医薬品安全性情報 Vol.6 No.04（2008/02/21）

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

I. 各国規制機関情報

【英 MHRA】

- Drug Safety Update Vol.1, No.5, 2007
  - ○ ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬：妊娠中の使用を禁止 2

【米 FDA】

- Edetate disodium（EDTA）：edetate calcium disodium との取り違え等に対する注意喚起 4
- 咳止め・かぜ薬：小児用 OTC 薬を 2 歳未満の小児に使用しないよう勧告 5
- Ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］, ezetimibe［‘Zetia’］, simvastatin［‘Zocor’］：現在進行中のデータレビューに関する早期伝達.....7
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 4 月） 8

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No.1
  - ○ カナダ医薬品副作用監視プログラムを Canada Vigilance と命名し，データベースを新設.....11

【NZ MEDSAFE】

- Prescriber Update Vol. 28 No. 1, 2007
  - ○ Warfarin：ハーブ等の補完代替医療製品や食品との相互作用に注意.....12

【EU EMEA】

- Carisoprodol 含有医薬品（中枢性筋弛緩薬）：EMEA が製造販売承認の一時停止を勧告.....14
- Rosiglitazone：虚血性心疾患等に関する警告および禁忌を勧告 16

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（2008/02/08 現在）

Vol.6（2008） No.04（02/21）R01

【 英 MHRA 】

• ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬：妊娠中の使用を禁止

ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: not for use in pregnancy

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

通知日：2007/12/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033217&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は，妊娠中いかなる時期においても使用しないこと。妊娠を予定している女性の使用は，絶対的な必要性がない限り避けるべきであり，やむを得ず使用する場合には，潜在的なリスクとベネフィットについて検討すること。

ACE 阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は，高血圧等のさまざまな適応が承認されており，若年の高血圧症患者（ただし黒人を除く），および糖尿病性腎症のような共存症が認められる患者に特に適していると考えられる。

アンジオテンシン II は腎臓の正常な発達に不可欠であり，妊娠後期における ACE 阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用に関連して，新生児の腎機能不全，羊水過少，新生児の無尿，または頭蓋の形成不全といった先天異常が認められている。しかし，データでは，妊娠第 1 三半期のみの曝露でも先天異常のリスクが増加することが示唆されている。

米国テネシー州のメディケイド（低所得者や身障者向けの医療扶助制度）のデータを使用した米国のコホート研究 [1)] では，ACE 阻害薬による先天異常，特に心血管系および中枢神経系の先天異常のリスク増加が認められた。妊娠第 1 三半期に ACE 阻害薬に曝露された乳児 209 例のうち，18 例で奇形（全例が大奇形）が認められた。**表**は，妊娠第 1 三半期に降圧薬に曝露されなかった乳児と比較した先天異常の調整リスク比を示す。

表：妊娠第 1 三半期において ACE 阻害薬または他の降圧薬を使用した場合と降圧薬を使用しなかった場合を比較した調整リスク比

	リスク比［95%CI］
ACE 阻害薬の使用	
先天性の大奇形	2.71［1.72～ 4.27］
心血管奇形	3.72［1.89～ 7.30］
中枢神経系奇形	4.39［1.37～14.02］
他の降圧薬の使用*	
先天性の大奇形	0.66［0.25～ 1.75］

*アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は除く。

表は，この研究 [1] で他のクラスの降圧薬によるリスク増加が確認されなかったことも示しているが，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は対象から除外されていた。

母親の糖尿病は先天異常のリスク増加と関連する独立の因子であるため，研究者らは糖尿病が判明していた母親を除外した。この研究 [1] では，事象発生数が少ない等のいくつかの限界があるが，妊娠第 1 三半期における ACE 阻害薬の使用による催奇形性に関して重大な懸念が提起されている。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬のリスクに関するデータは ACE 阻害薬よりも少ないが，妊娠第 2 および第 3 三半期の曝露に伴う先天異常の症例報告がある [2,3] 。さらに，第 1 三半期の曝露についても，ACE 阻害薬のリスクと同様のリスクがアンジオテンシン II 受容体拮抗薬にある可能性を否定するデータは得られていない。

◆医療従事者向けの勧告

◇妊娠を予定している患者：

- ACE 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用継続が不可欠であると判断される場合（例：高血圧および糖尿病性腎症の一部の患者）を除き，妊娠を予定している患者は，妊娠時使用の安全性が確立された降圧薬による代替治療法に切り替えること。
- ACE 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用継続に伴うリスクとベネフィットのバランスと，先天異常の潜在リスクとを比較し，医師は患者と十分話し合うこと。

◇妊娠中の患者：

- 妊娠と診断された場合は，速やかに ACE 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用を中止し，必要に応じて代替治療法を開始すること。

文 献

1）Cooper WO, et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.

2）Velazquez-Armenta EY, et al. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26: 51-66.

3）Saji H, et al. *Lancet* 2001; 357: 363.

◆関連する医薬品安全性情報

【 米 FDA 】Vol.4 No.13（2006/06/29）

Vol.6（2008） No.04（02/21）R02

【 米 FDA 】

• Edetate disodium （EDTA）：edetate calcium disodium との取り違え等に対する注意喚起

Edetate disodium〔marketed as［‘Endrate’］ and generic products〕

Public Health Advisory

通知日：2008/01/16

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

◆公衆衛生勧告

FDA は，患者および医療従事者に対し，edetate disodium（EDTA）に関する重要な安全性情報に注意を喚起する。Edetate disodium を edetate calcium disodium（calcium disodium versenate）*1 と誤って投与したことや，edetate disodium を「キレート療法」その他の FDA 未承認の用法で使用したことにより，小児および成人が死亡した例が報告されている。これを受けて FDA は，edetate disodium のベネフィット対リスクのプロファイルをレビューし，本薬の承認適応におけるベネフィットが上記の重大なリスクを上回るかについて検討している。

上記の edetate disodium と edetate calcium disodium の名称は非常に類似しており，いずれも通常は単に「EDTA」と呼ばれている。このため，処方，調剤，投薬に際して取り違えが生じやすい。いずれも，体内の重金属や Ca 等のミネラルと結合し，これらを体外に尿中排出させる作用がある。

FDA は本来，この 2 種の薬剤を下記のような非常に異なる特定の使用目的のため承認した。

- Edetate disodium は，高カルシウム血症（血中カルシウム濃度が非常に高くなる）と呼ばれる症状を呈する患者や，血中ジギタリス濃度の著しい上昇に起因する心調律の異常が生じた患者に対する救急処置を適応として承認された後，長期間が経過している。本薬の承認以降に，同じ適応症をもつ新たな薬剤が数種承認されている。
- Edetate calcium disodium も承認から長期間経過した薬剤であり，血中鉛濃度が著しく高い場合（重度の鉛中毒）に濃度を低下させる目的で現在も使用されている。重度の鉛中毒の治療薬がほとんどないため，edetate calcium disodium は医療上必要な薬剤である。

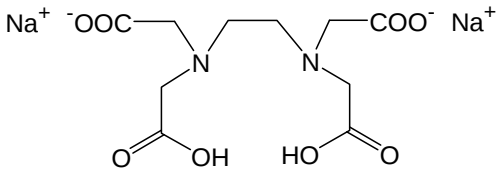
長年の間に，この 2 種の薬剤は FDA が承認していない複数の用途で臨床使用されるようになった。例として，通常「キレート療法」と呼ばれている血中からの重金属の除去および心疾患（冠動脈疾患）の治療がある。

2006 年 3 月 3 日，CDC（米国疾病管理予防センター）は，*Morbidity and Mortality Weekly Report* に，edetate disodium を edetate calcium disodium と誤って投与されたことによる死亡に関する記事[A] を公表した。FDA は 2007 年初め，上記 2 種の薬剤の混同により，さらに小児 1 人が死亡したとの報告を受けた。このような投薬過誤は致死的な可能性があるため，CDC は病院に対し，薬剤部に edetate disodium の在庫を保持する必要性について検討するよう勧告した。FDA はこの勧告を，この 2 種の医薬品を混同するリスクを減少させる方法であるとして支持している。

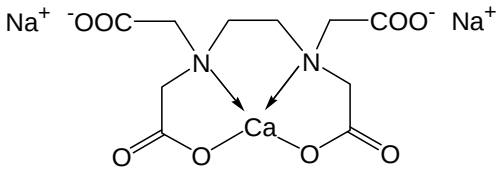
[A] http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5508a3.htm

参考情報

＊1：Edetate disodium（医薬品一般名）はエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムである。Edetate disodium と edetate calcium disodium の構造式は以下のとおり。



Edetate disodium



Edetate calcium disodium

◎Edetic Acid〔エデト酸（INN），Disodium Edetate：JAN，Edetate Disodium：USP，高カルシウム血症治療薬〕国内：発売済＊　海外：発売済

＊：日本では歯科用薬剤（根管拡大補助剤）としてのみ販売されている。

◎Sodium Calcium Edetate〔エデト酸カルシウム二ナトリウム，Calcium Disodium Edetate：JAN，Edetate Calcium Disodium：USAN，鉛解毒薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.6（2008） No.04（02/21）R03

【 米 FDA 】

● 咳止め・かぜ薬：小児用 OTC 薬を 2 歳未満の小児に使用しないよう勧告

Nonprescription cough and cold medicine use in children

FDA recommends that over-the-counter（OTC）cough and cold products not be used for infants and children under 2 years of age

Public Health Advisory

通知日：2008/01/17

http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold_2008.htm

◆公衆衛生勧告

FDA は，2 歳未満の小児用 OTC 薬の咳止め・かぜ薬の安全性情報のレビューを終了した。FDA は，これらの薬剤の使用により重篤で生命を脅かす可能性のある副作用が生じるおそれがあるため，2 歳未満の小児に使用しないよう勧告している。

本勧告は，FDA が受けた小児における重篤な副作用情報のレビュー，および 2007 年 10 月 18～19 日の公開諮問委員会での討議と推奨にもとづいている。多くの製薬企業は 2 歳未満の小児向けに販売されていた咳止め・かぜ薬を自主回収しており，FDA はこの措置を強く支持する。

FDA は，2～11 歳の小児における OTC の咳止め・かぜ薬の安全性に関する情報のレビュー中

である。しかし，2 歳以上の小児の咳止め・かぜ薬の使用による重篤な副作用報告があるとの認識はしている。FDA は 2 歳以上の小児における咳止め・かぜ薬の安全性について包括的かつ詳細なレビューを早急に完了させる方針であり，近々，国民に勧告を行う予定である。

FDA は，レビュー完了までの間の当面の措置として，親および保護者が 2 歳以上の小児に OTC の咳止め・かぜ薬を使用する場合，以下の事項を推奨する。

- “Drug Facts”（OTC 薬のラベル：薬の詳細情報）の「有効成分」の項を確認すること。これにより，どのような「有効成分」が医薬品中に含有され，各有効成分がどのような症状の治療を目的としているかが理解できる。「有効成分」（抗ヒスタミン，うっ血除去，咳止め，去痰，鎮痛/解熱などの作用のある成分）を 2 種類以上含有していることもある。
- 2 種類以上の OTC の咳止め・かぜ薬の併用は特に注意すること。多くの OTC の咳止め・かぜ薬は 2 種類以上の「有効成分」を含有している。同一または類似の「有効成分」を含有する 2 種類の薬剤を併用すると，有効成分の過量摂取により小児に健康被害が及ぶ可能性がある。具体例としては，抗ヒスタミン成分を含有する 2 種類以上の薬剤を小児に使用しないこと。
- Drug Facts の「用法・用量」に注意深く従うこと。この項では，使用すべき薬剤の量や使用回数についての情報が得られる。
- 薬剤に付属の，あるいは薬剤計量用のスプーンやカップのみを用いること。家庭の調理用スプーンはサイズがさまざまで薬剤の計量用に作られていないため，薬剤の計量に用いないこと。
- OTC の咳止め・かぜ薬は，できれば安全キャップ（小児には開栓できないキャップ）付きのものを選び，小児の手の届かない場所に保管すること。
- OTC の小児用咳止め・かぜ薬は，諸症状を緩和するための療法にすぎないことを理解すること。これらの薬剤は，小児の風邪そのものを治療したり，罹患期間を短縮するものではない。
- これらの薬剤を小児の鎮静や催眠のために用いないこと。
- 2 歳以上の小児にこれらの薬剤を使用することに関して疑問があれば，医師，薬剤師，その他の医療従事者に問い合わせること。

◇関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】咳止め・かぜ薬：幼児死亡との関連性〔Vol.5 No.02（2007/01/25）〕

【米 FDA】咳止め・かぜ薬：小児用 OTC 薬の安全性と有効性を諮問委員会で検討〔Vol.5 No.18（2007/09/06）〕

【カナダ Health Canada】咳止め・かぜ薬：小児における OTC 薬の適正使用を勧告〔Vol.5 No.22（2007/11/01）〕

Vol.6（2008） No.04（02/21）R04

【 米 FDA 】

- **Ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］, ezetimibe［‘Zetia’］, simvastatin［‘Zocor’］:現在進行中のデータレビューに関する早期伝達**

Early communication about an ongoing data review for ezetimibe/simvastatin〔marketed as［‘Vytorin’］〕, ezetimibe〔marketed as［‘Zetia’］〕, and simvastatin〔marketed as［‘Zocor’］〕

Early Communication

通知日:2008/01/25

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Ezetimibe

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

2008 年 1 月 14 日に Merck/Schering Plough Pharmaceuticals 社はプレスリリースを発表し，ENHANCE 試験（Effect of Combination Ezetimibe and High-Dose Simvastatin vs. Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia）の予備的結果を報告した。ENHANCE 試験は，ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症（HeFH）患者 720 名を対象とした 2 年間の国際的な無作為化二重盲検試験であり，ezetimibe/simvastatin 合剤［‘Vytorin’］または simvastatin の投与を受けた患者において，超音波画像診断により頸動脈のアテローム性動脈硬化プラーク量を評価した。HeFH は非常に高い血中コレステロール値を呈する疾患であり，人口の約 0.2%にみられる。ENHANCE 試験では，患者の半数が ezetimibe 10 mg/simvastatin 80 mg，半数が simvastatin 80 mg の投与を受けた。

本試験を実施した Merck/Schering Plough Pharmaceuticals 社は，LDL コレステロール（悪玉コレステロール）値の低下は simvastatin 群よりも ezetimibe/simvastatin 群で顕著であったが，頸動脈内壁のアテローム性動脈硬化プラーク量では群間に有意差はなかったと述べた。FDA は最終的な試験報告書を受けておらず，現時点において，ezetimibe/simvastatin 群では simvastatin 群と比較して LDL コレステロールが低い値であったにもかかわらず，プラーク量が減少しなかった理由は不明である。

LDL コレステロール値の上昇が心疾患のリスク因子であることは確立されており，多数の試験において，コレステロールが低下すると心臓発作および脳卒中のリスクが減少するという結論が支持されている。Ezetimibe には腸管のコレステロール吸収を阻害する作用があり，LDL コレステロールを低下させる医薬品として承認されている。Simvastatin［‘Zocor’］は，LDL コレステロール低下作用，HDL コレステロール（善玉コレステロール）上昇作用，および心臓発作や脳卒中等の心血管事象リスク減少の効果にもとづき承認されている高脂血症治療薬（スタチン系薬剤）である。Ezetimibe/simvastatin［‘Vytorin’］は，LDL コレステロールを低下させ，HDL コレステロールを上昇させる医薬品として承認されている。

Ezetimibe 単独またはスタチン系薬剤との併用〔［‘Vytorin’］を含む〕による投与では，心臓発作や脳卒中のリスクが減少することを実証する臨床試験データは得られていない。ENHANCE 試験

における心血管事象の総発生率は ezetimibe/simvastatin 群と simvastatin 単剤群で同等であったが，患者数が不十分であったため，ezetimibe/simvastatin が simvastatin 単剤に比較して心血管事象のリスクを減少させるかについて信頼性の高い解析を行うことができない。現在進行中の IMPROVE-IT 試験（Improved Reduction of Outcomes：Vytorin Efficacy International Trial）では，患者 12,500 名を対象としてこの問題が検討されており，2011 年に試験完了の予定である。医師および患者は，個別の治療法の決定に際し，［‘Zetia’］および［‘Vytorin’］に関する入手可能なデータと最新の添付文書の記載内容を慎重に検討すべきである。

Merck/Schering Plough Pharmaceuticals 社は，ENHANCE 試験の開鍵後速やかにデータの解析を完了し，最終報告書をFDAに提出する予定である。最終報告書の受領後，FDAによるデータ評価の完了には約 6 カ月を要する予定である。FDA はその後，LDL コレステロールの低下と心血管事象の減少との関連について他の入手可能なすべての情報を考慮した上で，［‘Zetia’］および［‘Vytorin’］に関するさらなる規制措置の必要性や，LDL コレステロール低下薬に対する FDA の現行のアプローチを変更する必要性の有無を判断する予定である。

患者は ENHANCE 試験の情報について疑問がある場合には，医師に相談すること。

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

◎Ezetimibe〔エゼチミブ，コレステロール吸収阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

◎Simvastatin〔シンバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，高コレステロール血症治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

Ezetimibe/Simvastatin の合剤は海外で発売されているが，国内では発売されていない。

Vol.6（2008） No.04（02/21）R05

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2007 年 4 月）

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－April 2007

FDA MedWatch

通知日：2007/07/17

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/apr07_quickview.htm

この概要では，各医薬品製剤の枠組み警告，禁忌，警告，使用上の注意，副作用，患者用情報の各項目の表示改訂を示す。**表**には医薬品名と改訂箇所のリスト，また詳細版には改訂された

項目と小見出し，枠組み警告または禁忌，新規または更新された安全性情報が掲載されている。
略号：BW（boxed warning）：枠組み警告，C（contraindications）：禁忌，W（warnings）：警告，
P（precautions）：使用上の注意，AR（adverse reactions）：副作用，
PPI/MG（Patient Package Insert/Medication Guide）：患者用情報

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Enjuvia（synthetic conjugated estrogens, B）Tablets	○		○			PPI
Fentora（fentanyl buccal tablet）	○			○		MG
Ativan（lorazepam）Tablets		○	○	○	○	
Femara（letrozole tablets）		○	○		○	
Invirase（saquinavir mesylate）Capsules and Tablets		○	○	○	○	PPI
Advicor（niacin extended-release/lovastatin tablets）			○	○		
Baraclude（entecavir）Tablets and Oral Solution			○			PPI
Exjade（deferasirox）Tablets for Oral Suspension			○		○	
Levitra（vardenafil HCl）Tablets			○	○		PPI
Minocin（minocycline hydrochloride）Pellet-Filled Capsules			○	○		
Sarafem（fluoxetine hydrochloride tablets）			○	○		
Zerit（stavudine）Capsules Zerit（stavudine）for Oral Solution			○	○		PPI
Zyvox（linezolid）Injection and Tablets Zyvox（Iinezolid）for Oral Suspension			○	○		
Actonel（risedronate sodium tablets）				○	○	PPI
Apidra（insulin glulisine [rDNA origin] injection）				○		PPI
Aranesp（darbepoetin alfa）for Injection				○		PPI
Asacol（mesalamine）Delayed Release Tablets				○	○	
Avandamet（rosiglitazone maleate and metformin hydrochloride）Tablets				○	○	
Avandia（rosiglitazone maleate）Tablets				○	○	
Azmacort（triamcinolone acetonide）Inhalation Aerosol				○	○	
BAL in Oil Ampules（dimercaprol injection, USP）				○		
IV Busulfex（busulfan）Injection				○	○	
Carafate（sucralfate）Suspension				○		
Carafate（sucralfate）Tablets				○		

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Cardizem LA（diltiazem hydrochloride）Extended Release Tablets				○		
Focalin（dexmethylphenidate hydrochloride）Tablets				○		MG
Focalin XR（dexmethylphenidate hydrochloride）Extended-Release Capsules				○		MG
Fortamet（metformin hydrochloride）Extended-Release Tablets				○		PPI
Isoniazid Tablets, USP				○		
Lantus（insulin glargine [rDNA origin] injection）				○		PPI
Mevacor（lovastatin）Tablets				○		
Nexium（esomeprazole magnesium）Delayed-Release Capsules Nexium（esomeprazole magnesium）for Delayed-Release Oral Suspension				○		
Nexium I.V.（esomeprazole sodium）for Injection				○		
Potassium Chloride in 5% Dextrose and Sodium Chloride Injection, USP in Aviva Plastic Container				○		
Prilosec（omeprazole）Delayed-Release Capsules				○		
Remicade（infliximab）for IV Injection				○		
Ritalin hydrochloride（methylphenidate hydrochloride tablets, USP） Ritalin-SR（methylphenidate hydrochloride, USP sustained-release tablets）				○		MG
Ritalin LA（methylphenidate hydrochloride）Extended-Release Capsules				○		MG
Singulair（montelukast sodium）Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules				○		PPI
Strattera（atomoxetine HCl）Capsules				○	○	MG
Symbyax（olanzapine and fluoxetine HCl capsules）				○		
Tarceva（erlotinib）Tablets				○	○	
Viramune（nevirapine）Tablets and Oral Suspension				○	○	
Combivir（lamivudine/zidovudine）Tablets						
DepoCyt（cytarabine liposome injection）for Intrathecal Use Only					○	
Fosamax Plus D（alendronate sodium/cholecalciferol）Tablets					○	PPI
Kaletra（lopinavir/ritonavir）Capsules and Oral Solution					○	
Kaletra（lopinavir/ritonavir）Tablets and Oral Solution					○	
Methergine（methylergonovine maleate）Tablets and Injection, USP					○	
Prialt（ziconotide intrathecal infusion）					○	
Rebetol（ribavirin, USP）Capsules and Oral Solution					○	

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Solagé（mequinol 2%, tretinoin 0.01%）Topical Solution					○	PPI
EC-Naprosyn（naproxen delayed-release tablets） Naprosyn（naproxen tablets） Anaprox/Anaprox DS（naproxen sodium tablets） Naprosyn（naproxen suspension）						MG
NicoDerm CQ（nicotine transdermal system）						PPI

Vol.6（2008） No.03（02/07）R06

【 カナダ Health Canada 】

• カナダ医薬品副作用監視プログラムを Canada Vigilance と命名し，データベースを新設

Canada Vigilance: a new name and database for the Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program

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

Health Canada は，カナダ医薬品副作用監視プログラム（Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program）を新たに“Canada Vigilance”と命名したことを通知する。また Canada Vigilance プログラムでは，副作用の市販後調査のために能力を強化したデータベースを新設する。この Canada Vigilance データベースは，医療製品の安全性に関する情報の評価および伝達に寄与するであろう。Health Canada は Canada Vigilance プログラムにより，医療従事者や消費者から直接または医薬品製造販売承認取得者（MAH）を通じて提出される有害事象報告の収集および評価に関して責任を果たしていく。Health Canada は 1965 年以来，医療製品〔医薬品，生物製剤（血液分画製剤，治療用/診断用のワクチン製剤など），自然健康製品，放射性医薬品〕の副作用が疑われる情報の収集を続けている。

Canada Vigilance という新しい名称は，Health Canada の支部にも冠せられる。Health Canada の本省（オタワ）および 7 つの Canada Vigilance 支部（バンクーバー，エドモントン，サスカトゥーン，ウィニペグ，トロント，モントリオール，ハリファックス）は，今後も有害事象報告の収集を続けていく。

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.6（2008） No.04（02/21）R07

【NZ MEDSAFE】

• Warfarin：ハーブ等の補完代替医療製品や食品との相互作用に注意

Warfarin, cranberry and herbs - watch for interactions

Prescriber Update Vol. 28 No. 1, 2007

通知日：2007/11

http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Nov07.pdf

◆医療従事者向け情報

Warfarin は，多くの医薬品や食品と相互作用を起こすことが知られている。英国では，warfarin 服用患者がクランベリー・ジュースを摂取し，INR[*1] が上昇して出血リスクが増加したとの報告がある[1)]。ある男性患者は，INR が 50 を超え，消化管出血と心嚢内出血を起こして死亡した[2)]。出血が起こりやすくなる機序としては，CYP2C9 をはじめとする warfarin の代謝酵素がクランベリーに含まれる抗酸化物質により阻害され，warfarin の作用が増強される可能性が考えられる[2)]。上記のような重篤な転帰に至る可能性があるため，warfarin 服用患者に対しクランベリー・ジュースを摂取しないよう助言すること。クランベリーを含有するその他の製品（カプセル等）についても，warfarin と相互作用を起こす可能性があるため，摂取は避けるよう助言すること[1)]。なお，グレープフルーツ・ジュースは，warfarin の代謝には影響しないと考えられる[3)]。

ハーブ製品や補完代替医療製品を warfarin と併用する患者において，INR が上昇するとの報告が増えている。文献により症例報告されている warfarin との相互作用が疑われる製品としては，ジャーマンカモミール（*Matricaria recutita*）[4)]，ドンクアイ（*Angelica sinensis*）[5)]，魚油[6)]，ロイヤルゼリー[7)] 等がある。また，ニンニク（*Allium sativum*），ショウガ（*Zingiber officinale*），イチョウ（*Ginkgo biloba*），チョウセンニンジン（*Panax ginseng*）等のハーブ製品は，抗血小板作用により出血時間を延長させる可能性がある。これらの相互作用について因果関係を示す確かなエビデンスはないものの，重篤な転帰に至る可能性があり，医療従事者および患者は warfarin と上記製品との相互作用の可能性に留意すべきである[3)]。Warfarin 服用患者が補完代替医療製品を併用していたり，併用を中止または開始する場合は，INR を頻繁にモニタリングするよう推奨する。補完代替医療製品に関する情報を多く集めるため，医療従事者に対し，副作用または相互作用が疑われる症例を CARM（Centre for Adverse Reactions Monitoring：副作用監視センター）に報告するよう希望する。

ニュージーランドでは，warfarin と補完代替医療製品の相互作用に関する報告が，これまでに CARM に 8 件寄せられている。報告に記載されていた製品としては，セント・ジョーンズ・ワート（*Hypericum perforatum*），ショウガ，クレアチン，アロエベラとマヌカハニー，グルコサミンとコンドロイチン，乳酸菌とビフィズス菌を含む製品等があった。最も多く報告された副作用は INR 上昇（7 例）であり，鼻出血が 1 例認められた。

Warfarin と補完代替医療製品や食品との相互作用のリスクを最小限に抑えるため，warfarin 服用患者に対し以下の助言[8)] を行うべきである。

・補完代替医療製品の併用を開始する場合は，warfarin の用量調節が必要となる可能性があるため，事前に担当医に相談すること。
・すでに補完代替医療製品を併用している場合は，担当医に相談するまで併用を中止しないこと。
・補完代替医療製品を摂取している場合や，warfarin の作用に影響する可能性がある食品を定期的に摂取している場合は，一定の頻度および量で摂取を継続すること。
・挫傷や出血時に何らかの異常を認めた場合は，直ちに担当医に報告すること。

文 献

1）Committee on Safety of Medicines. Interaction between warfarin and cranberry juice: new advice. *Current problems in pharmacovigilance* 2004;30:10. http://www.mhra.gov.uk
2）Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327（7429）:1454.
3）Myers SP. Interactions between complementary medicines and warfarin. *Aust Prescr* 2002;25（3）:54-56.
4）Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with Matricaria chamomilla. *CMAJ* 2006;174（9）:1281-1282.
5）Page RL 2nd, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy* 1999;19（7）:870-876.
6）Buckley MS, Goff AD, Knapp WE. Fish oil interaction with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004;38（1）:50-52.
7）Lee NJ, Fermo JD. Warfarin and royal jelly interaction. *Pharmacotherapy* 2006;26（4）:583-586.
8）Health Canada. It’s your health – *Warfarin interactions with drugs, natural health and food products* September 2004. http://www.hc-sc.gc.ca/iyh-vsv/med/warfarin_e.html

参考情報

＊1：INR（International Normalized Ratio，国際標準比）

Warfarin に対する感受性は個人差が大きく，血栓形成を十分に抑制し，かつ出血の危険が少ない維持量を決定するためには，血液凝固能のモニタリングが必須である。血液凝固能の総合的な検査がプロトロンビン時間（PT）であり，測定試薬の違い等を国際的に標準化したものが INR である。Warfarin 治療では INR が 2～3 に維持されることが多い。

Vol.6（2008） No.04（02/21）R08

【 EU EMEA 】

• Carisoprodol 含有医薬品（中枢性筋弛緩薬）：EMEA が製造販売承認の一時停止を勧告

European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for carisoprodol-containing medicinal products

Press Release，Questions and Answers

通知日：2007/11/16（Press Release），2007/11/15（Q&A）

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/Pressrelease_Carisoprodol_52046307en.pdf

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/Carisoprodol_Q&A_52014007en.pdf

◆Press Release

EMEA は，carisoprodol を含有するすべての医薬品の製造販売承認を一時停止することを勧告した。Carisoprodol 含有医薬品は処方箋薬として 12 の EU 加盟国*[1] で入手可能であり，主として急性腰痛の治療に用いられる。

EMEA の医薬品委員会（CHMP）は carisoprodol 含有医薬品の安全性についてのレビューを終了し，これらの医薬品のリスクがベネフィットを上回ると結論し，本製品が承認されている EU 加盟国における製造販売承認の一時停止を勧告した。

Carisoprodol 含有医薬品のレビューは 2007 年 9 月に開始された。これは，中毒（精神状態への影響）および精神運動障害関連事象（異常思考と協調運動障害）に加え，乱用または嗜癖のリスク増加に関する新たな情報が得られたために，ノルウェーが回収を決定（2008 年 5 月より実施予定）したことを受けたものである。CHMP は，ノルウェーでの規制措置を EU 諸国全域で実施すべきかを評価するため，これらの医薬品の安全性レビューを行った。

離脱症状のリスクがあるため，患者は別の治療選択肢に関する医師の助言を受ける前に carisoprodol の服用を中止してはならない。新たな薬物療法への切り替えは必ず医師の管理下で段階的に行うこと。

◆Questions and Answers

◇Carisoprodol とは

Carisoprodol は疼痛，主に急性（一過性）の腰痛の治療に用いられる。脳および脊髄の神経細胞への作用により，筋肉を弛緩させる（中枢性筋弛緩作用）ことで疼痛の軽減を促す。

Carisoprodol 含有医薬品は 1959 年以降使用されている。Carisoprodol 含有医薬品には，carisoprodol 単剤，または paracetamol 等との合剤として錠剤がある。12 の EU 加盟国においてさまざまな商標名*[2] で承認されている。Carisoprodol 含有医薬品の入手には処方箋が必要である。

◇CHMP の結論とは

入手した情報にもとづき，CHMP は次の結論に至った。

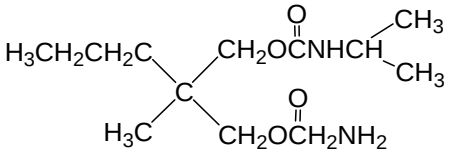
- Carisoprodol の使用に伴い，乱用，嗜癖，中毒，精神運動障害が発現するリスクがある。
- 腰痛には carisoprodol の代替となる治療薬がある。これらの代替薬の有効性は carisoprodol と同等であり，安全性は carisoprodol よりも高いと考えられる。

CHMP は，推奨用量の carisoprodol を服用した場合でも，血中濃度が予測値よりも高くなる場合が多いことも指摘した。これは，carisoprodol 服用患者の血中濃度が予期せず危険な濃度に達しうることを意味している。したがって，本医薬品の安全な使用は困難と考えられる。

＊1：EU 加盟国では，carisoprodol 含有医薬品は，チェコ共和国，デンマーク，フィンランド，ギリシャ，ハンガリー，アイスランド，イタリア，ノルウェー，スロバキア，スペイン，スウェーデン，英国で入手可能である。

＊2：Carisoprodol 含有医薬品の商標名には，［‘Somadril’］，［‘Somadril comp’］，［‘Carisoma’］，［‘Soma Complex’］，［‘Scutamil C’］，［‘Relacton-C’］，［‘Mio Relax’］，［‘Relaxibys’］がある。

◎Carisoprodol〔中枢性筋弛緩薬〕海外：発売済



Carisoprodol は，骨格筋に直接作用せず，中枢性の作用により筋弛緩作用を示すが，その機序の詳細は明らかでない。Carisoprodol の代謝産物の 1 つが，抗不安薬・鎮静薬として使用される meprobamate である。Meprobamate が carisoprodol の作用にどの程度影響を与えるかは不明であるが，meprobamate の薬理学的性質は種々の点でベンゾジアゼピン系薬物に類似しているとされる。Meprobamate にも乱用等の問題が知られている。〔参考資料：英国［‘Carisoma’］添付文書，米国［‘Soma’］（carisoprodol）添付文書，グッドマン・ギルマン薬理書第 11 版 p.517〕

Vol.6（2008） No.04（02/21）R09

【 EU EMEA 】

• Rosiglitazone：虚血性心疾患等に関する警告および禁忌を勧告

EMEA recommends new warnings and contraindications for rosiglitazone

Press Release

通知日：2008/01/24

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/4223208en.pdf

EMEA は，rosiglitazone を含有する 2 型糖尿病治療薬について製品情報の改訂を勧告した。Rosiglitazone は，EU 域内において rosiglitazone maleate［‘Avandia’］，rosiglitazone maleate/metformin［‘Avandamet’］，rosiglitazone maleate/glimepiride［‘Avaglim’］として入手可能である。

EMEA の CHMP（医薬品委員会）は 2008 年 1 月の会議において，虚血性心疾患や末梢動脈疾患の患者に対し rosiglitazone の使用を推奨しないとの警告を追加する勧告を採択した。

また CHMP は，rosiglitazone が急性冠症候群（狭心症や心筋梗塞等）の患者を対象とした比較対照試験で評価がなされていないため，同薬をこれらの患者に使用してはならないとの禁忌を追加する勧告も採択した。

今回の製品情報改訂に関する勧告は，rosiglitazone および同種の糖尿病治療薬 pioglitazone のリスク・ベネフィットの再評価*[1] を受けた措置である。CHMP は 2007 年 10 月に再評価を終了し，両剤とも承認適応においてベネフィットがリスクを上回っているものの，rosiglitazone の製品情報を改訂すべきであると結論した。

CHMP および有効性作業部会（Efficacy Working Party）は，糖尿病治療薬とその使用に伴う心血管系リスクをより包括的視点でとらえ，現行の「糖尿病治療薬の臨床試験に関するガイダンス」（Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus）改訂の必要性について再検討を行っている。主な改訂点を述べたコンセプトペーパーは，2 月に公表される予定である。

参考情報

＊1：医薬品安全性情報 Vol.5 No.22（2007/11/01）

◎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〕

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