

医薬品安全性情報 Vol.6 No.03 (2008/02/07)

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

【英 MHRA】

- Atorvastatin[‘Lipitor’]:出血性脳卒中リスクに関する勧告2
- Drug Safety Update Vol.1, No.5, 2007
 - 禁煙補助薬 varenicline[‘Champix’]:自動車の運転への影響と精神障害4

【米 FDA】

- 赤血球造血刺激剤(epoetin alfa, darbepoetin alfa):安全性レビューに関する早期伝達5
- ビスホスホネート系薬剤:重度の筋骨格痛発現の可能性7

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No.1
 - 静注用免疫グロブリン:心筋梗塞および脳血管性/血栓性有害事象8
 - 経皮吸収型避妊薬 norelgestromin/ethinyl estradiol[‘Evra’]:カナダにおける心筋梗塞および血栓塞栓症の有害事象報告10

【WHO】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2007
 - Zolpidem:睡眠時遊行症等の睡眠障害の報告(シンガポール)12

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(2008/01/25 現在)

Vol.6(2008) No.03(02/07) R01

【 英 MHRA 】

• Atorvastatin[‘Lipitor’]:出血性脳卒中リスクに関する勧告

Important new prescribing advice for atorvastatin[‘Lipitor’]

Safety information for healthcare professionals sent in December 2007

通知日:2007/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033538&ssTargetNodeId=221

[Web 掲載日:2008/01/03]

Atorvastatin[‘Lipitor’]の処方情報の改訂について通知する。この新規の勧告は(i)相互作用、(ii)脳卒中を最近起こした患者における出血性脳卒中のリスクに関するものである。

(i) 他の医薬品との相互作用に関する情報の更新

Atorvastatin の代謝を阻害する薬剤(チトクローム P450 CYP3A4 を阻害)と併用した場合、atorvastatin の血中濃度が上昇する可能性がある。このような相互作用を有する薬剤との併用により副作用のリスクが高まると考えられるため、可能であれば(相互作用のない)代替治療法を検討すべきである。Atorvastatin と相互作用を有する薬剤との併用が必要な場合には、下記の注意事項を遵守すること。

- Atorvastatin 投与は必ず最低用量(10 mg)から開始し、増量前には脂質の値を慎重に監視すること。
- 相互作用を有する薬剤の使用が短期間に限られる場合(例:clarithromycin 等の抗生物質の短期使用), atorvastatin の一時休薬を考慮すること。
- 下記の薬剤との併用時には, atorvastatin の最高用量に関する新規の勧告に注意すること。
 - Ciclosporin との併用時: atorvastatin の用量は 10 mg 以下とする。
 - Clarithromycin との併用時: atorvastatin の用量は 20 mg 以下とする。
 - Itraconazole との併用時: atorvastatin の用量は 40 mg 以下とする。

処方者は、製品概要(SPC)に記載されているその他の atorvastatin と相互作用を起こす薬剤等についても考慮すること。これには HIV プロテアーゼ阻害剤, warfarin, フィブラート系薬剤, ezetimibe, verapamil, diltiazem, amiodarone, グレープフルーツジュース, CYP3A4 誘導剤(セント・ジョーンズ・ワート等)が含まれる。

(ii) SPARCL 試験¹⁾の事後解析で得られたエビデンスは、出血性脳卒中またはラクナ梗塞(冠動脈疾患は伴わない)を最近起こした患者に atorvastatin 80 mg/日を投与した場合、出血性脳卒中のリスクが高まる可能性があることを示唆している。

SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) 試験では、過去6カ月以内に脳卒中*または一過性脳虚血発作(TIA)を発症し、冠動脈疾患(CHD)の既往がない患者4,731例を対象に、atorvastatin 80 mg/日またはプラセボの脳卒中に対する再発予防効果が評価された。

脳卒中のサブタイプに関する事後解析の結果、atorvastatin 群はプラセボ群に比べて、虚血性脳卒中の発症率が低下[218/2,365例(9.2%)対274/2,366例(11.6%), $p=0.01$]し、出血性脳卒中の発症率が上昇[55/2,365例(2.3%)対33/2,366例(1.4%), $p=0.02$]したことが明らかになった。

出血性脳卒中のリスク増加は、試験参加時に出血性脳卒中またはラクナ梗塞の既往があった患者で特に認められた。出血性脳卒中またはラクナ梗塞の既往がある患者では、atorvastatin 80 mg投与に伴うリスクとベネフィットのバランスが明らかでないため、使用開始前に出血性脳卒中の潜在リスクを慎重に検討する必要がある。

SPARCL 試験の全概要については、製品概要の「薬力学」(5.1項)を参照のこと。

['Lipitor'] 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg 錠の最新の製品概要は、Medicine Compendium (<http://emc.medicines.org.uk/>) のウェブサイトで見ることができる。

文献

- 1) SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.

参考情報

*:この脳卒中には、虚血性脳卒中と出血性脳卒中が含まれた。出血性脳卒中の患者については、医師が虚血性脳卒中または冠動脈疾患のリスクがあると判断した患者を組み入れた。

©Atorvastatin [アトルバスタチン, HMG-CoA 還元酵素阻害剤] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.03 (02/07) R02

【 英 MHRA 】

• 禁煙補助薬 varenicline[‘Champix’]: 自動車の運転への影響と精神障害

Varenicline: possible effects on driving; psychiatric illness

Drug Safety Update Vol.1, No.5, 2007

通知日: 2007/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033216&ssTargetNodeId=1100

Varenicline[‘Champix’]は禁煙補助薬であり、2006年12月に英国で販売開始された。Vareniclineは $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体の部分アゴニストである。

販売開始以来、15,000~20,000人の患者が varenicline を使用してきた。MHRA は 2007年9月26日までに、varenicline に関連した副作用が疑われる報告を839件受けている。以下に示す通り、報告の大半は、varenicline のよく知られている副作用に関するものであった。

- | | |
|----------|------|
| • 異常な夢 | 52件 |
| • 浮動性めまい | 49件 |
| • 疲労 | 37件 |
| • 頭痛 | 82件 |
| • 不眠症 | 34件 |
| • 悪心 | 183件 |
| • 傾眠 | 21件 |
| • 嘔吐 | 67件 |

◇自動車の運転に影響する可能性

医療従事者と患者は、varenicline が自動車の運転に悪影響を及ぼす可能性があることを知る必要がある。製品概要(SPC)では、varenicline が自動車の運転能力に悪影響を及ぼすか否かについて明らかになるまで、患者は自動車を運転しないよう勧告されており、同様の警告は患者向け情報リーフレットにも記載されている。

◇精神障害

MHRA は、varenicline の使用に関連するうつ病の報告を46件受けている。一般にこれらは精神障害の既往がある患者からの報告であり、16件は自殺念慮の報告であった。MHRA は、varenicline 使用患者における自殺傾向の問題を注意深く監視している。ただし、禁煙補助薬の使用の有無にかかわらず、禁煙は現在の精神状態を悪化させる可能性があることに注意すべきである。Varenicline の製品概要では、精神障害の既往がある患者には特に注意を払い、必要に応じて患者に助言すべきであるとしている。

◇薬物代謝への影響

禁煙補助薬の使用の有無にかかわらず、禁煙により、一部の薬物（インスリン、theophylline, warfarin 等）の代謝が影響を受けることが考えられ、用量調節が必要となる場合があることを、医療従事者は認識しておくべきである。

◆関連する安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.01 (2008/01/10), 【英 MHRA】【EU EMEA】Vol.6 No.02 (2008/01/24)

◎Varenicline〔バレニクリン, $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分アゴニスト, 禁煙補助薬〕

国内:承認済(2008/01/25) 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.03 (02/07) R03

【米 FDA】

●赤血球造血刺激剤(epoetin alfa, darbepoetin alfa):安全性レビューに関する早期伝達

Communication about an ongoing safety review: erythropoiesis-stimulating agents (ESAs)
Epoetin alfa [marketed as [‘Procrit’], [‘Epogen’]] Darbepoetin alfa [marketed as [‘Aranesp’]]

FDA News, Communication about an Ongoing Safety Review

通知日:2008/01/03

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01769.html>

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

FDA は、貧血治療用の赤血球造血刺激剤(erythropoiesis-stimulating agent: ESA)である epoetin alfa[‘Epogen’]/[‘Procrit’]および darbepoetin alfa[‘Aranesp’]について、製造業者の Amgen 社から新たに2つの臨床試験(PREPARE 試験, GOG-191 試験)のデータ提出を受け、現在安全性レビューを進めている。この2試験では、化学療法に起因する貧血治療のため ESA を投与された乳癌または進行子宮頸癌の患者において、同製剤を投与されなかった患者よりも早期の死亡や腫瘍の進行が認められた。癌患者への ESA の使用に関する安全性の懸念がさらに高まったため、FDA は国民に対し安全性レビューの早期伝達を行う。

ESA は、腎臓で産生されるエリスロポエチンを遺伝子組換え技術により合成したものであり、骨髄を刺激して赤血球の産生を促進する。医師は、患者の赤血球中のヘモグロビン濃度(通例 g/dL で表される)を測定して貧血の有無を判定し、ESA 使用の適否を決定する。FDA が承認した ESA

の適応は、慢性腎不全患者の貧血治療、化学療法に起因する癌患者の貧血治療、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)治療薬の AZT(zidovudine)に起因する HIV 感染患者の貧血治療である。その他の適応として、大手術の術中および術後の輸血回数削減も承認されている。

FDA は 2007 年 11 月 8 日、癌患者への ESA の使用について警告を強化した添付文書の改訂を承認した*¹。しかし、今回の 2 試験は改訂添付文書に記載された 6 試験には含まれていなかった。添付文書改訂の根拠となった 6 試験および今回提出された 2 試験の計 8 試験のすべてにおいて、ESA を投与された乳癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌の患者では、同剤を投与されなかった患者に比べて、生存期間の短縮や腫瘍の進行が認められた。いずれの試験でも、目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL 以上として ESA が投与されたが、多くの患者で治療目標値に達しなかった。FDA は、数カ月以内に開催される公開諮問委員会で今回の 2 試験のデータについて議論し、化学療法に起因する貧血症状をもつ癌患者に対する ESA 使用のリスク・ベネフィットについて再検討する予定である。

FDA の副コミッショナー等を務める Janet Woodcock 医師は、「今回の情報により、FDA が前回通知した癌患者への ESA の使用に関する安全性に対する懸念がさらに高まった。FDA は今回の試験データのレビューを進めており、追加措置をとる可能性もある。当面の間、医師に対し、添付文書に記載された ESA のリスク・ベネフィットを再確認するとともに、患者と今回の情報について話し合うことを推奨する」と述べている。

◆レビュー中の 2 試験に関する情報

Amgen 社は 2007 年 11 月 30 日、術前化学療法を受けた原発性乳癌患者を[‘Aranesp’]投与群と非投与群に無作為に割り付けた臨床試験で得られたデータを FDA に提出した。本試験 (PREPARE:Preoperative Epirubicin Paclitaxel Aranesp 試験)は、ドイツで行われた多施設共同試験で、原発性乳癌患者 733 人が登録された。

また Amgen 社は 2007 年 12 月 4 日、GOG-191 (National Cancer Institute Gynecologic Oncology Group) 試験で得られたデータを FDA に提出した。本試験では、化学療法および放射線療法を受けた子宮頸癌患者 109 人(計画では 460 人)を ESA 投与群または輸血群に無作為に割り付けた。本試験は、ESA 群の患者で生命を脅かす血栓の発生率が高かったため、早期に中止された。

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.24 (2007/11/29)

◎Epoetin Alfa〔エポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Darbepoetin Alfa〔ダルベポエチン アルファ, エリスロポエチン製剤(赤血球造血刺激剤)〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.03 (02/07) R04

【 米 FDA 】

● ビスホスホネート系薬剤: 重度の筋骨格痛発現の可能性

Bisphosphonates [[marketed as ['Actonel'], ['Actonel+Ca'], ['Aredia'], ['Boniva'], ['Didronel'], ['Fosamax'], ['Fosamax+D'], ['Reclast'], ['Skelid'], and ['Zometa']]

FDA Alert

通知日: 2008/01/07

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

FDA は、ビスホスホネート系薬剤の使用患者において、重度で場合により動作不能となる骨痛、関節痛や筋痛(筋骨格痛)が生じる可能性があることを強調している。重度の筋骨格痛は、ビスホスホネート系全製剤の添付文書に記載されているが、ビスホスホネート系薬剤と重度の筋骨格痛との関連が医療従事者に見落とされ、診断の遅れにより疼痛や機能障害が持続し、鎮痛薬を必要とする場合がある。

重度の筋骨格痛はビスホスホネート系薬剤の使用開始から数日、数カ月または数年以内に生じる可能性がある。ビスホスホネート系薬剤の使用中止後に、筋骨格痛の症状が完全に消失したとの報告もあったが、症状の消失が緩慢あるいは不完全であったとの報告もあった。ビスホスホネートに関連した重度の筋骨格痛のリスク因子および発症率は不明である。

この重度の筋骨格痛は、ビスホスホネート系薬剤の初回投与(初回静注や週 1 回または月 1 回の経口投与の初回)で生じる場合のある発熱、悪寒、骨痛、筋痛および関節痛を特徴とする急性期反応とは異なる。急性期反応の症状は、ビスホスホネート系薬剤の使用を継続しても数日以内に消失する傾向がある。

医療従事者は、重度の筋骨格痛を呈した患者について、ビスホスホネート系薬剤が原因となった可能性を考慮し、本薬の一時的または完全な使用中止を検討すべきである。

参考情報

※今回のレターの対象となる医薬品は次のとおり: risedronic acid ['Actonel'] / ['Actonel+Ca'], pamidronic acid ['Aredia'], ibandronic acid ['Boniva'], etidronic acid ['Didronel'], alendronic acid ['Fosamax'] / ['Fosamax+D'], zoledronic acid ['Reclast'] / ['Zometa'], tiludronic acid ['Skelid']

◆ 関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.4 No.13 (2006/06/29)

© Risedronic Acid [リセドロン酸, Sodium Risedronate Hydrate (JAN), Risedronate Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

- ◎Pamidronic Acid〔パミドロン酸, Pamidronate Disodium (JAN, USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ibandronic Acid〔イバンドロン酸, Ibandronic Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: Phase II/III (注射), Phase II (経口) (2008/01/07 現在) 海外: 発売済
- ◎Etidronic Acid〔エチドロン酸, Etidronate Disodium (JAN, USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Alendronic Acid〔アレンドロン酸, Alendronate Sodium Hydrate (JAN), Alendronate Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Tiludronic Acid〔チルドロン酸, Tiludronate Disodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕海外: 発売済
- ◎Zoledronic Acid〔ゾレドロン酸, Zoledronic Acid Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.03 (02/07) R05

【カナダ Health Canada】

● 静注用免疫グロブリン: 心筋梗塞および脳血管性/血栓性有害事象

Intravenous immune globulin: myocardial infarction and cerebrovascular and thrombotic adverse reactions

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No.1

通知日: 2008/01

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n1_e.pdf

カナダにおける静注用免疫グロブリン (IVIG: intravenous immune globulin) の使用は、過去 7～8 年で約 115% 増加し、カナダは国民 1 人当たりの使用量が最も多い国の一つになったと報告されている¹⁾。このような状況において、IVIG との関連が疑われる重篤な有害事象報告の存在を、医療従事者が認識することは重要である。

IVIG の主成分は、大量にプールしたヒト血漿から製造された濃縮免疫グロブリン G (IgG) である。Health Canada は、原発性または続発性免疫不全症候群の補充療法や、特発性血小板減少性紫斑病の治療等を適応として、多くの製品を承認している。また IVIG は、さまざまな症状を治療する受動免疫や免疫調節のための薬剤として適応外使用される例が増えている²⁾。

Health Canada が 1997 年 10 月～2007 年 7 月に受けた IVIG との関連が疑われる有害事象報告は、脳卒中 (脳卒中, ミニ脳卒中*¹, 脳梗塞, 脳血管発作として報告) が 10 件, 血栓症 (血栓症, 血栓性静脈炎, 深部静脈血栓症) が 6 件, 心筋梗塞が 4 件, 肺塞栓症が 2 件, 一過性脳虚血発作が 1 件であった。計 23 件に対する患者総数は 21 人であるが、うち 2 人は 2 つの有害事象が認

められた。患者年齢の中央値は 61 歳であった(範囲は 28~88 歳で、1 件は年齢情報なし)。

患者のうち 2 人は分類不能型免疫不全症のため IVIG が使用されたが、17 人は適応外使用であり、多発ニューロパシーが 4 人、筋炎が 3 人、重症筋無力症が 2 人、皮膚の状態によるものが 3 人、その他の症状が 5 人であった。また、適応症が記載されていない報告が 2 件あった。

IVIG 静注から有害事象発症までの日数は、有害事象の型によりさまざまであった。脳卒中報告 10 件のうち、9 件は IVIG 静注後 1 日以内に発症(静注時の発症が最多)したが、1 件は最終投与の 3 日後に発症した。心筋梗塞報告 4 件のうち、3 件は静注時に、1 件は 9 日後に発症した。その他の有害事象報告については、一過性脳虚血発作は静注後 1 日以内に、肺塞栓症は 11 日以内に、血栓症は 2 週間以内に発症した。

用量および注入速度に関する情報は、欠落しているか不完全であった。報告された有害事象に対するリスク因子は、心筋梗塞、肺塞栓症、一過性脳虚血発作では全件、脳卒中では 10 件中 8 件、血栓症では 6 件中 4 件に記載されていた。有害事象のうち、脳卒中が最も重篤な転帰に至った(死亡 1 件、持続性の後遺症 4 件)。

IVIG の静注後、血清粘度が高まることが示されている³⁾。IVIG による血栓性有害事象の機序についてはいくつか提唱されているが⁴⁾、ある研究者は、軽度の脱水やその他のリスク因子(年齢、アテローム性動脈硬化症等)とともに IVIG 静注時の血清粘度の変化が、血栓性有害事象を起こす「閾値」に達する一因になるとしている⁴⁾。

Health Canada は、医療従事者に対し、IVIG との関連が疑われる有害事象を報告し、リスク因子の究明に役立つ情報があれば報告するよう要望する。

文 献

- 1) Hume HA, Anderson DR. Guidelines for the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21: S1-2.
- 2) Constantine MM, Thomas W, Whitman L, et al. Intravenous immunoglobulin utilization in the Canadian Atlantic provinces: a report of the Atlantic Collaborative Intravenous Immune Globulin Utilization Working Group. *Transfusion* 2007; 47(11):2072-80.
- 3) Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity and pseudo hyponatremia. *Am J Hematol* 2003; 73(2):97-100.
- 4) Alexandrescu DT, Dutcher JP, Hughes JT, et al. Strokes after intravenous gamma globulin: Thrombotic phenomenon in patients with risk factors or just coincidence? *Am J Hematol* 2005; 78(3):216-20.

参考情報

*1: ミニ脳卒中(mini stroke)は、一過性脳虚血発作とほぼ同義と思われる。

◎Immunoglobulins, Normal Human〔人免疫グロブリン, (Human Normal Immunoglobulin, JP), 血液製剤〕国内:発売済 海外:発売済

注)Immunoglobulins, Normal Human は INN ではなく, WHO の ATC 分類による。

Vol.6 (2008) No.03 (02/07) R06

【 カナダ Health Canada 】

- 経皮吸収型避妊薬 norelgestromin/ethinyl estradiol [‘Evra’]:カナダにおける心筋梗塞および血栓塞栓症の有害事象報告

Transdermal norelgestromin-ethinyl estradiol [‘Evra’]: myocardial infarction and thromboembolic adverse reactions

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No.1

通知日:2008/01

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n1_e.pdf

ホルモン性の経皮吸収型(パッチ型)避妊薬の[‘Evra’]は, 1 パッチあたり norelgestromin を 6 mg, ethinyl estradiol を 0.6 mg 含有する。Health Canada は, [‘Evra’]が 2004 年初旬にカナダで販売開始されて以降, 同薬との関連が疑われる血栓塞栓症の報告を 16 件, 心筋梗塞の報告を 1 件受けている*¹。患者 17 人のうち 2 人が死亡した(心筋梗塞, 肺塞栓症が各 1 人)。

ホルモン性避妊薬の使用は, 静脈血栓塞栓症(VTE)のリスク因子の 1 つとして知られている。その他のリスク因子として, 長期の不動状態(prolonged immobility), 大手術, VTEの家族歴, 加齢, 喫煙, 肥満〔体格指数(BMI)が 30 kg/m²以上〕等がある¹⁻⁵。これらのリスク因子が 2 つ以上あると, リスクが相加的に高まる可能性がある¹。経口避妊薬を使用している女性でも, 過体重(BMI が 25 kg/m²以上, 30 kg/m²未満)と血栓症の発症に関連が認められた⁶。肥満/過体重と経口避妊薬使用の組み合わせによる血栓症のリスクは, それぞれの影響にもとづいて推定されるリスクよりも高かった⁶。また静脈血栓塞栓症のリスクは, 妊娠中よりも出産後 3 カ月間の方が高いことが報告されている⁷。[‘Evra’]の製品モノグラフでは, 出産後 3 カ月間は非ホルモン性の避妊を推奨すると記載している。

文 献

- 1) Hirsh J. *Guidelines for antithrombotic therapy*. 5th ed. Hamilton (ON): BC Decker Inc.; 2005. p. 64.
- 2) Grimes DA, Shields WC. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception* 2005;72:1-4.
- 3) Sidney S, Petitti DB, Soff GA, et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen

- combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004;70:3-10.
- 4) Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80.
 - 5) *Evra (ethynilestradiol, norelgestromin)* [product monograph]. Toronto: Janssen-Ortho Inc; 2007.
 - 6) Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003;89:493-8.
 - 7) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.

参考情報

*1:原文(タイトル下のリンク参照)には、17症例の情報を要約した一覧表が掲載されている。なお、カナダにおける[‘Evra’]の血栓塞栓症リスクに関する情報は、医薬品安全性情報 Vol.4 No.25 (2006/12/14)を参照。

©Norelgestromin/ Ethinyl estradiol[黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤, 経皮吸収型(パッチ型)避妊薬]海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

Vol.6 (2008) No.03 (02/07) R07

【WHO】

- **Zolpidem: 睡眠時遊行症等の睡眠障害の報告 (シンガポール)**

Zolpidem: Reports of sleep-walking

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2007

通知日: 2007/11/19

http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/PN_No5_2007.pdf

シンガポール保健科学庁 (Health Science Authority) は、睡眠薬の zolpidem の服用患者における異常な睡眠障害の報告を 4 件受けている。この 4 件は、発症前に zolpidem を 22～68 日間服用していた 40～76 歳の女性のものであった。このうち 2 件は異常な睡眠関連事象、1 件は「夢をみているような状態 (dream-like state)」を伴う健忘、残りの 1 件は睡眠時遊行症 (sleep walking, 夢遊症) を発症した。患者は推奨用量よりも高用量の zolpidem を服用しており、これが睡眠障害発症の一因となった可能性がある。併用薬等の交絡因子が因果関係の評価を困難にしているものの、上記の睡眠障害発症と zolpidem 服用との関連性は否定できなかった。なお、オーストラリアでも同様の報告*1 がなされている (WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007)。

※WHO 副作用データベースには、健忘が 678 件、睡眠障害が 102 件、夢遊症が 66 件報告されている。

文 献

- 1) *Adverse Drug Reaction News* (Singapore) 9(2): 3 August 2007

参考情報

*1: 医薬品安全性情報 Vol.5 No.04 (2007/02/22)

©Zolpidem [ゾルピデム, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬] 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, 芦澤 一英