

医薬品安全性情報 Vol.3 No.12(2005/06/23)

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

- ・非ステロイド性抗炎症剤: NSAID [英 MHRA]..... p.2
- ・[Sustiva](efavirenz)添付文書の重要な改訂 - 妊娠分類 C から D へ変更 [米 FDA]..... p.2
- ・Health Canada がヒト成長ホルモン[GHR-15]を使用しないよう消費者に警告 [カナダ Health Canada]..... p.3
- ・ヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)の治療における[Refludan](lepirudin)から経口抗凝固剤への移行時の用量・用法についての重要な情報 [カナダ Health Canada]..... p.4
- ・Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24 , No.3 [豪 TGA]
 - ざ瘡, isotretinoin と自殺傾向..... p.6
 - Reboxetine による泌尿生殖器症状..... p.7
 - Amiodarone の複合毒性..... p.7
 - 小児および青年における抗うつ剤..... p.9
 - Pimecrolimus , 皮膚癌とリンパ腫..... p.9
- ・認知症治療と失神 - 転倒を見逃さないこと [NZ MEDSAFE]..... p.10
- ・偽造医薬品 - 偽造品に関わってはならない [NZ MEDSAFE]..... p.12

注 [] は当該国における商品名

New Labeling and Distribution Program for [Iressa](gefitinib)

2005年6月17日, FDA が[Iressa](gefitinib)のラベリング改訂と使用の制限を発表

FDA は[Iressa](gefitinib)の使用と供給を現在または過去において有効な治療実績のある患者に制限する趣旨のラベリング改訂を承認した。大規模臨床試験において同薬の有意な延命効果が認められなかった結果を受けての決定。 (詳細は次号掲載)

I. 各国規制機関情報 (2005/06/15 現在)

【 英 MHRA 】

1. Press Statement (2005/06/10)

Non Steriodal Anti Inflammatory Drugs

非ステロイド性抗炎症剤: NSAID

BMJ 誌に掲載された、従来型(非選択的)NSAID, COX-2 阻害剤のいずれもが心筋梗塞(心臓発作)のリスク上昇に関連があることを示唆する疫学研究に関して、従来特に安全性が高いとされてきた ibuprofen の心筋梗塞リスクが報告されたことについて MHRA が声明を出した。

COX-2 阻害剤に関しては CSM による安全性に関するレビュー結果を根拠に、心疾患を持つ患者への処方制限を勧告している。

従来型 NSAID に関しては現在、欧州全域での心血管安全性に関する詳細レビューが進行中でまだエビデンスは確立していない。本件に関する一連の証拠とともに今回の研究結果も慎重に吟味して CSM 勧告を検討中である。処方医には抗炎症剤の使用に関して現行の CSM 勧告を尊重することを求める。

Ibuprofen は安全性に優れていることから一般薬として認められており、心血管安全性に関しても多くの疫学研究の対象となっている。今回の研究結果に関しては、ibuprofen の心筋梗塞リスクを認めていない従来の研究結果も含めてすべてのエビデンスのレビュー後に適切な勧告を行う。

http://www.mhra.gov.uk/news/press_nsaid_100605.pdf

<http://www.mhra.gov.uk/news/news.htm>

【 米 FDA 】

1. FDA MedWatch (Web掲載日2005/06/10, 通知日2005/03)

Important Change in [Sustiva](efavirenz) Package Insert - Change from Pregnancy Category C to D

[Sustiva](efavirenz)添付文書の重要な改訂 - 妊娠分類 C から D へ変更

Bristol-Myers Squibb 社は、HIV-1 感染患者を治療する医師に対し、[Sustiva](efavirenz)の添付文書中の妊娠に関連する新規の重要な情報を通知した。[Sustiva]の妊娠分類は Category C(致命的な障害となるリスクを排除しきれない)から Category D(致命的なリスクの明白なエビデンスがある)に変更された。妊娠第 1 三半期に[Sustiva]を投与された女性の出生児に神経管欠損のレトロスペクティブな報告が 4 件あったため、今回の改訂となった。報告は 3 症例の髄膜脊髄瘤および 1 症例のダンディウォーカー症候群を含む。[Sustiva]は妊娠第 1 三半期の女性に投与した際、致命的な障害をもたらす可能性があるため、妊娠中は本剤の投与を避けるべきである。

[Sustiva]の投与を開始する前に、妊娠の可能性のある女性は妊娠検査を受けるべきである。妊娠第 1 三半期に[Sustiva]を服用した場合、もしくは本剤の服用中に患者が妊娠した場合、胎児に対する障害の可能性を知らせるべきである。妊娠女性における適切に管理された十分な研究

はないが、他の治療法がない妊婦等、治療によるベネフィットの可能性が胎児に対するリスクの可能性を上回る場合にのみ、妊娠第 1 三半期に[Sustiva]の投与を行うべきである。他の避妊法と組み合わせてバリア法を必ず使用すべきである。

[Sustiva]の開発時、先天異常の可能性を評価するため動物実験が行われた。発生毒性試験ではefavirenzを投与したカニクイザルの胎仔/新生仔20例のうち3例に先天異常が観察された(対照群では20例中0例)。妊娠したサルにefavirenz 60mg/kg(ヒトに600mg/日投与した場合と同等の血漿濃度を示す)を妊娠中毎日(交尾後20~150日)投与した。無脳症と片側無眼球症が1例、小眼球症が1例、口蓋裂が1例に観察された。Efavirenzはカニクイザルの胎盤を通過するため、胎仔の血中濃度と母体の血中濃度とはほぼ同程度であった。[Sustiva]600mg/日をヒトに投与した場合と同等かそれ以下の最高血漿濃度およびAUCを示す用量を投与したメスのラットに、胎仔吸収増加が観察された。[Sustiva]600mg/日をヒトに投与した場合と同等の最高血漿濃度および約半分のAUCを示す用量を妊娠したウサギに投与した場合には、efavirenzは生殖毒性を示さなかった。

[Sustiva]の子宮内曝露後に生じる先天異常に関して入手できるデータはわずかである。Efavirenzを含む処方投与された206人の女性(207人の胎児)に対して、妊娠の転帰をレビューした。多くは本剤を妊娠第1三半期に投与されていた。妊娠第1三半期に本剤を投与された場合には生児出生188人のうち5人に先天異常があり、妊娠第2三半期もしくは第3三半期に投与された場合には生児出生13人に先天異常はなかった。これらの前向きに報告された先天異常に神経管欠損の症例はなかった。しかし、髄膜脊髄瘤3件を含む神経管欠損に一致する所見のレトロスペクティブな報告(妊娠の結果がわかった後の報告)が4件あった。4人の母親すべてが妊娠第1三半期にefavirenzを含む処方投与されていた。[Sustiva]使用に対するこれらの事象の因果関係は確立されていないが、efavirenzの前臨床試験においても同様の先天異常が観察されている。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Sustiva_DHCPlatter-061005.pdf

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

エファビレンツ(efavirenz(EFV)、非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI))

国内:発売済 海外:発売済

【カナダ Health Canada】

1. Warning (2005/06/07)

Health Canada warns consumers not to use human growth hormone drug called [GHR-15]

Health Canada がヒト成長ホルモン[GHR-15]を使用しないよう消費者に警告

Health Canada は[GHR-15]を使用しないよう消費者に警告している。本製品はGHRとラベルに記載されている場合もあるが、健康増進効能は立証されておらず、甲状腺機能亢進症、および相互作用の可能性に関連するリスクやアレルギー反応がある。本製品はカナダでの販売を承認されていない。

[GHR-15]のカプセル剤や散剤がインターネットを通じて入手可能で、ヒト成長ホルモン(hGH)サプリメントとして BIE Health Products(カナダ)が宣伝している。同社によれば本製品は癌、糖尿病、関節炎、心臓疾患および多発性硬化症を含むさまざまな疾患の治療や予防に効果があるとされている。ヒト成長ホルモンは経口投与による有効性は証明されておらず、したがって[GHR-15]を服用している人は治療のベネフィットはないと思われる。Health Canada は重篤な疾患の自己診断や自己治療に対して警告し、[GHR-15]はこれらの疾患の治療薬として承認されていないことを国民に通知する。

[GHR-15]はまた甲状腺機能亢進症を生じる可能性がある。これは心拍数増加、血圧上昇、心拍リズムの異常、多汗、手の震え、神経過敏や不安症状、睡眠困難、食欲増進にかかわらず体重減少、疲労や脱力にかかわらず活動レベルの増大、および時として下痢を伴う頻繁な排便に至る可能性がある。

本製品は、その他、脳下垂体前葉や視床下部の抽出液の他にいくつかのアミノ酸成分も含んでいる。これらの成分により、本製品の使用者は薬物やホルモンの相互作用かつ/またはアレルギー反応を経験する可能性もある。

現在のところ、本製品に関する副作用は Health Canada に報告されていない。しかし、本製品の効能については多数の苦情を受けている。[GHR-15]の使用に関して不安のある消費者は、疾患に対して適切な別の治療について医師に相談するべきである。

地下水や自治体の用水設備を汚染しないように、消費者は不要な[GHR-15]はトイレやシンクに流さないこと。不要な製品は販売者に返却すること。Health Canada は CBSA(Canada Border Services Agency)に対し本製品をこれ以上輸入しないよう警告(Customs Alert)を発する。

カナダでは販売を承認する前に、製造者は記載されている健康増進効能が安全かつ有効であることを委員会で Health Canada に証明する必要がある。カナダで承認された製品については品質が保証される。消費者は Health Canada により審査、承認された製品を使用することを勧める。承認が与えられた製品かどうかは、8桁の DIN(Drug Identification Number)、NPN(Natural Product Number)、もしくは DIN-HM(DIN-Homeopathic Number)により判断できる。これらのナンバーは承認された製品のラベルに記載されている。

http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2005/2005_55.html

2. Important dosage and administration information for the transition from [Refludan] (lepirudin) to oral anticoagulation when [Refludan] has been used to treat HIT (heparin induced thrombocytopenia) (2005/06/09)

ヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)の治療における[Refludan](lepirudin)から経口抗凝固剤への移行時の用量・用法についての重要な情報

Berlex Canada社はHealth Canadaとの協議を受けて、[Refludan](lepirudin)の製品モノグラフを改訂した。[Refludan]はヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)や関連する血栓塞栓性疾患の患者において、さらにその他の血栓塞栓性合併症を予防するための抗凝固剤として適応がある。

[Refludan]はまたACS(急性冠動脈症候群)の成人患者における抗凝固剤の適応もある;ACSはST上昇を伴わない不安定狭心症や急性心筋梗塞である。ACSの患者において,[Refludan]はASA(acetyl salicylic acid: aspirin)と併用することになっている。

HIT患者に関連する情報

- ・HIT患者において重篤な血栓性事象を生じる可能性がある。[Refludan]等の非経口の抗凝固療法を中止し,経口抗凝固剤を開始する移行期間では,投与時期に注意すべきである。
- ・Coumarin誘導体の投与は,血小板数が正常である場合にのみ開始すべきである。開始用量を用いず,予定される維持用量から開始すべきである。Coumarin系薬剤を開始する際はプロトロンビン作用を避けるため,[Refludan]を4~5日継続し,INRが望ましい目標範囲で安定してから投与を中止すべきである。

Coumarin系薬剤はHITの急性期では使用せず,その後血小板数が回復した後に開始することが推奨される。これは文献に示されるような,ビタミンK拮抗剤の導入時のcoumarin誘発凝固亢進(coumarin-induced hypercoagulability)についての最近の科学的知見に基づいている。米国でlepirudinを投与した患者に関して,四肢の静脈壊疽の報告が1件公表されている。市販後事象の自発報告に基づく報告率は一般に薬剤投与に関連するリスクを過小評価すると考えられている。

[Refludan]の製品モノグラフには,用法用量欄にモニタリングと治療の切り替え調整に関する情報が2005年4月25日までに追加された。

“[Refludan]単独療法は用量依存的,逐次のおよび線形にINR/プロトロンビン時間に影響を与える(他の抗凝固剤を併用しない場合,推奨治療範囲のaPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)でINRが平均0.14増加)。

経口抗凝固剤を併用し,推奨される目標範囲内にaPTT値があり,治療によりINR値が安定していた[Refludan]投与患者について,2つの前向き研究の累積分析では[Refludan]投与の中止時にこれに関連するINR値の減少は見られなかった。

[Refludan]投与の後にcoumarin誘導体(ビタミンK拮抗剤)を患者に投与する計画がある場合,下記を適用すべきである:coumarin誘導体は血小板数が正常化した後にのみ開始すべきである。開始用量を用いず,予定される維持用量から開始すべきである。Coumarin系薬剤を開始する際にプロトロンビン作用を避けるため,注射用の抗凝固剤を4~5日間継続する。注射用抗凝固剤はINRが望ましい目標範囲内に安定した場合中止することができる。”

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/refludan_nth-ah_2_e.html

レピルジン(lepirudin, 血液凝固阻止剤) 国内: 開発中止(1996/02, 2005/05/26 現在)

海外: 発売済

【 豪 TGA 】

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24 , No.3 (2005/06/01)

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0506.htm>

1) Acne, isotretinoin and suicidality

ざ瘡, isotretinoin と自殺傾向

['Accure'], ['Oratane'], ['Roaccutane'] (isotretinoin) は十分な抗生物質治療等, 他の治療に反応しない重症嚢胞性ざ瘡の治療薬として承認されているレチノイド誘導体である。オーストラリアにおける isotretinoin の処方 は, 主に催奇形性が確認されていることから, 専門医の処方および皮膚科医に限定されている¹⁾。

ADRAC はこれまで, 自殺念慮または自殺企図をもつ 13 ~ 40 歳 (中央値 18 歳) の患者の報告を 21 件受け取っている。2 例では死亡が報告されている。このうち 1 例は最近の Coronial Investigation の被験者であった。

経口 isotretinoin と他の経口ざ瘡治療薬を比較した最近の公式疫学研究では, isotretinoin によるうつ病または自殺のリスク増大は認められなかった²⁾。また, 処方順序を検討したところ, 抗うつ剤の最初の処方 は isotretinoin の開始前でも開始後でも同じように効果が期待できることがわかった³⁾。しかし, isotretinoin を投与した患者に臨床的に重篤なうつ病が見られる可能性があることは明らかである。重症のうつ病の場合は自殺念慮のほかに, 残念ながら自殺企図を伴う場合がある。このような状況でのうつ病は, 気分的にうつ病になりやすい段階にある患者の重症ざ瘡と自尊心や社会的機能に対する影響が原因であると考えられる。

Isotretinoin とうつ病との因果関係は認められていないが, isotretinoin による治療が必要なほど重症のざ瘡患者は, 臨床的うつ病とそれによる自殺企図の可能性等のリスクも高いと考えなければならぬ。このため, isotretinoin を処方する際には, 患者とその家族に対し, このような可能性があることや, うつ病の徴候が現れたら至急再検査が必要であることについて注意を喚起する必要がある。患者には Consumer Medicine Information を読むように勧める。これには, 以下の症状が見られる者に対して isotretinoin の服用を中止し, 医師の診察を受けるようアドバイスが書かれている。

- ・悲しくなったり, ひとしきり泣いたりする。
- ・以前は楽しんでいたことに興味を失った。
- ・寝すぎたり, 寝つけなくなったりする。
- ・食欲や体重が変化した。
- ・集中力が低下した。
- ・友人や家族と会いたくない。
- ・エネルギーが足りない。
- ・自分を否定したり, 自分が悪いと思いつたりする。

文 献

- 1) Avoiding fetal abnormalities with isotretinoin. Aust Adv Drug Reactions Bull 2005;24:3.

- 2) Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Sacramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. Arch Dermatol 2000;136:1231-6.
- 3) Hersom K, Neary MP, Levoux HP, Klaskala W, Strauss JS. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. J Am Acad Dermatol 2003;49:424-32.

isotretinoin (難治性にきび治療薬) 海外: 発売済

2) Genitourinary symptoms with reboxetine

Reboxetine による泌尿生殖器症状

['Edronax'](reboxetine)は、大うつ病の治療に用いられる選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である。ADRAC はこれまでに reboxetine に関する報告を 130 件受けている。治療開始後 5 週間以内に現れた泌尿生殖器の有害事象は 41 件報告されている。

26 件の報告では、排尿躊躇、尿流量減少、尿閉および排尿後の尿滴下をはじめ、尿路通過障害と一致する尿路症状が認められた。患者は女性が 6 例で他はすべて男性であった。短期臨床試験中、患者の 3% に尿閉が報告され、4.6% に排尿機能障害が報告されている¹⁾。

ADRAC は男性機能不全の報告も 22 件受け取っている。内訳は、射精障害(7 件)、勃起不全(4 件)および睾丸または外性器の疼痛または腫脹(10 件)であった。

この他、女性におけるリビドー亢進も 2 件報告されている。短期臨床試験では、患者の 1.3% に性機能異常、1.6% にインポテンスが報告されている¹⁾。精巣痛はきわめてまれな副作用である。これは、オーストラリアではもはや市販されておらず、reboxetine と構造が類似する食欲抑制薬 ['Sanorex'](mazindol)とも関連があった²⁾。

Reboxetine が処方されている患者には、治療開始後速やかに尿路通過障害や性機能不全の症状について訊ねる必要がある。

文献

- 1) Edronax, Australian Product Information, Pharmacia Australia Pty Ltd. 1 Sep 2004
- 2) McEwen J, Meyboom RH. Testicular pain caused by mazindol. Brit Med J 1983;287:1763-4.

reboxetine (NARI/NRI (selective noradrenalin reuptake inhibitor)) 海外: 発売済

3) The multiple toxicities of amiodarone

Amiodarone の複合毒性

Amiodarone は、「他の治療が奏効しない重症頻脈性不整脈」の治療薬として承認されている抗不整脈薬である。PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme, (豪)薬剤給付制度)には restricted benefit (制限付き給付)として収載されている。近年使用が急増しており、処方数は 1995 年には 150,000 であったのが、2002 ~ 2004 年には約 430,000/年となっている¹⁾。

Amiodarone の長期投与は半減期がきわめて長く(最大 110 日間)、脂肪組織や高灌流臓器(肺、骨髄、副腎、肝臓、脾臓、心臓、脾臓および腎臓)に蓄積し、この器官や表に示す他の器官にお

表:ADRAC に報告された amiodarone による副作用	
副作用	報告数(死亡例)
甲状腺障害	212(8)
呼吸器系障害	195(24)
不整脈	94(4)
肝毒性	81(8)
低血圧	34(1)
筋障害	29
光線過敏症	28
老年性角膜変化	27
血液学的障害	18
合 計	809(46)

いて重篤な副作用を引き起こす可能性がある²⁾。半減期が長いため、中止後に副作用が現れる場合がある。

2002年のADRACのレビューによれば、amiodaroneの最も危険な影響は死の転帰をとることの多い肺毒性である³⁾。死亡原因は通常、進行して肺線維症や呼吸不全になる肺臓炎である。Amiodaroneによる肺毒性は知らぬ間に発現することが多いが、最近報告された症例では、すぐに発現する場合もある。Metoprolol, candesartan, aspirin, atorvastatinおよびrisedronateを使用していた高齢男性には心房細動に対してamiodarone 200 mg/日が処方され、6ヵ月後に肺臓炎に続発する致命的な呼吸不全をきたした。肺の副作用のリスクは累積用量が増加するに従って増大するが、特に高齢患者や肺疾患が基礎にある者では、低用量を短期間使用した場合にもリスクがある^{4,5)}。薬剤を早期に中止すれば、予後は通常良好である⁴⁾。

Amiodarone は、治療困難な不整脈の治療に関してユニークなプロファイルを持つ。生命を脅かす心室性不整脈に対しては長期間の治療が必要であるが、治療継続を要する急性心房性不整脈に対しては、すべての患者が amiodarone による治療を開始するとは限らない。Amiodarone を長期的に使用する場合には、最小有効量を処方する必要がある。患者には amiodarone による毒性の警告症状について情報を提供し、このような症状が現れた場合には速やかに治療を受けるよう知らせる必要がある。

肺機能のモニタリングには6ヵ月毎に胸部X線を行い、呼吸困難または咳嗽が見られたら速やかに検査する^{2,5)}。6ヵ月毎の心電図、肝機能および甲状腺機能のモニタリングも推奨される²⁾。甲状腺機能亢進症は体重減少、ミオパシーおよび不整脈悪化として突然現れることがある。年1回の眼科検査も推奨される。ほぼすべての患者に角膜沈着物が見られる。これは通常良性であるが、これよりも重篤な眼の副作用が現れる場合がある。

文 献

1) Health Insurance Commission. Pharmaceutical BenefitSchedule Item Statistics. Internet:

http://www.hic.gov.au/statistics/dyn_pbs/forms/pbs_tab1.shtml (accessed 10May 2005)

- 2) Cordarone X, Australian Product Information, Sanoffi-Synthelabo Australia Pty Ltd. 22 Oct 2003.
- 3) ADRAC. Amiodarone and pulmonary toxicity. Aust Adv Drug React Bull 2002; 21: 2.
- 4) Jessurun GAJ, Crijns HJG. Amiodarone pulmonary toxicity. Brit Med J 1997;314:619-20.
- 5) Kanji Z, Sunderji R, Gin K. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Pharmacotherapy 1999;19:1463-6.

アミオダロン(amiodarone, 不整脈治療剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

4) Antidepressants in children and adolescents

小児および青年における抗うつ剤

小児および青年における抗うつ剤の使用について Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, Royal Australasian College of Physicians および Royal Australian College of General Practitioners による共同臨床ガイドンスが公表され, 以下に掲載されている。

ADRAC の声明(2004 年 10 月 15 日)の手引きを考慮に入れること。

<http://www.ranzcp.org/publicarea/pracguid.asp> (共同臨床ガイドンス)

http://www.tga.gov.au/adr/adrac_ssri.htm (手引き)

5) Pimecrolimus, skin cancer and lymphoma

Pimecrolimus, 皮膚癌とリンパ腫

FDAはこれまでに[‘Elidel’] (pimecrolimus) クリームを使用している小児および成人における癌関連事象, 皮膚癌およびリンパ腫の報告を 10 件受けている¹⁾。これらの症例において因果関係があるかどうかは明らかになっておらず, [‘Elidel’]の長期安全性は不明である。[‘Elidel’]は, アトピー性皮膚炎(湿疹)の短期治療または第二選択治療としての間欠的長期治療に適応されている。ADRACは, [‘Elidel’]の塗布を症状のコントロールに十分な量だけとし, 使用をできる限り短期間にするよう勧告している。長期間使用する場合は, 薬剤の曝露を最小限に抑えるため, 連続ではなく断続的にする。

文 献

- 1) Pimecrolimus. Alert for healthcare professionals. FDA, 30 Mar 2005. Internet: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/elidelHCP.htm> (accessed 10 May 2005)

ピメクロリムス(pimecrolimus, カルシニューリン阻害剤, アトピー性皮膚炎治療剤)

国内: PhaseII 以降(2005/01/26 現在) 海外: 発売済

【NZ MEDSAFE】

1. Prescriber Update Articles (2005/06)

Syncope and Dementia Treatment - Catching the Falls

認知症治療と失神 - 転倒を見逃さないこと(医療従事者向け)

アルツハイマー型痴呆の治療に用いられるアセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害剤に関連して、失神の有害事象が認められている。このリスクは、用量を徐々に増量する、投与前に心電図の結果を得る等の慎重な管理によって、最小限に抑えることができる。処方者は、痴呆やその他の病状等同薬以外の失神の原因にも留意すべきである。痴呆患者では、併用薬がAChE阻害剤による失神のリスクを高めることもある。

AChE 阻害剤は痴呆における認知機能の改善に有用である

AChE阻害剤は、軽度ないし中高度のアルツハイマー型痴呆の治療に適応がある。ニュージーランドで現在利用可能なAChE阻害剤は、[Aricept](donepezil), [Reminyl](galantamine), [Ebixa](memantine)と[Exelon](rivastigmine)である。これらの薬の作用は、シナプスにおけるAChEの分解を阻害し、後シナプスニューロンで利用可能なアセチルコリンの量を増加させることによるものである。その結果、中枢コリン作動性ニューロンの活動が高まり、痴呆患者の認知機能および行動機能が改善されると考えられる^{1,2)}。アルツハイマー病患者の治療目標は認知、行動、および機能状態の安定化であるが、良くて認知機能の一部改善という場合もある¹⁾。

AChE阻害剤の有害反応は一般に軽度かつ一過性であり、用量を漸増することにより抑えることができる。最も多く見られる有害反応は、悪心、嘔吐、および下痢等の消化器系事象である。また、これらの有害反応は、適切な水分補給を行うこと、用量を漸増することに加え、食事とともに服用することによって最小限に抑えられる^{1,2)}。

AChE 阻害剤による失神に関する市販後報告

国外では、donepezil服用患者に失神が起きたという報告が複数ある³⁻⁷⁾。ニュージーランド国内におけるAChE阻害剤に関連した失神に関する有害反応報告には、以下のようなものがある。

- ・Donepezil を 5 年間以上服用していた 77 歳の女性患者に、傾眠、不全失語症、および脱水に加えて失神を認めた。
- ・Rivastigmine の処方を受けた 73 歳の女性患者に、治療開始から 1 ヶ月以内に失神のエピソードおよび特定されない不整脈を認めた。
- ・Donepezil を服用する 63 歳の女性患者に、失神と徐脈を認めた。この患者の donepezil 服用期間は不明である。

失神は他の原因によっても起きる

痴呆の見られる患者では、失神はAChE阻害剤の使用、痴呆自体、あるいは疾患に必ずしも関係しないその他の要因によって引き起こされる可能性があり、このことが原因の特定を難しくしている。失神、繰り返される転倒、および一時的な意識消失は、あらゆる種類の痴呆に関連して起きる可能性があるが、レーヴィ小体型痴呆等の特定の亜型に関連して起きることが多い⁸⁾。失神の原因となる可能性のある病変は、その他にも多く存在する。起立性低血圧は、老年者の最大 30%にお

ける失神の原因であると考えられる。また、このような患者では、降圧剤の併用も一因となっている可能性がある。また、失神の原因となりそうなものを特定する際には、鑑別診断として、頸動脈洞過敏症、心臓不整脈、および発作についても考慮すべきである⁹⁾。痴呆患者では加齢に伴う転倒がよく見られ、アルツハイマー病患者およびレーヴィ小体型痴呆患者では、この転倒に関連して高い有病率で起立性低血圧と頸動脈洞過敏症が存在すると考えられる¹⁰⁾。

失神が起きることがわかっている薬剤としては、memantine (患者の最大 2%)、donepezil (2%)、rivastigmine (0.1 ~ 1%)、およびgalantamine (0.01 ~ 0.1%)がある^{11~14)}。AChE阻害剤のその他の心血管有害事象は徐脈および浮動性めまいであり、これらは主にムスカリン刺激による心臓の迷走神経刺激作用による^{2, 10)}。したがって、洞不全症候群の患者、あるいは洞房性ブロックや房室ブロック等、その他の上室性の心臓刺激伝導系の異常を有する患者にAChE阻害剤を処方する場合には、注意が必要である^{11~14)}。失神のリスクを低下させる方法は、AChE阻害剤開始前にすべての患者において心電図を取ることで、失神、その他の原因を除外または特定する上でも役立つはずである。

相互作用による失神のリスク上昇の可能性

AChE阻害剤による失神のエピソードの追加危険因子は、他剤との相互作用である^{1, 2)}。特に、徐脈作用やコリン作動性作用を有する薬を併用する場合は、失神のリスクを高める可能性があるため注意すべきである。そのような薬物としては、ベータ遮断薬、digoxin、neostigmine、succinylcholine、およびpyridostigmine等がある^{12~14)}。また、donepezilはチトクロームP450 アイソザイム 3A4 または 2D6 阻害剤 (ketoconazole, itraconazole, erythromycin, quinidine, および fluoxetine等)と相互作用を起こして¹²⁾、donepezilの血中濃度が上昇する結果、失神のリスクが高まる可能性もある。

AChE阻害剤誘発性の失神のリスクは、用量を調節しながら維持量に達するまで徐々に増量することにより、最小限に抑えることができる。同様の注意として、数日以上にわたり治療を中断する場合には最も低い日用量から投与を再開すべきである^{12~14)}。他剤の併用を開始する場合には、失神のリスク上昇の可能性に注意すること。また、失神のエピソードが続く場合には、AChE阻害剤または失神のリスクを高めている可能性のある併用薬の中止や減量を検討すること。

文献

- 1) Bonner LT, Peskind ER. Pharmacologic treatments of dementia. The Medical Clinics of North America 2003;86:657-674.
- 2) Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors of Alzheimers disease. Drugs Aging 2001;18(11):853-862.
- 3) Newby VJ, Kenny RA, McKeith IG. Donepezil and cardiac syncope: case report [Letter]. International Journal of Geriatric Psychiatry 2004;19(11): 1110-1112.
- 4) Bordier P, Garrigue S, Barold SS, et al. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. Europace 2003;5(4):429-431.
- 5) Springuel P. Donepezil: suspected adverse reactions. Canadian Adverse Drug Reaction

Newsletter 1998;8(3):3-4.

- 6) Paleacu D, Mazeh D, Mirecki I, et al. Donepezil for the treatment of behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neuropharmacology* 2002;25(6):313-317.
- 7) Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, et al. Donepezil therapy in clinical practice. *Arch Neurol* 2000;57:94-99.
- 8) O'Brien J, Ames D, Burns A (Eds). *Dementia* 2nd Edn. 2000: London, p. 691.
- 9) Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edn. 2005: The McGraw-Hill Companies Inc, United States of America (on-line version accessed)
- 10) McLaren AT, Allen J, Murray A, et al. Cardiovascular effects of donepezil in patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:183-188.
- 11) Pfizer Laboratories Ltd. Aricept data sheet. 26 February 2003.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/Aricepttab.htm>
- 12) Novartis New Zealand Ltd. Exelon data sheet. 10 July 2002.
www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/Exeloncap.htm
- 13) Janssen-Cilag Pty Ltd. Reminyl data sheet. 4 January 2005.
www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/r/Reminyltab.htm
- 14) Healthcare Logistics. Ebixa data sheet. 30 March 2004.
www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/e/Ebixatabsoln.htm
<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/syncope.htm>
<http://www.medsafe.govt.nz/profs.htm>

ドネペジル [donepezil, アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤)]

国内: 発売済 海外: 発売済

ガラントミン [galantamine, アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤)]

国内: 申請準備中(2005/04/04 現在) 海外: 発売済

メマンチン [memantine, NMDA 受容体アンタゴニスト(アルツハイマー型痴呆治療剤)]

国内: Phase III(2005/01 現在) 海外: 発売済

リバスチグミン [rivastigmine, アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(アルツハイマー型痴呆治療剤)] 国内: Phase I(パッチ剤, 2005/06/22 現在) 海外: 発売済

2. Prescriber Update Articles (2005/06)

Counterfeit Medicines - Don't Fake Concern

偽造医薬品 - 偽造品に関わってはならない(医療従事者向け)

偽造医薬品の問題は多くの国において深刻さを増しており, インターネットを介した偽造医薬品の取引が増加を続けている。偽造医薬品は計画的な詐欺にあたるとともに, 治療が不成功に終わった場合には特に, これによって害を受ける可能性がある。医療従事者および消費者は, 医薬品

の予想外の作用や変化に警戒し、そのようなことがあれば関係当局に報告すべきである。

先進国および開発途上国のどちらにおいても問題

偽造医薬品は世界中でますます入手し易くなっている。FDAが米国で実施した調査件数は2000年以降、年20件を超える¹⁾。2004年、新規にFDAの調査を受けた件数は58件であった²⁾。米国で見つかった偽造処方薬としては、[Viagra](sildenafil)や[Zyprexa](olanzapine)³⁾の他、[Lipitor](atorvastatin)やepoetin alfaの一ブランド([Procrit])がある¹⁾。英国では、錠剤が粉々に崩れたとの消費者からの苦情により、2004年に[Cialis](tadalafil)の偽造品が発見された⁴⁾。また英国では、昨年、[Reductil](sibutramine)の偽造品も発見され、バッチが偽造され患者からの回収が行われた⁵⁾。

偽造医薬品とは、医薬品の内容や供給元、あるいはその両方について計画的に不正なラベル表示が行われた製品である。ブランド医薬品か後発医薬品を問わず、偽造品が作られる可能性はある。偽造医薬品には、正しい成分を含有する製品でありながら偽の包装が施されているものや、有効成分が含まれていない、あるいは含まれていても量が不十分であるといったように、真正品とは成分が異なる製品もある⁶⁾。世界中の製薬市場の5~7%が偽造医薬品であると見積もられている。アジアおよびアフリカの一部の国では、この値は40~50%近くに達する⁴⁾。

啓蒙と監視が必要である

ニュージーランドでは正規の流通網にのった報告例はないが、個人使用目的で消費者が輸入した薬の中に偽造品が存在した事例報告がある。英国および米国における偽造処方薬の発見に加えて、このことから、このような偽造品が我が国に入ってくる可能性があることがわかる。

ニュージーランドには多くのハーブ製品および漢方薬が輸入されている点に注意すべきである。これらは、輸入後に、コルチコステロイドやNSAID等の申告されていない処方薬成分を含むことが発覚している⁷⁾。処方者は、患者に通常とは異なる副作用あるいは予期せぬ副作用(たとえ治療による作用であっても)が認められた場合には、上記のような可能性について警戒すべきである。

製品に付けられているホログラムや不正開封防止シール等の信頼性の指標は、偽造者による複製が可能であり、必ずしも信頼性の判断基準にはならない。偽造品の検出は、消費者に自分の薬がいつもと違う場合は報告を促すような啓蒙活動や監視に頼ることが多い。ニュージーランドの調剤薬剤師または医薬品の代理店/メーカーとなっている製薬会社は、以下のような場合に注意すべきである³⁾。

- ・通常とは異なる味やにおいがする、特に以前に入手した製品と異なる味やにおいがする場合
- ・医薬品の形や色または包装に予想外の変化が見られた場合
- ・包装材の品質が劣っている場合
- ・包装上の印字の質が悪い、または変更されている/欠けている場合
- ・同一バッチまたはロット番号の製品が過剰に多い場合

医療従事者が上記のいずれかに気付いたら、まず第一に製薬会社に連絡し、次に Medsafe に連絡されたい。

患者は、何らかの通常起きない反応、副作用、または医薬品の有効性の変化に気付いたら処方

者に知らせること。同様に、処方者も、患者が通常とは異なる反応や予期せぬ反応を示した場合、あるいは治療が不成功に終わった場合には、偽造医薬品の可能性を考慮すべきである³⁾。

薬剤師が卸売業者から供給された製品の信頼性に関する保証を必要とする場合には、当該業者に照会して、本物の製造業者から直接購入したということを確認すること⁸⁾。また、製品が製薬会社から最終消費者に渡るまでの間の取引回数を制限することで、供給ルート内に偽造品が入り込む機会を減らすことができる³⁾。

インターネットで購入する医薬品に注意

海外のいくつかの事例では、偽造医薬品がインターネット上で取引されている³⁾。偽造医薬品を販売するための媒体としてのインターネットの使用は広がっている。インターネットではグローバルなゲートウェイ(1日24時間、年中無休)が提供できる上、簡単に説得力のあるウェブサイトを立て上げることができる。あるサイトが閉鎖されても、すぐに別のサイトを作成できる。さらに、ウェブサイトの背後にいる人々を特定し、逮捕するのは難しいと思われる⁹⁾。

ニュージーランドでは、消費者がニュージーランドの登録処方者から直接処方された場合を除き、消費者による処方薬の所持は不法行為である。処方者は、インターネットで注文した医薬品の処方箋を消費者に提供するといった医療行為の法的および倫理的な意味を考慮に入れるべきである。処方者は、規制されていない流通ルート(すなわちインターネット)から入手された医薬品が迅速に患者に届けられる準備が整っているか、製品が適切な安全性、品質、および有効性を有しているか、または患者の治療に必要な有効成分が製品に含まれているかを検討すること。さらに賢明な処方者は、その医薬品が患者の病状に適しているか、また、供給量と用量が妥当なものであるかを処方者自身が納得すべきである。処方者は、自身が処方箋を提供してインターネット上から入手された医薬品の使用によって有害な結果、あるいはその他の結果が生じた場合における、患者に対する処方者の法的責任と注意義務についても考慮すべきである。この件に関して質問のある処方者は、所属する medical indemnity organization に連絡して、助言を受けること。New Zealand Medical Council の提供するガイドラインもある。

(www.mcnz.org.nz/portals/1/Guidance/Internet%20guidelines-revised2001.pdf 参照)

インターネット経由で医薬品を入手する場合には、ニュージーランドの薬局から入手する場合に比べて偽造品を手にするリスクが高いことから、消費者に対して、海外に拠点をもつインターネットサイトからの医薬品購入を避けるよう注意を促すことは妥当であると思われる。Pharmaceutical Society of New Zealand(Inc)は、インターネット運用に関する所定の専門規格を満たしたニュージーランドの薬局関連サイトを公式に認めるための認可プログラムを運営している。

(http://psnz.www0-w2k3.net24.net.nz/public/home/internet_accreditation/Intro.aspx 参照)

文献

- 1) Food and Drug Administration, United States of America. Protecting consumers from counterfeit drugs. FDA Consumer 2004 (May-June);38(3):12.
- 2) Food and Drug Administration. Combating counterfeit drugs: A report of the Food and Drug Administration annual update (18 May 2005).

www.fda.gov/oc/initiatives/counterfeit/update2005.html

- 3) Rudolf PM, Bernstein IB. Counterfeit drugs. N Engl J Med 2004;350(14):1384-1386.
- 4) Gibson L. Drug regulators study global treaty to tackle counterfeit drugs. BMJ 2004;328(7438):486.
- 5) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), United Kingdom. Drug Alert - Patient level recall for counterfeit Reductil capsules (2 September 2004).
<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafeequalmed/defmedsrepcen/reductil%5F2904.pdf>
- 6) World Health Organisation. Substandard and counterfeit medicines - fact sheet no. 275 November 2003. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/en/
- 7) Medsafe. Warnings about various herbal products and traditional Chinese medicines.
www.medsafe.govt.nz/hot/herbalcontents.htm
- 8) Food and Drug Administration. Consumer education: Counterfeit medicine (10 September 2004). www.fda.gov/cder/consumerinfo/counterfeit_text.htm
- 9) Lowe P. Combating counterfeit medicines - an International Chamber of Commerce Counterfeiting Intelligence Bureau Perspective (United Kingdom). Presentation at the pre-ICDRA Satellite Workshop on Counterfeit Medicines 13-14 February 2004 held in Madrid, Spain.
<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/counterfeit.htm>
<http://www.medsafe.govt.nz/profs.htm>

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室

天野 博夫, 山本 美智子