医薬品安全性情報 Vol.7 No.14（2009/07/09）

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（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）】

- Drug Safety Update Vol. 2, No. 10, 2009
  - Aliskiren［‘Rasilez’］:血管浮腫と腎機能障害のリスク 2
  - ACE 阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬:授乳中の使用に関する注意喚起 3
  - 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）:腎不全および腎機能障害に関する注意喚起 6

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

- 抗甲状腺薬 propylthiouracil:肝不全などの重篤な薬剤性肝障害のリスク 7
- Sirolimus［‘Rapamune’］:肝移植患者の死亡率上昇を示唆する臨床試験データについて 9

【カナダ Health Canada】

- Mycophenolate m ofetil ［‘CellCept’］ : 他の免疫抑制薬を併用していた患者で赤芽球癆の報告 11

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

- Prescriber Update Vol. 30 No.2
  - Flecainide［‘Tambocor’］:心有害事象のリスク 13
  - 副腎皮質ステロイドと無血管性骨壊死 15

【EU EMEA（European Medicines Agency）】

- Clopidogrel:プロトンポンプ阻害薬との相互作用の可能性に関する一般向け通知 16

II. 新型インフルエンザ A（H1N1）関連医薬品情報

- インフルエンザパンデミックの間の抗ウイルス薬に関する有害反応報告について〔カナダ Health Canada〕 18
- 新型インフルエンザ－oseltamivir［‘Tamiflu’］, zanamivir［‘Relenza’］, および新型インフルエンザ用ワクチンとの関連が疑われる有害反応報告について〔英 MHRA〕 18

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。

I. 各国規制機関情報

Vol.7（2009） No.14（07/09）R01

【 英 MHRA 】

• Aliskiren［‘Rasilez’］: 血管浮腫と腎機能障害のリスク

Aliskiren［‘Rasilez’］: risk of angioedema and renal dysfunction

Drug Safety Update Vol. 2, No. 10, 2009

通知日 : 2009/05/05

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON046452&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON046451

Aliskiren［‘Rasilez’］の使用に伴い血管浮腫が生じることがあるため, aliskiren 使用後に血管浮腫が発現したことのある患者は同薬を使用すべきではない。非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用患者, および腎動脈狭窄症患者や腎機能障害のリスク因子のある患者など急性腎不全のリスクが高い患者には, aliskiren を慎重に使用すべきである。

◇ ◇ ◇

Aliskiren［‘Rasilez’］は, レニンを直接阻害する新たなクラスの降圧薬として承認された最初の医薬品である。Aliskiren は高血圧の管理に使用され, 推奨量は 150 m g を 1 日 1 回である。血圧を十分にコントロールできない患者では 300 mg 1 日 1 回に増量してもよい。

◇血管浮腫

Aliskiren での治療におけるまれで重篤な副作用として, 血管浮腫（顔や咽喉, ときには手などに腫脹を引き起こす重篤なアレルギー反応）が発現する可能性がある。急速に発現することがあり, 咽喉に発現すると気道閉塞に至る可能性があるため, 危険な場合がある。

◇急性腎不全

腎機能障害のリスク因子（血液量減少症, 心疾患, 肝疾患, 腎疾患など）のある患者において急性腎不全が報告されている。また, 腎動脈狭窄症患者が aliskiren による治療を受けた場合, 急性腎不全などの腎機能不全のリスクが上昇する。

◇非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の併用

NSAID は aliskiren の降圧作用を減弱させることがある。腎機能が低下した患者（脱水状態にある患者や高齢患者）では, aliskiren と NSAID の併用により, 急性腎不全の可能性も含め腎機能がさらに悪化することがあるが, 通常は治療中止により回復する。

◇医療従事者向けの助言

・Alis kiren を過去に使用した際に血管浮腫が発現した患者では，高血圧管理に同薬を使用すべきではない。

・ 顔，眼，口唇や舌，手足の腫脹のような血管浮腫の症状や，呼吸困難，嚥下困難が現れた場合には，直ちに aliskiren の使用を中止して医師の診察を受けるよう，患者に助言すべきである。

・ 腎動脈狭窄症や，腎機能障害の原因となりうる疾患（血液量減少症，心疾患，肝疾患，腎疾患など）を有する患者に aliskiren を使用する場合には，急性腎不全のリスクがあるため細心の注意が必要である。腎不全を示す何らかの徴候が現れた場合は，直ちに aliskiren の使用を中止すべきである。

・NSAID は aliskiren の降圧作用を減弱させることがある。

・ 高齢患者や腎機能が低下した患者では，NSAID と aliskiren を併用した場合に腎機能がさらに悪化するリスクがある。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.7 No.07（2009/04/02）

◎Aliskiren〔アリスキレン，血圧降下剤，レニン阻害薬〕国内：承認済（2009/07/07）
海外：発売済

Vol.7（2009） No.14（07/09）R02

【 英 MHRA 】

• ACE 阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬：授乳中の使用に関する注意喚起

ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: recommendations on use during breastfeeding

Drug Safety Update Vol. 2, No. 10, 2009

通知日：2009/05/05

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON046452&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON046451

授乳中の母親がアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を使用した場合，新生児に重大な低血圧が発現する可能性があるため，分娩後数週間は使用すべきではない。早産児には特にリスクがある。月齢のすすんだ乳児に授乳中の母親は，captopril，

enalapril，quinapril の使用を検討してもよい。

◇ ◇ ◇

ACE 阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬は，高血圧症など様々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場合がある。

Methyldopa が妊娠中および授乳中の第一選択の降圧薬とみなされているが，一部の患者では同薬が適さず，他の治療選択肢の検討を要する場合がある。

◇妊娠中の使用：再度の注意喚起[*1]

アンジオテンシン II は腎臓の正常な発生に不可欠であり，妊娠後期における ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用は，腎臓への有害作用およびその他の先天異常との関連が認められている。妊娠第 1 三半期にこれらの薬剤に曝露された後，先天異常のリスクが上昇したことを示唆したデータ[1)]もある。したがって，ACE 阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は，絶対的な必要性がない限り妊娠のいかなる時期においても使用すべきではなく，やむを得ず使用する場合には，事前に患者と潜在的なリスクとベネフィットについて必ず話し合うべきである。

◇授乳中の使用

◇ ACE 阻害薬

一般に，ACE阻害薬は分子量が小さいため，母乳中に移行する可能性がある。Captoprilを除き，ACE 阻害薬の活性代謝物の消失半減期は長いが，これらの代謝物は経口では吸収されにくい。授乳中の ACE 阻害薬の使用に関するデータは少なく，その大半は captopril，enalapril，quinapril に関するデータである。いずれの薬剤も母乳中に移行するとの知見が示されている[2~4)]。母乳を介して乳児に移行する薬剤の濃度が臨床上問題となるほど高くなる可能性は低いが，新生児，特に早産児に重大な低血圧が発現するリスクを除外できるほど十分なデータはない。

◇ アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の使用に関するデータは未入手である。これらの薬剤の分子量も母乳中への移行が可能なほど小さく，授乳ラットの乳汁中で薬剤が検出されたとする未公表の研究もある。しかし，アンジオテンシンII受容体拮抗薬の多くは母体内の血漿蛋白との結合性が強く，母乳中への薬剤移行が大幅に制限される可能性がある。経母乳曝露が哺乳児に及ぼす影響は不明である。

◇医療従事者への助言

◇ ACE 阻害薬

・Capt opril，enalapril，quinapril：授乳中（分娩後数週間）の使用は，新生児に重大な低血圧が生じる可能性があるため推奨しない。早産児には特にリスクがある。母親に ACE 阻害薬を使用

する必要があり，月齢がすすんだ乳児の場合は，使用を検討してもよい。使用する場合は，乳児に低血圧の徴候がないか慎重にフォローアップするよう推奨する。

・Ram ipril，lisinopril，fosinopril，trandolapril，moexipril，perindopril：授乳中の使用は推奨しない。特に新生児や早産児への授乳中には，授乳中の使用に関する安全性プロファイルが確立した他の治療法を用いることが望ましい。

◇ すべてのアンジオテンシン II 受容体拮抗薬

・授乳中の母親の使用は推奨しない。特に新生児や早産児への授乳中には，授乳中の使用に関する安全性プロファイルが確立した他の降圧治療法を用いることが望ましい。

文 献

1）Cooper WO, et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443–51.
2）Devlin RG and Fleiss PM. *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 110–13.
3）Redman CW, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 99.
4）Begg EJ, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 478–81.

◆関連する医薬品安全性情報

妊娠中の使用禁止についての詳細情報は，医薬品安全性情報 Vol.6 No.04（2008/02/21）【 英 MHRA 】を参照。

◎Captopril〔カプトプリル，ACE 阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Enalapril〔エナラプリル，ACE 阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Lisinopril〔リシノプリル，ACE 阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Ramipril〔ACE 阻害薬〕海外：発売済
◎Trandolapril〔トランドラプリル，ACE 阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Fosinopril〔ACE 阻害薬〕海外：発売済
◎Perindopril〔ペリンドプリル，ACE 阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Quinapril〔キナプリル，ACE 阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Moexipril〔ACE 阻害薬〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.14（07/09）R03

【 英 MHRA 】

• 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）：腎不全および腎機能障害に関する注意喚起

Non-steroidal anti-inflammatory drugs: reminder on renal failure and impairment

Drug Safety Update Vol. 2, No. 10, 2009

通知日：2009/05/05

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON046452&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON046451

腎機能障害またはそのリスクのある患者では，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を使用する場合に注意すべきである。

◇ ◇ ◇

NSAID（COX-2 阻害薬を含む）はまれに腎不全を引き起こすことがあり，虚弱な患者（特に高齢者）にはリスクが高い場合がある。推定では，薬剤性急性腎不全の 15％は NSAID の使用が原因となっている [1)]。症例対照研究では，NSAID を現在使用している健常な患者では急性腎不全発現の相対リスクが 3.2〔95％CI［1.8～5.8］〕に上昇すると推定されている [2)]。

MHRA は，NSAID 使用者における腎不全の症例報告を引き続き受けている。NSAID の処方情報には腎機能障害と腎不全に関する警告が記載されており，腎機能障害を有する患者で腎不全のリスクが最も高いと警告されている。

腎灌流低下の原因となる疾患を有する患者では，十分な腎血流を維持するためにプロスタグランジンの産生量が増加することがある。NSAID の使用に関連した腎への有害作用は，主としてプロスタグランジンの血管拡張作用の阻害を介しており，その結果，腎血流が減少する可能性がある。血液量減少症，うっ血性心不全，肝硬変，多発性骨髄腫などの疾患を有する患者は特にリスクがある。腎への有害作用発現に関与するリスク因子としては，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬，利尿薬などの医薬品を現在使用していることが挙げられる。

NSAID は腎に直接的な毒性作用を及ぼす場合もある。急性腎不全の主な病態としては尿細管壊死，急性間質性腎炎がある。これらの他にまれな病態として，急性腎乳頭壊死，腎血管炎なども報告されている。通常，腎への有害作用は可逆的であり，NSAID による治療の中止により改善される。

◇医療従事者への助言

・ 腎機能障害または腎不全のリスクのある患者（特に高齢者）に対しては，可能であれば NSAID の使用を避けるべきである。NSAID による治療が絶対的に必要な場合は，症状管理に必要な最低有効用量で最短期間の使用とすべきである。リスクのある患者が NSAID を使用する間は，

腎機能を注意深くモニタリングすべきである。

・NSAID を処方する際は，腎機能低下を引き起こすことのある他の併存疾患・状態や併用薬について検討することが重要である。

文 献

1）Delm as PD. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (suppl 1): 25–28.

2） Huerta C, et al. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 531–39.

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.4 No.22 (2006/11/02)〔ACE 阻害剤/アンジオテンシン II 受容体拮抗剤，利尿剤および NSAID の 3 剤併用：腎不全のリスク〕

Vol.7（2009） No.14（07/09）R04

【 米 FDA 】

• 抗甲状腺薬 propylthiouracil：肝不全などの重篤な薬剤性肝障害のリスク

Propylthiouracil-induced liver failure

FDA Alert

通知日：2009/06/03（2009/06/04：一部修正）

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm162701.htm

◆医療従事者向け情報

FDA 警告 [A] ――――――――――――――――――――

FDA は医療従事者に対し，成人および小児患者への抗甲状腺薬 propylthiouracil の使用に伴う重篤な肝障害（肝不全や死亡を含む）のリスクについて通知する*[1]。

FDA の AERS（有害事象報告システム）への報告では，propylthiouracil は抗甲状腺薬の methimazole と比較して，肝毒性のリスクが高いことが示唆されている。Propylthiouracil と methimazole はどちらもグレーブス病（バセドウ病）による甲状腺機能亢進症の治療を適応としているが，医療従事者はグレーブス病と最近診断された患者に対し，どちらの医薬品で治療を開始す

[A] 原文にはこの FDA 警告に関する説明として以下の内容が記載されている。
「本情報は，propylthiouracil について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。本情報の公表は，この医薬品と新たに提起された安全性問題に因果関係があると FDA が結論したことを示すものではない。また，FDA がこの医薬品を処方しないよう医療従事者に助言するものでもない。新たな情報や解析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。」

るかについて慎重に検討すべきである。医師は，propylthiouracil による治療中の患者に肝障害の症状・徴候が見られないか，入念にモニタリングすべきである（特に治療開始後 6 カ月間）。Propylthiouracil は 1947 年，methimazole は 1950 年に製造販売承認を受けている。

FDA は，propylthiouracil 使用に関連する重篤な肝障害の AERS 症例を 32 例（成人が 22 例，小児が 10 例）特定している。成人患者の症例のうち，死亡が 12 例，肝移植が 6 例発生した。小児患者の症例では，死亡が 1 例，肝移植が 6 例であった。

一方，methimazole では重篤な肝障害の AERS 症例が 5 例特定されている。5 例とも成人患者であり，うち 3 例が死亡した。

一般に propylthiouracil は，methimazole にアレルギー反応があるか忍容性がない患者を除き，第二選択薬とされている。妊娠中の methimazole 使用については胎芽病（皮膚形成不全症を含む）の症例がまれに報告されているのに対し，propylthiouracil ではこれらの症例報告がない。したがって，妊娠第 1 三半期のグレーブス病患者には，propylthiouracil の使用がより適切である可能性がある。

FDA は 2009 年 4 月 18 日，ATA（American Thyroid Association：米国甲状腺学会）と公開研究会を共催し，propylthiouracil が関係する肝毒性について議論した[2)]。FDA は，重篤な肝有害事象報告のモニタリングを継続するとともに，propylthiouracil の処方情報（特に小児患者への使用）を変更する作業を行っている。なお，ATA もグレーブス病の治療ガイドラインを数カ月以内に改訂する予定である。

◇医療従事者に対する推奨および情報

- 妊娠第 1 三半期の患者，または methimazole にアレルギー反応があるか忍容性がない患者には，propylthiouracil の使用が望ましい。
- Prop ylthiouracil による治療中の患者に肝障害の症状・徴候が見られないか，入念にモニタリングすること（特に治療開始後 6 カ月間）。
- 患者に肝障害が疑われる場合は，propylthiouracil による治療を直ちに中止し，肝障害のエビデンスを評価するとともに，対症療法を行うこと。
- Met himazole にアレルギー反応があるか忍容性がなく，他に治療選択肢がない場合を除き，propylthiouracil を小児患者に使用しないこと。
- 妊娠中の methimazole 使用については，胎芽病（皮膚形成不全症を含む）の症例がまれに報告されている。一方，propylthiouracil ではこれらの症例報告がない。したがって，妊娠第 1 三半期のグレーブス病患者には，propylthiouracil の使用がより適切である可能性がある。
- 疲労感，脱力，漠然とした腹痛，食欲喪失，そう痒，挫傷の起きやすさ，眼や皮膚の黄変といった肝障害の徴候・症状のいずれかを患者が自覚した場合は，直ちに医療従事者に連絡するよう助言すること。

文 献

1）Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006 Sep;19(9):1095-111.

2）The Food and Drug Administration and American Thyroid Association. Propylthiouracil-Related Liver Toxicity: Public Workshop, April 19, 2009, Washington, D.C. http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm164445.htm

---

参考情報

＊1：本件について，FDA News Release が同日付で通知された（下記のリンクを参照）。
http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm164207.htm

◎Propylthiouracil〔プロピルチオウラシル，甲状腺ホルモン生合成抑制薬，抗甲状腺薬〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Methimazole〔メチマゾール，thiamazole（チアマゾール，JAN），甲状腺ホルモン生合成抑制薬，抗甲状腺薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.14（07/09）R05

【 米 FDA 】

• Sirolimus［‘Rapamune’］：肝移植患者の死亡率上昇を示唆する臨床試験データについて

Sirolimus［‘Rapamune’］: Clinical trial data suggest increased mortality in stable liver transplant patients

FDA Alert

通知日：2009/06/11

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm165015.htm

◆医療従事者向け情報

FDA 警告 [A]

FDA は医療従事者に対し，症状が安定していた肝移植患者で，カルシニューリン阻害薬*[1] ベー

[A] 原文にはこの FDA 警告に関する説明として以下の内容が記載されている。
「本情報は，sirolimus について入手したデータの FDA による現時点での解析結果を反映している。本情報の公表は，この医薬品と新たに提起された安全性問題に因果関係があるとFDA が結論したことを示すものではない。また，FDA がこの医薬品を処方しないよう医療従事者に助言するものでもない。新たな情報や解析結果が得られた場合，FDA は本情報を更新する予定である。」

スの免疫抑制レジメンから sirolimus［‘Rapamune’］に切り替え後に死亡率が上昇したことを示唆する臨床試験データについて通知する。この試験は sirolimus の製造業者である Wyeth 社が行った。

Sirolimus は，腎移植を受けた 13 歳以上の患者における移植臓器拒絶反応の予防を適応としている。FDA は，肝臓や肺の移植患者における同薬の安全性と有効性については確認していない。

FDA は sirolimus の添付文書改訂の必要性について検討中である。判断が出るまでの間，医師は現行の添付文書を治療指針として使用すべきである（下記の医療従事者に対する助言を参照）。FDA は今後も上記試験の死亡やその他の有害事象に関するデータの検討を続け，必要に応じてさらに助言を行う予定である。

◇背景情報

Wyeth 社は 2009 年 3 月 25 日，「維持療法中の肝移植患者において，カルシニューリン阻害薬から sirolimus に切り替える群とカルシニューリン阻害薬を継続する群を比較評価する無作為化オープンラベル試験」[B] の結果を FDA に提出した。本試験は，症状が安定していた肝移植患者で，カルシニューリン阻害薬（CNI）から sirolimus に切り替えた群と CNI ベースの治療を継続した群を比較した。本試験のデータでは，CNI から sirolimus に切り替えた群で死亡率の上昇が示唆された。

また，本試験により sirolimus の安全性と有効性に関する以下の新たな情報が得られた。

- ITT（Intent-to-Treat）集団の 1 年時における全体的な治療不成功（急性移植片拒絶反応の発生や理由を問わない早期投薬中止と定義）の割合は，CNI 継続群に比べて sirolimus 切り替え群で有意に高かった。
- 有害事象発生による投薬中止も，CNI 継続群に比べて sirolimus 切り替え群で多かった。
- 本試験で投薬中止を招いた有害事象は，末梢性浮腫，口内炎，発疹，口腔内潰瘍形成が最も多かった。
- 空腹時の平均脂質濃度は sirolimus 切り替え後に有意に上昇し，1 年間の追跡評価期間を通じて高いままであった。

現時点で FDA は sirolimus の添付文書改訂を行っていない。

◇医療従事者に対する助言と情報

- Sirolim us は，腎移植を受けた 13 歳以上の患者における移植臓器拒絶反応の予防を適応としている。
- 肝臓や肺の移植患者において，sirolimus の免疫抑制薬としての安全性と有効性は確立されていない。この情報は同薬の添付文書の枠組み警告に記載されている。
- 現行の枠組み警告には，新規の肝移植患者を対象とした試験で，sirolimus と tacrolimus の併用が死亡と移植片機能損失の増加と関連していたことが記載されている。これらの患者の多くには，

[B] “A Randomized, Open-Label, Comparative Evaluation Of Conversion From Calcineurin Inhibitor Treatment to Sirolimus Treatment Versus Continuation Of Calcineurin Inhibitor Treatment In Liver Allograft Recipients Undergoing Maintenance Therapy.”

死亡時または臨死時に感染症のエビデンスが認められた。

・ すべての sirolimus 投与患者について，薬物血中濃度モニタリングの実施を推奨する。
・ 薬物血中濃度モニタリングを sirolimus 用量調節の唯一の根拠としないこと。患者の臨床徴候・症状，組織生検の所見，臨床検査値に細心の注意を払うこと。
・ 錠剤を服用できない患者には sirolimus 経口液剤を処方し，その服用法を指導すること。
・ 患者に対し，sirolimus を 1 日 1 回，あらかじめ食間か食後に決めて経口服用するよう助言すること。
・Sirolim us の錠剤は砕いたり，噛んだり，割ったりしないこと。

参考情報

＊1：免疫抑制薬のクラスの一つで，cyclosporin と tacrolimus が含まれる。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.4 No.18（2006/09/07），Vol.4 No.23（2006/11/16），
【米 FDA】Vol.5 No.05（2007/03/08）

◎Sirolimus〔シロリムス，免疫抑制薬〕国内：開発中（2009/05/20 現在） 海外：発売済
※Sirolimus は，国内では眼科用として開発されている。

Vol.7（2009） No.14（07/09）R06

【 カナダ Health Canada 】

• Mycophenolate mofetil［‘CellCept’］：他の免疫抑制薬を併用していた患者で赤芽球癆の報告

Reports of pure red cell aplasia in patients treated with mycophenolate mofetil［‘CellCept’］

For Health Professionals

通知日：2009/06/03

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/cellcept_2_hpc-cps-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/cellcept_2_hpc-cps-eng.php

◆Hoffmann-La Roche 社からの医療従事者向けドクターレター

Hoffmann-La Roc he 社は Health C anada と協議の結果，他の免疫抑制薬との併用で mycophenolate mofetil［‘CellCept’］による治療を受けていた患者における赤芽球癆の報告に関する重要で新たな安全性情報を医療従事者に通知する*1。

［‘CellCept’］は免疫抑制薬で，腎臓，心臓，肝臓の同種移植を受けた成人患者，および腎移

植を受けた小児/青年患者（2～18 歳）における急性移植片拒絶反応の予防を適応としている。［‘CellCept’］は，免疫抑制薬の cyclosporine および副腎皮質ステロイド薬と併用すべきである。

- 他の免疫抑制薬との併用で［‘CellCept’］による治療を受けていた患者において，赤芽球癆の症例が報告されている。
- Mycophenolate mofetil により赤芽球癆が起こる機序は不明である。一部の症例で，［‘CellCept’］の用量減量や投与休止により赤芽球癆の回復が見られた。ただし，移植を受けた患者では，免疫抑制の緩和により移植臓器が拒絶反応のリスクにさらされる可能性がある。
- 赤芽球癆の治療は通常，基礎疾患の治療，または赤芽球癆を引き起こす薬剤の投与中止により行う。

◇赤芽球癆について

赤芽球癆は貧血の一種で，赤血球産生不全により起こる。赤血球産生とは，骨髄中で未分化な前駆細胞から赤血球が産生されるプロセスである。赤芽球癆は，骨髄中で巨核球や白血球前駆細胞が正常レベルで存在するのに対し，赤血球前駆細胞がほとんど存在しない状態をいう。赤芽球癆は特発性の可能性があり，基礎疾患の徴候として起こることもある。赤芽球癆の全症例の約5%は薬剤性である。赤芽球癆の患者は，疲労感，嗜眠，皮膚の異常な蒼白を示す場合がある。赤芽球癆における臨床上の主要な懸念は貧血である。貧血の程度は，無症状から重度まで幅がある。急性の自己限定的な（self-limited）赤芽球癆では貧血が顕在化することはまれであるが，慢性の後天性赤芽球癆や先天性赤芽球癆では重度の貧血が起こることがある。重度の貧血患者には非代償性貧血の症状・徴候があり，脱力，頻脈，呼吸困難を示す。

◇［‘CellCept’］と赤芽球癆

他の免疫抑制薬（tacrolimus，cyclosporine，副腎皮質ステロイド，azathioprine，sirolimus，alemtuzumab）との併用で［‘CellCept’］による治療を受けていた患者において，赤芽球癆の症例が2008 年 2 月 24 日までに 41 例報告されており，Health Canada はこれらの症例報告に関係するデータをレビューした。前臨床の *in vivo* でのエビデンスおよび市販後データベースにもとづくと，報告された数症例では［‘CellCept’］と赤芽球癆との因果関係が「あるかもしれない」（possible）と考えられる。赤芽球癆が起こる機序は十分解明されていないが，免疫抑制が関係している可能性がある。一部の症例で，［‘CellCept’］の用量減量や投与休止により赤芽球癆の回復が見られた。複数の免疫抑制薬を併用している患者に赤芽球癆が起きた場合，免疫抑制薬の投与中止を決定する前に，赤芽球癆に対する免疫抑制薬の相対的寄与，および移植片拒絶反応の予防について検討しなければならない。

［‘CellCept’］の製品モノグラフは，上記の新たな安全性情報を追加して改訂されている*[2]。

参考情報

＊1：本件について，一般向け通知（For the Public）も発行されている（下記のサイトを参照）。
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/cellcept_2_pc-cp-eng.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2009/cellcept_2_pc-cp-eng.php

＊2：［‘CellCept’］の製品モノグラフは下記のサイトを参照。
http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00007820
http://www.rochecanada.com/portal/eipf/ca/portal/roche/consumer_information?paf_gear_id=17700009&paf_pageId=re7191019&glossary_id=static/glossary/re7300002/re77300002/re77300003/re753001/Definition_01019.content

◎Mycophenolate Mofetil〔ミコフェノール酸モフェチル，Mycophenolic Acid（INN），プリン拮抗薬，免疫抑制薬〕国内：発売済　海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.7（2009） No.14（07/09）R07

【NZ MEDSAFE】

• Flecainide［‘Tambocor’］：心有害事象のリスク

Cardiac risks associated with flecainide

Prescriber Update Vol. 30 No.2

通知日：2009/05/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Flecainide%20&%20Cardiac%20risks-May09.htm
http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_May09.pdf

Flecainide［‘Tambocor’］を心房粗動の治療に用いる場合，心室レートの奇異性の増加を伴う 1：1 房室伝導の誘発リスクがあることを処方者に対し注意喚起する。この有害反応は flecainide の静注により発生する傾向が高い。緊急時の flecainide 使用に先立ち専門医に相談することが推奨される。

Flecainide はクラス I の抗不整脈薬のひとつであり，器質的心疾患のない患者に限り上室性および心室性不整脈の予防，迅速なコントロール，または短期予防を適応とする。具体的な適応はニュージーランドの［‘Tambocor’］データシートに記載されている（Medsafe ウェブサイト上で閲覧可能）。慢性心房細動の患者への flecainide 投与は推奨されていないことに注意されたい。

他のクラスIの抗不整脈薬と同様，心房粗動による頻脈のためにflecainide投与を受けた患者で心室レートの奇異性の増加が発生したとの報告がある。この奇異性の増加は心房レートの遅延に続く1:1房室伝導の誘発が原因であると考えられた。心室レートの奇異性の増加は，flecainide投与を受けた心房細動を有する患者にも発生する可能性がある。この合併症のリスクは，digoxinやβ遮断薬のような陰性変時作用[A]薬との併用療法により低下する可能性がある。しかしflecainideとβ遮断薬の併用では陰性変力作用[B]が相加的に増強されることから，この併用療法は専門医の管理下で行うべきと考えられる。

この注意喚起は［‘Tambocor’］データシートの更新に合わせ，同薬の使用に関連した心有害事象の潜在的リスクを考慮するよう推奨するものである。ニュージーランドの［‘Tambocor’］データシートは最近更新され，flecainideに関連する心血管系および催不整脈性の有害作用に関する情報が追加された。

◎Flecainide〔フレカイニド，Naチャネル遮断薬，抗不整脈薬〕国内：発売済　海外：発売済

A 陰性変時作用（negative choronotropic effect）：交感・副交感神経や薬物などによる心臓機能の調節作用のうち，心拍数を減少させる作用。

B 陰性変力作用（negative inotropic effect）：交感・副交感神経や薬物などによる心臓機能の調節作用のうち，心収縮力を減弱させる作用。

Vol.7（2009） No.14（07/09）R08

【NZ MEDSAFE】

• 副腎皮質ステロイドと無血管性骨壊死

Corticosteroids and avascular necrosis

Prescriber Update Vol. 30 No.2

通知日：2009/05/11

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Corticosteriods%20and%20avascular%20necrosis-May09.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update_May09.pdf

ニュージーランドの CARM（Centre for Adverse Reactions Monitoring：副作用モニタリングセンター）は，副腎皮質ステロイドの使用に関連する無血管性壊死（AVN，avascular necrosis）[A] の報告をこれまでに数多く受けている。これらの報告によれば，病変は股関節，膝関節，足首の関節等の主要な関節に現れ，しばしば両側性である。

国際的な報告には肩関節，手関節等のその他の関節の病変も含まれている。AVN は通常，著しい慢性疼痛を引き起こして関節の可動性を低下させ，患者によっては関節置換が必要となる。

AVN の発生機序はまだ十分に理解されていないが，ステロイドが誘発する骨芽細胞のアポトーシスが関与している可能性がある。

CARM の報告は，喘息，移植後の免疫抑制，リウマチ性多発筋痛，関節リウマチ，湿疹，および脳浮腫のために副腎皮質ステロイドを処方された患者に関するものであった。また，国際的には，多発性硬化症患者でのステロイドパルス療法の実施と AVN との関連が報告されている。

AVN は通常，高用量の副腎皮質ステロイドの数週間～数年間にわたる使用に伴い発生することがある。これ以外に AVN のリスク因子として知られているのは，アルコール依存症，感染，高圧に起因する事象[B]，蓄積症[C]，骨髄浸潤性疾患，凝固障害，鎌状赤血球貧血，一部の自己免疫疾患等である。

AVN を発症しても無症候の患者もいることから，症状の重症度を AVN の重症度または病期を判定する指標とみなすことはできない。

臨床転帰は AVN と診断された時点での病期により左右されることから，処方者は副腎皮質ステロイド使用中の患者に見られる関節痛の症状について注意を払うべきであり，これらの症状を早期に検査したほうがよい。AVN の確定診断が得られている場合は，副腎皮質ステロイド投与の中止または中断を検討すべきである。また，処方者はこの他にも AVN に関連する状態である骨髄増殖性疾患，凝固障害，自己免疫疾患等の検査についても検討すべきである。

[A] Avas cular necrosis，無血管性壊死：骨の血流障害などにより，骨への血液供給が欠乏して発生する壊死。無腐性壊死，阻血性壊死，虚血性壊死とも呼ばれる。

[B] 潜水病など。

[C] 通常は代謝される物質が，代謝酵素の先天的な欠損によって蓄積される疾患の総称。

文 献

1）Assouline-Dayan Y. Chang C. Greenspan A. Schoenfeld Y. Gershwin ME. (2002), Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 32(2): 94 – 124.

Vol.7（2009） No.14（07/09）R09

【 EU EMEA 】

• Clopidogrel：プロトンポンプ阻害薬との相互作用の可能性に関する一般向け通知

Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors

Public Statement

通知日：2009/05/29

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf

（Web 掲載日：2009/06/02）

EMEA（欧州医薬品庁）は，プロトンポンプ阻害薬（PPI）併用患者における抗血小板薬clopidogrelの有効性低下を示唆する研究が複数あることを把握している。Clopidogrelの有効性低下により，血栓性有害事象〔急性心筋梗塞（心臓発作）など〕のリスクが高まることがある。

Clopidogrelは抗血小板薬で，心臓発作を最近起こした患者の発作再発防止に使用される。また，同薬は血栓により引き起こされるその他の疾患〔虚血性脳卒中（非出血性脳卒中）や急性冠動脈症候群など〕の既往がある患者にも使用される。Clopidogrelは体内で不活性体から活性体に変換される。Clopidogrelは，欧州連合（EU）では［‘Plavix’］，［‘Iscover’］，［‘Clopidogrel BM S’］，［‘Clopidogrel Winthrop’］として製造販売承認を受けている。

PPIは胸やけや胃潰瘍の治療と予防に使用される医薬品である。PPIにはomeprazole，esomeprazole，lansoprazole，pantoprazole，rabeprazoleなどがある。胸やけや胃潰瘍はclopidogrelの副作用として起こることがあるため，同薬使用患者はこれらの症状の予防や緩和のためにPPIを併用することが多い。

Clopidogrel使用患者の臨床的アウトカムに関して最近公表された複数の研究で，新たな懸念が提起された。要約すると，これらの研究では，clopidogrelがPPIに属する医薬品と重大な相互作用を起こす可能性があり，PPIと併用するとclopidogrelの有効性が低下することが示唆されている。

この知見に対する説明の一つとして，一部のPPIにより体内でclopidogrelの生物学的活性体への変換が阻害され，clopidogrelの有効性が低下するとともに，有害な血栓形成が関与する心臓発作やその他の疾患（脳卒中など）のリスクが高まることが考えられる。しかし，PPIの種類によりclopidogrelの代謝に影響を及ぼす能力に違いがあり，上記のアウトカム研究はclopidogrelの活性化に対するPPIの影響の違いを十分に反映していないため，PPIがclopidogrelに与える影響に関する説明は他にもあると考えられる。

すべてのデータを検討した結果，EMEAのCHMP（医薬品委員会）とPhVWP〔ファーマコビジランス（医薬品安全性監視）作業部会〕は，治療上不可欠な場合を除き，PPIとclopidogrel含有医薬品の併用を避けるよう，すべてのclopidogrel含有医薬品の製品情報（PI）を変更すべきであると助言した。これに応じて，clopidogrel含有医薬品のMAH（製造販売承認取得者）は，製品情報変更のための変更申請をまもなく提出する予定である。

CHMPは，他の医薬品によるclopidogrelの代謝阻害に関する情報がさらに必要であると助言した。また，他の医薬品との相互作用に関係なく，少数の患者（いわゆる“CYP2C19 poor metaboliser”）がclopidogrelを活性体に十分変換できなくなる遺伝的変異の影響に関する情報もさらに必要であると助言した。

（著者：Noël Wathion，Head of Unit for the Post-Authorisation Evaluation of Medicinal Products for Human use）

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.06（2009/03/19）

◎Clopidogrel〔クロピドグレル，チエノピリジン誘導体，抗血小板薬〕国内：発売済　海外：発売済

III. 新型インフルエンザA（H1N1）関連医薬品情報

Oseltamivir［‘Tamiflu’］や zanamivir［‘Relenza’］は有効性や安全性を評価した上，各国で承認された医薬品であるが，新型インフルエンザ A（H1N1）パンデミックの間に広範な患者への使用により，これまでよりも多くの有害反応が現れる可能性がある。Health C anada および MHRA は，インフルエンザパンデミックでの抗ウイルス薬使用に関連した有害反応を効率よく収集し完全対策に役立てるために，それぞれの副作用報告システム（CanadaVigilance Program ， Yellow Card Scheme）を用いた報告の方法について通知している。

Vol.7（2009） No.14（07/09）R10

【カナダ Health Canada】

- **インフルエンザパンデミックの間の抗ウイルス薬に関する有害反応報告について**

―医療従事者および患者向けガイダンス（2009/05/29 改訂版）

Reporting adverse reactions to antiviral drugs during an influenza pandemic

–Guidelines for Health Professionals and Consumers

MedEffect Canada

通知日：2009/06/26

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/2009_ar-ei_anti_guide-ldir-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/medeff/_guide/2009-ar-ei_anti_guide-ldir/index-eng.php

Vol.7（2009） No.14（07/09）R11

【英 MHRA】

- **新型インフルエンザ－oseltamivir［‘Tamiflu’］, zanamivir［‘Relenza’］, および新型インフルエンザ用ワクチン[A]との関連が疑われる有害反応報告について（要旨）**

Swine flu - reporting suspected adverse reactions to Tamiflu, Relenza and future Swine flu H1N1 vaccines

通知日：2009/07/06

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON051790

新型インフルエンザパンデミックの間に oseltamivir［‘Tamiflu’］や zanamivir［‘Relenza’］の使用が増加することから，これらの抗ウイルス薬の安全性を効率よくモニターするために，同薬との関連が疑われる有害反応報告用の特別なウェブサイト（the Swine Flu ADR Portal）を設置した。

http://swineflu.mhra.gov.uk/

[A] ワクチンは現在まだ使用されていないが，近い将来使用が考えられる。

◆関連情報

Press release: Online reporting system for swine flu antiviral side effects（2009/07/06）

新型インフルエンザ用医薬品に関するオンライン副作用報告システム

http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON051784

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼　喜美子