

# 医薬品安全性情報 Vol.4 No.17 (2006/08/24)

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]
  - Isotretinoin [‘Roaccutane’]: 精神系の有害反応 ..... 2
  - 抗精神病薬: 心不整脈に関連 ..... 3
  - ホルモン補充療法と tibolone [‘Livial’]: 子宮内膜癌のリスクに関する最新情報 ..... 4
  - インスリン製剤: ヒトインスリン製剤への変更時における無自覚性低血糖症 ..... 7
- Beclometasone 吸入剤: フロンガス剤と代替フロン剤の力価の違いについて [英 MHRA] ..... 8
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2006 年 6 月) [米 FDA] ..... 10
- Lamotrigine [‘Lamictal’]: 非症候群性口唇・口蓋裂のリスク上昇との関連 [カナダ Health Canada] ..... 12
- Tipranavir: 頭蓋内出血 [EU EMEA] ..... 14

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(2006/08/16 現在)

Vol.4(2006) No.17(08/24) R01

【 英 MHRA 】

○ Isotretinoin[‘Roaccutane’]:精神系の有害反応

**Isotretinoin[‘Roaccutane’]: psychiatric adverse reactions**

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

Isotretinoin(13-*cis*-レチノイン酸)は、抗菌剤による全身および局所療法に抵抗性を示す、重症ざ瘡(小結節性または集簇性ざ瘡、または恒久的な瘢痕形成のリスクを伴うざ瘡等)の治療に適応がある。

うつ病および他の精神系症状の発現の可能性に関する警告は、1998年、isotretinoinの製品概要(SPC, Summary of Product Characteristics)に初めて追加された。

現在のSPCには、isotretinoin投与による、うつ病、うつ病の既往のある患者におけるうつ病の悪化、不安、攻撃性、気分変動、精神病の症状、異常行動、自殺念慮、および自殺企図や自殺既遂等の自殺行為の発現に関する警告が記載されている。

2005年6月に開催された医薬品安全性委員会(Committee on Safety of Medicines)の専門家ワーキンググループ(Expert Working Group)において、isotretinoinへの精神系の有害反応に関する全データ(非臨床データ、臨床試験、公表文献、自発報告、疫学的研究を含む)が検討された。

前臨床データでは、精神系または中枢神経系への影響を示すエビデンスは示されなかった。また、承認前に実施された臨床試験のデータでも isotretinoinとうつ病との関連性は示唆されなかったが、これらの試験は精神系の副作用の特定を目的としてデザインされておらず、また、まれにしか発現しない反応を特定するには規模が小さいものであった。

特に精神系の影響の評価を目的として設計された最近の試験では、投与との関連を示唆または相反する両方の結果が示された。

現時点での疫学的なエビデンスでは、isotretinoinとうつ病および自殺との関連性は確認されていないが、この知見の根拠となる研究には多くの制約があった。

精神系の有害反応の自発報告症例のレビューでは、精神系の有害反応と isotretinoinの使用に関するリスク因子は特定されなかった。このレビューは、isotretinoinの使用との関連が疑われた精神障害の報告9,683件が含まれ、その中には、再投与による副作用の発現(positive rechallenge)と記載されたうつ病、自殺企図または自殺念慮の症例が112例あった。

Expert Working Groupは、現在得られているエビデンスは製品情報に反映されているものと結論づけた。Isotretinoinによる治療を開始する患者には、気分変動の可能性について説明し、うつ病の徴候をモニタリングするとともに、必要に応じた適切な治療が推奨される。

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.3 No.12(2005/06/23)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/12050623.pdf>

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.24, No.3:ざ瘡, isotretinoinと自殺傾向〔豪TGA〕

◎Isotretinoin〔レチノイド(retinoid), VitaminA 誘導体, 難治性にきび治療薬〕海外:発売済

**Vol.4(2006) No.17(08/24) R02**

**【英MHRA】**

○ 抗精神病薬:心不整脈に関連

**Cardiac arrhythmias associated with antipsychotic drugs**

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

CSMの専門家ワーキンググループ(Expert Working Group)が抗精神病薬で治療中に発現する心不整脈リスクを検討するために設立され、同グループは以下の勧告を行った。

◆心電図と電解質モニタリング

- ・心電図検査の必要性は、関連する既往、家族歴および臨床検査から得られた患者のリスクに基づき、判断すべきである。また、治療中の心電図モニタリングの必要性は、ベースラインでの心電図の結果も影響される。
- ・心電図検査を行う場合は常に、平常時の心拍数の記録をとっておくこと。

◇ベースラインの心電図

- ・高齢者では、心疾患の既往または家族歴を有するか、または検査時に何らかの心異常が認められる場合には、ベースラインの心電図検査を参照すべきである。
- ・心電図検査は、特に虚血性心疾患、器質的心疾患、QT延長の診断においては、可能な限り早期に施行すべきである。

◇治療中

- ・抗精神病薬は常に、症状のコントロールが得られる最低用量を投与すべきである。
- ・多剤併用は避けるべきである。薬物動態学的または薬力学的な相互作用を伴う薬剤の併用を避けること。
- ・抗精神病薬を服用しており、動悸、または心疾患を示唆する他の症状がみられる患者について

ては、心電図検査を行うこと。

- QT 間隔の延長を認めた場合、投与量の減量を検討すること。
- QT 間隔が 500 msec を超えた場合、やむを得ない理由がある場合を除き、抗精神病薬の使用を中止すること。
- 抗精神病薬の増量時には心電図の必要性を検討すること。
- 治療前および治療中、また、特に消化器不調等の急性疾患を併発した場合は、カリウム値をモニターすること。

CSM Expert Working Group の活動に基づき、欧州全域を対象とした抗精神病薬の製品情報に関するレビューが、最近完了したところである。European review の報告を含む詳細情報は、MHRA ウェブサイト [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk) に掲載されている\*。

---

#### 参考情報

\* : European –wide review of product information- 2006 : Antipsychotic drugs

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&nodeId=224](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=224)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=con2024041&RevisionSelectionMethod=Latest](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2024041&RevisionSelectionMethod=Latest)

Vol.4(2006) No.17(08/24) R03

#### 【 英 MHRA 】

○ ホルモン補充療法と tibolone[‘Livial’]: 子宮内膜癌のリスクに関する最新情報

**HRT and tibolone[‘Livial’]: update on the risk of endometrial cancer**

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

Estrogen 単独のホルモン補充療法(HRT)による子宮内膜増殖作用はよく知られている<sup>1)</sup>。また、この作用は、1ヶ月に12日以上 progesterone 追加投与で阻止され、子宮内膜の保護効果が得られる。

Tibolone[‘Livial’]は、従来のホルモン補充療法と同じ適応の承認を受けている。Tibolone とその代謝物は progesterone 様, estrogen 様および androgen 様の作用を持ち、以前は「子宮内膜に対し安全」な薬剤として広く認識されていた。

#### ◆子宮内膜の安全性に関する新しいデータ

最近になって、英国の大規模観察研究 Million Women Study (MWS) から、子宮内膜癌に関する

る最新の調査結果が報告された<sup>2)</sup>。結果の概要を上記の表 1 に示す。

また、General Practice Research Database(GPRD)<sup>3)</sup>を用いた研究でも、連続併用によるホルモン補充療法を受ける患者に比較して、tibolone 投与患者では、子宮内膜癌のリスクが同様に上昇することが最近、報告された(RR=1.5, 1.0~2.3)。

#### ◆BMI(体格指数)の影響

ホルモン補充療法を受けていない女性 1,000 例あたりの 5 年間の膜癌のリスクは、BMI の増加に伴って上昇する(BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 未満の女性では 2/1,000 例, BMI 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の女性では 6/1,000 例)。

MWS では、子宮内膜に対する tibolone の影響が最も著明なのは BMI が比較的低値の女性であり、また、併用療法によるホルモン補充療法の有益な効果が最も著明に得られるのは BMI が比較的高値の女性であることが明らかになった。

#### ◆リスクのバランス

ホルモン補充療法および tibolone 使用者における乳癌リスクについて、すでに処方医に通知している<sup>4)</sup>。MWS の最新データでは、同一集団における子宮内膜癌と乳癌の最新発生率も示されている(表 1 参照)。

正常な子宮を有する女性において、最適な治療の種類を判断する場合には、これらの両方のリスクを考慮すべきである。

#### ◆処方医の勧告

- ・更年期症状の治療において、短期ホルモン補充療法および/または tibolone でのベネフィットは、大部分の女性においてリスクを上回ると考えられる。
- ・最小有効量を可能な限り最短期間使用し、また、治療継続の必要性について少なくとも年 1 回再検討することが妥当である。
- ・子宮を摘出した女性の場合、estrogen 単独療法が妥当である。

表 1: Million Women Study における子宮内膜癌および乳癌の推定標準化発生率

|       | 患者登録時に使用されていたホルモン補充療法の種類 |                             |                          |                       |                      |
|-------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|
|       | 未使用<br>n<br>[95%CI]      | Estrogen 単独<br>n<br>[95%CI] | Tibolone<br>n<br>[95%CI] | 周期的併用<br>n<br>[95%CI] | 連続併用<br>n<br>[95%CI] |
| 子宮内膜癌 | 3<br>[3~3]               | 5 <sup>a</sup><br>[4~8]     | 6<br>[5~8]               | 3<br>[3~4]            | 2<br>[2~3]           |
| 乳癌*   | 14<br>[13~14]            | 18<br>[17~20]               | 20<br>[18~23]            | 28<br>[26~30]         | 29<br>[28~31]        |

数値は、ホルモン補充療法を受けたことのない患者、または現在 tibolone またはホルモン補充療法を受けている患者 1000 例あたりについて、5 年間の期間において算出されている。

\* これらの値は以前の発表値とは異なる。SPC に記載されている数値は、1980 年代半ばの英国および米国における発生率の中間値である一般化発生率に基づき、15 年間の期間において示されている。また、表中の数値は、MWS のホルモン補充療法を受けたことのない患者で得られた値に基づいており、5 年間の期間において示されている。

<sup>a</sup> 世界規模のデータ<sup>1)</sup>のメタ分析結果では、1,000 例あたり 6~8 という値が示されている。

- ・正常な子宮を有する女性では、個々の患者について子宮内膜癌と乳癌のリスクを慎重に評価すべきである。その際、各患者のリスク因子を考慮に入れるとともに、治療の奏効性、死亡率等の観点から、これらの癌の頻度および特性に留意すべきである。
- ・Tibolone(および連続併用法によるホルモン補充療法)は、1年以上にわたり自然な月経出血のない女性にのみ使用すべきである。
- ・Tibolone は、すべてのホルモン補充療法と同様、治療開始後6ヵ月以内に起きる破綻出血\*を除き、未診断の腫出血がみられる女性には禁忌である。原因が解明されていない出血については、投与中止後の出血も含めてすべて調査し、子宮内膜癌の可能性を除外する必要がある。
- ・BMI 上昇に伴う子宮内膜癌のリスク増加は、ホルモン補充療法かつ/または tibolone によるリスク増加の程度よりも大きい。

## 文 献

- 1) Grady D et al., Obstet & Gynaecol. 1995; 85: 304-313.
- 2) Million Women Study Collaborators, Lancet 2005; 365: 1543-5.
- 3) De Vries et al., Drug Safety 2005; 28(3): 241-249.
- 4) MHRA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance. 2003; 29:1-3.

---

## 参考情報

\*:破綻出血

排卵がないために estrogen 分泌が持続し、子宮内膜が異常増殖し、栄養血管の増生が追いつかず血行障害となり出血すること。

©Tibolone[チボロン, 骨粗鬆症治療剤, ホルモン療法剤]国内:PhaseIII 中断(閉経後骨粗鬆症, 2006/08/17 現在) 海外:発売済

**Vol.4(2006) No.17(08/24) R04**

**【 英 MHRA 】**

○ インスリン製剤:ヒトインスリン製剤への変更時における無自覚性低血糖症

**Reminders: Hypoglycaemia unawareness on transferring insulins**

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

インスリン製剤の新しい種類または商品への変更は、医療従事者の監督下で行われる必要がある。インスリン製剤は強度、製造業者、種類(レギュラー, NPH\*, レンテ), 由来する動物種(例, 動物由来からヒト由来への変更)の変更に伴い、用量の変更が必要となる場合がある。

動物由来インスリンからヒトインスリンへの変更後に低血糖反応が発現した患者の中では、低血糖症の前兆を警告する初期症状が以前のインスリン製剤使用時に比べて著明でないか異なるとの報告もある。無自覚性低血糖症に関するヒトインスリンと動物由来インスリンの違いについて、その臨床的エビデンスは決定的なものではない。しかし、低血糖症の「警告の初期症状」が見られない原因が、ヒトインスリンへの変更にあると考えられる場合は、動物由来インスリンに戻るのが賢明と思われる。

---

**参考情報**

\* :Neutral Protamine Hagedorn。インスリン製剤のタイプで中間型。持続化剤の硫酸プロタミンを加えたタイプ。

©Insulin 製剤〔糖尿病治療薬〕

Vol.4(2006) No.17(08/24) R05

【 英 MHRA 】

- **Beclometasone** 吸入剤: フロンガス剤と代替フロン剤の力価の違いについて

**Medicines regulator informs healthcare professionals about prescribing UK beclometasone dipropionate CFC-free inhalers for asthma**

**Press release**

通知日: 2006/08/08

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2024437&ssTargetNodeId=389](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2024437&ssTargetNodeId=389)

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2024433&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2024433&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)

英国では現在、beclometasone の代替フロン吸入剤として[‘Clenil Modulite’]と[‘Qvar’]の2剤が流通している。しかし、この2剤は製剤設計が異なっており、[‘Qvar’]の作用の強さは[‘Clenil Modulite’]の約2倍とされている。

患者がフロンを使用した吸入剤から代替フロンの吸入剤へ変更する場合[特に比較的強力な[‘Qvar’]へ変更する場合]や、代替フロンの吸入剤間で変更する場合には、用量の違いを考慮し、投与量を調整することが重要である。

医療従事者向け

モントリオール議定書の条項に従って、フロンガス(CFCs, chlorofluorocarbons)の製造と供給は、世界的に徐々に停止されている。これまで喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)に使われた加圧式定量噴霧吸入器(pMDI, pressurized metered-dose inhaler)にはフロンガスが使用されていたが、現在では hydrofluoroalkane (HFA)を高圧ガスとして用いる代替フロンとなっている。

英国市場では、10年前から代替フロンの pMDI が導入され、現在 beclometasone を含有する2種の pMDI がある。Ivax Pharmaceuticals 社の[‘Qvar’]に加え、最近 Trinity-Chiesi Pharmaceuticals 社の[‘Clenil Modulite’]が上市された。これら2剤の代替フロン吸入剤は両剤とも **beclometasone** を活性物質として含有しているが、力価は同等でないため、安全性への影響が懸念される。これについて医療従事者に警告し、確実に意図した製剤が処方し調剤されるよう、本レターが発行された。

◇処方情報および調剤情報

- 処方医は以下に注意すること
  - － 処方箋への一般名 beclometasone の記載では、beclometasone フロンガス製剤(CFC-BDP)と代替フロン製剤を区別することができないため、薬剤師はいずれかを調剤してしまう可能性がある。また、beclometasone の代替フロン吸入剤と処方箋に記載した場



合, [‘Qvar’]と[‘Clenil Modulite’]の2つの製剤のいずれかが調剤される可能性があり、これらの力価は同じではない。

したがって

－処方医が代替フロン**の beclometasone** を処方したい場合、**商品名を処方箋に記載すべき**である。

- ・ Beclometasone の pMDI の一般名での処方を受けた薬剤師は、代替フロン**の製品かどうかを確認**すること。またその場合、流通している2種の商品のいずれかも確認すること。

◇新たに処方を受ける患者や他の製品に変更された患者

Beclometasone の pMDI の処方を新たに受ける患者や、他の製品に変更される患者について、用量についての助言を以下に記す。

1. [‘Clenil Modulite’] (Trinity-Chiesi Pharmaceuticals 社) は、現在流通しているフロンガス含有 beclometasone の pMDI と同量で処方すべきである。
2. [‘Qvar’] (Ivax Pharmaceuticals 社) は、現在流通しているフロンガス含有 beclometasone の pMDI と比較して 2～2.5 倍の作用を持つ。したがって現在流通しているフロンガス含有する beclometasone の pMDI より低用量で処方すべきである。詳しい情報は SPC に記載されている。
3. [‘Clenil Modulite’] は小児の使用に承認されているが、[‘Qvar’] は小児の使用に対し承認されていない(12歳以上に適応)。
4. ステロイド吸入剤のすべてについて、喘息管理を目的とする場合には、一般に認められている標準治療に従って、ステロイド吸入剤の用量は喘息管理を維持できる最低用量まで徐々に調節すべきである。

フロンガス含有の beclometasone (CFC-BDP) と [‘Clenil Modulite’] や [‘Qvar’] の用量変換表

| 1日合計用量(μg/日)    |             |     |             |             |              |      |               |               |
|-----------------|-------------|-----|-------------|-------------|--------------|------|---------------|---------------|
| CFC-BDP         | 200～<br>250 | 300 | 400～<br>500 | 600～<br>750 | 800～<br>1000 | 1100 | 1200～<br>1500 | 1600～<br>2000 |
| Clenil Modulite | 200～<br>250 | 300 | 400～<br>500 | 600～<br>750 | 800～<br>1000 | 1100 | 1200～<br>1500 | 1600～<br>2000 |
| Qvar            | 100         | 150 | 200         | 300         | 400          | 500  | 600           | 800           |

©Beclometasone [ベクロメタゾン, 吸入ステロイド喘息治療剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.4(2006) No.17(08/24) R06**

**【 米 FDA 】**

**• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2006年6月)**

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

**FDA MedWatch**

通知日:2006/08/15

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/jun06\\_quickview.htm](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/jun06_quickview.htm)

この概要は、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、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:BW(boxed warning)=枠組み警告, C(contraindications)=禁忌, 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 |
| Dilaudid-HP(hydromorphone hydrochloride)Injection                                 | ○       |   | ○ | ○ |    |
| Dilaudid(hydromorphone hydrochloride)Oral Liquid and 8 mg Tablets                 | ○       |   | ○ | ○ |    |
| Foradil Aerolizer(formoterol fumarate inhalation powder) for Oral Inhalation only | ○       |   | ○ | ○ | ○  |
| Revlimid(lenalidomide)Capsules(※)                                                 | ○       |   | ○ | ○ | ○  |
| Taxotere(docetaxel)Injection Concentrate                                          | ○       |   | ○ |   | ○  |
| Tysabri(natalizumab)                                                              | ○       | ○ | ○ | ○ | ○  |
| Ketek(telithromycin)Tablets                                                       |         | ○ | ○ | ○ | ○  |
| Marinol(dronabinol)Capsules                                                       |         | ○ |   | ○ | ○  |
| Soma(carisoprodol)Tablets, USP                                                    |         | ○ | ○ | ○ |    |
| Avandaryl(rosiglitazone maleate and glimepiride)Tablets                           |         |   | ○ | ○ | ○  |
| Combivir(lamivudine/zidovudine)Tablets                                            |         |   | ○ | ○ |    |
| Epivir(lamivudine)Tablets and Oral Solution                                       |         |   | ○ | ○ |    |
| Hycamtin(topotecan hydrochloride)for Injection for Intravenous Use                |         |   | ○ | ○ | ○  |
| Ultane(sevoflurane)Volatile Liquid for Inhalation                                 |         |   | ○ |   | ○  |
| Avandia(rosiglitazone maleate)Tablets                                             |         |   |   | ○ | ○  |

| 米国商品名(一般名)                                                               | 改訂された項目 |   |   |   |    |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|---|---|---|----|
|                                                                          | BW      | C | W | P | AR |
| Carbatrol (carbamazepine) Extended-Release Capsules                      |         |   |   | ○ |    |
| Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Delayed-release Capsules             |         |   |   | ○ |    |
| Emend (aprepitant) Capsules, 40 mg                                       |         |   |   | ○ | ○  |
| Emend (aprepitant) Capsules, 80 mg and 125 mg                            |         |   |   | ○ |    |
| Epogen (epoetin alfa)                                                    |         |   |   | ○ |    |
| Exelon (rivastigmine tartrate) Capsules and Oral Solution                |         |   |   | ○ | ○  |
| Loprox (ciclopirox) Shampoo, 1%                                          |         |   |   | ○ |    |
| Lumigan (bimatoprost ophthalmic solution) 0.03%                          |         |   |   | ○ |    |
| Prandin (repaglinide) Tablets                                            |         |   |   | ○ | ○  |
| Prinivil (lisinopril) Tablets                                            |         |   |   | ○ | ○  |
| Prinzide (lisinopril-hydrochlorothiazide) Tablets                        |         |   |   | ○ |    |
| Rapamune (sirolimus) Oral Solution and Tablets                           |         |   |   | ○ | ○  |
| Timoptic (timolol maleate ophthalmic solution) in Ocusdose (Dispenser)   |         |   |   | ○ |    |
| Viagra (sildenafil citrate) Tablets                                      |         |   |   | ○ |    |
| Wellbutrin XL (bupropion hydrochloride extended-release tablets)         |         |   |   | ○ | ○  |
| Zestoretic (lisinopril/hydrochlorothiazide) Tablets                      |         |   |   | ○ |    |
| Zestril (lisinopril) Tablets                                             |         |   |   | ○ | ○  |
| Adderall XR (mixed salts of single-entity amphetamine products) Capsules |         |   |   |   | ○  |
| Avastin (bevacizumab) for Intravenous Use                                |         |   |   |   | ○  |
| Edex (alprostadil for injection) for Intracavernous Use only             |         |   |   |   | ○  |
| Leustatin (cladribine) for Injection for Intravenous Infusion only       |         |   |   |   | ○  |
| Treacator (ethionamide tablets, USP)                                     |         |   |   |   | ○  |

## 参考情報

### ◎Lenalidomide [thalidomide アナログ] (※)

適応: 5q 染色体欠失性細胞遺伝学的異常がある(その他の細胞遺伝学的異常のあるなしは問わず), 低リスクまたは中程度1のリスクを持つ骨髄異形成症候群(MDS)による輸血依存性貧血の治療。

**Vol.4(2006) No.17(08/24) R07**

**【カナダ Health Canada】**

**• Lamotrigine [‘Lamictal’]:非症候群性口唇・口蓋裂のリスク上昇との関連**

**Association of [‘Lamictal’] (lamotrigine) with an increased risk of non-syndromic oral clefts  
For Healthcare Professional**

通知日:2006/08/08

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/lamictal\\_2\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/lamictal_2_hpc-cps_e.html)

Health Canada は抗てんかん剤 lamotrigine [‘Lamictal’]に関する重要な安全性情報を是認した。

医療従事者向け

抗てんかん剤 lamotrigine [‘Lamictal’]に関する新規の重要な安全性情報について GlaxoSmithKline (GSK)社は Health Canada との協議を受け通知した。

- NAAED (North American Antiepileptic Drug)の妊娠登録システム(Pregnancy Registry)のデータにより, lamotrigine[‘Lamictal’]に関連した非症候群性の口唇・口蓋裂\*のリスクが示された。Lamotrigineを妊娠第1 三半期に単独投与された母親から生まれた564人の乳児で, 3件の孤発型・非症候群性の口蓋裂の症例と2件の口蓋裂を伴わない孤発型・非症候群性の口唇裂が報告され, 1,000人中 8.9人の割合であった<sup>1)</sup>。BWH(Brigham and Women's Hospital, 米国ボストン州)のActive Malformations Surveillance Program<sup>2)</sup>の一般的な母集団では1,000人中 0.37人の発症率であった[lamotrigine投与患者の対BWHの一般母集団の相対リスク24, 95%CI[10.0~57.4]]。
- NAAEDでの口唇・口蓋裂の発症率は, 米国, オーストラリアや欧州の研究等の文献で報告されているバックグラウンドの非症候群性の口唇・口蓋裂の発症率より高く, 0.50 ~2.16人/1,000人中の範囲で報告されている。
- リスク評価をサポートするため, 妊娠第1 三半期に lamotrigineを単独投与された約2,200人が追加された妊娠登録のデータの分析が行われ, さらに4件の非症候群性の口唇・口蓋裂の症例が特定された。追跡情報が入手され次第, 適切な方法で通知する。
- 医療従事者は, lamotrigine投与中に妊娠した場合や妊娠を計画している場合は医師に伝えるよう, 患者に知らせるべきである。

NAAEDデータでは, lamotrigineに関連する大奇形(major congenital malformation)の全体的なリスク上昇は示されなかった(15/564 = 2.7% または1,000人中27人)。

◇他の妊娠登録からのデータ

他の妊娠登録のデータも含めて, 現在評価中である。登録システムでのデータ収集法が統一されておらず, 遺伝的要因を含め口唇・口蓋裂発症の原因となるさまざまなファクターがあるため, 全

データの最善の分析法は未定のままである。追加情報を入手し次第、適切な方法で通知する。

#### ◇処方情報の改訂

GSK 社は、これらの新しい報告データおよび他の関連情報(他の登録システムからの 2,000 人の妊婦の転帰を含む)について、世界各国の規制機関と協議し、さらに今回の知見の意義について検討中である。GSK 社はこれらの協議の結論に関して、必要に応じて処方情報や患者用情報を更新する予定である。現行の製品モノグラフに記載されているように、本剤を投与中に妊娠した場合や妊娠を計画している場合は、患者は医師に伝えるべきである。妊婦や胎児はコントロール不良のてんかんにより、著しい健康リスクに直面するが、胎児へのベネフィットの可能性がリスクを上回る場合に限って、妊娠中に[‘Lamictal’]を使用すべきである。

#### 文 献

- 1) Holmes LB, Wyszynski, DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology 2006;76(5) 318.
- 2) Nelson K., Holmes L.B. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. New England J Medicine 320:19-23, 1989.

---

#### 参考情報

\*:口唇・口蓋裂

口唇裂(CLP, 口蓋裂を伴うものもしくは伴わない場合があり)は、外表奇形の中でも高率に認められる。白人では1,000人につき0.7~1.36人の割合で発症するという報告がある。日本人においては出生児1,000人につき1.82~2.06程度という報告があり、白人に比較してかなり高頻度である。本疾患の患者の5人に1人は口唇裂の家族歴があり、遺伝的な要因も強く示唆されている。

口蓋裂(CPO)はCLPに比較して低頻度で発生し、出生児1,000人につき約0.65人との国際的な報告がある。CLPとCPOは解剖学的に異なるものとして分類される。疫学的家族研究によれば、両者は異なる病因をもち、遺伝的形質としては多因子的であることが示唆されている。

なお、Carbamazepine, phenytoin, バルプロ酸等の従来抗てんかん薬で発生する奇形は、今回報告された非症候群性と異なり、口唇・口蓋裂の他心室中隔欠損等を伴う奇形の合併例が多く報告されている。

©Lamotrigine[ラモトリギン, 抗てんかん剤, 興奮性神経伝達の抑制, 電位依存性の Na チャネル阻害]国内:申請中(2006/07/03 現在) 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.4(2006) No.17(08/24) R08

【 EU EMEA 】

• Tipranavir:頭蓋内出血

Safety update:[‘Aptivus’](tipranavir)

Committee for medicinal products for human use June 2006 plenary meeting monthly report

通知日:2006/07/12

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/22262906.pdf>

◇安全性情報の更新

EMEA は、tipranavir[‘Aptivus’]の使用に関連する頭蓋内出血の症例を検討した。今回の予備的な解析により、CHMP は販売承認保持業者(Boehringer Ingelheim International 社)に対し、[‘Aptivus’]の製品情報を変更し、頭蓋内出血に関する安全性情報を追加するよう要請した。

---

参考情報

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.4 No.14(2006/07/13)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/14060713.pdf>

Tipranavir[‘Aptivus’]:頭蓋内出血[米 FDA], [カナダ Health Canada]

米国およびカナダのBoehringer Ingelheim 社によると、2005年6月7日時点で、HIV-1感染患者での臨床試験で抗レトロウイルス併用療法の一部として tipranavir[‘Aptivus’]カプセル剤投与を受けた6,840人中13人において、頭蓋内出血事象14件を確認し、うち8人は死亡の転帰をとった。

©Tipranavir[プロテアーゼ阻害剤]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