

医薬品安全性情報 Vol.5 No.24 (2007/11/29)

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

- Drug Safety Update Vol.1, No.2, 2007 [英 MHRA]
 - Tibolone (ホルモン補充療法薬): リスク・ベネフィットの評価－高齢女性での卒中発作のリスク増加に留意.....2
 - Duloxetine: 自殺念慮の注意喚起, その他の使用上の注意.....4
- Drug Safety Update Vol.1, No.3, 2007 [英 MHRA]
 - Ketoprofen および ketorolac: 胃腸への副作用.....6
- パブリックコメント募集 (ARM45): Paracetamol (acetaminophen 250 mg/5 mL) 12 包パックを薬局販売医薬品 (P) から自由販売医薬品 (GSL) へ分類変更 [英 MHRA]9
- 赤血球造血刺激剤 (darbepoetin, epoetin alfa): 添付文書の改訂を通知 (公衆衛生勧告) [米 FDA]11
- 赤血球造血刺激剤 (darbepoetin, epoetin alfa): 癌患者における死亡率増加, 腫瘍進行, 慢性腎不全患者に対する投与量調節等に関する添付文書改訂 (医療従事者向) [米 FDA]13
- Rosiglitazone: 心筋虚血に関する枠組み警告を追加 [米 FDA]15
- Cefepime [‘Maxipime’]: 現在進行中の安全性レビューの早期伝達 [米 FDA]17
- Prescriber Update Vol. 28 No. 1, 2007 [NZ MEDSAFE]
 - Tramadol の重篤な副作用: 発作およびセロトニン症候群19
 - Quinine: 下肢痙攣を適応から除外.....22

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(2007/11/21 現在)

Vol.5 (2007) No.24 (11/29) R01

【 英 MHRA 】

- **Tibolone (ホルモン補充療法薬)**: リスク・ベネフィットの評価－高齢女性での卒中発作のリスク増加に留意

Tibolone: benefit-risk balance

Drug Safety Update Vol.1, No.2, 2007

通知日: 2007/09/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032234&ssTargetNodeId=1100

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032233&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

Tibolone[‘Livial’]は、閉経期症状の治療、および他の薬剤に忍容性がない患者に対する骨粗鬆症の予防療法に用いられている*¹。大規模無作為化プラセボ対照比較試験の LIFT (long term intervention on fractures with tibolone) 試験では、tibolone 投与群で卒中発作のリスク増加が示されたために、試験が早期中止された。その後、tibolone 投与のベネフィットとリスクのバランスの評価が行われてきた。

◆承認された適応症におけるベネフィット/リスクのバランス

若年女性では、tibolone のリスクプロファイルは従来の estrogen + progestogen 併用ホルモン補充療法 (HRT) とほぼ同様である。60 歳以上の女性では、卒中発作のリスクが加齢に伴い増加するため、tibolone 投与のリスクがベネフィットを上回るようになる。医療従事者は、患者の治療法を決定する際に、tibolone による卒中発作のリスク増加と、子宮のある女性に対する併用 HRT による乳癌のリスク増加とを比較検討すること*²。

◆卒中発作

LIFT 試験では、tibolone 投与群の卒中発作のリスクは 2.2 倍に有意に増加した。卒中発作は主として虚血性で、リスク増加は投与開始 1 年目から認められた。ベースラインの卒中発作のリスクは年齢依存的であるため、tibolone 投与による卒中発作の絶対リスクは加齢に伴い増加する。一方、併用 HRT では、卒中発作のリスクは約 1.3 倍増加することが無作為化比較試験で示されている。

◆子宮内膜癌

ほとんどの研究では、tibolone 投与に関連して子宮内膜癌のリスクが増加することが示されている。LIFT 試験では、2.7 年の投与期間終了後、tibolone 群 (n=1,746) ではプラセボ群 (n=1,773) と比較して、新たに診断された子宮内膜増殖症、子宮内膜癌がそれぞれ 1 例、4 例ずつ多かった。観

察研究では、治療期間が長いほどリスクが増加していた。Tibolone 投与により、治療開始後数カ月以内で、破綻出血*³をきたす場合がある。医療従事者は、治療開始後 6 カ月以上経過しても出血が続く患者、あるいは治療中止後も出血のある患者に対しては、婦人科を紹介し、子宮内膜の悪性腫瘍の可能性がないことを確認すること。

◆乳癌

乳癌の既往歴がある女性の閉経期症状の治療における tibolone の有効性と安全性を検討したプラセボ対照の LIBERATE (Livial Intervention following Breast cancer Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints) 試験では、tibolone 投与群の乳癌発生率がプラセボ群と比較して高い傾向が示され、試験は早期に中止された。一方、乳癌の既往歴がない女性に関する臨床試験データは限られている。

観察研究である Million Women Study では、tibolone 服用により乳癌のリスクが有意に増加したことが示されている[相対リスク[RR]1.5, 95%CI[1.3~1.7]]。このリスクは、estrogen 単独 HRT によるリスク[RR 1.3[1.2~1.4]]に匹敵し、併用 HRT によるリスク[RR 2.0[1.9~2.1]]よりも有意に低かった。リスクは、治療期間が長いほど増加し、治療中止から数年後にはベースラインに戻った。英国の一般診療研究データベース(GPRD, General Practice Research Database)を用いた研究では、乳癌リスクの有意な増加はみられなかった。Tibolone は、従来の HRT と異なり、マンモグラフィにおける乳腺密度への影響は少ない。

◆静脈血栓塞栓症

入手可能な限られたデータからは、HRT を実施した場合または実施しない場合と比較して、tibolone 投与による静脈血栓塞栓症のリスク増加は示されていない。

◆冠動脈疾患

入手可能なデータからは、明確な結論は示されていない。Tibolone により卒中発作のリスクが増加することから、冠動脈イベントも増加する可能性が考えられる。Tibolone により HDL コレステロールは用量依存的に顕著に低下する(2 年後に-22.4%)が、総トリグリセリド、総コレステロールも低下する。LDL コレステロールには変化が示されていない。これらの結果の臨床的意義はまだ明らかではない。

◆相互作用

Tibolone は、血中の血栓溶解活性を増加させ、warfarin 等の抗凝固薬の作用を増強する可能性がある。データ数は少ないが、tibolone との相互作用の可能性のある薬物として、midazolam 等の CYP3A4 の基質が示されている。医療従事者は、特に tibolone による治療を開始あるいは中止する際、warfarin 等の抗凝固薬との併用に注意すること。

医療従事者への勧告—tibolone 処方の際の留意点

- 個々の患者について、卒中発作、乳癌、および子宮内膜癌(子宮のある患者の場合)のリスクを総合的に慎重に評価すること。評価にあたっては、ベースラインのリスク因子、tibolone 服用によるリスクの増加、治療法の選択における患者の希望を考慮すること。

参考情報

- *1:Tibolone は、ステロイド誘導体で、体内で急速に 3 種の活性代謝物に変換される。活性代謝物のうち 2 種はエストロゲン様作用(3 α -OH-tibolone, 3 β -OH-tibolone)があり、他の 1 種はプロゲステロン様およびアンドロゲン様作用(tibolone の Δ 4 イソマー)がある。
- *2:Estrogen 単独 HRT では子宮内膜癌のリスクが増加するため、子宮のある女性では、estrogen +progestogen 併用 HRT が用いられる。併用 HRT では乳癌リスクの増加が示されている(参考資料:医薬品安全性情報 Vol.5 No.20 (2007/10/18)【英 MHRA】Drug Safety Update Vol.1 No.2 ホルモン補充療法:最新勧告)。
- *3:Estrogen または progestogen を持続的に投与した場合等に、子宮内膜が肥厚し、栄養血管の増生が追いつかず血行障害により壊死を来して出血すること。

©Tibolone [チボロン, ステロイド誘導体, 骨粗鬆症治療剤, ホルモン療法剤] 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.24 (11/29) R02

【 英 MHRA 】

- **Duloxetine:** 自殺念慮の注意喚起, その他の使用上の注意

Duloxetine: marketed as [‘Cymbalta’] and [‘Yentreve’] for different disorders

Drug Safety Update, Vol.1, No. 2—Hot Topics

通知日: 2007/09/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032234&ssTargetNodeId=1100

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032233&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

医療従事者向け情報

Duloxetine はセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)で処方箋医薬品である。3種の疾患に対して適応があり、大うつ病および糖尿病性神経障害の治療薬としては[‘Cymbalta’]の商品名で、また、腹圧性尿失禁の治療薬としては[‘Yentreve’]の商品名で販売されている*1。

これまでに、duloxetine 治療中または治療中止後早期に自殺念慮および自殺行動の症例が報告されている。患者および介護者は、悲観/苦悩、うつ病の徴候、自殺念慮/自殺行動、自傷念慮の有無に注意を払い、[‘Cymbalta’]または[‘Yentreve’]による治療中や治療後にこれらの徴候が現れた場合には直ちに医師に報告すること。また、医療従事者は患者に対し、このような徴候を自覚した場合は医師に報告するよう勧める必要がある。

◇その他の使用上の注意

- [‘Cymbalta’]および[‘Yentreve’]はそれぞれ適切な適応に対して処方し、両者を併用しないこと。
- [‘Cymbalta’]の糖尿病性神経障害の治療におけるベネフィットについて、少なくとも 3 カ月ごとに評価を行うこと。
- [‘Yentreve’]の腹圧性尿失禁の治療におけるベネフィットについて、定期的に評価を行うこと。
- [‘Cymbalta’]または[‘Yentreve’]は肝機能障害を伴う肝疾患、重症腎不全、コントロール不良の高血圧の患者には使用しないこと。
- [‘Cymbalta’]または[‘Yentreve’]は抗うつ薬のモノアミノオキシダーゼ (MAO) 阻害薬 (phenelzine, isocarboxazid 等)、抗うつ薬および強迫性障害治療薬の fluvoxamine、抗生物質の ciprofloxacin と併用しないこと。[‘Cymbalta’]と上記以外の抗うつ薬やセントジョーンズワート(抗うつ作用があるハーブ)との併用は、慎重に行うこと。[‘Yentreve’]と抗うつ薬の併用は推奨されない。
- [‘Cymbalta’]または[‘Yentreve’]の治療を急に中止しないこと。離脱反応を最小限に抑えるため、少なくとも 1~2 週間をかけて徐々に減量する必要がある。[‘Cymbalta’]や[‘Yentreve’]の減量中または中止後に患者が耐えがたい症状を訴えた場合には、増量または再処方してもよいが、その後の減量はさらにゆっくりと行うこと。

Duloxetine に関する詳細情報は MHRA のウェブサイトを参照。

<http://www.mhra.gov.uk/mhra/duloxetine>

参考情報

- * 1: [‘Cymbalta’]は、duloxetine 30 mg/カプセルを含み、大うつ病、糖尿病性神経障害に対する推奨される治療開始用量および維持用量は 60 mg を 1 日 1 回である。[‘Yentreve’]は、duloxetine 40 mg/カプセルを含み、腹圧性尿失禁に対する推奨用量は 40 mg を 1 日 2 回である。

◎Duloxetine〔デュロキセチン, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI), 抗うつ剤, 糖尿病性末梢神経障害治療剤, 腹圧性尿失禁治療剤〕

国内: Phase III (2007/11 現在) 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.24 (11/29) R03

【 英 MHRA 】

• **Ketoprofen および ketorolac: 胃腸への副作用**

Ketoprofen and ketorolac: gastrointestinal risk

Drug Safety Update Vol.1, No.3, 2007

通知日: 2007/10/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032518&ssTargetNodeId=1100

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032519&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

Ketorolac と ketoprofen は、他の大半の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) と比較して、胃腸への副作用のリスクが高いことが示唆されている。処方勧告に注意深く従い、特に最大推奨用量に注意すること。

NSAID に関する疫学研究では、piroxicam の胃腸への副作用のリスク*¹が他の NSAID と比較して高いことが示唆されているが、ketorolac および ketoprofen についても胃腸への副作用のリスクが高い可能性が示唆されている (表 1)¹⁻⁶。処方者は次の制限事項に留意すること。

◆用 量

- **Ketorolac**: 投薬開始は入院での治療に限ること。治療期間は、錠剤投与の場合 7 日を超えないこと。また、静脈内投与または筋肉内投与では 2 日を超えないこと。
- **Ketoprofen**: 最大推奨用量は 100~200 mg/日である。200 mg/日での治療開始については、リスク・ベネフィットのバランスを慎重に考慮すること。

◆禁 忌

Ketoprofen および ketorolac は、消化性潰瘍の症状のある患者、および消化管の出血、潰瘍、穿孔の既往のある患者には禁忌である。

表 1: NSAID による胃腸への副作用リスクの疫学研究データ

文献	研究方法	RR*	RR*	RR*	RR*	RR*
		Piroxicam	Ibuprofen	Diclofenac	Naproxen	Ketoprofen
メタアナリシス						
Henry et al. BMJ 1996; 312: 1563-66	12 研究 (1986-1994)	3.8 (2.7~5.2)	1	1.8 (1.4~2.3)	2.2 (1.7~2.9)	<u>4.2</u> (2.7~6.4)
Hernández-Díaz et al. Arch Intern Med 2000; 160: 2093-99	18 研究 (1991-1999)	<u>6.3</u> (5.5~7.2)	1.9 (1.6~2.2)	3.3 (2.8~3.9)	4.0 (3.5~4.6)	4.6 (3.3~6.4)
Henry et al. Int J Clin Pract 2003; 135 (supple): 43-49	44 研究 (1985-2001)	<u>8.1</u> (6.2~10.4)	2.2 (1.7~2.3)	3.8 (3.0~3.8)	4.0 (3.3~4.8)	4.2 (3.0~5.8)
メタアナリシスに含まれていない疫学研究						
Mellemkjaer. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 173-81	コホート研究 (Denmark, 1991-1995)	5.0 (3.3~7.2)	2.4 (2.0~2.9)	4.9 (3.5~6.6)	3 (2.1~4.2)	<u>6.3</u> (4.5~8.5)
Lanas et al. Eur J Gastroent Hepatol 2003; 15: 173-78 (NEJM 2000)	症例対照研究 (Spain, 1995-1998)	<u>15.4</u> (6.4~37.0)	-	6.1 (3.1~12.0)	7.0 (2.5~19.5)	-
Laporte et al. Drug Saf 2004; 27: 411-20	症例対照研究 (Spain/Italy, 1998-2001)	<u>15.5</u> (10~24.2)	3.1 (2.0~4.9)	3.7 (2.6~5.4)	10.0 (5.7~17.6)	10.0 (3.9~25.8)
Gallerani et al. J Clin Epidemiol 2004; 57: 103-10	コホート研究 (Italia, 1988-1998)	<u>4.8</u> (3.0~7.6)	-	1.8 (1.3~2.5)	2.1 (0.9~4.9)	-
Lanas et al. Gut 2006; 35: 1731 -38	症例対照研究 (Spain, 2001-2004)	<u>12.6</u> (7.8~20.3)	4 (3.1~5.1)	3.1 (2.3~4.2)	7.3 (4.7~11.4)	8.6 (2.5~29.2)

*疫学研究の3つのメタアナリシスおよびメタアナリシスに含まれていない疫学研究におけるpiroxicam, ketoprofen, およびその他のNSAIDによる上部消化管出血の相対リスクの推定値を示す。下線の値は、該当するメタアナリシスまたは疫学研究において、最も高いリスク値を示す。

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032494&RevisionSelectionMethod=LatestReleasedより転載。

◆NSAID の消化管リスクに関する一般的留意事項

- ・ 症状の管理に必要な最小有効量を用いて最短期間の治療を行うこと。
- ・ 他の NSAID (COX-2 選択的阻害薬を含む) を併用しないこと。
- ・ 高リスクの患者 (高齢患者, 低用量の aspirin 服用患者等) に対しては, 胃を保護する薬剤 (misoprostol あるいはプロトンポンプ阻害薬等) の併用を検討すること。
- ・ 過去に薬物による胃腸への副作用を経験した患者 (特に高齢患者) に対しては, 胃腸に関連する症状を自覚した場合に, 医師に報告するよう求めること。特に治療初期の症状について, 報告を求めること。胃腸出血あるいは潰瘍が生じた場合, ただちに治療を中止すること。
- ・ 潰瘍性大腸炎, クロウン病等の消化管疾患の既往歴がある患者では, NSAID により症状悪化のおそれがあるため, 投与を慎重に行うこと。

◆相互作用による消化管へのリスク

副腎皮質ステロイド剤, 抗血小板薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は, 消化管の潰瘍または出血のリスクを増加させる可能性がある。また, NSAID は, warfarin 等の抗凝固薬の効果を増強する可能性がある。

文 献

- 1) Traversa G, et al. *Epidemiology* 1995;6: 49-54.
- 2) Strom B, et al. *JAMA* 1996; 275:376-82.
- 3) Garcia-Rodriguez LA, et al. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33-39.
- 4) Menniti-Ippolito F, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 393-97.
- 5) Llorente-Melero MJ, et al. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 7-12.
- 6) Henry D, et al. *Int J Clin Pract* 2003; 135 (Suppl): 43-49.

参考情報

*1:【英 MHRA】Piroxicam: 胃腸への副作用と重篤な皮膚反応のリスクのため使用制限を勧告
〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.17(2007/08/23)〕

【EU EMEA】Piroxicam: 胃腸障害および重篤な皮膚反応のリスクのため使用制限〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.14(2007/07/12)〕

◎Ketorolac〔ケトロラック, NSAID〕海外: 発売済

◎Ketoprofen〔ケトプロフェン, NSAID〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.24 (11/29) R04

【 英 MHRA 】

- **パブリックコメント募集 (ARM45) : Paracetamol (acetaminophen 250 mg/5 mL) 12 包パックを薬局販売医薬品 (P) から自由販売医薬品 (GSL) へ分類変更**

Public consultation ARM 45: Request to reclassify 12-sachet packs of [‘Calpol Six Plus Sugar Free Suspension’] from P (Pharmacy) to GSL (General Sales List)

Medicines consultations; ARM

通知日: 2007/10/11

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032675&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032674&ssTargetNodeId=374

MHRA は, paracetamol (acetaminophen) の分包懸濁液剤 (250 mg/5 mL) の 12 包パックを, 現在の薬剤師の管理下で購入可能な薬局販売医薬品 (P: Pharmacy) から自由販売医薬品 (GSL: General Sales List) へ分類変更する申請について, パブリックコメントを募集する (諮問文書 ARM45)。同剤は, 主に 6~12 歳の小児の解熱鎮痛剤として用いられ, 現在は 5 mL×12 包パックは薬局販売医薬品 (P), 5 mL×10 包パックは自由販売医薬品 (GSL) として販売されている。コメントは, 2007 年 11 月 8 日まで募集する。

【諮問文書 ARM45 より一部抜粋】

◆ **申請内容の詳細**

◇申請者: McNeil Products Limited 社

◇製品名: [‘Calpol Six Plus Sugar Free Suspension’]

◇有効成分: Paracetamol (acetaminophen) 250 mg/5 mL

◇適応症: 軽度ないし中等度の疼痛 (生歯痛: 歯が生える際の疼痛を含む) の治療および解熱

◇用法・用量:

6 歳未満の小児: 使用は推奨されない。

6~12 歳の小児: 5~10 mL (paracetamol 250~500 mg) を 4 時間ごとに経口投与する。必要に応じ, 1 日 4 回まで投与できる。

成人および 12 歳を超える小児: 10~20 mL (paracetamol 500~1000 mg) を 4 時間ごとに経口投与する。必要に応じ, 1 日 4 回まで投与できる [成人の最大 1 日用量は 80 mL (paracetamol 4 g)]。

◇包装単位: 5 mL×12 包/箱

◆分類変更の根拠

Paracetamol の分包懸濁液剤[‘Calpol Six Plus Sugar Free Suspension’]は、自由販売医薬品(GSL)として 5 mL×10 包の包装単位で販売されている。今回の申請では、GSL として、包装単位を 5 mL×10 包から 5 mL×12 包へ増量することを求めている。増量後も、適応症、paracetamol 含有量(250 mg/5 mL)、用法・用量、剤型は、現行の包装単位の製品と同一である。

本申請の根拠は、包装単位を 12 包とすることで、小児患者の両親にとって使用時の利便性が増すことである。[‘Calpol Six Plus Sugar Free Suspension’]は主に 6～12 歳の小児用として設計されている。6～12 歳の小児では、1～2 包を 4 時間ごとに服用し、1 日 4 回まで服用できる。したがって、1 日 4 回、全 3 日間服用する必要がある場合、製品として 1 箱に 12 包(申請の包装単位)含まれるのが望ましいと考えられる。現行の包装単位から 2 包増量することによって、新たな安全性の問題が生じることは予想されない。

◆自由販売医薬品(GSL)としての要件

今回の申請は、現行の[‘Calpol Six Plus Sugar Free Suspension’]の適応症または推奨用量の範囲を拡大するものではない。また、他の paracetamol の GSL でみられる適応症および用量の範囲を超えるものでもない。

◆安全性プロファイル

◇患者への投与経験

Paracetamol の液剤である[‘Calpol’]は、薬局販売医薬品(P)として 40 年間にわたり安全かつ有効に使用されてきた。[‘Calpol Six Plus Sugar Free Suspension’]は、GSL としてこれまでに 4 年間市販されている。1 年間に 125,000～250,000 人の小児(6～12 歳)がこの製品を使用し、累計では 100 万人以上が使用したと推定される。現在、5 mL×10 包パックは、年間 150 万パック以上販売されている。

◇過量摂取のリスク

治療用量の paracetamol は、成人および小児の解熱鎮痛薬としての有効性があり、忍容性も良好である。Paracetamol の過量摂取は毒性が高く、GSL として包装単位を増量するにあたっては、この点が主な懸念材料となる。しかし、固形製剤の paracetamol とは異なり、paracetamol 懸濁液を用いた企図的過量摂取の報告はまれであり、小児用の液剤が企図的過量摂取に用いられる可能性も低い。[‘Calpol’]製品の偶発的過量摂取はまれで、企図的および偶発的過量摂取のいずれにおいても、死亡または永続的な健康障害に至る可能性は低いことを示唆するエビデンスがある。また、分包であるため、偶発的過量摂取は起こりにくいと考えられる。

◆その他

CHM(医薬品委員会)は、本申請について検討した結果、現行より多い 12 包の包装単位につ

いて、薬剤師の管理下でなくても妥当な安全性をもって GSL として販売できると結論した。MHRA は、GSL としてすでに承認されている類似製品（同量またはこれより多い有効成分を含む製品）がないため、MHRA のガイダンスに従い、この分類変更申請についてパブリックコメントを募集する。

◎Paracetamol [パラセタモール (INN), アセトアミノフェン (Acetaminophen, JAN), 非ピリン系解熱鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.24 (11/29) R05

【 米 FDA 】

● 赤血球造血刺激剤 (darbepoetin, epoetin alfa) : 添付文書の改訂を通知 (公衆衛生勧告)

Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) : epoetin alfa (marketed as [‘Procrit’], [‘Epogen’]), darbepoetin alfa (marketed as [‘Aranesp’])

FDA Public Health Advisory, FDA NEWS, Questions and Answers

通知日 : 2007/11/08

<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE200711.htm>

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01740.html>

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/qa2007.htm>

公衆衛生勧告

FDA は、赤血球造血刺激剤 (ESA) の darbepoetin [‘Aranesp’], epoetin alfa [‘Epogen’] および [‘Procrit’] の添付文書改訂を承認した。改訂された添付文書は、ESA の安全かつ効果的な使用法を明記するとともに、ESA の使用に伴うリスクに関する情報も強化している。今回の改訂は、本年開催された 2 つの諮問委員会の合同会議で FDA が受けた助言を反映して行われた。改訂された添付文書中の医師と患者向けの情報とガイダンスについて、以下に概要を示す。

現在 ESA の投与を受けているか投与が検討されている**癌患者**は、以下の事項に留意すること。

- ESA の使用により患者の生存期間が短縮されたり、腫瘍進行速度が早まる可能性がある。
- 癌患者に対する ESA の使用は化学療法による貧血の治療に限定し、他の原因による貧血の治療には使用しないこと。
- ESA は、癌患者における疲労感等の貧血症状の治療や、QOL (生活の質) の改善には使用しないこと。ESA による治療の目的は、輸血を回避することである。
- 化学療法の完了後は、ESA による貧血治療を中止すること。

現在 ESA の投与を受けている**慢性腎不全患者** (透析を受けている患者と受けていない患者を

含む)は、以下の事項に留意すること。

- ・ 定期的にヘモグロビン濃度を測定し、10～12 g/dL の範囲内を維持していることを確認すること。
- ・ ESA 投与により高ヘモグロビン濃度が維持されると、心臓発作、卒中発作、血栓、心不全の発生率、および死亡率が高まることがある。
- ・ ESA による治療効果がみられない(ヘモグロビン濃度が上昇しない)場合、患者は他の貧血の原因の検査を受ける必要性について、担当医師に相談すること。

HIV 治療薬の zidovudine を服用中の患者で、貧血治療として ESA の投与を受けている患者は、ESA が疲労感等の貧血症状を軽減するエビデンスがないことに留意すること。

FDA が承認した ESA の適応は、慢性腎不全患者、化学療法による貧血症状がある癌患者、AZT (zidovudine) 服用による貧血症状がある HIV 患者における貧血の治療、および大手術(心臓手術を除く)の最中や術後における輸血回数を減らすことである。

◎Darbepoetin Alfa [ダルベポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Epoetin Alfa [エポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.24 (11/29) R06

【 米 FDA 】

- 赤血球造血刺激剤 (darbepoetin, epoetin alfa) : 癌患者における死亡率増加, 腫瘍進行, 慢性腎不全患者に対する投与量調節等に関する添付文書改訂 (医療従事者向)

Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) : darbepoetin [‘Aranesp’], epoetin alfa [‘Epogen’], and epoetin alfa [‘Procrit’]

FDA Alert

通知日 : 2007/11/08

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE200711HCP.htm>

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/103234s5158lbl.pdf>

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/103951s5164lbl.pdf>

◆ **FDA Alert** (抜粋)

FDA は, 赤血球造血刺激剤 (ESA) の darbepoetin [‘Aranesp’], epoetin alfa [‘Epogen’] および [‘Procrit’] の添付文書の改訂を行った。今回の改訂の目的は, ESA の安全性と有効性のエビデンスを明らかにするとともに, 医師に対し ESA の使用に関するより明確な処方情報と勧告を提供することである。

癌患者への使用に関する変更点として, 目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL 未満として ESA を投与する場合でも, 患者の生存期間短縮と腫瘍進行のリスクがある可能性を否定できないことについて警告が追加された。これは, 目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL 以上として ESA を投与する臨床試験で, プラセボ群または観察対照群と比べて, 死亡率の増加や腫瘍進行促進のリスクが認められたためである。ESA 投与群の患者で急速な腫瘍進行や死亡が多く認められた臨床試験の概要を一覧表にして添付文書に追加した (表 1)。一覧表にはこれらの臨床試験における達成ヘモグロビン濃度のデータが記載されているが, 中には目標値に達していない試験もある。

慢性腎不全患者の貧血に対する ESA 投与についても, ヘモグロビン濃度を 10~12 g/dL の範囲に維持するよう勧告が改訂された。また, ESA を適切な用量で投与してもヘモグロビン濃度が推奨範囲に達しない患者を治療する際の処方情報も追加された。なお, 以前の添付文書に記載されていた QOL (生活の質) の改善については, 慢性腎不全患者の運動負荷と運動機能の改善を除いて, 削除された。

今回の改訂は, 2007 年 5 月 10 日に抗腫瘍薬諮問委員会 (Oncologic Drugs Advisory Committee) が出した勧告, および 2007 年 9 月 11 日の心血管薬・腎臓用薬諮問委員会 (Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee) と医薬品安全性・リスク管理諮問委員会 (Drug Safety and Risk Management Advisory Committee) の合同会議で論議された内容に従って行われた。すべての ESA 製剤の添付文書を対象とし, 「枠組み警告」および「警告」の強化, 「効能・効果」, 「臨床試験」, 「用法・用量」の記載内容の変更が行われた。

表1：癌患者を対象とした無作為化比較試験における死亡率の増加や腫瘍進行*1

試験, 腫瘍 (n: 患者数)	目標ヘモグロ ビン濃度 (男, 女)	達成ヘモグロ ビン濃度 (中 央値, Q1, Q3)	ESA投与群の有害転帰*2	
			概要	データ
化学療法				
試験1, 転移性乳癌 (n=939) 〔BEST試験〕	12~14 g/dL	12.9 g/dL 12.2, 13.3 g/dL	12カ月における 全生存率の低下	Epoetin alfa群: 70% プラセボ群: 76% HR 1.37 [1.07~1.75], p=0.012
試験2, 悪性リンパ 腫 (n=344)	13~15g/dL (男) 13~14g/dL (女)	11.0 g/dL 9.8, 12.1 g/dL	29カ月における 全生存率の低下	HR 1.36 [1.02~1.82] (darbepoetinとプラセボの比 較)
放射線療法のみ				
試験3, 頭頸部癌 (n=351) 〔ENHANCE試 験〕	>15 g/dL (男) >14 g/dL (女)	入手不可	局所的進行がな い生存率の低下 全生存率の低下	Epoetin beta群: 中央値406日 プラセボ群: 中央値745日 HR 1.62 [1.22~2.14], p=0.0008 HR 1.39 [1.05~1.84], p=0.02
試験4, 頭頸部癌 (n=522) 〔DAHANCA 試 験〕	14~15.5 g/dL	入手不可	5年局所制御率の 低下	RR 1.44 [1.06~1.96], p=0.02 (darbepoetinとプラセボの比 較)
化学療法および放射線療法を実施せず				
試験5, 非小細胞 肺癌 (n=70)	12~14 g/dL	入手不可	生存率の低下	Epoetin alfa群: 中央値63日 プラセボ群: 中央値129日 HR 1.84, p=0.04
試験6, 非骨髄性 悪性腫瘍 (n=989)	12~13 g/dL	10.6 g/dL 9.4, 11.8 g/dL	生存率の低下	Darbepoetin群: 8カ月 プラセボ群: 10.8カ月 HR 1.30 [1.07~1.57]

HR: ハザード比, RR: 相対リスク

*1: 添付文書の警告欄の表1を改変して転載。

*2: 添付文書の警告欄本文中の主要データを記載。各試験については本文中にさらに詳細な記載がある。

◆ESA 投与に関する新規処方情報

下記は医療従事者向け情報より要点を抜粋した。改訂された添付文書には、より詳細な投与量調節の情報がある。

◇癌患者

- ・ ESA は、輸血を回避するために必要な最低用量を用いること。ヘモグロビン濃度は安全な上限値である 12 g/dL を超えないこと。
- ・ ヘモグロビン濃度が輸血を回避できるレベルに達した場合、ESA の用量を 25% 減らすこと。
- ・ ヘモグロビン濃度が 12 g/dL を超えた場合、ESA の投与を休止すること。
- ・ ヘモグロビン濃度が、輸血が必要なレベルに再び近づいた場合、前回よりも 25% 少ない用量から投与を再開すること。
- ・ 骨髄抑制を伴う化学療法による貧血の治療のみに、ESA を使用すること。

◇慢性腎不全患者

- ・ 目標ヘモグロビン濃度が高い場合 (13.5~14 g/dL) は、低い場合 (10~11.3 g/dL) に比べて死亡および重篤な心血管事象のリスクが増加する。

- ・ ESA の投与量を患者ごとに調節し、達成/維持ヘモグロビン濃度を 10～12 g/dL の範囲とすること。
- ・ ESA 投与による治療効果が得られない(12 週以上適切な用量で投与しても、ヘモグロビン濃度が増加しないか推奨範囲に達しない)場合は、
 - 高用量を投与せず、反復輸血の回避に必要なヘモグロビン濃度を維持できる最低用量を用いること。
 - 他の貧血の原因について診断および治療を行い、ヘモグロビン濃度をモニタリングすること。
 - ・ 投与量調節の指示に従うこと。
 - ・ 反復輸血が回避できない状態が続く場合、ESA 投与を中止すること。

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】赤血球造血刺激剤(エリスロポエチン製剤):癌患者対象の臨床試験で死亡率の増加, 外科手術患者対象の臨床試験で静脈血栓症の増加〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.10 (2007/03/22)〕(公衆衛生勧告および医療従事者向け情報)

◎Darbepoetin Alfa〔ダルベポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Epoetin Alfa〔エポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血ホルモン剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.5(2007) No.24(11/29)R07

【米 FDA】

- ・ **Rosiglitazone**:心筋虚血に関する枠組み警告を追加

FDA adds boxed warning for heart attacks to anti-diabetes drug [‘Avandia’]

FDA NEWS, FDA Alert

通知日:2007/11/14, 2007/11/19

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01743.html>

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rosiglitazone200707HCP.htm>

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021071s031lbl.pdf>

◆FDA Alert (抜粋)

Rosiglitazone の添付文書を改訂し、心筋虚血のリスク増加の可能性に関する情報を「枠組み警告」(下記参照)、「警告」、「使用上の注意」、および「効能・効果」に追加した。医療従事者は個々

の患者の治療法を決定する際に、この新たな情報を考慮すること。

(枠組み警告の追加事項)

['Avandia']と対照薬を比較した 42 の臨床試験(平均試験期間 6 カ月, 患者計 14,237 人, 対照薬は大半がプラセボ)のメタアナリシスにより, ['Avandia']が狭心症や心筋梗塞等の心筋虚血イベントのリスク増加と関連していることが示された。一方, ['Avandia']と他の既承認の経口糖尿病薬またはプラセボとの比較を行った他の 3 試験(平均試験期間 41 カ月, 患者計 14,067 人)では, 上記のリスクは確認も否定もされなかった。全体として, 現時点では, 入手可能なデータから心筋虚血のリスクについて明確な結論は得られていない。

◇医療従事者への勧告および留意事項

- Rosiglitazone は心筋虚血を引き起こす可能性がある。
- Rosiglitazone とインスリンの併用は推奨しない。二重盲検比較試験において, インスリン療法を行っている患者に rosiglitazone を追加した場合, 心筋虚血のリスクが高くなることが示された。
- 硝酸薬を使用している心疾患患者には rosiglitazone の使用を推奨しない。42 の臨床試験のサブグループ解析では, 硝酸薬を使用している心疾患患者に心筋虚血のリスク増加が認められた。

◆背景(FDA Alert, FDA News より抜粋)

FDA は, 2007 年 5 月 21 日, 比較対照試験の安全性データにもとづき, rosiglitazone 使用患者において虚血性心血管イベントのリスクの可能性がある旨を通知した*¹。しかし, このリスクを示さないデータもあった。FDA は, データを詳細に評価検討するため, 2007 年 7 月に内分泌代謝用薬諮問委員会(Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee)および医薬品安全性・リスク管理諮問委員会(Drug Safety and Risk Management Advisory Committee)の合同会議を行った。今回の措置は, この会議での勧告を受けたものである。

['Avandia']は, 血糖コントロール改善のための食事療法と運動療法の補助療法薬として 1999 年に承認された。単剤での使用, あるいは他の経口糖尿病薬(metformin, スルホニル尿素薬等)との併用が承認されている。2007 年 8 月 14 日には, rosiglitazone 含有糖尿病薬が心不全を悪化させるリスクについて通知を行った*²。

現在までに, いずれの経口糖尿病薬においても心血管系リスクを減少させるエビデンスは明確に示されてはいない。FDA は, すべての既承認の経口糖尿病薬についても, 心血管系リスクを減少させるベネフィットを示すデータがないことを添付文書に記載するよう要請する予定である。

参考情報

- *1:【米 FDA】Rosiglitazone: 心臓関連の安全性に警告〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.11 (2007/05/31)〕
- *2:【米 FDA】チアゾリジン系糖尿病薬(rosiglitazone, pioglitazone): 心不全関連の市販後副作用報告が続いているため, ラベリングの警告を強化〔医薬品安全性情報 Vol.5 No.18 (2007/09/06)〕

◎Rosiglitazone〔ロシグリタゾン, 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: 申請準備中(2007/11/12 現在) 海外: 発売済

Vol.5(2007) No.24(11/29)R08

【米 FDA】

- **Cefepime[‘Maxipime’]: 現在進行中の安全性レビューの早期伝達**

Cefepime[‘Maxipime’]: Early communication about an ongoing safety review

Early Communication

通知日: 2007/11/14

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/cefepime.htm

先ごろ *Lancet Infectious Diseases* 誌に発表されたメタアナリシス(Yahav D, Paul M, Fraser A et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 338-48)により, 抗菌薬の cefepime[‘Maxipime’]の使用に伴い死亡率が増加するとの問題が提起された*¹。FDA は, 現在安全性データのレビューを行っており, cefepime で治療を受けた患者における死亡リスクを評価するための追加データの提供を要請している。Cefepime は広い抗菌スペクトルをもつセフェム系抗生物質で, 現在さまざまな感染症の治療薬として承認されている。セフェム系抗生物質は β -ラクタム環構造を持つため, ペニシリン系抗生物質等を含む β -ラクタム系抗生物質のクラスに属する。

2007 年 5 月号の *Lancet Infectious Diseases* 誌に発表された上記論文では, cefepime 投与群の原因を問わない死亡率が, 他の β -ラクタム系抗菌薬投与群に比べて有意に高いことが報告された。全患者を対象とした解析において, 他の β -ラクタム系抗菌薬投与群と比較した cefepime 投与群の原因を問わない死亡率の相対リスク(RR)は 1.26, 95%CI[1.08~1.49]であった。また, 発熱性好中球減少症の患者を対照としたサブグループ解析においても同様に, cefepime 投与群における原因を問わない死亡率の相対リスクが高かった[RR 1.42, 95%CI[1.09~1.84]]。

この早期伝達は, 進行中の医薬品安全性レビューについて国民に通知する FDA の責務に従っ

て行ったものである。FDA は、cefepime の製造業者である Bristol-Meyers Squibb 社と協力し、同薬の投与患者における死亡率増加の知見に関する評価を進める。評価の完了までに約 4 カ月かかる予定であるが、評価が完了次第、結論および勧告を通知する。それまでの間、cefepime の使用を検討している医療従事者は、同薬の処方情報に記載されているリスク・ベネフィット、および上記論文のメタアナリシスの結果について留意すること。

FDA は医療従事者および患者に対し、cefepime の使用に伴う副作用を、FDA の MedWatch 有害事象報告プログラムに報告するよう要望する。

参考情報

*1:Cefepime は、第 4 世代のセフェム系抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌を含む広い抗菌スペクトルをもち、発熱性好中球減少症および一般感染症に使用される。(*Lancet Infect Dis* 2007; 7: 338-48 より)

©Cefepime〔セフェピム, セフェム系抗菌薬〕国内:発売済 海外:発売済

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.5 (2007) No.24 (11/29) R09

【NZ MEDSAFE】

● Tramadol の重篤な副作用: 発作およびセロトニン症候群

Serious reactions with tramadol: Seizures and serotonin syndrome

Prescriber Update Articles

通知日: 2007/10

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/TramSerious.htm>

Tramadol の投与に伴い(特に高用量を使用した場合、または発作閾値を下げる医薬品を併用した場合)、発作が起こる可能性がある。また、tramadol をセロトニン作動薬と併用すると、セロトニン症候群のリスクが増加する。これらの重篤な副作用が起きる可能性を低減するため、tramadol は最低有効用量を処方するとともに、発作性疾患の既往のある患者には投与しないこと。発作またはセロトニン症候群のリスク因子をもつ患者では、tramadol 以外の鎮痛薬の使用を検討すること。

Tramadol は中枢作用性の鎮痛薬で、中等度～重度の疼痛に適応がある。同薬はオピオイド受容体に作用するとともに、ノルアドレナリンおよびセロトニンの再取り込みを阻害する。発作およびセロトニン症候群は、ニュージーランドの副作用モニタリングセンター(CARM: Centre for Adverse Reactions Monitoring)およびWHO 国際医薬品モニタリングデータベースにおいて、tramadol による重篤な副作用としてよく報告されている。

◆セロトニン症候群の臨床的特徴

セロトニン症候群は通常、セロトニン作動薬の投与開始後または用量の増量後に発生する。症状としては激越、運動失調、発汗亢進、下痢、発熱、反射亢進、ミオクローヌス、戦慄のうち、少なくとも3つが認められる。

◆ニュージーランド国内における tramadol によるセロトニン症候群の報告

CARM データベースには、tramadol とセロトニン作動薬の併用によるセロトニン症候群の報告が3件ある。患者1例は、tramadol、paroxetine および thioridazine を使用しており、tramadol 増量後にセロトニン症候群を発現した。別の1例は、amitriptyline および高用量 fluoxetine (60 mg/日)の長期使用に tramadol を追加した後、セロトニン症候群を発現した。残りの1例では、tramadol の使用開始後、citalopram の使用を再開していた。

◆Tramadol は特に高用量で発作を誘発する

最近5年間において、CARM が受けた発作の報告のうち、最も多く関与がみられる薬剤は tramadol である。2006年12月までに10件の報告を受けており、年齢範囲は15～49歳、内訳は女性8例と男性2例であった。発作は推奨用量内の投与でも報告されているが、高用量、他剤と

の併用, てんかんの既往によって, 発作の可能性が高まると考えられる。

発作を起こした患者3例は最大推奨用量を超える投与を受けていた。患者1例は12時間で600 mgの経口投与を受けていた。別の1例は, 全身麻酔および抗ヒスタミン系制吐薬の cyclizine 投与後に50 mgの静脈内投与を受け, さらに5分後に, 250 mgの単回静脈内投与を受けていた。3例目の患者は300 mgの静脈内投与を受けていたが, この患者は腎不全であった。Tramadolの推奨用量と腎機能障害患者に対する用量調節を下記の表1に示す。

◆併用薬や発作の既往歴により発作リスクがさらに高まる可能性がある

CARMの報告によれば, 患者3例は tramadol に加え, 三環系抗うつ薬を使用していた。うち1例は抗精神病薬, もう1例はSSRIも併用していた。3例のうち2例では, tramadol を増量した際に発作を起こした。うち1例では tramadol を連日投与しており, 用量増量時に発作を起こす現象が4回にわたって認められた。3例目の患者は全身麻酔後に tramadol の投与を受けて発作を起こした。

別の3例では, オピオイド系鎮痛薬の pethidine または cyclizine 投与後, あるいはこれらと同時に tramadol の静脈内投与を受けた際に発作を起こした。また, 発作の既往のある別の男性患者1例では, tramadol 400 mg/日の経口投与開始後24時間以内に発作の頻度が著しく増加した。この患者では, 相互作用の可能性のある薬剤を使用していなかった。

表1: Tramadol- 推奨用量と腎不全時の用量調節 (成人および12歳を超える青年患者向け)*1

Tramadol の用量は, 各患者の腎機能, 併用薬, 発作の既往, 合併症等を考慮した上で, 各患者の疼痛の程度および tramadol に対する臨床反応に応じて漸増すること。

◆Tramadol 経口剤 [即放性カプセル剤, 経口服液剤 (oral drops), 徐放性錠剤]

1日用量が400 mgを超えないこと。

◆Tramadol 静注剤

1回の用量が100 mgを超えないこと。

術後痛に対しては, 1日用量が600 mgを超えないこと。

軽度の疼痛の場合, 最大1日用量は400 mgである。

◆腎機能不全 (下記の注を参照)

Tramadol は重度の腎機能障害患者 (クレアチニン・クリアランス < 10 mL/分) には推奨されない。

クレアチニン・クリアランスが30 mL/分未満の患者では, tramadol 注射剤, 経口服液剤 (oral drops), 即放性カプセル剤については投与頻度を12時間に1回, 徐放性錠剤については24時間に1回に変更すること。

注: 臨床的なエビデンスから, クレアチニン・クリアランスが60 mL/分未満の場合においても用量調節が必要と考えられる。

◆**Tramadol** によるセロトニン症候群および発作のリスクを低減するための処方者の留意事項

Tramadol の投与量は、表 1 に示す最大推奨 1 日用量および単回投与用量を超えないこと。

セロトニン症候群を起こす可能性を低減するため、可能な限り、表 2 に挙げた薬剤と tramadol を同時に処方しないこと。モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤を使用中または最近 14 日以内に使用した患者に対し、tramadol は禁忌である。また、tramadol を三環系抗うつ薬、SSRI、または抗精神病薬と同時に処方すると、発作閾値が低下する可能性があるため、この点をよく認識する必要がある。処方者は、tramadol の使用を臨床的に決定する際、セロトニン症候群と発作の潜在リスクについて考慮すること。

高用量の pethidine, morphine, cyclizine および ondansetron (セロトニン受容体拮抗性制吐薬) に関連して、発作が報告されている。Metoclopramide (ドパミン受容体拮抗性/セロトニン受容体拮抗性制吐薬) はてんかん患者の発作閾値を下げる可能性がある。このため、これらの薬剤の投与直後またはこれらと同時に tramadol を投与する必要がある場合には、tramadol は最低有効用量を投与すること。てんかん患者または発作に対する感受性が高い患者には、やむを得ない場合を除き、tramadol の投与を避けること。

表 2:セロトニン症候群を引き起こす薬物

抗うつ薬	mirtazapine, MAO 阻害薬 (moclobemide を含む), SSRI, 三環系抗うつ薬, venlafaxine
抗パーキンソン薬	amantadine, bromocriptine, carbergoline, levodopa, pergolide, selegiline
違法薬物	cocaine, MDMA (ecstasy), LSD 等の幻覚誘発性覚醒剤
片頭痛治療薬	dihydroergotamine, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan
その他の薬物	bupropion, carbamazepine, lithium, morphine, pethidine, reserpine, sibutramine, セントジョーンズワート, tramadol

参考情報

*1: 日本では、tramadol は筋注用として承認されており、1 回 100~150 mg を必要に応じて 4~5 時間毎に反復投与する。

©Tramadol [トラマドール, オピオイド系鎮痛剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.5 (2007) No.24 (11/29) R10

【NZ MEDSAFE】

• Quinine: 下肢痙攣を適応から除外

Quinine - not for leg cramps anymore

Prescriber Update Articles

通知日: 2007/10/29

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/watchingbriefsNov07.htm>

Medsafe および MARC (Medicines Adverse Reactions Committee, 医薬品副作用委員会) は、夜間の下肢痙攣の緩和を目的とした quinine 投与後の血小板減少症について、国内外から報告が寄せられたことを受け、2006 年に quinine の安全性に関するレビューを行った。その結果、下肢痙攣に対する quinine の有効性は十分に示されておらず、生命を脅かす可能性のある血小板減少症発現の有害性を示す明確なエビデンスが得られていることから、夜間の下肢痙攣に対する quinine の使用継続はもはや支持されないとの結論に達した。このため、quinine の下肢痙攣に対する使用を適応から除外する。

◇背景

Quinine は下肢痙攣の治療に使用されてきたが、有効性を評価した研究は少なく、有効性を支持するデータは十分に得られていない¹⁾。一方、有害性、特に特異体質性の過敏症反応と考えられる血小板減少症に関するエビデンスは増加している²⁾。薬物誘発性の血小板減少症(ヘパリン誘発性血小板減少症を除く)の原因薬物として、quinine を2番目にあげている文献もある。53例の quinine 誘発性血小板減少症に関する症例集積報告では、発症までの期間の中央値は7日であった³⁾。投与回数が判明している30例については、投与回数の中央値は3回(範囲1~30回)であった。薬物誘発性の血小板減少症は特異体質性と考えられることから、リスクのある患者の同定や発症の予測は困難である。

ニュージーランドの副作用モニタリングセンター(CARM: Centre for Adverse Reactions Monitoring)は、2007年7月30日までに quinine の副作用報告を128件受けたが、うち45件が血小板減少症(死亡2例を含む)であった。CARM への最新の報告14件のうち、10件は投薬から7日以内に発症し、10件が入院した。

上記の文献報告および国内症例のいずれにおいても発症までの期間が短いこと、また重篤な症例が含まれることから、血小板減少症の発症後に quinine 投与を中止しても、深刻な結果を回避できないことがあると考えられる。このため、Medsafe は処方者および薬剤師に対し、今後は quinine を下肢痙攣の適応では使用しないよう勧告する。熱帯熱マラリア原虫(*Plasmodium falciparum*)による chloroquine 耐性マラリアに対する併用療法の適応での承認は継続される。これは、マラリアの治療で得られるベネフィットが、血小板減少症および用量依存性キニーネ中毒*の両リスクを上回るためである。なお quinine の適応から下肢痙攣を除外する措置は、オーストラリア

および米国ですでに取られている。

文 献

- 1) El-Tawil S, Musa TA, El-Tawil T, Weber M. Quinine for muscle cramps (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2. Art. No. CD005044 (accessed on-line 25 June 2007).
- 2) FDA Federal Register 19 April 1995 - Proposed Rules: Drug products containing quinine for the treatment and/or prevention of malaria for over-the-counter human use.
www.fda.gov/cder/otcmonographs/quinine/Malaria_PR_19950419.pdf
- 3) Brinker AD, Beitz J. Spontaneous reports of thrombocytopenia in association with quinine: Clinical attributes and timing related to regulatory action. *American Journal of Hematology* 2002;70 (4):313-317.

参考情報

*:キニーネ中毒では、頭痛、吐き気、嘔吐、視覚障害、耳鳴、難聴等の症状が現れる。

◇関連する医薬品安全情報

【WHO】Quinine: 下肢痙攣への適応外使用に対して消費者に警告(米国) [医薬品安全性情報 Vol.5 No.07(2007/04/05)]

◎Quinine [キニーネ, 抗原虫剤, マラリア治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

【 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, 芦澤 一英