

医薬品安全性情報 Vol.4 No.22 (2006/11/02)

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

- 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の安全性情報更新 [英 MHRA]2
- Imatinib [‘Gleevec’]: 重篤なうつ血性心不全および左室機能不全 [米 FDA]3
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2006 年 9 月) [米 FDA]5
- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.4 [カナダ Health Canada]
 - Atomoxetine [‘Strattera’]: チックとの関連の疑い7
- Bismacine/Chromacine を使用しないよう消費者に警告 [カナダ Health Canada]8
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.5 [豪 TGA]
 - ACE 阻害剤/アンジオテンシン II 受容体拮抗剤, 利尿剤および NSAID の 3 剤併用: 腎不全のリスク9
 - Leflunomide: 末梢性ニューロパシー11
 - Ezetimibe: うつ病の可能性12
- Tramadol: Warfarin との相互作用のエビデンス [NZ MEDSAFE]14
- EMEA は非選択的 NSAIDs のベネフィット/リスクバランスは良好と結論 [EU EMEA]16
- 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs): CHMP による科学的結論 [EU EMEA]17

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(2006/10/25 現在)

Vol.4(2006) No.22(11/02)R01

【 英 MHRA 】

● 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の安全性情報更新

Updated safety information for non-steroidal inflammatory drugs (NSAIDs)

Press release

通知日:2006/10/24

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025039&ssTargetNodeId=389

英国 CHM(Commission on Human Medicines)は本日 2006 年 10 月 24 日付で、NSAIDs の高用量・長期使用時に、心臓発作や卒中発作のような動脈血栓事象のリスクがわずかに増加する可能性があることを医療従事者に通知した。今回の情報は NSAIDs の有用性を疑問視するものではないが、新規の情報を提供することにより、医療従事者や患者が薬剤や治療についてインフォームドチョイスを行う上で役立つであろう。

NSAIDs の欧州の安全性検討¹⁾を受けて、MHRA は製薬会社に対し、CHM の勧告や EMEA の CHMP の科学的見解に基づいて NSAIDs の製品情報を改訂するよう要請する予定である。詳しい情報は MHRA のウェブサイトにて閲覧可能である。

◇NSAIDs の最近の調査結果

- ・ 心臓発作や卒中発作のリスクは全般的に非常に小さい。
- ・ すべての NSAIDs である程度リスクがあると思われるが、薬剤によってリスクにばらつきがある可能性を示すエビデンスがあり、これに関してはさらに詳しい調査が行われる予定である。
- ・ Ibuprofen を低用量含有する OTC 薬については、リスクの増大はないというエビデンスが得られており、本剤の推奨用量での使用は安全である。

NSAID および COX-2 阻害剤は、最低有効用量を症状の管理のため必要な最短期間処方すべきである。長期投与の必要性については定期的に検討し直すべきである。処方医は他の NSAIDs に切り替える際、製品の全般的な安全性プロフィール、個々の患者のリスク因子、患者自身の意向を注意深く検討すべきである。

◇その他の情報

1) NSAIDs and coxibs - Questions and answers

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2025037&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

2) Safety of Selective and non-selective NSAIDs –Health Professional letter

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2025036&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

参考情報

◇EMEAによるNSAIDsの心血管系に関する安全性レビューの結論は、本編(医薬品安全性情報 Vol.4 No.22)の下記2件を参照のこと。

- ・EMEAは非選択的NSAIDsのベネフィット/リスクバランスは良好と結論
- ・非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs):CHMPによる科学的結論

Vol.4(2006) No.22(1102)R02

【米FDA】

● **Imatinib[‘Gleevec’]:重篤なうっ血性心不全および左室機能不全**

Severe Congestive Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction in [‘Gleevec’] Treated Patients

2006 Safety Alert

通知日:2006/10/19

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Gleevec_DHCP_10-19-2006.htm

医療従事者向

Novartis社とFDAは、imatinib[‘Gleevec’]使用患者に重篤なうっ血性心不全および左室機能不全の発現について、処方情報の使用上の注意の項目を改訂した旨、医療従事者に通知した。

Imatinib[‘Gleevec’]は、フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病(CML)の治療、また、Kit(CD117)陽性の切除不能およびまたは転移性の悪性消化管間質腫瘍(GIST)の治療に適応がある。

Nature Medicine オンライン版に発表された[‘Gleevec’]に関する論文で、重篤なうっ血性心不全や左室機能不全を発症した10人の[‘Gleevec’]投与患者について報告された¹⁾。Nature Medicineのウェブサイトで見覧可能な補足データによれば、10人の患者すべてが[‘Gleevec’]の投与前にNYHA(New York Heart Association)心機能分類はIで、左室駆出力も正常であった。患者のほとんどは、高血圧、糖尿病や冠動脈疾患等をすでに有していた。Nature Medicineの論文ではまた、[‘Gleevec’]投与マウスが左室収縮不全を生じたことも報告されている。[‘Gleevec’]はまた、心筋細胞の細胞死も生じる。著者らは、心機能不全の発症はABL tyrosine kinase阻害と関連しており、ABL tyrosine kinaseを標的とする薬剤は同様の事象を生じる可能性がある、との仮説

を述べている。

この論文の発表後、Novartis 社は入手可能なすべての臨床試験や自発報告によるデータを更に詳細に評価している。心事象は依然としてまれであるが、重篤なうっ血性心不全や左室機能不全は時々報告されている。心疾患および心不全のリスク因子が既知の患者は注意深くモニターすべきであり、心不全と一致する症状のある患者は評価や治療を受けるべきである。

ラベリングを変更し、使用上の注意の項に以下の情報を追加する。

◆重篤なうっ血性心不全および左室機能不全

['Gleevec']投与患者に時折、重篤なうっ血性心不全および左室機能不全が報告された。心事象が報告された患者の大部分には、高齢や心疾患の既往など、他の合併症やリスク因子があった。新たにフィラデルフィア染色体陽性の慢性期慢性骨髄性白血病と診断された患者 1,106 人での国際的な無作為化第Ⅲ相試験において、重篤な心不全や左室機能不全が、インターフェロンと cytarabine を投与した患者の 0.9%に観察されたのに比較して['Gleevec']投与患者では 0.7%に観察された。心疾患や心不全のリスクファクターのある患者は注意深くモニターし、心不全の徴候や症状がある患者は評価し治療すべきである。

文 献

- 1) Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R et al. Nature Medicine; advance online publication July 23rd. 2006.
- 2) Impact of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors & Carvedilol on Recovery of Cardiac Function in Imatinib Associated Cardiomyopathy. Iliescu C, Wamique Yusuf S, Auerbach L, et al. Journal of Cardiac Failure 2005; 40 No. 6 Suppl. Abstract 054. 9th Annual Scientific Meeting of the Heart Failure Society of America, Sept 18-21st 2005.

参考情報

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.4 No.21 (2006/10/19)

Imatinib: 重大な左室駆出率低下およびうっ血性心不全[Health Canada]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/21061019.pdf>

©Imatinib〔チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬, 慢性骨髄性白血病治療薬(CML), 消化管間質腫瘍治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.22 (11/02) R03

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2006 年 9 月)

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

FDA MedWatch

通知日 : 2006/10/12

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/sep06_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
Seroquel (quetiapine fumarate) Tablets	○		○		
Cordarone (amiodarone HCl) Tablets		○	○	○	○
Lopressor (metoprolol tartrate tablets and injection, USP)		○	○	○	○
Lopressor HCT (metoprolol tartrate, USP and hydrochlorothiazide, USP) Tablets		○	○	○	○
Abilify (aripiprazole) Tablets and Oral Solution			○	○	○
Avastin (bevacizumab) for Intravenous Use			○		○
Concerta (methylphenidate hydrochloride) Extended-Release Tablets			○	○	○
Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Delayed-Release Capsules			○	○	
Effexor (venlafaxine hydrochloride) Tablets			○	○	
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) Extended-Release Capsules			○	○	
Ethrane (enflurane, USP) Liquid for Inhalation			○		○
Lamictal (lamotrigine) Tablets Lamictal (lamotrigine) Chewable Dispersible Tablets			○	○	
Magnevist (brand of gadopentetate dimeglumine) Injection			○	○	
Neumega (oprelvekin)			○		○

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	BW	C	W	P	AR
Ortho Evra (norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system)			○		
Prozac (fluoxetine capsules and oral solution, USP)			○	○	
Symbyax (olanzapine and fluoxetine HCl capsules)			○	○	
Zarontin (ethosuximide) Capsules			○		○
Actoplus Met (pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride tablets)				○	
Actos (pioglitazone hydrochloride) Tablets				○	
Azopt (brinzolamide ophthalmic suspension) 1%				○	
Betaxon (levobetaxolol hydrochloride ophthalmic suspension), 0.5% as base				○	○
Elmiron (pentosan polysulfate sodium) Capsules				○	
Enbrel (etanercept) for Subcutaneous Injection				○	○
Fuzeon (enfuvirtide) for Injection				○	○
Gleevec (imatinib mesylate) Tablets				○	○
Hepsera (adefovir dipivoxil) Tablets				○	
IC-Green (indocyanine green for injection, USP) Sterile				○	
Nascobal (cyanocobalamin, USP) Nasal Spray				○	
Nexium (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules				○	○
Nexium I.V. (esomeprazole sodium) for Injection				○	○
Noroxin (norfloxacin) Tablets				○	
Prilosec (omeprazole) Delayed-Release Capsules				○	
Risperdal Consta (risperidone) Long-Acting Injection				○	
Rituxan (Rituximab)				○	○
WelChol (colesevelam HCL) Tablets				○	
Zoloft (sertraline hydrochloride) Tablets and Oral Concentrate				○	
Atrovent HFA (ipratropium bromide HFA) Inhalation Aerosol					○
Azmacort (triamcinolone acetonide) Inhalation Aerosol					○

Vol.4(2006) No.22(11/02) R04

【カナダ Health Canada】

● **Atomoxetine[‘Strattera’]: チックとの関連の疑い**

Atomoxetine[‘Strattera’] : suspected association with tics

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.16, No.4

通知日:2006/10/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v16n4_e.html

症例報告

Health Canada はカナダ国内から、atomoxetine との関連が疑われるチックの報告を1件、チックの増悪の報告を1件受けている。最初の症例は、注意欠陥多動性障害 (ADHD) に対して atomoxetine 25mg/日を処方された7歳の女児であった。その後 40mg/日まで増量されたが、7～10日後に患者は運動性チックを新たに発症した。数日後、患者側の判断で 25mg/日に減量した。チックは継続したが、重症度は軽減された。Atomoxetine は継続されたが、処方に risperidone を追加することにより、チックは消失した。

2番目の症例は、ADHD に atomoxetine を処方されている11歳の少年のチックの増悪であった。初めの1週間の用量は 18mg/日、次の1週間は 25mg/日に増量され、続く3週間は 40mg/日に、その後 60mg/日に増量された。少年の精神科の既往は、双極性障害、ジルドラトレット症候群*、不眠症等であった。併用薬は risperidone および clonidine 等である。少年は以前、徐放性 methylphenidate 36mg/日を服用しており、投与中止前に 18mg/日まで減量していた。Atomoxetine 60mg/日の服用は、徐放性 methylphenidate 18mg/日と1～2日重なっていた。Atomoxetine 60mg/日投与中、患者は音声チックの急激な悪化を経験した。音声チックは1日に10～12時間継続し、ADHD はコントロール不良となった。主治医は atomoxetine の用量を 40mg/日に減量したが、患者のチックは継続し、報告時には回復していなかった。

Atomoxetine の使用に関連するチックの報告は以前にも1件あった¹⁾。カナダでの atomoxetine [‘Strattera’] の製品情報の申請データには、「[‘Strattera’] はチックを悪化しない、したがって ADHD および運動性チックあるいはトゥレット病*を併発している患者でも使用可能である」と記載されている²⁾。Health Canada は、atomoxetine の使用に関連する副作用報告のモニターを継続する予定である。

文 献

- 1) Ledbetter M. Atomoxetine use associated with onset of a motor tic. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2005;15(2):331-3. [PubMed]
- 2) Strattera (atomoxetine hydrochloride capsules) [product monograph]. Toronto: Eli Lilly Canada Inc.; 2006.

参考情報

*:ジルドラ トウレット症候群(トウレット症候群)

トウレット症候群は、多様な運動チックと1つ以上の音声チックが長期間にわたって続くチック障害である。トウレット症候群の発症頻度は少なくとも10,000人に5人とされ、男女比は3:1と男性に多く、遺伝的要因の関与が大きいとされている。抗ドーパミン作用の強い薬物の有効性から、ドーパミン系の過活動が想定されている。また、強迫性障害の合併が多く、かつ強迫性障害にはセロトニン再取り込み阻害剤が有効な場合があることから、セロトニン系の関与も示唆されている。

◎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(2006/09/20 現在) 海外:発売済

Vol.4(2006) No.22(11/02)R05

【カナダ Health Canada】

● Bismacine/Chromacine を使用しないよう消費者に警告

Health Canada warns consumers not to use unauthorized intravenous health products due to potential health risks

Warning

通知日:2006/10/13

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_99_e.html

Health Canada は未承認の注射剤である Bismacine(または Chromacine), Dioxychlor(または DC-3)や Sulfoxime を重篤な健康リスクのおそれのため使用しないよう、消費者や医療従事者に警告した。

これらの製品は、ダニによって媒介されるライム病^{*1} の治療のための注射剤として宣伝されている。また Dioxychlor や Sulfoxime 注射剤は、他の疾患の治療に対しても宣伝されている。Sulfoxime や Dioxychlor は共に抗菌剤として宣伝されている。

Bismacine は、カナダでは健康製品として承認されていないが、米国の薬局から購入できる^{*2}。Bismacine は、胃潰瘍の原因とされる細菌 *Helicobacter pylori* の治療に経口投与で用いられる重金属ビスマスを高用量含有する。しかしビスマス注射剤の使用は、心血管虚脱、腎不全や死亡を招くおそれがある。

Health Canada は Dioxychlor や Sulfoxime を承認していないが、オンタリオ州、ケベック州、ノバスコシア州のカナダ人が、米国のインターネット薬局から購入した形跡がある。

Bismacine, Dioxychlor や Sulfoxime 注射剤は、カナダにおいて自然療法として認められておら

ず、カナダで免許を持つ自然療法医は、ライム病その他の疾患の治療に対してこれらの製品を使用しない。

ライム病は通常、夏季に発生する。疾患の重篤度によって、経口または注射による抗生剤治療を行う。ライム病に関する詳しい情報は下記の URL に掲載されている。

http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/diseases-maladies/lyme_e.html

現在のところ、これらの製品に関連が疑われる副作用は Health Canada に報告されていない。しかし、米国では Bismacine 投与に関連する死亡が 1 件、被害報告が数件ある。

参考情報

*1: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。

*2:米国においても bismacine は医薬品として承認されていない。

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.4 No.16 (2006/08/10)

Bismacine/Chromacine を使用しないよう警告 [米 FDA]

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/16060810.pdf>

Vol.4 (2006) No.22 (11/02) R06

【 豪 TGA 】

- ACE 阻害剤/アンジオテンシン II 受容体拮抗剤, 利尿剤および NSAID の 3 剤併用:腎不全のリスク

Beware the triple whammy!

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.5

通知日:2006/10/03

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0610.htm>

ADRAC は以前、処方者に対し、「3 剤併用による重大な影響」、すなわち、ACE 阻害剤またはアンジオテンシン II 受容体拮抗剤と、利尿剤、NSAID (COX-2 選択的 NSAID を含む) の 3 剤併用により、有リスク患者が腎不全に罹患しやすくなる可能性について警告した^{1,2,3)}。リスク因子には、

高齢、すでに有する腎機能障害、および脱水が含まれる。2005年にADRACは、3剤併用を受けた患者における腎不全の報告を21件受けた。多くの症例では、腎不全の発現を促進する因子として、急性疾患、脱水、ジゴキシン毒性、あるいはACE阻害剤またはアンジオテンシンII受容体拮抗剤と利尿剤の併用患者に対するNSAID追加投与であった。

National Prescribing Service (NPS)は最近、Indicators of Quality Prescribing in Australian General Practice: a manual for users を発表しており、これはNPSウェブサイト(www.nps.org.au)で閲覧可能である。処方指標(process indicator)の一つとして、適切な処方(Good prescribing)「3剤併用による重大な影響」の回避(avoiding the ‘triple whammy’)をあげている。3剤併用のリスクはなるべく避ける必要があり、腎機能障害患者ではACE阻害剤またはアンジオテンシンII受容体拮抗剤とNSAIDの併用には細心の注意を払うべきであることが強調されている。

現在、ACE阻害剤またはアンジオテンシンII受容体拮抗剤と利尿剤の両者を含む多くの配合剤が入手可能であることに留意すべきである。

一般によく使用される配合剤の一部を下表に示す。ADRACは、処方者に対し、可能な限り3剤併用を避けるよう勧告する。しかしながら、これらの薬剤が必要な場合、処方者は、疾患、脱水またはNSAIDの使用開始等の状況について注意すべきである。このような状況により、これらの併用患者は腎不全を起こしやすくなると考えられる。また処方者は、患者に対し、上記のようなエピソードを認めた場合には医師の診察を受けるよう助言すべきである。

ACE阻害剤またはアンジオテンシンII受容体拮抗剤と利尿剤との配合剤	製品名
Perindopril/Indapamide	[‘Coversyl Plus’]
Fosinopril/Hydrochlorothiazide	[‘Monoplus’]
Enalapril/Hydrochlorothiazide	[‘Renitec Plus’]
Quinapril/Hydrochlorothiazide	[‘Accuretic’]
Captopril/Hydrochlorothiazide	[‘Capozide’], [‘Coverex Plus’]
Irbesartan/Hydrochlorothiazide	[‘Avapro HCT’], [‘Karvezide’]
Telmisartan/Hydrochlorothiazide	[‘Micardis Plus’], [‘Pritor Plus’]
Eprosartan/Hydrochlorothiazide	[‘Teveten Plus’]

文献

- 1)ADRAC, Thomas M. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs - the triple whammy. MJA 2000; 172: 184-5.
- 2)Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC. COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited. MJA 2000; 173: 274 (corr. MJA 2000; 173: 504).
- 3)ADRAC. ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination. Aust Adv Drug React Bull 2003; 22: 14-15.

©Perindopril/Indapamide〔ペリンドプリル/インダパミド, ACE阻害剤と非チアジド系利尿剤との合

剤] 海外: 発売済

◎Fosinopril/Hydrochlorothiazide [Fosinopril/ヒドロクロロチアジド, ACE 阻害剤とチアジド系利尿剤との合剤] 海外: 発売済

◎Enalapril/Hydrochlorothiazide [エナラプリル/ヒドロクロロチアジド, ACE 阻害剤とチアジド系利尿剤との合剤] 海外: 発売済

◎Quinapril/Hydrochlorothiazide [キナプリル/ヒドロクロロチアジド, チアジド系利尿剤との合剤] 海外: 発売済

◎Captopril/Hydrochlorothiazide [カプトプリル/ヒドロクロロチアジド, チアジド系利尿剤との合剤] 海外: 発売済

◎Irbesartan/Hydrochlorothiazide [Irbesartan/ヒドロクロロチアジド, アンジオテンシン II 受容体拮抗剤とチアジド系利尿剤との合剤] 海外: 発売済

◎Telmisartan/Hydrochlorothiazide [テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド, アンジオテンシン II 受容体拮抗剤とチアジド系利尿剤との合剤] 海外: 発売済

◎Eprosartan/Hydrochlorothiazide [Eprosartan/ヒドロクロロチアジド, アンジオテンシン II 受容体拮抗剤とチアジド系利尿剤との合剤] 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.22 (11/02) R07

【 豪 TGA 】

● Leflunomide: 末梢性ニューロパシー

Leflunomide and peripheral neuropathy

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.5

通知日: 2006/10/03

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0610.htm>

Leflunomide は免疫抑制作用を有する疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) のプロドラックで、オーストラリアでは 2000 年に、活動性関節リウマチの治療薬として承認された。

ADRAC は現在までに、leflunomide に関連する 659 件の報告を受けた。そのうち 30 件がニューロパシーまたは末梢性ニューロパシーについて報告された。これらの症例中 24 症例では、leflunomide が唯一の被疑薬であった。患者の年齢範囲は 33~90 歳であった。Leflunomide の用量は、24 例で 20mg/日、1 例で 10mg/日、1 例で 30mg/日であり、その他の症例では記載がなかった。症状が発現するまでの期間は 2 週間~20 カ月間であった (n=21)。

ほとんどの報告には、しびれ感、感覚鈍麻、錯感覚、または足および手 (少数例) の痛みを伴う灼熱感など、両側性感覚変化が潜行性に発現したことが記載されていた。臨床所見は多様であり、

軽い接触およびピン刺激に対する感覚低下、末梢性の振動感覚の低下などが認められ、1例では「垂足」が報告された。腱反射の低下または消失も、一部の症例で認められた。

9件の報告には、神経伝導検査の結果が記載されており、有意な神経長依存性の感覚または感覚運動ニューロパシーの診断が裏付けられた。数例では症状が持続し、leflunomide の継続使用により悪化がみられた。

6例の患者では、leflunomide 中止後の回復が記録されていた。このうち3例は「cholestyramine ウォッシュアウト」療法(これによって leflunomide 活性代謝物の消失半減期が1週間以上から約1日へと短縮される)を受けた。報告時点で15例は回復しておらず、その他の症例は転帰不明であった。

ADRAC に報告された症例は、最近 Martin らが報告した症例に類似している¹⁾。Leflunomide と末梢性ニューロパシーおよび投与中止による回復との時間的関連性は、これらの因果関係を示唆するものである。末梢性ニューロパシーの臨床的特徴は、関節リウマチの一症状である血管炎に起因する末梢性感覚ニューロパシーに類似している。従って、この関連性は認識しにくいと考えられるが、処方者は、患者が足の感覚異常を訴えた場合、leflunomide が原因である可能性を考慮すべきである。このような症例では、同薬の中止により症状が回復する可能性が考えられる。

文 献

1) Martin, K et al. Neuropathy associated with leflunomide: a case series. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 649-50.

©Leflunomide [レフルノミド, ピリミジン代謝阻害薬, DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, 疾患修飾性抗リウマチ薬)] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.22(11/02) R08

【 豪 TGA 】

• **Ezetimibe**: うつ病の可能性

Ezetimibe and depression - A possible signal

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.5

通知日: 2006/10/03

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0610.htm>

Ezetimibe [‘Ezetrol’] は 2003 年 6 月、オーストラリアにおいて高コレステロール血症の治療薬として承認された。ADRAC は 2003 年 6 月以降、ezetimibe の使用に伴う副作用の疑いに関する報告を 265 件受けた。このうち 12 件には、60～82 歳の患者におけるうつ病 (9 例) または抑うつ気分 (3

例)が記載されている。これらの全例において、ezetimibe が唯一の被疑薬であった。通常とは異なる特徴として症状の急な発現が認められ、これらの報告のうち7件では4日以内、別の3件では4～6週間後に症状が発現した。1件の報告では、10mg/日から5mg/日への用量減量後に症状が消失し、別の報告には、先在するうつ病が2回目の投与後に悪化したことが記載されていた。患者5例ではezetimibeの中止により症状が緩和したが、再投与により再発した。このうち1例では、再投与での再発が2回記録されており(症状発現までの時間は同程度)、ezetimibeの継続使用後に自殺念慮が認められた。再投与での再発に関する報告5件のほか、4例はezetimibeの中止後に回復し、さらに1例はezetimibe中止後の抗うつ剤治療により回復過程にあった。

受領した全報告に対してうつ病/抑うつ気分の報告が占める割合は、他の抗高脂血症薬に比べてezetimibe(4.5%)で高い。Pravastatin(16/511件)とsimvastatin(86/2,784件)では3%、atorvastatin(39/1,573件)とfluvastatin(6/255件)では2.4%、gemfibrozil(12/619件)では1.9%、またデータベース全体では1.4%である。

['Ezetrol']の製品情報には、同薬の臨床試験における所見としてうつ病に関して記載がない¹⁾。さらに、うつ病は他の原因によってもよく発症する疾患であるが、報告のパターンから、特に治療の初期にある高齢患者において、ezetimibeとうつ病の因果関係の可能性が示唆されるため、注意深いモニタリングの実施が勧告される。ADRACは今後も、ezetimibeに関連するうつ病の報告について監視を継続する。

文 献

1) Ezetrol (ezetimibe) Product Information. Merck Sharp & Dohme (Aust.) Pty Ltd (version dated Nov. 2005).

©Ezetimibe[エゼチミブ, 高コレステロール血症治療薬, コレステロール吸収阻害剤]

国内:申請中(2006/09/29 現在) 海外:発売済

Vol.4 (2006) No.22 (11/02) R09

【NZ MEDSAFE】

• Tramadol: Warfarin との相互作用のエビデンス

Evidence for Tramadol-Warfarin Interaction

Prescriber Update Articles

通知日: 2006/10

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

ニュージーランド国内外で、一部の患者で経口 tramadol と warfarin の相互作用のエビデンスを示す症例がいくつか報告されている。この相互作用により、INR (国際標準比) が上昇し、内出血または出血を生じる症例もあった。メカニズムは解明されていない。相互作用は通常、warfarin で安定している患者に tramadol の投与開始後 3~4 日で生じる。Tramadol 投与中止後の INR の低下には、数日を要する。Warfarin と併用して tramadol を処方する必要がある際は、特に tramadol 投与開始から 1 週間は INR を綿密にモニタリングすべきである。

◇CARM へ INR の著しい上昇の報告

2006 年 7 月 31 日現在、副作用モニタリングセンター CARM (Centre for Adverse Reactions Monitoring) は、tramadol の副作用が疑われる報告を合計 116 件受けている。このうち warfarin を服用中の患者に経口 tramadol を投与した際に、INR が上昇 (7.0~12.3) した報告が 3 件あった。患者のうち 2 人は症候性で、1 人は点状出血、一人はメレナを伴った。Tramadol 投与開始後から発症までは、それぞれ 1 日、2 日、7 日であった。他に tramadol 投与開始 8 日後に、内出血や血腫が見つかった warfarin 服用患者もあった。

4 人の患者のうち 1 人は至適用量を超える warfarin を服用していた可能性があり、また他の 3 人は抗生物質を併用していたため、INR の上昇に tramadol がどの程度関与していたかは明らかではない。しかしこれらの症例のうち 2 件では、原因として tramadol が最も疑わしいと考えられている。

◇症例報告 (文献) による詳しいエビデンス

2 件の症例報告では、経口 tramadol との相互作用をより強く示唆している^{1,2)}。76 歳の男性は warfarin を 6 ヶ月間投与され安定していたが、紫斑を生じ INR は 7.3 を示した。患者は 1 ヶ月間 1 日 3 回 tramadol 50mg を服用していた。患者の処方薬に変更はなく、OTC 薬も服用していなかった¹⁾。61 歳の女性は、warfarin を含む安定したレジメンで治療中であり、2 週間にわたり 6 時間毎の tramadol 50mg 服用を最近終了した。患者は右上腕に広範な内出血を生じ、INR 10.6 を示した。Warfarin 投与を 3 日間中止し、患者の INR 低下を待って warfarin を再開したが、低用量から開始する必要があった²⁾。

◇オーストラリアでも同様の報告

ADRACにより2004年に公表された症例報告で、tramadolとwarfarinを併用によるINRの上昇や出血に関する詳細な報告が11件あった³⁾。安定したwarfarin療法にtramadolを追加してから発症期間の中央値は4日(3~7日)であった(外れ値6週間は除外)。5例の報告ではWarfarinを減量した場合もしない場合も、tramadolの投与中止後1~4日以内に回復したと記されていた。76歳と88歳の2人の患者が、出血性卒中で死亡した。

◇相互作用が特定の患者群で生じる可能性

Phenprocoumon(クマリン系抗凝固薬)の投与を受けている19人の患者での経口tramadolのINRへの影響についての薬力学的研究では⁴⁾、2人の患者がtramadol服用中にそれぞれINR6.0および7.3と、臨床的に著しい上昇を示した。しかしすべての参加者のINRの変化の平均値は統計的に有意ではなかった。相互作用のメカニズムは明らかではないがこれらの結果により、相互作用が代謝の個人差に関連することや、特定の患者群のみが影響を受ける可能性が示された。この可能性は、経口tramadolの総処方数に比較してオーストラリアのデータベースでの症例報告数が少ないことによっても支持される³⁾。

◇Warfarinとtramadolの併用では、INRの上昇のモニタリングの必要がある

メカニズムは明らかになっていないが、おそらくすべての患者ではなく一部の患者で、経口tramadolとwarfarinの相互作用のエビデンスがある。CARMの症例報告での抗生物質も併用されている例では、複数の相互作用が生じている可能性を示唆している。Tramadolとwarfarinの相互作用は、tramadolの製品情報に記載されている⁵⁻⁷⁾。Tramadol注射剤と相互作用が生じるかは不明である³⁾。

Warfarin服用患者に対してtramadolを処方する必要がある際は、特にtramadol投与開始後1週間はINRを綿密にモニタリングすべきである。

文 献

- 1) Scher ML, Huntington NH, Vitillo JA. Potential interaction between tramadol and warfarin. *Ann Pharmacotherapy* 1997;31:646-647.
- 2) Sabbe JR, Sims PJ, Sims MH. Tramadol-warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 1998;18(4):871-873.
- 3) Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Tramadol-warfarin interaction. *ADRAC Bulletin* 2004;23(4).
- 4) Boeijinga JK, van Meegan E, van den Ende R. Lack of interaction between tramadol and coumarins. *J Clin Pharmacol* 1998;38:966-970.
- 5) CSL (New Zealand) Limited. Tramal (tramadol) data sheet October 2005.
www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/TramalcapSRtabinjoraldrops.htm

6) Pharmaco (NZ) Limited. Zytram BD (tramadol) data sheet 20 February 2006.

www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/z/ZytramBDtab.htm

7) AFT Pharmaceuticals Ltd. Tramadol data sheet 8 December 2005.

www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/t/TramadolHydrochloridecap.htm

参考情報

◇関連情報

医薬品安全性情報 Vol.2 No.15 (2004/08/12)

Tramadol と warfarin との相互作用 (オーストラリア)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/13060629.pdf>

◎Tramadol [トラマドール, オピオイド性鎮痛薬] 国内: 発売済 (注射剤のみ) 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.22 (11/02) R10

【 EU EMEA 】

● EMEA は非選択的 NSAIDs のベネフィット/リスクバランスは良好と結論

European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs

Press Release

通知日: 2006/10/24

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/41313606.pdf>

EMEAは、非選択的非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) のベネフィット/リスクバランスは従来通り、好ましいと結論した。この結論は、血栓性の心血管系に関する新規安全性データを対象としたレビューから得られたものである。

EMEAのCHMPは、現在入手可能な情報に基づき、以下の結論を下した。

- ・非選択的 NSAIDs は関節炎および他の疼痛性疾患の重要な治療薬である。
- ・非選択的 NSAIDs は、特に高用量を長期間の治療に用いた場合、血栓イベントの絶対リスクをわずかに増加させる可能性があり、これは除外できない。
- ・非選択的 NSAIDs は、製品情報に従って使用した場合、すなわち、それぞれの非選択的 NSAID の全般的な安全性プロファイルに基づき、また、各患者のリスク因子 (消化器、心血管系、腎臓等) を考慮して用いた場合、全般的なベネフィット/リスクバランスは従来通り好ましいも

のである。

Piroxicamについては、‘第31条項による付託(Article 31 referral)’の過程が進行中であり、ベネフィット/リスクバランスを現在評価中である。

2005年10月に最初の勧告が出されて以来、非選択的NSAIDsはEMEAによって綿密にモニタリングされてきた。この最新のレビューは、臨床および疫学研究から新たに入手された心血管系の安全性に関するデータと分析結果に基づくものである。これらの研究では、非選択的NSAIDsについて、特に高用量を長期間の治療に用いた場合、血栓リスク(心臓発作や卒中発作等)が増加する可能性が示唆されている。また、非選択的NSAIDsとCOX-2阻害薬の安全性に関する以前のレビューも考慮されている。

CHMPは以前と同様の勧告を確認し、医師および患者に対して、引き続き、症状の管理に必要な最低有効用量を最短期間用いるよう勧告している。

EUで市販されているすべての医薬品と同様に、非選択的NSAIDsは継続的にモニタリングされ、何らかの問題が生じれば適切な措置が取られる。

注)

1. このレビューは、2006年9月フランスの規制当局(afssaps)の要請により、Regulation (EC) No 726/2004のArticle 5(3)に従って開始された。この手順に関するCHMPの意見は以下を参照。

<http://www.emea.eu.int/hums/human/opiniongen/nsaids06.htm>

評価報告はEMEAウェブサイト上にまもなく掲載予定である。

2. Questions and answers on the review of non-selective NSAIDs

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/nsaidsq&a.pdf>

Vol.4(2006) No.22(11/02)R11

【 EU EMEA 】

- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs):CHMPによる科学的結論

Opinion of CHMP for NSAIDs:AnnexI Scientific Conclusions

CHMP review on non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

通知日:2006/10/24

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opiniongen/nsaids.pdf>

<http://www.emea.eu.int/hums/human/opiniongen/nsaids06.htm>

2006年9月21日に、フランス規制当局からCHMPに、Article 5(3)のもと、非選択的NSAIDsの心血管系に対する安全性に関してレビューの要請があった。本レビューの根拠としたのは、臨床および疫学研究から新たに得られたデータと解析結果である。これらの研究では、非選択的NSAIDsに

ついて、特に高用量を長期間の治療に用いた場合、動脈血栓リスク(心筋梗塞や卒中発作等)が増加する可能性が示唆されている。これらの新しいデータには、(i) etoricoxibとdiclofenacを比較するMEDAL臨床試験プログラム*¹, (ii) NSAIDsとCOX-2阻害薬の臨床および疫学研究からの最新のメタアナリシス結果, (iii) meloxicamに関する新しい疫学データ, (iv) APPROVe*², APC*³, PreSAP*⁴試験から得られたCOX-2阻害薬の最新の解析結果が含まれる。CHMPは、NSAIDsとCOX-2阻害薬に関する以前のレビューを考慮に入れた上で、これらのデータセットをレビューした。

CHMPは動脈血栓リスクに関して以下の事項に同意する。

- MEDAL プログラムのデータでは、diclofenac (150 mg/日)と etoricoxib (60 または 90 mg/日)の全般的な血栓リスクは同様であることが示されている。しかしながら、このプログラムの結果を最終的な結論とみなす前にさらに解析が必要な問題点が残っている(個々の試験、サブグループ、用量効果の再検討等)。完全なデータセットが入手され次第、これらの問題点はさらに詳しく評価される。

入手可能なすべての臨床試験および疫学データを考慮すると、diclofenac は、特に高用量(150 mg/日)において、動脈血栓イベント(心筋梗塞や卒中発作等)のリスクを増加させる可能性がある。

- 臨床試験データから、高用量(2,400 mg/日)のibuprofenが血栓イベント(心筋梗塞や卒中発作等)のリスクを増加させる可能性が示唆されている。全般的に、疫学研究の結果では、低用量ibuprofen (≤1,200 mg/日)が心筋梗塞のリスクを増加させることは示唆されていない。
- 臨床試験および疫学データでは、naproxen (1,000 mg/日)に伴う動脈血栓イベントのリスクは、COX-2阻害薬よりも低い可能性が示唆されているが、小さなリスクを除外することはできない。全般的に、心保護作用を支持するデータは得られていない。
- 他のすべての非選択的NSAIDについては、血栓リスクに関する結論を得るだけの十分なデータが得られていない。したがって、リスク増加の可能性は除外できない。
- 新しい疫学的証拠および最新の臨床試験データ(APC, PreSAP, APPROVe, メタアナリシス)は、非使用(疫学研究)との比較、あるいはプラセボ(臨床試験)との比較において、COX-2阻害薬に伴う血栓リスク増加をなお指摘しており、おそらく1,000患者・年あたり約3件のイベントが過剰に生じている可能性がある。このイベントは主として心筋梗塞に関連し、一部の研究では脳血管イベントと末梢血管イベントも含まれている。大部分の患者では、血栓リスクの潜在的な増加程度は小さい。しかしながら、先在する心血管リスク因子または心血管疾患の既往を有する患者では、リスクが高くなる可能性がある。

CHMPは、同委員会が現在入手しているすべてのデータをレビューし、次の結論を下した。

- 非選択的NSAIDsは関節炎および他の疼痛性疾患の重要な治療薬である。
- 非選択的NSAIDsは、特に高用量を長期間の治療に用いた場合、血栓イベントの絶対リスクを

わずかに増加させる可能性があり、これは除外できない。

- 非選択的NSAIDsは、製品情報に従って使用した場合、すなわち、それぞれの非選択的NSAIDの全般的な安全プロフィールに基づき、また、各患者のリスク因子(消化器、心血管系、腎臓等)を考慮して用いた場合、全般的なベネフィット/リスクバランスは従来通り好ましいものである。
- この最新のレビューに基づき、‘第31条項による付託(Article 31 referral)’の正当な理由となるような社会的関心の対象と考えられる、公衆衛生上の懸念は特定されていない。
- CHMPは、上記化合物の使用に関する勧告には、血栓リスクに関する現在の知見を適切に反映させるべきであると考えている。
- CHMPは、Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)に対し、非選択的NSAIDの処方情報について、すでに同意が得られている、心血管系の安全性に関する主要事項を改訂する必要があるか否か、検討するよう勧告する。
- MEDALプログラムから完全な結果が得られた際には、これを徹底的に解析すべきである。これらの解析後、COX-2阻害薬の心血管系安全性について、現行の勧告が再検討される可能性がある。
- CHMPとPhVWPの共同特別委員会は、非選択的NSAIDsの関連の安全性データを追加入手するため、今後さらに疫学研究を実施する可能性について、検討する予定である。

CHMPは、NSAIDsに関する一般的な処方勧告および患者向け勧告は、依然として下記の通りであることを確認する。

- 処方者および患者は、NSAIDsについて、症状の管理に必要な最低有効用量を最短期間用いるべきである。
- 処方者は、どのNSAIDについても、製品情報に記載されている全般的な安全性プロフィールに基づき、また、各患者のリスク因子に基づいて選択すべきである。
- 処方者は、NSAIDs間で薬剤を切り替える際には、常に、患者の嗜好のほか、製品の全般的な安全プロフィールと各患者のリスク因子について慎重に考慮すべきである。

参考情報

*1: Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-termプログラム

変形性関節症および関節リウマチ患者、約34,000人を対象とした(MEDAL, EDGE, およびEDGE II)3試験を合わせた臨床プログラム。このプログラムの詳細については以下の文献に記されている。Am Heart J. 2006 Aug; 152(2):237-45.

*2: Adenomatous Polyp Prevention with VIOXX

Rofecoxib[‘Vioxx’]による腺腫性ポリープの再発予防のプラセボ対照]試験

*3: Adenoma Prevention with Celecoxib

Celecoxib[‘Celebrex’]による大腸腺腫予防のプラセボ対照試験

*4: Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps

Celecoxib[‘Celebrex’]による結腸直腸の散発性腺腫性ポリープの予防のプラセボ対照試験

◎Etoricoxib[COX-2 阻害剤] 海外: 発売済

◎Diclofenac[ジクロフェナク, 非ステロイド性抗炎症剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Meloxicam[メロキシカム, COX-2 阻害剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Ibuprofen[イブプロフェン, 非ステロイド性抗炎症剤] 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