

医薬品安全性情報 Vol.4 No.16 (2006/08/10)

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

- Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31 [英 MHRA]
 - NSAID と選択的 COX-2 阻害剤: 心血管に関する安全性2
 - Erythromycin および他のマクロライド系抗生物質:他剤併用による相互作用3
 - Glucosamine: アレルギー反応および warfarin との相互作用5
- 妊娠中のうつ病治療の課題[米 FDA]5
- Triptan 系薬剤:SSRI または SNRI との併用による重篤なセロトニン症候群[米 FDA]8
- Bismacine/Chromacine を使用しないよう警告[米 FDA]10
- 高濃度過酸化水素を医療目的で経口摂取しないよう消費者に警告[米 FDA]11
- Infliximab[‘Remicade’]:クローン病の小児および若年成人患者における肝脾 T 細胞リンパ腫との関連の可能性[カナダ Health Canada]11
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.4[豪 TGA]
 - ビスホスホネート系薬剤: 顎骨壊死 (ONJ)13
 - 低分子量ヘパリン(enoxaparin):慢性腎疾患における用量減量の必要性15
 - 経口 terbinafine:生命を脅かす血液障害16
 - 救急蘇生時のコロイド(輸液)使用について(更新情報)17
 - TGA 副作用調査の対象医薬品18

注 1) [‘○○○’]○○○は当該国における商品名を示す。

注 2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

各国規制機関情報 (2006/08/02 現在)

Vol.4 (2006) No.16 (08/10) R01

【 英 MHRA 】

NSAID と選択的 COX-2 阻害剤: 心血管に関する安全性

Cardiovascular safety of NSAIDs and selective COX-2 inhibitors

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日: 2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

NSAIDの処方に関する勧告に変更はない。

Lumiracoxibを含むすべてのCOX-2阻害剤使用への適応患者が制限され、末梢動脈疾患の患者にも禁忌となった。

最近、心筋梗塞および脳血管事象のリスク増大を示すエビデンスが得られたことから、欧州でCOX-2阻害剤と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の心血管に関する安全性データが検討された。

◆これまでの結論

選択的COX-2阻害剤は、現在得られているエビデンスからこのクラス全体の特徴として、プラセボと比較して血栓性事象 (心筋梗塞および卒中発作等) リスクをわずかに増大させること、また、このリスクは投与量と曝露時間に比例して増大する可能性が示唆されている。

Naproxen, ibuprofenおよびdiclofenac 間での差、または非選択的NSAIDと選択的COX-2阻害剤と比較した場合の心血管安全性の差に関して、はっきりした結論は得られていない。Naproxenについては、選択的COX-2阻害剤よりも血栓形成リスクが低い可能性を示すエビデンスがいくつかある。

非選択的NSAIDの心血管系リスクは低く、このリスクは長期投与と高用量投与に関連するものと考えられる。また、すべてのNSAIDと選択的COX-2阻害剤は、腎臓への有害作用を引き起こすことがあり、浮腫、高血圧および心不全を招くおそれがある。

◆一般用医薬品 (OTC薬) のibuprofen

OTC薬ibuprofenの用量では、特に消化器への影響は少ないと考えられる。Ibuprofenの長期投与と高用量投与に伴う心血管リスクは明確でないが、OTC薬としての低用量の短期使用はリスク増大には関連しないと考えられる。

◆非選択的 NSAID と選択的 COX-2 阻害剤の使用上の留意

◇非選択的 NSAID

・製品情報に記載されている NSAID の総合的な安全性情報 (特に消化器系の安全性)、お

よび個々の患者のリスク因子に基づいて、処方すべきである。

- 血栓リスクに関しては、現在得られているエビデンスでは非選択的 NSAID 間の治療の切り替えは適切ではない。
- Ibuprofen は、消化管リスクが最も低い非選択的 NSAID であり、このため長年にわたり処方箋なしでの短期使用が認められている。短期間の低用量投与では、血栓リスクが増大する可能性は非常に低い。

◇選択的 COX-2 阻害剤

- 虚血性心疾患 (IHD), 脳血管疾患が確認された患者については欧州全域で禁忌とされているが、現在ではその範囲が拡大され、末梢動脈疾患の患者も禁忌となった。
- 心血管事象のリスク因子をもつ患者では、各患者毎にリスク評価を行うことが適切である。
- 心血管疾患に関する禁忌および警告は、最近上市された lumiracoxib を含み、承認済みのすべての COX-2 阻害剤に適用される。Lumiracoxib に関連する副作用の疑いについては、すべて報告すること。

◇すべての NSAID および選択的 COX-2 阻害剤

- いずれの患者も、NSAID または COX-2 阻害剤については、症状のコントロールに必要な最短期間に最小有効量を用いるべきである。
- Aspirin (抗血小板剤として)との同時処方、絶対的な必要性が認められる場合を除き避けるべきである。

ここで考察したエビデンスについては、比較的詳細な概要が MHRA ウェブサイト www.mhra.gov.uk に掲載されている。

◎Lumiracoxib [ルミラコキシブ, COX-2 阻害剤] 国内: Phase II 中断 (2006/08/10 現在)

海外: 発売済

◎Ibuprofen [イブプロフェン, NSAID] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.16(08/10) R02

【 英 MHRA 】

Erythromycin および他のマクロライド系抗生物質: 他剤併用による相互作用

Erythromycin and other macrolides: focus on interactions

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日: 2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

Erythromycin は極めて広範に使用される抗生物質であり、チトクローム P450 (CYP3A) の基質および阻害剤である。最近の文献^{1,2)}では、erythromycin 等のマクロライド系抗生物質とその他の薬

剤との相互作用により、心毒性のリスクが強調されている。

Erythromycin および他のマクロライド系抗生物質が関与する重要な相互作用は、BNF(British National Formulary)*の Appendix 1 に記載されている。以下にそのうちの一部を掲載する。

•Erythromycin と併用禁忌の薬剤

amisulpride, simvastatin, ergotamine, dihydroergotamine, tolterodine, cisapride, pimozone, terfenadine, mizolastine

•Erythromycin は、CYP に代謝される次の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

atorvastatin, bromocriptine, carbamazepine, cilostazole, cyclosporin, clozapine, midazolam, phenytoin, quinidine, tacrolimus, rifabutin, theophylline(※), valproate, alfentanil, zopiclone, warfarin, digoxin

※:Theophylline には erythromycin の濃度を低下させる作用もある。

•CYP3A 阻害剤であるアゾール系抗真菌剤、一部のカルシウム拮抗剤(diltiazem, verapamil)、抗 HIV 薬のプロテアーゼ阻害剤(amprenavir, ritonavir, saquinavir 等)と併用した場合、erythromycin 濃度が上昇する可能性がある。

処方者は、マクロライド系抗生物質による CYP 阻害作用が投与後遅延して発現する可能性や、投与中止後も数日間は持続する可能性があることに留意すべきである。

◆薬力学的相互作用

Erythromycin は心電図上の QT 間隔を延長する場合があります、まれにトルサード ド ポアン等の不整脈に関連すると考えられる。このリスクは、QT 間隔を延長させる他の薬剤およびクラス I(a)・クラス III の抗不整脈薬(disopyramide, quinidine, amiodarone 等)を erythromycin と併用した場合に増大する。

QT 間隔延長作用を有し、かつ erythromycin と薬物動態学的相互作用を持つ薬剤(mizolastine, cisapride, terfenadine 等)との併用は、特に有害であると考えられるため避ける必要がある。

文 献

- 1) Grant R.Wilkinson. N. Engl J Med 2005; 352: 2211-21.
- 2) Wayne A.Ray et al. N. Engl J Med 2004; 351: 1089-96.

参考情報

*:BNF(British National Formulary)

英国医療用医薬品集。英国医学会および英国王立薬剤師会共同編纂による医薬品処方集。下記 URL に登録するとフリーで利用可。

<http://www.bnf.org/bnf/>

©Erythromycin[エリスロマイシン、マクロライド系抗生物質製剤]国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.16(08/10) R03

【 英 MHRA 】

Glucosamine: アレルギー反応および warfarin との相互作用

Glucosamine adverse reactions and interactions

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日:2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

Glucosamine は関節痛およびその他の骨関節炎症状に対し、多くの人々により栄養補助剤として摂取されている。医薬品としては承認されておらず、骨関節炎症状の治療に対する glucosamine の有効性は依然として確立されていない¹⁾。

魚介類アレルギーの患者は glucosamine の摂取を避けるべきである。Glucosamine は、甲殻類の殻の破砕物を加工処理して製造されるため、魚介類アレルギーの人ではアレルギー反応が引き起こされる可能性がある。

MHRA は、warfarin と glucosamine との相互作用を示唆する報告を 7 件受けている。これらの症例では、warfarin 投与により安定していた INR (国際標準比) が glucosamine サプリメントの摂取開始後に上昇した。相互作用の機序は不明であるが、warfarin 投与患者は glucosamine 摂取を避けることが推奨される。

文 献

1) Towheed TE, Maxwell L, et al. Cochrane Database Systematic Reviews. Issue 2.

Vol.4(2006) No.16(08/10) R04

【 米 FDA 】

• 妊娠中のうつ病治療の課題

Treatment Challenges of Depression in Pregnancy

FDA Public Health Advisory

通知日:2006/07/19

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI_PPHN200607.htm

妊婦におけるうつ病の治療法についての判断は難しく、患者と医師は、妊娠中の抗うつ剤投与のベネフィットとリスクの可能性について、注意深く検討し話し合う必要がある。判断の際に検討されるべき重要な情報が、2 件の新規の研究により示された。研究では、主に選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) を投与された女性が対象で、その他の抗うつ剤を投与された女性もわずかに含まれた。SSRI は、米国ではうつ病の治療に対し最も一般的に使用される薬剤である。

1 件目は、2006 年 2 月 1 日の JAMA 誌に発表された Lee Cohen らによる研究*¹で、妊娠中の抗うつ剤投与中止後のうつ病再発のリスクを示している。著者らは、過去に大うつ病を患った妊婦を追跡した。妊娠中、抑うつ状態にならず抗うつ剤服用を中止した女性もいたが、その他の女性は、妊娠中も抗うつ剤服用を継続した。抗うつ剤服用を中止した女性は、妊娠中に抗うつ剤服用を継続した女性と比較して、妊娠中のうつ病の再発率は 5 倍であった。

2 件目は、2006 年 2 月 9 日に N Engl J Med. 誌に発表された Christina Chambers らによる研究である*²。妊娠中の SSRI について、まれであるが別のリスクの可能性が示された。研究は新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) の新生児を対象とした。PPHN は、出生直後に生じる重篤な生命を脅かす肺疾患で、罹患すると肺血管が高血圧になり、血流中に十分な酸素を取り込むことができない。米国では 1,000 人の新生児のうち約 1~2 人が出生直後に PPHN を発症し、集中的な治療が必要となる。この研究では、SSRI を服用しなかった母親の新生児と比較して、妊娠第 20 週目以降に SSRI を服用した母親の新生児で、PPHN の発生率が 6 倍多かった。研究が小規模であるため、特定の薬剤のリスクを他の薬剤のリスクと比較することは難しく、また現在のところこのようなリスクについて他に調査研究は行われていない。

すでに SSRI を服用した女性の乳児が易刺激性、授乳困難やごくまれに呼吸困難等を起こすという報告があった。また paroxetine[‘Paxil’]のラベリングは最近変更され、妊娠第 1 三半期での投与が心先天異常のリスク増大に関連するおそれがあるという疫学的研究の知見が追加された(2005 年 12 月 8 日の Public Health Advisory for Paxil)*³。

新生児でのまれな PPHN 発生のリスクについては、その他の研究では確認されていない。妊娠中または妊娠を計画している女性は、医師への相談なしに抗うつ剤治療を中止すべきではない。服用を継続するか中止するかは、それぞれの妊娠患者に対する薬剤のベネフィットやリスクの可能性を注意深く検討した後に判断すべきである。

FDA は妊娠時に SSRI を服用した母親の新生児における PPHN 発生のリスクについてさらに詳しい情報を求めている。当面の間、FDA はすべての SSRI のスポンサーに対し、処方情報を改訂し PPHN 発生のリスクを記載するよう要請した。本件に関する情報が入手され次第、処方情報を改訂する予定である。

◇SSRI および SSRI を含む合剤

SSRI : Citalopram[‘Celexa’], Fluvoxamine, Escitalopram[‘Lexapro’], Paroxetine[‘Paxil’],
Fluoxetine[‘Prozac’], Sertraline[‘Zoloft’]

SSRI を含む合剤: Olanzapine/Fluoxetine[‘Symbyax’],

参考情報

*1: J Cohen LS, Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA. 2006 Feb 1;295(5):499-507.

妊娠直後に抗うつ剤の服用中止の妊婦のうつ病再発のリスクを、抗うつ剤の投与を継続した妊

婦と比較した前向き観察研究である。1999～2003 年にかけて参加者の登録を行い、妊娠前に大うつ病の既往があること、妊娠 16 週未満であること、最終月経の前最低 3 ヶ月間は寛解状態であったこと、および抗うつ剤を現在服用または最近(最終月経の前 12 週以内)服用していたこと等の条件にあった 201 人の妊婦を対象とした。全体で 86 人(43%)が妊娠中に大うつ病を再発した。妊娠中に抗うつ剤の服用を継続した 82 人の妊婦のうち 21 人(26%)が大うつ病を再発した。一方、抗うつ剤の服用を中止した 65 人の妊婦のうち 44 人(68%)が大うつ病を再発した。抗うつ剤を中止した妊婦は、抗うつ剤の服用を継続した妊婦に比較して妊娠中のうつ病再発が有意に多かった〔ハザード比 5.0, 95%CI[2.8～9.1], $p < 0.001$ 〕。

著者らは、抗うつ剤の服用継続により寛解状態にあるうつ病の既往患者について、抗うつ剤の服用中止と妊娠中のうつ病再発に関連性があることに留意すべきであるとしている。

*2: Chambers Cd et al., Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med. 2006 Feb 9;354(6):579-87.

1998～2003 年間に、PPHN の乳児を出産した 377 人の女性と、正常児を出産した対照群の女性 836 人を対象に、妊娠中の SSRI の使用を調査した症例対照研究である。

妊娠 20 週以降 SSRI を使用した割合は、PPHN の乳児を出産した女性 377 人中 14 人(3.7%)、対照群では 836 人中 6 人(0.7%)であり、母親の妊娠後期の SSRI の使用は PPHN のリスクを約 6 倍増加させることが示唆された〔オッズ比 6.1; 95% CI[2.2～16.8]〕。しかし、妊娠 20 週以前の SSRI の使用および SSRI 以外の抗うつ剤の使用は、乳児の PPHN 罹患のリスク増大に関連していなかった。

著者らは、これらのデータは妊娠後期における母親の SSRI 使用と出生児の PPHN との関連性を支持するものであり、妊娠中に SSRI を使用する場合はこの結果を考慮すべきであるとしている。

*3: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.25(2005/12/28)

Paroxetine: 心臓に奇形〔米 FDA〕

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/25051228.pdf>

◎Citalopram〔シタロプラム, SSRI〕国内:PhaseII 中止(1996/03 届出, 2004/03/11 現在)

海外: 発売済

◎Fluvoxamine〔フルボキサミン, SSRI〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Escitalopram〔エスシタロプラム, SSRI〕国内:PhaseII 終了(2006/07/03 現在 海外: 発売済

◎Paroxetine〔パロキセチン, SSRI〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Fluoxetine〔フルオキセチン, SSRI〕国内:PhaseIII 中止(2005/04) 海外: 発売済

◎Sertraline〔セルトラリン, SSRI〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Olanzapine/Fluoxetine〔オランザピン/フルオキセチン, 非定型抗精神病薬/SSRI〕海外: 発売済

Vol.4(2006) No.16(08/10) R05

【 米 FDA 】

- Triptan 系薬剤:SSRI または SNRI との併用による重篤なセロトニン症候群

Combined Use of 5-Hydroxytryptamine Receptor Agonists (Triptans), Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) or Selective Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) May Result in Life-threatening Serotonin Syndrome

FDA Public Health Advisory

通知日:2006/07/19

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI_SS200607.htm

FDA は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)や選択的セロトニン/ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)と併用される triptan 系薬剤*についての新規の重要な安全性情報を通知した。Triptan 系薬剤は片頭痛の治療に用いられる薬剤であり、SSRI や SNRI はうつ病やその他の気分障害の治療に用いられる薬剤である。Triptan 系薬剤, SSRI および SNRI の薬剤名は表 1 に示す。Triptan 系薬剤と SSRI または SNRI を併用した際に、生命を脅かすセロトニン症候群を生じる可能性がある。

セロトニン症候群は、神経系に存在するセロトニンが体内で過剰になった場合に生じ、その症状は、落ち着きのなさ、幻覚、協調運動障害、心拍増大、血圧の急速な変動、体温上昇、反射性亢進、嘔気、嘔吐や下痢等である。セロトニン症候群は、triptan 系薬剤に SSRI または SNRI を開始、増量した際に生じやすい。

Triptan 系薬剤と SSRI や SNRI を併用した患者でセロトニン症候群の報告があったことから、FDA は、これらの薬剤の併用によりセロトニン症候群が生じるとしている。これらの薬剤はそれぞれが同様に、セロトニンの血中濃度を上昇させる。

Triptan 系薬剤と SSRI または SNRI を併用している患者は、薬剤の服用を中止する前に医師に相談すべきである。

Triptan 系薬剤, SSRI または SNRI を処方する医師は以下に注意すべきである。

- Triptan 系薬剤は断続的に使用されることが多く、triptan 系薬剤, SSRI または SNRI がそれぞれ別の医師により処方される可能性があることに留意する。

表 1: Triptan 系薬剤, SSRI および SNRI の医薬品一般名[‘商品名’]

Triptan 系薬剤	SSRI および SSRI の合剤	SNRI
Naratriptan[‘Amerge’]	Citalopram[‘Celexa’]	Duloxetine[‘Cymbalta’]
Almotriptan[‘Axert’]	Fluvoxamine	Venlafaxine[‘Effexor’]
Frovatriptan[‘Frova’]	Escitalopram[‘Lexapro’]	
Sumatriptan[‘Imitrex’]	Paroxetine[‘Paxil’]	
Rizatriptan[‘Maxalt’]/[‘Maxalt-MLT’]	Fluoxetine[‘Prozac’]	
Eletriptan[‘Relpax’]	Olanzapine/fluoxetine[‘Symbyax’]	
Zolmitriptan[‘Zomig’]/[‘Zomig ZMT’]	Sertraline[‘Zoloft’]	

- ・ セロトニン症候群のリスクおよび triptan 系薬剤と SSRI または SNRI との併用でのベネフィットの可能性を比較検討する。
- ・ Triptan 系薬剤と SSRI または SNRI が併用される場合、セロトニン症候群の可能性について患者と話し合う。
- ・ Triptan 系薬剤と SSRI または SNRI を併用する場合は、特に投与開始時、増量時または他のセロトニン系薬剤追加時に、注意深く患者を診察する。
- ・ Triptan 系薬剤と SSRI または SNRI を併用する患者に対し、セロトニン症候群の症状が発現した場合は直ちに診察を受けるよう指導する(症状は上記)。

自分がどの薬剤を服用しているかを患者は知っておくべきで、またその薬剤が何かを医療従事者(医師, 看護師, 薬剤師)に伝えるべきである。

FDA はすべての triptan 系薬剤, SSRI および SNRI の製造業者に対し、処方情報を更新し、triptan 系薬剤と SSRI や SNRI を併用する際のセロトニン症候群の可能性について警告するよう要請している。

参考情報

* Triptan 系薬剤: セロトニン(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)受容体作動薬

[国内で発売されている triptan 系薬剤]

◎ Sumatriptan [スマトリプタン, 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬, 片頭痛治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Rizatriptan [リザトリプタン, 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬, 片頭痛治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Eletriptan [エレクトリプタン, 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬, 片頭痛治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Zolmitriptan [ゾルミトリプタン, 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬, 片頭痛治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.16(08/10) R06

【 米 FDA 】

• Bismacine/Chromacine を使用しないよう警告

FDA Warns Consumers and Health Care Providers Not to Use Bismacine, also known as Chromacine

FDA News

通知日 : 2006/07/21

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01415.html>

FDA は Bismacine(または Chromacine)と呼ばれる製品を使用しないよう、消費者と医療従事者に警告した。FDA は、Bismacine 投与に関連する死亡の報告を 1 件、被害の報告を数件受けている。

Bismacine はライム病*の治療に使用されてきた注射剤である。しかし Bismacine は、ライム病を含め治療薬として承認されていない。

Bismacine は医薬品ではなく、“代替医療”の医師または医師を名のり、本製品を処方または投与している。

本製品は高用量の重金属ビスマス含有している。ビスマスはヘリコバクターピロリ(胃潰瘍の原因となる細菌)の治療のため経口投与で使用されるが、注射による使用は承認されていない。

2006年4月20日、Bismacine 投与により1人が死亡し、また2005年3月29日には、Bismacine 投与後に1人が入院した。過去に本製品を使用し、重篤な有害事象の症例もある。ビスマスの毒性作用として心血管虚脱や腎不全等の可能性がある。

Bismacine 投与により有害事象を生じていると思われる人には受診を勧める。

FDA は製品の製造業者を調査し、適宜追加措置を講ずる。

参考情報

*:ライム病

マダニによって媒介される細菌 *Borrelia burgdorferi* による感染症。1975年にコネチカット州ライム地区で多発したことによりライム病の名がついた。インフルエンザ様の前駆症状に続き、遊走性紅斑や関節炎等を呈し、末期には髄膜炎、脳炎等も生じる。ペニシリン等の抗生剤が有効である。

Vol.4(2006) No.16(08/10) R07

【 米 FDA 】

- 高濃度過酸化水素を医療目的で経口摂取しないよう消費者に警告

FDA Warns Consumers against Drinking High-Strength Hydrogen Peroxide for Medicinal Use : Ingestion Can Lead to Serious Health Risks and Death

FDA News

通知日 : 2006/07/27

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01420.html>

FDA は、「35 パーセント食品グレード過酸化水素」として販売されている製品を含む高濃度過酸化水素について、摂取した場合重大な障害や死亡を誘発する恐れがあるため購入もしくは使用しないよう、消費者に警告している。また、こうした製品を現在使用している人は直ちに使用を中止し、医師に相談するよう求めている。

FDA は違法な医療表示をつけて販売している企業に対し、販売中止を求めている。これらの製品はFDAの認可を受けておらず、違法に販売されている。FDAは「35パーセント過酸化水素」を、エイズ、癌、肺気腫等に効くとしてウェブで販売していた会社 2 社に警告文書を送付した。この製品は、通常消毒用に薬局で販売されている過酸化水素水の 10 倍以上の濃度で、腐食性がある。過酸化水素摂取は、消化管刺激症状や消化管潰瘍を生じる可能性がある。過酸化水素の静注は注射部位の血管の炎症、ガス塞栓症(血管内の泡)や場合によっては生命を脅かすアレルギー反応を生じる可能性がある。

[食品安全情報 No.16/2006(2006/08/02)より]

http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2006/foodinfo-16_2006.pdf

Vol.4(2006) No.16(08/10) R08

【 カナダ Health Canada 】

- **Infliximab [‘Remicade’]** : クロウン病の小児および若年成人患者における肝脾 T 細胞リンパ腫との関連の可能性

Possible Association of [‘Remicade’] with hepatosplenic T-cell lymphoma in pediatric and young adult patients with Crohn's disease

Advisory for Health Professionals

通知日 : 2006/07/27

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/remicade_3_hpc-cps_e.html

医療従事者向け

Centocor 社および Schering Canada 社は Health Canada との協議を行い、infliximab [‘Remicade’]に関する重要な新規の安全性情報について通知した。

Infliximab[‘Remicade’]は、腫瘍壊死因子(TNF)- α を標的としたキメラ型IgGモノクローナル抗体で、関節リウマチ、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、慢性尋常性乾癬の成人患者の治療に適応がある。

- ・カナダでは[‘Remicade’]の小児への適応は認められていない。
- ・市販後報告で、6例の肝脾T細胞リンパ腫(hepatosplenic T-Cell lymphoma, HSTCL)の報告があった。HSTCLは、まれな種類のリンパ腫で、6例は小児または若年成人の患者でのクローン病に対し[‘Remicade’]が使用されていた。
- ・[‘Remicade’]の使用量は、点滴静注1～2回から4年以上にわたる維持療法での投与まで幅広く、6例中5例が死亡した。
- ・全例において、他の免疫抑制剤(azathioprine, 6-mercaptopurine等)の併用または過去の使用歴があったため、[‘Remicade’]とHSTCL発症の因果関係は明確にはなっていない。

患者の年齢範囲は12～31歳であり、うち5例は12～19歳であった。また、6例中4例は男性であった。報告は全て米国の症例で、1例は最近、論文発表されている¹⁾。

HSTCLは極めて稀な種類の非ホジキンリンパ腫であり、通常、思春期および若年成人男性に発症する。HSTCLの初めての報告は1990年であり、医学文献に報告された症例数は世界中で150例に過ぎない。この疾患では、通常、著明な肝脾腫大があり、骨髄転移および血球減少症(多くは血小板減少症)を伴う。B細胞性リンパ腫に特徴的な症状である発熱、体重減少および寝汗がみられる場合があるが、リンパ節症(リンパ節腫脹)や顕著な末梢血リンパ球増加症は認められない。臨床経過は、進行が極めて早く、ほとんどの患者は診断から2年以内に死亡する。

Azathioprine および 6-mercaptopurine はともに変異原性が知られており、azathioprine はヒトでの発癌物質として分類されている。また、クローン病患者で、これらの薬剤を[‘Remicade’]と併用せずに使用し、HSTCLを発症した報告も3報文献として存在する。今回の6例の患者では全例でこれらの薬剤の併用または過去の使用歴があるため、[‘Remicade’]とHSTCL発症との因果関係は明確でない。しかし、[‘Remicade’]がHSTCLの原因となっている、またはHSTCLを悪化させている可能性は除外できない。

カナダでは、2001年の上市以来、約38,000人の患者が[‘Remicade’]を投与され、うち16,000人にはクローン病の治療として使用された。カナダでは、リンパ腫は[‘Remicade’]投与患者(クローン病または他の適応症)で報告されているが、HSTCLは報告されていない。

なお、[‘Remicade’]の使用に伴うリンパ腫のリスクは、すでに2004年にカナダの医療従事者向け情報として通達されている²⁾。

カナダにおいて[‘Remicade’]は、成人患者の治療薬としてのみ承認されている。カナダの[‘Remicade’]製品モノグラフは、現在、上記の最新安全性情報を追加するため、改訂作業中である。

文 献

- 1) Thayu M et al. 2005. Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in an Adolescent Patient after

Immunomodulator and Biologic Therapy for Crohn Disease. J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 40:220-222.

- 2) Health Professional Communication: Updated Safety Information addressing the risk of malignancies associated with REMICADE (infliximab). November 29, 2004. Link: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2004/remicade_2_hpc-cps_e.html

参考情報

米国では, Infliximab[‘Remicade’]添付文書中に黒枠警告として, 肝脾 T 細胞リンパ腫に関する警告がすでに追加されている(2006年5月)

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/103772s5138lbl.pdf>

©Infliximab[インフリキシマブ, 抗ヒト TNF alfa モノクローナル抗体, 関節リウマチ治療薬, クロウン病治療薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.16(08/10)R09

【 豪 TGA 】

ビスホスホネート系薬剤: 顎骨壊死(ONJ)

Osteonecrosis of the jaw with bisphosphonates

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.4

通知日:2006/08/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0608.htm#a1>

ADRACでは, 以前からビスホスホネート系薬剤の投与に関連して生じる顎(上顎または下顎)の骨壊死の問題について注意を喚起してきたが, その後さらにオーストラリアでの症例が文献に報告された^{1,2)}。ADRACは2006年6月までに, ビスホスホネート系薬剤について, 以下の106件の報告を受けた。

Zoledronate (静注) 69件, Pamidronate (静注) 33件, Alendronate (経口) 19件, Risedronate (経口) 2件, Clodronate (静注または経口) 1件, Ibandronate (静注) 1件

顎骨壊死 368 症例のレビュー³⁾では, 94%の患者に多発性骨髄腫または骨転移があり, bisphosphonate が静注されていた。骨粗鬆症の治療のため経口で bisphosphonate を投与された患者もわずかながらいた。また, 60%の症例が投与前に主に抜歯等の歯科外科的手術を受けていた。顎骨壊死のメカニズムは不明であり, bisphosphonate 系薬剤は骨新生や免疫機構を損傷する可能性がある。顎には口腔の細菌叢があり, 咀嚼によって繰り返し細菌に曝露されるため, 免疫機構は特に重要であると思われる。Bisphosphonate による骨回転^{*1}率の低下により, 無形成骨^{*2}を生じ,

抜歯後の穴の回復を阻害する可能性がある。

予防は最も重要であるので、bisphosphonate の投与を検討している患者には顎骨壊死の症状について知らせ、発症した場合は歯科医を受診するよう伝えるべきである。個々のリスク/ベネフィット評価が好ましいと思われる時にのみ、投与を開始すべきである。Bisphosphonate 投与を開始する前に、歯科的な評価を受け治療を終了すべきである。Bisphosphonate 系薬剤を投与されている患者は、歯科的処置を行う前に、その旨を歯科医に伝えること。

確認事項:医療従事者は、局所的な感覚の変化(知覚過敏やしびれ感)、顎顔面痛、“歯痛”，入れ歯の痛み、歯のぐらつき、口腔内の骨の露出、回復の遅れ、口腔内での軟組織の再発性の炎症や持続性の炎症および口臭の強さ等、顎骨壊死の臨床的な特徴に気をつけるべきである。発症は、bisphosphonate 投与開始後から数ヶ月から数年後である。

管理:骨壊死のリスクは、抜歯後に有意に上昇する。顎骨壊死が疑われるか確認された患者は、専門家の治療を受けるべきである。ある種の症例では抗生物質投与、抗菌的な口腔洗浄、bisphosphonate 系薬剤の中止や腐骨の除去が、有用であるとの報告もある。壊死組織の広範な外科的切除術は現在のところ、無効であり症状を悪化する可能性もあることがわかっている。

文献

- 1) Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Med J Aust 2005;182: 417-418.
- 2) Carter G, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw - a possible association. Med J Aust 2005;182:413- 415.
- 3) Woo S, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Int Med 2006;144:753-761.

参考情報

*1 骨回転:骨吸収, 骨形成のこと。

*2 無形成骨:骨吸収, 骨形成が低下した状態のこと。低回転骨。

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.4 No.15(2006/07/27)

ビスホスホネート系薬剤:顎骨壊死, Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31[英 MHRA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/15060727.pdf>

◎Pamidronic acid〔パミドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Alendronic acid〔アレンドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Risedronic acid〔リセドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕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吸収抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Clodronic acid〔クロドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内:PhaseII 中止(2003/08, 2006/08/08 確認) 海外:発売済

◎Ibandronic acid〔イバンドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内:PhaseII 終了(注射), PhaseII(経口)(2006/07/31 現在) 海外:発売済

Vol.4(2006) No.16(08/10)R10

【 豪 TGA 】

低分子量ヘパリン(enoxaparin):慢性腎疾患における用量減量の必要性

Dose reduction of LMWH (enoxaparin) in chronic kidney disease

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.4

通知日:2006/08/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0608.htm>

低分子量ヘパリン(LMWH, Low Molecular Weight Heparins)は、使いやすく有効な非分画ヘパリンの代替薬であるが、enoxaparin等のLMWHも出血のリスクに関連することに留意する必要がある。LMWHは非分画ヘパリンに比較して半減期が長いいため、出血した場合の抗凝固作用を減弱するのは難しい。Enoxaparinのクリアランスは慢性腎疾患により減少するため、腎疾患のある場合はenoxaparinを減量すべきである。

2005～2006年にかけて、ADRACはenoxaparin使用後の出血に関連する死亡の報告を10件受け、1997年からの合計は46件にのぼる。2005年の報告のうち3件は、慢性腎疾患の患者に不適切な用量が投与されていた。また2件の報告では、患者の体重に対し適正でない用量が投与されていた。その他のリスク因子として、他の抗凝固薬との併用、年齢(新生児、小児、高齢者)、妊婦および極端な体重(40kg未満、100kg超)等がある。

LMWH投与の開始前に、患者の腎機能を評価することが必要である。重篤な慢性腎疾患(GFR<30 mL/分)患者での抗凝固薬の投与量は、enoxaparinの場合、1mg/kg 1日2回または1.5 mg/kg 1日1回を1 mg/kg 1日1回に減量すべきである。代替薬としては、aPTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)*測定により用量モニタリングを行いながら非分画ヘパリンを使用する。腎機能が安定しないか悪化している患者でも、非分画ヘパリンの使用が好ましい。また、非分画ヘパリンは抗凝固作用が急速に消滅するため、術後等出血リスクが高い期間においても非分画ヘパリンの使用が好ましい。5日以内に冠動脈血管形成術等の外科手術の可能性が高い場合は、通常のaPTTモニタリングを行いながら非分画ヘパリンを使用することを勧める。

参考情報

*:aPTT(activated partial thromboplastin time, 活性化部分トロンボプラスチン時間)

内因系を活性化させる部分トロンボプラスチン(リン脂質分画)を、クエン酸加血漿に添加して凝

固時間を測定する。内因系止血異常のスクリーニングとして必須の血液検査。

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.2 No.16(2004/08/26)

〔‘Lovenox’〕(enoxaparin sodium) : 重篤な腎障害を持つ患者は用量調節が必要 [米 FDA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly2/16040826.pdf>

◎Enoxaparin〔エノキサパリン, 低分子量ヘパリン, 静脈血栓症治療剤〕

国内:申請中(2006/07/03 現在) 海外:発売済

Vol.4(2006) No.16(08/10)R11

【 豪 TGA 】

経口 **terbinafine**: 生命を脅かす血液障害

Life threatening blood dyscrasias with oral terbinafine

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.4

通知日:2006/08/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0608.htm>

経口 **terbinafine**〔‘Lamisil’〕は、局所治療に反応しない重篤な白癬、および爪白癬の成人患者に適応がある。経口 **terbinafine** に関連したまれではあるが重篤な反応(白血球障害、重篤な皮膚反応や重篤な肝毒性)が3件報告されており、処方医に注意を喚起している。これらの反応は、局所用 **terbinafine** 製剤〔‘Lamisil’〕クリームやゲル〕では報告されていない。

ADRACは2004年10月にも、経口 **terbinafine**と血液疾患との関連について、医療従事者に注意を喚起している。ADRACは合計663件の報告のうち、経口 **terbinafine**による白血球障害について現在16件の報告を受けている。内訳は無顆粒球症(7)、好中球減少症(7)や汎血球減少症(2)である。

健康な60歳の女性が、足の親指の爪白癬のため1ヶ月間 **terbinafine**を服用していたが、この女性は口腔内潰瘍、発熱および筋痛を発症したため、受診したところ、白血球数が $1.3 \times 10^9/L$ 、好中球数はゼロであった。抗生物質の静注および顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)の投与後に回復した。この症例での発症は服用開始から約4週間で、ADRACに報告されている他の11件の報告(服用開始から4~6週で発症)と一致していた。患者の大部分は感染の徴候を示した。

Terbinafineの服用を中止し適切な処置を行った場合、通常は迅速に回復する。16件の報告のうち11件で回復が記載されていたが、79歳の女性は **terbinafine**の服用開始後約2ヶ月で無顆粒球症を発症し、GCSFや抗生物質の投与にもかかわらず敗血症性ショックにより死亡した。好中球減少の重篤度も特徴の1つで、12件の症例で報告された好中球数は $0.0 \sim 0.9 \times 10^9/L$ であった。

Terbinafineを1ヶ月以上服用している患者では、発熱、咽頭痛や口腔内潰瘍等の感染症/好中

球減少症の症状に注意すべきである。診断の遅れが死亡率の上昇に関するおそれがあるため、症状が現れた場合は総白血球数や好中球数を検査する必要がある。

©Terbinafine〔テルビナフィン, アリルアミン系皮膚真菌症治療剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.16(08/10)R12

【 豪 TGA 】

救急蘇生時のコロイド(輸液)使用について(更新情報)

Update and clarification :Problems with colloids in fluid resuscitation. Aust Adv Drug React Bull 2006;25:10

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.4

通知日:2006/08/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0608.htm>

Aust Adv Drug React Bull, Vol.25, No.3, June 2006*で、オーストラリアおよびニュージーランドで行われた SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) 試験で示された、コロイド性代用血漿剤のアナフィラキシー様反応のリスクについて通知した。

この中の“生理食塩水と albumin が同等の効果を示している”という記述は、SAFE 試験¹⁾において救急蘇生輸液投与 28 日後の臨床的な転帰がほぼ同じであったことを示しているだけで、直接同試験で、生理食塩水と albumin の有効性の厳密な比較を行っているわけではない。

文 献

- 1) The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. NEJM 2004;350: 2247-2256.

参考情報

*:医薬品安全性情報 Vol.4 No.12(2006/06/15)

救急蘇生時のコロイド(輸液)使用:アナフィラキシー様反応の可能性, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.3[豪 TGA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/12060615.pdf>

Vol.4(2006) No.16(08/10)R13

【 豪 TGA 】

TGA 副作用調査の対象医薬品

Drugs of current interest

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.4

通知日:2006/08/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0608.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’]	Fenofibrate [‘Lipidil’]	Teriparatide [‘Fortéo’]
Ezetimibe [‘Ezetrol’]	Pimecrolimus [‘Elidel’]	Iron sucrose [‘Venofer’]
Ezetimibe/Simvastatin[‘Vytorin’]	Pregabalin [‘Lyrica’]	

参考情報

- ◎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 II/III(2006/07/13 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(2006/07/03 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:PhaseIII(2006/07/03 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〕
海外:発売済
- ◎Teriparatide〔テリパラチド, 骨粗鬆症治療薬〕
国内:PhaseII(2006/07/13 現在) 海外:発売済
- ◎Iron Sucrose〔鉄欠乏性貧血治療薬〕海外:発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室:竹村 玲子, 山本 美智子