

医薬品安全性情報 Vol.4 No.13 (2006/06/29)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/jindex.html>

各国規制機関情報

• Yellow Card データベースが新 IT システムへ移行 [英 MHRA]	2
• ACE 阻害薬と妊娠 [米 FDA]	3
• Gadolinium 含有 MRI 造影剤: 腎性線維化性皮膚症 [米 FDA]	5
• FDA が医学用語電子コード化システム SNOMED を採用 [米 FDA]	7
• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2006 年 4 月) [米 FDA]	7
• Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.3 [豪 TGA]	
化学療法または免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルスの再燃	10
Sibutramine: 4 年間の副作用報告	12
TGA 副作用調査対象医薬品	13
• 妊娠中の処方薬ブックレットの改訂 [豪 TGA]	14
• Stilboestrol: 未だに続く発癌および生殖器系異常 [NZ MEDSAFE]	18
• Alendronate: 炎症性の副作用 [NZ MEDSAFE]	21
• Fluoxetine [‘Prozac’]: 小児および青年のうつ病への適応拡大を勧告 [EU EMEA]	23
• WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2006 [WHO]	
Acetylcysteine: 小児用量情報の追加変更 (米)	25
Glucosamine 製剤: 現在までに 86 件の有害事象報告 (スウェーデン)	25
Pimecrolimus および tacrolimus: 注意深い使用を推奨 (EU)	26

注: [‘○○○’]○○○は当該国における商品名

I. 各国規制機関情報 (2006/06/21 現在)

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R01

【 英 MHRA 】

● Yellow Card データベースが新 IT システムへ移行

Information for health professionals and patients on IT developments for the Yellow Card database

通知日 : 2006/06/16

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023917&ssTargetNodeId=833

2006年5月31日 MHRA は Yellow Card データベースを, ADROIT (Adverse Drug Reactions Online Information Tracking) から新しい基盤システム“Sentinel database”へ移行した。このシステム変更は, 当局から関係者 (stakeholders) へのサービスの質や対応の改善を目的としている。

◆ Yellow Card に対する意義は？

2006年5月31日以降, MHRA に提出された Yellow Card のデータはすべて Sentinel system に投入される。それ以前の Yellow Card のデータは ADROIT データベースから Sentinel へ移行される。

新しいシステムにより, MHRA はデータの処理をより迅速に行うことができ, 医薬品の安全性モニタリングを促進できる。新規のシステムもまた最新のデータベーステクノロジーに基づくものであり, 当局のその他のデータとも密接にリンクするようになる。

◆ Yellow Card Scheme への報告者に対する意義は？

すべての報告された Yellow Card のデータは, 電子化されるため報告の集積が迅速になり, 医薬品の安全性に関するシグナルをより早期に検出できる。報告の評価に対し必要があれば, MHRA は提出された報告を把握するため報告者に連絡を取り, さらに詳細な情報を求める可能性もある。

◆ Regional Monitoring Centre のある地域での報告では？

Regional Monitoring Centre は名称が Yellow Card Centre に変更された。センターはそれぞれの地域で報告の追跡を主な業務とし, 実際に報告の追跡率が上がっている (報告者は希望により, MHRA のフォローアップを要請することができる)。

Yellow Card Centre は, 地域の医療従事者にとって医薬品の副作用報告に関する教育, 伝達および促進といった業務も継続して行う。

5ヶ所の Regional Monitoring Centre は以下の Yellow Card Centre に名称が変更された。

- Yellow Card Centre Northern and Yorkshire (以前の CSM Northern and Yorkshire)
- Yellow Card Centre West Midlands (以前の CSM West Midlands)
- Yellow Card Centre Mersey (以前の CSM Mersey)
- Yellow Card Centre Wales (以前の CSM Wales)
- Yellow Card Centre Scotland (以前の CSM Scotland)

Yellow Card Scheme に関するさらに詳細な情報は、MHRA ウェブサイトで閲覧可能
www.yellowcard.gov.uk

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R02

【 米 FDA 】

- ACE 阻害薬と妊娠

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE inhibitor) Drugs and Pregnancy

FDA Public Health Advisory, Healthcare Professional Sheet

通知日: 2006/06/07

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

2006年6月8日の New England Journal of Medicine 誌に、妊娠第1三半期(妊娠から最初の3ヶ月間)における母親の ACE 阻害薬(アンジオテンシン変換酵素阻害薬)の服用は出生児の先天奇形のリスク上昇の可能性が示唆される研究結果が発表された*¹。この観察研究は、ACE 阻害薬を服用した母親と降圧剤を服用しなかった母親からの出生児の先天奇形の発生数の比較で、妊娠初期における曝露と先天奇形が懸念される結果となった。FDA は現時点で妊娠カテゴリーを変更する計画はないとしている。

ACE 阻害薬は、承認されたラベルでは妊娠第1三半期では妊娠カテゴリーCであるが、第2第3三半期では妊娠カテゴリーD*²であり、現行の処方情報では、妊娠した場合速やかに ACE 阻害薬を中止するよう推奨している。しかし医療従事者は妊娠初期の患者について、その他の情報とともに今回の知見を考慮に入れるべきであるとしている。

◆今回の勧告

- 医療従事者は妊娠可能な年齢の女性に ACE 阻害薬を用いる場合、妊娠の全期間を通してこの薬剤のリスク、特に第2第3三半期でのリスクについて注意すること。
- 妊婦には、明らかにベネフィットがリスクを上回る場合のみ処方すること。
- 妊娠中の女性では ACE 阻害薬を別の薬剤に速やかに変更すること。
- 高血圧の治療に ACE 阻害薬を服用中の女性は、妊娠を計画しているか妊娠の可能性がある場合は医療従事者に伝えること。

◆医療従事者向けシート(Healthcare Professional Sheet)

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

◇データ概要

Cooperら (2006年)はテネシー州のメディケイドのデータベースを使用し、妊娠第1三半期において ACE 阻害薬またはその他の降圧薬への曝露またはいかなる降圧剤にも曝露されていない母親から 1985～2000年に生まれた乳児の先天奇形の発生を解析した。

大奇形(major congenital malformation)のリスク比は、妊娠第1三半期に ACE 阻害薬に曝露された乳児は、降圧薬の曝露のなかった乳児と比較して 2.71 [95%CI[1.72～4.27]]で、有意なリスクの増加が示された。確認された奇形の種類は心臓中隔欠損が約半数で、残りは中枢神経系、泌尿器系、その他の器官であった。ACE 阻害薬を服用していた母親は、降圧剤を使用していなかった母親に比べ平均年齢が高く、他の慢性疾患の罹患率も高かった。糖尿病に罹患していない母親の乳児に限定して観察研究が行われた。また、妊娠第1三半期以降の ACE 阻害薬への曝露についても研究が行われた。

ACE 阻害薬はすでに胎児の腎臓が発達する時期である妊娠第2第3三半期のリスク増加に関連していることがわかっている。しかし、アンジオテンシン II 受容体は胎児発達の早期段階に存在する。アンジオテンシン II 受容体の広範な発現により妊娠初期に ACE 阻害薬への曝露は催奇性があるとするのであれば、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬もまた催奇性をもつ可能性がある。しかし、さまざまな先天奇形が起きておりそのメカニズムははっきりわかっていない。

*1: Cooper WO, Hernandez-Diaz S, et al. N Engl J Med. 2006 June 8;354(23):2443-51.

*2: 妊娠後期における ACE 阻害薬の胎児毒性

ACE 阻害薬への妊娠第2, 第3三半期での子宮内曝露による胎児への影響は、ACE 阻害薬胎児病(ACE inhibitor fetopathy)として知られている。主な症状は腎形成不全、羊水過少、頭蓋の形成不全、子宮内胎児発育遅延、動脈管開存症等である。

◆参考情報

FDA: 妊娠中の薬の服用によるリスク分類

カテゴリーA: 妊婦における適切な十分に管理された試験により、胎児の異常のリスクの増大が示されていない。

カテゴリーB: 動物試験では胎仔への障害のエビデンスが明らかになっていないが、妊婦における適切な十分に管理された試験はない。または動物試験では有害作用が示されたが、妊婦における適切な十分に管理された試験で胎児へのリスクが示されなかった。

カテゴリーC: 動物試験では胎仔に関する有害作用が示されており、妊婦における適切な十分に管理された試験がない。または動物試験が行われておらず、妊婦における適切な十分に管理された試験もない。

カテゴリーD:妊婦における適切な十分に管理された試験もしくは観察研究により、胎児に対するリスクが示されている。しかし治療のベネフィットがリスクの可能性を上回る場合がある。

カテゴリーX:妊婦または動物における適切な十分に管理された試験もしくは観察研究により、胎児や胎仔の異常について明確なエビデンスが示されている。妊婦もしくは妊娠の可能性のある女性において、製剤の使用は禁忌である。

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R03

【 米 FDA 】

• Gadolinium 含有 MRI 造影剤:腎性線維化性皮膚症

Gadolinium-containing Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance

Public Health Advisory

通知日:2006/06/08

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

FDA は、gadolinium 含有造影剤と、腎不全の患者で生じる腎性全身性線維症、いわゆる腎性線維化性皮膚症 (NSF/NFD) *との関連性について重要な安全性情報の評価を行っている。新規の報告により NSF/NFD と、MRA (Magnetic Resonance Angiography:磁気共鳴血管造影) で使用する高用量の gadolinium 曝露との関連の可能性が特定された。MRA 検査は、MRI (Magnetic Resonance Imaging:磁気共鳴画像) 装置を使用し血管撮影を行う。その際、近隣の組織と血管を区別するため、gadolinium 含有造影剤を静注することがあるが、FDA は MRA での造影剤の使用を承認していない。

FDA は gadolinium 含有造影剤 gadodiamide [‘Omniscan’] を投与され、MRA 検査を受けた腎不全の患者に、25 件の NSF/NFD の症例を確認している。FDA は、MRA 用の gadolinium 含有造影剤の投与が、NSF/NFD の発症に関連しているかを調査している。FDA が調査を行っている間、医療従事者や患者へ下記の事項を推奨する。

- 特に高用量での gadolinium 含有造影剤は、進行性の腎不全の患者では明らかに必要な場合にのみ使用すべきである[現在透析を必要としている、または糸球体ろ過量 (GFR) が 15 cc/min 以下の場合]。
- MRA のため gadolinium 含有造影剤を投与された進行性の腎機能障害患者では、速やかな透析の実施が望ましい。腎機能が低下した患者において NSF/NSD の予防や治療における透析の有用性を判断するデータはないが、gadolinium の平均排泄率は初回から第三回までの血液透析施行でそれぞれ 78%、96% および 99% である (Okada, et al, Acta Radiologica, vol 42 p. 339, May 2001)。

FDA は、MRI での使用に対し、5 つの gadolinium 含有造影剤を承認している。米国で承認された gadolinium 含有造影剤の商品名は、[‘Omniscan’], [‘OptiMARK’], [‘Magnevist’],

['ProHance']および['MultiHance']である。FDA はこれらの造影剤のいずれも、MRA に対して承認していない。MRA 検査時、患者に投与される gadolinium 含有造影剤の用量は、MRI に対して承認された用量よりも高用量(最大 3 倍)である場合が多い。

NSF/NFD は、腎不全の患者でアシドーシス(体液が酸性に傾く状態)に伴って生じると思われる。NSF/NFD の患者は皮膚が硬く柔軟性がなくなり、関節を曲げることも困難になる。NSF/NFD は体内の臓器の線維化や癒痕化を生じる可能性があり、これにより臓器の機能不全が起こり、死にいたる場合がある。NSF/NFD の診断は皮膚サンプルを顕微鏡で観察して行う。

Danish Health Advisory (DHA)は、2006 年 5 月 29 日に 25 件の NSF/NFD の症例を報告した。このうち 20 件がデンマークで、5 件がオーストリアで生じた症例であった。患者は gadolinium 含有造影剤の投与から 3 ヶ月以内(2 週間から 3 ヶ月間)に NSF/SFD を発症した。オーストリアの 5 件の症例は論文に発表されている[Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis Nephrol dial Transplant. 2006 Apr; 21 (4):1104-8.]。

NSF/NFD は 1997 年に初めて確定され、その原因はわかっていない。世界的に約 200 件の NSF/NFD が報告されている。これらのうちの何人の患者が gadolinium 含有造影剤を投与されたのかは調査中である。FDA は MedWatch Program への報告や文献での研究報告など、25 件の DHA の症例を評価中である。

MRA 検査での gadolinium 含有造影剤の腎不全患者への投与が NSF/NFD を生じるかを、FDA はまだ判断していない。FDA は NSF/NFD について更なる情報を収集中であり、gadolinium 含有造影剤を投与した腎不全でない患者が NSF/NFD を発症するかについて調査中である。

*:腎性線維化性皮膚症(NFD)

Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF)とも呼ばれる。NFD は原因不明の後天的な特発性の疾患で、腎不全の患者でのみ発症する。遺伝的な原因はない。線維性の結節や斑を伴い、広範に硬結性の皮膚を生じる。患者は通常四肢の腫脹やこわばりを訴える。関節の屈曲や伸展が困難となり、その後、痙縮を生じる。

◇参考資料

- ドクターレター

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/gadolinium_NFD-NSF_dhcp.pdf

- Information on Gadolinium-Containing Contrast Agents

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/gcca/default.htm>

©Gadodiamide〔ガドジアミド, Gadolinium (ガドリニウム)含有非イオン性 MRI 用造影剤〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.13(06/29) R04

【 米 FDA 】

- **FDA が医学用語電子コード化システム SNOMED を採用**

FDA Advances Federal E-Health

FDA News

通知日:2006/04/19

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01361.html>

FDA は標準コンピュータ医学用語システムに処方医薬品のラベリングの重要な語句を電子的にコード化する SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) を採用した。これにより、医療従事者は全国的に重大な健康情報や治療情報を、コンピュータを用いてさらに簡便に効率よく入手し、情報の共有化が可能となる。

SNOMED は CAP (College of American Pathologists) により開発され、健康情報のコンピュータ化の基礎部分として米国政府が採用した医学用語集の一つである。FDA は処方薬のラベリングの電子的コード化に、SNOMED の“Problem List”サブセットを採択した。このサブセットは、医薬品情報をコンピュータで読み取り可能な形式で提供する、2006 年 1 月に発表された SPL (structured product labeling) で使用される用語集の一つである (<http://www.fda.gov/oc/datacouncil/spl.html>)。FDA は 1999 年以来、PDF 形式でラベリングの提出を受けていたが、電子情報の交換をより簡便にするため、XML 形式に基づく SPL を採用することを発表した (<http://www.fda.gov/cder/guidance/6719fnl.htm>)。

新規のフォーマットは、この 5 年間に承認された医薬品および新規に承認された医薬品について、2006 年 6 月 30 日から義務化される予定である。SNOMED の使用により、処方医薬品のラベリングの重要な欄等、FDA が承認した添付文書の製品情報の国内での情報交換が改善される見通しである。

Vol.4(2006) No.13(06/29) R06

【 米 FDA 】

- **FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2006 年 4 月)**

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—April 2006

FDA MedWatch

通知日:2006/06/06

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2006/apr06_quickview.htm

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、副作用の各項目の表示の改訂を含む。表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。
 略号:C (contraindications) = 禁忌, BW (boxed warning) = 枠組み警告, W (warnings) = 警告,
 P (precautions) = 使用上の注意, AR (adverse reactions) = 副作用

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Premarin (conjugated estrogens tablets, USP)	○		○	○	
Prozac (fluoxetine hydrochloride)		○		○	○
Sarafam (fluoxetine hydrochloride)		○		○	○
Advil (200 mg ibuprofen) Capsules and Tablets			○		
Advil Cold & Sinus Liqui-Gels (200 mg ibuprofen/30 mg pseudoephedrine HCl capsules)			○		
Advil Cold & Sinus (200 mg ibuprofen/ 30 mg pseudoephedrine HCl) Tablets			○		
Avandamet (rosiglitazone maleate/metformin HCl)			○		
Avandia (rosiglitazone maleate) Tablets			○		
Avastin (bevacizumab) for Intravenous Use			○		
Children's Advil Cold (100 mg/5 ml ibuprofen and 15 mg/5 ml pseudoephedrine) Suspension			○		
Children's Advil Allergy Sinus (100 mg ibuprofen, 15 mg pseudoephedrine, and 1mg chlorpheniramine per 5 mL) Suspension			○		
Children's Advil Chewables (50 mg ibuprofen) Chewable Tablet Junior Strength Advil Chewables (100 mg ibuprofen) Chewable Tablet			○		
Infant's Advil (50 mg ibuprofen/1.25 mL) Concentrated Drops			○		
Focalin XR (dexamethylphenidate HCl) Extended-Release Capsules			○		
Lidoderm (lidocaine 5%) Patch			○		○
Razadyne (galantamine HBr) Extended-Release Capsules Razadyne (galantaine HBr) Tablets and Oral Solution			○	○	○
Synarel (nafarelin acetate) Nasal Solution			○	○	○
Catapres-TTS (clonidine) Transdermal Therapeutic System				○	
Cosopt (dorzolomide hydrochloride-timolol maleate ophthalmic solution) Sterile Ophthalmic Solution				○	
Desoxyn (methamphetamine HCl tablets, USP)				○	
Emla (lidocaine 2.5% and prilocaine 2.5%) Cream				○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Gemzar (gemcitabine HCl) for Injection				○	○
Genotropin (somatropin [rDNA origin] for injection)				○	○
Hyzaar (losartan potassium-hydrochlorothiazide tablets)				○	
Klor-Con (potassium chloride extended-release tablets, USP)				○	○
Lescol (fluvastatin sodium) Capsules Lescol XL (fluvastatin sodium) Extended-Release Tablets				○	○
Nexium (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules				○	○
Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules Prevacid (lansoprazole) for Delayed-Release Oral Suspension Prevacid SoluTab (lansoprazole) Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets				○	
Prevacid NapraPAC (lansoprazole delayed-release capsules and naproxen tablets kit), 15 mg /250 mg, 15 mg/375 mg, and 15 mg/500 mg				○	
Prograf (tacrolimus) Capsules Prograf (tacrolimus) Injection (for intravenous infusion only)				○	
Rescriptor (delavirdine mesylate) Oral Tablets				○	
Revex (nalmefene hydrochloride injection)				○	
Timoptic (timolol maleate ophthalmic solution) Sterile Ophthalmic Solution				○	
Timoptic-XE (timolol maleate ophthalmic gel forming solution) Sterile Ophthalmic Gel Forming Solution				○	
Avalide (irbesartan-hydrochlorothiazide) Tablets					○
Avapro (irbesartan) Tablets					○
Caduet (amlodipine besylate/atorvastatin calcium) Tablets					○
Hepsera (adefovir dipivoxil) Tablets					○
Namenda (memantine hydrochloride) Tablets and Oral Solution					○

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R07

【 豪 TGA 】

化学療法または免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルスの再燃

Reactivation of hepatitis B virus following cytotoxic or immunosuppressant therapy

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.3

通知日:2006/05/31

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0606.htm>

ADRAC は、この 2 年間に HBs 抗原 (B 型肝炎表面抗原) 陽性の慢性キャリアにおける B 型肝炎の再燃の報告を 5 例受けている。再燃前に、患者は癌治療のための化学療法または自己免疫疾患のための免疫抑制療法を受けていた。1 例は HIV 感染があり、HIV ウイルス量の増加のため抗レトロウイルス療法を変更する際に lamivudine を中止した。2 例は死亡し、1 例は肝移植が必要であった。

最初の死亡例は 61 歳の男性で、大細胞型 B 細胞性リンパ腫^{*1}のために cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine および prednisolone による治療を 7 サイクル受けていた。B 型肝炎が再燃し [HBV (B 型肝炎ウイルス) DNA >600 pg/mL], lamivudine による治療にもかかわらず、非代償性肝疾患により死亡した。

もう 1 つの死亡例は混合性結合組織病^{*2} の 29 歳の女性で、低用量の prednisolone と hydroxychloroquine の治療を受けていた。無菌性髄膜炎を起こし、2 ヶ月間高用量 (60mg) の prednisolone が投与された。頭痛が続くため、hydroxychloroquine を chloroquine に変更し、prednisolone を減量した。約 1 ヶ月後、生検により診断が確定した線維化性胆汁うっ滞性肝炎から進行性肝不全を発症し、lamivudine で治療したが、多臓器不全のため死亡した。

重篤な肝炎に至る B 型肝炎の再燃は、造血幹細胞移植¹⁾、乳癌および他の固形腫瘍のための化学療法²⁾、臓器移植者でも報告されている。全身化学療法、特に高用量のステロイド療法は、高レベルの HBV 複製を促進すると考えられている。化学療法やステロイド療法中止後、免疫機能が回復したことで細胞傷害性のウイルス除去に伴う広範な肝細胞傷害をきたした。

血液学的悪性腫瘍や癌治療のための化学療法、固形臓器移植または高用量ステロイド療法が必要な HBs 抗原陽性患者では、B 型肝炎の再燃の可能性を考慮しなければならない。そのような患者には HBs 抗原のスクリーニングを行い、キャリアでは HBV に有効な経口抗ウイルス剤による予防を検討すべきである³⁾。

*1: (びまん性) 大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)

非ホジキンリンパ腫の一種で、わが国の悪性リンパ腫の 30~40% を占める。高齢者に好発し、リンパ節以外の組織にも浸潤が起きやすく、また白血化 (血液中にリンパ腫の細胞が見られる) も起きやすい。予後はあまりよくない。標準的な化学療法は cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin の 3 つの抗癌剤に prednisolone を加えた CHOP 療法と、CHOP 療法と rituximab の併

用(R-CHOP療法)である。

*2: 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease, MCTD)

いくつかの膠原病が重複して現れる重複症候群に分類される全身性疾患である。特徴として一つには全身性エリテマトーデス(SLE), 強皮症(SSC), 多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)の3疾患の症状が同一患者に同時または経過とともに認められることであり, もう一つは血清中に抗U1RNP抗体が高い抗体価で検出されることである。若年女性に好発し, 急性期には発熱, リンパ節腫脹等を来す。ステロイド治療に反応して予後は良好であるが, 約5~10%に併発する肺高血圧症の予後は著しく不良である。

文 献

- 1) Ma S-Y, Lau GKK, Cheng VCC, Liang R. Hepatitis B reactivation in patients positive for hepatitis B surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma* 2003; 44; 1281-1285.
- 2) Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver International* 2004; 24; 540-546.
- 3) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, Cheng HC, Au WY, Lai LS, Cheung M, Zhang HY, Lie A, Ngan R, Liang R. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 2003; 125(6); 1742-9.

◆参照情報

B型肝炎について一般的なQ&A(厚生労働省)から

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/01.html>

B型肝炎ウイルス持続感染者(HBVキャリア)の発症による慢性肝疾患(慢性肝炎, 肝硬変等)では全身状態, 肝炎の病期, 活動度等により, 治療法の選択が行われる。

抗ウイルス療法には, インターフェロン療法, インターフェロンと副腎皮質ステロイドホルモンの併用療法, lamivudine内服等がある。免疫療法には, 副腎皮質ステロイドホルモン離脱療法, プロパゲルニウム製剤内服等がある。また, 肝庇護療法には, グリチルリチン製剤の静注, 胆汁酸製剤の内服がある。

◎Lamivudine〔ラミブジン, 核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)]国内:発売済 海外:発売済

ただし, 国内では, 現在, B型肝炎治療の適応は承認されていない。

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R08

【 豪 TGA 】

Sibutramine: 4年間の副作用報告

Sibutramine - Four years experience

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.3

通知日: 2006/05/31

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0606.htm>

Sibutramine は抗肥満薬として承認されているノルエピネフリンおよびセロトニン再取り込み阻害剤 (SNRI) である。オーストラリアでは 2002 年 1 月より入手可能であるが、PBS (薬剤給付制度) の給付対象となっていない。今日までの 4 年間に、ADRAC は sibutramine の使用に関連する 138 例の報告 (副作用 404 件) を受けている。報告が多かった副作用は添付文書情報に記載されているもので、副作用の報告数を表 1 に示す。

精神系の副作用ではうつ病と躁病が報告されている。Sibutramine は 12 例のうつ病のうち 11 例で単独被疑薬であった。発現までの時間は比較的短く、1~13 日であった。大部分の患者 (11 例) は、sibutramine の中止後、回復した。12 例には自殺念慮 2 例と自殺企図 2 例が含まれる。

Sibutramine は 3 例の躁病のうち 2 例で単独被疑薬であった。2 例とも sibutramine の中止後、回復した。よく管理された双極性障害の既往がある患者で、他の躁病のイベントが発現した。

報告された心血管系の副作用には、不整脈、動悸、胸痛があった。Sibutramine は 27 例で単独被疑薬であった。2 例の最も重篤な副作用は、心停止を起こした心室細動と心筋梗塞であった。高血圧も 8 例報告された。

セロトニン症候群は 5 例報告され、発現までの時間は 1~22 日であった。Sibutramine は、2 例で tramadol と併用され、1 例で sertraline と併用された。残りの 2 例では単独で使用された。

Sibutramine は、相互作用の可能性とセロトニン症候群のリスクがあるので、MAO 阻害薬および SSRI 等の中枢神経系 (CNS) 薬と併用すべきではない。Sibutramine は、心拍数と血圧を上げる傾向があるので、心疾患の既往がある患者に用いることは推奨されない。

表 1: 主要器官別大分類 (SOC) における副作用報告数

SOC	報告数
神経系	62 (頭痛 20, 浮動性めまい 14, セロトニン症候群 5)
精神系	50 (うつ病 12, 不安 11, 不眠症 10, 攻撃性 6, 激越 6)
消化器系	33 (悪心 9, 便秘 6, 口内乾燥 6)
心臓系	31 (調律障害 11, 動悸 9, 胸痛 4)
血管系	26 (高血圧 8)
呼吸器系	15 (呼吸困難 11)

- ◎Sibutramine〔シブトラミン, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(抗肥満剤)〕
国内:Phase III(2006/03/07 現在) 海外:発売済

Vol.4(2006) No.13(06/29) R09

【 豪 TGA 】

TGA 副作用調査対象医薬品

Drugs of current interest

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.3

通知日:2006/6

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0606.htm>

ADRAC は、現在、下記医薬品に関する疑わしい反応はすべて報告するよう求めている。

Atomoxetine [‘Strattera’]	Pimecrolimus [‘Elidel’]
Ezetimibe [‘Ezetrol’]	Pregabalin [‘Lyrica’]
Ezetimibe/Simvastatin [‘Vytorin’]	Teriparatide [‘Fortéo’]
Fenofibrate [‘Lipidil’]	Iron sucrose [‘Venofer’]

- ◎Atomoxetine〔アトモキセチン, ADHD(注意欠陥多動性障害)治療薬, SNRI〕
国内:Phase III(2006/03/06 現在) 海外:発売済
- ◎Ezetimibe〔エゼチミブ, 高コレステロール血症治療薬〕
国内:申請中(2006/04/03 現在) 海外:発売済
- ◎Ezetimibe/Simvastatin〔エゼチミブ/シンバスタチン, 高コレステロール血症治療薬〕海外:発売済
- ◎Fenofibrate〔フェノフィブラート, フィブラート系高脂血症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pimecrolimus〔ピメクロリムス, カルシニューリン阻害剤, アトピー性皮膚炎治療薬〕
国内:Phase III(2006/04/03 現在) 海外:発売済
- ◎Pregabalin〔プレガバリン, 神経因性疼痛治療薬, てんかん治療薬, 全般性不安障害治療薬〕
海外:発売済
- ◎Teriparatide〔テリパラタイド, 副甲状腺ホルモン製剤, 骨粗鬆症治療薬〕海外:発売済
- ◎Iron Sucrose〔鉄欠乏性貧血治療薬〕海外:発売済

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R10

【 豪 TGA 】

- 妊娠中の処方薬ブックレットの改訂

Amendments to the Prescribing Medicines in Pregnancy Booklet

The 4th edition of the Prescribing Medicines in Pregnancy Booklet

通知日: 2006/06/16

<http://www.tga.health.gov.au/docs/html/mip/0606catchang.pdf>

<http://www.tga.health.gov.au/docs/html/mip/0606newmed.pdf>

1999年12月にTGAウェブサイトで公開されたPrescribing Medicines in Pregnancy Booklet(第4版)で、以下の医薬品について今回カテゴリーが変更された(表1)。また、下記の医薬品が新規に追加された(表2)。

妊娠中の医薬品の使用については困難かつ複雑な判断を求められるが、このブックレットは医療従事者や患者が納得できるような関連情報を含むウェブベースの情報源となるよう作成されている。しかし、現在のところ、オーストラリア政府は情報が正確であり、包括的また最新であることを保証していない。したがって重要な問題については本情報に依存せず、個々に問い合わせをし、適切なアドバイスを得るべきである。資料に関する問い合わせは直接TGAまで行うこと。

表1:TGA カテゴリー変更がされた医薬品

薬効分類	一般名	TGA カテゴリー
心血管系	atorvastatin	D
	cerivastatin	D
	fluvastatin	D
	pravastatin	D
	simvastatin	D
中枢神経系	paroxetine	D
	lamotrigine	D
診断用薬	sodium phosphate [³² P]	X
	Technetium [^{99m} Tc] bicsate dihydrochloride キット	C
	[^{99m} Tc] exametazine 注射	C

表 2:TGA カテゴリーに新たに分類された医薬品

薬効分類	一般名	TGA カテゴリー	薬効分類	一般名	TGA カテゴリー	
循環器系	becaplermin	B2	内分泌系	lanreotide	C	
	bisoprolol	C		lutropin alfa	B3	
	bivalirudin	C		nateglinide	C	
	bosentan	X		pegvisomant	B3	
	clopidogrel	B1		pioglitazone	B3	
	dofetilide	D		repaglinide	C	
	drotrecogin alfa	C		risedronate	B3	
	eletriptan	B1		rosiglitazone	B3	
	eplerenone	B3		strontium ranelate	B3	
	epoprostenol	B1		teriparatide	B3	
	eptifibatide	C		tibolone	D	
	ezetimibe	B3		zoledronic acid	B3	
	factor IX (r CHO)	B2		代謝系	agalsidase alfa	B2
	fenofibrate	B3			agalsidase beta	B2
	fondaparinux	C			imiglucerase	B2
	iloprost	B3			laronidase	B2
	lepirudin	B3	orlistat		B1	
	lercanidipine	C	sibutramine		C	
	moroctocog alfa (factor VIII -rch)	B2	泌尿生殖器系	alfuzosin	B2	
	moxonidine	B3		carbetocin	C	
	octocog alfa (factor VIII - rch)	B2		carboprost	D	
	olmesartan	D		darifenacin	B3	
	rizatriptan	B1		dutasteride	X	
	tadalafil	B1		tamsulosin	B2	
	telmisartan	D		tolterodine	B3	
	tenecteplase	C		避妊薬	desogestrel & ethinyloestradiol	B3
	treprostinil	B3	dienogest & ethinyloestradiol		B3	
varidenafil	B3	drospirenone & ethinyloestradiol	B3			
アレルギーおよび免疫系	adalimumab	C	etonogestrel		B3	
	alefacept	C	levonorgestrel		B3	
	anakinra	B1	norelgestromin and ethinyloestradiol	B3		
	azelastine	B3	抗生物質	abacavir	B3	
	basiliximab	D		adefovir	B3	
	cholera - vaccine	B2		amprenavir	B3	
	daclizumab	D		artemether and lumefantane	D	
	efalizumab	C		atazanavir	B2	
	etanercept	B2		caspofungin	B3	
	everolimus	C		efavirenz	D	
	glatiramer	B1		emtricitabine	B1	
	infliximab	C		enfuvirtide	B2	

薬効分類	一般名	TGA カテゴリー	薬効分類	一般名	TGA カテゴリー
アレルギーおよび免疫系	leflunomide	X	抗生物質	entecavir	B3
	measles-mumps-rubellavaricella	B2		ertapenem	B3
	peginterferon alfa-2a	B3		fomivirsen	B2
	peginterferon alfa-2b	B3		fosamprenavir	B3
	pertussis - vaccine	B2		gatifloxacin	B3
	rotavirus human - vaccine	B2		lopinavir and ritonavir	B3
	sirolimus	C		moxifloxacin	B3
	thalidomide	X		oseltamivir	B1
	typhoid - vaccine	B2		posaconazole	B3
	varicella - vaccine	B2		quinupristin and dalfopristin	B3
	yellow fever- vaccine	B2		tenofovir	B3
	zoster - vaccine	B2		tigecycline	D
	呼吸器系	ciclesonide		B3	tipranavir
omalizumab		B1		valganciclovir	D
tiotropium		B1		voriconazole	B3
消化器系	balsalazide	C		zanamivir	B1
	esomeprazole	B3		aldesleukin	C
	rabeprazole	B1		anagrelide	B3
	tegaserod	B3		aprepitant	B1
	ursodeoxycholic acid	B3		bevacizumab	D
中枢神経系	amisulpride	B3	bortezomib	C	
	aripiprazole	B3	capecitabine	D	
	atomoxetine	B3	cetuximab	D	
	dexmedetomidine	B1	erlotinib	C	
	escitalopram	C	exemestane	C	
	levetiracetam	B3	fulvestrant	D	
	memantine	B2	gefitinib	C	
	modafinil	B3	imatinib	D	
	oxcarbazepine	D	methyl aminolevulinate	B2	
	pramipexole	B3	oxaliplatin	D	
	pregabalin	B3	palifermin	B3	
	quetiapine	B3	pemetrexed disodium	D	
	reboxetine	B1	tasonermin	D	
	riluzole	B3	tegafur	D	
	rivastigmine	B2	temozolomide	D	
	zaleplon	C	trastuzumab	B2	
	ziprasidone	B3	皮膚科	eflornithine	B3
	筋骨格系	celecoxib		B3	pimecrolimus
etoricoxib		C		protein c (human)	B2
lumiracoxib		C	眼科用剤	anecortave	B1
osteogenic protein 1		D		bimatoprost	B3
parecoxib		C		brinzolamide	B3
rasburicase		B2		ketotifen	B1
valdecoxib		C	olopatadine	B1	

薬効分類	一般名	TGA カテゴリー	薬効分類	一般名	TGA カテゴリー
麻酔系	articaine	B3	眼科用	travoprost	B3
	levobupivacaine	B3		unoprostone isopropyl	B3
血液および造血系	ancestim	B2		verteporfin	B3
	darbepoetin alfa	B3	診断用薬	disodium gadoxetate	B3
	iron sucrose	B3		ferucarbotran	B
	pegfilgrastim	B3		gadobenate	B3
内分泌系	alendronic acid and colecalciferol	B3		gadoteridol	B3
	cetorelix	D		gadoversetamide	B3
	choriogonadotropin alfa (rch)	B3		perflutren	B3
	cinacalcet	B3		sulesomab	B2
	follitropin alfa	D		thyrotropin alfa	B2
	follitropin beta	B2		urea - 13C	B2
	ganirelix	D		その他	acamprosate
	ibandronate	B3	bupropion		B2
	insulin - aspart	B3	deferiprone		D
	insulin - detemir	B3	galantamine		B1
	insulin - glargine	B3	lanthanum		B3
	insulin - glulisine	B3	sevelamer		B3
insulin - lispro	B2				

◆参考情報

TGA:妊娠中における薬のリスク評価の分類

カテゴリーA :多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性が服用しており、奇形の頻度の増大や、胎児に関する直接的もしくは間接的な有害作用の頻度が増大するという観察はなされていない。

カテゴリーC :薬理学的作用により、胎児または新生児に有害な影響を及ぼすか及ぼすことが懸念されるが、奇形は引き起こさない。この作用は可逆的である可能性がある。

カテゴリーB1:限られた数の妊婦および妊娠可能年齢の女性しか服用していないが、奇形の頻度の増大や、胎児に関する直接的もしくは間接的な有害作用の頻度が増大するという観察はなされていない。動物試験では、胎仔への障害の発生が増加したというエビデンスは示されていない。

カテゴリーB2:限られた数の妊婦および妊娠可能年齢の女性しか服用していないが、奇形の頻度の増大や、胎児に関する直接的もしくは間接的な有害作用の頻度が増大するという観察はなされていない。動物試験は不十分もしくは行われていないが、入手可能なデータでは、胎仔への障害の発生が増加したというエビデンスは示されていない。

カテゴリーB3:限られた数の妊婦および妊娠可能年齢の女性しか服用していないが、奇形の頻度の増大や、胎児に関する直接的もしくは間接的な有害作用の頻度が増大するという観察はなされていない。動物試験では胎仔への障害の発生が増加したエビデンスが示されているが、ヒトにおける意義付けは不明と考えられている。

カテゴリーD : ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度の増加を引き起こす、または引き起こすと疑われる、または引き起こす可能性があると推測される。これらの薬にはまた、有害な薬理作用がある可能性がある。

カテゴリーX : 胎児に対し永続的な障害を生じるリスクが高いため、妊婦や妊娠の可能性のある場合は使用すべきでない。

B1, B2, B3 の分類の医薬品に関しては、ヒトでのデータが不足しているか十分でない。サブ分類(1, 2, 3)は動物実験でのデータによる。B 分類は C 分類よりはるかに安全であることを示すものではない。

<http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/intro.htm#CatA>

<http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R11

【NZ MEDSAFE】

◆ Stilboestrol: 未だに続く発癌および生殖器系異常

Stilboestrol – Gone but not forgotten

Prescriber Update Articles

通知日: 2006/5

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/DES2006.htm>

◆ 要旨

Stilboestrol はニュージーランドで 1960 年代まで妊婦に処方され、長期の副作用が明らかにされてきた。胎内で曝露された女性は 50 代になる今も、まれに膣および子宮頸部に CCA (明細胞腺癌) が発症し、晩年に第二の発症ピークがある可能性がある。母親は乳癌のリスクがやや増加し、息子は精巣癌のリスクが高まる可能性があり、第三世代への影響を指摘する所見もある。医師は子宮内で曝露された女性のモニターの継続の必要性に留意すべきである。

◆ 経胎盤発癌の最初のエビデンス

Diethylstilboestrol (DES, ニュージーランドでは stilboestrol として知られている; 合成エストロゲン) は、流産のリスクを低減すると考えられ、1940~1960 年代にニュージーランドで約 1,000 人の妊婦に処方された。1971 年には、同剤を服用した母親から生まれた娘の子宮頸部に CCA のリスクがあることが判明した。それ以降、同剤を服用した母親だけでなく胎内で曝露された娘および息子にも、副作用が報告されている。

◆ 持続する stilboestrol の影響

ニュージーランドにおいて曝露された女性を特定する組織的な取り組みはないが、長年にわたる広報により、多くの人々が曝露の可能性を認識してきている。曝露されたと思われる人の多くは、

すでに医療記録がない。そのため、医師は stilboestrol の影響および同剤が使われた時期を確認する必要がある。Ministry of Health (厚生省) の最後の勧告以降、この 10 年の間に、さらに研究が進み、多くの問題点が明らかにされた。そこで今回、処方医に最新情報を提供し、継続的なモニタリングを行うよう注意喚起がなされた。

◆癌および生殖器系異常等の副作用

◇曝露された母親 (妊娠中に stilboestrol を処方された女性)

妊娠中に stilboestrol を使用した女性では、乳癌のリスクが約 30% (1 年当たり 10 万人の女性に対し 23 例が発症) 上昇する。一方、他の癌のリスク上昇は見られなかった。

◇曝露された娘 (胎内で stilboestrol に曝露された女性)

・膣および子宮頸部の明細胞腺癌

CCA は、35 歳までの曝露された娘の約 1,000 人に 1 人が発症している。曝露されていない人の約 40 倍のリスクとなる。50 代まで症例報告はあるが、発症のピーク年齢は 10 代後半および 20 代前半であるが、第二のピークの可能性も懸念されている (曝露されていない女性における CCA 診断の第二年齢ピークは 70 代である)。

・他の癌

曝露された娘の乳癌のリスク上昇の可能性が報告されているが、40 歳以上の女性で辛うじて有意な上昇である。この stilboestrol に曝露された娘と stilboestrol に曝露されていない娘のコホート研究におけるすべての癌の追跡調査では、乳癌や CCA 以外の他の癌のリスク上昇は示されなかった。Stilboestrol による子宮頸部扁平上皮癌のリスク上昇が特に懸念されるが、明確な答えはまだない。曝露された娘において扁平上皮細胞内新生物が高度に増加するエビデンスがあるが、重点的なスクリーニングが原因の可能性もある。転帰の確認が少ない (そのためバイアスがかかっている可能性がある) 他のコホート研究では、曝露された娘における浸潤性子宮頸部癌のリスクが 3 倍増加した結果が示されている。

・生殖器系異常

Stilboestrol に曝露された娘によく見られる異常は、膣腺症、子宮頸外反、子宮頸部および膣の斜走隆線、子宮形成不全、T 型子宮である。傍卵巣嚢胞、子宮内膜症、子宮類線維腫の増加が近年見られるが、関連性は確認されていない。

・生殖機能と妊娠の転帰

原発性不妊症と流産はともに、曝露された娘においてさらに頻繁に見られる。早期産、妊娠前期の自然流産、妊娠中期の流産および子宮外妊娠の頻度増加が、stilboestrol に曝露された娘の長期追跡により確認された。しかし、あるコホート研究では、曝露された娘の 75% が妊娠し、その 85% が少なくとも 1 人の満期出産児を出産している。

◇曝露された息子 (胎内で stilboestrol に曝露された男性)

精巣癌のリスク増加が以前の試験で示唆されたが、確認はされていない。これまでの最大規模のコホート研究で、統計学的に有意ではないが、曝露された息子におけるリスクが 2~3 倍上昇す

ることが報告されている。尿生殖器異常の報告があるが、研究での知見に矛盾が見られた。

◇第三世代への影響(曝露された母親の孫)

動物実験により、胎内における stilboestrol への曝露による多世代にわたる発癌性の可能性が立証されている。このような影響について、ヒトでの研究が始められた。あるコホート研究は、曝露された娘の息子における尿道下裂のリスク増加を示唆したが、この知見はその後の研究で立証されていない。いずれにせよ、両研究とも曝露された症例数が少なかった。第三世代の娘の小規模な研究では、詳細な病歴と内診は含まれていたが、stilboestrol への曝露と通常は関連する変化が何も示されていない。

◆Stilboestrol に曝露された娘に対するモニタリングの推奨

胎内で stilboestrol に曝露された可能性がある女性には、膣および子宮頸部の CCA の低いリスクがあることを伝え、定期的な検診を勧めるべきである。ニュージーランド独自のガイドラインはないが、RANZCOG (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists: オーストラリア・ニュージーランド産婦人科学会) のニュージーランド委員会は、米国 NCI (National Cancer Institute) の勧告に従うよう医師に勧めている。同勧告では、毎年下記の検査を行うよう勧告している。

- ・外陰部、膣および子宮頸部の検査
- ・膣および子宮頸部の細胞診
- ・膣および子宮頸部の触診
- ・直腸検査を含む双合診*

毎年の検査は一般開業医が実施してよい。検査のうち CCA 検出に最も重要なものは、膣および子宮頸部の検査である。注意深い視診と触診が不可欠である。CCA の症例は塗抹陰性でも診断されているが、子宮頸部および膣の細胞学的塗抹は実施すべきである。肉眼で確認でき、触診可能な病変がみられる場合は、細胞診の結果にかかわらず、婦人科医に生検を依頼するよう勧告する。RANZCOG のニュージーランド委員会は、膣鏡鏡を行う婦人科医を一般医に紹介することができる。

妊娠を計画中または妊娠初期で stilboestrol に曝露された娘は、産科医を受診すること。Stilboestrol を使用した女性と胎内で曝露された息子に対しては、特別なモニタリングは必要ない。

◆Stilboestrol 曝露患者のための情報

- ・www.cdc.gov/DES
- ・www.DESfollowupstudy.org
- ・www.health.nsw.gov.au/des

* 双合診: 双手触診法, 双手診。

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.2 No.12 (2004/06/24)

- ・30 年前に妊娠中 DES を服用した女性の娘 (DES daughters) の調査継続を医師に要請 [豪 TGA]
- ・50, 60 年代の diethylstilboestrol (DES) の後遺症 (Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.23, No.3, 2004) [豪 TGA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly2/12040624.pdf>

◎Diethylstilboestrol (非ステロイド性のエストロゲン製剤) 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R12

【NZ MEDSAFE】

- **Alendronate: 炎症性の副作用**

Alendronate and Inflammatory Adverse Reactions

Prescriber Update Articles

通知日: 2006/05

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

◆ **Alendronate は骨粗鬆症およびペーজেット病に適応がある**

ビスホスホネート製剤である alendronate (alendronic acid, INN) は、破骨細胞による骨吸収を強力に阻害する。閉経後女性の骨折予防を目的とした骨粗鬆症の予防ならびに治療、男性の骨粗鬆症の治療、糖質コルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療ならびに予防、および骨ペーজেット病の治療に適応がある。通常、週 1 回経口投与する。Alendronate に関する副作用の疑いとして Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM: 副作用モニタリングセンター) に報告されたもののほぼ半数は消化器系、筋骨格系および神経系に関連する報告であり、眼科領域の副作用は約 4% を占めている。

◆ **眼痛または視力障害がみられる場合には受診すること**

Alendronate の投与により、まれではあるが重篤な眼の合併症をきたすことがある。このうち、CARM のほか各国で報告され、臨床的に重要な副作用のほとんどは、結膜炎、ブドウ膜炎、上強膜炎および強膜炎等の眼の炎症である。投与開始から発症までの期間は 2 日から 3 年と幅がある (中央値 3 週間)。症状としては視覚異常、霧視、発赤、眼痛および羞明がある。視力障害または眼痛がみられる場合には眼科検査が必要である。非特異的結膜炎は、治療を要することはほとんどなく、その後 alendronate を投与しても通常軽快する。しかし、他の眼の炎症を消失させるには、場合によって alendronate を中止する必要がある。強膜炎の場合には必ず中止しなければならない。

◆筋痛および関節痛はよくみられ、滑膜炎はまれではあるが重症化する場合がある

臨床試験では、alendronate 10mg/日投与患者の約 4%に筋痛、骨痛または関節痛が認められたのに対して、プラセボ投与群では 2.5%であった。このような副作用はまれに重症化する。投与開始から発症までの期間は、1 日から数ヶ月まで幅がある。通常、alendronate を中止すると回復する。Alendronate または他のビスホスホネート製剤を再投与した患者で再発が報告されている。治療初期に発症するインフルエンザ様症候群の一部として筋痛が認められる場合もあり、発熱および倦怠感等の症状が見られる。

CARM はこれまで、alendronate の使用中に滑膜炎をきたした患者の報告を 7 件受けており、3 例は再投与時に再発している。1 例では滑膜炎が重症化し、緊急除圧術を必要とする手根管症候群をきたした。文献では重度の筋痛および多発性関節炎が 1 件報告されている。滑膜炎もしくは多発性関節炎をきたした場合、または関節炎の再燃が考えられる場合には、alendronate の中止が推奨される。

◆食道炎および食道潰瘍形成をきたす場合もある

CARM には腹痛、悪心、嘔吐、消化不良および下痢が多く報告されている。食道炎、口内炎および咽頭炎も報告されている。これよりも重篤な報告として食道潰瘍形成、食道狭窄、胃潰瘍形成および胃腸出血がある。

市販後調査では、alendronate の副作用として食道炎、びらん性食道炎および食道潰瘍形成等の食道障害が確認されている。胃潰瘍、胃炎および胃十二指腸炎も alendronate によるものとして報告されている。Alendronate により食道潰瘍形成をきたした結果、重篤な場合には狭窄および穿孔が認められている。

◆消化器系の副作用は最小限に抑えることができる

Alendronate は起床後にコップ 1 杯(200mL 以上)の水で服用するのがよい。服用後 30 分間は食事を摂取しないこと。服用後 30 分以上、また最初の食事を摂るまで横にならないこと。このアドバイスに従ったからといって alendronate による食道の副作用がすべて予防できるわけではなく、胸骨後痛、嚥下困難もしくは嚥下時の疼痛、または消化不良の発現もしくは悪化がみられる場合には、診察を受けるよう患者に指示すること。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の併用または上部消化管疾患の既往により、リスクが増大するかどうかは明らかでないが、このような患者には特に注意する必要がある。

◆Alendronate によるアレルギーおよび発疹

CARM には蕁麻疹、気管支痙攣、血管浮腫および喉頭浮腫がいずれも報告されている。さまざまな皮疹も報告されているが、特定のタイプが多いわけではない。市販後の有害事象として、光線過敏性皮疹、そう痒症のほか、まれにスティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症等の重篤な皮膚反応が報告されている。

◆他のビスホスホネート製剤でも炎症性副作用が認められる場合がある

静注製剤の pamidronate (pamidronic acid, INN) および zoledronate は、ビスホスホネート製剤と同じ化学構造分類であり、筋骨格痛、インフルエンザ様障害および眼の炎症を引き起こすとされている。経口製剤の etidronate は化学構造が異なりアミノ基をもたない。アミノ基をもたないビスホスホネート製剤は、食道の炎症を引き起こさないと考えられ、etidronate で報告されている眼の炎症は結膜炎のみである。

◆その他の副作用

Alendronate の炎症性の副作用に加えて、[‘Fosamax’] (alendronate) のデータシートには、最近認識された顎骨壊死 (ONJ) が記載されている。この副作用は癌患者に認められており、そのうちの多くは高用量の pamidronate および zoledronate 等*のビスホスホネート製剤による治療を1ヶ月に1回受けていた。Alendronate の投与に関連して、世界各国でこのような症例が少数報告されている。

* : 医薬品安全性情報 Vol.3 No.10 (2005/05/26)

[‘Aredia’] (pamidronate disodium), [‘Zometa’] (zoledronic acid) : 癌治療中の患者を担当する歯科医療従事者に対する重要な使用上の注意 [米 FDA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/10050526.pdf>

◎ Alendronic Acid [アレンドロン酸 (Alendronic Acid, INN), Alendronate Sodium Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨代謝改善薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Zoledronic Acid [ゾレドロン酸, ビスホスホネート系骨代謝改善薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Pamidronic Acid [パミドロン酸 (Pamidronic Acid, INN), Pamidronate Disodium (JAN), ビスホスホネート系骨代謝改善薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.13 (06/29) R13

【 EU EMEA 】

• Fluoxetine [‘Prozac’] : 小児および青年のうつ病への適応拡大を勧告

European Medicines Agency adopts a positive opinion for the use of Prozac in the treatment of children and adolescents suffering from depression

Press Release

通知日: 2006/06/06

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20255406en.pdf>

EMEA は fluoxetine [‘Prozac’] の適応を拡大し、中等度ないし重度のうつ病に罹患し、心理療法に反応しない8歳以上の小児の治療も対象に含めるよう勧告した。EMEA の CHMP (Committee

for Medicinal Products for Human Use)は、本適応に対する[‘Prozac’]の使用に伴う利益はその潜在的リスクを上回るが、医薬品市販承認取得者(MAH)であるEli Lilly社は、[‘Prozac’]の安全性プロファイルが従来通り基準内にあることを保証するための追加試験を実施すべきであると結論付けた。

[‘Prozac’]は、大部分のEU加盟国において、成人の大うつ病エピソード、強迫性障害および神経性過食症の治療について承認されている。英国からの要請に応え、[‘Prozac’]のMAHは、小児ならびに青年を対象とした大うつ病エピソードの治療も含めるよう適応の拡大を申請した。CHMPは、安全性ならびに有効性に関する未解決の問題を理由に、フランスから調停のためのレビューを開始するよう求められた。

データのレビューに基づきCHMPは以下のように結論付けた。

- ・ 小児および若年患者を対象とした試験で明確な効果が示された。
- ・ [‘Prozac’]は、4～6回の心理療法のみでは反応が得られなかった患者を対象として、必ず心理療法とともに使用すべきである。
- ・ 開始用量は1日10mg(経口溶液2.5mlとして投与)とし、1～2週後に1日20mgまで増量してもよい。
- ・ 9週間以内に臨床的ベネフィットが認められない場合は治療を見直す必要がある。
- ・ 性的発育、情動行動および精巣毒性に関して動物試験で得られた知見の重要性については、今後さらに検討する。MAHは、治療を受けた小児の安全性データ、とりわけ性的発育に関する安全性データを入手するためのシステムを整備する。
- ・ CHMPは特に治療開始時、医師と親は小児および青年患者の自殺行為を注意深く監視すべきことを確認した。

注)

1. Q&A <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19832306en.pdf>
2. CHMPが2006年6月1日付で採択した[‘Prozac’]に関する製品情報
[http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/Prozac6\(12\)ProductInformation.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/Prozac6(12)ProductInformation.pdf)
3. この調停はCommission Regulation (EC) No 1084/2003のArticle 6(12)に基づき実施された。この種の手続きは、相互承認手続きの範囲において市販承認変更申請に関して加盟各国の同意が得られなかった場合に開始される。
4. CHMPは2005年4月、fluoxetineを含む選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の製品情報に、抗うつ剤投与中の小児および青年患者の自殺企図、自殺念慮および敵意(主として攻撃性、敵対的行動および怒り)等の副作用リスク増大に関する警告を含めるよう勧告した。
処方医、患者および親に対する助言を含む2005年4月の声明
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/12891805en.pdf>

©Fluoxetine[フルオキセチン, SSRI, 抗うつ剤]国内:Phase III 中止(2005/04, 2006/04/06 現在)
海外:発売済

Vol.4(2006) No.13(06/29) R14

【WHO】

Acetylcysteine:小児用量情報の追加変更(米)

Acetylcysteine:New paediatric dosing information

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3

通知日:2006/06/14

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/pn2006_3.pdf

米国 FDA は, Cumberland Pharmaceuticals 社による[‘Acetadote’](acetylcysteine)のラベリング改訂の申請を承認し, ラベリングに小児患者の paracetamol [INN, acetaminophen (USAN)] 過量投与時の解毒治療のための重要な情報が追加された。改訂されたラベリングには体重 30kg 以下の小児用量情報が追加された。また, これまで初回の acetylcysteine 導入を 15 分以内に行うよう指示されていたが, 今回 60 分かけて行うよう改訂された。米国の acetaminophen 中毒症例は増加傾向にあり, 最大で 70% の症例が 19 歳未満の小児で発生しているため, 今回の改訂が行われた。

©Acetylcysteine (アセチルシステイン, paracetamol 中毒解毒剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.13(06/29) R15

【WHO】

Glucosamine 製剤:現在までに 86 件の有害事象報告(スウェーデン)

Glucosamine products:86 reports to date in Sweden

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3

通知日:2006/06/14

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/pn2006_3.pdf

スウェーデンの医薬品庁 (Medical Products Agency, MPA) によれば, スウェーデンの副作用データベースに, 2001 年~2006 年 2 月までに 86 件の glucosamine 製剤に関連する有害事象の疑いの報告があった。当局は, これらの症例の殆どが, glucosamine 製剤の[‘Artrox’]が医薬品として初めて承認された 2002 年以降に報告されたとしている。スウェーデンでは, [‘Artrox’], [‘Glucosine’], [‘Glukosamin Copyfarm’]や[‘Glukosamin Pharma’]等, 10 以上の glucosamine 製剤が現在承認されている。既出以外の特に重要な副作用は以下の通りである。

血管浮腫 (n = 2), 蕁麻疹 (1), 結腸炎 (2), 胃潰瘍/十二指腸潰瘍 (3), 浮腫/下肢浮腫 (3), 浮動性めまい (4), 関節痛 (2), 気管支喘息/気管支喘息悪化 (3), 糖尿病悪化 (2) および高コレステロール血症 (2)。Glucosamine 製剤との併用で, warfarin の作用が増強した症例も 3 件あった。

なお, WHO データベースでの副作用報告は全部で 645 件であった。

Vol.4(2006) No.13(06/29) R16

【WHO】

Pimecrolimus および tacrolimus:注意深い使用を推奨(EU)

Pimecrolimus and tacrolimus:Cautious use recommended

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3

通知日:2006/06/14

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/pn2006_3.pdf

EMEA の CHMP は安全性検討を終了し, pimecrolimus[‘Elidel’]や tacrolimus[‘Protopic’]/[‘Protopy’]に関連するベネフィットはリスクを上回るが, 皮膚癌やリンパ腫のリスクがあるためより一層注意深く使用すべきであると結論付けた。これらの製剤を使用した患者で皮膚癌やリンパ腫の報告があったため, CHMP は安全性を検討したが, 入手可能なデータでは本剤との因果関係を確立することはできなかった。CHMP は更に長期の安全性プロフィールデータを要請している。CHMP はまた, 本剤を使用している患者は医師に相談せず使用を中止したり変更したりすべきではない, と通知している。CHMP が推奨した製品情報の変更は, 患者や処方医に製品使用に関連する長期のリスクの可能性に関して注意喚起することを目的としている。

<WHO データベースへの報告>

Pimecrolimus: 皮膚の悪性新生物 4 件, リンパ腫 5 件

Tacrolimus: 皮膚の悪性新生物 27 件, リンパ腫 27 件

◇Pimecrolimus および tacrolimus の発癌リスクに関する関連情報

・米 FDA (2005/03/10): 医薬品安全性情報 Vol.3 No.6 (2005/03/24)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/6050324.pdf>

・カナダ Health Canada (2005/04/27): 医薬品安全性情報 Vol.3 No.9 (2005/05/13)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/9050513.pdf>

・米 FDA (2006/01/19): 医薬品安全性情報 Vol.4 No.03 (2006/02/09)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/3060209.pdf>

・EU EMEA (2006/03/27): 医薬品安全性情報 Vol.4 No.07 (2006/04/07)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/7060407.pdf>

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

国内: PhaseIII (2006/04/03 現在) 海外: 発売済

◎Tacrolimus(タクロリムス, カルシニューリン阻害剤, 免疫抑制・アトピー性皮膚炎治療剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 竹村 玲子, 山本 美智子