医薬品安全性情報 Vol.3 No.8（2005/04/28）

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

・欧州での[‘Bextra’]（valdecoxib）販売停止 〔英 MHRA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.1
・FDA が COX-2 選択的阻害剤および非選択的 NSAID について重要な変更と追加警告を発表〔米 FDA〕・・・p.2
・FDA が販売中の非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）に関する一連の変更を発表 〔米 FDA〕・・p.6
・行動障害の高齢者での抗精神病薬による死亡 〔米 FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.7
・2005 年安全性警告：[‘Trileptal’]（oxcarbazepine） 〔米 FDA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.8
・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2005 年 2 月） 〔米 FDA〕・・・・・・・・・・・・・p.9
・進行肺癌における gefitinib の臨床試験を早期終了 〔米 NIH〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.11
・Health Canada は[‘Bextra’]（valdecoxib）の販売中止および[‘Celebrex’]（celecoxib）使用に関する新たな制限についてカナダ国民への情報提供を Pfizer 社に要請〔カナダ Health Canada〕・・p.12
・Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.15, No.2（2005 年 4 月） 〔カナダ Health Canada〕
　［‘Synvisc’］（Hylan G-F 20）：関節の炎症および疼痛の報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.14
　2004 年副作用報告・・p.15
　蜂由来製品：重篤な副作用・・・p.17
　症例検討－［‘Plavix’］（clopidogrel）：［‘Lipitor’］（atorvastatin）と cyclosporine との相互作用による横紋筋融解の疑い・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.18
・[‘Bextra’]（valdecoxib）使用中止に関する EMEA の声明 〔EU EMEA〕・・・・・・・・・・・・・・・・・・p.19

注 [‘○○○’] ○○○は当該国における商品名

各国規制機関情報（**2005/04/20** 現在）

【 英 **MHRA** 】

1. Press Release（2005/04/07）

European suspension of [‘Bextra’]

欧州での**[‘Bextra’]（valdecoxib）**販売停止

EMEAは本日，現在進行中のCOX-2阻害剤安全性見直し完了まで[‘Bextra’]（valdecoxib）の販売と営業が自主的に停止されることを発表した。「今日の発表は，COX-2阻害剤は，リスクとベネフィットを注意深く考慮して有効最低量を最短時間使用するべきであるという前回の我々の勧告を

強化したものである」とCSM（Committee on Safety of Medicines）の委員長であるGordon Duff教授は述べている。

［‘Bextra’］に関する懸念は，現在審査中の重篤な皮膚反応が疑われる報告に関連する。この措置は，米国での［‘Bextra’］の自主的停止を踏まえたものである。COX-2阻害剤に関連した心血管系のリスクについての前回の勧告に変更はない。

欧州の措置に準じて，MHRAは医療従事者と患者に対する［‘Bextra’］に関する勧告を更新し，また患者に対して，次回予約診察時に主治医と面会して別の鎮痛療法を計画するよう勧告する。副作用の疑われる症例のほとんどは，［‘Bextra’］がより広範に使われていた米国で発生している。MHRAの最高責任者であるKent Woods教授は，「我々はこの新しい安全性上の懸念に関して医療従事者と患者に勧告したEMEAの措置を支持する。緊急を要する新たなリスクはない，最終的な態度を決定する前に，我々はすべての入手可能なデータを再検討することが重要である」と述べている。

編集後記

1.更新は2005年4月21日以降の予定

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

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

◎バルデコキシブ（valdecoxib，選択的 COX-2 阻害剤）国内：Phase II/III（2005/04/21 現在）

海外：販売停止（2005/04/07 現在）

【 米 FDA 】

1. FDA Public Health Advisory（2005/04/07）

FDA Announces Important Changes and Additional Warnings for COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs（NSAIDs）

FDA が COX-2 選択的阻害剤および非選択的 NSAID について重要な変更と追加警告を発表

FDA は本日，［‘Bextra’］（valdecoxib）を市場から自主回収するよう Pfizer 社に要請したと発表した。Pfizer 社は，今後，FDA と協議を行うまでは米国での［‘Bextra’］の販売中止にすでに同意している。また FDA は，COX-2 選択的 NSAID である［‘Celebrex’］（celecoxib）を含めて，現在流通しているすべての NSAID 処方薬の製薬会社に対し，ラベリングに枠組み警告と Medication Guide を加える改訂を行うよう求めている。枠組み警告には，これらの薬物による心血管事象のリスク増大の可能性，およびその使用に関連した，実証済みの重篤かつ生命に危険を及ぼす可能性のある胃腸管出血について強調表示する。心血管と胃腸のリスクに関して患者により詳しい情報を伝えるため，患者に薬物を渡した時点で Medication Guide も同時に手渡す必要がある。最後に，FDA は，非処方箋薬（OTC 薬）の NSAID の製薬会社に対し，ラベリングを改訂して，潜在的な胃腸および心血管リスクについてのより具体的な情報ならびに消費者による薬物の安全使用を支援するための情報を記載するよう要請している。Aspirin は特定の患者集団において重篤な心血管の有害事

象のリスクを低減することが明らかになっていることから，同薬はこの声明の適用対象とはならない。

これらの決定に至るまでに，FDA はすべての NSAID に関する利用可能なデータを慎重に考慮した。また，2005 年 2 月 16，17，および 18 日に FDA 関節炎諮問委員会と医薬品安全性・リスク管理諮問委員会の合同公聴会を開催して，これらの薬の総合的なリスクーベネフィットに加えて心血管への安全性に関する懸念について討論し，同会における発表，討論，および議決についても考慮している。

FDA は，具体的には以下に記載するような対策を要求しており，これらが適切な時期に実施されるよう，製薬会社と密接な連携を行う予定である。

◆[‘Bextra’]（valdecoxib）

FDA は，[‘Bextra’]の総合的なリスクーベネフィットプロファイルを好ましくないと結論して，その製造元である Pfizer 社に対し，[‘Bextra’]を市場から自主回収するよう要求した。この要求の根拠は以下のとおりである。

FDA が信頼をおく冠動脈バイパス移植（CABG）手術短期試験における心血管の有害事象の増加は，[‘Bextra’]の慢性的な使用によるものと考えられることに加え，[‘Bextra’]を長期使用した場合の心血管の安全性に関する満足できるデータがないこと。

[‘Bextra’]投与患者において，死亡を含めて重篤かつ生命に危険を及ぼす可能性のある皮膚反応が報告されている。個々の患者におけるこれらの反応のリスクは予測不可能であり，皮膚反応はサルファ剤アレルギーの既往の有無に関わらず，あるいは短期使用か長期使用かを問わず起こる。

他の NSAID と比べて[‘Bextra’]に何らかの利点があることは実証されていない。

Pfizer 社は，今後，政府機関と協議を行うまでは米国における[‘Bextra’]の市販を中止することにすでに同意している。

現在[‘Bextra’]を服用中の患者は，主治医と連絡を取って，代替治療法を検討すべきである。

◆［‘Celebrex’］（celecoxib）

FDA は，適切に選択され十分な説明を受けた患者においては，［‘Celebrex’］のベネフィットは潜在的リスクより大きいと結論している。したがって，FDA は，［‘Celebrex’］の市販の続行を許可し，Pfizer 社には以下に記載する対策を取るよう求めた。

・［‘Celebrex’］のラベルを以下のように改訂する。
  ー枠組み警告に，NSAID クラスの心血管および胃腸のリスクに関する警告と禁忌（以下を参照），ならびに celecoxib による心血管の有害事象のリスク増大を示す比較対照臨床試験データに特定した情報を加える。
  ー処方者に対し，［‘Celebrex’］の使用を決める前に［‘Celebrex’］と他の治療選択肢の潜在的なベネフィットとリスクについて患者と話し合いを持つよう勧める。
・開業医に対し，個々の患者の治療目標に合わせて最小有効量を最短期間使用するよう勧める。

・ラベリングの一部に Medication Guide を加える。これは，薬物が患者の手に渡った時点で，NSAID 全般，特に［‘Celebrex’］に関連する心血管および胃腸のリスクの可能性を患者に知らせるために必要である。Medication Guide は，患者に対し，NSAID 使用のリスクとベネフィット，ならびに最小有効量を可能な限り最短期間使用する重要性について主治医と話し合う必要があることを知らせる。

・Naproxen およびその他の該当薬剤との比較において［‘Celebrex’］の安全性を検討するための長期試験の実施に向けて努力する。FDA は，この長期試験を Pfizer 社と協力してデザインし，適切な時期に試験を実施および完了する予定である。

［‘Celebrex’］服用中の患者は，この新情報に関する疑問や懸念について，主治医と話し合うべきである。

◆非選択的 NSAID

米国では，数多くの非選択的 NSAID〔処方薬および非処方箋薬（OTC 薬）〕が販売承認を受けている。これらの製品のリストを添付する。また，リストは次のアドレスからも閲覧可能である。

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/default.htm#list

これらの NSAID の大半について，これまでに長期比較対照臨床試験は実施されていない。しかし，現有のデータからは，これらの薬物の使用による心血管系リスク増大の可能性が示唆されている。現有のデータをもとに，COX-2 選択的 NSAID と非選択的 NSAID との心血管系の相対リスクに関する結論を出すのは非常に難しい。

非選択的 NSAID のすべての製造元には，自社の NSAID 製品に関係する，現在入手可能な比較対照臨床試験データベースの包括的レビューと解析を行って，それをもとに心血管のリスク増大の可能性についてさらに詳細に評価し，その結果を FDA に提出するよう求める。

FDA は，製造元やその他の利害関係者（NIH 等）と密接に連携して，非選択的 NSAID に関する心血管のリスク増大の可能性をさらに詳しく評価するための，より長期の比較対照臨床試験を追加で行うよう奨励する予定である。

さらに，FDA は処方薬と OTC 薬の両方の非選択的 NSAID についてラベルの変更を求めている。処方薬は非処方箋薬とは使用法やラベリングが異なるため，これらについては別に取り扱う。

◆処方薬の非選択的 NSAID

FDA は，非選択的 NSAID を含むすべての処方薬の製造業者に対し，製品ラベリングに次の内容を加える改訂を行うよう要請する予定である。

・このクラスの薬物の使用に関連して起こる可能性のある重篤な心血管系有害事象，および重篤かつ生命に危険を及ぼす可能性のある胃腸の有害事象に関する枠組み警告。

・最近冠動脈バイパス術を受けた患者に対する使用の禁忌。

・このクラスの薬物の使用に関連して起きる可能性のある心血管および胃腸の有害事象のための Medication Guide。各処方箋を患者に渡す時点で Medication Guide も同時に手渡す必要がある。また，Medication Guide は，患者に対し，NSAID 使用のリスクとベネフィット，ならびに最

小有効量を可能な限り最短期間使用する重要性について主治医と話し合う必要があることを知らせることにもなる。

処方薬の非選択的 NSAID を服用中の患者は，この新情報に関する疑問や懸念について主治医と話し合うべきである。

◆OTC 薬の非選択的 NSAID

現有のデータからは，現在市販されている OTC 薬の NSAID を短期間，低用量で使用した場合の重篤な心血管事象のリスク増大は示唆されていない。FDA は，これらの製品の市販の続行を許可するが，これらの製品の安全な使用に関して消費者により詳しい情報を提供するようラベル表示の変更を求める予定である。

FDA は，ibuprofen〔[‘Motrin’]，[‘Advil’]，[‘IbuTab 200’]，[‘Medipren’]，[‘Cap-Profen’]，[‘Tab-Profen’]，[‘Profen’]，[‘Ibuprohm]〕，naproxen〔[‘Aleve’]〕，および ketoprofen〔[‘Orudis’]，[‘Actron’]〕を含めて，すべての OTC 薬の製薬会社に対し，それらのラベリングを改訂するよう要請する予定である。

・潜在的な心血管および胃腸のリスクについて，より具体的な情報を掲載する，

・患者は，これらの薬物を使用する前に医師の助言を求めるべきであるという指示を掲載する，

・医師からの助言が特にない限り，添付文書に従って，治療の用量および期間を限定範囲内に留めることを，より強く注意喚起する，また

・皮膚反応の可能性に関して警告する。

OTC 薬の NSAID 服用中の患者は，ラベルに表示された指示，特に用量および使用期間に関する指示には慎重に従うべきであり，この新情報に関して抱いた疑問や懸念について主治医と話し合うべきである。

注：Aspirin は非選択的 NSAID である。しかし，aspirin は血小板阻害剤でもあり，臨床試験において心血管事象のリスクを低減することが明らかになっている。心血管事象の予防を目的として aspirin を服用している患者は，主治医から特に助言のない限り，服薬を中止する必要はない。

FDA は，これらの対策によって製品の安全かつ有効な使用がさらに促進されることを期待している。FDA は，新情報が医療従事者と患者に直ちに伝わるよう，引き続き通知を行う予定である。

FDAは，医療従事者と患者に対し，MedWatchプログラムに電話（1-800-FDA-1088），またはファックス（1-800-FDA-0178），またはインターネットhttp://www.fda.gov/medwatch/index.html により有害事象情報を報告するよう要請する。

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm

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

2. FDA News (2005/04/07)

FDA Announces Series of Changes to the Class of Marketed Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

FDA が販売中の非ステロイド抗炎症剤 (NSAID) に関する一連の変更を発表

FDAは，本日，選択的COX-2 阻害剤と非選択的NSAIDの処方薬および非処方箋薬 (OTC薬) を含めた非ステロイド抗炎症剤の販売に関する一連の重要な変更を発表した。これらの薬剤のリストは，インターネットのhttp://www.FDA.gov/cder/drug/infopage/cox2/default.htm のサイトで入手できる。

「今日の対策は，毎日これらの薬に依存している何百万人もの米国国民の健康を守り，向上させる」と，FDA の CDER の所長代行 Dr. Steven K. Galson は述べている。「FDA は，これらの薬の最大効果と最小のリスクを目的とする慎重で適切な使用の指針となる，最新の科学的データに基づいた公開情報を提供している。」

FDA は Pfizer 社に対し，[‘Bextra’] (valdecoxib) のリスクとベネフィットのプロファイルが全体として好ましくないという理由から，この薬を市場から回収するよう要請した。FDA は［‘Celebrex’］(celecoxib) についても，ラベルに枠組み警告を盛り込むよう Pfizer 社に要請した。Pfizer 社は，FDA との更なる議論を保留して，米国国内の[‘Bextra’]の営業と販売を中止することに同意した。Pfizer 社は，［‘Celebrex’］の枠組み警告について，FDA に協力することに同意した。FDA は，すべての他の NSAID 処方薬製造業者に対して，これらの薬の使用と関連した心血管系 (CV) 事象や胃腸 (GI) 出血のリスク増加の可能性を強調表示する同じ枠組み警告を盛り込むよう，薬のラベルを改訂することを要請している。［‘Celebrex’］とすべての他の処方薬 NSAID の製造業者は，このクラスの薬の使用に関連した CV および GI 有害事象の可能性を患者に知らせるよう，これらの薬のラベルを Medication Guide を含むものに改訂するよう要請されている。

加えて，FDA は，すべての OTC 薬の NSAID の製造業者に対して，消費者がこれらの薬を安全に使用するよう，CV と GI リスクの可能性に特定した情報を盛り込むよう，ラベルの改訂を依頼している。FDA はまた，OTC 薬の NSAID の製造業者に対して，皮膚反応の可能性についての警告も盛り込むよう要請している。処方薬 NSAID のラベリングは，すでに皮膚反応の可能性に対応している。

NSAID の CV リスクについての，今回の見直しは，2004 年 9 月に Merck 社が選択的 COX-2 阻害 NSAID，［‘Vioxx’］(rofecoxib) の世界規模の自主的回収を実施した後に始まった。FDA は，［‘Vioxx’］の販売再開に関して Merck 社から提言があれば注意深く検討する。

これらの対策は，薬の承認後に蓄積されたデータを含む有効な科学的データに基づいている。FDA は，2005 年 2 月 16～18 日に開催された，FDA の Agency's Arthritis と Drug Safety and Risk Management Advisory Committee との合同会議における発表，議論，勧告を注意深く検討した。

本日，FDA は，一般ならびに医療従事者にその決定を説明するため，Public Health Advisory (PHA) を公表し，患者，医療従事者データを更新した。

◇参照 URL

〔COX-2 Main Page〕

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm

〔Questions and Answers〕

http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/COX2qa.htm

〔Public Health Advisory〕〔本号 2 頁に記事掲載〕

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm

http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01171.html

3. FDA Public Health Advisory〔2005/04/11〕

Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances

行動障害の高齢者での抗精神病薬による死亡

FDA は，痴呆の高齢者における行動障害の非定型〔第二世代〕抗精神病薬による治療が死亡率の増加に関与していると判断した。行動障害のある高齢痴呆患者における[‘Zyprexa’]〔olanzapine〕，[‘Abilify’]〔aripiprazole〕，[‘Risperdal’]〔risperidone〕，[‘Seroquel’]〔quetiapine〕を用いた合計 17 のプラセボ対照比較試験のうち 15 試験で，プラセボ群に比し薬剤群で死亡率が増加することが示された。これらの試験には計 5,106 例が登録され，数種の解析で死亡率が約 1.6〜1.7 倍になることが明らかとなった。死因の大部分は，心臓関連事象〔心不全，突然死〕や感染症〔多くは肺炎〕であった。

非定型抗精神病薬は，化学構造より 3 種類の薬剤群に分類される。死亡率の増加は非定型抗精神病薬の 3 群すべてに見られるので，痴呆の患者で系統的に研究されていない薬剤も含めて，すべての非定型抗精神病薬の一般的な薬理学的作用に関連している可能性があると FDA は結論付けた。検討された薬剤の他に，[‘Clozaril’]〔clozapine〕と[‘Geodon’]〔ziprasidone〕が非定型抗精神病薬に含まれる。非定型抗精神病薬はすべて，統合失調症の治療に対して承認されているが，痴呆患者の行動障害の治療に対して承認されたものはない。以上の知見より，FDA はこのリスクについて説明し，痴呆患者の行動障害の治療に適応を持たないことを明記する枠組み警告を当該薬剤のラベリングに含めることを，製造業者に要請する。Olanzapine と fluoxetine の合剤で，双極性障害関連の抑うつ症状の治療に適応を持つ[‘Symbyax’]についても同様の対応を求める。

得られたデータは少ない第一世代の抗精神病薬でも同様の死亡率の増加を示しているため，FDA は第一世代の抗精神病薬に対しても同様の警告をラベリングに加えることを検討している。

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

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

4. FDA MedWatch（Web 掲載日 2005/04/18, 通知日 2005/04/19）

2005 Safety Alert：[‘Trileptal’]（oxcarbazepine）

2005 年安全性警告：[‘Trileptal’]（oxcarbazepine）（医療従事者向け）

Novartis Pharmaceuticals 社は，[‘Trileptal’]（oxcarbazepine）錠および経口懸濁液の処方情報の「警告」および「使用上の注意」に関する重要な更新について通知した。[‘Trileptal’]は，てんかんの成人および 4～16 歳の小児の部分発作の単剤療法または補助療法に適応を持つ。

更新された「警告」の項では，[‘Trileptal’]の使用に伴って小児および成人で報告されているスティーブンス･ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の重篤な皮膚反応に注意を喚起する。「使用上の注意」の項は，[‘Trileptal’]の使用に伴って報告された多臓器過敏症反応に関する文章を含むよう更新された。

この重要な市販後の情報を医療従事者に伝えるため，重篤な皮膚反応に関する以下の情報を処方情報の「警告」の項に追加した。

◆警告

◇重篤な皮膚反応

スティーブンス･ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の重篤な皮膚反応が，[‘Trileptal’]の使用に関連して小児および成人で報告されている。報告された症例の発現までの期間の中央値は 19 日である。このような重篤な皮膚反応は生命にかかわる可能性があり，患者によっては入院の措置が必要で，ごく稀に死亡の転帰も報告されている。[‘Trileptal’]の re-challenge（再投与）による重篤な皮膚反応の再発も報告されている。

[‘Trileptal’]の使用に関連した TEN および SJS の報告率は，報告されない症例もあるので一般に低く算定されるが，発現率は 3～10 倍と推定される。これらの重篤な皮膚反応の発現率推定値は，100 万人･年あたり 0.5～6 例である。よって，患者が[‘Trileptal’]を服用中に皮膚反応を起こした場合は，[‘Trileptal’]の使用中止と他の抗てんかん剤の処方を考慮すべきである。

多臓器過敏症反応に関する以下の情報を，[‘Trileptal’]の処方情報の「使用上の注意」の項に追加した。

◆使用上の注意

◇多臓器過敏症

多臓器過敏症反応が，成人および小児の患者において，[‘Trileptal’]の治療開始から密接な時間的関連性（検出までの中央値 13 日：範囲 4～60 日）を持って発現している。報告数は限られているが，これらの症例の多くが入院し，生命にかかわると判断された症例もある。本障害の徴候および症状は多様であるが，通常，患者は他臓器の症状を伴う発熱と発疹を呈する。他の付随症状には，リンパ節症，肝炎，肝機能検査値異常，血液学的異常（例：好酸球増加症，血小板減少症，好中球減少症），そう痒症，腎炎，乏尿，肝腎症候群，関節痛，無力症がある。本障害の発現は変化に富んでいるので，ここに記さなかった他臓器の症状および徴候が発現する可能性もある。本反応が疑われる場合は，[‘Trileptal’]を中止し，代わりの治療を開始すべきである。このような症状を発現する他の薬剤との交差感作性を指摘する症例報告はないが，他の薬剤で多臓器過敏症反

応が見られた場合は，その可能性を示すと言えるであろう（「警告，Carbamazepine に対する過敏症反応の既往がある患者」の項参照）。

重篤な皮膚反応と多臓器過敏症反応に関する記載が，処方情報の「使用上の注意」の項の患者向け情報に追加された。同記載文は処方情報の「警告」と「使用上の注意」の項に対する上記の重要な変更に関連している。

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

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

◎オクスカルバゼピン〔Oxcarbazepine，Na channel antagonist（抗てんかん剤）〕

国内：Phase II 中止（2004/02 現在）　海外：発売済

6. FDA MedWatch（Web 掲載日 2005/04/15）

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

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2005 年 2 月）

1）[‘Copegus’]（ribavirin，USP）錠

[‘Copegus’]（ribavirin）および[‘Pegasys’]（peginterferon alfa-2a）の併用療法は以下の患者に禁忌である（禁忌）。

・自己免疫性肝炎の患者

・治療前または治療中に肝硬変を有しCHC（慢性C型肝炎）に単感染した肝代償不全（Child-Pughスコア*が 6 点を超える；クラスB またはC）の患者

・治療前または治療中に肝硬変を有し，CHC および HIV に共感染した患者で Child-Pugh スコアが 6 かそれ以上の肝代償不全患者

＊：Child-Pugh 分類（チャイルド・ピュー分類）

肝硬変の重症度を判定するのに，「Child-Pugh 分類」がよく用いられる。 血清ビリルビン，アルブミン，腹水の有無，肝性脳症の有無，プロトロンビン時間の 5 項目から肝臓の障害度を評価し，各項目のスコアを合計しその合計点で分類する。

Child-Pugh スコア	**1 点**	**2 点**	**3 点**
肝性脳症	なし	軽度	時々昏睡あり
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン（mg/dL）	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン（g/dL）	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満

Child-Pugh クラス	A	5～6 点
	B	7～9 点
	C	10～15 点

クラス C には，代償不全肝硬変が該当し，肝細胞癌や食道静脈瘤等の手術や，積極的な治療は難しいとされている。

2) [‘Duragesic’] (fentanyl transdermal system)

重篤または致命的な低換気が起こることがあるので, [‘Duragesic’] (fentanyl transdermal system) はオピオイド不耐性等の患者に禁忌である (禁忌)。

[‘Duragesic’]は Schedule II オピオイドアゴニストである fentanyl を高濃度に含む。Fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone, および oxymorphone 等の Schedule II オピオイド物質は, 乱用の可能性が高く, 呼吸抑制による致死的な過量摂取のリスクと関連する (枠組み警告)。

3) [‘Lotronex’] (alosetron hydrochloride) 錠

Alosetron と fluvoxamine の併用は禁忌である。CYP1A2 の強力な阻害剤である fluvoxamine は, alosetron の AUC が約 6 倍に上昇しまた約 3 倍まで半減期が延長される (禁忌)。

[‘Lotronex’] (alosetron) の使用により, まれだが重篤な消化器系の副作用が報告されている (枠組み警告)。

4) [‘Malarone’] (atovaquone および proguanil hydrochloride) 錠

[‘Malarone’] (atovaquone and proguanil hydrochloride) 小児用錠剤

[‘Malarone’]は atovaquone または proguanil hydrochloride に過敏症の患者に禁忌である。Atovaquone/proguanil での治療後に, アナフィラキシーの症例がまれではあるが報告されている (禁忌)。

5) [‘Serostim LQ’] (somatropin (rDNA origin) injection)

[‘Serostim LQ’]は somatropin または賦形剤に過敏症の患者に使用しない (禁忌)。

6) [‘Celexa’] (citalopram hydrobromide) 錠および経口液剤

[‘Cymbalta’] (duloxetine hydrochloride) 遅延放出カプセル

[‘Effexor’] (venlafaxine hydrochloride) 錠

[‘Effexor XR’] (venlafaxine hydrochloride) 持続放出カプセル

[‘Lexapro’] (escitalopram oxalate) 錠および経口液剤

[‘Nardil’] (phenelzine sulfate, USP) 錠

[‘Prozac’] (fluoxetine hydrochloride)

[‘Sarafem’] (fluoxetine hydrochloride)

[‘Sinequan’] (doxepin HCl) カプセルおよび経口濃縮液

[‘Symbyax’] (olanzapine and fluoxetine HCl) カプセル

[‘Zoloft’] (sertraline hydrochloride) 錠および経口濃縮液

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。

7) [‘Viramune’] (nevirapine) 錠および経口懸濁液

致命的な肝毒性または皮膚反応を発見するために，患者を[‘Viramune’] (nevirapine) 治療開始後 18 週間は，集中的にモニターすべきである。治療開始後 6 週間は特に監視が必要で，有害事象の発生リスクが最も高い期間である。治療の中断にも拘わらず，肝障害が発生した症例もある。さらに，[‘Viramune’]導入開始 14 日間は，1 日 200 mg の用量を厳しく遵守すべきである (枠組み警告)。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/feb05_quickview.htm

【 米 NIH 】

1. NIH News (2005/04/18)

Clinical Trial of Gefitinib for Advanced Lung Cancer Closes Early

進行肺癌における gefitinib の臨床試験を早期終了

近接組織またはリンパ節のみに転移のある肺非小細胞癌 (NSCLC) の患者を対象に，化学療法または放射線療法後に[‘Iressa’] (gefitinib) またはプラセボを投与する無作為化比較試験を終了した。中間解析により，gefitinib が生存率を改善しないと示唆された。

同試験は，米国 Maryland 州 Bethesda の National Institutes of Health の National Cancer Institute (NCI) が資金提供し，米国 Michigan 州の Ann Arbor の Southwest Oncology Group (SWOG) が主導する研究グループが実施した。Gefitinib の製造元である米国 Delaware 州 Wilmington の AstraZeneca Pharmaceuticals LP 社は，gefitinib の開発に関する NCI との臨床試験協定に基づいて，[‘Iressa’]を試験に提供した。[‘Iressa’]は，他の癌や正常組織と同様に肺癌細胞に存在し癌細胞の成長に非常に重要と考えられる酵素 (チロシンキナーゼ) を阻害する。

フェーズIII臨床試験から得られたデータのレビューに基づき，生存率改善の主要評価項目を満たさないことがわかり，同試験を監視していたデータモニタリング委員会 (S0023[*1]) は，試験の中止を勧告した。同試験の結果の詳細は，2005 年 5 月 14 日に米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発表される。

同試験は，疾患の状態が安定しているか治療に反応している患者において，gefitinib の維持療法 (癌の制御を補助するために gefitinib を用いる) が，プラセボと比較して全生存率および 無増悪生存率が改善するかを評価する目的でデザインされている。患者は手術不可能な第 III 段階の NSCLC で，すでに放射線療法と cisplatin，etoposide の化学療法併用後に docetaxel を用いていた。本試験では総計 672 人の患者が化学療法と放射線療法後に 2 つの治療群 (1 群は毎日 gefitinib を用い，もう 1 つの群は毎日プラセボを用いる) に無作為に分けられた。2005 年 3 月 10 日までに 611 人の患者が登録され，276 人が 2 群のどちらかに無作為に割り付けられた。

患者数をこれ以上増やしたり追跡調査期間を延長しても，gefitinib群の生存率が改善され見込みはないことが中間解析から示されたと，SWOGの責任者でAnn ArborのMichigan大学の内科学および薬理学教授であるLaurence Baker氏は述べた。一方で，同解析では，SWOGが発表済みの

化学療法剤と放射線療法で見られた良好な生存率が確認され[*2]，最近同試験に参加した患者にはこの部分の治療は完了するよう勧告している。

同解析に基づき，このような患者には化学療法剤と放射線療法後に gefitinib を処方すべきではないと，NCI に対し肺癌の臨床試験を監視している Scott Saxman 博士は述べた。

2005 年に米国では，推定 17 万 2,570 人が肺癌と診断される見通しである。同国では男女を問わず，肺癌は 2 番目に診断の多い癌で，癌関連死の原因としては第一位である。米国では 2005 年に，16 万 3,510 人が肺癌で死亡すると推定され，これは同国における癌関連の死亡のおよそ 29%に上る。

＊1 S0023：A Phase III Trial of Cisplatin/Etoposide/Radiotherapy with Consolidation Docetaxel Followed by Maintenance Therapy with ZD 1839 or Placebo in Patients with Inoperable Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer.

＊2 Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, Burris H, Gumerlock P, Kuebler JP, Bearden JD, Crowley J, Livingston R. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group study S9504. J Clin Oncol 21 (10) :2004-2010, 2003.

http://www.nih.gov/news/pr/apr2005/nci-18.htm

◎ゲフィチニブ〔gefitinib，抗悪性腫瘍剤，EGFR（受容体型チロシンキナーゼ）阻害剤〕

国内：発売済　海外：発売済

【 カナダ Health Canada 】

1. Advisory（2005/04/07）

Health Canada has asked Pfizer to suspend sales of its drug [‘Bextra’] and informs canadians of new restrictions on the use of [‘Celebrex’]

Health Canada は[‘Bextra’]（valdecoxib）の販売中止および[‘Celebrex’]（celecoxib）使用に関する新たな制限についてカナダ国民への情報提供を Pfizer 社に要請

Health Canada は，Phizer 社に対し，[‘Bextra’]（valdecoxib）の販売を中止し，カナダ国民に対し[‘Celebrex’]（celecoxib）の使用に関する新しい制限事項を通知するよう要請した。

Health Canada は，Phizer Canada 社に対し，安全性に関する問題が解決するまで，カナダでの[‘Bextra’]（valdecoxib）の販売を自主的に中止するよう要請した。Pfizer 社はこれに同意し，販売を中止する。

Health Canada は，同社に対し，推奨される使用条件のもとでの同製剤の安全を証明する証拠を提出するよう要請した。さらに，同製剤に独自の治療上の利点があることを示したﾘｽｸ/ﾍﾞﾈﾌｨｯﾄ分析の Health Canada への提出についても要請した。

Health Canada の決定は，重篤かつ生命に危険を及ぼす可能性のある皮膚反応に関する情報について現在進行中のレビューに基づくものである。根拠とされるのは，米国が公開している入手可能情報を含め，カナダ国内外のデータである。Health Canada は，すでに 2004 年 12 月 10 日付

けの一般向け勧告において, [‘Bextra’]服用患者に重篤かつ生命に危険を及ぼす可能性のある皮膚反応が報告されていることを記載している。その時点で, 発生率が高いことを記載するという変更が処方および患者向け情報に加えられた。

Health Canada は, [‘Bextra’]服用中の患者に対し, 主治医に連絡を取り, 使用中止と別の治療法について話し合うことを勧める。医師と相談後に[‘Bextra’]の使用を中止した場合, 患者は同製品を薬局に返却すべきである。地下水や市の水道の汚染を避けるため, 同製品をトイレや流しに流してはならない。

Health Canada は, [‘Bextra’]に対するこのような対策に加えて, もう一つの選択的 COX-2 阻害剤である[‘Celebrex’] (celecoxib) についても, 新たに重要な使用制限を勧告している。

[‘Celebrex’]の使用制限は, Health Canada の選択的 COX-2 阻害剤非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の心血管への安全性に関する現在進行中の科学的レビューを根拠としている。[‘Celebrex’]や[‘Bextra’]等の製剤の作用は, 疼痛, 炎症, および発熱に関係する COX-2 と呼ばれる酵素を選択的に阻害する。

Health Canada が 2004 年秋に開始し, 現在も進行中の科学的レビューの結果, 類似の作用を持つ薬物〔[‘Vioxx’] (rofecoxib)〕の長期使用に伴う心臓発作および卒中発作のリスク増大が明らかになり, 製薬会社は世界市場から同薬を回収した。

[‘Celebrex’]の使用に関する新しい制限事項は以下の通りである。

- 心臓発作または卒中発作を起こしたことのある患者, 心臓病に関連する重大な胸痛を起こしたことのある患者, またはうっ血性心不全などの重篤な心疾患を有する患者は, この薬物療法を受けるべきではない。
- 心臓発作または卒中発作の重大な危険因子を持つ患者は, この薬物の使用により, これらのリスクが増大する可能性があることを認識しておくべきである。心臓発作と卒中発作の危険因子には, 高血圧 (治療中か未治療を問わず), 高コレステロール, 糖尿病, および喫煙が含まれる。そのような危険因子を持つ患者は, 主治医と相談の上, 他の種類の薬物による治療または鎮痛法による治療を受けるべきである。
- この薬物は, 可能な限り低用量を必要とされる最短期間, 処方および使用するべきである。
- 選択的 COX-2 阻害剤 NSAID は, 疼痛, 関節炎による炎症, およびある種の急性疼痛の治療にのみ使用すべきである。これらの薬物は, 骨関節炎および関節リウマチの治療に用いられることもある。[‘Celebrex’]は, 捻挫, 外科手術または抜歯などにより成人患者に引き起こされた中等度ないし重症の疼痛の管理に, 短期間 (1 週間以下) 使用される場合もある。過去には, 家族ポリポーシス (結腸における多発ポリープ) の治療に[‘Celebrex’]が使用されたこともあるが, この適応は 2004 年 12 月に取り消され, その時点で一般向け勧告が出された。

Health Canada の科学者は, 他の COX-2 阻害剤 NSAID の心血管リスクと使用に関して, カナダ国内および各国の安全性データやその他の情報の再検討を続けている。また, 心臓学, リウマチ学, 薬理学などの分野の外部専門家にも相談している。この他に安全に対する懸念が生じた場合には, Health Canada は, カナダ国民に通知する予定である。Health Canada は, [‘Celebrex’]を使

用中の患者に対し，主治医と相談して，自身の治療状況を考慮しつつ，これらの薬のリスクとベネフィットを比較検討するよう勧める。

以前の選択的 COX-2 阻害剤 NSAID に関する安全情報は，2004 年 11 月 19 日および 12 月 22 日に発行された。

1. 2004 年 12 月 22 日：選択的 COX-2 阻害剤 NSAID に関する安全情報
2. 2004 年 12 月 20 日：[‘Celebrex’]の重要な安全情報（医師向け）
3. 2004 年 12 月 17 日：[‘Celebrex’]の最新安全情報（患者向け）
4. 2004 年 12 月 10 日：[‘Bextra’] - 心血管性リスクと重篤な皮膚反応（医師向け）
5. 2004 年 12 月 10 日：[‘Bextra’] - 心血管性リスクと重篤な皮膚反応（患者向け）
6. 2004 年 11 月 19 日：選択的 COX-2 阻害剤 NSAID に関する安全情報

選択的COX-2阻害剤NSAIDは世界中で販売されている。他の規制機関は，これらの薬物の使用に関する警告を出す一方で，入手可能な安全性に関する根拠の再検討を続けている。他の規制機関による勧告は，大筋で Health Canada の発表と一致している。

〔オーストラリア（レビュー完了）〕

2005 年 2 月 25 日：http://www.tga.gov.au/media/2005/050225_cox2.htm

〔欧州（研究成果の中間報告）〕

2005 年 2 月 17 日：http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/d6275705.htm （COX-2 阻害剤）

2005 年 4 月 7 日：http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/h12163705.htm 〔[‘Bextra’]〕

〔ニュージーランド（研究成果の中間報告）〕

2005 年 2 月 22 日：http://www.medsafe.govt.nz/hot.htm

〔米国〕

2005 年 4 月 7 日：http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01171.html

海外の規制機関は，カナダでの使用が承認されていない etoricoxib，lumiracoxib，および parecoxib などの選択的 COX-2 阻害剤に関して追加勧告を出している。

http://www.hc-sc.gc.ca/english/protection/warnings/2005/2005_17.html

◎セレコキシブ（celecoxib，選択的 COX-2 阻害剤）国内：申請中（2005/04/11 現在）

海外：発売済

2. Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.15, No.2（2005 年 4 月）（2005/04/11）

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv15n2_e.html

1）［‘ Synvisc ’］（Hylan G-F 20）: reported incidents of joint inflammation and pain

［‘ Synvisc ’］（Hylan G-F 20）： 関節の炎症および疼痛の報告

［‘Synvisc’］（Hylan G-F 20）はhyaluronan（sodium hyaluronate，ヒアルロン酸ナトリウム）誘導体であるhyranポリマーを含む弾粘性の液体である。骨関節炎による膝の疼痛に，従来の非薬理学的療法や単純な鎮痛薬では十分な効果が得られない患者の治療に適用がある。治療コースは週 1

回の関節内注射を 3 週間行う。注射の前には毎回, 滑液または浸出液の吸引を行う必要がある。最もよく報告される有害事象は注射された膝の疼痛, 腫脹および浸出である[1)]。

1996 年 3 月 22 日～2005 年 1 月 15 日の間に, Health Canada には［‘Synvisc’］との関連が疑われる 31 件の事象が報告された。9 件の症例では注射前の滑液の吸引が行われておらず, また 5 件では有害な徴候が起こっても注射が続けられていた。最近の 23 件の報告のうち 6 件に初回治療コースの 3 回目の注射後に疼痛, 歩行障害, 膝腫脹のあった患者の記載があり, 浸出を伴う症例も伴わないものもあった。これら 23 人の患者のうち 2 人は入院した。

注射後浸出の発現率は注射回数に依る可能性がある[1)]。文献には疑似敗血症（hyranの関節内注射 24～72 時間後に起こる重篤な関節の炎症）の報告がある[2)]。罹患した患者では, 疑似敗血症は 2 回目の注射以降に典型的な発現が見られる。敗血症と破傷風は除外される。単核球浸潤が滑液中に見られる[2)]。疑似敗血症の進行は十分にはわかっていないが, 免疫学的メカニズムを示唆する証拠が増えている[2)]。

医療従事者はこれら有害事象の可能性に注意する必要があり, 注射前の滑液吸引等, 添付文書記載の投与法に従うことが推奨される[1)]。患者にはこれらの事象の発現に関して警告し, 注射後に関節の重篤な炎症を起こした患者は精査の必要がある[3)]。

Health Canada は Hylan G-F 20 に関連する事象の報告を引き続きモニターする。医療用具に関連する重篤または予期しない有害事象はすべて Health Canada まで報告のこと。

文 献

1） Synvisc Hylan G-F 20 [prescribing information] Ridgefield （NJ）: Genzyme Biosurgery. Revised 2004 Nov 15.

2） Goldberg VM, Coutts RD. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. Clin Orthop 2004;（419）:130-7.

3） Bernardeau C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without crystal. Ann Rheum Dis 2001;60（5）:518-20.

◎Hylan G-F 20（関節内粘弾性補充療法製品）

国内：輸入販売承認申請中（2005/04/21 現在） 海外：発売済

◇Hylan G-F 20 の組成

Hylan polymers (hylan A + hylan B) 16 mg, Sodium chloride 17 mg

Disodium hydrogen phosphate 0.32 mg, Sodium dihydrogen phosphate monohydrate 0.08 mg

Water for injection 適量- 2.0 mL まで

2）Adverse reaction reporting – 2004

2004 年副作用報告

2004 年, Health Canada には副作用が疑われる事例に関して国内から 10,238 件の新たな報告があった。副作用報告の大半は医療従事者（薬剤師, 内科医, 看護師, 歯科医師, 検視官その他）によるもので, Health Canada に直接または他の機関を経て間接的に報告された（**表 1**）。報告者

(原報告者) タイプ別総報告数のより詳細な解析の概略を**表 2** に示す。受理した報告のうち 7,000 件 (68.4%) は重篤なものに分類された。重篤な副作用は Food and Drug Act and Regulation では「用量にかかわらず, 薬に対する有害で意図しない反応であり, 入院または入院の延長を必要とする, 先天性奇形の原因となる, 持続的または重大な障害や不能をもたらす, 生命を脅かすまたは死に至らしめるもの」と定義されている。

カナダにおける副作用の報告は過去 6 年間にわたって増加し続けており, 2004 年は前年を 11.2%上回った (図)。

Health Canada は本計画に貢献のあったすべての方に感謝し, 副作用報告を介した市販後調査に対する変わらぬ御協力をお願いする。

表 1 : Health Canada が 2003 年および 2004 年に受けた副作用報告 (AR) の情報源

情報源	報告を受けた数 (%)			
	2003		2004	
製造業者	6,125	(66.5)	6,114	(59.7)
地方の AR センター	2,671	(29.0)	3,617	(35.3)
その他*	413	(4.5)	507	(5.0)
合計	9,209	(100.0)	10,238	(100.0)

＊: 専門職協会, 私設療養院, 病院, 医師, 薬剤師, カナダ保健省の地方の検査官, 検視官, 歯科医師, および患者を含むがこれらに限定したわけではない。

表 2: 報告者 (起案者) タイプ別の副作用報告数

報告者	報告数 (%)			
	2003		2004	
薬剤師	2,369	(25.7)	3,011	(29.4)
医師	2,176	(23.6)	2,667	(26.2)
医療従事者*	1,974	(21.4)	1,499	(14.6)
消費者/患者	1,628	(17.7)	1,928	(18.8)
看護師	689	(7.5)	873	(8.5)
その他	373	(4.1)	260	(2.5)
合計	9,209	(100.0)	10,238	(100.0)

＊: 報告で指定されなかった職種

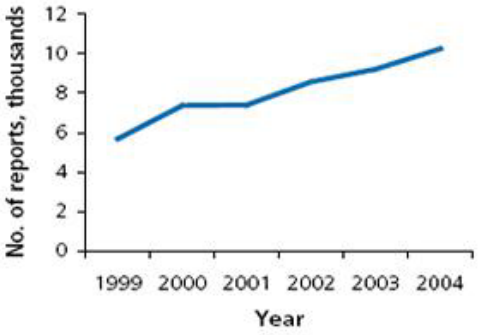

図: 1999～2004年にHealth Canadaが受けた各年の副作用報告数

3) Products derived from bees: serious adverse reactions

蜂由来製品：重篤な副作用

蜂由来の物質には，ビーポーレン（蜂花粉），ロイヤルゼリー，およびプロポリスがある。蜂花粉はさまざまな植物由来であり，人間がアレルギーを起こしやすい花粉（ブタクサ花粉等）を含んでいると考えられる。ロイヤルゼリーは働きバチの下咽頭腺および顎下腺からの分泌物である。プロポリスは，ミツバチがポプラの樹脂や針葉樹の芽から採集した物質を蜜ロウと混合したものが基質となっている。これらの物質は，単独で，あるいは組み合わせた製品として，さまざまな商標を付けて市販されており，一般的な健康増進剤からアレルギーや喘息の治療薬まで，さまざまな用途が記載されている[1)]。

Health Canada は，1998 年 1 月 1 日～2004 年 10 月 30 日までに，蜂由来製品の関与する有害反応（AR）の疑いに関する報告 14 件を受けた。そのうち 10 件が重篤とみなされた。次の 4 件の有害反応はアレルギー反応が疑われた：呼吸窮迫を伴う急性の口腔･喉頭気管浮腫；自己免疫性肝炎の疑い；浮腫，発疹および蕁麻疹；ならびに胸痛を伴うアレルギー反応が疑われた。その他の重篤有害反応は，出血，肝炎，および発作であった。多くの症例では蜂由来製品を原因として特定することができない。これは，既存の医学的状態，薬物の併用，あるいは問題の製剤に含まれるその他の疑わしい成分といった交絡因子が存在するためである。

蜂由来製品の関与するアレルギー反応はこれまでにも文献に記載されている[2～5)]。文献では蜂毒感受性（虫刺傷）と蜂由来製品への感受性に直接相関は認められないことも示唆されている[4)]。

蜂花粉，ロイヤルゼリー，またはプロポリスを含む製品は，一般の人々が容易に入手できるが，これらには有害反応の可能性について警告表示されていないことが多い。一般の人々および医療従事者は，蜂由来製品へのアレルギー反応のリスクを認識すべきである。アトピー患者と喘息患者は，ロイヤルゼリーを含む製品を摂取後にアレルギー反応のリスクが高く，おそらくアナフィラキシーについても高リスクである[1,4)]。季節性アレルギー性鼻炎（花粉アレルギー等）患者も，蜂花粉に対して，もとのアレルギーに類似した重篤なアレルギー反応を起こすリスクが高いと考えられる[1,3)]。2004 年 1 月に新規規制，Natural Health Products Regulationsが実施されたことに伴い，カナダで販売が許可されているすべての自然健康製品に，最終的にNatural Product Number（NPN）または

Drug Identification Number-Homeopathic Medicine（DIN-HM）が付けられることになる。また消費者は，この番号によって，その製品が品質，処方，ラベリング，および使用上の注意について審査を受け，合格したものであることを知ることができる。蜂由来の製品は上記の新規規制の規制下にある。

文 献

1） Jellin JM, Gregory PJ, Batz F, Hitchens K, et al. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. 6th ed. Stockton（CA）: Therapeutic Research Faculty; 2004. p. 107-8, 1053-54, 1110-11.

2） Chivato T, Juan F, Montoro A, Laguna R. Anaphylaxis induced by the ingestion of a pollen compound. J Investig Allergol Clin Immunol 1996;6（3）:208-9

3） Greenberger P, Flais M. Bee pollen-induced anaphylactic reaction in an unknowingly sensitized subject. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:239-42.

4） Thien FCK, Leung R, Baldo BA, Weiner JA, Plomley R, Czarny D. Asthma and anaphylaxis induced by royal jelly. Clin Exp Allergy 1996;26（2）:216-22.

5） Hausen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. Propolis allergy.（I）. Origin, properties, usage and literature review. Contact Dermatitis 1987;17（3）:163-70.

4) Case Presentation

[‘ Plavix ’]（clopidogrel）: suspected drug interaction with [‘ Lipitor ’]（atorvastatin）and cyclosporine resulting in rhabdomyolysis

症例報告

[‘ Plavix ’]（clopidogrel）:[‘ Lipitor ’]（atorvastatin）と cyclosporine との相互作用による横紋筋融解の疑い

最近報告されたカナダ人症例を，重篤度，発現頻度，または反応が予期しないものであったという事実に基づいて選別した。ここに示す症例は有害反応が疑われる症例であり，同様の疑わしい有害反応についての報告を促すために提示するものである。

10 年以上前に心臓移植，2003 年に心筋梗塞の既往を有する 57 歳の女性は，cyclosporine（65 mg 経口，1 日 2 回），[‘Lipitor’]（80 mg 経口，1 日 1 回），[‘Imuran’]，prednisone，lisinopril，Apo-Allopurinol および furosemide を服用していた。心臓にステントを留置した際，[‘Plavix’]（75 mg 経口，1 日 1 回）が追加された。[‘Plavix’]服用開始から 3 週間後，患者は筋痛と脱力を訴えて入院した。クレアチンキナーゼ値は 94,000（正常値≦190） U/L であり，横紋筋融解と診断された。Cyclosporine，[‘ Lipitor ’]，[‘ Plavix ’]，および Apo-Allopurinol 投与を中止した。Cyclosporine については 3 日後に低用量で投与を再開し，[‘Lipitor’]については有害反応との因果関係がないことを確認後に再開した。筋痛と脱力は消失し，患者は 11 日後に退院した。

HMG-CoA還元酵素阻害剤による治療中におけるミオパシーおよび横紋筋融解のリスクは，cyclosporineの同時投与により上昇する[1,2]。この患者は心臓移植以来cyclosporineを，また，この有

害反応が起きる数年前から［‘Lipitor’］を使用していたため，報告者は［‘Plavix’］の追加投与により横紋筋融解が起きたものと推測した。この文献には類似症例 2 件が記載されており，著者らはcyclosporineとHMG-CoA還元酵素阻害剤による安定した投薬計画にclopidogrelを追加したことで，同薬が横紋筋融解の発現を引き起こしたものと考えている[2)]。

文 献

1） Lipitor （atorvastatin） [product monograph]. Kirkland （QC）: Pfizer Canada Inc; 2004.

2） Uber PA, Mehra MR, Park MH, Scott RL. Clopidogrel and rhabdomyolysis after heart transplantation [letter]. J Heart Lung Transplant 2003;22（1）:107-8.

◎クロピドグレル（clopidogrel，抗血小板剤，チエノピリジン誘導体）

国内：申請中（2005/04/21 現在） 海外：発売済

◎アトルバスタチン（atorvastatin，HMG-CoA 還元酵素阻害剤）国内：発売済 海外：発売済

【 豪 TGA 】（2005/04/04）

該当情報なし

【 EU EMEA 】

1. European Medicines Agency statement on the suspension of use of［‘Bextra’］（2005/04/07）

［‘Bextra’］（valdecoxib）使用中止に関する EMEA の声明

EMEA との議論を受けて，Pfizer 社は，COX-2 阻害剤の評価の終了まで，当面の措置として，欧州での［‘Bextra’］（valdecoxib）の使用停止に同意した。Pfizer 社は，米国においても FDA の要請で同様の動きに同意した。

EMEA は，COX-2 阻害剤クラスの安全性の検討を継続中である。

2005 年 2 月に，すべての COX-2 阻害剤の心血管系に対する安全性についての禁忌と警告が，処方者と患者に対する情報に導入された。

EMEA は，［‘Bextra’］を含めた 2 種類の COX-2 阻害剤の使用に関連する，冠動脈バイパス移植（CABG）手術を受けた患者および重篤な皮膚反応に対する安全性問題に関する声明を 2004 年 12 月 15 日に発表した。CABG 手術を受けた患者に対する禁忌と追加情報および重篤な皮膚反応の発生についての警告が組み込まれた。

継続中の検討が終了するまで，処方者には［‘Bextra’］で治療している患者を注意深く観察することおよび新たな患者の最初の治療に用いないよう勧告する。［‘Bextra’］を投与されている患者は，主治医と自分の現在の治療に関して話し合うべきである。

EMEA は，COX-2 阻害剤クラスの安全性をモニターし続け，新たなデータはすべて検討する。

次の更新は 2005 年 4 月 18～21 日の CHMP 会議の後に行う予定である。

1. ［‘Bextra’］の成分名は valdecoxib で，選択的 COX-2 阻害剤の 1 つである。［‘Bextra’］は，EU 諸国では，骨関節炎やリウマチ性関節炎の治療に対する症状軽減や初期の月経困難症の治療に対して承認された。Pfizer 社は，2003 年 3 月，［‘Bextra’］の販売承認を与えられた。

2. 2005 年 2 月, EMEA は COX-2 阻害剤に対する規制措置の発表
3. 2004 年 12 月, EMEA は[‘Bextra’]による重篤な皮膚反応について声明
http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/h12163705.htm

以上

連絡先
安全情報部第一室
天野 博夫, 山本 美智子