# 医薬品安全性情報 Vol.3 No.2（2005/01/27）

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
・薬の副作用が疑われる事例の患者による報告制度が試験的に開始された〔英 MHRA〕‥‥p.1
・医薬品の安全性に関するデータの公開により患者の利益がはかられる　〔英 MHRA〕‥‥‥p.2
・2005 年安全性警告：［‘Avastin’］（bevacizumab）〔米 FDA〕‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.2
・2005 年安全性警告：[‘Cordarone’］（amiodarone HCl）〔米 FDA〕‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.3
・2005 年安全性警告：[‘Aranesp’］（darbepoetin alfa）　〔米 FDA〕‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.5
・FDA 声明：NSAID に関する公開会議の日程を発表　〔米 FDA〕‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.5
・[‘Viramune’]（nevirapine）に対する FDA Public Health Advisory　〔米 FDA〕‥‥‥‥‥‥p.6
・FDA/CDER　による安全性に関する表示改訂の概要　〔米 FDA〕‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.8
・[‘Reyataz’]（atazanavir sulfate）と[‘Norvir’]（ritonavir）の併用療法に omeprazole を同時投与すべきではないことを示す新たな重要な薬物動態学的データ　〔EU EMEA〕‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.9
・WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5（2004 年 11 月）〔WHO EDM〕
Atorvastatin－グレープフルーツジュースとの相互作用‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.11
[‘Actra-rx’]および［‘Yilishen’］－未申告の sildenafil を含有‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.12
ブラックコホシュ製剤と YELLOW DOCK 製剤にアリストロキア酸含有‥‥‥‥‥‥‥‥p.12
Celecoxib－トルコで回収‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.12
Valdecoxib－皮膚反応の警告についてのラベル更新‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.13
Ethinylestradiol/cyproterone－血栓症のリスクの増加‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥p.15

**各国規制機関情報（2005/01/19 現在）**

**【 英 MHRA 】**

**1. Patient reporting of suspected adverse drug reaction pilots commenced（2005/01/17）**

**薬の副作用が疑われる事例の患者による報告制度が試験的に開始された**

本日開始された新たな試験的制度の下で，患者は Yellow Card Scheme を通じて副作用の疑いを MHRA に直接報告することが推奨される。長年にわたり，このシステムは医療専門家が使用するためのものであったが，今回はじめて患者本人とその介護者に対して開放された。

患者による報告制度は，MHRA が患者の体験をよりよく理解し，副作用の疑いを予見する助けとなるであろう。患者は副作用の疑いの報告を Yellow Card Scheme ウェブサイト（www.yellowcard.gov.uk 1 月 18 日より）から直接 MHRA に提出することができ，また所定の報告

用紙を使うこともできる。用紙（Patient Yellow Card forms）は全国 4,000 箇所の診療施設で手に入る。必要が有れば MHRA に電話連絡しても入手できる。

副作用の疑いに関して患者から MHRA への直接報告を可能とする勧告は Independent Review of Access to the Yellow Card Scheme（Yellow Card Scheme へのアクセスに関する独立検討会議）の答申に盛り込まれた。試験的報告制度の開始から，副作用の疑いを患者が報告するのに最も適したシステムの設計が進行中である。

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

**2. Department of Health**

**Patients set to benefit from better access to medicines safety data（2005/01/17）**

**医薬品の安全性に関するデータの公開により患者の利益がはかられる**

英国 Department of Health は Lord Warner 保健相の談話として，薬の安全性データの閲覧を患者や研究者に解放することを発表した。これは MHRA が英国内で薬の副作用の監視に用いる副作用報告システム Yellow Card Scheme の改善を図る一連の施策のひとつであり，昨年本制度の見直しを実施した専門家と公開協議によって作成された勧告の中心となるものである。

発表によれば，MHRA は薬による疑わしい有害反応事例の匿名データをウェブサイト上に公開する。研究者はより詳細なデータへのアクセスが可能であり，情報の乱用に対しては適切な防止策を講じる。また，すべての要望は独立の委員会が検討し，倫理的および科学的健全性の確保と患者個人情報の保護に努めるとしている。

薬の予期せぬ作用を患者から管理者に対して直接報告する最初の試みも開始された。予期せぬ薬の作用を報告する所定の用紙は全国 4,000 箇所以上の一般診療施設で手に入り，オンラインでも報告できる。

http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PressReleases/PressReleasesNotices/fs/en?CONTENT_ID=4101464&chk=vdFmId

http://www.mhra.gov.uk/news/news.htm#new

**【 米 FDA 】**

**1. FDA MedWatch（Web 掲載 2005/01/06，通知日 2005/01/05）**

**2005 Safety Alert：［‘Avastin’］（bevacizumab）**

**2005 年安全性警告：［‘Avastin’］（bevacizumab）**

**重篤な動脈血栓塞栓症のリスク増加（医療従事者向け）**

Genentech 社は，［‘Avastin’］（bevacizumab）と化学療法の併用に関連する動脈血栓塞栓症のリスク増加について通知した 2004 年 8 月 10 日の重要な医薬品警告レターの続報を発表した。事象には脳梗塞，一過性脳虚血発作（TIA），心筋梗塞（MI），アンギナおよびさまざまな他の動脈血栓塞栓症等で死亡例もあった。

同社は，患者のケアや治療を決める際に，改訂されたラベル上の動脈血栓塞栓症に関する情報

を検討するよう求めた。このような事象のリスクは，転移性結腸直腸癌の患者における全生存率を[‘Avastin’]が改善する能力（平均生存期間 20.3ヶ月対 15.6ヶ月）[1)]と合わせて勘案すべきであるとしている。治療中に重篤な動脈血栓塞栓症が発現した患者は，[‘Avastin’]を中止すべきである。

無作為化実薬対照試験では，動脈血栓塞栓症の総発現率が[‘Avastin’]と化学療法の併用で増加した（4.4% 対 1.9%）。[‘Avastin’]と化学療法を併用している患者では，脳血管系動脈事象と心血管系動脈事象の発現率がともに増加した（順に 1.9% 対 0.5%，2.1% 対 1.0%）。さらに，年齢（65 歳以上）と血栓塞栓症リスクの増加に相関関係が見られた。

[‘Avastin’]投与群と対照群における生存率で測定された[‘Avastin’]の臨床上のベネフィットは，すべてのサブグループで見られた。検討されたサブグループは，年齢，性別，人種，ECOG＊一般状態，原発腫瘍部位，事前のアジュバント療法，転移部数，全身腫瘍組織量にもとづいたものであった。

＊ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group の分類（グレード）

◇参考文献

1） Hurwitz H, et al :Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.N Engl J Med. 2004 Jun 3;350（23）:2335-42.

〔PubMed, abstract〕

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15175435

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.16（2004/08/26）参照

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Avastin_dearhcp.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Avastin

◎ベバシズマブ（遺伝子組み換え）〔bevacizumab（genetical recombination），抗癌剤，ヒト化抗 VEGF（血管内皮細胞増殖因子）モノクローナル抗体〕

国内：臨床準備中（2004/10/21 現在） 海外：発売済

**2. FDA MedWatch（Web 掲載 2005/01/10，通知日 2004/12/30）**

**2005 Safety Alert：[‘Cordarone’]（amiodarone HCl）**

**2005 年安全性警告：[‘Cordarone’]（amiodarone HCl）（医療従事者向け）**

Wyeth 社は，FDA が医薬品の調剤に携わる薬剤師およびその他の医療従事者に対し，[‘Cordarone’]（amiodarone HCl）錠剤を含めた特定医薬品について患者への服薬ガイド（Medication Guide）の配布を要請している件について情報を提供する。FDA は[‘Cordarone’]錠剤を受け取る患者一人ひとりに直接，服薬ガイドを配布するよう求めている。

[‘Cordarone’]錠剤の服薬ガイドは，Wyeth 社の製品情報ウェブサイト：http://www.wyeth.com からも入手可能である。「製品」の項目をクリックして，「[‘Cordarone’]（amiodarone HCl）錠剤」の「患者情報」の項目をスクロールダウンすること。

[‘Cordarone’]（amiodarone HCl）錠剤は，その使用に伴ってかなりの毒性が認められることから，

生命を脅かす不整脈を有する患者に対してのみ適応とされる予定である。 [‘Cordarone’]錠剤はいくつかの致命的となる可能性のある毒性を有するが，なかでも最も重要なものは肺毒性（過敏性肺炎または間質性/肺胞性肺炎）であり，その結果として，約 400 mg/日の投与を受けた心室性不整脈を有する患者における一連の研究において 10～17%という高率で臨床的に明らかな症状が認められるとともに，これより高い割合で無症状の拡散能異常が認められている。これまでのところ，肺毒性は約 10%で致命的であった。肝障害も[‘Cordarone’]投与に伴い高率で認められるが，これは通常は軽度であり，肝酵素異常によってのみ証明される。しかしながら，明らかな肝疾患を発症した症例も少数認められている。他の抗不整脈薬と同様，[‘Cordarone’]も，忍容性不良の不整脈または回復困難な不整脈を誘発することによって不整脈の悪化を招く可能性がある。これは一連のさまざまな研究において患者の 2～5%に認められており，重大な心ブロックまたは洞性徐脈も 2～5%に認められている。これらの有害事象はいずれも，適切な臨床条件下ではほとんどの症例において管理可能のはずである。このような催不整脈事象の発現頻度が，この集団において使用された他の多くの薬剤に比べて[‘Cordarone’]で高いようには思われないが，これらが発現するとこの症状は持続する。

[‘Cordarone’]の毒性が忍容可能なリスクとされる，不整脈死について高リスクの患者においても，[‘Cordarone’]は，突然死のリスクを有する集団において生命を脅かす可能性のある重大な管理上の問題を引き起こす。そのため，まずは代替薬を利用する努力をすべきである。

[‘Cordarone’]の有効かつ安全な使用が難しいため，そのこと自体が患者にとっての重大なリスクとなっている。適応となる不整脈を有する患者は，負荷用量の[‘Cordarone’]投与中は入院しなければならない。また，反応を確かめるには一般的に少なくとも一週間，普通は二週間以上が必要である。吸収および消失には個人差があるため，維持用量の選択は難しく，減量や投与中止が必要となることも少なくない。心室性頻脈性不整脈の 192 例における遡及的調査では，84 例で減量が必要となり，18 例では有害反応のため少なくとも一時的な投与中止が必要となったうえ，いくつかのシリーズでは有害反応を理由とした投与中止の総発生率は 15～20%と報告されている。過去にコントロール可能であった致死性不整脈が，投与中止後または用量調節後いつ再発するかについては，数週間から数ヶ月の幅があり，予測不可能である。この期間，患者は明らかに大きなリスクに曝されており，入院期間の延長が必要と考えられる。[‘Cordarone’]を中止しなければならなくなった場合に他の抗不整脈薬に代えようとしても，amiodarone の体内摂取量は徐々に，ただし予測不可能に変化することから，代えるのは難しい。同様の問題は[‘Cordarone’]が無効の場合にも認められ，別の治療を始めたとしても今度は相互作用のリスクが生じてくる。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/cordarone_DHCP.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Cordarone

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

**◆参考：催不整脈（proarrhythmia）**

抗不整脈薬により，頻拍性不整脈と徐拍不整脈が誘発される。

めまい，意識喪失，失神などを初期症状とし，心室細動，心室頻拍，トルサード ド ポアン等が発

生し，数分以内に心停止をきたして死に至る場合がある。抗不整脈薬の投与開始および投与量変更後 2 週間以内（平均 4～5 日）に起こりやすいので，入院して心電図モニター監視下での使用が望まれる。

**3. FDA MedWatch（Web 掲載 2005/01/14，通知日 2005/01/11）**

**2005 Safety Alert：［‘Aranesp’］（darbepoetin alfa）**

**2005 年安全性警告：［‘Aranesp’］（darbepoetin alfa）（医療従事者向け）**

Amgen 社は非ミエロイド悪性腫瘍に対する化学療法に伴う貧血の治療薬［‘Aranesp’］（darbepoetin alfa）の製品ラベリング安全性情報の重要な改訂に関して通知する。本安全性情報は［‘Aranesp’］と同じクラスの製剤の適応外用量投与に関連して観察された副作用について医師に警告する目的で同製剤の処方情報に追加された。

Amgen 社は，［‘Aranesp’］処方情報の安全性情報を更新し，他のエリスロポエチン製剤〔［‘Eprex’］（epoetin alfa）と［‘NeoRecormon’］（epoetin beta）〕を用いて貧血の是正を超えるヘモグロビンレベルを治療目標値として，癌患者を治療した米国外で実施された最近の 2 つの観察研究の結果を反映させた。これらの研究においては 12g/dL を超えるヘモグロビンレベルを得られる投与量で，死亡率の上昇や血栓性血管事象など患者の有害アウトカムの頻度上昇が報告されている。これらの研究に関するその他詳細に関しては［‘Aranesp’］処方情報中以下の項目に記載している：「警告-血栓性事象と死亡率上昇」および「使用上の注意-腫瘍成長因子様作用」の項参照。

これらの研究は他のエリスロポエチン製剤を用いて実施されたものであるが，Amgen 社はこの情報を［‘Aranesp’］処方情報の該当項目に盛り込んだ。この新情報は［‘Aranesp’］処方情報の用量と投与法の項には影響を与えない。Amgen 社の推奨する目標ヘモグロビン値は［‘Aranesp’］処方情報の通り，男女を問わず 12g/dL を超えない値であることは変わりない。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Aranesp_dearhcp.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#aranesp

◎ダルベポエチン アルファ（darbepoetin alfa，エリスロポエチン製剤）

国内：PhaseIII（腎性貧血），PhaseII（癌性貧血）（2004/09 現在） 海外：発売済

**4. FDA Statement（2005/01/14）**

**FDA Announces Dates for Public Meeting on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs**

**FDA 声明：NSAID に関する公開会議の日程を発表**

FDA は Arthritis Advisory Committee および Drug Safety and Risk Management Advisory Committee による合同の公開会議を 2005 年 2 月 16，17 および 18 日に開くと発表した。

2 つの委員会は，COX-2 選択的阻害剤，NSAID および関連薬剤に関する心血管系および消化器系の問題について総括的なリスク/ベネフィットを検討する予定である。

誰でも参加でき，事前登録は必要ない。

詳しい情報は，下記 URL にて。

http://www.fda.gov/oc/advisory/accalendar/2005/cder12532ddd0216171805.html

http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01151.html

**5. CDER Drug Information (2005/01/19)**

**FDA Public Health Advisory for ['Viramune'] (nevirapine)**

**['Viramune'] (nevirapine) に対する FDA Public Health Advisory**

FDA は Public Health Advisory で医療機関および患者に，['Viramune'] (nevirapine) のラベル (添付文書) の安全性に関する最近の変更および，nevirapine を含む HIV 3 剤の適切な併用療法について通知した。この治療法は米国での 1 つの治療選択肢で世界的に使用が増加している。Nevirapine の長期使用に関連した肝毒性の情報の増加に伴い，同剤のラベルはこの 2 年間に数回改訂されている。['Viramune']のラベルの「適応症」と「用法」の項で，CD4 陽性細胞数が 250/mm$^3$ 以上の女性においては，リスクがベネフィットを明らかに上回らない限り nevirapine による治療を開始しないように推奨している。これは，治療開始前に CD4 細胞数が高い患者ほど重篤な肝毒性のリスクが高く認められたことに基づいている。さらに，改訂されたラベルには，HIV の治療に用いられる際の nevirapine に関するリスクについて患者に情報提供するために，Medication Guide も加えられた。

Nevirapine と他の HIV 薬との長期併用で，臨床的に症候性および無症候性の肝毒性が認められている。無症候性の肝毒性は，関連する臨床的徴候や症状が見られない状態での肝酵素の増加と定義され，他の抗レトロウイルス剤で見られるものと類似している。症候性の肝毒性は，他の抗レトロウイルス剤より nevirapine で多く発現する。症候性の nevirapine の肝毒性に関する重要な情報を以下に要約する。

- 症候性の nevirapine の肝毒性は，肝酵素の増加に加え，少なくとも 1 つの症状，典型的なものでは発疹，多くの場合はインフルエンザ様症状や発熱を起こす。症候性の肝毒性の重篤度は，肝酵素異常を伴う軽微な症状から，急速に肝不全や死に至るものまである。
- Nevirapine の典型的な症候性の肝毒性は，投与開始から数週間後には発現し，臨床検査値のモニターにかかわらず肝不全に進行する可能性がある。これは他の抗レトロウイルス剤では見られない。
- 女性および CD4 陽性細胞数が高い患者は，肝毒性のリスクが高い。女性は男性より症候性の nevirapine の肝毒性リスクが 3 倍高く，CD4 陽性細胞数が 250/mm$^3$ を超える女性は 250/mm$^3$ 未満の女性に比べ，症候性の肝毒性リスクが 12 倍 (11% 対 0.9%) となる。CD4 陽性細胞数が 400/mm$^3$ を超える男性では，CD4 陽性細胞数が 400/mm$^3$ 未満の男性に比べて，症候性の肝毒性リスクが 5 倍 (6.3% 対 1.2%) となる。
- Nevirapine に関連した症候性の肝毒性による死亡が，数例の HIV に感染した妊婦を含めて，FDA の Medwatch プログラムに報告されている。Nevirapine の単回投与後には，重篤で致死的

な肝毒性は報告されていない。

Nevirapine の重篤で生死にかかわる肝毒性および皮疹の可能性にかかわらず，世界の多くの HIV 感染者にとって nevirapine が HIV 治療プログラムの重要な役割を果たし続けているのにはさまざまな理由（以下）がある。

・抗レトロウイルス 3 剤併用療法は，AIDS の罹患率および死亡率の低減に大きな影響があることが示されている。プロテアーゼ阻害剤（PI）や nevirapine のような非ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害剤（NNRTI）を含む抗レトロウイルス 3 剤併用療法は，標準的な HIV 療法でウイルスを適切かつ持続的に抑制するのに必要である。

・抗レトロウイルス剤の一部あるいは全体に対する耐性が現れる可能性があるので，HIV 感染患者には多くの選択肢が必要である。

・HIV の周産期感染予防のために母および子に nevirapine を単回投与した場合には，症候性の肝毒性が報告されていない。

・Nevirapine に代わる他の治療薬は，他の毒性，薬物相互作用の可能性，妊娠第 1 三半期の女性に使用した際の薬剤関連性の先天性欠損の可能性によって制限される。

・CD4 細胞数が低い患者で開始した場合，nevirapine の肝毒性は頻度が低い（CD4 陽性細胞数が 250/mm$^3$ 未満の男性および女性で 2%より低い）。そのため，治療の開始に WHO の基準が用いられる場合には，発展途上国における症候性の肝毒性は，かなり低くなる可能性がある。WHO では ART 療法（抗レトロウィルス療法）の開始を CD4 細胞数 200/mm$^3$ 未満の重症患者とするよう勧告している。

・Nevirapine は，他の抗レトロウイルス剤が安定しない環境条件でも化学的に安定している。

・症候性の肝毒性は HIV に感染した小児では報告されていない。また nevirapine は，他の多くの抗レトロウイルス剤にはない液体製剤でも利用可能である。

最後に，HIV 感染患者を治療する際のリスク/ベネフィットの分析には，基礎疾患の重篤度を考慮に入れなければならない。HIV 感染は AIDS を発症し，治療しなければ死亡する可能性がある。Nevirapine を含む抗レトロウイルス剤の併用療法は，臨床的進行を遅らせ，何年も AIDS 発症や死亡の時期を遅らせる可能性がある。医療提供者は，HIV 感染患者の治療に nevirapine を処方する前に，nevirapine に関するベネフィットとリスクを勘案するべきである。

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/Nevirapine.htm

◎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

**6. FDA MedWatch（Web 掲載日 2004/12/17）**

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

**FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2004 年 10 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。

**1）［'Lovenox'］（enoxaparin sodium）注射剤**

ベンジルアルコールに過敏が既知の患者に，各用量の本剤を治療に用いることは禁忌である。

**2）［'Lupron'］（leuprolide）注射剤**

ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH），GNRH アゴニストアナログ，または本剤の成分に対する過敏症が既知の患者に禁忌である。合成の GnRH または GnRH アゴニストアナログに対するアナフィラキシー反応が，医学文献に報告されている。

Leuprolide 注射剤は，胎児に害を及ぼす可能性があるため，妊娠中の女性または治療中に妊娠する可能性のある女性に対しても禁忌である。

**3）［'Nutropin Depot'］〔somatropin （rDNA origin）〕**

成長ホルモンは，重度の肥満や重度の呼吸器障害があるプラダーウィリ症候群の患者に対しては禁忌である。

FDA は，プラダーウィリ症候群を有し，重度肥満，上気道閉塞または睡眠時無呼吸症候群の既往，原因不明の呼吸器感染などのリスクファクターを 1 つ以上有する小児患者において，治療開始後の死亡報告を受けた。これらのリスクファクターを 1 つ以上持つ男性患者は女性患者に比較して，よりリスクが高い可能性がある。成長ホルモンによる治療を受けているプラダーウィリ症候群患者に対しては必ず，体重管理を行うとともに，呼吸感染の徴候をモニターする必要がある。

**4）［'Roferon-A'］（interferon alfa-2a, recombinant）**

同薬剤およびその成分に過敏症を有する患者に対しては禁忌である。また，治療前または治療中に自己免疫性肝炎もしくは肝臓代償不全（Child-Pugh 分類のクラス B と C）が明らかになった患者に対しても禁忌である。

Interferon alfa-2a は，それに含まれるベンジルアルコール成分が新生児および乳児において神経系およびその他の合併症の発生率を増大させ，しばしば死に至らせることがあるので，新生児および乳児に対しても禁忌である。

**5）［'Tikosyn'］（dofetilide）**

同剤と hydrochlorothiazide（単独または triamterene などと併用）は，dofetilide 血漿中濃度の顕著な上昇および QT 間隔延長のため，併用禁忌である。

Dofetilide と QT 間隔を延長する他の薬剤との併用についてはこれまで研究がなされておらず，推奨されない。QT 間隔を延長する薬剤には，phenothiazine，cisapride，bepridil，三環系抗うつ剤，一部のマクロライドおよび fluoroquinolone 等である。

**6)［‘Vesanoid’］(tretinoin)**

［‘Vesanoid’］は, tretinoin, 同成分含有薬また他のレチノイドに対する過敏症の既往がある患者に使用禁忌である。

急性前骨髄球性白血病 (APL) 患者は, ［‘Vesanoid’］(tretinoin) に対し, 一般にリスクが高く, 重症の副作用が発現する可能性がある。［‘Vesanoid’］の APL 患者への投与は, APL の管理経験が十分な臨床医の監督下で, 薬剤忍容性のモニタリングおよび呼吸不全など同薬剤の毒性が発現した患者の臨床検査等が行える施設に限定して行われるべきである。

レチノイン酸-APL (RA-APL) 症候群が, tretinoin 投与を受けた APL 患者の 25%に発現している。症状として, 発熱, 呼吸困難, 急性呼吸窮迫, 体重増加, 肺浸潤影の X 線所見, 胸水および心嚢液貯留, 浮腫, 肝不全, 腎不全, 多臓器不全が見られ, 多臓器不全では数件死亡例があった。

テトラサイクリン系薬剤等の偽性脳腫瘍/頭蓋内圧亢進を引き起こすことがわかっている薬剤との併用により, RA-APL 症候群のリスクが上昇する可能性がある。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/oct04_quickview.htm

**【 カナダ Health Canada 】**

該当情報なし

**【 豪 TGA 】**

該当情報なし

**【 EU EMEA 】**

**1. EMEA Public Statement (2004/12/21)**

**Important new pharmacokinetic data demonstrating that［‘Reyataz’］(atazanavir sulfate) combined with［‘Norvir’］(ritonavir) and omeprazole should not be co-administered**

**[‘Reyataz’] (atazanavir sulfate) と[‘Norvir’] (ritonavir) の併用療法に omeprazole を同時投与すべきではないことを示す新たな重要な薬物動態学的データ**

EMEA と CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) は, [‘Reyataz’] (atazanavir sulfate, ATV) と ritonavir (RTV) の併用療法とプロトンポンプ阻害剤の omeprazole 40mg に関する新規の重要な薬物動態学的データを把握している。

無作為化, オープンラベル, 反復投与の薬物相互作用研究が健常人志願者において行われ, 以下の観察が得られた (研究の詳細については付録 1 参照)。

[‘Reyataz’]/RTV (300/100 mg) が omeprazole 40 mg と併用された場合, ATV において 76%の AUC (血中濃度－時間曲線下面積, area under the concentration-time curve) 低下および 78%の Cmin (最低血中濃度, trough plasma concentration) 低下が見られた。正確なメカニズムは現在のところわかっていない。Omeprazole による胃 pH の変化が[‘Reyataz’]の吸収に影響をもたらすことが知られているが, チトクローム代謝に関連するような他のメカニズムの可能性も排除できない。

EMEA は医師に対し以下の重要な安全性情報を指摘する。

試験結果にもとづいて,

- ['Reyataz']の血中濃度を低下させるおそれがあるので, ['Reyataz']/RTV (300/100 mg) omeprazole を併用しない。
- この研究では, 40mg の omeprazole が使用された。その他の用量で同様の結果を生じるかはまだ分かっていないが, 他の用量での omeprazole 併用も推奨しない。
- Omeprazole を投与しながら['Reyataz']/RTV を 400/100 mg まで増量しても, omeprazole を併用しない場合の['Reyataz']/RTV (300/100 mg) 処方での['Reyataz']血中濃度まで達しない。
- 他のプロトンポンプ阻害剤のデータがないので, 今回の推奨はすべてのプロトンポンプ阻害剤に適応すべきである。

また, ['Reyataz'] と $H_2$ 受容体拮抗剤の薬物相互作用の可能性に関する研究は現在継続中である。データが入手できるまで, ['Reyataz']の SPC (製品概要) で現在推奨されているように, ['Reyataz'] と $H_2$ 受容体拮抗剤の併用時は注意すべきである。

◇患者用情報

['Reyataz']と['Norvir']はプロトンポンプ阻害剤と同時に使用すべきではない。プロトンポンプ阻害剤とは胃酸過多や胸やけの治療に使われる薬剤である。これらの薬剤を同時に使用すると, ['Reyataz']/['Norvir']の作用を減弱する可能性がある。もしこのような薬剤を併用しているなら, 治療について医師に相談する必要がある。

SPC と PIL (Patient Information Leaflet) はこの新規の情報を記載したものに現在改訂中である。

◇担当者に対する注意

['Reyataz']はアザペプチド系の HIV-1 プロテアーゼ阻害剤である。本剤は HIV-1 感染に対し, 他の治療法を経験した成人で, 他の抗ウイルス剤との併用において適応がある。RTV は ATV の効果を薬物動態学的に上昇させるため用いられる。ATV は例外的な条件*で 2004 年 3 月 2 日に EU 各国で初めて承認された。EU においては, 本剤は経口投与用の硬カプセル剤と散剤で販売されている。

*:例外的な条件下での承認は, 毎年検討されるが, 承認に特別な義務が課せられるような事例を参考にしている。

**◆付録 1:試験結果の記述**

本試験は健常人被験者において行われた無作為化, オープンラベル, 反復投与の薬物相互作用試験であり, 以下の薬物動態学的な安定性状態を比較評価することを目的とした。

- Omeprazole 40mg 1 日 1 回経口投与+ ATV 300mg 1 日 1 回経口投与および RTV 100mg 1 日 1 回経口投与を 10 日間 (n=15)
- Omeprazole 40mg 1 日 1 回経口投与+コーラ 8oz (約 236.8mL) で ATV 300mg 1 日 1 回経口投与および RTV 100mg 1 日 1 回経口投与を 10 日間 (n=15)

  コーラでの投与は, コーラの酸が atazanavir の薬物動態に対する omeprazole の制酸的作用に影響するかを調べるために実施した。
- Omeprazole 40mg 1 日 1 回経口投与+ ATV 400mg 1 日 1 回経口投与および RTV 100mg 1 日

1 回経口投与を 10 日間 (n=14)

すべての投与例において, ['Reyataz']/RTV は軽い食事後に投与され, omeprazole は ['Reyataz']/RTV 投与の 2 時間前の空腹時に投与された。それぞれの治療群の被験者は, 無作為化の前に 10 日間['Reyataz']/RTV (300/100 mg) を投与された。

['Reyataz']の薬物動態学的パラメーター〔['Reyataz']/RTV 300/100 mg 単独投与と比較した幾何平均比[90%CI]と減少%〕は下記の**表**に詳細を記す。

Omeprazole 血中濃度は文献値とほぼ同じで, 個々の被験者の血中濃度は治療群間で差がなかった。

表:['Reyataz']の薬物動態学的パラメーター〔['Reyataz']/RTV 300/100 mg 単独投与と比較した幾何平均比[90% CI]と減少%〕

| 薬物動態学的<br>パラメーター | ATV/RTV300/100 mg<br>+ omeprazole 40 mg<br>(1 日 1 回) | ATV/RTV 300/100mg<br>+ omeprazole 40mg<br>+ 8 oz of cola<br>(1 日 1 回) | ATV/RTV 400/100mg<br>+ omeprazole 40mg<br>(1 日 1 回) |
|---|---|---|---|
| Cmax (ng/mL)<br>Cmax の減少 (%) | 0.279 [0.242, 0.321]<br>72 | 0.337 [0.293, 0.388]<br>66 | 0.437 [0.378, 0.506]<br>56 |
| AUC (TAU) (ng*hr/mL)<br>AUC の減少 (%) | 0.240 [0.211, 0.274]<br>76 | 0.301 [0.265, 0.343]<br>70 | 0.394 [0.345, 0.451]<br>61 |
| Cmin (ng/mL)<br>Cmin の減少 (%) | 0.223 [0.188, 0.264]<br>78 | 0.271 [0.228, 0.321]<br>73 | 0.345 [0.289, 0.411]<br>66 |

ATV = atazanavir, RTV = ritonavir, Cmax = peak plasma concentration, AUC (TAU) = area under the plasma concentration-time curve in one dosing interval, Cmin = trough plasma concentration

http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/20264904en.pdf

◎アタザナビル (atazanavir, プロテアーゼ阻害剤) 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

◎オメプラゾール (omeprazole, プロトンポンプ阻害剤) 国内:発売済 海外:発売済

**【 WHO EDM 】**

**WHO Pharmaceuticals Newsletter No.6 (2004 年 12 月)**

http://www.who.int/medicines/library/pnewslet/6news2004.pdf

**1. Regulatory Matters**

**1) Atorvastatin－Interaction with grapefruit juice**

**Atorvastatin－グレープフルーツジュースとの相互作用 (英国)**

['Lipitor'] (atorvastatin) の製品概要 (SPC) が atorvastatin とグレープフルーツジュースの相互作用に関する記述を含むものに改訂された。新規の SPC には, グレープフルーツジュースが 1 つもしくは複数の CYP3A4 阻害成分を含み, CYP3A4 により代謝される薬物の血漿濃度を上昇する可能性があると記載されている。したがって, 大量のグレープフルーツジュースと atorvastatin との併用は推奨されない。

**文 献**

1） SPC for Lipitor, http://emc.medicines.org.uk, 10 November 2004.

◇関連情報：医薬品安全性情報 Vol.2 No.21（2004/11/11）

**2） [‘Actra-rx’] AND [‘Yilishen’]－Presence of undeclared sildenafil**

**[‘Actra-rx’]および [‘Yilishen’] －未申告の sildenafil を含有（米国）**

FDA は消費者に対し，[‘Actra-rx’]および [‘Yilishen’]を購入しないよう警告した。両剤は男性の勃起不全の治療や性的機能増進の目的で，栄養補助食品としてウェブサイト上で販売されていた。FDA は両剤から医家向け処方用量の sildenafil を検出した。Sildenafil は（nitroglycerin のような）硝酸塩含有医薬品と併用した際，リスクを伴うほどの著しい血圧低下を生じる可能性がある。したがって，これらの薬剤は医学的な管理のもとに限って服用すべきである。FDA は [‘Actra-rx’]および [‘Yilishen’]を服用している消費者に対し，両剤の使用を中止し，勃起不全の治療に関しては医療機関に相談するよう通達している。

**文 献**

1） FDA Talk Paper, 2 November 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

**3） Black Cohosh Combination; yellow dock combination－Presence of aristolochic acid**

**ブラックコホシュ製剤と YELLOW DOCK 製剤にアリストロキア酸（aristolochic acid）含有（カナダ）**

カナダの HPFBI（Health Products and Food Branch Inspectorate）はブラックコホシュ（学名：cimicifuga racemosa）製剤と Yellow Dock（学名：Rumex crispus ナガバギシギシ）製剤の製造承認を中止した。これらが asarum（wild ginger－通常のショウガとは無関係）を含有することが判明したためである。Asarum は aristolochic acid という化学物質を産生することが知られている。Aristolochic acid は発癌性，変異原性および末期腎不全を生じる可能性がある。（WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2002 参照）

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

**文 献**

1） Rapid Alert Notification from Health Canada, Reporting System Number T IU 04 388, 30 November 2004.

**4） Celecoxib－Withdrawn in Turkey**

**Celecoxib－トルコで回収**

[‘Celebrex’]（celecoxib）の販売承認保持者はトルコの市場から[‘Celebrex’]を自主的に回収した。Turkish Human Medicinal Products Advisory Committee（トルコの医薬品に関する諮問委員会）はこれに先立って，celecoxib［[‘Celebrex’]100 mg および 200 mg］カプセルについて，心血管系や中枢神経系に閉塞性の動脈障害のある患者には使用しない旨を表示するよう指示していた。

**文 献**

1） Press Release from the Turkish Ministry of Health and Communication from the Turkish Clinical Pharmacological Society, November 2004.

**5） Valdecoxib－Label updated to warn about skin reactions**

**Valdecoxib－皮膚反応の警告についてのラベル更新（全世界）**

Pfizer 社は[‘Bextra’]（ valdecoxib）のラベルを全世界で改訂し，まれな皮膚反応に関する情報を記載した。またCABG（冠動脈バイパス移植）手術をうけvaldecoxibを単独投与もしくはparecoxibを併用した患者に心血管事象が増加することを通知した。

◇関連情報：医薬品安全性情報 Vol.2 No.24 （2004/12/22）

**文 献**

1） Media Release from Pfizer, 15 October 2004. Available on the Internet at www.pfizer.com

**6） Adalimumabs－erious infections if used together with anakinra**

**Adalimumabs－Anakinra との併用時に重篤な感染症**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.22（2004/11/26）

**文 献**

1）‘Dear Health-care Professional' letter from Abbott Laboratories, 5 November 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

**7） Antidepressants－Label to warn of increased suicidality in children; Patient Medication Guide to advise on risks and precautions to be taken**

**抗うつ剤－小児における自殺の増加に関する警告の表示；服用時のリスクおよび使用上の注意に関して忠告するための MedGuide（Patient Medication Guide）**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.20 （2004/10/28）

**文 献**

1） FDA Public Health Advisory, 15 October 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

**8） Epoetin alfa－Label change to reflect thrombosis risk**

**Epoetin alfa－血栓性のリスクを反映したラベルに改訂**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.21 （2004/11/11）

**文 献**

1） 'Dear Health-care Professional' letter from Janssen-Ortho Inc, 13 October 2004. Available on the Internet at www.hc-sc.gc.ca

2） Reports in WHO-file: Thrombosis 105

**9） Etanercept, infliximab－Reports of serious infections**

**Etanercept, infliximab－重篤な感染症の報告**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.20 〔2004/10/28〕

**文 献**

1） Canadian Adverse reaction Newsletter 14, No.4, October 2004.

**10） Infliximab－Lymphoma warning added to US [‘Remicade’] label**

**Infliximab－米国[‘Remicade’]のラベルにリンパ腫の警告を追加**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.20 〔2004/10/28〕

**文 献**

1） 'Dear Health-care Professional' letter from Centocor Inc, October 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

2） 'Dear Health-care Professional' letter from Schering Canada Inc, 29 November 2004. Available on the Internet at www.hc-sc.gc.ca

**11） Isotretinoin－Enhancement to risk management programme**

**Isotretinoin－リスク管理プログラムを強化**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.23 〔2004/12/09〕

**文 献**

1） FDA Talk Paper, 23 November 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

**12） Levothyroxine sodium－Dysphagia and risk of choking**

**Levothyroxine sodium－嚥下障害と窒息のリスク**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.19 〔2004/10/14〕

**文 献**

1） 'Dear Health-care Professional' letter from King Pharmaceuticals Inc, 17 September 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

**13） Mifepristone－Important labeling changes proposed**

**Mifepristone－重要なラベリング改訂を提案**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.22 〔2004/11/26〕

**文 献**

1） FDA Statement, 15 November 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

**14) Pergolide mesylate－Label change: risk of cardiac valvulopathy**

**Pergolide mesylate－ラベル変更：心弁膜症のリスク**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.21 (2004/11/11)

**文 献**

1) 'Dear Health-care Professional' letter from Shire Biochem Inc, 12 October 2004. Available on the Internet at www.hc-sc.gc.ca

**15) [‘Reminyl’] and [‘Amaryl’]－Reports of medication errors**

**[‘Reminyl’] (galantamine) と[‘Amaryl’] (glimepiride) －投薬ミスの報告**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.21 (2004/11/11)

**文 献**

1) US FDA Safety Alert: Reminyl (galantamine hydrobromide), 28 October 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

2) 'Dear Health-care Professional' letter from Janssen Pharmaceutica Inc, 19 October 2004. Available on the Internet at www.us.janssen.com

**2. Safety of Medicines**

**1) Ethinylestradiol/cyproterone－Increased risk of thrombosis**

**Ethinylestradiol/cyproterone－血栓症のリスクの増加 (ノルウェー)**

NMCA (Norwegian Medicines Control Agency) は, [‘Diane’] (ethinylestradiol/ cyproterone) が血栓症のリスクを増加することに関連するという注意文書を発行した。NMCA は[‘Diane’]に関連した副作用の報告を 26 件受けている。副作用のうちの 15 件は静脈血栓症であり, このうち 2 件は致死的であった。NMCA は, [‘Diane’] (ethinylestradiol/cyproterone) は経口避妊薬と同様の注意をもって使用すべきであり, 喫煙, 肥満や血栓症の既往や家族歴を持つような血栓症のリスクの高い女性には使用すべきではないと指摘している。

**文 献**

1) Nytt om Legemidler, 11 August 2004. Available on the Internet at www.legemiddelverket.no

**2) Cholinesterase Inhibitors－Reports of cardiac arrhythmias**

**コリンエステラーゼ阻害剤－不整脈の報告**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.19 (2004/10/14)

**文 献**

1) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 23, No.5, October 2004. Available on the Internet at www.tga.gov.au

**3） Cyclooxygenase- 2 inhibitors－Plans to review all medicines in this class**

**シクロオキシゲナーゼ-2 阻害剤－COX-2 阻害剤に分類されるすべての薬剤をレビューする計画**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.21（2004/11/11）

**文 献**

1） EMEA Press Release, Ref. EMEA/117908/2004. Available on the Internet at www.emea.eu.int

**4） Herbal medicines－Cardiovascular ADRs reported to Health Canada**

**自然健康製品（ビターオレンジ）－Health Canada に心血管系の副作用の報告**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.20（2004/10/28）

**文 献**

1） Canadian Adverse Reaction Newsletter 14, No.4, October 2004.

**5） Influenza virus vaccine－Interactions with drugs**

**インフルエンザウイルスワクチン－薬物との相互作用**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.21 （2004/11/11）

**文 献**

1） Prescriber Update 25（2）, November 2004.

**6） Medroxy Progesterone－Effect on bone mineral density**

**Medroxy Progesterone－骨密度に関する影響**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.23（2004/12/09）

**文 献**

1） 'Dear Health-care Professional' letter, 18 November 2004. Available on the Internet at www.hc-sc.gc.ca

2） Letter from the Chairman, UK Committee on Safety of Medicines, 18 November 2004. Available on the Internet at www.mhra.gov.uk

**7） Pamidronate disodium , zoledronic acid－Spontaneous reports of osteonecrosis of the jaw**

**Pamidronate disodium , zoledronic acid－顎骨壊死（ONJ）の自発報告**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.19（2004/10/14）

**文 献**

1） 'Dear Doctor' letter from Novartis, 24 September 2004. Available on the Internet at www.fda.gov

2） Reports in WHO-file: Osteonecrosis: Pamidronic acid 54, zoledronic acid 38.

**8） Selective serotonin reuptake inhibitors（SSRIs）－ADRAC reviews use in children and adolescents**

**選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRIs）－小児および青年の使用について ADRAC がレビュー**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.24 （2004/12/22）

**文 献**

1） Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 23, No.6, December 2004. Available on the Internet at www.tga.gov.au

**9） Terbinafine－Reports of blood dyscrasias**

**Terbinafine－血液疾患の報告**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.19（2004/10/14）

**文 献**

1） Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 23, No.5, October 2004. Available on the Internet at www.tga.gov.au

2） Reports in WHO-file: Blood dyscrasias 1

**10） Tricyclic Antidepressants－Overdose risk**

**三環系抗うつ剤－過量投与のリスク**

◇医薬品安全性情報 Vol.2 No.19（2004/10/14）

**文 献**

1） Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol. 23, No.5, October 2004. Available on the Internet at www.tga.gov.au

以上

---

連絡先

安全情報部第一室　天野, 山本