

# 医薬品安全性情報 Vol.6 No.23 (2008/11/13)

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

#### 【米 FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Exenatide[‘Byetta’]: 急性膵炎に関する最新情報および医療従事者向けの助言 .....2
- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 4, Summer 2008
  - Mefloquine[[‘Lariam’]およびジェネリック]: 間質性肺炎の報告ー市販後レビュー .....3
- Efalizumab[‘Raptiva’]: 感染症のリスクを強調するため添付文書を改訂 .....6

#### 【カナダ Health Canada】

- 授乳中の母親の codeine 含有薬剤服用に関する勧告 .....8

#### 【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.5
  - Colchicine: 致死的な有害反応や, CYP3A4 阻害作用がある薬物との相互作用に注意 .....9

#### 【NZ Medsafe (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Paracetamol: 喘息症状との関連性 .....11

#### 【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- Natalizumab[‘Tysabri’]: 進行性多巣性白質脳症 (PML) のリスク認識向上のため添付文書とガイドラインの改訂を勧告 .....13

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

### 【 英 MHRA 】

該当情報なし

## Vol.6 (2008) No.23 (11/13) R01

### 【 米 FDA 】

● Exenatide[‘Byetta’]: 急性膵炎に関する最新情報および医療従事者向けの助言

**Information for healthcare professionals: exenatide [marketed as [‘Byetta’]]**

#### **FDA Alert**

通知日: 2008/08/18

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/exenatide2008HCP.htm>

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

#### **FDA 警告の更新**

FDA は、2007年10月に医療従事者向け情報 (Information for Healthcare Professionals) \*<sup>1</sup> を通知した後も、exenatide[‘Byetta’]を使用中の患者における出血性または壊死性膵炎\*<sup>2</sup> の報告を6件受けている。[‘Byetta’]は、2型糖尿病成人患者の治療を補助する皮下注射薬である。上記の6例はいずれも入院が必要となり、うち2例は死亡、4例は報告時点において回復期にあった。6例とも[‘Byetta’]の使用が中止された。

膵炎が疑われる場合は、[‘Byetta’]および他の被疑薬の使用を直ちに中止すること。[‘Byetta’]による膵炎が出血性または壊死性に悪化するかを判断できる患者の特徴は知られていない。膵炎と確定診断された場合は、適切な治療を開始し、回復するまで患者を注意深くモニタリングすること。また、[‘Byetta’]の使用は再開しないこと。なお、患者に膵炎の既往がある場合は、[‘Byetta’]以外の糖尿病治療薬選択を検討すること。

FDA は現在、[‘Byetta’]の製造業者である Amylin Pharmaceuticals 社と共同で、急性出血性または壊死性膵炎のリスクについて、より強調して目立たせた警告を添付文書に追加する作業を進めている。

#### **参考情報**

\*1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.22 (2007/11/01) または下記のサイトを参照。

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

\*2: 膵炎は膵液(消化酵素)による自己消化が関与する炎症で、急性浮腫性、出血性、壊死性の膵炎がある。急性浮腫性(間質性)膵炎は、急性出血性膵炎、壊死性膵炎の前駆状態と考えられ、顕著な間質浮腫や毛細血管の拡張がみられる浸出性の炎症であるが、易治癒性

である。急性出血性膵炎は、出血性炎症を主体とし、重症例では出血巣が後腹膜などに及ぶことがある。急性壊死性膵炎では、壊死病変が膵臓や周囲脂肪組織に認められ、重症例では腹膜内の臓器全体に拡がることもある。

◎Exenatide〔エクセナチド, 2型糖尿病治療剤〕国内:Phase III (2008/07/01 現在) 海外:発売済  
※Exenatide はアミノ酸 39 個からなるペプチドで、アメリカドクトカゲの唾液から発見された exendin-4 を人工合成したものである。インクレチン(血糖上昇時に膵臓からのインスリン分泌を増強させる消化管ホルモン)の 1 種である GLP-1 (グルカゴン様ペプチド-1)の類似体であり、インクレチンに似た作用を示す。2005 年に米国で承認され、metformin, スルホニル尿素薬, チアゾリジン系糖尿病薬で血糖管理が不十分な 2 型糖尿病患者に対する補助療法を適応としている。ペン型注入器に薬剤が充填されており、患者自身で皮下注射することもできる。

## Vol.6 (2008) No.23 (11/13) R02

### 【米 FDA】

● Mefloquine〔[‘Lariam’]およびジェネリック〕:間質性肺炎の報告ー市販後レビュー  
Mefloquine hydrochloride (marketed as [‘Lariam’] and generics) :pneumonitis  
Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 4, Summer 2008

通知日:2008/09/18

[http://www.fda.gov/cder/dsn/2008\\_summer/2008\\_summer.pdf](http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_summer/2008_summer.pdf)

<http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm>

(抜粋)

抗マラリア薬の mefloquine の市販後安全性レビューで、同薬の服用に関連した間質性肺炎(肺臓炎<sup>A</sup>)や好酸球性肺炎の症例が確認された。このレビューは、同薬の添付文書の「市販後の副作用」の項に、アレルギー性の原因が考えられる間質性肺炎を追加したいとの製造業者からの要請を受けて行われた。その結果、上記の新たな安全性情報を反映させるために添付文書が改訂された。

Mefloquine hydrochloride は 1989 年に FDA により承認された。Mefloquine は、mefloquine 感受性の熱帯熱マラリア原虫<sup>B</sup>(chloroquine 感受性株および耐性株)、または三日熱マラリア原虫<sup>C</sup>による軽度～中等度のマラリアに対する経口治療薬として広く用いられている。本薬は、熱帯熱マラリア原虫(chloroquine 耐性株を含む)および三日熱マラリア原虫によるマラリア感染の予防薬としても承認されている<sup>1)</sup>。

<sup>A</sup> pneumonitis

<sup>B</sup> *Plasmodium falciparum*

<sup>C</sup> *Plasmodium vivax*

通常, mefloquine の忍容性は良好であるが, 軽度の悪心, 嘔吐, 浮動性めまい, 不眠症および悪夢を引き起こすこともある。まれに, うつ病, 不安, 精神病, 幻覚, 発作など重度の精神神経系反応が生じることもある<sup>1)</sup>。医学文献では, mefloquine に関連した好酸球性肺炎や間質性肺炎が 5 例報告されている<sup>2~6)</sup>。

FDA は 1989 年 5 月 (最初の承認時) ~ 2008 年 1 月に, mefloquine による治療に関連する間質性肺炎の報告を 13 件 (米国内 3 件, 米国外 10 件) 受けている。この 13 件のうち 5 件は, 医学文献でも報告されている。本稿では, AERS (Adverse Event Reporting System, 有害事象報告システム) 上のこれらの症例 13 件に関する FDA の解析について要約する。

#### ◆ 間質性肺炎の報告症例

AERS に報告された間質性肺炎に関する 13 症例の患者年齢は 4~68 歳 (中央値 53 歳) であった。患者の 69% (9/13 人) は女性であった。5 人はマラリアの治療のため, 6 人はマラリア予防として mefloquine の投与を受けた。2 人については, mefloquine による治療開始時の患者の状態に関する情報が不明であった。Mefloquine の初回服用から呼吸器症状発現までの期間の中央値は 2 日 (1~84 日) であった。全 13 症例で, 患者は間質性肺炎, びまん性間質性肺疾患, 呼吸困難/肺浸潤など種々の呼吸器事象の診断を受けて入院した。7 人は, X 線診断で両側性の肺浸潤が示された。2 人は, 気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中に好酸球および好中球の増加が認められた。1 人は, 肺生検で自己免疫性の間質性肺病が判明した。4 歳の女児患者は, 間質性肺炎の発現後に死亡した。この患者は, mefloquine の予防的投与を数回受けた後に, 症状 (肺線維症と間質性肺炎) が発現した。同患者に肺疾患の病歴はなく, 他の感染症も認められなかったため, mefloquine が原因薬とみなされた。患者の 77% (10/13 人) は, mefloquine の投与中止により完全に回復した。38% (5/13 人) は, 副腎皮質ステロイド剤の全身投与により改善がみられた。1 人は, mefloquine の投与開始後 1 日で間質性肺炎が発現した。再投与により呼吸器症状が再発した。症状は 3 週間で徐々に軽快したが, これは mefloquine の消失半減期が 2~4 週間であるためと考えられる<sup>1)</sup>。この症例は医学文献<sup>3)</sup>でも報告されている。多くの症例で, 間質性肺炎と mefloquine 服用との間に関連性があることを認識するまでに時間を要した。

再投与による間質性肺炎の再発がみられた 1 例を含め, 上記の症例は mefloquine の服用と間質性肺炎との関連性を示唆している。Mefloquine によるマラリアの治療中に限らず, 同薬の予防的投与でも重篤な肺毒性の症例がみられた。患者の 3 分の 1 で, 副腎皮質ステロイド剤による治療後に改善が認められた。大半の患者は mefloquine の投与中止により完全に回復した。多くの症例で抗生物質が有効性を示さなかったことから, 原因は感染性ではなく免疫系によることが示唆された。

Mefloquine による間質性肺炎は, 報告はまれであるが重篤な有害事象である。FDA は, mefloquine に関連した重篤な肺毒性の報告に関して AERS のモニタリングを引き続き行う予定である。

FDA は医師に対して以下を奨励する。

- ・ マラリアの予防または治療で mefloquine を服用した旅行者に、肺疾患や間質性肺炎の症状がみられないか注意すること
- ・ Mefloquine を処方する際には、上記のようなまれであるが重篤な有害事象があることに留意し、診断や治療の遅れが生じないようにすること
- ・ Mefloquine を服用した患者における重篤な肺毒性の症例を、FDA の MedWatch プログラム<sup>D</sup> に報告すること

## 文 献

- 1) Mefloquine[‘Lariam’] 添付文書と患者向け医薬品ガイドは以下を参照。  
[www.fda.gov/cder/foi/label/2008/019591s023lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/019591s023lbl.pdf)
- 2) Katsenos S, Psathakis K, Nikolopoulou MI, Constantopoulos SH. Mefloquine-induced eosinophilic pneumonia. *Pharmacotherapy*. 2007;27(12):1767-71.
- 3) Soentjens P, Delanote M, Van Gompel A. Mefloquine-induced pneumonitis. *J Travel Med*. 2006;13(3):172-74.
- 4) Inoue T, Tanaka E, Sakuramoto M et al. Case of drug-induced pneumonia possibly due to mefloquine (anti-malarial drug). *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2005;43(2):103-7.
- 5) Drent M. Drug-induced pneumonia associated with hemizygote glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol*. 1998;61(3):218-20.
- 6) Udry E, Bailly F, Dusmet M et al. Pulmonary toxicity with mefloquine. *Eur Respir J*. 2001;18(5):890-92.

---

©Mefloquine〔メフロキン, 抗マラリア薬〕国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>D</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

**Vol.6 (2008) No.23 (11/13) R03**

**【 米 FDA 】**

• Efalizumab[‘Raptiva’]:感染症のリスクを強調するため添付文書を改訂

**FDA approves updated labeling for psoriasis drug efalizumab[‘Raptiva’]—safety concerns drove labeling changes**

**FDA News**

通知日:2008/10/16

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01905.html>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Raptiva>

FDAは2008年10月16日、efalizumab[‘Raptiva’]の使用に伴う進行性多巣性白質脳症(PML)等の生命を脅かす感染症のリスクを強調するため、同薬の添付文書を改訂(「枠組み警告」の新設を含む)\*<sup>1</sup> することを通知した。今回の添付文書改訂は、FDAによる市販後調査にもとづいている。FDAはREMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy:リスク評価・軽減対策)の提出も求めており、これにはMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)の作成とREMSの評価スケジュールが含まれる予定である。

[‘Raptiva’]は週1回投与する注射剤であり、中等度～重度の尋常性乾癬で、症状管理のため全身療法や光線療法を受けることができる成人患者への適応が承認されている。

FDAのOffice of Surveillance and Epidemiology(監視・疫学部:製造販売承認を受けた医薬品のモニタリングを担当)は、[‘Raptiva’]使用患者が重篤な感染症により入院した報告(死亡例を含む)を受けている。

今回新設される「枠組み警告」では、細菌性敗血症、ウイルス性髄膜炎、侵襲性真菌疾患、PML、その他の日和見感染症のリスクについて強調する予定である。

さらに今回の改訂では、幼若マウス(ヒトでは1～14歳に相当)の試験データが添付文書に追加される予定である。これらのデータは、小児患者に[‘Raptiva’]を反復投与すると、免疫系が抑制され回復不能となるリスクがあることを示している。なお、18歳未満の小児への[‘Raptiva’]使用は承認されていない。

FDA CDER(Center for Drug Evaluation and Research:医薬品評価研究センター)のセンター長であるJanet Woodcock氏は、「FDAは、既承認製品のライフサイクルを通じたモニタリング活動の一環で、一部の[‘Raptiva’]使用患者における重篤な感染症の報告を受けた。当局はこれらの報告を受け、[‘Raptiva’]の感染症リスクを強調するため添付文書の改訂を決定した。医師や他の処方者は、感染症リスクが高いと考えられる患者に対し、[‘Raptiva’]のリスク/ベネフィットを慎重に評価・比較すべきである」と述べた。

['Raptiva']は免疫系を抑制することにより乾癬再発を抑える効果を示すが、生体の防御システムが抑制されるため、重篤な感染症や悪性腫瘍のリスクが高まることもある。

['Raptiva']による治療開始が決定した患者は、治療開始前に年齢に適したワクチン接種をすべて受けていること。['Raptiva']を使用中の患者は、ワクチン・ウイルスに対する免疫が獲得できない可能性があるため、ワクチン接種を実施しないこと。

['Raptiva']を使用中の患者に対し、感染症、PML(錯乱、浮動性めまいや平衡感覚障害、会話困難や歩行困難、視覚障害)、貧血(立ちくらみ、脱力、黄疸)、血小板減少症(紫斑、歯肉からの出血、皮下の微細な赤や紫の斑点)、乾癬や関節炎悪化の徴候・症状を自覚できるよう指導すること。神経系障害の徴候としては、腕、脚、顔面の突発的なしびれ感、ピリピリ感、脱力などがある。

['Raptiva']を使用中の患者は、上記のいずれかの徴候が現れた場合、直ちに医師の診察を受けること。既に感染症がある患者や免疫不全の患者は、['Raptiva']による治療開始前に担当の医療従事者にその旨を伝えること。

['Raptiva']の有害事象報告は規模不明の母集団からの自発報告であるため、発生頻度を正しく推定したり、['Raptiva']使用との因果関係を証明することは必ずしも可能でない。

['Raptiva']による治療を受けた患者のPML発症報告1件は、乾癬患者に関する現在進行中の市販後疫学研究からのものである。

医療従事者は、['Raptiva']による治療を受けている患者に上記の有害事象の徴候・症状がみられないかモニタリングするとともに、患者に対し、何らかの徴候・症状を自覚した場合は直ちに報告するよう指示すること。

---

## 参考情報

\*1: 改訂された添付文書(案)については、下記のサイトを参照。

[http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Raptiva\\_PI.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Raptiva_PI.pdf)

## ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.3 No.14 (2005/07/28)

©Efalizumab[ヒト化モノクローナル IgG1 抗体(humanized monoclonal IgG1 antibody),  
尋常性乾癬治療薬]海外:発売済

Vol.6 (2008) No.23 (11/13) R04

【 カナダ Health Canada 】

• 授乳中の母親の codeine 含有薬剤服用に関する勧告

Use of codeine products by nursing mothers

Advisory

通知日: 2008/10/08

[http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2008/2008\\_164-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2008/2008_164-eng.php)

Health Canadaは国民、特に授乳中の母親に対し、母親のcodeine服用による乳児への稀ではあるが重篤な健康リスクについて勧告\*<sup>1</sup>する。Codeineを服用すると、体内でモルヒネに変換される。一部の人では、codeineのモルヒネへの変換速度が他の人よりもかなり速く、変換される割合も極めて高い。授乳中の母親のcodeine代謝速度が速い場合、母乳中のモルヒネ濃度が通常よりも高くなるため、乳児がモルヒネの過量摂取を起こすリスクが高まる可能性がある。

Codeineは、鎮痛や咳止めに使用される処方箋薬や非処方箋薬に含有されている。Codeineは産後の疼痛管理に広く使用されているが、乳児の有害事象報告は稀である。しかし、重症の場合には乳児が死亡することもあるため、この新規情報に留意することが重要である。

Health Canadaは授乳中の母親に対し、乳児がモルヒネに曝露されるリスクを最小化するため、以下の事項に注意するよう勧告する。

- Codeine を含有する薬剤を服用する前に、医師に相談すること。
- すべての OTC 薬、特に咳止め薬や鎮痛薬について、codeine が含有されていないか成分表を確認すること。
- Codeine による治療が必要な場合は、最小有効用量をできるだけ短期間服用すること。
- Codeine の代謝速度が非常に速い人は、著しい眠気、錯乱、浅呼吸などの過量摂取の症状を経験している可能性がある。このような過量摂取は成人では通常生命の危険はないと考えられるが、授乳中の母親がこれらの症状を経験している場合は、乳児の様子を注意深く観察するとともに、担当医に相談すること。
- 乳児が通常よりも眠そうにしている場合や、通常と異なり授乳が困難な場合は、医師に相談すること。母親が codeine 含有薬剤を服用した後に、乳児が呼吸困難やぐったりした状態を呈した場合は、直ちに医師の診察を受けること。

Codeineの代謝速度が著しく速いultra-rapid metabolizer(特殊なCYP2D6遺伝子型をもつ\*<sup>2</sup>)の割合は、民族間で差がある。推定割合は、中国系、日系、ヒスパニック系で1%、アフリカ系アメリカ人で3%、白人で1~10%である。また、北アフリカ系、エチオピア系、アラブ系は推定割合が最も高く、16~28%である。カナダでは現在、codeineのultra-rapid metabolizerを特定する一般向けの検査法はない。リスクのある母子を特定する最良の方法は、母子の状態を注意深くモニタリングする



ことである。

Health Canadaは、この問題について入手した情報のレビューを行い、codeineを含有する処方箋薬の添付文書に、ultra-rapid metabolizerである母親が授乳する乳児のリスクをより確実に識別できる情報を追加するため、製薬企業と改訂作業を進めている。また、このリスクに関する情報をより広範に提供するため、codeineを含有する非処方箋薬向けの添付文書ガイドラインの改訂作業も進めている。

---

#### 参考情報

\*1: この勧告に関連し、Janssen-Ortho 社からの医療従事者向けドクターレター〔同社の codeine 含有薬剤である[‘Tylenol’]および[‘Elixir’]に関する安全性情報〕も同時に公表された(下記のサイトを参照)。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2008/tylenol\\_codeine\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/tylenol_codeine_hpc-cps-eng.php)

\*2: Codeine の代謝酵素である CYP2D6 の遺伝子コピーを複数もつため、代謝能力が著しく高い。

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【WHO(スウェーデン)】Vol. 5 No.13 (2007/06/28),

【米FDA】Vol.5 No.18 (2007/09/06), Vol.5 No.19 (2007/09/20)

◎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.6(2008) No.23(11/13)R05

#### 【豪TGA】

● Colchicine: 致命的な有害反応や、CYP3A4 阻害作用がある薬物との相互作用に注意

**Fatal interaction and reaction with colchicine: beware CYP3A4 inhibitors**

**Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.27, No.5**

通知日: 2008/10/01

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0810.htm#a1>

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0810.pdf>

Colchicineは、痛風発作の治療を適応としているが、治療係数\*<sup>1</sup> が小さく、毒性や重度の薬物相互作用を起こす危険性が著しく高い。TGAは2007年中旬、colchicineの使用をNSAID(非ステロ

イド性抗炎症薬)による治療が禁忌であるか、奏効しなかったか、容認できない副作用を起こした場合に制限するとともに、痛風以外は健康である成人の累積最大用量を4日あたり6 mgに制限する(追加投与が必要な場合はウォッシュアウト間隔を3日以上とする)ため、[‘Colgout’]と[‘Lengout’]の添付文書(Product Information)を改訂するよう要求した。高齢患者および腎機能/肝機能障害患者では代替療法を検討すべきであるが、これらの患者にcolchicineを使用する場合、累積用量が4日あたり3 mgを越えないようにすべきである。

以前からADRAC(オーストラリア医薬品副作用諮問委員会)は、特に過量服用した患者や腎機能障害がある患者で、colchicineが重度の毒性や致死的な毒性を起こす危険性があることを警告している<sup>1)</sup>。最も懸念される毒性作用としては、骨髄抑制に起因する血液疾患、多臓器不全の他、頻度は低いがミオパチーや横紋筋融解症などがある(これらはcolchicineの予防的投与を長期間受けている腎機能/肝機能障害患者で起こりやすい)。

Colchicineは主にCYP3A4により代謝されるため、この酵素を阻害する薬物がcolchicineの血中濃度を高め、結果としてcolchicineの毒性が発現する危険性が高まることに、処方者は留意すべきである。TGAに報告されたcolchicineの毒性による重症例(下記参照)のうち4例では、CYP3A4阻害作用があるclarithromycinが併用されており、うち3例は死亡したと記載されていた。死亡例のうち1例では、colchicineによる痛風治療を受けていた患者に、*H pylori*除菌のための「3剤併用療法」の1剤としてclarithromycinが使用されており、患者はその後に重度の骨髄抑制と多臓器不全を発症した。Colchicineとclarithromycinの相互作用による死亡例については、文献<sup>2,3)</sup>でも報告されている。

TGAは現在までにcolchicineに関する有害事象報告を243件受けており、うち53件には好中球減少症(15件)、血小板減少症(10件)、汎血球減少症(10件)、白血球減少症(8件)、無顆粒球症(4件)などの血液疾患が記載され、他の報告では敗血症や広範で重度の斑状丘疹状皮疹の記載があった。これらの症例のうち、21件は報告時点で回復しておらず、9件は腎不全、多臓器不全または重度の敗血症が関係して死亡に至ったと記載されていた。血液疾患の報告のうち16件ではcolchicineが唯一の被疑薬であったが、死亡が報告されたすべての症例では他の薬剤も疑われていた。

処方者は、colchicineが著しい毒性を起こす危険性があること、および患者毎にリスク・ベネフィット評価を行うことに留意すべきである。Colchicineはほとんどの症例で、NSAIDによる治療が禁忌であるか奏効しなかった場合に限り短期間使用すべきである。患者がCYP3A4阻害作用がある薬剤を使用していたり、著しい腎機能/肝機能障害がある場合は、colchicineの使用を避けることが望ましい。

## 文 献

- 1) ADRAC and Kubler PA. Fatal colchicine toxicity. *MJA* 2000; 172: 498-490.
- 2) Cheng VC, Ho PL and Yuen KY. Two probable cases of serious drug interaction between clarithromycin and colchicine. *Southern Med J* 2005; 98: 811-813.

- 3) Hung IF, Wu AK, Cheng VC, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: A retrospective study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 291–300.

---

#### 参考情報

\*1: 本来は「最小致死量÷最小有効量」の値をいうが、最小致死量、最小有効量とも正確な値を定めることが難しいため、「50%致死量(LD50)÷50%有効量(ED50)」(安全域)を治療係数とすることが多い。治療係数が大きいほど毒性が発現する危険性が低く、安全性が高い(一般に100以上が安全、3以下が危険とされている)。

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.3 No.24 (2005/12/15), 【WHO】Vol.4 No.19 (2006/09/21)

◎Colchicine[コルヒチン, 痛風治療剤]国内:発売済 海外:発売済

#### Vol.6 (2008) No.23 (11/13) R06

##### 【NZ MEDSAFE】

##### ● Paracetamol: 喘息症状との関連性

**Re: Paracetamol associated with asthma symptoms**

**Alerts/Letters (fax sent to healthcare professionals)**

通知日: 2008/09/26

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/ParacetamolAsthma.asp>

#### ◆医療従事者向け情報

*Lancet* 誌の2008年9月20日号に、小児への paracetamol の使用に関する研究<sup>E</sup>の結果が発表された\*<sup>1</sup>。

この研究結果を受けて、ニュージーランドのマスメディアは、paracetamol が喘息を引き起こす可能性があると報じている。一般に公表されたこの情報により、小児の親や介護者が paracetamol の使用に関して懸念を抱く可能性がある。

上記の論文は、6～7歳の小児の親への質問票にもとづいており、小児の発熱に対する最近12カ月以内または生後1歳までの paracetamol の使用に関する後ろ向きデータが解析されている。

下記の結果が報告されている。

---

<sup>E</sup> 乳児期と小児期における paracetamol の使用歴と6～7歳時での喘息、鼻結膜炎、および湿疹との関連性— ISAAC プログラム フェーズ III 研究からの解析。[R. Beasley et al., *Lancet*. 2008 Sep 20;372(9643):1039-48.]

- ・ 生後 1 歳までに paracetamol を使用した小児では、6～7 歳までに喘息症状が発現するリスクが上昇する(オッズ比 1.46, 95%CI[1.36～1.56])。
- ・ 生後 1 歳までに paracetamol を使用した小児では、6～7 歳までに鼻結膜炎や湿疹が発現するリスクが上昇する(鼻結膜炎:1.48[1.38～1.60], 湿疹:1.35[1.26～1.45])。
- ・ 最近 12 カ月以内に paracetamol を使用した小児では、喘息症状を有するリスクが上昇する。
- ・ 最近 12 カ月以内に paracetamol を月 1 回以上使用した小児では、喘息症状の発現が 3 倍に増加する(3.01[2.70～3.36])。

本研究は、因果関係を示すことを意図してデザインされたものではなく、実際に因果関係は示されていない。

医薬品副作用委員会 (Medicines Adverse Reactions Committee, MARC) は本研究のレビューを行った結果、現時点では下記の推奨を行うこととした。

- ・ Paracetamol は、発熱および軽度～中等度の疼痛の対症療法として有効である。
- ・ Paracetamol は、適正に使用すれば副作用は一般に穏やかである。
- ・ 他の薬剤と同様に、paracetamol は承認適応に対してのみ使用すること。
- ・ Paracetamol の代替薬には ibuprofen, diclofenac などがある。しかし処方者は、これらの代替薬が胃腸の刺激症状や潰瘍形成、出血に加え、脱水状態にある小児では腎障害を引き起こすなどのリスクがあることを考慮すること。
- ・ Aspirin は 12 歳未満の小児に使用しないこと。

---

## 参考情報

\*1: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) は 1991 年に喘息、アレルギー性鼻炎および湿疹の研究促進を目的して発足したプロジェクトである。ニュージーランドとドイツの多施設共同研究を核として発展し、現在、約 100 カ国が参加する世界的な大規模研究となっている。現時点で ISAAC プロジェクトは 3 つのフェーズから成っている。今回のフェーズ 3 は、喘息、アレルギー性鼻結膜炎およびアトピー性湿疹の罹病についての時間的推移の検討等を目的としている。フェーズ 1 と同様のデザインを採っており、環境要因の評価も行えるよう、より詳しい質問票を用いてデータが収集された。

- ・ フェーズ 1: 56 カ国、156 の参加施設 (計 721,601 人の小児) を対象とし、質問票を用いてデータが収集された。1997 年の ISAAC 年次総会で結果が発表された。
- ・ フェーズ 2: 喘息やアレルギー疾患の国際的な比較の標準化と、関連するリスク因子の同定を目的として 1998 年に開始され、その結果は多くの論文に発表されている。

©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.6 (2008) No.23 (11/13) R07

【 EU EMEA 】

- Natalizumab[‘Tysabri’]: 進行性多巣性白質脳症 (PML) のリスク認識向上のため添付文書とガイドラインの改訂を勧告

**European Medicines Agency recommends update of product information of Tysabri and risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)**

**Press Release**

通知日: 2008/09/25

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/49661208en.pdf>

EMEAのCHMP(医薬品委員会)は、natalizumab[‘Tysabri’]による治療を受けている再発寛解型の多発性硬化症 (MS) 患者における進行性多巣性白質脳症 (PML) のリスク認識を向上させるため、添付文書(Product Information)を改訂するよう勧告した。

PMLはまれな脳の感染症で、MSの再発症状との鑑別が難しい。今回のCHMPの勧告は、2008年7月に[‘Tysabri’]の単剤療法を1年以上受けていたMS患者でPMLが2例報告された\*<sup>1</sup> ことを受けて行われた。

CHMPは入手したデータをレビューした結果、[‘Tysabri’]による再発寛解型のMS治療のベネフィットは引き続きリスクを上回ると結論した。しかし同時に、まれではあるが重篤な副作用であるPMLについて患者と処方者の認識を向上させるため、PMLのリスクに関する現在の「警告」を強化すべきであると結論した。

さらにCHMPは、「[‘Tysabri’]による多発性硬化症治療に関する医師向け情報および治療ガイドライン」<sup>A</sup>も改訂するよう要求した。本ガイドラインは、合意した[‘Tysabri’]リスク管理計画の一部を成すものであり、一連のリスク最小化策について説明している。本ガイドラインの改訂により、医師はPMLとMS再発との鑑別や、PMLが疑われる症例の管理について、より詳細なガイダンスが得られるようになる。

上記のCHMPの勧告は、間もなく欧州委員会(European Commission)に提出され採択が行われる予定である。

---

**参考情報**

\*1: 詳細については、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.6 No.21 (2008/10/16)を参照。

◆その他の関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.6 No.21 (2008/10/16)

---

<sup>A</sup> ‘Physician Information and Management Guidelines for Multiple Sclerosis Patients on Tysabri’

◎Natalizumab〔抗  $\alpha$ 4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬,  
クローン病治療薬〕海外: 発売済(再販売)

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 芦澤 一英