医薬品安全性情報 Vol.3 No.7 (2005/04/14)

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部

－速　報－

2005年4月7日, MHRA, FDA, Health Canada, EMEAが, [‘Bextra’] (valdecoxib) の販売の自主的中止を発表

〔詳細は次号掲載〕

目　次

各国規制機関情報

・2005年安全性警告：[‘Avonex’] (interferon beta-1a) 〔米FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.2

・2005年安全性警告：[‘Xigris’] (drotrecogin alfa) 〔米FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.3

・2005年安全性警告：[‘Trecator’] (ethionamide, USP) 糖衣錠 〔米FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・p.4

・2005年安全性警告：[‘Zometa’] (zoledronic acid) 〔米FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.6

・2005年安全性警告：[‘Reminyl’] (galantamine hydrobromide) 〔米FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・p.7

・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2005年1月) 〔米FDA〕・・・・・・・・・・・・・p.8

・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 3 月 17 日) 〔米FDA〕・・p.9

・Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24, No.2 (2005年4月) 〔豪TGA〕

スタチン類と末梢性ニューロパシー・・・p.10

CML での interferon alfa-2b による虚血壊死・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.11

血管浮腫－ACE 阻害剤になお残る問題・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.12

EBM：安全性見落としの落とし穴・・p.12

注 [‘○○○’] ○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報 (**2005/04/06** 現在)

【 英 **MHRA** 】

該当情報なし

【 米 FDA 】

1. FDA MedWatch (Web 掲載日 2005/03/16, 通知日 2005/3)

Important Drug Warning:[‘Avonex’] (interferon beta-1a)

2005 年安全性警告:[‘Avonex’] (interferon beta-1a)

Biogen Idec 社は, [‘Avonex’] (interferon beta-1a) 処方情報の重要な更新について通知する。1996 年に[‘Avonex’]が市場に導入されて以来, Biogen Idec 社は[‘Avonex’]の安全性および有効性に関する詳細な情報を収集することに努めてきた。市販後調査において, [‘Avonex’]を使用した患者にまれに肝不全の症例等の重症肝損傷が報告されている。

肝損傷の原因となる他の薬剤と併用した場合に, このような事象が発現することがある。[‘Avonex’]を肝損傷と関連性のある他の製品と併用する場合, またはすでに[‘Avonex’]を使用している患者の処方に新しい薬剤を追加する場合には, 肝損傷の可能性を考慮する必要がある。

2005 年 3 月に処方情報の警告, 使用上の注意の薬物相互作用, 副作用, 副作用の市販後調査の項および Medication Guide に, この重要な新規安全性情報を盛り込み更新した。変更点を以下にまとめる。

◆警告

この項を改訂し, 以下の情報を追加した。

◇肝損傷

[‘Avonex’]を使用している患者で, まれに肝不全の症例等の重症肝損傷の報告がある。

症状を伴わない肝トランスアミナーゼの上昇も報告されており, 一部の患者では[‘Avonex’]の再投与により再発している。

肝損傷と関連性のある他の薬剤と併用した場合に, このような事象が発現することがある。[‘Avonex’]を投与する前, または[‘Avonex’]を使用している患者の処方に新しい薬剤を追加する場合には, 肝毒性のある薬剤または他の製品 (アルコール等) と併用する場合の[‘Avonex’]のリスクを考慮すること。

肝損傷の徴候について患者をモニタリングすること (使用上の注意:臨床検査参照)。

◆使用上の注意, 薬物相互作用

この項を改訂し, 以下の情報を追加した。

(省略)[‘Avonex’]を肝損傷と関連性のある他の製品と併用する場合や, [‘Avonex’]を使用している患者の処方に新しい薬剤を追加する場合には, 肝損傷の可能性を念頭に置くこと (警告:肝損傷参照)。

◆副作用

この項を改訂し, 以下の情報を追加した。

市販後調査において, 肝不全等の肝損傷および血清中肝酵素上昇が報告されている (警告:肝損傷参照)。

副作用の市販後調査の項を改訂し, 肝不全を追加した。

また, 処方情報の使用上の注意の患者への情報および妊婦への投与の項および Medication

Guide を改訂し，［‘Avonex’］ Pregnancy Registry に関する情報を追加した。変更点を以下にまとめる。

◆使用上の注意，患者への情報および妊婦への投与

以上の項を改訂し，以下の記載を追加した。

［‘Avonex’］の使用中に妊娠した場合には 1-800-456-2255 に電話し，［‘Avonex’］ Pregnancy Registry への登録を検討する。

この新しい表示は，2005 年 4 月 18 日以降に製造される［‘Avonex’］（Interferon beta-1a）の包装に記載される。すべての包装に Biogen Idec 社の社名変更を反映させる。

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

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

◎インターフェロン ベータ-1a（遺伝子組換え）〔interferon beta-1a（genetical recombinant），

インターフェロン ベータ製剤〕国内：申請中（2005/04/01 現在） 海外：発売済

2. FDA MedWatch（Web 掲載日 2005/03/17，通知日 2005/02/04）

RE: Important Drug Warning：[‘Xigris’]（drotrecogin alfa）

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

Eli Lilly and Company（Lilly）社より，［‘Xigris’］に関する新規の重要な安全性情報に関する通知。死亡のリスクが高い重症敗血症の成人患者の治療を適応とする生物学的治療薬［‘Xigris’］（drotrecogin alfa activated）の処方情報に新しい警告を追加した。この警告は，ADDRESS 臨床試験データベースの探索的解析と，その後の PROWESS（第 3 相登録）データベースの再解析に基づくものである。以下に記載するこの新しい警告の適用対象となるのは，単一臓器不全で最近外科手術を受けた患者のみである。このような患者は死亡のリスクは高くないと思われるため，［‘Xigris’］の適応にならない場合がある。

◆警告

◇単一臓器不全で最近外科手術を受けた患者の死亡率

PROWESS に登録された患者のうち，単一臓器不全で最近外科手術（治験薬投与前 30 日以内の外科手術）を受けた少数の患者では，全死亡率は［‘Xigris’］群（28 日間死亡率 10/49，院内死亡率 14/48）の方がプラセボ群（28 日間死亡率 8/49，院内死亡率 8/47）よりも数値の上では高かった。

死亡のリスクが低い（APACHE II スコア*が 25 未満であるか，APACHE II スコアに関係なく敗血症による単一臓器不全の）敗血症患者を対象とする無作為化プラセボ対照試験（ADDRESS）において単一臓器不全で最近外科手術を受けた患者のサブセットの予備解析でも，全死亡率は［‘Xigris’］群（28 日間死亡率 67/323，院内死亡率 76/325）の方がプラセボ群（28 日間死亡率 44/313，院内死亡率 62/314）よりも高かった。

単一臓器不全で最近外科手術を受けた患者は，APACHE II スコアに関係なく死亡のリスクは高くないと思われるため，この治療の適応にならない場合がある。［‘Xigris’］の使用にあたっては必

ず事前にリスクとベネフィットを慎重に考慮すること。

これは確定的な情報ではないが，Lilly 社では［‘Xigris’］療法について患者を評価する医療従事者に役立つものと考えている。

今回の観察結果により，患者に［‘Xigris’］を考慮する際に正確な重症敗血症の診断や死亡リスクの評価が重要であることが明らかになった。

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

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

◎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

◆参考情報

＊APACHE II スコアとは

APACHE II スコア＝〔A〕APS＋〔B〕age points＋〔C〕CHP

〔A〕APS：total acute physiology score・・・直腸温（℃），平均血圧（mmHg），心拍数（/min），呼吸数（/min）等，12 の生理学的変数の点数合計。

〔B〕age points

年齢	スコア
≦44	0
45～54	2
55～64	3
65～74	5
≧75	6

〔C〕CHP：chronic health points

慢性併存疾患を有する非手術患者または緊急手術患者：5 点

慢性併存疾患を有する予定手術患者：2 点

〔参照 URL： http://www.osaka-med.ac.jp/deps/emm/apache2.pdf〕

3. FDA MedWatch（Web 掲載日 2005/03/24，通知日 2005/03/10）

2005 Safety Alert：［‘Trecator’］（ethionamide）

2005 年安全性警告：［‘Trecator’］（ethionamide，USP）糖衣錠

Wyeth Pharmaceuticals 社は，［‘Trecator-SC’］糖衣錠（ethionamide 錠，USP）が，糖衣錠からフィルムコート錠へ剤形変更されると発表した。

新しい製品名は，［‘Trecator’］錠（ethionamide 錠，USP）。ボトルのラベルが改訂された。新しい剤形は安定性を改善するようデザインされている。しかし，新しいフィルムコート錠はより迅速に吸収され，ethionamide の最高血中濃度（Cmax）が高くなるので，これまでの糖衣錠と同じ初期投与量では患者が忍容できない可能性がある。以下の表に示すように，40 人の健常者で行われた試験では，平均 AUC は両剤形で有意差はなかったが，平均 Cmax は糖衣錠に比べてフィルムコート錠では有意に（約 46%）高かった。最高血中濃度到達時間（Tmax）中央値も糖衣錠に比べてフィルムコート錠では有意に短かった。よって，糖衣錠からフィルムコート錠に変更するときは，患

表：[‘Trecator’]フィルムコート錠および糖衣錠 250mg の健常成人への単回投与後の ethionamide の平均(SD)薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hrs)	AUC (μg･hr/mL)
フィルムコート錠	2.16 (0.61)	1.02 (0.55)	7.67 (1.69)
糖衣錠	1.48 (0.64)	1.49 (0.87)	6.59 (1.76)

者をモニターしながら漸増すべきである(以下の投与量の検討を参照)。

[‘Trecator’]は, isoniazid または rifampin に耐性の *M. tuberculosis* による活動性結核の治療に, あるいは患者が他の薬剤に不忍容の場合に, 主として他の抗結核薬と併用される。

通常の成人用量は 15～20mg/kg を 1 日 1 回投与する。患者の胃腸における忍容性が低い場合は, 分割投与し, 最高 1 日用量は 1g である。治療は 250mg/日から開始し, 患者が忍容できる最高用量まで漸増すべきである。最初の 1～2 日間は 1 日 1 回 250mg, 次の 1～2 日間は 1 日 500mg を 2 回に分割, その後 1 日 1g を 3, 4 回に分割投与する療法が糖衣錠で報告されている。この療法はフィルムコート剤では検討されていない。

結核の治療における[‘Trecator’]の単独使用は, 耐性の早期出現を起こす。Ethionamide は, 重篤な肝障害の患者および同剤に過敏症の患者には禁忌である。Ethionamide の最も一般的な副作用は, 悪心, 嘔吐, 下痢, 腹痛, 流涎過多, 金属味, 口内炎, 食欲不振, 体重減少等の胃腸障害である。有害胃腸事象は用量依存性があるようで, 約 50%の患者が1回量として 1g 投与に耐えられない。投薬量の減量, 服用時間の変更, あるいは制吐剤の併用によって, 胃腸への影響は最小限度に抑えることが可能である。

他の有害事象には下記のようなものがある。

◇神経系: 精神病性障害(うつ病等), 傾眠, 浮動性めまい, 精神運動不穏, 頭痛, 体位性低血圧が, ethionamide で報告されている。末梢神経炎, 視神経炎, 複視, 霧視, ペラグラ様症候群も, まれに報告されている。神経毒性の予防および軽減には, pyridoxine の併用が推奨される。

◇肝臓: 血清ビリルビン, 血清 GOT, 血清 GPT の一過性の増加;肝炎(黄疸の有無にかかわらず)

◇その他: 過敏症反応(発疹等), 光線過敏, 血小板減少症, 紫斑がまれに報告されている。低血糖症, 女性化乳房, インポテンス, ざ瘡も発現している。糖尿病の患者の管理はさらに困難となる可能性がある。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Trecator-SC_dearhcp.pdf

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

◎エチオナミド(ethionamide, 結核化学療法剤) 国内:発売済 海外:発売済

4. FDA MedWatch（Web 掲載日 2005/03/25, 通知日 2004/12/20）

2005 Safety Alert：[‘Zometa’]（zoledronic acid）

2005 年安全性警告：[‘Zometa’]（zoledronic acid）（医師向け）

米国 FDA との密接な協力関係のもと，［‘Zometa’］（zoledronic acid）注射剤の処方情報の改訂について通知する。今回の改訂は，投与前のクレアチニン･クリアランスが 60 mL/min 以下の進行癌患者における［‘Zometa’］の腎臓での安全性の向上を目的としたものである。

この文書では，腎機能障害患者の臨床管理に影響を及ぼす変更点を強調表示する（太字で示す）。用法･用量および警告の項に以下の情報を追加している。

◆用法･用量

◇多発性骨髄腫および充実性腫瘍由来転移性骨病変

クレアチニン･クリアランスが 60 mL/min 未満の患者については，多発性骨髄腫および固形癌由来転移性骨病変の患者における［‘Zometa’］の推奨用量は 4 mg を 3～4 週間に 1 回，15 分以上かけて注入する。至適治療期間は不明である。

腎機能の低下した患者（軽度および中等度腎機能障害）に対する治療開始時の［‘Zometa’］の推奨用量を下表に示す。これらの用量は，腎機能クレアチニン･クリアランスが 75 mL/min の患者が到達する AUC と同じになるように計算した。クレアチニン･クリアランス（CrCl）の計算には Cockcroft-Gault 式を用いた。

投与前のCrCl（mL/min）	［‘Zometa’］の推奨用量＊
> 60	4.0 mg
50 ～ 60	3.5 mg
40 ～ 49	3.3 mg
30 ～ 39	3.0 mg

＊：目標AUCを0.66（mg･hr/L）（CrCl=75mL/min）として計算した用量

治療期間中，［‘Zometa’］の投与前に毎回血清クレアチニン値を測定し，腎臓悪化を認めた場合には治療を中止すること。臨床試験では，腎臓悪化を次のように定義した。

･投与前のクレアチニン値が正常な患者については，0.5 mg/dL の上昇

･投与前のクレアチニン値が正常でない患者については，1.0 mg/dL の上昇

臨床試験では，クレアチニン値が投与前値の 10%以内に回復した場合に限り［‘Zometa’］の投与を再開した。**［‘Zometa’］を再開する場合には治療を中止する前と同じ用量とする。**

◆注射液の調製

◇4 mg 用量

［‘Zometa’］濃縮注射液のバイアルには 5 mL（zoledronic acid 4 mg に相当）充填。この濃縮液を速やかに 100 mL の USP 滅菌 0.9% Sodium Chloride または USP5% Dextrose Injection で希釈する。不注意による使用を防ぐため，希釈していない濃縮液をシリンジに入れたまま保管しないこと。調製液は 15 分以上かけて静脈内に単回投与する。

投与前の CrCl が 60 mL/min 未満の患者の用量減量：必要に応じて 5 mL ［‘Zometa’］濃縮液から適切な量を取り使用する。

3.5 mg 用量には 4.4 mL，3.3 mg 用量には 4.1 mL，3.0 mg 用量には 3.8 mL。

抜き取った濃縮液は 100 mL の USP 滅菌 0.9% Sodium Chloride または USP5% Dextrose Injection で希釈すること。調製液は 15 分以上かけて静脈内に単回投与する。

◆警告

基礎疾患としての腎機能不全または数サイクルにわたる［‘Zometa’］および他のビスホスホネート製剤の投与は，その後の［‘Zometa’］による腎臓悪化の危険因子である。可能であれば，脱水または他の腎毒性のある薬の使用等，腎臓悪化を誘発する因子を特定し，管理すること。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/zometa_deardoc_12202005.pdf

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

◎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（薬価収載 2004/12，販売開始 2005/01） 海外：発売済

5. FDA MedWatch（Web 掲載日 2005/04/02，通知日 2005/03/31）

2005 Safety Alerts ：[‘Reminyl’]（galantamine hydrobromide）

2005 年安全性警告：[‘Reminyl’]（galantamine hydrobromide）

軽度認知障害者における［‘Reminyl’］（galantamine hydrobromide）の死亡例

［‘Reminyl’］（galantamine hydrobromide）の処方情報が，軽度認知障害者における 2 つの試験結果の追加により改訂された。［‘Reminyl’］は，軽度から中等度のアルツハイマー病の治療に対してのみ承認されている。軽度の認知障害の治療に対する適応は求められていない。

◆使用上の注意

◇軽度認知障害（MCI）者における死亡

軽度認知障害（MCI）者を対象に 2 年間にわたって行われた 2 つの無作為，プラセボ対照試験において，［‘Reminyl’］群（n=1,026）で 13 人，プラセボ群（n=1,022）で 1 人の死亡が報告された。死亡は高齢者で考えられるさまざまな原因によるものであった。［‘Reminyl’］群の死亡例のほぼ半数は，種々の血管性の原因によるものと考えられる（心筋梗塞，卒中発作，突然死）。

この 2 試験において［‘Reminyl’］群とプラセボ群の死亡率には有意差があるが，［‘Reminyl’］の他の試験とは大きく矛盾する。特に，プラセボ群の死亡率が，アルツハイマー病または他の痴呆に対する［‘Reminyl’］の試験と比較して，この MCI の 2 試験では顕著に低い（22～61/1,000 人･年に対して 0.7/1,000 人･年）。

［‘Reminyl’］を投与された被験者の死亡率も，アルツハイマー病および他の痴呆の試験に比較して，MCI では低い（23～31/1,000 人･年に対して 10.2/1,000 人･年）が，相対差はずっと小さい。アルツハイマー病および他の痴呆の試験を総合すると（n=6,000），プラセボ群の死亡率が［‘Reminyl’］群の死亡率より高かった。さらに，MCI 試験では，6 ヶ月以降プラセボ群での死亡がなく，高齢者においては非常に考えにくい結果となった。

軽度認知障害者は，その年齢および教育から考えられるより高い認知障害を示すが，アルツハイマー病の最近の診断基準には合致しない。
これらの試験結果は，国際学会やプレスリリースで発表され，多くの国の保健機関のウェブサイトにおいて取り上げられた。
http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/reminylDDLmarch.pdf
http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Reminyl
◎ガランタミン（galantamine，抗アルツハイマー型痴呆剤，アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）
国内：申請準備中（2005/04/04 現在） 海外：発売済

6. FDA MedWatch（Web 掲載日 2005/03/14）
Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research（CDER）－January 2005
FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2005 年 1 月）
1）[‘Combipatch’]（estradiol/norethindrone acetate 経皮吸収製剤）
Estradiol/norethindrone 経皮吸収製剤を妊婦や妊娠の疑いのある女性に使用しないこと（禁忌）。
同剤の妊婦への適応はない。妊娠初期に，不注意で経口避妊薬として estradiol/norethindrone を服用した女性において，先天的欠損症のリスク増加は認められていない。
Estradiol/norethindrone を心血管疾患や痴呆の予防に使用しないこと（枠組み警告）。
2）[‘Phenergan’]（promethazine hydrochloride） 錠剤および坐薬
致命的な呼吸抑制の可能性があるため，2 歳未満の子供に[‘Phenergan’]（promethazine hydrochloride）錠剤および坐薬を使用しないこと（禁忌）。
2 歳以上の小児への投与の際も，注意深く観察すること。2 歳以上の小児の場合，[‘Phenergan’]の最小有効量を用い，呼吸抑制のある併用薬は避けることが推奨される（枠組み警告）。
3）[‘Anafranil’]（clomipramine hydrochloride）カプセル
[‘Aventyl’]（nortriptyline hydrochloride）経口液剤
[‘Desyrel’]（trazodone hydrochloride）錠
[‘Limbitrol’]（chlordiazepoxide and amitriptyline hydrochloride）錠
[‘Marplan’]（isocarboxazid）錠
[‘Norpramin’]（desipramine hydrochloride）錠
[‘Pamelor’]（nortriptyline HCl）カプセルおよび液剤，USP
[‘Parnate’]（tranylcypromine sulfate）錠
[‘Pamelor’]（nortriptyline HCl）カプセルおよび液剤，USP
[‘Parnate’]（tranylcypromine sulfate）錠
[‘Paxil’]（paroxetine hydrochloride）放出制御錠

[‘Paxil’] (paroxetine hydrochloride) 錠および経口懸濁液

[‘Pexeva’] (paroxetine (as mesylate)) 錠

[‘Remeron SolTab’] (mirtazapine) 経口崩壊錠

[‘Remeron’] (mirtazapine) 錠

[‘Serzone’] (nefazodone hydrochloride) 錠

[‘Urmontil’] (trimipramine maleate) カプセル

[‘Tofranil-PM’] (imipramine pamoate) カプセル

[‘Wellbutrin’] (bupropion hydrochloride) 錠

[‘Wellbutrin SR’] (bupropion hydrochloride) 徐放錠

[‘Wellbutrin XL’] (bupropion hydrochloride) 徐放錠

[‘Zyban’] (bupropion hydrochloride) 徐放錠

この改訂は，大うつ病の治療に承認された医薬品すべてについて該当する。抗うつ剤を大うつ病またはその他の精神科疾患を有する青少年における自殺念慮および行動（自殺傾向）のリスク増加について注意を喚起するものである（枠組み警告）。

FDA Public Health Advisory 10/15/04 - Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications を参照のこと。

4) [‘Doxil’] (doxorubicin HCl liposome injection)

心筋の損傷はうっ血性心不全を引き起こすことがあり，doxorubicin HCl の総累積用量が 550mg/m^2 に達する場合に起こる可能性がある。Doxil liposome 注射剤の使用は心毒性を引き起こすことがある（枠組み警告）。

特に，同剤の推奨された総累積用量が 550mg/m^2 を超えた患者では，急性左室不全が発症する可能性がある。

骨髄抑制は，再発性卵巣癌患者では一般的に中等度かつ可逆的であった。

5) [‘Femhrt’] (norethindrone acetate/ethinyl estradiol tablets)

Estrogen および progestin 製剤は心血管系疾患または認知障害の予防に使用してはならない（枠組み警告）。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/jan05_quickview.htm

7. CDER(2005/3/17)

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 3 月 17 日現在）

追加された医薬品：［‘Adderall XR’］(amphetamines)，［‘Rapamune’］(sirolimus)

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

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24, No.2 (2005年4月)

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0504.htm

1) Statins and peripheral neuropathy

スタチン類と末梢性ニューロパシー

ADRACは，これまでにスタチンを原因とする末梢性ニューロパシーまたはこの診断名と一致する症状の報告を281件受け（**表参照**），1993年にこの関連性を初めて明らかにした[1)]。この281例中13例は神経伝導試験により確認されている。感覚ニューロパシーと末梢性感覚運動ニューロパシーの両者が報告されている。発現までの期間は1回の投与から4.5年までさまざまであった。

スタチン治療を必要とする患者は，末梢性ニューロパシーに罹りやすい，特に糖尿病や慢性腎不全等の状態にあることが多い[2)]。このため，何らかの関係が認められたからといって，必ずしも因果関係が示されたわけではない。しかし，糖尿病を合併している症例を含むADRACの症例の約半数は，スタチンの使用中止により回復しており（表参照），再投与後に再発したという報告もあった。2例では増量後に症状が発現している。

スタチン関連の末梢性ニューロパシーは，スタチンの投与中止後数ヵ月ないし数年持続する場合がある[2,3)]。末梢性ニューロパシーが持続しているADRACの2例では，臨床的改善はみられたものの，運動神経伝導検査および神経伝導検査では，simvastatinの投与中止からそれぞれ4ヵ月後および12ヵ月後にわずかな回復を認めただけであった[3)]。この他21例は，スタチンの投与中止から1～8ヵ月後の報告の時点で回復していない。他の2件の報告では，それぞれ3年および5年経過した後も問題が存続していた。

スタチンによる末梢性ニューロパシーの発現率は高くないように思われる。末梢性ニューロパシーの素因のある患者を対象から除外した試験では，10,000人･年当たり4.5例がスタチンの使用によるものであった[4)]。

スタチンを使用している患者に感覚障害または運動障害が見られた場合には，薬剤の中止を検討する必要がある。

表：スタチン類による末梢性ニューロパシーの ADRAC 症例

Drug	全症例数	単一の被疑薬 (%)	回 復 (%)
Simvastatin ： [‘Zocor’], [‘Lipex’]	136	64 (47%)	59 (43%)
Atorvastatin ： [‘Lipitor’]	108	70 (65%)	60 (56%)
Pravastatin ： [‘Pravachol’]	26	14 (54%)	17 (65%)
Fluvastatin ： [‘Lescol’], [‘Vastin’]	11	6 (54%)	9 (82%)
合 計	281	155 (54%)	145 (52%)

文 献

1） Paraesthesia and neuropathy with hypolipidaemic agents. Aust Adv Drug Reactions Bull 1993; 12:2

2） Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. Pharmacotherapy 2004;24:1194-1203

3） Phan T, McLeod JG, Pollard JD, Peiris O, Rohan A, Halperm J-P. Peripheral neuropathy associated with simvastatin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:625-8.

4） Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. Neurology 2002;58:1333-7.

2) Avascular necrosis with interferon alfa-2b in CML

CML でのinterferon alfa-2bによる虚血壊死

ADRACは, ['Intron A'](interferon alfa-2b)にかかわる報告計426件のうち, 慢性骨髄性白血病(CML)の治療に関連する虚血壊死, 無腐性骨壊死または骨壊死の報告を6件受けた。骨スキャンまたはMRIにより確認した罹患部位は, 大腿骨頭または上腕骨頭であった。1日量は300～1,000万単位までさまざまであり, 発現までの期間は3～8週間であった。

Kozuchらは, interferon alfaで治療したCML患者における3例の大腿骨頭壊死を報告した[1)]。全例に血小板増加および反応消失がみられた(ADRACの報告には記載されていない)。CMLではinterferonを投与しなくとも虚血壊死が見られるが, interferon alfaでの治療により悪化している[1)]。

他の適応ではinterferon alphaに関する虚血壊死の文献報告はないように思われるため, Kozuchらは, 虚血壊死はCMLとinterferon alpha療法との相互作用によるものと考えられるという結論を下した。Interferon alfaが血管新生を阻害して虚血壊死を引き起こし, 体重負荷のストレスが大腿骨頭を特に脆弱にすると考えられる[2)]。

Interferon alfaで治療したCML患者に骨痛または関節痛が発現した場合には, 虚血壊死の可能性を考慮する必要がある。

文 献

1） Kozuch P, Talpaz M, Faderl S, O'Brien S, Freireich EJ, Kantarjian H. Avascular necrosis of the femoral head in chronic myeloid leukemia patients treated with interferon-alpha: a synergistic correlation? Cancer 2000 Oct 1; 89 (7):1482-9.

2） Smith DWE. Is avascular necrosis of the femoral head the result of inhibition of angiogenesis? Medical Hypotheses 1997; 49(6): 497-500.

◎インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)〔interferon alfa-2b (genetical recombinant), インターフェロン アルファ-2b製剤〕国内:発売済 海外:発売済

3） Angioedema - still a problem with ACE inhibitors

血管浮腫－ACE阻害剤になお残る問題

ADRACが1970年以降受けた7,000件以上に及ぶ血管浮腫の報告のうち，916件（12.6%）はACE阻害剤を原因とするものである。血管浮腫は，急性の顔面（眼窩周囲，口周囲，口唇），舌，咽頭および頸部の一部または全部の軟部組織腫脹を呈するものである。ACE阻害剤では腹痛，嘔吐および下痢の発作の原因となる消化管の浮腫は，ほとんど報告されていない[1)]。血管浮腫は生命にかかわる場合があり，気道が障害された場合にはadrenalineを速やかに非経口投与する必要がある。初発時期はACE阻害剤による治療から数ヵ月後の場合もあれば数年後の場合もあるため，明白な原因として特定できるとは限らない。血管浮腫は，長い無症状期間を経て散発的にみられる場合もある。

ADRACに最近報告された症例では，ramiprilを副作用なしに1年間使用していた高齢女性に，4ヵ月間で2～3日にわたり顔面，口唇，顎のラインおよび頬に片側性腫脹が見られた。この女性は，ramiprilの中止により完全に回復した。別の症例では，perindoprilと関連性があるとされるまでの12ヵ月間に20回血管浮腫が見られた。

ADRACは，1993年にACE阻害剤による血管浮腫のリスクを初めて勧告し[2)]，1999年にアンギオテンシン2受容体拮抗薬による血管浮腫の発現について言及した[3)]。ADRACは，これまでにアンギオテンシン2受容体拮抗薬による血管浮腫の報告を119件受けている。ACE阻害剤による血管浮腫は，血管透過性を亢進させ，血管拡張を引き起こすブラジキニンの増強によるものと考えられる[4)]。アンギオテンシン2受容体拮抗薬でのメカニズムは明らかにされていないが，ブラジキニンの活性化によるものと考えられる[4,5)]。ACE阻害剤による血管浮腫の既往歴がある者は，アンギオテンシン2受容体拮抗薬でも血管浮腫をきたす場合がある[4,5)]。

文 献

1） Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ, MacDermott RP. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. J Clin Gastroenterology 2000;31:254-7.

2） Angioedema. Aust Adv Drug Reactions Bull 1993;12:3.

3） Angiotensin II receptor antagonists - new drugs with some old problems and some new problems. Aust Adv Drug Reactions Bull 1999;18:2.

4） Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema. Drug Safety 2002;25:73-6.

5） Abdi R, Dong VM, Lee CJ, Ntoso KA. Angiotensin II receptor blocker-associated angioedema: on the heels of ACE inhibitor angioedema. Pharmacotherapy 2002;22:1173-5.

4) Evidence-based medicine: pitfalls of overlooking safety

EBM：安全性見落としの落とし穴

大規模長期臨床試験の結果は，非常に大きな影響力を持つ。特に，治療する疾患が一般的で，しかも長期にわたる介入の場合，重篤な副作用がないと，その結果は有意なベネフィットを示す。

しかし，臨床の現場で出会う患者の多くは選択基準を満たしておらず，治験実施計画書には重篤な副作用について慎重にモニタリングすることが記載されていると考えられるため，試験のデザインを慎重に調査する必要がある。Randomized Aldactone Evaluation Study（RALES）[1]の影響を検討した最近のカナダの試験では，大規模臨床試験の結果を無批判に適用した場合の悪影響を強調している[2]。

RALES試験では，重症心不全（NYHAクラスIIIまたはIV）の患者が無作為化によりspironolactoneまたはプラセボに割り付けられた[1]。患者の95%にACE阻害剤が用いられていた。24ヵ月後，spironolactone群の死亡率はプラセボ群よりも30%低かった。この差は，spironolactoneでは心不全の進行による死亡や心臓を原因とする突然死のリスクが低いためであった。血清クレアチニン値またはカリウム値が高い患者は対象から除外されており，試験期間を通じて血清カリウム値が定期的にチェックされていた。

RALESの影響を検討したカナダの試験[2]では，心不全により最近入院し，ACE阻害剤を使用している65歳以上の患者では，spironolactoneの処方量が5倍多いことがわかった（p<0.001）。同じ期間，同じ患者集団での高カリウム血症による入院率は3倍高かった（11/1,000例，p<0.001）。高カリウム血症による院内死亡率も3倍高かった（2/1,000例，p<0.001）。同時期に心不全による入院に有意な低下は見られなかった。

カナダの試験の著者らは，臨床の現場でRALES試験を適用した場合の総合的な悪影響について，以下のような説明が考えられるとしている。

・血清カリウム値が慎重にモニタリングされていない。
・ベースラインの患者背景や，治療中に発現した高カリウム血症になりやすい状態が見過ごされている。
・Spironolactoneの投与量が過剰。
・カリウムの食事摂取が多い。

このほか2件の試験[3,4]でRALESの適用に関する注意事項が報告されており，spironolactoneにより試みた心不全の治療のうち21%が血清カリウム値またはクレアチニン値の上昇により中止となったという知見が得られている[3]。注目すべきは，ADRACが受けたspironolactoneとACE阻害剤またはアンギオテンシン2受容体拮抗薬との併用による高カリウム血症の報告27件のうち，RALESの公表以後のものが19件であったことである。

大規模臨床試験は知識の向上や医療の改善に欠かせないものとなっているが，個々の患者に適用するには，重篤な副作用の可能性を考慮し，その患者のリスクを評価する必要がある。副作用の危険因子がある場合には，主な症状や臨床検査パラメータの変化をモニタリングしながら低用量から開始すれば，重篤な有害事象が発現することなくベネフィットが得られると考えられる。

文 献

1） Pitt B, Zannad F, Remme W et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. New Engl J Med 1999;341:709-17.

2） Juurlink DN, Muhammad MM, Lee DS et al. Rates of hyperkalemia after publication of the

Randomized Aldactone Evaluation Study. New Engl J Med 2004;251:543-51.
3） Witham MD, Gillespie ND, Struthers AD. Tolerability of spironolactone in patients with chronic heart failure - a cautionary message. Brit J Clin Pharmacology 2004;58:554-7.
4） Tamirisa KP, Aaronson KD, Koelling TM. Spironolactone-induced renal insufficiency in patients with heart failure. Amer Heart J 2004;148:971-8.

【 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