

医薬品安全性情報 Vol.5 No.13 (2007/06/28)

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/sireport/index.html>

各国規制機関情報

- Naproxen: 生理痛薬として OTC 薬への変更に関するパブリックコメント募集 (ARM41) [英 MHRA]2
- Deferasirox (鉄過剰治療薬): 急性腎不全, 血球減少症, その他の安全性情報 [米 FDA]4
- Propofol [[‘Diprivan’] およびジェネリック製品]: 悪感, 発熱等の事例について通知 [米 FDA]6
- FDA が Medication Guide プログラムに関する公聴会を開催 [米 FDA]8
- Bevacizumab [‘Avastin’]: 肺小細胞癌, 肺非小細胞癌, 食道癌を対象とした臨床試験で気管食道瘻 [カナダ Health Canada]10
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.2 [豪 TGA]
 - Clozapine: 心筋炎13
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2007 [WHO]
 - ACE 阻害薬: 幻視の副作用報告 (オランダ)15
 - Bupropion: 禁煙補助薬としての使用におけるうつ病発症の副作用報告 (オランダ)16
 - Carbasalate: 耳鳴の副作用報告 (オランダ)17
 - Codeine: 授乳中の母親に最低用量の服用を推奨 (スウェーデン)19

注 1) [‘○○○’] の○○○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(2007/06/20 現在)

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R01

【 英 MHRA 】

● Naproxen: 生理痛薬として OTC 薬への変更に関するパブリックコメント募集 (ARM41)

Medicines regulator consults on widening the availability of a medicine for period pain

Press Release

通知日: 2007/04/12

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2030768&ssTargetNodeId=389

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2030761&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

MHRA は naproxen 250 mg 錠について、15～50 歳の女性における生理痛(原性月経困難症)治療を対象として薬局で購入可能とすべきか〔処方箋薬(POM)から非処方箋薬(P)への変更〕について、パブリックコメントを募集することを発表した(諮問文書 ARM41^{*1})。現在、naproxen 含有医薬品の購入には処方箋が必要である。妊娠可能年齢女性の 40～70%が月経周期において生理痛を経験すると推定されており、最大 10%では生理痛による日常生活への支障がみられる。

Naproxen が一般用医薬品(OTC 薬)となった場合、ibuprofen の代替薬としての役割を果たすと考えられる。Ibuprofen は、原発性月経困難症治療用の OTC 薬として、現在利用できる唯一の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)である。MHRA の Vigilance and Risk Management of Medicines Division の June Raine 部長は、「生理痛は女性自身が十分に管理できる症状である。Naproxen が OTC 薬になれば、生理痛というよくみられる症状について、薬局で入手可能な治療選択肢が増える」と述べた。

◇MHRA による注記(一部抜粋)

Naproxen は、リウマチ性疾患および他の筋骨格障害、月経困難症、急性痛風の治療を目的とした処方箋薬として英国で承認を受け、30 年以上使用されてきた。英国 Prescription Pricing Division のデータによれば、naproxen の処方箋は毎年約 100 万枚(承認済みの全適応症を含む)が発行されている。

◆諮問文書 ARM 41 より一部抜粋

◇申請内容の詳細

* 申請者: Galpharm International 社

* 製品名: Naproxen 250 mg 錠

* 適応症: 15～50 歳の女性における原発性月経困難症(生理痛)

＊用法・用量：

- ・1日目：初回量は2錠(500 mg)とし，必要に応じて6～8時間後に1錠(250 mg)を服用する。
 - ・2日目および3日目：必要に応じて6～8時間毎に1錠(250 mg)を服用する。
 - ・1日量は最大 750 mg とする。
- (包装単位は9錠で，最大3日分である。)

◇背景

月経困難症または生理痛は，一般的にみられる慢性かつ反復性の症状であり，妊娠可能年齢女性の 40～70%に認められる。月経困難症の女性の相当数(10%)が日常生活に支障をきたし，仕事，学校，スポーツ，社会生活，家族生活への不参加を余儀なくされている。原発性月経困難症は，初潮の 6～12 カ月後に始まるのが一般的である。英国における初潮の平均年齢は 12 歳をわずかに超えている。女性は長年にわたって，一般用医薬品(OTC 薬)の鎮痛薬で生理痛に対応してきており，これらの OTC 薬としては aspirin, paracetamol, ibuprofen, また，合剤鎮痛薬(低用量 codeine を含む場合がある)がある。

月経困難症の治療には，非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が高い効果を示す。Ibuprofen は，月経困難症の緩和に対して承認されている唯一の NSAID の OTC 薬である。Naproxen が OTC 薬になった場合，ibuprofen の代替薬として貴重な存在になると考えられる。Naproxen には，月経困難症に対する有効な処方箋薬(POM)として実績が確立している。

◇予想される副作用

Naproxen は，英国において 30 年以上にわたり処方箋薬として承認されており，世界各国でも長年にわたり販売されている。Naproxen を含む NSAID の副作用として最も多いのは，消化管障害である。また，過敏症反応，神経障害，骨髄抑制，腎毒性，体液貯留，肝障害が生じる可能性がある。一部の NSAID の使用により，動脈血栓性事象のリスクがわずかに増加する可能性がある。これらの重篤な副作用は通常，高齢者における naproxen 処方箋薬の長期にわたる高用量投与に関連してみられる。今回の申請において naproxen の使用は，生理痛の症状以外は健康な若年女性における最小有効量での短期投与に限定される予定である。この点は製品表示において強調されている。

Naproxen は 1990 年代以降，欧州，米国，オーストラリアにおいて非処方箋薬としても使用されており，オランダ，ドイツ，オーストラリア，米国の医薬品安全性監視データのレビューでは非処方箋薬としての使用に伴う安全性の問題は認められなかった。

参考情報

- ＊1: ARM: Applications to reclassify medicines consultation letters, 医薬品分類の変更申請。
ARM については，下記において参照できる。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=374

◎Naproxen〔ナプロキセン, NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

※日本では OTC 薬として販売されていない。

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R02

【 米 FDA 】

● Deferasirox (鉄過剰治療薬): 急性腎不全, 血球減少症, その他の安全性情報

Important Information about [‘Exjade’] (deferasirox) tablets for oral suspension

FDA MedWatch

通知日: 2007/05/14

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Exjade_DHCPL_May2007.pdf

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Exjade>

医療従事者向けドクターレター

Novartis 社は, 2006 年 12 月, deferasirox [‘Exjade’] 錠(内用懸濁液用)の処方情報において, 「警告」および「副作用」の項を変更した。本文書では変更の要旨について通知する。Deferasirox [‘Exjade’] は, 2 歳以上の患者における輸血による慢性鉄過剰(輸血性ヘモジデリン沈着症^{*1})の治療に適応がある。現在, [‘Exjade’] の長期的なベネフィットとリスクを明らかにするため, 詳細な研究が実施されている。

◆「警告」の追加

◇腎臓

Deferasirox [‘Exjade’] 投与患者において, 市販後に急性腎不全症例(一部は死亡)が報告されている。死亡例の大半は複数の併存疾患(co-morbidities)を伴う患者であり, 進行した血液疾患が認められた。次の患者では, 血清クレアチニンのモニタリングに特別な注意を払うこと: 合併症のリスクが高い患者, 既存の腎疾患がある患者, 老年者, 併存疾患のある患者, 腎機能を抑制する医薬品の投与を受けている患者。

血清クレアチニンの測定値には変動がみられるため, 治療開始前には 2 回の測定を行い, 信頼性の高い治療前ベースライン値を得ること。治療開始後は月 1 回, 血清クレアチニンの測定を行うこと。腎臓に関する特別なリスク因子(上記参照)がある患者では, 治療開始または用量変更後 1 カ月間は週 1 回, その後は月 1 回の測定を行うこと。

◇血球減少症(旧・汎血球減少症)

[‘Exjade’] 投与患者において, 市販後に無顆粒球症, 好中球減少症, 血小板減少症等の血球減少症が報告されており(自発報告および臨床試験報告), 死亡例も認められている。これらの事

例と[‘Exjade’]投与との関連は不明である。患者の大半には基礎疾患として血液疾患(多くの場合、骨髓機能不全を伴う)があった。血液疾患の標準的な管理法に従って、血球数を定期的にモニタリングする必要がある。原因不明の血球減少症をきたした場合は、[‘Exjade’]の投与中断を検討すること。

血球減少症の原因が明らかになった場合は、[‘Exjade’]による治療の再開を検討してもよい。

◆「副作用」の追加

◇市販後報告

- ・ [‘Exjade’]の承認後に、投与に伴う下記の副作用が自発報告されている。これらの副作用は母数が不明な患者集団から任意に報告されたものであり、併用薬のある場合がある。したがって、発生頻度の推定や薬剤投与との因果関係の確定が可能であるとは限らない。
- ・ [‘Exjade’]の投与患者において、無顆粒球症、好中球減少症、血小板減少症等の血球減少症の報告があった。患者の大半にはしばしば骨髓機能不全を伴う既存の血液疾患があったが、[‘Exjade’]の寄与を否定することはできない。基礎疾患に関連する重篤な合併症として、急性腎不全が報告されている[「警告」の項を参照]。
- ・ 皮膚および皮下組織の疾患:白血球破碎性血管炎*²、蕁麻疹
- ・ 免疫系疾患:過敏反応(アナフィラキシーおよび血管浮腫を含む)

◆その他の重要な安全性情報

(一部を抜粋)

- ・ 臨床試験で非進行性の血清クレアチニン上昇が認められた頻度は、deferoxamine 投与患者で 14%、[‘Exjade’]投与患者で 38%であり、用量相関性が示唆された。ただし、上昇の範囲は患者の 94%において正常域内であった。臨床試験では、血清クレアチニン上昇が認められた場合、[‘Exjade’]の用量調節が行われた。血清クレアチニン上昇が認められた場合には、[‘Exjade’]の減量、一時中止、または中止を検討すること。
- ・ 蛋白尿について月 1 回モニタリングすることが推奨される。臨床試験において、間欠性の蛋白尿(尿中蛋白/クレアチニン比 0.6 mg/mg 以上)が認められた頻度は、deferoxamine 投与患者では 7.2%であったのに対し、[‘Exjade’]投与患者では 18.6%であった。
- ・ 肝機能のモニタリングは月 1 回実施すること。臨床試験において、来院時に 2 回連続して正常値上限の 5 倍を超える血清 ALT(GPT)値の上昇が認められた患者が、deferoxamine 投与患者では 5 例(1.7%)であったのに対し、[‘Exjade’]投与患者では 17 例(5.7%)であった。
- ・ [‘Exjade’]投与患者において重篤な過敏症反応(アナフィラキシーおよび血管浮腫等)が報告されている。大多数の症例では、投与開始後 1 カ月以内に副作用が発生していた。
- ・ 臨床試験において、[‘Exjade’]の投与に伴い、聴覚障害(高周波難聴、聴力低下)および視覚障害(水晶体混濁、白内障、眼圧上昇、網膜障害)が患者の 1%未満で報告されている。[‘Exjade’]による治療開始前、および治療開始後も定期的(12 カ月毎)に、聴力および視力

検査(細隙灯検査および散瞳剤を用いた眼底検査を含む)を行うことが推奨される。

参考情報

＊1: ヘモジデリンは鉄貯蔵蛋白質であるフェリチンが変性したもので、体内の鉄負荷の増加に伴い増加する。ヘモジデリン沈着症は過剰なヘモジデリンが組織に沈着した状態で、頻回の輸血等により起こる。

＊2: 白血球破砕性(破壊性)血管炎[leucocytoclastic vasculitis]は、アレルギー性血管炎とも呼ばれ、細小血管における白血球の浸潤、白血球の破壊等が特徴で、免疫複合体の沈着にもとづく血管炎と考えられており、薬剤が抗原である場合が知られている。皮膚に病変が見られることが多い。一般に加療後の予後は良好である。

◇関連情報

- ・ カナダ Health Canada: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.07 (2007/04/05)

◎Deferasirox〔デフェラシロクス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬〕

国内: 申請中(2007/05/30 現在) 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R03

【 米 FDA 】

● Propofol〔[‘Diprivan’]およびジェネリック製品〕: 悪寒, 発熱等の事例について通知

Propofol (marketed as Diprivan and generic products)

MedWatch, Information for Healthcare Professionals

通知日: 2007/06/15

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Diprivan>

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

◆FDA MedWatch

◇外科医, 麻酔科医, 医療従事者向け情報

FDA は、鎮静用または全身麻酔用として propofol〔[‘Diprivan’]およびジェネリック製品〕を投与した複数の患者群で、投与直後に悪寒, 発熱, 身体の疼痛が認められたことを医療従事者に通知する。患者にこれらの症状を起こした propofol の多数のバイアルおよび複数のロットについて検査した結果, 使用済のバイアルまたは充填済シリンジが細菌やエンドトキシンに汚染されていた証拠

は得られなかった。Propofol は静注鎮静/催眠剤で、麻酔導入および維持、または鎮静用に使用される。細菌汚染の可能性を最小にするため、propofol のバイアルおよび充填済シリンジは開封後 6 時間以内に使用し、同じバイアルを複数の患者に使用しないこと。Propofol の投与直後に悪寒、発熱、身体の疼痛、その他の急性の発熱反応症状を示した患者に対して、細菌性敗血症の検査を行うこと。鎮静用または全身麻酔用として propofol の投与を行う際は、製品の処方情報の取扱いと使用上の推奨事項を遵守すること。

◆医療従事者向け情報より

◇背景情報およびデータ

FDA は過去数カ月に、propofol を投与した複数の患者群で、投与直後に悪寒、発熱、身体の疼痛が認められた事例の報告を受けた。現時点では、ペンシルベニア州 (2 施設)、ニュージャージー州 (1 施設)、ニューヨーク州 (2 施設)、テネシー州 (2 施設) から報告を受けている。症状は本剤投与後 6～18 時間に始まり、最長で 3 日間持続した。数人の患者は入院を要し、1 人は発作を起こした。すべての患者が回復し、明らかな後遺症は認められていない。

現在のところ、影響を受けたすべての患者は消化器外科の手術室で鎮静用に本剤を投与されていた。数施設では、患者 1 人に使用が限定されているバイアルを 2 人以上の患者に投与していた。現在のところ、患者が細菌性敗血症を起こしたり、使用済のバイアルまたは充填済シリンジが細菌やエンドトキシンに汚染されていたことを示す証拠は得られていない。

今回の患者に関して報告された症状は、propofol が初めて米国市場に導入され、防腐剤や抗菌剤を添加せずに製造されていた時期に FDA が受けた報告と類似している。その当時は、製品汚染の可能性に合致する発熱、感染症、敗血症等の症状を患者が起こした報告が多数あった。その後、細菌の成長を抑制する薬剤を propofol のバイアルおよび充填済シリンジに添加し、製品のラベルに警告を追加したところ、これらの報告の頻度は著しく減少した。この警告では、厳格な無菌操作の実施、単回使用条件の順守、表示期限外の未使用製品の廃棄について勧告した。

©Propofol [プロポフォール, 全身麻酔・鎮静用剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R04

【 米 FDA 】

● FDA が Medication Guide プログラムに関する公聴会を開催

FDA to Hold Public Hearing on Medication Guide Program

Goal: Improving Risk Communication

FDA News

通知日 : 2007/04/12

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01606.html>

<http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/E7-6506.pdf>

◆ 目的: リスク伝達の改善

FDA は、Medication Guide (患者向け医薬品ガイド) プログラムに関する意見を聴取するため、2007 年 6 月 12, 13 日に公聴会を開催する。Medication Guide は、特定の処方箋薬および生物学的製剤を調剤する際に、薬剤師から患者に提供する印刷物である。Medication Guide には FDA が承認した患者向け情報が含まれており、重篤な有害事象の防止に役立つと考えられている。

今回の公聴会の目的は、特定の医薬品および生物学的製剤のリスクを消費者に伝達する上で、Medication Guide の有効性を評価すること、並びに Medication Guide の配布における課題と解決策を確認することである。FDA 医薬品評価研究センター (CDER) の安全性政策・コミュニケーション部の Paul Seligman 副部長は、「十分な情報にもとづいて医薬品の使用を決定する上で、必要となる情報を消費者に確実に届けるための具体策について、製造業者、卸売業者、薬局、医療従事者および患者から意見を聞きたいと考えている」と述べている。

現行の Medication Guide に関する連邦規則 (21 CFR part 208) *¹では、医薬品に以下の特徴が 1 つ以上認められると FDA が判断した場合に、Medication Guide が必要となる。

1. 患者向け情報の表示が重大な副作用の防止に役立つと考えられる場合。
2. リスクに関する情報が、製品の使用もしくは使用継続について患者の意思決定に影響を及ぼすと考えられ、(ベネフィットと比較した場合に) 患者に認識させる必要のある重大なリスクをその製品が有している場合。
3. その製品が患者の健康維持に重要であり、用法遵守が薬剤の有効性に極めて重要である場合。

Medication Guide の配布はリスク伝達の改善を目指す近年の FDA の取り組みのひとつである。現在、約 240 製品に Medication Guide が用意されている。また、特定のクラスの医薬品全体〔例えば、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) に属する医薬品全体〕に Medication Guide が要求されることも増えてきている。

公聴会に関する情報の詳細は、下記ウェブサイトを参照されたい。

http://www.fda.gov/cder/meeting/medication_guides_200706.htm

◆背景〔米国官報(Federal Register) Vol. 72 No.67, April 9, 2007 より〕

FDA は 1998 年 12 月 1 日付官報において、「処方箋医薬品の表示:患者向け医薬品ガイドの記載要領(Prescription Drug Product Labeling; Medication Guide Requirements)」と題する最終規則(21 CFR part 208)を公布した(1999 年 6 月 1 日発効)。この最終規則には、重篤かつ重大な公衆衛生上の懸念を生じさせる特定の処方箋薬および生物学的製剤について、FDA が承認した患者用情報文書である Medication Guide の配布を要求する条項が含まれている。Medication Guide が必要とされる医薬品を出荷する製造業者は、卸売業者、包装業者または薬剤師が当該医薬品を受け取るすべての患者に対して提供できるように、十分な数の Medication Guide を用意する責務がある。また Medication Guide が必要な処方箋薬を患者に渡す際に、薬剤師が患者もしくは患者の代理人に Medication Guide を提供することも義務付けている。当該製品の処方の際に Medication Guide が提供されない場合、その製品は連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, Cosmetic Act)違反となり、不正表示とみなされる。

患者は、患者用添付文書(PPI)として処方箋薬の情報を受け取る場合がある。PPI は FDA が承認した患者用情報であり、エストロゲン製剤(21 CFR 310.515)や経口避妊薬(21 CFR 310.501)等の特定の医薬品を安全かつ有効に使用できるように、これらの製品に添付することが義務付けられている。PPI はラベリングの一部とみなされる。Medication Guide がある製品には PPI はない。Medication Guide が必要とされる場合は、既存の PPI を廃止して新規の Medication Guide で置き換える。

参考情報

* 1: 連邦規則(Code of Federal Regulation) 21 は食品医薬品に関するもので、208 項は Medication Guide に関する項目。下記において参照できる。

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=208>

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R05

【カナダ Health Canada】

- Bevacizumab [‘Avastin’]: 肺小細胞癌, 肺非小細胞癌, 食道癌を対象とした臨床試験で気管食道瘻

Association of [‘Avastin’] (bevacizumab) with tracheo-esophageal (TE) fistula

For Health Professionals, For the Public

通知日: 2007/06/12

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2007/avastin_hpc-cps_2_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2007/avastin_pc-cp_2_e.html

医療従事者向けドクターレター

Health Canada と協議の結果, Hoffmann-La Roche 社は, bevacizumab [‘Avastin’] の使用に関する新規の重要な安全性情報について通知する^A。[‘Avastin’] は, 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対する組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。[‘Avastin’] は, 大腸または直腸の転移性癌の患者に対して, フッ化ピリミジン系抗癌剤を基本とした化学療法と併用する第 1 選択薬としての適応が承認されている。

市販後報告および臨床試験報告をレビューした結果, 以下の事項が明らかになった。

- [‘Avastin’] の肺小細胞癌, 肺非小細胞癌, 食道癌を対象とした臨床試験において, 本剤の投与に伴い, 致死例を含む重大な有害事象として気管食道瘻^{*1} が報告された。
- 気管食道瘻または何らかの消化管瘻を発症した患者に対しては, [‘Avastin’] の投与を中止し, 今後投与しないこと。その他の瘻孔を発症した患者に対する [‘Avastin’] の投与継続については十分な情報がない。
- 消化管以外に瘻孔が発生した場合は, [‘Avastin’] の投与中止を検討すること。

気管食道瘻

米国で行われた医師主導 (investigator-sponsored) の single arm の多施設第 II 相臨床試験で, 最初に登録された 29 人の患者のうち, 重大な有害事象として 2 例 (うち 1 例は死亡) の気管食道瘻が確定診断された。本試験は限局性 (limited-stage)^{*2} 肺小細胞癌の患者を対象とし, irinotecan, carboplatin, 放射線療法, [‘Avastin’] の併用療法を 4 サイクル実施した後, 維持療法として [‘Avastin’] 投与を最長 6 カ月間行った。致死的事象の報告はもう 1 例あり, 気管食道瘻が疑われたが確定診断には至らなかった (上部気管および食道に出血が認められたが, 死亡原因は不明)。3 例とも [‘Avastin’] の維持療法 [[‘Avastin’] のみの連続投与] の期間中に起こり, 持続性 (4 週以下) の食道炎の併発が認められた。本試験は 2007 年 3 月 12 日に患者の登録を中止したが, カナ

^A 医療従事者向情報および一般向情報が出された。なお, 本件に関しては米 FDA, 英 MHRA でも情報を出しており, 参考情報にまとめた。

ダの試験参加者はいなかった。

['Avastin']の適応には、肺小細胞癌への投与は含まれず、またいずれの癌においても放射線療法および化学療法との併用療法は含まれていない。現時点で、カナダにおける気管食道瘻の報告はない。

2007年3月22日までに、全世界の肺癌および食道癌の臨床試験で、['Avastin']と化学療法のみ、または同時に放射線療法を併用した患者において、気管食道瘻の追加症例が6例報告されている。['Avastin']の臨床試験および自発報告から入手可能なすべてのデータをレビューした結果、現時点までに['Avastin']に関連して気管食道瘻が報告されたのは、肺小細胞癌、肺非小細胞癌、食道癌の患者であることが判明した。肺小細胞癌の患者における気管食道瘻の一連の報告が放射線療法を併用したことの影響によるものについては、まだ明らかでない。現時点では転移性結腸直腸癌の患者における気管食道瘻の報告はない。しかし、気管食道瘻が肺癌または食道癌以外においても、['Avastin']のまれな副作用である可能性は除外できない。

限局性肺小細胞癌の患者における気管食道瘻のバックグラウンドの発生率は、文献情報が少ないものの、1%未満と推定される¹⁾。前述の米国の医師主導の臨床試験において、現時点で観察された気管食道瘻の発生率はこの数値を超えている。しかし、['Avastin']の投与を受けた限局性肺小細胞癌の患者数が少ないこと、また非ランダム化試験であるため、この試験で観察された有害作用および気管食道瘻を起こす要因として他のリスク因子(化学療法および放射線療法に対する胸腔内臓器の感受性など)を区別することは不可能である。

その他の瘻孔

['Avastin']の臨床試験では、消化管瘻の発生は転移性結腸直腸癌の患者で最も多く(約2%)報告されているが、他の癌(乳癌、肺癌等)の患者でも数は減るものの消化管瘻が報告されている。その他の瘻孔(気管支胸膜瘻、泌尿生殖器瘻、胆汁瘻など)もまれ(0.1%以上～1%未満)ではあるが、['Avastin']の各種の適応に伴って報告されている。また、市販後報告においても瘻孔の発生が報告されている。他のリスク因子(癌の診断、進行、治療など)が瘻孔発生のリスク増加に関連していることが知られているが、['Avastin']がリスク増加に果たす役割も除外することができない。

瘻孔は['Avastin']の投与開始後1週間～1年以上と幅広い時点で報告されているが、大半は投与開始後6カ月以内に発生している。

['Avastin']の臨床試験および市販後報告における消化管瘻発症については、現行のカナダ製品モノグラフに記載されている[警告および使用上の注意の「消化管穿孔」の欄を参照]。Roche社は['Avastin']の処方情報を改訂し、本剤の投与患者における瘻孔形成の全症例に関する詳しい情報を記載する予定である。

文 献

- 1) Burt M, Diehl W, Martini N, et al. Malignant esophagorespiratory fistula: management options and survival. *The Annals of Thoracic Surgery* 1991; 52 (6): 1222-28. Discussion 1228-29.

◆参考(一般向け情報の抜粋)

気管食道瘻とは、食道と気管の間に異常な交通が生じた状態で、1 箇所または複数箇所にわたる場合がある。

気管食道瘻の症状/徴候の例を以下に示す。

- ・ 胸痛, 息切れ, 喘鳴, 努力性呼吸
- ・ 飲食時の咳, 息詰まり
- ・ 咳による食物または飲料の吐き出し
- ・ 呼吸に伴う喘鳴

参考情報

*1:小細胞肺癌の病期分類は2分類系が用いられる。この分類では、病変が胸部片側の所属リンパ節に限られる限局性の病期 **limited-stage** と、病変がその境界を越えて広がる進行性の病期 **extensive-stage** に分類される。

*2:気管食道瘻 (tracheoesophageal fistula) は、気管の膜様の後壁部分と食道前壁の破壊により気管と食道に交通が生じた状態。一般に瘻孔 (fistula: フィステル, 瘻) とは、2 つの体腔間または体腔と皮膚の間に形成された異常な交通を指す。腫瘍の浸潤等により臓器間の癒着等が起こり、さらに穿孔が起こって、異常な交通が形成される。

※現在までの bevacizumab による気管食道瘻に関する各国の情報は以下の通りである。

規制機関	通知日	医薬品安全性情報
米 FDA	2007/04/21	Vol.5 No.09 (2007/05/02)
英 MHRA	2007/05/08 (web 掲載日 06/04)	Vol.5 No.12 (2007/06/14)
カナダ Health Canada	2007/06/12	本記事
要 点		
◇ 限局性小細胞肺癌の臨床試験で、bevacizumab を化学療法/放射線療法と併用して治療した後、維持療法として単剤投与中に気管食道瘻が 29 人中 2 例 (1 例は死亡), 疑い例が 1 例 (死亡) あった。限局性小細胞肺癌のバックグラウンドの気管食道瘻の発生率は 1%未満と推定される (2007 年 3 月 12 日試験登録中止)。		
◇ この他に、肺癌および食道癌の臨床試験 (化学療法または化学療法/放射線療法と併用) で、6 例の気管食道瘻が報告されている (2007 年 3 月 22 日時点)。		
◇ Health Canada の情報提供時点において、気管食道瘻は小細胞肺癌, 非小細胞肺癌, 食道癌で報告されており、転移性結腸直腸癌での報告はない。		

◇ 転移性結腸直腸癌の臨床試験での bevacizumab の消化管瘻 (または消化管穿孔) の発生は比較的多く約 2%であるが、その他の癌における各種の瘻孔もまれに報告されている。		

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ, ヒト化抗 VEGF 抗体, 抗腫瘍薬〕国内:発売済(2007/06)

海外:発売済

※VEGF:vascular endothelial growth factor。血管内皮増殖因子。

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R06

【 豪 TGA 】

• Clozapine: 心筋炎

Clozapine and myocarditis

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.2

通知日:2007/06/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0706.htm>

Clozapine は治療抵抗性の統合失調症の管理に有効な抗精神病薬であり、オーストラリアでは 1993 年から市販されている。すべての clozapine 投与患者は登録され定期的なモニタリングを受けているが、これは好中球減少症および無顆粒球症の発症を検出するためである。

Clozapine の投与に関連してさまざまな心臓障害が認められているが、最も重篤なものは心筋炎と心筋症である^{*1}。Clozapine の製品情報には、これらの副作用を処方者に警告する枠組み警告が記載されている^{*2}。1993～2003 年にオーストラリア医薬品副作用諮問委員会 (ADRAC) に clozapine 投与に関連して心筋炎が疑われる症例が 116 件報告されたが、最近そのレビュー結果が論文発表された¹⁾。116 症例の 78%が男性であり、年齢の中央値は 30 歳 (範囲 16～61 歳)であった。なお、比較として、あるオーストラリアの clozapine 患者登録では、67%が男性であり、年齢の中央値は 37 歳 (範囲は未掲載)であった。ADRAC の報告のうち、12 症例 (10%) の患者は死亡した。ただし、報告の 38%は転帰が「不明」または報告時において「未回復」であった。

ADRAC は 1993～2003 年に clozapine 投与に伴う副作用が疑われる症例報告を 2,782 件受けており、そのうち心筋症は 90 件、悪性症候群^{*3}は 57 件であった。最も多く報告された副作用は好中球減少症 (457 件)、発熱 (276 件)、頻脈 (259 件)であった。

Clozapine 投与に関連する心筋炎は一般的に投与開始後早期に発症し、多くは 28 日以内に発症する (ADRAC の報告の中央値は 17 日)^{*4}。初期症状は頻脈、発熱、インフルエンザ様症状といった非特異的な症状の場合がある。また、これらの初期症状は、他の心臓または心臓以外の疾患の症状とかなり共通する可能性があり、抗精神病薬に起因する悪性症候群の症状とも共通する可能性がある。

処方者は、clozapine の投与開始後早期に死亡の可能性がある心筋炎が起こりうることに留意すべきである。持続性の頻脈、不整脈、息切れ等の心不全の徴候、あるいは原因不明の疲労感、胸痛、発熱を認めた患者は、心筋炎の有無について至急診察を受ける必要がある。心筋炎が疑わ

れる症状および徴候が認められた場合は、clozapine の投与中止を積極的に検討すべきである。心筋炎が確認された場合は、clozapine の投与を中止すべきである。

文 献

- 1) Haas SJ, Hill R, Krum H et al. Clozapine-associated myocarditis. *Drug Safety* 2007; 30: 47-57.

参考情報

- *1: 心筋炎 (myocarditis) と心筋症 (cardiomyopathy)。心筋炎は、心筋に炎症が起きている状態であり、その結果動悸や息切れなどの症状を呈する。炎症が刺激伝導系に及ぶと不整脈を起こすことがあり、多数の心筋に影響が及ぶと急性心不全を起こすことがある。心筋症は拡張型心筋症、肥大型心筋症などいくつかの疾患を含む概念であるが、心筋の拡張や肥大が起こった状態である。拡張型心筋症では、心室が拡張して収縮能 (ポンプ作用) が障害され、うつ血性心不全の症状を呈する。拡張型心筋症の代表的な原因の一つとして心筋炎の慢性化がある。
- *2: Clozapine による心筋炎。心筋炎は clozapine の米国添付文書においても枠組み警告となっており、市販後の安全性データベースにおいて致死的な心筋炎のリスク増加がみられ、特に治療開始後1カ月以内に発症することが多いが、その他の時期に発症することがある旨の警告が出されている。
- *3: 悪性症候群。抗精神病薬で最も重篤な副作用で、筋固縮等の錐体外路症状、頻脈、発汗等の自律神経症状を呈し、高熱が続いて痙攣発作、意識障害が出現し、死に至る場合がある。クレアチンキナーゼ (CK) 値の著しい上昇が補助診断となる。抗精神病薬によるドパミン受容体等の遮断が関連すると考えられ、非定型抗精神病薬では発現頻度が少ないとされる。パーキンソン病治療薬を突然中止した場合にも起こることが知られている。
- *4: Clozapine の使用と関連した心筋炎および心筋症については、豪 ADRAC への自発報告に関する *Lancet* 誌の文献 (1999 年)、FDA への自発報告に関する *New England Journal of Medicine* 誌の文献 (2001 年) 等がある^{1, 2)}。
- 1993～1999 年の豪 ADRAC への自発報告では、心筋炎 (15 症例、うち死亡 5 例) は投薬開始後 3 週間以内に起こり、心筋症 (8 症例、うち死亡 1 例) は投薬開始後最長 36 カ月以内に起こっていた¹⁾。また、1989～1999 年の FDA への自発報告では、心筋炎 (28 症例、うち死亡 18 例) は投薬開始後 3 週間 (中央値) で発症し、心筋症 (41 症例、うち死亡 10 例) は投薬開始後 9 カ月 (中央値) で発症していた²⁾。
- 1) Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy

associated with clozapine. *The Lancet* 1999;354 (9193):1841-1845.

- 2) La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. *N Engl J Med* 2001;345 (3):224-225.

◎Clozapine〔クロザピン, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi acting receptor targeted agents)〕

国内:申請中(2007/03/31 現在) 海外:発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R07

【WHO】

- ACE 阻害薬:幻視の副作用報告(オランダ)

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitors: Reports of visual disturbances

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2007

通知日:2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_acein.pdf

オランダ薬剤監視センター(Lareb)は, 2006 年 3 月 24 日までに ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬の使用と関連する幻視(visual hallucination)の報告を 6 件受けた。6 件中 2 件は lisinopril によるもので, 残りの 4 件は captopril, enalapril, ramipril, trandolapril がそれぞれ 1 件ずつであった。全例とも被疑薬の中止により完全に回復した。Lareb は, 投与中止により軽快が認められ, ACE 阻害薬と幻視発症の因果関係が支持されると述べている。

文 献

- 1) ACE inhibitors and hallucinations. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007
<http://www.lareb.nl>

参考情報

※Lareb による原報は下記のリンクに掲載されている。

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_acein.pdf

[内容抜粋]上記 6 症例の年齢は 59～93 歳で, 4 例は原疾患が原発性高血圧であり, 2 例は原

疾患が特定されていない。服薬開始から発症までの日数は1～18日で、4例では2～3日であった。幻視としては、虫や光が見える、実在しない人が見えるなどが報告されている。また、文献にACE阻害薬による幻視の数例の症例報告がある。Larebでは、幻視が起こるメカニズムとして、ACE阻害薬はenkephalinaseを阻害するため内因性オピオイドのレベルが異常に上昇することが関与するのではないかと考察している。

- ◎Lisinopril〔リシノプリル, ACE阻害剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Captopril〔カプトプリル, ACE阻害剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Enalapril〔エナラプリル, ACE阻害剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ramipril〔ラミプリル, ACE阻害剤〕海外:発売済
- ◎Trandolapril〔トランドラプリル, ACE阻害剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R08

【WHO】

- **Bupropion: 禁煙補助薬としての使用におけるうつ病発症の副作用報告 (オランダ)**

Bupropion: Reports of depression

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2007

通知日:2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_bupro.pdf

オランダ薬剤監視センター(Lareb)は、2006年3月1日までにbupropion[‘Zyban’]の投与に関連するうつ病発症の報告を37件受けた。このうち15件は、自殺企図を含む自殺傾向が明らかであった。15件の患者の年齢は31～80歳で、10件は自殺傾向、2件は自傷念慮、2件は自殺念慮を示し、1件は自殺企図であった。これらの事象が認められたのは、bupropionの投与開始後3日～11週であった。投与中止により8件は軽快したが、4件は軽快せず、2件は投与中止に関する情報がない。

※WHO副作用データベースにおけるbupropionによるうつ病発症の報告は1,345件、自殺企図の報告は1,161件である。

文 献

- 1) Bupropion and suicidality. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007
<http://www.lareb.nl>

参考情報

※Lareb による原報は下記のリンクに掲載されている。

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_2_bupro.pdf

[内容抜粋]Bupropion は抗うつ薬としても使用されるが、オランダでは禁煙補助薬として使用されている(1999 年 12 月承認)。Bupropion はドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンの再取り込みを阻害するが、化学構造式は三環系/四環系抗うつ薬や SSRI とは関連がなく、禁煙効果を示すメカニズムは完全には解明されていない。Bupropion を禁煙補助薬として使用する患者は通常うつ病に罹患していない。Lareb によれば、bupropion によるうつ病の報告では 40%(37 件中 15 件)が自殺傾向と関連することに特徴があるとしている。他の薬剤誘発性のうつ病の報告では自殺傾向と関連するのは 5%である。

Cochrane review では bupropion を禁煙補助薬として使用した場合の自殺リスク増加の可能性について結論が出ていない。また、欧州で 2002 年に bupropion による自殺傾向に関して検討した際にはベネフィットリスク比がポジティブとの結論であった。しかし、Lareb では bupropion のうつ病、自殺傾向について注意が必要であるとしている。

◎Bupropion [ドパミン・セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、非定型抗うつ剤、非ニコチン系禁煙補助剤] 国内:Phase II (2006/12/27 現在) 海外:発売済
国内では抗うつ剤として開発中。

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R09

【WHO】

- Carbasalate: 耳鳴の副作用報告 (オランダ)

Carbasalate: Reports of tinnitus

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2007

通知日:2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_3_carbas.pdf

オランダ薬剤監視センター (Lareb) の副作用データベースには 38 mg および 100 mg 用量の carbasalate calcium の投与に伴う耳鳴が 8 件報告されている。Carbasalate calcium は流行性感冒による発熱、頭痛、疼痛や筋痛等の症状の治療に使用される。38 mg 用量の耳鳴の報告は、いずれも 1 日 1 回の投与であった。また、この他に carbasalate calcium 600 mg 用量投与での耳鳴の報告 2 件、38 mg 用量投与での聴器毒性の報告 1 件、300 mg 用量投与での聴力低下の報告 1 件も報

告されている。発症までの時間の幅は広く、報告時において2件の患者で投与中止後に回復が認められなかった。

Carbasalate calcium による聴器障害誘発の機序は不明であるが、Lareb は「内耳の生化学的変化とそれに伴う電気生理学的変化、および聴神経の機能不全が関与している可能性がある」と述べている。データベースにおける低用量(38 mg および 100 mg)の carbasalate calcium の投与と耳鳴の発生の報告オッズ比(ROR)は、10.8[95%CI[5.2~22.3]]であり、低用量の carbasalate と耳鳴には相関のあることが示唆されるとしている。

※WHO 副作用データベースにおける carbasalate による耳鳴の副作用報告は7件である。

文 献

- 1) Low dose carbasalate calcium and tinnitus. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007
<http://www.lareb.nl>

参考情報

※Lareb による原報は下記のリンクに掲載されている。

http://www.lareb.nl/documents/kwb_2006_3_carbas.pdf

[内容抜粋]Carbasalate calcium はアスピリンのカルシウム塩 (calcium acetylsalicylate) と尿素の 1 対 1 の複合体で、体内で代謝されてアスピリンとなる。Lareb によれば、アスピリンの活性代謝物であるサリチル酸では耳鳴が報告されているが、高用量での報告であり、38 mg や 100 mg のような低用量での報告はないと述べている。

©Carbasalate Calcium〔消炎鎮痛剤〕海外：発売済

Vol.5 (2007) No.13 (06/28) R10

【WHO】

- **Codeine:**授乳中の母親に最低用量の服用を推奨(スウェーデン)

Codeine: Lowest dose recommended in nursing mothers

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2007

通知日:2007/05/04

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2007pharmnews2.pdf>

スウェーデン医薬品庁(Swedish Medical Products Agency)は、まれなケースではあるが、授乳中の母親が通常用量の codeine を服用した場合に、危険な量のモルヒネを乳児が摂取する可能性があるという警告を出した。Codeine は薬物代謝酵素により体内でモルヒネに変換される。母親が codenine の薬物代謝が極端に速い ultra-rapid metabolizer である場合には、乳児にモルヒネの過量摂取の徴候が見られないか注意する必要がある。カナダでは、母乳を通じて多量のモルヒネを摂取した乳児の死亡例が報告されているが、この乳児の母親は codeine の ultra-rapid metabolizer であり、分娩による疼痛に対する鎮痛剤として codeine が投与されていた。スウェーデン医薬品庁は、授乳中の母親が codeine を服用する場合は可能な限り低用量とし、呼吸困難、哺乳困難、嗜眠状態、気力低下、弛緩、縮瞳といったモルヒネの過量摂取の徴候が乳児に見られないかよく観察するよう求めている。上記の徴候が 1 つでも認められた場合は、直ちに医師の診察を受けること。

文 献

- 1) Codeine in normal doses to breastfeeding mothers can in rare cases cause serious adverse reactions in the infant. Internet Document. Swedish Medical Products Agency, December 2006
<http://www.lakemedelsverket.se>

©Codeine〔麻薬性鎮咳剤、鎮痛剤〕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