医薬品安全性情報 Vol.8 No.23（2010/11/11）

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）】

- Codeine含有咳止め経口液剤：18 歳未満の小児や青少年には使用しないこと 2
- Codeine含有咳止め経口液剤に関する公開評価報告書：18 歳未満の小児や青少年には使用しないこと 3

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

- Midodrine：承認取り消し提案に関する更新情報 7
- 静注用ヒト免疫グロブリン 5%［‘Octagam’］：血栓塞栓性イベントのリスクのため市場回収 9
- Abbott社は抗肥満薬sibutramine［‘Meridia’］の回収に合意 10

【カナダ Health Canada】

- スタチン系薬剤：間質性肺疾患 11

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Medicines Safety Update No.5; 2010
  - ○ コリンエステラーゼ阻害薬：失神のリスク 13
  - ○ スタチン，マクロライドと横紋筋融解症 14

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- ヒト免疫グロブリン［‘Octagam’］：EMAがEU全加盟国で販売承認の一時停止を勧告.....17

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.8（2010） No.23（11/11）R01

【 英 MHRA 】

• Codeine含有咳止め経口液剤：18 歳未満の小児や青少年には使用しないこと

Oral liquid cough medicines containing codeine: should not be used in children and young people under 18 years

Safety warnings and messages for medicines

通知日：2010/10/11

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON096796

Codeine は咳止めおよび疼痛緩和のため長年使用されている。英国では，乾性の咳の緩和に用いる codeine 含有医薬品は OTC 薬として薬局で入手できる。Codeine 含有の咳止め用医薬品はすべて，薬剤師の監督の下に販売・供給されている〔薬局販売医薬品（P：Pharmacy）〕。

英国での科学的エビデンスのレビューにおいて，18 歳未満の小児や青少年では OTC の codeine 含有咳止め経口液剤に伴うリスクはベネフィットを上回ると結論した。したがって，

・OTC の codeine 含有経口液剤は今後，18 歳未満の小児や青少年の咳止め用として使用しないこと。

加えて，

・すべての OTC の codeine 含有経口液剤は，小児には開栓できない容器で販売する予定である。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.07（2009/04/02），【米 FDA】Vol.6 No.21（2008/10/16），【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.23（2009/11/12）ほか

◎Codeine〔コデイン，コデインリン酸塩水和物，codeine phosphate hydrate（JAN），麻薬性鎮咳薬，鎮痛薬〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.8（2010） No.23（11/11）R02

【 英 MHRA 】

• Codeine含有咳止め経口液剤に関する公開評価報告書：18 歳未満の小児や青少年には使用しないこと

Oral liquid cough medicines containing codeine: should not be used in children and young people under 18 years

Public Assessment Report

通知日：2010/10/11

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON096798&RevisionSelectionMethod=Latest

（抜粋）

◆Plain-language Summary

◇背 景

Codeineは咳止めおよび疼痛緩和のため長年使用されている。英国では，乾性の咳の緩和に用いるcodeine含有医薬品はOTC薬として薬局で入手できる [A]。

咳止め薬は他の医薬品と同様に，使用者によってはリスクや有害反応を伴うことがある。OTCの小児用咳止め・かぜ薬の安全性について最初に米国で懸念されたことを受け，英国のMHRAおよびCHM（医薬品委員会）は 2008～2009 年にOTCの小児用咳止め・かぜ薬のリスクとベネフィットについてレビューを行った。その後，MHRAは 2009 年に，これらの小児用医薬品の安全使用を促進する一連の措置を通知した [B]。CHMはレビューの結果，OTCの咳止め・かぜ薬を 6 歳未満の小児に使用すべきではないと結論した。6～12 歳の小児については，これらの医薬品（包装表示でこの年齢層での推奨使用法を明示したもの）の薬局での入手が引き続き可能であった。

その後，OTC の小児用咳止め・かぜ薬に関する総合的なレビューの一環として，OTC の codeine 含有小児用咳止め経口薬のレビューが行われ，今回これらの医薬品のベネフィットとリスクに関するデータの評価を終了した。

◇レビューの結果

CHM と小児用医薬品専門家諮問グループ（Paediatric Medicines Expert Advisory Group）は，小児の咳止め用 codeine の安全性および有効性について，原著論文，治療の総説，薬剤の解説論文集，臨床ガイドラインなどすべての入手可能データを検討した。青少年での乱用や依存のリス

[A] 英国で販売されているコデイン含有咳止め薬の商品名は，Bepro Syrup; Care Codeine; Codeine Phosphate Linctus; Evacode Paediatric Linctus; Galcodine Linctus; Galcodine Linctus Paediatric; Pulmo Bailly; Terpin & Codeine Linctus である。

[B] 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.07（2009/04/02），MHRA Drug Safety Update, April 2009：http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON096842&RevisionSelectionMethod=Latest

クを含め codeine に関連するすべての安全性リスクに関するデータを検討した。

CHM は，小児の咳止めにおける codeine の有効性を支持する頑健なエビデンスがないことを見出した。

また CHM は，18 歳未満の小児や青少年では OTC の codeine 含有咳止め経口薬に伴うリスクはベネフィットを上回ると結論した。

OTC の codeine 含有咳止め経口液剤の包装およびリーフレットは改訂され，18 歳未満の小児や青少年には使用しないこととの今回の新たな勧告が加えられる。改訂された情報を付した製品は 2011 年から販売される予定である。それまでの間，既存の製品が従来通り販売される。

小児での咳やかぜは頻繁に見られるが，自己限定的な症状であり，通常は自然に回復する。以下の MHRA のウェブページを参照すること。

Information on children's OTC cough and cold medicines：

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON038908

General information on medicines for children：

http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Medicinesforchildren/index.htm

◆咳止め薬codeineの小児での有効性データ

◇咳の生理的役割

咳には，気道から異物や刺激物を排出し，また吸気中の有害物質を感知して警告する生理機能がある。小児での咳の原因や予後は，成人の場合と大幅に異なっている。睡眠が咳に及ぼす影響も小児と成人とで異なっている。成人はレム睡眠期に咳をしないと考えられるが，小児の研究ではレム睡眠期の咳について客観的な証拠が得られている。成人では喘息，胃食道逆流症，および後鼻漏（post-nasal drip）が慢性的な咳の主要な3つの原因であるが，小児ではこれらはそれほど多くない。また，小児の場合，咳に関して医師の診察を求める理由が成人の場合と異なっている。小児の咳について医師の診察を求める親の心配は，睡眠不足，喘息の可能性，窒息への不安，咳による肺の不可逆的な損傷への懸念などである。

◇成人での有効性データ

Codeineは咳止め薬として広範に使用されてきたが，その有効性のエビデンスは成人，小児の場合を問わず欠如している。2008年のコクランレビュー[1)]によると，成人におけるcodeineの効果については2つの試験が行われているが，どちらの試験でも，咳の症状の緩和に関してcodeineはプラセボ対照より効果があるとは言えなかった[2,3)]。一方の試験では，1回30 mg，1日4回，4日間にわたるcodeineの服用について，二相（研究室および家庭）の試験が行われた（n=81）[2)]。上述の用法でも，1日1回，120 mgの服用でも，codeineはプラセボ対照より効果があるとは言えなかった（$p > 0.2$）。他方の試験では，1日1回，50 mgの服用について，codeineとプラセボ対照との比較試験が行われた（n=82）[3)]。どちらの服用群においても，服用90分後に咳の5段階自己評価の平均スコアが2.0から

1.0に低下したが（$p = 0.8$），これは統計的に有意ではなかった。2つの試験とも副作用については全く記載がなかった。

◇小児での有効性データ

これまでに，18歳までの小児については，codeineを含有する咳止め・かぜ薬の急性の咳[C]に対する有効性を調べた4編の論文[D]が発表されている。Codeineは何年にもわたり広範に使用されてきたが，総合的に判断すると，codeineが小児患者に有益であることを示す頑健なエビデンスはない。

Matthysら（1982年）は0～18歳の小児患者において，二重盲検クロスオーバー試験により，dextromethorphan[*1]とcodeineを比較した[4) E]。著者らは慢性の咳の安定した症状を示す小児患者16人について，薬剤の客観的および主観的な有効性評価を行った。両薬剤（dextromethorphan 20 mgおよびcodeine 20 mg）は咳の回数の減少に関して同程度に効果的であったが，dextromethorphanは咳の激しさの緩和においてcodeineに比べ効能がより顕著であり（$p < 0.0008$），患者の大多数はdextromethorphanをcodeineより優れた咳止め薬であると評価した（$p < 0.001$）。

別の研究では，小児患者について，codeineおよびdextromethorphanのプラセボ対照との比較試験が行われた[5)]。小児患者57人の平均年齢は4.7歳（範囲：18カ月齢～12歳）で，上気道感染症（URTI）に伴う就寝中の咳の症状があった。小児患者は，15 mg/5 mL dextromethorphan服用群（去痰薬guaifenesinを併用），10 mg/5 mL codeine服用群（guaifenesinを併用），もしくはプラセボ群のいずれかへ無作為割り付けが行われた。薬剤の服用は1日につき就寝前に1回を3日間続けた。各群の服用の効果は，当該患者の親が質問票に回答した5段階の咳スコア（0～4で，4が最も重症）により評価した。咳スコアおよび複合症状スコアの平均値はプラセボ群を含む3つの群で，服用3日間の各試験日で低下した。小児の就寝中での急性咳症状の軽減に関して，codeine（guaifenesinを併用）およびdextromethorphan（guaifenesinを併用）がプラセボ対照より優れているとは言えなかった。2種類の薬剤の有効性はアウトカム指標によらずプラセボ対照と同等で，3つのいずれの群でも3日間の治療後に咳の症状は大幅に緩和された。

1963年に発表された論文[6)]には，合成オピオイド化合物であるpholcodineの小児における咳止め作用を調べた2つの研究の結果が記載されている。予備的研究では急性の咳を呈した小児患者25人を対象とし，結果として，このうち19人で咳の完全な抑制が観察され，残りの6人についても咳症状の顕著な改善が見られた。引き続いて，8カ月齢から17歳までの小児を対象として，通常規模の比較研究が行われた。喀痰を伴う咳や乾性の咳の小児患者26人がcodeineを，27人が

C 持続期間が 3 週間以内の咳（訳注）

D 実際には 3 編である。著者が引用している Matthys らの論文での，対象患者は，小児ではなく成人（年齢 25 歳～74 歳）である。Codeine が小児患者に有益であることを示す頑健なエビデンスはないという結論は変わらない（訳注）。

E Matthysらの1983年の論文が引用されている。この論文での対象患者は0～18歳の小児ではなく，慢性の咳の症状を示す成人（年齢25歳～74歳）である。年齢以外についてはここに記載されている通りである（訳注）。

pholcodineを服用し，8人はクロスオーバーして両薬剤を服用した。小児患者はマッチングを考慮して各群に割り付けされ，患者の親は各薬剤治療の有効性と副作用について記録をとった。どちらの薬剤の服用でも90%の患者において咳止めの効果が見られたが，効果の持続時間はpholcodine服用群の方がcodeine服用群より，より長時間を示した（4時間対3時間）。咳の抑制，睡眠，休息を指標として取り入れた有効性評価によると，喀痰を伴う咳と乾性の咳の両症状ともに改善が見られた。

4番目の論文[7)]は，6歳から12歳までの小児患者217人に2種類の配合薬を3日間にわたり投与し，その有効性と嗜好性（palatability）とを比較した無作為化単盲検比較試験の結果を報告している。患者は急性の咳の症状を呈していたが重度の感染症に罹患はしておらず，症状の持続期間の中央値は3日間であった。それぞれの患者は，5 mLあたりparacetamol（150 mg），pholcodine（5 mg），およびphenylpropanolamine（12.5 mg）を含む配合薬（1回5 mLを1日4回），もしくは5 mLあたりtriprolidine hydrochloride，pseudoephedrine hydrochloride，およびcodeine phosphate（10 mg）を含む配合薬（1回7.5 mLを1日3回）のどちらかを服用した。プラセボ群は設定されず，薬剤服用群の患者特性は類似していた。喀痰を伴う咳，乾性の咳，のどの痛み，およびその他のかぜの諸症状についてスコアを用いて薬剤の有効性を判定した。両配合薬とも喀痰を伴う咳やのどの痛みに対し有意な改善を示した。Codeineを含有した配合薬の服用群では乾性の咳の有意な改善が見られたが，pholcodineを含有した配合薬の服用群ではその他のかぜの諸症状（頭痛，耳痛，カタルなど）の有意な改善が見られた。

◇まとめ

Codeineは急性の咳に対して最も効果的な咳止め薬と考えられ，他の咳止め薬の参照薬とみなされてきた。しかし上述した文献レビューから，かぜによる咳の緩和のために小児にcodeineを使用することを支持するエビデンスはほとんどないことが明らかになった。

文 献

1) Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan; 23（1）: CD001831.
2) Eccles R, Morris S, Jawad M. Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Clin Pharm Ther* 1992 17: 175–180.
3) Freestone C, Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 1045–1049.
4) Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983; 11（2）: 92–100.
5) Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993; 122（5 Pt 1）: 799–802.

6) Kelly DA. Comparative clinical test of pholcodine with codeine as control. *Northwest Med* 1963; 62: 871–874.
7) Jaffe G, Grimshaw JJ. Randomized single-blind trial in general practice comparing the efficacy and palatability of two cough linctus preparations, 'Pholcolix' and 'Actifed' Compound in children with acute cough. *Curr Med Res Opin* 1983; 8（8）: 594–599.

参考情報

＊1 ：Dextromethorphan：*d*-体のモルヒナン構造をもつコデイン類縁体の鎮咳薬。
d-体である本薬剤には麻薬としての作用はないが，本薬剤の *l*-体である leverphanol には鎮痛，呼吸抑制，鎮咳作用等があり麻薬である。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.07（2009/04/02），【米 FDA】Vol.6 No.21（2008/10/16），【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.23（2009/11/12）ほか

◎Codeine〔コデイン，コデインリン酸塩水和物，Codeine Phosphate Hydrate（JP），麻薬性鎮咳薬，鎮痛薬〕国内：発売済 海外：発売済
◎ Dextromethorphan〔デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate（JAN），中枢性非麻薬性鎮咳薬〕国内：発売済 海外：発売済
◎Pholcodine〔鎮咳薬〕海外：発売済

Vol.8（2010） No.23（11/11）R03

【 米 FDA 】

• Midodrine：承認取り消し提案に関する更新情報

Midodrine Update

Drug Safety and Availability

通知日：2010/09/10

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm225444.htm

Midodrine は，1996 年に迅速承認された症候性起立性低血圧（患者が起立時に血圧を維持できない重篤な状態）の治療薬である。Shire Pharmaceuticals 社がこの先発医薬品の製造元であり，販売名は［'ProAmatine'］である。ジェネリック医薬品企業 4 社も midodrine を製造している。

FDA は，midodrine による血圧改善を示す研究にもとづいて同薬の迅速承認を行い，当該企業

は，患者に対する実際の臨床的ベネフィットを検証する市販後研究を実施する義務があった。

承認後，当該企業は midodrine の臨床研究を数回行い，同薬の有効性に関する文献が公表されたが，FDA に提出されたデータからは同薬に期待される臨床的ベネフィットが実証されなかった。しかしながら多くの患者および医師は，経験から同薬が十分に患者の助けとなるとみなしている。また FDA は，幾つかの専門機関が同薬の使用を支持していることを認識している。

FDA は midodrine に関して次の 2 つの目標を設定している。(1) 同薬に関する質の高い有効性データを得ること，(2) その期間中も，患者が引き続き同薬を入手できるようにすることである。

FDA は 2010 年 8 月 16 日，Shire 社およびジェネリック医薬品企業に対して midodrine の承認取り消しを提案する内容を通知した*1。FDA のこの提案は，midodrine の臨床的ベネフィットを裏付ける市販後データがないことにもとづいていた。

重要な点は，上記の FDA 通知は市場から実際に回収することを意味していないことである。この FDA の通知は規制プロセスの 1 ステップであり，迅速承認した製品について製造企業に対し臨床的ベネフィットの実証を求める規制上の要請を反映している。またこの通知は，midodrine のベネフィットについてより多くのデータがあれば医師および患者が同薬のベネフィットや最適な使用法を理解する助けになるとの FDA の見解を示している。

Shire 社は，FDA からの midodrine 承認取り消しの提案に応えて公開の異議申し立て（hearing）の開催を要求した。この異議申し立ては，同社が midodrine の臨床的ベネフィットを支持するデータを FDA に提示し，諮問委員会がそれらのデータをレビューする機会を与えるものである。

FDA は，製造企業に対する midodrine 承認取り消し提案の通知以降，midodrine が入手できなくなることに対して専門機関，医師，患者が懸念を表明していることを認識している。また，専門機関が同薬の有効性確立に必要な臨床研究の実施に興味を示していることや，医師および患者がこのような研究の実施を支持していることを認識している。FDA は midodrine の有効性確立に必要なデータについて議論するために，Shire 社，ジェネリック医薬品企業および専門機関と協力していく予定である。

Midodrine は現在も承認されており，市場で入手可能である。FDA は，患者と担当医の懸念をなくすため，規制プロセスを進める中で患者の midodrine 入手確保を優先事項とすることを明言する。

関連情報

・FDA の midodrine 関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm225468.htm

参考情報

＊1：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.19（2010/09/16）を参照。

◎Midodrine〔ミドドリン塩酸塩，midodrine hydrochloride（JAN，USAN），交換神経 α_1 受容体刺激薬，低血圧治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.8（2010） No.23（11/11）R04

【 米 FDA 】

• 静注用ヒト免疫グロブリン 5%［‘Octagam’］：血栓塞栓性イベントのリスクのため市場回収

Octagam （Immune Globulin Intravenous （human）） 5% Liquid Preparation: Market Withdrawal - Risk of Thromboembolic Events

MedWatch Safety Information

通知日：2010/09/24

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm223968.htm

◆2010 年 9 月 24 日付通知

Octapharma USA 社と FDA は医療従事者に対し，米国市場で現在流通している静注用ヒト免疫グロブリン 5%［‘Octagam’］全ロットについて，Octapharma 社による自主回収を開始したことを通知する。同社は FDA で公衆衛生の専門家と協議し，以前報告された血栓塞栓性イベントの根本原因が解明され問題が解決されるまでの間，最も賢明な措置は［‘Octagam’］の投与を中止することであると判断した。同薬の使用者に対し，ただちに使用を中止し，製品返却のため Octapharma 社の顧客サービス部に連絡するよう要請する。

◆2010 年 8 月 25 日付通知

Octapharma USA 社は，静注用ヒト免疫グロブリン 5%［‘Octagam’］の一部のロットについて，血栓塞栓性イベントの報告数が多く，重篤な症例もあったことから，自主回収を開始した。

市場回収となったロットのうち 7 ロットと関連する可能性のある血栓塞栓性イベントが 9 件あった。［‘Octagam’］は，先天性無γグロブリン血症，分類不能型免疫不全症，X連鎖無γグロブリン血症，Wiskott-Aldrich（ウィスコット・アルドリッチ）症候群，重症複合免疫不全症などの原発性液性免疫不全の治療を適応とする。対象となるロットについてはFDAのRecall Noticeを参照のこと[A]。

使用者に対し，ただちに対象ロットの使用を中止し，製品返却のため Octapharma 社の顧客サービス部に連絡するよう要請する。

[A] http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/Recalls/ucm223897.htm

参考情報

※本件に関し，同日付の回収通知は次の URL を参照。
http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/Recalls/ucm227133.htm

※2010 年 9 月 24 日付で，豪TGAからも同薬の回収についての情報が通知されている。 http://www.tga.gov.au/alerts/medicines/octagam.htm

Vol.8（2010） No.23（11/11）R05

【 米 FDA 】

• Abbott社は抗肥満薬sibutramine［‘Meridia’］の回収に合意

Abbott Laboratories agrees to withdraw its obesity drug Meridia

FDA News

通知日：2010/10/08

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm228812.htm

Abbott 社は，臨床試験データが心臓発作や脳卒中リスク上昇を示唆するため sibutramine［‘Meridia’］の任意回収に合意した。FDA の CDER 新薬審査部の John Jenkins 部長は，「［‘Meridia’］は，そのわずかな減量効果を心臓発作や脳卒中リスクと比較すると，販売継続が適当でない」と述べた。

［‘Meridia’］は，心疾患リスクのある過体重や肥満に対する減量用として 1997 年 11 月に FDA により承認された。この承認は，sibutramine を投与すると食事の管理と運動のみの場合に比べて少なくとも 5%の減量が見られたとの臨床データにもとづいていた。FDA は，SCOUT（Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial）試験のデータをレビューした後，販売停止を要求した。SCOUT 試験は，sibutramine の心血管系の安全性を確認するために，欧州での承認後に市販後の必要要件の一環として開始されたものである。調査は，sibutramine 投与群の方がプラセボ群よりも非致死性の心臓発作や脳卒中，心停止後の蘇生の必要度，死亡など重篤な心疾患リスクが 16%上昇し，投与群とプラセボ群の減量の差は小さいことを示していた。

参考情報

＊1：Health Canada，豪 TGA，NZ MEDSAFE およびシンガポール保健科学庁からも sibutramine の自主回収，販売停止などの対処が行われたことが報じられている。
http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_169-eng.php
http://www.tga.health.gov.au/alerts/medicines/reductil-withdrawal.htm

http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2010/SibutramineOct2010.asp

http://www.hsa.gov.sg/publish/hsaportal/en/news_events/press_releases/Latest/hsa_suspends_sales.html

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.04（2010/02/18），Vol.8 No.02（2010/01/21），

【EU EMA】Vol.8 No.04（2010/02/18）

※EU では，EMA が承認一時停止を勧告

【カナダ Health Canada】Vol.5 No.22（2007/11/01）

◎Sibutramine〔シブトラミン塩酸塩水和物，SNRI，抗肥満薬〕国内：承認申請取り下げ（2010/10/28）

Vol.8（2010） No.23（11/11）R06

【 カナダ Health Canada 】

• スタチン系薬剤：間質性肺疾患

Statins and interstitial lung disease

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.20，No.4，2010

通知日：2010/10

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n4-eng.php#a1

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v20n4-eng.pdf

◇要点

- 過去 15 年間の公表文献で，スタチン系薬剤との関連が疑われる間質性肺疾患（ILD）が 29 例報告されている。
- Health Canada は，スタチン系薬剤との関連が疑われる ILD または ILD 関連症状の有害反応（AR）報告を 8 例受けている。
- 薬剤性 ILD はまれであるが重篤な有害反応で，生命を脅かすこともある。医療従事者に対し，スタチン系薬剤との関連が疑われる ILD 症例をすべて Health Canada に報告するよう奨励する。

◇ ◇ ◇

HMG-CoA 還元酵素阻害薬のスタチン系薬剤は，コレステロール降下薬として広く使用されている。カナダで販売されているスタチン系薬剤は，atorvastatin，fluvastatin，lovastatin，pravastatin，rosuvastatin，simvastatin である。これらの販売開始は，1988 年の lovastatin から 2003 年の rosuvastatin までの幅がある。

間質性肺疾患（ILD）は多様な疾患から成る疾患群で，急性の場合または慢性の場合があり，治療を受けずにいると肺線維症や肺機能不全に至ることがある。徴候と症状には，呼吸困難，乾性

咳嗽，聴診時のびまん性断続性ラ音（diffuse crackles）などがある。Amiodarone，azathioprine，carbamazepine，cyclophosphamide，methotrexate，nitrofurantoin などの薬剤と関連して，ILD が報告されている。

過去 15 年間の公表文献で，スタチン系薬剤との関連が疑われる ILD が 29 例報告されている。このうち 16 例には免疫抑制療法併用または非併用下での positive dechallenge（薬剤の使用中止や用量減量後に有害反応が寛解），3 例には positive rechallenge（薬剤の使用再開後に有害反応が再発）の記述があった。これらの報告の一部では，ループス，多発性筋炎，皮膚筋炎，チャーグ・ストラウス症候群といった薬剤性の可能性がある疾患の全身性症状の 1 つとして，ILD を呈していた。

ILD とスタチン系薬剤との関連が疑われることに関し，先ごろシステマティックレビューが公表された [1)]。本レビューによると，スタチン系薬剤が ILD を誘発する機序は不明であるが，ホスホリパーゼ阻害の介在，スタチン系薬剤のミトコンドリア代謝への影響，あるいは免疫反応が介在する可能性が提唱されている。

Health Canada は 2010 年 3 月 31 日までに，スタチン系薬剤との関連が疑われる ILD または ILD 関連症状の有害反応（AR）報告を 8 例受けており，内訳は atorvastatin が 3 例，pravastatin が 2 例，rosuvastatin が 2 例，simvastatin が 1 例であった。これらの報告には，肺線維症（3 例），ILD または間質性肺炎（2 例），サルコイドーシス（1 例），チャーグ・ストラウス症候群（1 例），重度の咳嗽を伴う結節性多発動脈炎（1 例）が記載されていた。8 例のうち 6 例は重篤と報告された。6 例は医療従事者からの報告であった。2 例では，スタチン系薬剤の使用を中止し ILD の治療を受けた後，肺の病状が改善した。Health Canada に報告された 2 例については，文献で公表された。

薬剤性 ILD はまれであるが重篤な有害反応で，生命を脅かすこともある [1)]。薬剤性 ILD は他の ILD とよく似ている可能性があり，組織像などで診断するというより他の病因の除外診断により特定する疾患であると考えられる [1)]。Health Canada が受けた報告は，情報が不十分であった。この疑わしい有害反応の特徴を明らかにするには，診断基準，スタチン療法に関する情報，dechallenge や rechallenge，随伴症状や併用薬などの臨床情報がさらに必要である。医療従事者に対し，スタチン系薬剤との関連が疑われる ILD 症例をすべて Health Canada に報告するよう奨励する。

〔執筆者：Patrice Tremblay, MD, Health Canada〕

文 献

1） Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, et al. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of Food and Drug Administration adverse event reports. *Chest* 2008;134（4）:824-30.

◎Atorvastatin〔アトルバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Fluvastatin〔フルバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Lovastatin〔HMG-CoA 還元酵素阻害薬〕海外：発売済

◎Pravastatin〔プラバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Rosuvastatin〔ロスバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬〕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〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.8（2010） No.23（11/11）R07

【 豪 TGA 】

● コリンエステラーゼ阻害薬：失神のリスク

Cholinesterase inhibitors and syncope

Medicines Safety Update No.5; 2010

通知日：2010/10/05

http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/msu1010.htm#cholinesterase

http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/mus1010.pdf

コリンエステラーゼ阻害薬は，失神や，股関節部骨折など転倒関連の損傷との関連が示されている。コリンエステラーゼ阻害薬による治療を開始する際には注意が必要であり，患者に継続してベネフィットが得られることが明らかな場合にのみ，これらの医薬品の使用を継続すべきである。

◇ ◇ ◇

コリンエステラーゼ阻害薬の donepezil［‘Aricept’］，rivastigmine［‘Exelon’］，galantamine〔［‘Galantyl’］，［‘Reminyl’］〕は，軽度～やや重度のアルツハイマー病の治療用に承認された医薬品であり，PBS（Pharmaceutical Benefits Scheme：医薬品給付制度）を通じて入手可能である。2001 年以降，PBS でのコリンエステラーゼ阻害薬の処方数は 250 万件以上にのぼる。

最近実施されたカナダの住民ベースのコホート研究によると，高齢の認知症患者におけるコリンエステラーゼ阻害薬の使用が失神や徐脈，ペースメーカ装着，股関節部骨折の発現率の上昇と関連していた[1)]。コリンエステラーゼ阻害薬使用群では対照群よりも，失神による来院の頻度が高かった（1,000 人・年あたりそれぞれ 31.5 件と 18.6 件，調整済みハザード比 1.76，95%信頼区間［1.57～1.98］）。Donepezil，galantamine および rivastigmine は類似の有害事象プロファイルを有すると考えられるため，個々のコリンエステラーゼ阻害薬についてイベント発現率の比較は行われなかった。著者らは，コリンエステラーゼ阻害薬が一般に心臓への迷走神経の影響を増強して徐脈を助長する作用があり，これにより神経心臓性失神の発現に至る場合があると言及している。

TGA は 2010 年 6 月までに，コリンエステラーゼ阻害薬との関連が疑われる有害反応報告を計 623 件受けた。これらの報告のうち 84 件（14%）は失神，失神関連のイベント，または徐脈についてであった。

失神と徐脈については，各コリンエステラーゼ阻害薬の製品情報に「多く見られる」～「非常にまれな」有害事象として記載されているが，TGA は処方者に対し，患者にコリンエステラーゼ阻害薬

による治療を開始する際には注意が必要であり，継続してベネフィットが得られる場合にのみこれらの医薬品の使用を継続すべきであることについて注意を喚起する。

文 献

1）Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:867-73.

◎Donepezil〔ドネペジル塩酸塩，Donepezil Hydrochloride（JAN）AChE 阻害作用，アルツハイマー型痴呆治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Rivastigmine〔リバスチグミン，AChE 阻害作用，アルツハイマー型痴呆治療薬〕
国内：申請中（2010/09/15 現在）　海外：発売済

◎Galantamine〔ガランタミン，臭化水素酸ガランタミン（Hydrobromide Galantamine，JAN），AChE 阻害作用，ニコチン性アセチルコリン受容体増強作用，アルツハイマー型痴呆治療薬〕
国内：申請中（2010/08/24 現在）　海外：発売済

Vol.8（2010）No.23（11/11）R08

【 豪 TGA 】

• スタチン，マクロライドと横紋筋融解症

Statins, macrolides and rhabdomyolysis

Medicines Safety Update No.5; 2010

通知日：2010/10/05

http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/mus1010.pdf

http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/msu1010.htm

マクロライド系抗生物質とスタチンの併用はミオパチーおよび横紋筋融解症のリスクを上昇させる可能性がある。スタチンを服用中の患者にマクロライドを処方する場合には，一時スタチンの使用を中断するか，または別の抗生物質の選択を考慮すべきである。

Clarithromycin または erythromycin と simvastatin または atorvastatin の併用は，スタチン誘発のミオパチーおよび横紋筋融解症のリスクを上昇させる。TGA は，HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）とマクロライド系抗生物質の服用患者で横紋筋融解症の報告をほぼ毎年数件受けている。TGA は，医療従事者に対し，これらの医薬品の併用に注意するよう通知する。

スタチンを服用中の患者にマクロライド系抗生物質を処方する場合，一時スタチン使用を中止するか，それが適切ならば別の抗生物質の選択を考慮すべきである。患者が高用量スタチンを服用している場合，共存症がある場合，高齢の場合，または他薬を服用中の場合，これらの患者は横紋筋融解症のリスクが高いため，特に注意を払う必要がある（枠組み記事を参照）。スタチン服用患者に対し，筋肉痛，疼痛または衰弱を感じた時，特に不快感，熱または褐色尿を伴う場合にはすぐに報告するよう要請すること。

2010 年 7 月までに，TGA はマクロライド系抗生物質とスタチンを処方された患者での横紋筋融解症の報告を 25 件受けている。80%の症例では，患者は，clarithromycin または erythromycin を処方される以前に他のスタチン誘発ミオパチーのリスク因子を少なくとも 1 つ有していた。およそ 50%の症例では，患者は 2 つ以上の他のリスク因子を有していた。最も共通したリスク因子は，高齢；高用量スタチン；diltiazem，cyclosporin または gemfibrozil との併用；および甲状腺機能低下症または糖尿病であった。これは以前に実施した TGA への報告の分析結果と一致している [1)]。

TGA に報告された症例には simvastatin または atorvastatin のいずれかが関わっていた。これら両スタチンはチトクロム P450 3A4（CYP3A4）によって代謝され，また，CYP3A4 は clarithromycin および erythromycin によって阻害を受ける。他のスタチンや他のマクロライドは相互作用する可能性が低い。すなわち，CYP3A4 は pravastatin，fluvastatin および rosuvastatin の代謝にはほとんど/まったく関与せず，また，マクロライド系の azithromycin および roxithromycin は CYP3A4 を阻害しない [2)]。

スタチン系薬剤との併用で横紋筋融解症のリスクを上昇させる可能性のある因子 [2,3)]

併用薬*

Amiodarone	グレープフルーツジュース
アゾール系抗真菌薬	Imatinib
Cyclosporin	マクロライド系抗生物質
Diltiazem	プロテアーゼ阻害剤
Delavirdine	ニコチン酸
Efavirenz	Tacrolimus
フィブラート系薬剤	Verapamil

共存症

糖尿病	重度の併発疾患
肝機能障害	（感染症，外傷，代謝障害）
甲状腺機能低下症	外科手術
腎機能障害	

年齢

>70 歳

スタチン用量

高用量，例）≥simvastatin 40 mg/day

*スタチン系薬剤と他の薬剤クラスの相互作用ポテンシャルは，組み合わせにより異なる可能性がある。特定の医薬品の相互作用に関する助言を得るには，製品情報または Australian Medicines Handbook などのテキストを参照。

文 献

1） Risk factors for myopathy and rhabdomyolysis with the statins. *Aust Adv Drug React Bull* 2002;23:2.

2） *Australian Medicines Handbook*. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2010.

3） Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.8 No.09（2010/04/28），Vol.6 No.21（2008/10/16），

【豪 TGA】Vol.6 No.18（2008/09/04），Vol.4 No.08（2006/04/20）ほか

◎Simvastatin〔シンバスタチン，HMG-CoA 還元酵素阻害薬，脂質異常症治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Atorvastatin〔アトルバスタチン，アトルバスタチンカルシウム水和物，Atorvastatin Calcium Hydrate（JAN），HMG-CoA 還元酵素阻害薬，脂質異常症治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Clarithromycin〔クラリスロマイシン，14 員環系マクロライド，抗菌薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Erythromycin〔エリスロマイシン，14 員環系マクロライド，抗菌薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.8（2010） No.23（11/11）R09

【 EU EMA 】

• ヒト免疫グロブリン［‘Octagam’］:EMAがEU全加盟国で販売承認の一時停止を勧告

European Medicines Agency recommends suspension of Octagam in all EU Member States Press Release

通知日:2010/09/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500097037.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001123.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp#

EMA は, Octapharma 社のヒト免疫グロブリン［‘Octagam’］について, 販売承認の一時停止および欧州市場からの回収を勧告した。

［‘Octagam’］の使用患者で脳卒中, 心筋梗塞, 肺塞栓症などの血栓性有害反応の報告が予想外に増加したことを受け, ドイツおよびスウェーデンが［‘Octagam’］の販売承認を一時停止したため, EMEA の CHMP（医薬品委員会）は同薬のレビューを行った。この報告増加は, 同薬の製造工程上の問題に関係すると考えられる。

CHMP は入手情報にもとづき, 血栓性イベントの報告が最近増加していることから, ［‘Octagam’］が承認されている EU 全加盟国において同薬の販売承認を一時停止することを勧告した。この一時停止は, 同薬の製造販売承認取得者が問題を修正するまで有効である。

CHMP の上記勧告は, 拘束力のある採決を行うため欧州委員会（EC:European Commission）に提出される。

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子