

医薬品安全性情報 Vol.3 No.23 (2005/12/01)

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

- [‘Serevent’] (salmeterol), [‘Oxis’], [‘Foradil’] (formoterol) : 喘息関連リスクに関する注意喚起 [英 MHRA]2
- FDA が [‘Ortho Evra’] 避妊パッチのラベリングを改訂 [米 FDA]3
- [‘Amevive’] (alefacept) : HIV 感染患者に禁忌 [米 FDA]4
- 長時間作用性 beta-2 刺激薬吸入剤: 重篤な喘息発作と喘息死のリスクに関する公衆衛生勧告 [米 FDA]5
- [‘Flomax’] (tamsulosin) : 白内障手術時に IFIS のリスク [米 FDA]8
- Methadone の心副作用に警告 [NZ MEDSAFE]9
- EMEA が [‘Tamiflu’] (oseltamivir) の安全性について更新 [EU EMEA]11

注: [‘○○○’]○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報(2005/11/23 現在)

Vol.3 (2005) No.23 (12/01) R01

【 英 MHRA 】

- [‘Serevent’] (salmeterol), [‘Oxis’], [‘Foradil’] (formoterol) : 喘息関連リスクに関する注意喚起

Reminder: [‘Serevent’] (salmeterol) and [‘Oxis’], [‘Foradil’] (formoterol) in asthma management

通知日: 2005/11/18

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2022601&ssTargetNodeId=221

米国で実施された SMART 試験 (Salmeterol Multi-Centre Asthma Research Trial) の最終結果によれば、喘息関連有害事象発症率は長時間作用性 beta-2 刺激薬 salmeterol 使用時に吸入ステロイド剤を併用していない喘息患者の方が、これを併用している患者より高い。この傾向は特にアフリカ系アメリカ人において顕著である。Formoterol についても同様の懸念は否定できない。

処方医は以下の事柄を確認のこと。

- Salmeterol または formoterol 処方時には必ず吸入ステロイド剤を同時に処方すること。
- 喘息症状が急性増悪期の患者には salmeterol または formoterol 処方を開始しないこと。
- 治療開始から 3 ヶ月間は緊密に病状を観察すること。

今回観察されたアフリカ系アメリカ人とコーカサス系人種との発現率の違いに遺伝的差異が関係しているのか、またこの結果が英国人にも関係があるのかに関しては不明である。

SMART 試験の主な知見

患者グループ	一次評価項目*事象数/患者数		相対リスク (95%信頼区間)
	salmeterol	プラセボ	
全患者	50/13,176	36/13,179	1.40 (0.91 ~ 2.14)
吸入ステロイド併用	23/ 6,127	19/ 6,138	1.21 (0.66 ~ 2.23)
吸入ステロイド非併用	27/ 7,049	17/ 7,041	1.60 (0.87 ~ 2.93)
アフリカ系アメリカ人	20/ 2,366	5/ 2,319	4.10 (1.54 ~ 10.90)

*: 呼吸器関連の死亡および生命を脅かす経験

◎サルメテロール[salmeterol, beta-2 刺激薬(気管支拡張剤)]国内: 発売済 海外: 発売済

◎ホルモテロール[formoterol, beta-2 刺激薬(気管支拡張剤)]国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3 (2005) No.23 (12/01) R02

【 米 FDA 】

● FDA が [‘Ortho Evra’] 避妊パッチのラベリングを改訂

FDA Updates Labeling for [‘Ortho Evra’] Contraceptive Patch

FDA News

通知日:2005/11/10

<http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01262.html>

FDA は、他の大部分の経口避妊薬に比較して [‘Ortho Evra’] (norelgestromin/ ethinyl estradiol) では estrogen の血中濃度が高くなることを医療従事者と患者に対し警告するため、本剤のラベリングの改訂を承認した。 [‘Ortho Evra’] は避妊に適応のある初の経皮パッチである。

本剤は週 1 回貼付する避妊パッチで、放出された ethinyl estradiol (estrogen ホルモン) と norelgestromin (progestin ホルモン) が経皮的に血中に吸収される。FDA は女性に対し、本剤が自己の避妊のために適切な手段であるかについて、医師や医療従事者に相談するよう勧告する。

また、本剤を使用しているか使用を検討している女性は、estrogen の吸収増大に関するリスクの可能性と経口避妊薬の服用レジメンに従えなかった場合の妊娠のリスクとのバランスについて、医療従事者と話し合うべきである。 [‘Ortho Evra’] は週 1 回交換するパッチであるため、経口避妊薬のように女性が 1 日 1 回の服用を忘れるような可能性を減らす。

今回の新規の警告の追加は、経口避妊薬と [‘Ortho Evra’] の使用者について、estrogen および progestin の血中濃度を直接比較した FDA と製造業者の分析結果によるものである。一般に estrogen 曝露の増大は血塊のリスクを増加する可能性がある。 [‘Ortho Evra’] を使用する女性に、そのような重大な有害事象を経験するリスクが増加しているかはわかっていない。

新規の太字警告では特に、 [‘Ortho Evra’] を使用する女性は estrogen 35 μ g を含む経口避妊薬を服用した場合と比較して、estrogen の総曝露量が合計で約 60% 増加することが記されている。しかし、estrogen の最高血中濃度(ピーク値)は経口避妊薬と比較して [‘Ortho Evra’] の方が約 25% 低い。パッチによる estrogen 血中濃度は、パッチを剥がすまでの 1 週間一定であるのに対し、経口避妊薬による estrogen のピーク濃度は速やかに減少し、 [‘Ortho Evra’] による estrogen 濃度を下回る。

FDA は [‘Ortho Evra’] パッチの安全性報告のモニターを継続する。製造業者の Ortho McNeil Pharmaceuticals 社は、 [‘Ortho Evra’] を使用する女性の重篤な血塊の発生リスクと estrogen 35 μ g を含む経口避妊薬を服用する女性のリスクを比較する追加の研究を行っている。

◎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

◎norelgestromin (黄体ホルモン剤) 海外: 発売済

◎ [‘Ortho Evra’] (norelgestromin/ ethinyl estradiol, 避妊パッチ) 海外: 発売済

Vol.3 (2005) No.23 (12/01) R03

【 米 FDA 】

- [‘Amevive’] (alefacept) : HIV 感染患者に禁忌

[‘Amevive’] (alefacept) : Important Prescribing Information

FDA MedWatch

通知日 : 2005/10

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

(Web 掲載日 : 2005/11/10)

Biogen Idec 社より、免疫抑制型乾癬治療薬[‘Amevive’] (alefacept) の安全性に関する重要な新情報。新たな禁忌の情報等、ラベリングを改訂。

Biogen Idec 社と FDA は HIV 感染患者に対して[‘Amevive’] を禁忌とする。この決定は HIV の病態生理と[‘Amevive’] の T リンパ球に対する作用に基づくものである。この禁忌情報に合わせて、同社は理論的な安全性上の懸念を理由に HIV 陽性の乾癬患者における[‘Amevive’] の臨床試験を行わない決定をした。

この他にも、市販後安全性報告を反映した改訂がある (添付の処方情報を参照 http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Amevive_PI.pdf)。

添付文書より抜粋

◆ **禁忌**

HIV 感染患者に対して[‘Amevive’] を投与してはならない。[‘Amevive’] は CD4+ T リンパ球を減少させ、HIV 感染症の進行を促進したり合併症を増やしたりする可能性がある (警告の、リンパ球減少症、および重篤な感染症の項参照*)。

◆ **警告 (*)**

◇ **リンパ球減少症**

[‘Amevive’] は血中の CD4+ および CD8+ T リンパ球数を用量依存的に減少させる。

CD4+ T リンパ球数が通常より少ない患者には[‘Amevive’] を用いた治療を開始してはならない。[‘Amevive’] 投与を受けている患者は 12 週間の治療期間中は 2 週間おきに CD4+ T リンパ球数をモニターしなければならない。CD4+ T リンパ球数が 250 個/μL を下回った場合には投与を差し控えモニタリングを毎週行う。一ヶ月間 CD4+ T リンパ球数が 250 個/μL を下回ったままの場合は[‘Amevive’] による治療を中止する。

◇ **重篤な感染症**

[‘Amevive’] は免疫抑制物質であるので、感染症リスクと潜伏性、慢性感染症の再燃リスクを上昇させる可能性がある。[‘Amevive’] を臨床上重篤な感染症の患者に投与してはならない。慢性感

感染症の患者と再燃性感染症の既往歴のある患者に[‘Amevive’]を使用する場合は注意を払う必要がある。[‘Amevive’]による治療中または治療コース終了後の患者には感染症の徴候と症状の観察が必要である。新たな感染症には十分な注意が必要である。重篤な感染症を発症した場合は、[‘Amevive’]を中止する。最初のプラセボ対照試験の試験期間 24 週間中、重篤な感染症(要入院)は[‘Amevive’]治療群において 0.9% (8/876)、プラセボ群で 0.2% (1/413)の割合で観察された。

©alefacept (免疫抑制剤, 乾癬治療薬) 国内:PhaseIb/IIa 終了 (2005/11/28) 海外:発売済

Vol.3 (2005) No.23 (12/01) R05

【 米 FDA 】

- 長時間作用性 beta-2 刺激薬吸入剤: 重篤な喘息発作と喘息死のリスクに関する公衆衛生勧告

Long-acting Beta2-Adrenergic Agonists: product labeling updated

FDA Public Health Advisory

通知日: 2005/11/18

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm>

FDA は有効成分として長時間作用性 beta-2 刺激薬を含む吸入粉末剤[‘Advair Diskus’] (fluticasone propionate/salmeterol), [‘Foradil Aerolizer’] (formoterol fumarate), [‘Serevent Diskus’] (salmeterol xinafoate)の添付文書と Medication Guide を改訂して、重篤な喘息発作と発作による死亡のリスク上昇に関する警告を記載するように通告した。長時間作用性 beta-2 刺激薬は喘息発作の頻度を減少させるが、起こった発作の重篤度を上昇させる可能性がある。

喘息に対する長時間作用性 beta-2 刺激薬製剤の使用に関して FDA が強調している推奨事項は以下の通り。

- 長時間作用性 beta-2 刺激薬を喘息治療の第一選択薬として使ってはいけない。低または中用量の副腎皮質ステロイドなど他の薬によるコントロールができない場合に限って治療計画に加えるべきである。
- 治療の継続に関して担当医と話し合う前に長時間作用性 beta-2 刺激薬等の現在処方されている喘息治療薬を中止してはいけない。
- 喘鳴の増悪時には処方された長時間作用性 beta-2 刺激薬を使わないこと。長時間作用性 beta-2 刺激薬使用中に喘鳴が増悪した場合はすぐに担当医に連絡すること。
- 長時間作用性 beta-2 刺激薬は急な喘鳴発作には効果がない。発作の治療用に、短時間作用性気管支拡張薬を常時携帯すること。

長時間作用性 beta-2 刺激薬は喘息発作の頻度を減少させるが、起こった発作の重篤度を上昇

させる可能性がある。ある喘息治療薬の臨床試験では、試験全体での死亡例は少なかったが、通常の喘息治療に加えて長時間作用性 beta-2 刺激薬を摂取した方がプラセボより死亡が多かった。これらのリスクに関する情報は Medication Guide に記載されている。

◆関連情報 1 (医療専門家向け警告の Data Summary より)

長時間作用性 beta-2 刺激薬による治療経験のない喘息患者(平均年齢 39 歳, 人種構成: コーカサス系 71%, アフリカ系 18%, ヒスパニック 8%)における salmeterol の安全性に関する大規模無作為化二重盲検プラセボ比較試験, SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) 試験の中間解析において, 28 日間の治療期間中, 通常の喘息治療に加えて salmeterol 投与を受けた患者の喘息関連死 (13/13,176=0.10%) がプラセボ投与群 (3/13,179=0.02%) を上回る結果が示された。Salmeterol 投与を受けている患者の致死的な喘息性事象のリスクが上昇している可能性があるため, この臨床試験は中止された。

Post-hoc に行われた subpopulation 解析の結果, コーカサス系人種とアフリカ系人種の喘息関連死のリスク比は類似の値を示したが, salmeterol による推定過剰死亡率はアフリカ系アメリカ人で高かった。この知見は喘息関連死の salmeterol 群, プラセボ群を含めた全体発現率がコーカサス系人種よりアフリカ系人種において高かったことに関連する。SMART 試験の結果から, 副腎皮質ステロイドが salmeterol 等長時間作用性 beta-2 刺激薬の喘息死リスクに影響を与えるかについては結論を出せない。

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/salmeterolHCP.htm>

◆関連情報 2 (Salmeterol に関する FDA 肺疾患-アレルギー薬製品部門医薬担当官のレビューの要約)

FDA: Summary of Division of Pulmonary-Allergy Drug Products Medical Officer Review (2004/09/20)

Salmeterol は, 長期作用型 beta 刺激剤で 1994 年に承認されたが, beta 刺激剤の長期使用での安全性の懸念から, GSK 社は 1996 年に SMART (Study #SLGA5011) を開始した。しかし, 同試験は 2003 年 1 月に中間解析の結果中止された。

2003 年 8 月, SMART 試験のデータから salmeterol を含む全製品に対して同試験での喘息関連死のリスクが増加した旨の警告が出された。また, サブグループ解析でアフリカ系アメリカ人は白人に比べリスクが高い旨も記載された。

GSK 社は, 一次アウトカムのイベントを収集するため NDI (National Death Index) サーチを行った。2002 年 1 月までの NDI サーチから確定した症例も最終のデータセットに含まれていた。NDI サーチに関しては, SMART 試験のプロトコールには入っていないが, NDI サーチデータを含めることは容認する。しかし, NDI サーチには 28 週の治療期間で起きたアウトカムのみを入れるべきである。

審査期間中に, GSK 社から SMART 試験のデータセットが提出されたが, SMART 試験の治療

期間は 28 週であるのに、GSK 社は治療期間に続く追加の 6 ヶ月間も含め、その期間の自発報告の有害事象も収集した。当部門は解析に追加期間のデータが入っていたことを認識しておらず、解析に追加期間を入れることには反対である。当部門は SMART 試験の解析に使われるデータセットは 28 週の治療期間に起きたイベントを対象にすべきであると確信している。

GSK 社によって提出された計算方法には、検出力についての説明がなかったので、GSK 社に生命表 (lifetable) に基づく 28 週間での相対リスクを算出するよう求めた (結果は表参照)。

当部門は salmeterol を含む全製品に関して、この 28 週間での生命表解析結果に基づきラベルを改訂するよう GSK 社に勧告した。

未解決事項: ラベリングに関する事項の交渉は進行中である。

http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1_03_02-FDA-Smart-Study.pdf

表: 28 週 - 生命表解析における相対リスク

	Salmeterol	プラセボ	相対リスク	95%CI
一次評価項目 - 呼吸器関連の死亡および生命を脅かす経験				
全症例 (N=26,355)	50	36	1.40	(0.91 ~ 2.14)
白人 (N= 18,642)	29	28	1.05	(0.62 ~ 1.76)
アフリカ系アメリカ人 (N=4,685)	20	5	4.10	(1.54 ~ 10.90)
喘息関連の死亡				
全症例 (N=26,355)	13	3	4.37	(1.25 ~ 15.34)
白人 (N= 18,642)	6	1	5.82	(0.70 ~ 48.37)
アフリカ系アメリカ人 (N=4,685)	7	1	7.26	(0.89 ~ 58.94)
呼吸器関連の死亡				
全症例 (N=26,355)	24	11	2.16	(1.06 ~ 4.41)
白人 (N= 18,642)	16	7	2.29	(0.94 ~ 5.56)
アフリカ系アメリカ人 (N=4,685)	8	2	3.88	(0.83 ~ 18.26)
全死亡または生命を脅かす経験				
全症例 (N=26,355)	70	59	1.19	(0.84 ~ 1.68)
白人 (N= 18,642)	44	44	1.01	(0.67 ~ 1.53)
アフリカ系アメリカ人 (N=4,685)	24	11	2.17	(1.06 ~ 4.41)
喘息関連の死亡または生命を脅かす経験				
全症例 (N=26,355)	37	22	1.71	(1.01 ~ 2.89)
白人 (N= 18,642)	17	16	1.08	(0.55 ~ 2.14)
アフリカ系アメリカ人 (N=4,685)	19	4	4.92	(1.68 ~ 14.45)
全死亡				
全症例 (N=26,355)	42	32	1.30	(0.82 ~ 2.06)
白人 (N= 18,642)	29	22	1.32	(0.76 ~ 2.30)
アフリカ系アメリカ人 (N=4,685)	12	7	1.69	(0.67 ~ 4.28)

Vol.3 (2005) No.23 (12/01) R06

【 米 FDA 】

- [‘Flomax’] (tamsulosin) : 白内障手術時に IFIS のリスク

[‘Flomax’] (tamsulosin) : revisions to the prescribing information

FDA MedWatch

通知日: 2005/11

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Flomax_dearhcp_nov22_PI.pdf

Boehringer Ingelheim 社と FDA から良性前立腺肥大治療薬[‘Flomax’] (tamsulosin) の処方情報, 「使用上の注意」および「副作用」の項の改訂が通知された。[‘Flomax’] 等 alfa-1 遮断薬の使用歴がある患者において, 水晶体乳化白内障手術中に IFIS* (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) が観察される例がある。報告の多くは alfa-1 遮断薬を使用中の患者に関するものであるが, 術前に中止していた症例もある。白内障手術を検討中の男性患者については, [‘Flomax’] 等 alfa-1 遮断薬の使用歴を確認し, 使用歴のある患者に対しては術中に IFIS が起こることを想定した手術方法の変更を行うことが勧告されている。

医薬品安全性情報 Vol.3 (2005) No.21 に alfa-1 遮断薬と IFIS についての関連情報がある。

* IFIS (Intraoperative Floppy Iris Syndrome) : 縮瞳型症候群の一種で, alfa-1 遮断薬で治療中もしくは最近まで治療していた患者において, 水晶体乳化白内障手術中に観察されることがある。術中の洗浄液流による虹彩の弛緩と膨張, 術中の進行性の縮瞳, 虹彩が水晶体乳化術の切開部へ脱出する顕著な傾向の 3 症状を併発することを特徴とする。

◎タムスロシン (tamsulosin, 競合的 alfa-1 受容体拮抗薬, 前立腺肥大症の排尿障害改善剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.3 (2005) No.23 (12/01) R07

【NZ MEDSAFE】

• Methadone の心副作用に警告

Cardiac vigilance recommended for methadone

Prescriber Update Articles

通知日:2005/11

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/methadone.htm>

Methadone は QT 延長と torsades de pointes を生じる可能性がある。高用量の投与、QT 間隔延長を生じる薬物との併用、また他の QT 延長のリスクファクターの存在により、患者は methadone による致命的な不整脈を発症する可能性が高くなる場合がある。Methadone 投与を開始する前に回避可能なリスクファクターについて患者を評価するよう処方医に通知する。150mg/日を超えて methadone を投与し、かつ QT 延長のリスクファクターや不整脈に起因する可能性のある症状がある患者は、心電図でのモニタリングを推奨する。

◆鎮痛および麻薬依存に対する methadone の使用

Methadone は、麻薬依存の治療や中等度から重篤な疼痛に対し適応がある合成オピオイド鎮痛薬である。ニュージーランドで麻薬依存の治療を受けている患者の 60%が 100mg/日未満の用量を投与されており、約 10%の患者が 200mg/日を超えて投与されていると思われる。慢性疼痛のある患者のほとんどが 1 日 2 回の methadone 投与を必要とするが、通常は 1 日用量の合計が 100mg/日未満である。

QT 間隔延長は、torsades de pointes のような致命的となる可能性のある不整脈の発症リスクに対して、サロゲートマーカーとして使用されている。男性で >450ms、女性で >460ms の場合 QTc*間隔が延長したとみなされる。QTc が 500ms を超えるもしくは 40ms を超える延長があった場合、一般に torsades de pointes のリスクが高い状態にあるとみなされる。

◆Methadone 関連の QT 延長について国内および海外の報告

麻薬依存に対して methadone を服用している患者での不整脈の報告がニュージーランドで 2 件ある。1 人は methadone 150mg/日を服用していたが、反復性の失神に続いて虚脱状態になり、自宅で突然死亡した。もう 1 人の患者は、methadone 120mg/日を服用しており、2 度の失神の後入院した。心電図モニタリングにより QTc 延長を伴う自己制御型の torsades de pointes であることが明らかになった。Methadone が 60mg/日まで減量されると QTc 間隔は正常に戻った。

2004 年 6 月、MPA (Swedish Medical Products Agency) が methadone を服用している患者で 32 症例の QT 延長、不整脈や突然死について報告した。2005 年 4 月現在 WHO 副作用データベースには、methadone に関連する心拍数および周期の不調について 255 件の報告がある。これらには torsades de pointes の報告が 24 件、QT 延長の報告が 26 件、心停止の報告が 117 件含まれる。

◆生物学的見地からのメカニズムと特定されたリスクファクター

In vitro 研究により, QT 延長を生じる心臓作用薬以外での薬剤の大部分と同様に, methadone は心筋カルシウムチャネルの阻害により心筋活動電位を延長することが示されている。また, 麻薬依存患者の前向き研究により, methadone 治療の2ヵ月後に QTc 間隔が統計的に有意に延長することが示された。Methadone に関連する 17 症例の torsades de pointes の検討では, 患者の大部分が非常に高用量(平均 400mg/日)を服用しており, QT 延長に対するリスクファクターを少なくとも一つ以上持っていた。リスクファクターは以下を含む。

- ・加齢
- ・女性
- ・電解質異常(例:低カリウム血症や重篤な低マグネシウム血症)
- ・徐脈
- ・心臓病(心不全や心虚血)
- ・先天的 QT 延長症候群や先天的な QT 延長
- ・他の QT を延長する薬剤との併用(例:三環系抗うつ剤, 一部の抗精神病薬や抗生物質の総合的な一覧は www.torsades.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.htm 参照)
- ・Methadone の代謝を阻害する可能性のある薬剤との併用(例: fluconazole や一部の SSRI 抗うつ薬)

現在のところ methadone 使用に関連する QT 延長発生の頻度は不明であるが, 報告の頻度は高くないと思われる。これは methadone の副作用と認識されていないことによる可能性もある。とりわけ, 麻薬依存を治療中の患者では, 突然死は麻薬の過量投与や長期の麻薬中毒による合併症によるものとして認識されている可能性がある。*In vitro* 研究, 自発報告や症例研究から methadone 使用と QT 間隔延長の関連について臨床的エビデンスが得られているが, リスクをよりはっきりさせるためにはさらに詳しい研究が必要である。

◆Methadone による QT 延長のリスクは管理可能

現在のエビデンスに基づいて Medsafe は医師に対し, 適応にかかわらず methadone を使用する際の勧告を下記のように通知する。しかし, 治療のベネフィットが得られる麻薬依存患者においては, methadone 使用を避けるべきではない。

- ・Methadone による治療を開始する前に, すべての患者で QT 延長に対するリスクファクターの存在を検討すべきである。可能であるなら, リスクファクターを回避すべきである。
- ・Methadone は最低有効用量で維持すべきである。Methadone は半減期が長く, 多様な薬物動態を持つため, 用量漸増は慎重にすべきである。
- ・慢性の疼痛をもつ患者に対しては, methadone 処方前に QT 延長の可能性を検討すべきである。*In vitro* では, morphine や codeine は心筋カルシウムチャネルに対する作用はほとんどないと考えられているため, 特に QT 延長のリスクファクターのある患者では methadone より適し

ている可能性がある。

- 麻薬依存を治療している患者には、methadone は今でも補助金適用のある利用可能な最も有効な治療法であるが、buprenorphine は心筋カリウムチャネルへの作用が methadone より少ない可能性がある。可能な限りリスクファクターを回避しても依然として QTc 間隔延長が続く患者に関しては、専門医の助言を求めるべきである。
- 患者には不整脈の症状について知らせ、動悸や失神のような症状がある場合、速やかに受診するよう助言すべきである。
- Methadone の用量が 150mg/日を超えており、QT 延長のリスクファクターがあるか不整脈による症状のある患者は心電図モニタリングを検討すべきである。
- 嘔吐や下痢のある患者や利尿剤を服用している患者では特に、血清電解質を定期的に測定すべきである。
- QT 延長を生じた場合(例:QTc >500ms もしくは QTc 延長>40ms), methadone を中止するか漸減するかについて専門医に相談すべきである。

* QTc = corrected QT interval; Bazett の式 ($QTc = QT \text{ 間隔} / \sqrt{R - R \text{ 間隔}}$) による。QT 時間を心拍数で補正したもの。

©methadone (麻薬性鎮痛剤) 海外: 発売済

Vol.3 (2005) No.23 (12/01) R08

【 EU EMEA 】

• EMEA が [‘Tamiflu’] (oseltamivir) の安全性について更新

European Medicines Agency update on the safety of [‘Tamiflu’]

Press release

通知日: 2005/11/17

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/38501305en.pdf>

EMEA から更新された [‘Tamiflu’] (oseltamivir) に関する情報が提供された。[‘Tamiflu’] は EU では、1～13 歳の小児のインフルエンザ治療ならびに 13 歳を超える小児と成人のインフルエンザの予防と治療に適応をもつ抗ウイルス薬である。

EMEA にインフルエンザ治療に関連した自殺とされた 2 症例 (2004 年 2 月, 17 歳の少年および 2005 年 2 月, 14 歳の少年) が報告された。両症例とも、異常行動を示し死に至った。これまでのところ、[‘Tamiflu’] の使用と幻覚や異常行動等の精神症状には因果関係は認められなかった。

EMEA は [‘Tamiflu’] 治療中の精神系の事象の評価は困難であると強調している。理由として、

- [‘Tamiflu’] と同時に他の医薬品がしばしば併用されている。
- インフルエンザに罹患し高熱が出た患者、特に小児および高齢者は精神症状を示すことがある。

EMEA の CHMP Committee for Medicinal Products for Human Use は継続してすべての副作用についてモニターし評価を行っており, 2005 年 11 月 14-17 日の会合で, [‘Tamiflu’] の製造元である Roche 社に [‘Tamiflu’] に関する重篤な精神疾患や死に至った症例に関する全データの安全性評価を提出するよう求めた。EMEA はこの評価結果について声明を出す予定である。

なお, EMEA の web サイトには, EPAR (European Public Assessment Report) の中に [‘Tamiflu’] の情報や EMEA が作成したインフルエンザでの抗ウイルス薬の使用法に関する要約が掲載されているので参照されたい。

以上

連絡先

安全情報部第一室

竹村 玲子, 天野 博夫, 山本 美智子