetamine - 抗 ADHD 製剤の差し止め(カナダ)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.4 (2005/02/24)

文献

- 1) Health Canada Warnings/ Advisories, 9 February 2005. Available on the internet at www.hc-sc.gc.ca

(3) Anagrelide - Contraindicated in patients with severe hepatic impairment

Anagrelide - 重篤な肝障害の患者に禁忌(米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.4 (2005/02/24)

文献

- 1) 'Dear Health-care Professional' letter from Shire Development Inc., January 2005. Available on the internet at www.fda.gov

(4) Ezetimibe(Health Canada では Ezetimibe と表記) - Risk of myalgia , rhabdomyolysis , hepatitis , pancreatitis and thrombocytopenia

Ezetimibe - 筋痛 , 横紋筋融解 , 肝炎 , 膵炎 , 血小板減少症のリスク(カナダ)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.4 (2005/02/24)

文献

- 1) 'Dear Health-care Professional' letter from Merck Frosst/Schering Pharmaceuticals, 1 February

2005. Available on the internet at www.hc-sc.gc.ca

(5) Interferon Beta-1a - Label updated with hepatic injury information

Interferon beta-1a - 肝損傷に関する情報の表示を更新(米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.7 (2005/04/14)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.9 (2005/05/13)

文献

- 1) 'Dear Health-care Professional' letter from Biogen Idec, 16 March 2005. Available on the internet at www.fda.gov

(6) [Lipiocis] - Reports of interstitial pneumopathy

[Lipiocis](iodine-131) - 間質性肺病変の報告(仏)

CIS Bio 社(Schering グループの子会社)は, AFSSAPS(French agency for medical safety of health products)の合意の下に, [Lipiocis](iodine-131)の使用に関連する間質性肺病変の発症率が治験当初(0.5%)より高い(2%)可能性があることを医療従事者に通知した。[Lipiocis]は門脈に血栓のある肝細胞癌の治療に適応を持つ放射性医薬品である。13症例の間質性肺病変がフランスの肝細胞癌の治療に関するデータセンターに報告された。これらの広範性浸潤性肺病変は [Lipiocis]注射の約1ヶ月後, 多くは2度目の注射の後生じる。臨床症状は呼吸困難の発症を含み, 時として空咳や両肺の捻髪音を伴う。肺病変は死亡率の高い重篤な合併症を引き起こす可能性がある。AFSSAPS は, [Lipiocis]投与前および呼吸器症状が観察された場合, 胸部 X 線撮影を行うべきであると勧告している。この情報を反映して, 製品特性の概要が更新された。

文献

- 1) Letter to health professionals from Dr Laure Udin, Responsible Officer, Pharmacovigilance, AFSSAPS, 14 March 2005. Available on the internet at <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp050304.pdf>
- 2) Modified Summary of Product Characteristics for Lipiocis. Available on the internet at <http://afssaps.sante.fr/pdf/10/lipiocis.pdf>

(7) Natalizumab - Withdrawn due to serious adverse events

Natalizumab - 重篤な有害事象のため回収(米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10)

文献

- 1) US FDA Public Health Advisory, 28 February 2005. Available on the internet at www.fda.gov

(8) Olanzapine - Medication errors alert

Olanzapine - 投薬ミスの警告(米国)

Eli Lilly 社は医療従事者向けのレターを発行し、抗精神病薬の[Zyprexa](olanzapine)と抗ヒスタミン製剤の[Zyrtec](cetirizine)の調剤過誤および処方過誤について通知した。Olanzapine と cetirizine の投与ミスは患者に有害事象を生じている。このような取り違えは、例えば統合失調症や双極性障害の患者に再燃をもたらす可能性がある。投与ミスに寄与するファクターとしては以下が挙げられる:両剤の商品名の最初の2文字が同じであること、両剤とも5mg錠と10mg錠があること、および両剤とも1日1回投与であること。対策としてEli Lilly社は、判別を容易にするため10mgの[Zyprexa]の瓶の表示を[ZyPREXA]とすること、および調剤過誤の可能性を認識するためのキャンペーンを開始している。

文献

- 1) 'Dear Health-care Professional' letter from Eli Lilly & Company, 26 January 2005. Available on the internet at www.fda.gov

(9) Pimecrolimus/tacrolimus - Potential cancer risk

Pimecrolimus/tacrolimus - 発癌リスクの可能性(米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.6 (2005/03/24)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.9 (2005/05/13)

文献

- 1) US FDA Talk Paper, 10 March 2005. Available on the internet at www.fda.gov

(10) Promethazine - Contraindicated in patients less than two years of age

Promethazine - 2歳未満の小児に禁忌(米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10)

文献

- 1) 'Dear Health-care Professional' letter from Wyeth Pharmaceuticals, 21 January 2005. Available on the internet at www.fda.gov

(11) Qing zhisan tain shou , Li Da Dai Dai Hua , Meizitang - Presence of sibutramine

Qing zhisan tain shou , Li Da Dai Dai Hua , Meizitang - sibutramine を含有(英国)

MHRAは英国市場でQing zhisan tain shouと呼ばれるTCM(Traditional Chinese Medicine)瘦身剤が出回っていることを把握した。同剤は処方箋でのみ入手できる医薬品のsibutramineを含有している。

食品安全情報 No. 7 / 2005 (2005. 03.30)

文献

- 1) Herbal Safety News, March 2005. Available on the internet at www.mhra.gov.uk

(12) Rosuvastatin - Label to provide risk information in Asian patients

Rosuvastatin - アジア人患者におけるリスク情報をラベルに表示(カナダ, 米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10) (米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.6 (2005/03/24) (カナダ)

文献

- 1) US FDA Public Health Advisory, 2 March 2005. Available on the internet at www.fda.gov
- 2) 'Dear Health-care Professional' letter from AstraZeneca Canada Inc., 8 March 2005. Available on the internet at www.hc-sc.gc.ca

(13) Statins - Moved to pregnancy Category D

Statins - 妊娠分類 Category D へ移動(豪州)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.3 (2005/02/10)

文献

- 1) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 24: 4, No. 1, February 2005.

(14) Valdecoxib - Voluntary removal advised

Valdecoxib - 自主回収の勧告(米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.8 (2005/04/28)

文献

- 1) Public Health Advisory, 7 April 2005. Available on the internet at www.fda.gov

Safety of Medicines

(1) Alimemazine -Paracetamol teething mixture - Contraindicated in children below two years

Alimemazine と paracetamol 含有 teething mixture - 2歳未満の小児で禁忌(英国)

MHRA は医療従事者に対し, alimemazine tartrate と paracetamol を含有する teething mixture は, 生後3ヶ月以上の患者に投与可と表記されているが, 実際には2歳未満の小児には禁忌であると警告している。どのような副作用の症状を示す患者においても本製品が原因となっている可能性があることを医療従事者は考慮し, 患者に対し本製品の残りを破棄するよう勧めるべきである。

文献

- 1) News & Updates, NHS, 17 February 2005. Available on the internet at www.druginfozone.nhs.uk

(2) Amiodarone - Prescribers advised to be vigilant for serious adverse reactions

Amiodarone - 重篤な副作用に注意を払うよう処方医に通達(ニュージーランド)

抗不整脈薬 amiodarone に関連する眼, 肺, 肝, 心臓, 甲状腺の重篤な機能障害の報告があっ

た。処方医に対して事前の検査を勧告。

関連情報: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.2 (2005/01/27)

文献

1) Prescriber update articles, February 2005. Available on the internet at www.medsafe.govt.nz

(3) Aripiprazole - Increases stroke risk among elderly dementia patients

Aripiprazole - 高齢の認知症(痴呆)患者で卒中発作リスクが増加(スウェーデン)

スウェーデンの MPA (Medical Products Agency) は認知症(痴呆)の高齢患者において、[Abilify](aripiprazole) が卒中発作や一過性脳虚血発作のリスクの増加に関連する可能性があると同達した。アルツハイマー病に関連した精神症状に対して 10 週間 aripiprazole (n = 595) およびプラセボ (n = 343) を投与した高齢の患者(平均年齢 84 歳)における 3 つの臨床研究により、プラセボ (2 件; 0.6%) に比較して aripiprazole (8 件; 1.3%) に関連する脳血管事象のリスクが増加することが示された。Bristol-Meyers Squibb 社はこのデータについて処方医に通知し、aripiprazole の製品情報を更新する予定である。スウェーデンでは aripiprazole は認知症に関連する精神病 かつ/または 行動障害に対して承認されておらず、現在 aripiprazole を投与している患者についてはこれらのリスクを考慮して再評価すべきであると、MPA は通達している。

文献

1) Information from the Swedish Medical Products Agency, 4 February 2005. Available on the internet at www.mpa.se

(4) Ayurvedic Medicines - High levels of heavy metals in some preparations

アーユルベータ治療用製品 - 高濃度の重金属が含まれる製品も(カナダ)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.6 (2005/03/24)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.9 (2005/05/13)

文献

1) Health Canada Warnings/ Advisories, 3 March 2005. Available on the internet at <http://hc-sc.gc.ca>

(5) Cyclooxygenase (COX)-2 Inhibitors - Updated information

COX-2 阻害剤 - 情報更新(豪州, EU, インド, ニュージーランド, 米国)

関連情報: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.8 (2005/04/28) (英国, 米国, カナダ, EU)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10) (英国, EU)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.4 (2005/02/24) (豪)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.3 (2005/02/10) (EU)

文献

1) TGA Media Statement, 10 February 2005. Available on the internet at <http://www.tga.gov.au>

- 2) EMEA Public Statement, EMEA/62838/2005, 17 February 2005. Available on the internet at <http://www.emea.eu.int>
- 3) MEDSAFE Alert/Letter, 22 February 2005. Available on the internet at <http://www.medsafe.govt.nz>
- 4) British Medical Journal, 26 February 2005; 333:440.
- 5) Cyclooxygenase-2 inhibitor medicines. QSM/MC/IEA.111, WHO Information Exchange System, 28 February 2005.
- 6) Scrip World Pharmaceutical News No. 3025, 2 February 2005; pg 18.

(6) Drotrecogin alfa (activated) - Mortality in patients with single organ dysfunction and recent surgery

Drotrecogin alfa (活性型) - 単一臓器不全および最近外科手術を受けた患者の死亡率(カナダ, 米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.7(2005/04/14)(米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.4(2005/02/24)(カナダ)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.9(2005/05/13)

文献

- 1) Letter from Eli Lilly Canada Inc., 31 January 2005. Available on the internet at www.hc-sc.gc.ca
- 2) 'Dear Health-care Professional' letter from Eli Lilly & Company, January 2005. Available on the internet at www.fda.gov

(7) Galantamine - Additional safety assessment undertaken

Galantamine - さらに詳細な安全性の評価を実施(オランダ)

関連情報: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.7(2005/04/14)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.3(2005/02/10)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.9(2005/05/13)

文献

- 1) News and Publications, Medicines Evaluation Board, Netherlands, 5 March 2005. Available on the internet at www.cbg-meb.nl

(8) Methotrexate - Fatal adverse effects reported

Methotrexate - 致死的な副作用の報告(日本)

1999年3月～2004年11月までの間に、日本の医師らは[Rheumatrex](methotrexate)に関連する831件の重篤な副作用をWyeth K.K.社に報告した。このうち134件は致死的な副作用であり、間質性肺炎や骨髄抑制が含まれる。日本では推定100,000人が[Rheumatrex](methotrexate)を服用している。Wyeth K.K.社は医師や患者に対し、[Rheumatrex]は生命を脅かす および 時

として重篤な副作用に関わると警告し、慎重に本剤を使用するよう要請した。しかし専門家は、methotrexate に関連するリスクを分かりやすくまとめるよう、製造業者と政府に要請している。

文献

- 1) Japanese Media Release, 12 February 2005. Available on the internet at www.japantimes.co.jp

(9) Pergolide - Reports of valvular heart disease

Pergolide - 弁膜性心疾患の報告(シンガポール)

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

医薬品安全性情報 Vol.1 No.27 (2003/10/10)

医薬品安全性情報 Vol.1 No.6 (2003/05/15)

医薬品安全性情報 Vol.1 No.4 (2003/05/01)

文献

- 1) Adverse Drug Reactions News (Singapore) 6:3, No.3, December 2004.

(10) Rifampicin - Interaction with ritonavir-boosted saquinavir

Rifampicin - ritonavir で saquinavir を増強することによる相互作用(カナダ, 米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.4 (2005/02/24)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10)

文献

- 1) 'Dear Health-care Provider' letter from Roche Laboratories Inc., February 2005. Available on the internet at www.fda.gov
- 2) 'Dear Health-care Professional' letter from Hoffmann-La Roche Limited, 10 February 2005. Available on the internet at www.fda.gov

(11) Tamoxifen - Increases risk of fatty liver disease in overweight women

Tamoxifen - 過体重女性において脂肪肝のリスク上昇(イタリア)

イタリアの研究者によれば、tamoxifen は過体重および肥満女性に限り、脂肪性肝炎を含む非アルコール性脂肪肝のリスクを上昇する可能性がある。Tamoxifen に関連する非アルコール性脂肪肝の発現率およびリスクファクターを判断するため研究者は、過去に子宮摘出を受け乳癌の既往があり、前向き、多施設二重盲検のイタリアの tamoxifen の化学予防試験に登録した 5,408 人の女性のコホートを評価した。女性は 5 年間、tamoxifen 20 mg/日 (n = 2,708) もしくはプラセボ(2,700) に無作為に割り付けられた。

治療中に、非アルコール性脂肪肝の疑いに対する基準に合致した女性は、tamoxifen 群において有意に多かった。しかしこれは治療初期の 2 年に限定されていた。52 人すべての女性において、脂肪肝は超音波検査により確認された。肝生検を受けた 20 人の女性において、脂肪性肝炎 (tamoxifen 12 人, placebo 3 人) および脂肪肝 (tamoxifen 1 人, placebo 4 人) が確認された。

多変量解析の結果, tamoxifen は非アルコール性脂肪肝の疑いを生じるリスクの増加に関連していた(ハザード比 2, 95%CI[1.1~3.5])。しかし, この関連は BMI \geq 25 の女性に限定される(HR 2.3; 95%CI[1.2~4.6])。非アルコール性脂肪肝の疑いの発生に関連したその他の因子は過体重(HR 2.4; 95% CI[1.2~4.8]), 肥満(HR 3.6; 95%CI[1.7~7.6]), 高血圧(HR 2; 95%CI[1~3.8]) および投与開始時の重篤な高コレステロール血症(HR 3.4; 95%CI[1.4~7.8])であった。

文献

- 1) Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, Rotmensz N, Italian Tamoxifen Study Group, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. British Medical Journal, March 2005. Available on the internet at <http://bmj.bmjournals.com>

(12) Telithromycin - Adverse reactions update

Telithromycin - 副作用情報更新(カナダ, 日本)

日本の Aventis Pharma 社は[Ketek](telithromycin)を投与した患者において, 失神の報告を6件受けた。同社は2003年12月の上市以来日本では約230万人の患者が本剤を服用したと推定している。日本の telithromycin の販売元(三共および藤沢)は, 添付文書の警告欄およびMRにより失神の可能性について医師に通知している。

医薬品安全性情報 Vol.3 No.1 (2005/01/13): 日本での報告(失神)に関連した情報は未掲載

文献

- 1) Japanese Media Release, 22 December 2004. Available on the internet at www.morningstar.com
- 2) Canadian Adverse Reaction Newsletter 15: 1-2, No. 1, January 2005.

(13) Tenofovir, didanosine - New data on adverse events; coadministration not recommended in any ARV combination

Tenofovir, didanosine - 有害事象に関する新規のデータ; 抗レトロウイルス剤併用療法において他剤の併用を推奨しない(EU)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.6 (2005/03/24)

文献

- 1) EMEA Public Statement EMEA/62331/2005, 3 March 2005. Available on the internet at www.emea.eu.int
- 2) EMEA Public Statement EMEA/CPMP/5094/03, 22 October 2003. Available on the internet at www.emea.eu.int
- 3) WHO Drug Alert 109, 24 October 2003. Available on the internet at www.who.int/medicines/library/drugalert

(14) Tiagabine - Seizures following off-label use

Tiagabine - 適応外使用による発作(米国)

医薬品安全性情報 Vol.3 No.5 (2005/03/10)

文献

- 1) 'Dear Health-care Provider' letter from Cephalon Inc., 14 February 2005. Available on the internet at www.fda.gov
- 2) US FDA Public Health Advisory, 18 February 2005. Available on the internet at www.fda.gov

Drugs of Current Interest

(1) An overview of visual side effects associated with erectile dysfunction agents

勃起機能不全治療薬に関する視覚への副作用の概要

[Viagra](sildenafil), [Levitra](vardenafil) および比較的長時間作用型の [Cialis](tadalafil) は、cGMP を特異的に分解する PDE 5 (phosphodiesterase type 5) の選択的な阻害剤である。Sildenafil は網膜の PDE 6 を最大で 10% 阻害する。Tadalafil は PDE 5 に比較的特異性が高く、したがって視覚への副作用が少ない可能性がある。この概要では、この種の医薬品による視覚への副作用についての情報を伝える。

WHO 自発報告データベースの 892 件の視覚への副作用により、3 剤すべてにおいて完全に可逆的で一時的な視覚への副作用を生じる可能性があることが明らかになった(表)。視覚への副作用は WHO Causality Assessment Guide (因果関係評価ガイド) により分類されている。WHO Causality Assessment Guide は薬剤を再投与しているか、用量、副作用発症時期、ADR に対するその他の解釈があるかどうかに基づいて副作用を分類する。

虚血性視神経症 (ION) における 3 剤の関与は論争中である。Sildenafil に関連して最大 20 件(6 件は文献中)の ION が報告されているが、因果関係は現在のところ“可能性あり(possible)”に分類されている。3 剤は弱い降圧作用があるが、さらに強い降圧剤はまれに ION に関連している。また、薬剤投与と ION を関連付ける妥当な時間関係は存在しない。ION を生じやすい年齢群において非常に多くの人々がこれらの薬剤を服用するため、ION の発症は偶然のものである可能性もある。

WHO のデータベースによれば、sildenafil 使用に関連する盲の報告が 82 件ある。この視覚事象が本剤に関連する可能性は排除できない。しかし、sildenafil を服用する患者はまた眼血管事象のリスクのある患者でもあることから、研究者は非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION)、網膜中心動脈閉塞もしくは動脈炎性虚血性視神経症による盲である可能性を疑っている。報告の大半は sildenafil に関連するものである。これは sildenafil が同クラスの薬剤中では米国で一番の売り上げであり、このクラスの医薬品はデータの大半は入手可能であるためである。

Sildenafil は緑内障や黄斑変性の患者も安全に使用できる。Sildenafil, vardenafil および tadalafil の市販後調査のデータでは、これらの薬剤により直接的に視覚への副作用を生じた症例は良性および一過性のもののみである。

表: Sildenafil, vardenafil および tadalafil に関する眼部副作用

確定	可能性あり(副作用ではない可能性もあり)
色覚異常 対象が着色(通常は青色若しくは青緑, 時として ピンクや黄色) 色覚低下 暗色がさらに暗くなる	散瞳 (情動的作用?)
視力障害 中央部のかすみ 一過性の視力低下	網膜血管損傷 (激しい運動によるもの?)
光覚異常 輝度認知力の増大	球結膜下出血 (激しい運動によるもの?)
ERG(網膜電位図)異常	虚血性視神経症
結膜充血	
眼痛	
羞明	

文献

- 1) Marmor FF, Kessler R. Sildenafil (Viagra) and ophthalmology. Survey of Ophthalmology 1999;44:153-162.
- 2) Edwards R, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. Drug Safety 1994; 10:93-102.
- 3) Fraunfelder FT, Fraunfelder FW. Drug-Induced Ocular Side Effects. 5th ed. Woburn, Mass: Butterworth-Heinemann, 2001:824.
- 4) Grunwald JE, Jacob SS, Siu K, Piltz J, Dupont J. Acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on intraocular pressure in open-angle glaucoma. American Journal of Ophthalmology 2001;132:872-874.
- 5) Birch DG, Toler SM, Swanson WH, Fish GE, Laties AM. A double-blind placebo-controlled evaluation of the acute effects of sildenafil citrate (Viagra) on visual function in subjects with early-stage age-related macular degeneration. American Journal of Ophthalmology 2002;133:665-672.

2. WHO Drug Information Vol.19, No.1, 2005 (2005/05/12)

http://www.who.int/druginformation/vol19num1_2005/DI19-1.pdf

◆Safety and Efficacy Issues

(1) COX-2 inhibitors: overview

COX-2阻害剤:概要

医薬品安全性情報Vol.3 No.5 (2005/03/10) (英国, EU)

医薬品安全性情報Vol.3 No.4 (2005/02/24) (豪)

医薬品安全性情報Vol.3 No.3 (2005/02/10) (EU)

(2) Telithromycin and warfarin: suspected interaction

Telithromycinおよびwarfarin:相互作用の疑い

医薬品安全性情報Vol.3 No.1 (2005/01/13)

(3) Penicillin: information strengthened

Penicillin:ラベリング改訂

医薬品安全性情報Vol.2 No.23 (2004/12/09)

(4) Linezolid and neuropathy

Linezolidと神経障害

医薬品安全性情報Vol.3 No.1 (2005/01/13)

(5) Ceftriaxone and immune haemolytic anaemia in children

Ceftriaxoneと小児の免疫性溶血性貧血

医薬品安全性情報Vol.3 No.1 (2005/01/13)

(6) Ethinylestradiol/cyproterone:increased risk of thrombosis

Ethinylestradiol/cyproterone:血栓のリスク増加

医薬品安全性情報Vol.3 No.2 (2005/01/27)

(7) Influenza virus vaccine: interactions

インフルエンザウイルスワクチン:相互作用

医薬品安全性情報Vol.2 No.21 (2004/11/11)

(8) Rosiglitazone and pioglitazone:dangers of off-label use

Rosiglitazone およびpioglitazone:適応外使用の危険

医薬品安全性情報Vol.2 No.22 (2004/11/26)

(9) Naproxen and celecoxib suspended in Alzheimer prevention trial

アルツハイマー予防試験におけるnaproxenおよびcelecoxib投与中止

医薬品安全性情報Vol.3 No.1 (2005/01/13)

(10) Heparin contraindicated in severe renal impairment

重篤な腎機能障害においてヘパリンは禁忌

医薬品安全性情報Vol.2 No.22 (2004/11/26)

(11) Flucloxacillin: serious hepatic disorders

Flucloxacillin:重篤な肝障害

医薬品安全性情報Vol.2 No.22 (2004/11/26)

(12) Bevacizumab and arterial thromboembolic events

Bevacizumabと動脈の血栓塞栓性の事象

医薬品安全性情報Vol.3 No.2 (2005/01/27)

(13) Amiodarone toxicity concerns

Amiodaroneに毒性の懸念

医薬品安全性情報Vol.3 No.2 (2005/01/27)

(14) Darbepoetin alfa: adverse outcomes

Darbepoetin alfa:有害転帰

医薬品安全性情報Vol.3 No.2 (2005/01/27)

Regulatory Action

(1) Valdecoxib: severe skin reactions and cardiovascular risk

Valdecoxib:重篤な皮膚副作用と心血管リスク

医薬品安全性情報Vol.2 No.24 (2004/12/22)

(2) COX- 2 inhibitors: review plans

COX- 2 阻害剤:レビュー計画

医薬品安全性情報Vol.2 No.19 (2004/10/14)

(3) Co-proxamol products withdrawn

Co-proxamol製品回収

医薬品安全性情報Vol.3 No.3(2005/02/10)

(4) Cisapride licences voluntarily cancelled

Cisapride承認を自発的に取り消し

医薬品安全性情報Vol.2 No.21 (2004/11/11)

(5) Amphetamine salts suspended

Amphetamine塩の許可差し止め

医薬品安全性情報Vol.3 No.4 (2005/02/24)

(6) Tolcapone: return to market

Tolcapone:市場に復帰

医薬品安全性情報Vol.2 No.21 (2004/11/11)

(7) Patient reporting and public access to safety data

患者による報告と安全性データの公開

医薬品安全性情報Vol.3 No.2 (2005/01/27)

(8) Didanosine-tenofovir interaction: safety concerns

Didanosine-tenofovir相互作用:安全性の懸念(仏)

関連情報: 医薬品安全性情報Vol.3 No.6 (2005/03/24)

以上

連絡先

安全情報部第一室

天野 博夫, 山本 美智子