医薬品安全性情報 Vol.4 No.25（2006/12/14）

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

- Methadone：疼痛管理による死亡または生命を脅かす呼吸および心拍変化〔米 FDA〕.....2
- Norelgestromin / ethinyl estradiol［‘Evra’］経皮吸収型製剤：血栓塞栓症〔カナダ Health Canada〕.....3
- Benzocaine スプレー：メトヘモグロビン血症との関連〔カナダ Health Canada〕.....6
- Oeltamivir［‘Tamiflu’］：小児や青年での幻覚や自傷に関する情報〔カナダ Health Canada〕.....7
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.6〔豪 TGA〕
  - 薬剤性膵炎.....8
  - Leflunomide：間質性肺疾患の報告.....10
  - TNF-alfa 阻害剤：オーストラリアでの副作用報告.....11
- Terbinafine：肝臓および血液の重篤な副作用〔NZ MEDSAFE〕.....13
- SSRI：出血リスクの増大〔NZ MEDSAFE〕.....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（2006/12/06 現在）

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.4（2006） No.25（12/14）R01

【 米 FDA 】

- **Methadone：疼痛管理による死亡または生命を脅かす呼吸および心拍変化**

Methadone Use for Pain Control May Result in Death and Life-Threatening Changes in Breathing and Heart Beat

FDA Public Health Advisory

通知日：2006/11/27

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

FDA は，methadone の使用患者における死亡および生命を脅かす副作用の報告を受けた。死亡または生命を脅かすに至った症例は，疼痛管理のため新たに methadone の使用を開始した患者，また，他の強力な麻薬性鎮痛薬の疼痛治療後に methadone に切り替えた患者であった。Methadone は，緩徐呼吸や浅呼吸および心拍の危険な変化を引き起こすことも考えられるが，患者はこれらを自覚しない場合もある。

Methadone は，中等度ないし重度の疼痛があり，他の非麻薬性鎮痛薬で改善がみられない患者に限って処方すべきである。Methadone の鎮痛効果は投与から約 4～8 時間持続するが，体内には投与後 8～59 時間留まる。その結果，患者は methadone が体外に排泄されるより前に，鎮痛薬追加の必要性を感じることもある。Methadone は，頻繁に使用した場合，摂取量が多過ぎる場合，または特定の薬剤や栄養補助食品と併用した場合，体内に蓄積して毒性レベルに達する可能性がある。

Methadone を処方する医師は，同薬による重篤合併症を予防するため，methadone［‘Dolophine’］の処方情報を読み，その勧告を慎重に遵守すべきである。

FDA は，患者とその介護者および医療従事者に対し，以下の重要な安全性情報を警告するため，この公衆衛生勧告を発表する。

- **患者は処方された通りに methadone を使用すべきである。**処方より多くの methadone を使用すると，呼吸が遅くなるか停止する場合がある。また，死亡に至る場合もある。処方用量の methadone で良好な鎮痛効果が得られない場合，患者は担当医に相談すべきである。
- **Methadone 使用患者は，医療従事者への相談なしに，他の薬剤または栄養補助食品の摂取を開始または中止すべきではない。**他の薬剤や栄養補助食品の摂取により，鎮痛効果が弱まる場合がある。また，これらの摂取により methadone が体内に蓄積して毒性レベルに達し，呼吸または心拍に危険な変化が生じ，死亡の原因となる可能性がある。
- **医療従事者および患者は，methadone 過量投与の徴候を承知しておく必要がある。**

Methadone 過量投与の徴候は，呼吸困難または浅呼吸，極度の疲労または眠気，霧視，正常な思考・会話・歩行不能，失神感，めまい感または錯乱感等である。これらの徴候が現れたら，患者はすぐに受診すべきである。

FDA は，疼痛治療薬 methadone 製品に関する新規処方情報を承認した。この新しい処方情報に記載された情報は，FDA が実施した科学論文のレビューに基づくものである。患者用情報（Medication Guide）の作成が予定されている。

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.23（2005/12/01）
Methadone の心副作用に警告〔NZ MEDSAFE〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/23051201.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.15（2006/07/27）
Methadone：QT 間隔延長のリスク〔英 MHRA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/15060727.pdf

◎Methadone〔合成オピオイド鎮痛薬，オピオイド中毒治療薬〕海外：発売済

Vol.4（2006） No.25（12/14）R02

【 カナダ Health Canada 】

- **Norelgestromin / ethinyl estradiol［‘Evra’］経皮吸収型製剤：血栓塞栓症**

New Safety Information about［‘Evra’］(norelgestromin and ethinyl estradiol) Transdermal System

For Health Care Professional

通知日：2006/11/23

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

医療従事者向

Health Canada との協議を受けて，Janssen-Ortho 社は norelgestromin/ethinyl estradiol［‘Evra’］に関する新規の重要な安全性情報について通知する。カナダで販売されている［‘Evra’］経皮吸収型製剤（パッチ型避妊薬）は norelgestromin 6.0 mg と ethinyl estradiol 0.60 mg を含有し，避妊に適応がある。［‘Ortho Evra’］は米国で販売されている［‘Evra’］製剤で，norelgestromin 6.0 mg と

ethinyl estradiol 0.75 mg を含有する。[‘Evra’]は，[‘Ortho Evra’]と生物学的同等性を有することがわかっており，このため[‘Ortho Evra’]の市販後の有害事象データは，カナダで市販されている[‘Evra’]に対しても該当すると考えられる。

医療従事者は，[‘Evra’]の製品モノグラフに追加された以下の新規情報について留意すべきである。

- 15～44 歳の年齢の女性を対象とした 2 件のコホート内症例対照研究において，パッチ型避妊薬[‘Ortho Evra’]〔米国で販売されている[‘Evra’]製剤〕の使用者と norgestimate および ethinyl estradiol 35 μg を含む経口避妊薬の使用者の静脈血栓塞栓症のリスクが比較された。一件の研究では，現在パッチ型避妊薬[‘Ortho Evra’]を使用している人では、現在経口避妊薬を使用している人と比較して，静脈血栓塞栓症のリスク増大が観察された〔オッズ比 2.42［95%CI 1.07～5.46］〕[1)]。一方，もう一件の研究では，現在[‘Ortho Evra’]を使用している人の静脈血栓塞栓症のリスク増大は観察されなかった〔オッズ比 0.9［95%CI 0.5～1.6］〕[2)]。
- 処方医は[‘Evra’]を処方する前に，患者の血栓塞栓症について投与開始時のリスクや累積リスクを注意深く評価すべきである。肥満（BMI≥30 kg/m^2）は，静脈血栓塞栓症のリスクファクターの一つとして判明している。肥満女性に[‘Evra’]を処方する際は特に注意が必要である。
- Ethinyl estradiol および norelgestromin 曝露を評価した最近の薬物動態学的研究の結果では，norgestimate 250 μg / ethinyl estradiol 35 μg を含有する経口避妊薬の使用者はパッチ型避妊薬[‘Evra’]の使用者と比較して， norelgestromin と ethinyl estradiol の Cmax が 2 倍高かった。しかし全体の曝露（AUC および Css*）はパッチ型避妊薬[‘Evra’]を使用した被験者と同程度であった。パッチ型避妊薬[‘Evra’]使用による薬物動態学的パラメーターの被験者間のバラツキ（CV %）は，経口避妊薬投与によるバラツキに比較して大きかった。平均的な薬物動態学的プロフィールが両製剤間で異なるため，これらの薬物動態学的パラメーターの直接的な比較には注意が必要である。経皮吸収と経口投与間の薬物動態学的プロフィールの差異について，臨床的関連は不明である。

製品モノグラフにおける上記の情報の他に，禁忌，警告および使用上の注意の欄を改訂し，血栓塞栓症に関する一般的な情報を追加した。製品モノグラフの警告および使用上の注意，生活習慣による薬剤への影響および薬効薬理の欄に新規の情報を追加し，発熱した患者やパッチ貼付部位がサウナや浴槽のような直接的な外部熱源にさらされた患者における，故意でない estradiol 曝露による理論的なリスクの増大について記載した。製品モノグラフの副作用の欄を改訂し，臨床試験や市販後の副作用報告を追加した。

医療従事者は，[‘Evra’]経皮吸収避妊パッチが放出するホルモンの一日平均量を再評価する追加研究が行われる予定である。これに関する情報が提出され Health Canada が検討後，すみやかに Janssen-Ortho 社はいかなる新たな情報も医療従事者や消費者に通知する予定である。

文 献

1） The Risk of Venous Thromboembolism, Myocardial Infarction, and Ischemic Stroke Among Women Using the Transdermal Contraceptive System Compared with Women Using Norgestimate-Containing Oral Contraceptives with 35 μg Ethinyl Estradiol", Draft Final Report, Nested Case Control Study, prepared by i3 Drug Safety, For Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, June 30, 2006.

2） Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 micrograms of ethinyl estradiol. Contraception. 2006 Mar;73(3):223-8. Epub 2006 Jan 26.

参考情報

＊：Css（steady state concentration）
薬物が一定速度で投与された時に，最終的に達する定常状態の濃度。

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.23（2005/12/01）
FDA が［‘Ortho Evra’］パッチ型避妊薬のラベリングを改訂〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/23051201.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.08（2006/04/20）
Norelgestromin/ ethinyl estradiol［‘Evra’］：パッチ型避妊薬の血栓リスクを検討〔カナダ Health Canada〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/8060420.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.20（2006/10/05）
パッチ型避妊薬 norelgestromin/ethinyl estradiol［‘Ortho Evra’］：静脈血栓塞栓症のリスク〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/20061005.pdf

◎Ethinylestradiol〔エチニルエストラジオール，卵胞ホルモン剤〕国内：発売済 海外発売済
◎Norelgestromin〔黄体ホルモン剤〕海外：発売済
◎Norelgestromin/ Ethinyl estradiol〔黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤，パッチ型避妊薬〕
国内：未発売 海外：発売済
◎Norgestimate〔黄体ホルモン剤〕海外：発売済

Vol.4（2006） No.25（12/14）R03

【 カナダ Health Canada 】

• Benzocaine スプレー：メトヘモグロビン血症との関連

Association of Benzocaine Sprays with Methemoglobinemia

Notice to Hospitals

通知日：2006/11/24

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/benzocaine_sprays-vaporisateurs_nth-aah_e.html

Benzocaine スプレーは外科処置，歯科処置その他の医学的処置の際に，粘膜を局所麻酔し，咽頭や気管の反射を鈍磨させるための使用に適応がある。

メトヘモグロビン血症は，benzocaine との関連が知られているまれな副作用の一つである。メトヘモグロビン血症では赤血球での酸素の結合能力や運搬能力が損なわれ，その結果チアノーゼ，脱力や昏睡を生じる。Benzocaine 製品にはさまざまな局所製剤があるが，benzocaine によるメトヘモグロビン血症が報告された症例のほとんどがスプレー剤で，口腔その他の粘膜で使用されており，比較的高濃度（benzocaine 濃度 14～20%）であった。

この生命を脅かす重篤な副作用は十分に確立されているにもかかわらず，Health Canada へ当該症例の報告が続いており，また医学文献への報告症例数も増加している。したがって Health Canada は，後天的メトヘモグロビン血症のリスクを最小限にするため benzocaine スプレーを慎重に使用するよう，医療従事者に注意を喚起した。

◇勧 告

1. Benzocaine によるメトヘモグロビン血症発症に対し、潜在性のリスクファクターを持つ患者を注意深く評価すること。リスクファクターは粘膜障害や投与部位の炎症，乳児への使用，他の酸化剤との併用，心疾患，栄養障害や glucose-6-phosphate dehydrogenase（G-6-PD）または hemoglobin reductase 等の酵素欠損等である。benzocaine スプレーの代替品として局所用リドカイン製剤等が利用可能なので，メトヘモグロビン血症のリスクファクターのある患者に対してはその使用を検討すべきである。
2. 噴霧回数や噴霧時間の長さを記録し，特に注意を払うこと。目的とする効果を得るための最低必要量を噴霧すること。
3. 蒼白，チアノーゼ，悪心，筋力低下，錯乱，激越，呼吸困難や頻脈等のメトヘモグロビン血症の徴候や症状に対して患者をモニターすること。
4. 典型的な臨床所見であるチョコレート様茶褐色の動脈血を生じている場合でも，メトヘモグロビン血症が疑われる症例は CO-オキシメトリーにより確認すること。これにより直接的で正確なメトヘモグロビン濃度が得られる。標準的なパルスオキシメトリーの数値や動脈血ガス値については，メトヘモグロビン血症の症例では誤って正常に近い値を得る可能性があるため，これらを

用いないこと。死亡のリスクを減少させるため，臨床的に深刻なメトヘモグロビン血症の症例は速やかに治療すること。

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.04（2006/02/23）
Benzocaine スプレー：医療過誤によるメトヘモグロビン血症〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/4060223.pdf

◎Benzocaine〔ベンゾカイン（JP 別名），Ethyl Aminobenzoate（アミノ安息香酸エチル，JAN），局所麻酔剤〕国内：発売済　海外：発売済
国内でベンゾカイン含有製剤は発売しているが，スプレー剤は発売されていない。

Vol.4（2006） No.25（12/14）R04

【 カナダ Health Canada 】

- **Oeltamivir［‘Tamiflu’］：小児や青年での幻覚や自傷に関する情報**

New information regarding Tamiflu

Advisory

通知日：2006/11/29

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_116_e.html

Health Canada は，抗ウイルス薬 oseltamivir［‘Tamiflu’］を服用した患者での幻覚および自傷等の異常行動についての国外の報告をカナダ国民に通知する。これらは小児や十代の青年で起こっており，主に日本から報告されている。これらの症例における薬剤との関連は未だ明らかにされていないが，インフルエンザによる高熱その他の合併症が精神状態に影響を及ぼす場合があり，その後異常行動に至る可能性もある。Health Canada はカナダ国内でこのような報告を受けておらず，［‘Tamiflu’］に対する有害事象の積極的なモニターを継続する。

2006 年 11 月 11 日現在，［‘Tamiflu’］を使用したカナダ国内の患者で発生した 84 件の有害事象の報告があり，このうち 10 件は致死的な転帰をとっていた。これらの症例での因果関係は確立されていない。［‘Tamiflu’］による有害事象報告で，カナダ国内では 7 件の精神医学的有害事象が疑われる報告があり，多くは高齢患者であった。カナダ国内では小児に関する異常行動や死亡の報告はない。

Health Canada は［‘Tamiflu’］の製造業者である Hoffmann-La Roche 社に対し，［‘Tamiflu’］についてカナダの処方情報を改訂し今回の新規の情報を追加するよう要請した。

Health Canada は［‘Tamiflu’］の安全性についてモニターを継続し，新規の情報が発生した場合はカナダ国民へ引き続き通知する。

［‘Tamiflu’］を服用しているカナダ国民は，疑問や懸念がある場合は医師に相談すること。

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.3 No.25（2005/12/28）
EMEA は［‘Tamiflu’］（oseltamivir）に関する安全性情報を変更しないことを勧告〔EU EMEA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/25051228.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.24（2006/11/30）
Oseltamivir［‘Tamiflu’］: 自傷や譫妄のリスク（添付文書の改訂）〔米 FDA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/24061130.pdf

◎Oseltamivir〔オセルタミビル，抗インフルエンザウイルス剤（ノイラミニダーゼ阻害剤）〕
国内：発売済 海外：発売済

Vol.4（2006） No.25（12/14）R05

【 豪 TGA 】

• 薬剤性膵炎

Drug induced pancreatitis

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.6

通知日：2006/12/04

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0612.htm

胆石およびアルコールは膵炎の二大原因であるが，医薬品が原因とされるのは膵炎の約 2～5%と推測される[1)]。現在までに ADRAC（Adverse Drug Reactions Advisory Committee）は，695 の医薬品に関連する 414 件の膵炎の報告を受けている。発症までの時間はさまざまで投与初日から数ヶ月後，中には数年後の症例もある。飲酒についての具体的な情報が記載されている報告はほとんどなかった。414 件の一連の報告のうち，10 件で致死的な転帰が記載されていた。

膵炎の報告は azathioprine，didanosine および valproate で最も多かった。比較的多い薬剤群は，抗ウイルス薬，高脂血症治療薬，非定型抗精神病薬，ステロイド剤や他の免疫抑制剤，COX-2 阻害剤，NSAIDs，アミノサリチル酸類（mesalazine，sulfasalazine），アンジオテンシンII受容体拮抗剤，ACE 阻害剤および H_2 受容体拮抗剤等であった。これらの薬剤群をあわせると，膵炎の報告の60%以上を占める（ADRAC データベース全体の 22%弱）。比較的多く報告された個々の薬剤のリストを**表 1** に示す。これらの薬剤のオーストラリアの製品情報には膵炎について記載されている。

最近のレビュー記事には，下記の薬剤および膵炎に関連する他の薬剤のリストが掲載されている [2)]。これらの多くは因果関係が確定していないが，他の原因が合理的に排除される場合は薬剤性の原因とみなされる。ハイリスク群は，多剤併用の高齢患者，HIV 陽性の患者，癌患者や免疫調節剤を投与している患者等である[2)]。被疑薬の中止後の膵炎の経過については，十分な情報は得られていない。しかし被疑薬の中止と再投与の回避が賢明であると考えられる。

表 1：膵炎を発症した主な薬剤（ADRAC 報告）

薬剤名	件数	薬剤名	件数
azathioprine	33	ezetimibe	10
valproate	28	lamivudine	10
didanosine	27	prednisolone	9
simvastatin	22	olanzapine	8
stavudine	17	celecoxib	7
clozapine	13	mercaptopurine	7

文 献

1）Greenberger NJ, Toskes PP. Acute and chronic pancreatitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS et al（Eds）. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition; 2005. New York: McGraw-Hill.

2）Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: An update. J Clin Gastroenterol 2005; 39: 709-716.

Vol.4（2006） No.25（12/14）R06

【 豪 TGA 】

• Leflunomide：間質性肺疾患の報告

Leflunomide and interstitial lung disease

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.25, No.6

通知日：2006/12/04

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0612.htm

Leflunomide は関節リウマチ治療に用いる疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）であり，オーストラリアでは 2000 年から使用可能となっている。最近の発表では，leflunomide に関連する肺炎の報告がオーストラリアで 7 件，ニュージーランドで 7 件であった [1]。

現在までに ADRAC（Adverse Drug Reactions Advisory Committee）は leflunomide 投与に関連する 669 件の副作用報告を受けており，このうち 142 件が呼吸器系の症状に関する報告であった。22 件の報告では，以下の重篤な反応が 1 つ以上記載されていた：肺臓炎（8 件），間質性肺疾患（9 件），肺浸潤（4 件）または肺繊維症（3 件）。この 22 件の報告は異なる医学用語を使用していたが，一般に間質性肺疾患と呼ばれる同一の疾患と考えられる。

Leflunomide との関連が疑われる 22 件の間質性肺疾患の報告のうち，16 件が女性，6 件が男性であった。年齢は 52～84 歳であった。4 人の患者が死亡した。報告の大部分（22 件のうち 16 件）で leflunomide と併用して methotrexate が投与されているため，個々の薬剤の反応への相対的な関与の特定が困難となっている。しかしこれらの症例のうち 6 件では，長期間 methotrexate を問題なく使用していた。Methotrexate を使用しなかった 6 件の報告では，leflunomide は間質性肺疾患を生じる唯一の被疑薬であった。8 人の患者は，気管挿管および人工呼吸のため ICU に入院した。8 件の報告で，CT スキャンまたは生検のどちらかによる間質性肺疾患の客観的なエビデンスについて記載されていた。発症までの時間は 2 週間から 25 ヶ月であったが，症例の多くは leflunomide の投与開始から 3～5 ヶ月後に発症していた。

間質性肺疾患は leflunomide 投与中のどの時期にも発症しうる致死的なリスクのある疾患であり，さまざまな臨床所見を呈する。Leflunomide の投与開始前に患者の肺の状態を評価し，投与中は患者を綿密にモニターすべきである。咳嗽や呼吸困難など肺症状の新たな発症や悪化があった場合，leflunomide の投与中止を検討すべきである。

文 献

1） Savage RL, Highton J, Boyd IW, Chapman P. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. Intern Med J 2006; 36: 162-169.

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.2 No.12 （2004/06/24）
Leflunomide－呼吸器症状の悪化
WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2（2004 年 6 月）〔WHO EDM〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly2/12040624.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.2 No.13 （2004/07/08）
［‘Arava’］(leflunomide)と間質性肺疾患 〔カナダ Health Canada〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly2/13040708.pdf

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.08（2006/04/20）
Leflunomide：間質性肺炎〔NZ MEDSAFE〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/8060420.pdf

◎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.25（12/14）R07

【 豪 TGA 】

• TNF-alfa 阻害剤：オーストラリアでの副作用報告

Tumour necrosis factor alpha inhibitors

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin，Vol.25，No.6

通知日：2006/12/04

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0612.htm

TNF（腫瘍壊死因子）-alfa は免疫系により産生される細胞性のタンパク質であり，炎症性の関節炎や炎症性腸疾患等の多くの疾患での重要なメディエーターの一つである。最近，クローン病，関節リウマチおよび強直性脊椎炎の治療に対して infliximab［‘Remicade’］，関節リウマチ，多関節性若年性慢性関節炎，乾癬性関節炎および強直性脊椎炎の治療に対して etanercept［‘Enbrel’］，関節リウマチに対して adalimumab［‘Humira’］の 3 剤の TNF alfa 阻害剤がオーストラリアで登録された。

TNF alfa 阻害剤は非常に効果は高いが，いくつかの重篤な以下の副作用に関与している[1,2,3]。

- 過敏症反応―即時型または遅延型

- 重篤な生命を脅かす感染症や敗血症
- 結核やその他の肉芽腫性疾患の再発
- B 型肝炎の再燃
- リンパ腫等の悪性腫瘍
- 汎血球減少症や再生不良性貧血等の血液学的反応
- 自己免疫 例：薬剤誘発性ループス（狼瘡）
- 脱髄疾患や発作等の中枢神経系反応
- 心疾患の新規発症や進行性の心疾患の悪化

ADRAC（Adverse Drug Reactions Advisory Committee）は 2000 年以降，TNF alfa 阻害剤に関連する 319 件の報告を受けている。比較的重篤なものは，悪性黒色腫（3 件），リンパ腫（5 件），結核（4 件），肺炎/下気道感染（23 件），敗血症（10 件），ループスまたはループス様症候群（22 件）およびアナフィラキシー（9 件）である。Medicare Australia の統計によれば，2000 年以降関節リウマチの治療に対して，3 つの TNF alfa 阻害剤全部で 57,846 件処方されていた。

これらの薬剤の作用機序から，TNF alfa 阻害剤投与は悪性腫瘍発生のリスクを増大する，またはその進行を促進する可能性がある。関節リウマチにおける infliximab または adalimumab についての無作為化試験の最近のメタアナリシスでは，プラセボ群の 1,428 人中 3 人（0.2%）が悪性腫瘍を発症したのに対して，infliximab または adalimumab 群では 3,192 人中 29 人（0.9%）が発症していた [4]。低用量 TNF alfa 阻害剤の悪性腫瘍のリスクはプラセボと変わらないが，高用量の infliximab または adalimumab では 4 倍に増加した [4]。悪性腫瘍のリスク増大は etanercept でも報告されている。

これらの薬剤のオーストラリアの製品情報には，悪性腫瘍の既往のある患者に対し TNF 阻害剤の投与を検討する際や，悪性腫瘍を発症した患者で投与の継続を検討する際には，処方医は注意すべきであると記載されている。

また，最近のメタアナリシスでも，用量にかかわらず TNF alfa 阻害剤に関連して重篤な感染症のリスクが 2 倍に増大することが示された。TNF alfa 阻害剤を投与されている患者は生ワクチンの接種を受けるべきではなく，投与前に感染症（特に B 型肝炎または結核）のスクリーニング検査を受けるべきである [5]。

文 献

1）Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. Autoimmunity Reviews 2005; 4:162-70.

2）Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. Drug Safety. 2004; 27: 307-24.

3）Lu TY. Managing patients taking tumour necrosis factor inhibitors. Aust Prescriber 2006; 29; 67-70.

4） Bongartz T et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies. JAMA 2006; 295; 2275-2285.
5） Nash PT, Florin THJ. Tumour necrosis factor inhibitors. MJA 2005; 183: 205-208.

◎Infliximab〔インフリキシマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ剤，クローン病治療剤〕国内：発売済　海外：発売済
◎Etanercept〔エタネルセプト，TNF alfa/LT alfa レセプター融合タンパク，抗リウマチ剤〕
国内：発売済　海外：発売済
◎Adalimumab〔アダリムマブ，抗 TNF alfa モノクローナル抗体，抗リウマチ剤〕
国内：申請中（2006/9/29 現在）　海外：発売済

Vol.4（2006） No.25（12/14）R08

【NZ MEDSAFE】

- **Terbinafine：肝臓および血液の重篤な副作用**

Watching Briefs ： Terbinafine: serious hepatic and haematological reactions

Prescriber Update Articles

通知日：2006/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/watchingbriefsNov06.htm

経口抗真菌薬 terbinafine〔[‘Lamisil’]，[‘Terbafin’]，[‘Apo-Terbinafine’]〕は無顆粒球症，肝不全およびスティーブンス・ジョンソン症候群等の重篤な副作用を引き起こす可能性があるので，医師に注意を喚起する[1)]。最近 5 年間に副作用モニタリングセンター（CARM：Centre for Adverse Reactions Monitoring）に報告された症例報告には，入院に至った副作用 9 件が含まれている。この他 2 症例は生命を脅かすものであり，うち 1 例は無顆粒球症，もう 1 例は肝酵素上昇と潰瘍性口内炎を伴う好中球減少症であった。報告された重篤な副作用には，剥脱性皮膚炎（3 例），肝炎（2 例），好中球減少症（2 例），膿疱性皮疹（2 例），無顆粒球症（1 例）が含まれた。投与期間が判明している場合，大半の副作用は terbinafine の使用開始後 2 ヶ月以内に発現している。オーストラリアでは，各 7 例の無顆粒球症と好中球減少症をはじめとする白血球異常が 16 件報告されている[2)]。

経口 terbinafine は，慢性肝疾患または活動性肝疾患の患者には推奨されない。患者には肝機能障害または血液疾患を示唆する症状を認めたら迅速に報告するよう要請し，直ちに臨床的な検査を開始するとともに，terbinafine 療法を中止する必要がある[1)]。経口 terbinafine を最大限に安全かつ有効に使用するため，医師は同薬の処方前に，その感染が同薬に感受性の真菌によるものか否かを確認すべきである。ニュージーランドの未発表の研究では，爪白癬（爪真菌症）の治療の

ため皮膚科医を受診した患者の感染菌を調べたところ，患者の 54%で真菌感染を認めなかったことが報告されている [3]。同様の爪症状を呈する真菌以外の原因としては，外傷の繰り返し，乾癬，扁平苔癬，血管障害等がある[4]。また，無症候性真菌感染に対する経口 terbinafine の処方が適切か否かを判断する際，重篤な副作用のリスクを考慮するよう医師に勧告する。

文 献

1）Novartis New Zealand Limited. Lamisil（terbinafine）tablets data sheet 15 February 2006. www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/l/Lamisiltab.htm

2）ADRAC. Life-threatening blood dyscrasias with oral terbinafine. Aust Adv Drug React Bull 2006;25（4）:15.

3）Personal communication, 10 August 2006. Dermatologist, Hamilton.

4）Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. Br J Dermatol 2003; 149（Suppl 65）:5-9.

参考情報

◇関連情報

・医薬品安全性情報 Vol.4 No.16（2006/08/10）
経口 terbinafine：生命を脅かす血液障害〔豪 TGA〕
http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/16060810.pdf

◎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.25（12/14）R11

【NZ MEDSAFE】

• SSRI：出血リスクの増大

Watching Briefs ： Increased risk of bleeding with SSRIs

Prescriber Update Articles

通知日：2006/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/watchingbriefsNov06.htm

抗うつ薬〔特に選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）〕が，血小板のセロトニン再取り込み阻害による血小板機能への障害のため，出血のリスクの増大に関連するという観察研究および症

例報告に基づくエビデンスがある [1)]。内出血，紫斑，鼻出血，血腫，膣出血，周術期出血および消化管出血等，SSRI に関連してさまざまな出血性の副作用が報告されている [1-3)]。

すべての SSRI は抗血小板作用を示し，そのためすべてが出血性のイベントに関連する [1)]。ある症例対照研究では，SSRI のようなセロトニン再取り込み阻害作用が比較的強い抗うつ薬では，異常出血のための入院のリスク増大に有意に関連することが示された [1)]。

SSRI は NSAID，aspirin，warfarin または低分子量ヘパリン等の薬剤と併用した場合，出血のリスクがさらに増大するというエビデンスが示されている [1-3)]。したがってそのような薬剤と併用している患者，出血傾向がわかっている患者，また出血しやすい状態の患者では，SSRI は注意して使用すべきである。ハイリスク患者に対しては，胃を保護するような対処をすべきである [1)]。

異常出血のリスクについての 2005 年の医薬品副作用委員会（Medicines Adverse Reactions Committee）の検討を受けて，ニュージーランドのすべての SSRI のデータシートを改訂し，この副作用の可能性について警告を追加した。

文 献

1）Serebruany V. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Increased Bleeding Risk: Are We Missing Something? Am J Med 2006;119:113-116.

2）Meijer WEE, Heerdink ER, Nolen WA, et al. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. Arch Intern Med 2004;164:2367-2370.

3）Paton C. Ferrier IN. SSRIs and gastrointestinal bleeding. BMJ 2005;331（7516）:529-530.

【 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