

医薬品安全性情報 Vol.5 No.19 (2007/09/20)

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

- Lopinavir/ritonavir[‘Kaletra’]内用液:小児への過量投与事故に関する通知[英 MHRA]2
- Nelfinavir[‘Viracept’]:小児および妊娠中の女性への使用に関する重要な処方情報[米 FDA]3
- Ceftriaxone sodium[‘Rocephin’](静注用):カルシウム含有溶液との相互作用による不溶性異物形成を周知させるため処方情報を再改訂[米 FDA]5
- Codeine:授乳中の母親への使用に関する医療従事者向け情報[米 FDA]7
- Sitaxsentan(エンドセリン受容体拮抗性肺動脈高血圧症治療薬):肝障害,胎児へのリスク,薬物相互作用に関する安全性情報[カナダ Health Canada]10
- Telithromycin[‘Ketek’]:気管支炎,副鼻腔炎,扁桃炎/咽頭炎を適応から除外[カナダ Health Canada]13
- Nelfinavir[‘Viracept’]:全力価および全剤型における製造工程由来不純物の EMS (ethyl methanesulfonate) について[カナダ Health Canada]14
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.4[豪 TGA]
 - 埋め込み型避妊薬[‘Implanon’](etonogestrel 含有):肝薬物代謝酵素誘導薬との相互作用による避妊の失敗16
- EMEA が veralipride の回収を勧告[EU EMEA]17
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007[WHO]
 - Pioglitazone:女性長期投与患者における骨折発生率の増加(スイス,カナダ,フランス)18
 - Rituximab:進行性多巣性白質脳症による死亡が3例報告(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 (2007/09/12 現在)

Vol.5 (2007) No.19 (09/20) R01

【 英 MHRA 】

• Lopinavir/ritonavir [‘Kaletra’] 内用液: 小児への過量投与事故に関する通知

Reminder of contraindication in children younger than 2 years and of calculation of doses for children

Safety information on medicines for healthcare professionals sent August 2007

通知日: 2007/08/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032268&ssTargetNodeId=221

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=con2032269&RevisionSelectionMethod=Latest

(Web 掲載日: 2007/09/04)

◆医療従事者向けドクターレター

◇概要

Abbott 社は最近、乳児に著しく多量の lopinavir/ritonavir [‘Kaletra’] 内用液を服用させたとの過量投与事故報告を受けた。その後、この乳児は死亡した。

- [‘Kaletra’] 内用液の 2 歳未満の小児への使用は禁忌である。
- [‘Kaletra’] 内用液は高濃縮の薬剤であり、1 mL あたり (1 瓶あたりではない) lopinavir 80 mg, ritonavir 20 mg を含有する。
- 小児への投与量は体表面積にもとづいて算出される。最大投与量は 1 回 5 mL である (ただし、nevirapine あるいは efavirenz を併用の場合を除く)。

◇安全性の懸念に関する詳細情報

- この過量投与は、妊娠 30 週で出生した生後 44 日の HIV 感染乳児に対して行われ、[‘Kaletra’] 内用液約 6.5 mL (体表面積からの算出量の約 10 倍) が投与された。この乳児は 9 日後に心原性ショックにより死亡した。
- 投薬にあたっては、投与量の正確な算出、処方箋への記載、調剤および用量の指示には特に注意を払い、投薬過誤のリスクを最小限に抑えなければならない。製品概要 (SPC) に記載された小児の推奨投与量を参照のこと。

【‘Kaletra’】内用液の小児の推奨投与量(現行の SPC より)

| 体表面積* (m ²) | 内用液の投与量 (1日2回) |
|-------------------------|----------------|
| 0.25 | 0.7 mL |
| 0.40 | 1.2 mL |
| 0.50 | 1.4 mL |
| 0.75 | 2.2 mL |
| 0.80 | 2.3 mL |
| 1.00 | 2.9 mL |
| 1.25 | 3.6 mL |
| 1.3 | 3.7 mL |
| 1.4 | 4.0 mL |
| 1.5 | 4.3 mL |
| 1.75 | 5.0mL |

*体表面積は次の式により算出する

$$\text{体表面積(m}^2\text{)} = \sqrt{\text{身長 (cm)} \times \text{体重 (kg)} / 3,600}$$

参考情報

◇関連する医薬品安全性情報

本件については、米国においても医療従事者向けドクターレターが出された。米国では、体重(kg)から算出される小児推奨投与量の表が掲載されている〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.18 (2007/09/07)〕

◎Lopinavir/Ritonavir〔ロピナビル/リトナビル(配合剤), プロテアーゼ阻害薬, HIV 治療薬〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.19(09/20)R02

【 米 FDA 】

● Nelfinavir[‘Viracept’]:小児および妊娠中の女性への使用に関する重要な処方情報
[‘Viracept’](nelfinavir mesylate) 250 mg, 625 mg tablets, and powder for oral suspension,
important information for prescribers

FDA MedWatch

通知日:2007/09/10

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

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/VIRACEPT_HCPLetter_9_10_07.pdf

◆医療従事者向けドクターレター

Pfizer 社は、HIV 治療薬 nelfinavir mesylate[‘Viracept’]に製造工程に由来する不純物として低濃度の ethyl methanesulfonate(EMS)が混入していたことから、250 mg 錠, 625 mg 錠および経口

懸濁液用粉末について、妊娠中の女性と小児への[‘Viracept’]投与に関するガイダンスを提供することとした。

欧州では 2007 年 6 月に、Roche 社が製造した[‘Viracept’]に通常以上の濃度の EMS が検出されたために回収が行われた。EMS は[‘Viracept’]の製造中に生成される不純物である。EMS はヒト発癌物質である可能性がある。動物実験では、EMS には催奇形性、変異原性、発癌性があることが示されているが、ヒトにおけるデータは得られていない。

Roche 社の欧州での[‘Viracept’]の回収を受け、FDA は Pfizer 社に、米国内で販売されている、Pfizer 社が製造した[‘Viracept’]の EMS 濃度の新たな規格限度値を設定するよう要請した。Pfizer 社は[‘Viracept’]の全医薬品原料の検査を開始し、これにより、EMS の濃度は欧州で回収された製剤に含まれた濃度よりかなり低いことが判明した。Pfizer 社と FDA は、[‘Viracept’]に含まれる EMS 濃度に関する当面の暫定規格および長期的な(long term)規格について合意した。米国内では、当面、暫定規格の条件を満たす製剤が販売される。この措置は、[‘Viracept’]が必要な患者における抗 HIV-1 治療を中断せずに、発癌の可能性がある物質への曝露を最小限に抑えるために行われる。

Pfizer 社と FDA が合意した暫定規格により、成人患者が曝露されたときの生涯発癌リスクは理論上 100,000 人あたり 17 人以下に制限されることになる。将来的には、生涯発癌リスクが理論上 100,000 人あたり 1 人以下に相当する規格とする予定である。なお、HIV 患者のバックグラウンドの発癌率は、1,000 患者・年あたり約 20～30 症例と推定されている。

◇小児患者

高濃度の EMS がヒトに及ぼす影響に関するデータはないが、毒性学の専門家は、発癌物質への曝露による生涯リスクは、2～16 歳の小児は成人の約 3 倍であり、2 歳未満の小児ではさらに増加するとの見解で概ね一致している。小児ではリスクが高い可能性を考慮して、小児用製剤における EMS の許容濃度が決められた。FDA と Pfizer 社は、[‘Viracept’]を含む療法により病状が安定している小児患者では、[‘Viracept’]のベネフィットは依然としてリスクを上回るため、[‘Viracept’]の服用を継続してよいとの見解で一致している。しかし、新規に小児患者の HIV 治療を開始する場合は、通知があるまで、[‘Viracept’]を含む療法を用いないこと。

◇妊娠中の女性

現在、EMS の胎盤通過性あるいは母乳移行性に関する情報は得られていない。6,000 名以上が登録されている Antiretroviral Pregnancy Registry(抗 HIV 薬治療下妊娠症例登録制度)では、妊娠中の[‘Viracept’]の服用を他の抗レトロウイルス薬の服用と比較した場合、新生児の先天異常の発現頻度に有意差は認められていない。しかし FDA は、妊娠中の EMS への曝露を制限するよう勧告している。妊娠中の女性が新規に抗レトロウイルス治療を開始する場合、通知があるまで、[‘Viracept’]を含む療法を用いないこと。Pfizer 社と FDA が EMS 濃度に関する長期的な規格を設定する間、リスクに対する予防措置として、[‘Viracept’]を現在服用している妊娠中の女性は他

の抗レトロウイルス薬の服用に変更すること。

しかし、母体の健康を維持し、胎児への HIV 感染を防止することは最重要課題である。FDA と Pfizer 社は、他に治療選択肢がない場合は、妊娠中に[‘Viracept’]の服用を継続するベネフィットはリスクを上回るとの見解で一致している。

◇その他の患者

その他の患者に関しては、[‘Viracept’]の服用に関する推奨事項に変更はない。

Pfizer 社と FDA は引き続き協同して、[‘Viracept’]中の EMS 濃度を適切に制限する国際的に調和の取れた規格値を設定する予定である。

◇関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.5 No.15 (2007/07/26), 【英 MHRA】Vol.5 No.17 (2007/08/23)

◎Nelfinavir[ネルフィナビル, プロテアーゼ阻害薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.19 (09/20) R03

【米 FDA】

- Ceftriaxone sodium[‘Rocephin’] (静注用):カルシウム含有溶液との相互作用による不溶性異物形成を周知させるため処方情報を再改訂

Ceftriaxone sodium[‘Rocephin’]for Injection

FDA MedWatch, FDA ALERT (Healthcare Professional Sheet)

通知日:2007/09/11

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

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

◆FDA MedWatch

セフェム系抗生物質 ceftriaxone[‘Rocephin’]の処方情報は2007年5月に改訂され、新生児の市販後報告にもとづき、ceftriaxone とカルシウム含有溶液の相互作用による不溶性異物形成に関する新たな情報が追加された*1。今回、この問題について周知徹底させるため、処方情報をさらに改訂した。

患者の年齢に関係なく、[‘Rocephin’]とカルシウム含有溶液(非経口栄養輸液などの連続注入に用いられるカルシウム含有溶液を含む)の混合または同時投与を行わないこと。同時投与は、注

入経路が異なる場合であっても行わないこと。いずれの患者においても, [‘Rocephin’]を投与後 48 時間以内は, 静注用カルシウム含有溶液の投与を行わないこと。また, 静注用カルシウム含有溶液を投与後 48 時間以内は, [‘Rocephin’]の投与を行わないこと。

◆FDA ALERT(一部抜粋)

◇医療従事者向け勧告および留意事項

- Ceftriaxone をリンゲル液, ハルトマン液, カルシウム含有栄養輸液等のカルシウム含有溶液に溶解したり, 混合したりしないこと。不溶性異物が形成されることがある。
- Ceftriaxone 投与後 48 時間以内は, 静注用カルシウム含有溶液(栄養輸液を含む)を投与しないこと。また, 静注用カルシウム含有溶液(栄養輸液を含む)投与後 48 時間以内は, ceftriaxone を投与しないこと。注入に用いるラインや注入部位が異なる場合でも, これらの投与を行わないこと。新生児において, ceftriaxoneとカルシウムによる沈殿物が肺や腎臓に沈着して致死的反応を起こした症例が報告されている。症例の大半は ceftriaxone とカルシウム含有溶液の同時投与により発生しているが, 異なる時間に異なる経路から注入した際に相互作用が起こった症例も報告されている。理論的には ceftriaxone の血中半減期の 5 倍の時間から推定して, ceftriaxone 投与後 48 時間以内は相互作用が起こる可能性がある。
- Ceftriaxone とカルシウムによる沈殿物がみられた症例は新生児以外では報告されていないが, ceftriaxone とカルシウム含有溶液の相互作用は患者の年齢に関係なく起こる可能性がある。
- 静注用 ceftriaxone と経口カルシウム含有溶液の相互作用, 筋注用 ceftriaxone と静注/経口カルシウム含有溶液の相互作用に関するデータはない。
- Ceftriaxone またはカルシウム含有溶液による治療を開始する前に, 患者の併用療法の薬歴, および ceftriaxone またはカルシウム含有溶液を 48 時間以内に投与していないかについて確認すること。

◇背景情報およびデータ

Ceftriaxone の製造業者である Roche 社は, ceftriaxone とカルシウム含有溶液の相互作用が関与する新生児死亡の市販後報告 5 件を FDA に提出した。これらの報告では, 死亡は突然起こったと述べている。うち 4 件では, ceftriaxone とカルシウム含有溶液は同じ点滴ラインで同時投与された。残る 1 件では, ceftriaxone と calcium gluconate が異なる注入経路で異なる時間(正確な時間差は報告されていない)に投与された。2 件の剖検では, 腎臓と肺の血管に結晶性物質の沈着が認められた。別の 1 件では静注用チューブに沈殿物が確認されており, 結晶性物質の注入直後に死亡に至った。

Roche 社が提出した 5 件の他に, FDA は 1984 年に[‘Rocephin’]を承認して以来, ceftriaxone とカルシウム含有溶液の相互作用の市販後報告を 4 件(患者はいずれも 1 歳以下)受け取っている。うち 3 件の患者は死亡し, 1 件の患者は栄養輸液を受けた。1 件の患者の剖検では, 肺に結晶沈着が認められた。

成人における ceftriaxone とカルシウム含有溶液の相互作用の市販後報告は今のところ報告されていないが、ceftriaxone とカルシウム含有溶液の物理的配合変化にもとづくと、理論的には成人でも相互作用が起こる可能性がある。Ceftriaxone とカルシウム含有溶液の配合変化については文献がある^{1,2)}。

文 献

- 1) Burkiewicz JS. Incompatibility of ceftriaxone sodium with lactated Ringer's injection. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56: 384.
- 2) Trissel L.A. Handbook on injectable drugs. 14th ed. Bethesda: *American Society of Health-System Pharmacists*; 2007.

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.15 (2007/07/26)

©Ceftriaxone〔セフトリアキソン, セフェム系抗生物質〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.19 (09/20) R04

【 米 FDA 】

● **Codeine:** 授乳中の母親への使用に関する医療従事者向け情報

Information for healthcare professionals: Use of codeine products in nursing mothers

FDA Alert, FDA NEWS, Questions and Answers

通知日: 2007/08/17

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

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01685.html>

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/codeine/qa.htm>

医療従事者向け情報^A

FDA 警告: FDA は、codeine を服用中の ultra-rapid metabolizer の母親から授乳を受けた乳児における、非常にまれであるが重篤な副作用に関する情報を得た。Ultra-rapid metabolizer の母親から母乳育児を受ける乳児は、モルヒネを過量摂取するリスクが高い可能性がある。

医師は、授乳中の女性患者に codeine 含有製剤を処方する際に、モルヒネ過量摂取の潜在リスクおよびその徴候について患者に伝えること。Codeine を服用している授乳中の母親は、乳児がモ

^A 医薬品安全性情報 Vol.5 No.18 で本件に関する公衆衛生勧告を掲載した。

ルヒネ過量摂取の徴候を示していないか注意深く観察すること。乳児に通常以上の眠気の亢進、授乳や呼吸の困難、身体の緊張低下(身体の弛緩)の徴候がみられた場合は、直ちに医師の診察を受けること。また授乳中の母親にも、極度の眠気、錯乱、浅呼吸、重症の便秘等のモルヒネ過量摂取の症状が現れることがある。授乳中の母親に codeine を処方する際、医師は最低有効用量を最短期間投与し、乳児と母親を注意深く観察すること。

薬物代謝は、複数の遺伝的/環境的/生理的な因子が関与する複雑なプロセスである。限られたエビデンスであるが、ultra-rapid metabolizer(特定の CYP2D6 遺伝子型をもつ)は、codeine を活性代謝産物であるモルヒネに変換する速度が普通の人よりも速く、かつ変換される割合も著しく高いことが示唆されている*¹。このような代謝亢進の結果、授乳中の母親の血清中および母乳中のモルヒネ濃度が通常よりも高くなる可能性がある。乳児死亡の症例報告 1 件が文献発表され、ultra-rapid metabolizer の母親が codeine を服用すると、授乳中の乳児にモルヒネ過量摂取のリスクが高まる事例が懸念されている。

◆背景情報

◇文献報告

Lancet 誌¹⁾に、codeine 服用中の ultra-rapid metabolizer の母親から授乳を受けた乳児の死亡が報告された。この母親は、会陰切開による疼痛に対して、当初 paracetamol (acetaminophen) および codeine を 12 時間ごとに 60 mg を服用した。しかし、傾眠、便秘等の副作用がみられたため、2 日目以降は codeine を 12 時間ごとに 30 mg に減量した。乳児は生後 10 日前後に哺乳不良があり、12 日に皮膚が灰色となり、13 日目に死亡した。

この乳児の死後の血中モルヒネ濃度は 70 ng/ mL であった。通常、codeine を服用中の母親が授乳する際の乳児のモルヒネ濃度は 0~2.2 ng/ mL である。母親の分娩後 10 日の母乳が保存されており、モルヒネ濃度は 87 ng/ mL であった。Codeine を 6 時間ごとに 60 mg 服用する母親の通常血中濃度は 1.9~20.5 ng/ mL である。

Codeine をモルヒネに代謝する酵素である CYP2D6 の遺伝子型解析で、死亡した乳児の母親の遺伝子型は、CYP2D6*2×2 遺伝子重複 (gene duplication) をもつ CYP2D6*2A のヘテロ接合であった。この結果から母親は、代謝が極端に速い ultra-rapid metabolizer に分類された。

◇その他

CYP2D6 の活性が通常である母親の場合には、codeine がモルヒネに変換されて母乳に移行する量はわずかであり、用量依存的である。母親が ultra-rapid metabolizer の場合、codeine のモルヒネへの変換が加速され、かつ変換される割合も増加する。このため、母乳中のモルヒネ濃度が異常に高くなると考えられる。一方、麻薬性鎮痛薬の代謝には他の薬物代謝酵素も関与しており、逆に、母親の麻薬性鎮痛薬の薬物代謝が遅いため、血中および母乳中の濃度が高くなる場合もあると考えられる。

Ultra-rapid metabolizer に関連する CYP2D6 の遺伝子型の頻度は人種差が大きい(表 1)。

表 1:異なる集団での codeine の ultra-rapid metabolizer (CYP2D6)における頻度

| 集 団 | Ultra-rapid metabolizer (100 人あたりの人数) |
|------------------------------|---------------------------------------|
| 白人 | 1~10 |
| アフリカ系アメリカ人 | 3 |
| 中国人, 日本人 | 1 |
| ヒスパニック | 1 |
| 北アフリカ人 エチオピア人 サウジアラビア人 | 16~28 |

Ultra-rapid metabolizer が codeine を服用した場合の有害事象の頻度は不明である。

Codeine は分娩後疼痛の管理に広く使用されているが、授乳された乳児に毒性を示す高濃度のモルヒネが検出されたという有害事象報告は非常にまれである。FDA の有害事象報告データベースでは、授乳中の乳児における高濃度のモルヒネに関する報告は 2 件のみであり、いずれの報告も、母親の codeine 服用の他にも寄与因子があった。例えば、一方の乳児には毒性を示す血中 butalbital (バルビツール酸系) 濃度が検出されていた。これらの報告では、codeine 量や遺伝子型には言及されていない。FDA のデータベース中に、codeine の ultra-rapid metabolizer の母親に授乳された乳児にモルヒネ過量が認められたというケースがない理由としては多くの要因が考えられる。FDA への有害事象報告が概して過少報告であること(すべての有害事象が報告されるわけではない)、乳児の症状の発現と母親の codeine 服用との関係が認識されていないこと、codeine の ultra-rapid metabolizer がどのようなリスクを有するかが認識されていないこと、報告される情報の質が多様であること等である。

医療の現場では概して、codeine は授乳中の母親およびその乳児にとって最も安全な麻薬性鎮痛薬と考えられている。全ての薬剤はその使用にリスクを伴うものであり、授乳中の母親の codeine 服用は、母親が ultra-rapid metabolizer である場合は乳児へのリスクが高くなる可能性がある。このような、ultra-rapid metabolizer に関連した安全性への懸念は codeine の使用に特有のもので、母親にモルヒネを直接投与した場合はこのような問題は生じない。しかし、ultra-rapid metabolizer が他の麻薬性鎮痛薬や鎮咳薬を服用した場合に問題が生じるかについては不明である。一般に、麻薬性鎮痛薬を使用する場合、推奨用量や推奨投与回数を超えた使用、あるいは薬物代謝能が低下している場合の使用には、生命を脅かす副作用を伴う可能性がある。

Codeine を含有する処方箋医薬品の添付文書には、授乳中の母親が ultra-rapid metabolizer の場合、codeine の服用にはリスクを伴う可能性がある旨が「使用上の注意」に追加される予定である。

文 献

- 1) Koren et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704.

参考情報

*1: Codeine はそのままではオピオイド受容体に結合できず、投与された codeine の約 10% が肝薬物代謝酵素 CYP2D6 により O-脱メチル化を受けてモルヒネに代謝変換され、鎮痛作用を示す [N Engl J Med. 351:2827; 2004]。

◇関連する医薬品安全性情報

- Vol.5 No.13 (2007/06/28)【WHO】(スウェーデン)
- Vol.5 No.18 (2007/09/06)【米 FDA】

◎Codeine〔コデイン, 麻薬性鎮咳薬, 鎮痛薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.19 (09/20) R05

【カナダ Health Canada】

- Sitaxsentan (エンドセリン受容体拮抗性肺動脈高血圧症治療薬): 肝障害, 胎児へのリスク, 薬物相互作用に関する安全性情報

Safety information regarding [‘Thelin’] (sitaxsentan sodium) and the occurrence of liver toxicity, risks to the fetus, and important drug-drug interactions

For Health Professionals

通知日: 2007/08/23

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/thelin_hpc-cps_e.pdf

医療従事者向けドクターレター

Health Canada との協力のもと Encysive Pharmaceuticals 社は, sitaxsentan sodium [‘Thelin’] の安全で適切な処方および使用に関する安全性情報を通知する。

Sitaxsentan sodium [‘Thelin’] は, 原発性肺動脈高血圧症, 結合組織病に伴う二次性肺高血圧症で, 従来の治療法が効果を示さない WHO 機能分類 III 度*1 の患者の治療を適応としている。また, WHO 機能分類 II 度の患者や, 適切な代替療法が見つからない患者にも適応がある。

- [‘Thelin’] の使用に伴い, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の可逆的で用量依存的な上昇 (ビリルビンの上昇を伴う場合もある) がみられている。また, 軽度～重度の肝炎発症が 4 例あり, うち 1 例は肝不全を起こして死亡した。これらの症例では [‘Thelin’] を 300 mg/日以上投与されており, 複数の合併症があり, 複数の薬剤による治療を受けていたが, 肝炎発症に対する [‘Thelin’] の関与を否定できな

- い。[‘Theelin’]を1日1回、100 mg を超える用量を投与することは推奨しない。
- [‘Theelin’]による治療開始前に肝アミノトランスフェラーゼ (AST および ALT) を測定し、その後は毎月測定すること。
 - 肝機能障害がある患者 (軽度～重度, Child-Pugh 分類のクラス A～C) *2 に対し, [‘Theelin’] を禁忌とする。
 - 投与開始前の AST または ALT が $>3 \times \text{ULN}$ (Upper Limit of Normal, 基準値上限) の患者に対し, [‘Theelin’] を禁忌とする。
 - 妊娠中または妊娠の可能性のある女性に対し [‘Theelin’] を禁忌とする。
 - 授乳中の女性に対し [‘Theelin’] を禁忌とする。
 - Cyclosporine との併用は, 薬物相互作用により sitaxsentan 濃度が著しく高くなるため, 禁忌とする。
 - Warfarin との併用時には, [‘Theelin’] がプロトロンビン時間 (PT) やプロトロンビン時間国際比 (INR) を増加させるため, warfarin の用量を減量することを推奨する。

◆肝アミノトランスフェラーゼのモニタリングおよび[‘Theelin’]投与中止について

◇肝アミノトランスフェラーゼ上昇時の管理

AST/ALT 値による患者の治療/モニタリングに関する推奨事項は以下の通りである。

【 $>3 \times \text{ULN}$ かつ $\leq 8 \times \text{ULN}$ 】: 他の肝機能検査による確認を行うこと。肝機能異常が確認された場合は[‘Theelin’]投与を中止し, 肝アミノトランスフェラーゼを少なくとも2週間に1回モニタリングする。肝アミノトランスフェラーゼが投与開始前の値に戻った場合は, 投与再開を検討する(下記の「[‘Theelin’]の投与再開」の項を参照)。

【 $>8 \times \text{ULN}$ 】: [‘Theelin’]投与を中止し, 投与再開を考えないこと。

肝アミノトランスフェラーゼ上昇に肝損傷の臨床症状(悪心, 嘔吐, 食欲不振, 発熱, 腹痛, 黄疸, 異常な嗜眠や疲労感など)が伴う場合や, 総ビリルビンが $>2 \times \text{ULN}$ の場合は, [‘Theelin’]投与を中止し, 投与再開は考えないこと。

◇[‘Theelin’]の投与再開

[‘Theelin’]の投与再開は, [‘Theelin’]の潜在的なベネフィットがリスクを上回る場合, および肝アミノトランスフェラーゼ値が投与開始前の範囲内に戻った場合に限り検討すること。肝臓専門医の意見を求めることを推奨する。投与再開後 3 日以内に肝アミノトランスフェラーゼ測定を行い, その2週間後に再度測定すること。その後の測定については, 上記の推奨事項に従うこと。

◆その他の使用上の注意

◇妊娠の可能性のある女性に対する使用

エンドセリン-1 受容体拮抗薬には, クラス作用として動物実験で一貫して催奇形性が認められている。Sitaxsentan の生殖毒性試験では, ラットを用いた実験で数種の胎児奇形が起こることが示唆

されている。Sitaxsentan のヒトの発生に対する影響は不明であるが、妊娠中の女性が使用した場合、重大な先天異常を起こす可能性が考えられる。したがって、[‘Thelin’]による治療開始前に妊娠していないことを確認し、治療開始後は信頼できる避妊法により妊娠を避けること。[‘Thelin’]による治療中は、妊娠検査を毎月実施することを推奨する。

◇授乳中の使用

ラットを用いた実験では、sitaxsentan が母乳中に移行することが示されている。Sitaxsentan がヒトの母乳中に移行するかについては不明であるが、[‘Thelin’]投与中は授乳を行わないこと。

◇薬物相互作用

Cyclosporine

[‘Thelin’] 100 mg(1日1回)をcyclosporine 3.5 mg/kg(1日2回)と併用した場合、cyclosporine の薬物代謝に変化は認められなかったが、sitaxsentan 濃度が 6 倍高くなった。この薬物相互作用の機序は不明である。

Warfarin

Sitaxsentan は CYP2C9 阻害薬であり、CYP2C9 により代謝される薬物の AUC(血中薬物濃度曲線下面積)や C_{max} (最大血中濃度)を増加させる。[‘Thelin’] 100 mg(1日1回)と併用して warfarin 25 mg を単回投与した場合、S-warfarin の AUC_{∞} (無限大時間までの AUC)は約 96%増加し、クリアランスは約 63%低下した。

参考情報

*1:WHO による肺高血圧症の機能分類は、NYHA の心機能分類に準じており、以下の 4 クラスに分類される。I 度:身体活動が制限されることのない肺高血圧症患者。日常生活における身体活動では、過度の呼吸困難、疲労、胸痛、めまいなどを起こさない。II 度:身体活動に軽度の制限のある肺高血圧症患者。安静時には症状はないが、日常生活における身体活動で、過度の呼吸困難、疲労、胸痛、めまいなどを起こす。III 度:身体活動が高度に制限される肺高血圧症患者。安静時には症状はないが、日常生活以下の軽度の身体活動で、過度の呼吸困難、疲労、胸痛、めまいなどを起こす。IV 度:いかなる身体活動を行うにも症状を伴う肺高血圧症患者。右心不全の症状があり、安静時にも、呼吸困難、疲労を示すことがある。わずかな身体活動によっても不快感が増加する。

[Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Introduction. *Chest* 2004;126:7S-10S.]

*2:Child-Pugh 分類は総ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン時間、腹水、肝性脳症を基準とした肝不全の重症度分類である。各項目に 1~3 点を与え、総合得点により A, B, C に分類

する。

[Pugh et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J Surg.* 1973; 60:80]

©Sitaxsentan sodium〔エンドセリン受容体拮抗薬, 肺動脈高血圧症治療薬〕海外: 発売済

Vol.5(2007) No.19(09/20) R06

【カナダ Health Canada】

● **Telithromycin** [‘Ketek’]: 気管支炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎/咽頭炎を適応から除外

Removal of sinusitis, bronchitis and tonsillitis/pharyngitis indications for [‘Ketek’] (telithromycin)

For Health Professionals, For the Public

通知日: 2007/08/30

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/ketek_2_hpc-cps_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/ketek_2_pc-cp_e.pdf

(Web 掲載日: 2007/09/05)

医療従事者向けドクターレター

Health Canada との協議の上, Sanofi-aventis Canada 社は, telithromycin [‘Ketek’] の処方に関する重要な変更を通知する。

[‘Ketek’] の適応から, 気管支炎, 副鼻腔炎, 扁桃炎/咽頭炎を除外する。

Health Canada は, 入手可能な安全性情報 (重篤な肝障害の症例報告を含む) のレビューを行った結果, [‘Ketek’] の慢性気管支炎の急性増悪, 急性細菌性副鼻腔炎, 扁桃炎/咽頭炎に対する使用は, リスクベネフィット比の観点から, もはや支持されないと結論に達した。今後これらの適応は削除される。

今後, [‘Ketek’] の適応は, 肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (多剤耐性株を含む), インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*), モラクセラ・カタラーリス (*Moraxella catarrhalis*), クラミジア・ニューモニエ [*Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*], レジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*), マイコプラズマ・ニューモニエ (*Mycoplasma pneumoniae*), 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) による 18 歳以上の患者における軽度～中等度の市中感染性肺炎の治療に限定される。

詳細な情報は、製品モノグラフの改訂版に記載される予定である。今回の改訂には、重症筋無力症の患者、マクロライド系抗生物質の使用に関連する肝炎/黄疸の既往がある患者に対する禁忌も新たに含まれる。また、肝毒性、視覚障害、意識消失の副作用についても強調される。

製品モノグラフの改訂版は、承認を受け次第、Sanofi-aventis Canada 社のサイトで公開される。

<http://www.sanofi-aventis.ca/>

◆関連する医薬品安全性情報

◇適応削減に関連する情報

【米 FDA】Vol.5 No.04 (2007/02/22), Vol.5 No.07 (2007/04/05), 【EU EMEA】Vol.5 No.08 (2007/04/19), 【英 MHRA】Vol.5 No.10 (2007/05/17)

◇その他の安全性情報

【英 MHRA】Vol.5 No.02 (2007/01/25), 【カナダ Health Canada】Vol.4 No.21 (2006/10/19), Vol.4 No.04 (2006/02/23), 【米 FDA】Vol.4 No.14 (2006/07/13), Vol.4 No.03 (2006/02/09), 【WHO】Vol.4 No.05 (2006/03/09) (EU) など

◎Telithromycin [テリスロマイシン, ケトライド系抗生物質] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.19 (9/20) R07

【カナダ Health Canada】

- Nelfinavir [‘Viracept’]: 全力価および全剤型における製造工程由来不純物の EMS (ethyl methanesulfonate) について

Process-related impurity (ethyl methanesulfonate – EMS) in all strengths and formulations of [‘Viracept’] (nelfinavir mesylate)

For Health Professionals

通知日: 2007/09/10

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

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/viracept_hpc-cps_e.pdf

医療従事者向けドクターレター

Pfizer 社と Health Canada は、HIV 治療薬の nelfinavir mesylate [‘Viracept’] に低濃度の ethyl methanesulfonate (EMS) が混入していたことから、妊娠中の女性および小児を含めた全患者への [‘Viracept’] 投与に関するガイダンスを提供することとした。

EMS はヒト発癌物質である可能性がある。動物実験から得られたデータによれば、EMS には催

奇形性, 変異原性および発癌性がある。しかし, ヒトに関するデータはない。実験動物の結果は, 必ずしもヒトでの危険性を示すものではない。

- 医師は, HIV 感染成人患者に[‘Viracept’]を処方する際, 下記の情報を参考に投薬のリスクとベネフィットを考慮すること。一般に, Health Canada は, 安全上の支障がなければ[‘Viracept’]から他の治療薬に変更することを推奨する。
- 患者は, 医師の指示なく[‘Viracept’]の服用を中止しないこと。
- 次の患者は EMS に対する感受性が高いと考えられるため, 医学的に可能な限り早い時期に代替薬に変更すること。
 - 妊娠中の女性
 - 小児
- [‘Viracept’]を HIV 感染者接触後の予防的投与に用いないこと(本用法はカナダでは適応外である)。
- 新たに治療を開始する成人および小児に[‘Viracept’]を処方しないこと。
- 薬剤師は, 患者が[‘Viracept’]の再処方のために来局した場合, 担当医師にその旨を連絡すること。

[‘Viracept’]を服用中の患者は, [‘Viracept’]による治療を継続するか, 他の治療薬へ変更するかについて医師と相談すること。Health Canada と Pfizer 社は, 他に適切な治療選択肢のない患者では, [‘Viracept’]による治療のベネフィットはリスクを上回るとの見解で一致している。

欧州では一部のロットで高濃度の EMS が検出されたために, Roche 社は 2007 年 6 月に [‘Viracept’]の回収を行った。カナダ国内の製剤(欧州における製剤とは製造元が異なる)の EMS の混入濃度は, 欧州で検出された濃度の 200 分の 1 未満である。

EMS への長期曝露に関して現時点での許容濃度では, 成人の生涯における発癌リスクが理論上 100,000 人当たり 1 人以下と推定されている。高濃度の EMS がヒトに及ぼす影響に関するデータはないが, *in vitro* および動物でのデータからの推定値によれば, カナダの製剤に現在検出されている濃度の EMS で成人患者が一生曝露されたときの発癌率は, 100,000 人あたり 1~17 人である。HIV 患者のバックグラウンドの発癌率は, 患者 1,000 人・年あたり約 20~30 症例と推定されている。毒性学の専門家は, 発癌物質への曝露による生涯リスクは, 2~16 歳の小児は成人の約 3 倍であり, 2 歳未満の小児ではさらに増加するとの見解で概ね一致している。

Pfizer 社は Health Canada と協同して, [‘Viracept’]中の EMS 濃度の減少に取り組み, また, 関連する情報については, 今後も提供を行う。

◇関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.5 No.15 (2007/07/26), 【英 MHRA】Vol.5 No.17 (2007/08/23)

◎Nelfinavir〔ネルフィナビル, プロテアーゼ阻害剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.5 (2007) No.19 (09/20) R08

【豪 TGA】

- 埋め込み型避妊薬[‘Implanon’] (etonogestrel 含有):肝薬物代謝酵素誘導薬との相互作用による避妊の失敗

Implanon: interactions and failure of contraception

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.26, No.4

通知日:2007/08/06

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0708.htm>

経口避妊薬の服用中に、肝臓の薬物代謝酵素を誘導する薬剤を併用した場合、避妊薬の有効性が減弱し避妊の失敗に至る可能性がある。このことは埋め込み型の避妊薬についても同様で、肝薬物代謝酵素を誘導する薬剤を併用する場合には、注意が必要である。

オーストラリアの健康保険制度 (Medicare Australia) のデータによれば、etonogestrel を含有する埋め込み型避妊薬[‘Implanon’]は、2001 年以降、370,173 件処方されている。オーストラリア医薬品副作用諮問委員会 (Australian Adverse Drug Reaction Advisory Committee: ADRAC) データベースには、[‘Implanon’]の副作用報告が 594 件あり、うち 32 件は、薬物相互作用により意図しない妊娠に至った疑いの報告である。

[‘Implanon’]との相互作用により意図しない妊娠に至った疑いが報告された薬剤は、carbamazepine (26 件), phenytoin (4 件), methylphenobarbital (1 件), rifampicin (1 件)であった。抗生物質である rifampicin 以外は、抗てんかん薬である。これら 4 薬剤は、CYP3A4 およびその他の肝薬物代謝酵素を強く誘導する。Etonogestrel は他の避妊ステロイド薬と同様に CYP3A4 により代謝されるため、酵素誘導により代謝が亢進し、etonogestrel の血中濃度が低下する可能性が高い。

これら 4 薬剤の他に、肝代謝酵素を誘導し、etonogestrel の避妊効果の減弱や破綻出血の可能性のある薬剤には primidone, oxcarbazepine (抗てんかん薬), rifabutin (抗菌薬), griseofulvin (抗真菌薬) および St John’s wort (セイヨウオトギリソウ)がある。酵素誘導が最大となるには一般的に投与開始後 2~3 週間を要し、投与終了後 4 週間は誘導作用が持続する可能性がある。

[‘Implanon’]の添付文書では、[‘Implanon’]による避妊中に、上述のいずれかの薬剤または

他の肝酵素誘導作用をもつ薬剤を短期間併用する場合は、薬剤投与中および投与終了後最低 7 日間は、一時的にバリア法による避妊を行うよう推奨している。Rifampicin を投与する場合は、投与終了後 28 日間について同様の注意が必要である。

また、添付文書では、[‘Implanon’]による避妊中に、肝酵素誘導作用をもつ薬剤での長期治療を受ける場合には、[‘Implanon’]を除去して、非ホルモン性避妊法を使用することが推奨されている。

◎Etonogestrel〔黄体ホルモン剤, 避妊薬〕 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.19 (09/20) R09

【 EU EMEA 】

• EMEA が veralipride の回収を勧告

European Medicines Agency recommends withdrawal of medicinal products containing veralipride

Press Release, Questions and Answers

通知日: 2007/07/23

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/29987307en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/29946807en.pdf>

◆Press Release より抜粋

EMEA は、veralipride 含有薬剤の販売許可の取り消しを勧告した。CHMP (医薬品委員会) は、閉経期の女性のほてり (hot flush) の治療に用いられる veralipride のリスクはベネフィットを上回ると結論した。

ほてりの治療で veralipride 含有薬剤を服用している患者は医師に相談し、必要であれば他の治療選択肢を検討すべきである。Veralipride は、突然中止せずに漸減する必要がある。

CHMP は、veralipride の安全性と有効性に関する入手可能な情報を評価した結果、veralipride の有効性は限られており、治療中および治療後のうつ病、不安、遅発性ジスキネジー (不可逆的あるいは持続的な不随意運動) 等の副作用の発現と関連すると結論づけた。

◆Questions and Answers より抜粋

Veralipride は神経系に作用するドパミンアンタゴニストで、閉経期の女性のほてりの治療に用いられる処方箋薬である。閉経期の女性にほてりが起きるメカニズムは明らかではないが、ドパミン作動性の神経が関与すると考えられている。Veralipride は 1979 年に初めて承認され、現在ベルギー、フランス、イタリア、ルクセンブルグ、ポルトガルで [‘Agreal’] または [‘Agradil’] として販売されている。

る。神経系を障害する重篤な副作用報告により、2005年6月にスペインで veralipride が回収され、その後各国で規制措置がとられたことから評価が行われた。

©Veralipride [ドパミンアンタゴニスト, 閉経期のほてりの治療薬] 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.19 (09/20) R10

【WHO】

● **Pioglitazone**: 女性長期投与患者における骨折発生率の増加 (スイス, カナダ, フランス)

Pioglitazone: Long-term treatment associated with increased incidence of fractures in women

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007 – safety of medicines

通知日: 2007/07/09

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN_3_2007.pdf

Pioglitazone の製造業者 (カナダでは Eli Lilly 社, フランスおよびスイスでは Takeda 社) は, 医療従事者に対し, pioglitazone の長期投与を受けた 2 型糖尿病女性患者における骨折発生率の増加について文書で通知した。Pioglitazone はチアゾリジン系糖尿病治療薬の一種である。骨折の有害事象報告に注目して行った pioglitazone の臨床試験データベースの解析では, pioglitazone 投与群の女性患者で骨折を 1 回以上経験した頻度が, 非チアゾリジン対照薬 (metformin やスルホニル尿素薬等の他の糖尿病薬またはプラセボ) 投与群の患者に比べて有意に高いことが判明した。骨折部位の大半は, 遠位下肢 (足首, 足の腓骨および脛骨) または遠位上肢 (手, 前腕, 手首) であった。現時点では, これらの事象に対する説明はついていない。男性患者では骨折のリスク増加は認められなかった。Pioglitazone を投与中または投与開始を検討している 2 型糖尿病の女性患者の治療にあたっては, 骨折のリスクについて十分考慮するよう, 医療従事者に勧告する。

(米国における関連情報は WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007 を参照のこと)

※WHO 副作用データベースにおける骨折の報告は 17 件である。

文 献

- 1) 'Dear health-care professional' letter from Takeda, 5 April 2007. (<http://www.swissmedic.ch>)
- 2) 'Dear health-care professional' letter from Eli Lilly, 18 April 2007. (<http://www.hc-sc.gc.ca>)
- 3) 'Dear health-care professional' letter from Takeda, 19 April 2007. (<http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070501.pdf>)

◇関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】、【英 MHRA】Vol.5 No.11 (2007/05/31)、【米 FDA】Vol.5 No.06 (2007/03/22)

◎Pioglitazone〔ピオグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤, 2 型糖尿病治療薬〕
国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.19 (09/20) R11

【WHO】

● **Rituximab: 進行性多巣性白質脳症による死亡が 3 例報告 (スウェーデン)**

Rituximab: Three cases of progressive multifocal leukoencephalopathy

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2007 – safety of medicines

通知日: 2007/07/09

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN_3_2007.pdf

スウェーデン医薬品庁 (MPA) は, rituximab 投与患者において進行性多巣性白質脳症 (PML) による死亡が 3 例報告されたことを通知した。PML による死亡例のうち 2 例は, rituximab [‘MabThera’] の投与を受けた全身性エリテマトーデス (SLE) の患者であった。残る 1 例は, rituximab [‘MabThera’] の投与を受けた血管炎の患者であった。これらの患者は, 以前に免疫抑制療法を受けていたか, 免疫抑制療法の実施中であった。MPA は, これらの症例は rituximab の承認適応外使用に関連したものであり, rituximab 投与と PML の因果関係は確定していないとしている。

文 献

1) Reactions Weekly, No. 1148: 3, 21 April 2007. (<http://reactions.adisonline.com>)

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.01 (2007/01/12)、【英 MHRA】Vol.5 No.10 (2007/05/17)

◎Rituximab〔リツキシマブ, 抗 CD20 モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬, 関節リウマチ治療薬 (米国)〕国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室 (Tel: 03-3700-1248, Fax: 03-5717-7180)

竹村 玲子 E-mail: takemura@nihs.go.jp

芦澤 一英 E-mail: kashizawa@nihs.go.jp