

医薬品安全性情報 Vol.9 No.11 (2011/05/26)

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

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

- 長時間作用型 β 刺激薬 (LABA) : FDA が市販後安全性試験の実施を要求2
- 2010 年 10～12 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル / 新たな安全性情報について3
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2011 年 3 月)4

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Bevacizumab [‘Avastin’] : 販売承認事項の変更に対し CHMP が肯定的な意見を提示7
- ビスホスホネート系薬 : クラスとしてのまれな非定型骨折との関連8
- [‘Pandemrix’] インフルエンザ (H1N1) 2009 ワクチン : EMA がナルコレプシーに関して暫定措置を推奨9

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- 非定型 (第 2 世代) 抗精神病薬 : 体重, 血糖および脂質レベルのモニタリングと管理について注意喚起10

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 21 - Issue 2 - April 2011
 - Fluticasone propionate : 骨壊死のリスク12
 - Rosiglitazone-fenofibrate 相互作用 : HDL コレステロール値を予想に反して著しく低下させる14
 - Varenicline : 糖尿病患者での高血糖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。

I. 各国規制機関情報

Vol.9 (2011) No.11 (05/26) R01

【米 FDA】

- 長時間作用型 β 刺激薬(LABA):FDAが市販後安全性試験の実施を要求

FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs)

Drug Safety Communication

通知日:2011/04/15

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>

FDA は長時間作用型 β 刺激薬(LABA)について、喘息治療で吸入ステロイド薬と併用した際の安全性をさらに評価するため、LABAの製造企業に対し、吸入ステロイド薬およびLABAの併用と、吸入ステロイド薬単剤とを比較する5つの無作為化二重盲検比較臨床試験を実施するよう求めている。

4つの臨床試験は、成人および12歳以上の青少年の患者を対象に実施される予定である。成人および青少年での試験では、各試験につき患者11,700人、計46,800人の参加を予定している。個々の試験は以下のLABA含有薬のうち1種類を評価する予定である。1) [‘Symbicort’] (budesonide/formoterol), 2) [‘Advair Diskus’] (fluticasone/salmeterol), 3) [‘Dulera’] (mometasone/formoterol), 4) [‘Foradil’] (formoterol)。[‘Foradil’]の試験は、別の吸入器でのfluticasoneによる治療も含める予定である。

残る1つの臨床試験では、[‘Advair Diskus’]の治療について4～11歳の小児患者を対象に実施される予定である。この小児での試験では、患者6,200人の参加を予定している。すべての試験で、患者は6カ月間治療を受け、一次評価項目は喘息の重篤転帰(喘息関連死、挿管、入院の複合転帰)である。5つ目の小児での試験ではこれらのほかに、喘息関連疾患による学校の欠席日数や救急外来日数など、関連するQOL(生活の質)の項目も評価する。

これらの臨床試験は2011年に開始される予定である。FDAは2017年に試験結果が得られると予想している。

関連情報

- FDAの長時間作用型 β 刺激薬(LABA)関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm199565.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.8 No.14 (2010/07/08), Vol.8 No.7 (2010/04/01)ほか

◎Salmeterol [Salmeterol Xinafoate, サルメテロールキシナホ酸塩(JAN), β_2 受容体刺激薬(気管支拡張薬), 喘息治療薬, COPD] 国内:発売済 海外:発売済

- ◎Formoterol〔Formoterol Fumarate Hydrate, ホルモテロールフマル酸塩水和物(JP) β_2 受容体刺激薬(気管支拡張薬), 喘息治療薬, COPD〕国内:発売済 海外:発売済
 ※国内での吸入薬の販売は budesonide との合剤のみ。COPD への適応拡大については開発中(Phase III; 2011/04/07 現在)
- ◎Fluticasone〔Fluticasone Propionate, フルチカゾンプロピオン酸エステル(JAN)吸入ステロイド喘息治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Budesonide〔ブデソニド, 吸入ステロイド喘息治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.9(2011) No.11(05/26)R02

【 米 FDA 】

- 2010 年 10～12 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について
Potential signals of serious risks/new safety information identified from the Adverse Event Reporting System (AERS) between October - December 2010

Surveillance

通知日: 2011/04/20

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm249657.htm>

表は, AERS データベースを用いて 2010 年 10～12 月期に特定した重篤なリスクのシグナルや新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDA は, 本表に医薬品を掲載したことにより, 表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち本掲載は, FDA がその医薬品に関して安全性検討事項(potential safety issue)を特定したことを示しているが, 当該医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は, さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に, 添付文書の改訂要求, REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)策定の要求, リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集などさまざまな措置をとることがある。

FDA は, 医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより, 医療従事者がその医薬品を処方しないよう, あるいは患者が使用を中止するよう指示しているのではないことを強調したい。本表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は, 担当医に相談すること。FDA は, 個々のシグナルや新たな安全性情報の評価を行い, 必要に応じて一般向けに追加の情報伝達を行う。

表:AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2010 年 10～12 月)

製品名:一般名[‘販売名’] または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2011 年 2 月 15 日時点)
Asenapine maleate [‘Saphris’]	過敏症	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、 本件の評価を継続している。
Dronedaron hydrochloride [‘Multaq’]	肝不全	FDA Drug Safety Communication* ¹ 参照。2011 年 2 月 11 日に同薬添付文書の「警告および使用上の注 意」、「副作用」の項が改訂され、肝不全についての記 載が追加された。
Fenofibrate 製品	予想に反した HDL コレステ ロール低下	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、 本件の評価を継続している。
Golimumab [‘Simponi’]	過敏反応およびアナフィラ キシー	同上
Ibuprofen lysine [‘Neoprofen’]	重篤な皮膚反応(小児患 者)	同上
Morphine sulfate; Naltrexone HCl [‘Embeda’]	離脱症状(誤用と関連しな いもの)	同上
Oxycodone HCl 徐放錠 [‘Oxycontin’](新たな剤型)	窒息および胃腸管閉塞	同上
Regadenoson [‘Lexiscan’]	QT 延長	同上
Sevelamer HCl [‘Renagel’]	窒息(食道閉塞症)	同上

* 1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.04 (2011/02/17) 参照。改訂された dornedarone 添付文書は次の URL を参
照。http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022425s001lbl.pdf

Vol.9 (2011) No.11 (05/26) R03

【米 FDA】

• FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2011 年 3 月)

2011 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—March

FDA MedWatch

通知日: 2011/04/13

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.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^A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。

^A 詳細版は FDA の表示改訂サイト

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm249643.htm>) で医薬品をクリックすることにより詳細が
閲覧できる。

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, REMS (Risk Evaluation
and Mitigation Strategy): リスク評価・軽減対策, PCI: Patient Counseling Information

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Fareston (toremifene citrate) tablets	○	○	○	○		
Ortho Evra (norelgestromin/ethinyl estradiol) transdermal system	○					
Rotarix (Rotavirus Vaccine, Live, Oral) Oral Suspension		○				
Strattera (atomoxetine hydrochloride) capsules		○				MG
Accuretic (quinapril HCL/hydrochlorothiazide) tablets			○			
Advil Cold & Sinus Liqui-Gels (ibuprofen 200 mg and pseudoephedrine HCl 30 mg) capsules (OTC)			○			
Atacand HCT (candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide) tablets			○			
Azasite (azithromycin) ophthalmic solution			○	○	○	
Dutoprol (metoprolol succinate extended release/hydrochlorothiazide) tablets			○	○		
Dyazide (hydrochlorothiazide/triamterene) capsules			○			
Etopophos (etoposide phosphate) powder for injection			○			
Inderal (propranolol HCL) tablets Inderal LA (propranolol hydrochloride) long acting capsules			○			
Inderide (propranolol hydrochloride/hydrochlorothiazide) tablets			○			
Integrilin (eptifibatide) injection			○		○	
Letairis (ambrisentan) tablets			○		○	
Lioresal (baclofen) intrathecal			○	○		
Lopressor (metoprolol tartrate) tablets Lopressor HCT (metoprolol tartrate/hydrochlorothiazide) tablets			○			
Lotensin HCT (benazapril hydrochloride/hydrochlorothiazide) tablets			○			
Maxzide (triamterene/hydrochlorothiazide) and Maxzide-25 tablets			○			

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Microzide (hydrochlorothiazide) capsules			○			
PhosLo (calcium acetate) 667 mg gelcaps			○	○	○	
Sectral (acebutolol hydrochloride) tablets			○			
Talacen (pentazocine hydrochloride and acetaminophen) tablets			○	○	○	
Tekamlo (aliskiren/amlodipine) tablets			○	○	○	
Topamax (topiramate) tablets and sprinkle capsules			○	○	○	
Tribenzor (olmesartan medoxomil / amlodipine / hydrochlorothiazide) tablets			○	○	○	
Vaseretic (enalapril maleate/hydrochlorothiazide) tablets			○			
Yaz (drospirenone/ethinyl estradiol) tablets			○	○		
Zestoretic (lisinopril/hydrochlorothiazide) tablets			○			
Bicnu (carmustine) for injection				○	○	
Humulin R (insulin human [rDNA origin] injection), U-500				○		
Kerledex (betaxolol hydrochloride and chlorthalidone)				○		
Multaq (dronedarone hydrochloride) tablets				○		
PAH (aminohippurate sodium injection) vials				○		
Paxil (paroxetine HCl) tablets, oral solution Paxil CR (controlled-release) tablets				○		
Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) capsules				○		
Trileptal (oxcarbazepine) tablets and suspension				○	○	
Zostavax (zoster vaccine live) suspension for subcutaneous injection				○		PPI
AccuNeb (albuterol sulfate) inhalation solution					○	
Aredia (pamidronate disodium) for injection					○	
Aromasin (exemestane) tablets					○	
Doryx (doxycycline hyclate) delayed-release tablets					○	
Flolan (epoprostenol sodium) injection					○	
Lexapro (escitalopram oxalate) tablets and oral solution					○	
Lupron (leuprolide acetate) injection					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Monodox (doxycycline monohydrate) capsules					○	
Neurontin (gabapentin) capsules, tablets, and oral solution					○	
Nexavar (sorafenib tosylate) tablets					○	
Precose (acarbose) tablets					○	
Propecia (finasteride) 1 mg tablet					○	
Reclast (zoledronic acid) injection					○	
Velettri (epoprostenol sodium) injection					○	
Xyzal (levocetirizine dihydrochloride) oral solution and tablets					○	
AndroGel (testosterone) 1% gel						PCI/ MG
Pristiq (desvenlafaxine) extended-release tablets						MG

Vol.9(2011) No.11(05/26)R04

【 EU EMA 】

● Bevacizumab[‘Avastin’]:販売承認事項の変更に対しCHMPが肯定的な意見を提示
Positive opinion on a change to the marketing authorisation for Avastin (bevacizumab)

Questions and Answers

通知日:2011/04/14

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/04/WC500105272.pdf

(抜粋)

◇Questions and Answers

EMA の CHMP(医薬品委員会)は 2011 年 4 月 14 日, bevacizumab[‘Avastin’]の販売承認事項変更の許可を推奨した。この変更は適応拡大に関するもので, 同薬と capecitabine の併用による転移性乳癌患者の一次(first-line)治療も適応に含めるとの内容である。この承認事項変更を申請した企業は Roche 社である。

2010 年 12 月 16 日に CHMP は, [‘Avastin’]と標準的な細胞障害性化学療法(capecitabine を含む)の併用による転移性乳癌患者の一次治療について否定的な意見を採択した*¹。申請者の要請を受け, CHMP はこの意見の再検討を開始した。再検討の結果, CHMP は 2011 年 4 月 14 日, 最終的に肯定的意見を採択し, 申請された[‘Avastin’]と capecitabine との併用(タキサン系薬

またはアントラサイクリン系薬などによるほかの化学療法が不適切と考えられる患者への使用に限った併用)について販売承認事項の変更を許可するよう推奨した。

参考情報

*1:EMA は 2010 年 12 月 16 日に、転移性乳癌の治療において bevacizumab[‘Avastin’]と paclitaxel との併用を従来通り適応とし、他の医薬品との併用は適応としないと通知している。
医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.9 No.02 (2011/01/20) 参照。

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ, {bevacizumab (genetical recombination) (JAN)}〕, 抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.9 (2011) No.11 (05/26) R05

【 EU EMA 】

●ビスホスホネート系薬:クラスとしてのまれな非定型骨折との関連

EMA concludes class review of bisphosphonates and atypical fractures

Press Release

通知日:2011/04/15

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001245.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAのCHMP(医薬品委員会)は、大腿骨のまれな非定型骨折は、ビスホスホネート系薬^Aのクラス作用であると結論した。

CHMP は、骨障害の治療と予防におけるビスホスホネート系薬のベネフィットは、引き続きリスクを上回っていること、および EU でのすべてのビスホスホネート含有製品の製品情報(PI)に非定型的大腿骨折のリスクに関する警告を追加すべきであることを確認した。Alendronate 含有製品については、2008 年の PhVWP(ファーマコビジランス作業部会)のレビューを受けて、既に EU 全域での PI に非定型的大腿骨折のリスクの警告が記載されている。このような警告の記載が、このたびすべてのビスホスホネートクラスの医薬品に拡大される予定である。

ビスホスホネート含有医薬品の処方者は、大腿骨の非定型骨折がまれに発生する可能性があることを知っておくべきである。一方の脚で非定型骨折が疑われる場合は、もう一方の脚も検査すべきである。ビスホスホネート含有医薬品を骨粗鬆症に対して処方する医師は、使用が 5 年以上になる場合には特に、治療を継続する必要があるか定期的に検討すべきである。

ビスホスホネート含有医薬品を使用している患者は、大腿骨に起こるこのまれな骨折のリスクに

^A ビスホスホネート系薬には、alendronate, clodronate, etidronate, ibandronate, neridronate, pamidronate, risedronate, tiludronate and zoledronic acid が含まれる。

について知っておくべきである。大腿部、股関節部または鼠径部に疼痛、脱力や不快を感じた場合は、骨折の徴候である可能性があることから、必ず担当医に相談すべきである。

ビスホスホネート含有医薬品の製造販売承認取得者(MAH)は、この問題について注意深くモニターするよう求められている。

参考情報

※本件に関する Q&A は下記のサイトを参照。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf

※Alendronate 以外のビスホスホネート系薬の PI 改訂については下記のサイトを参照。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105286.pdf

Vol.9 (2011) No.11 (05/26) R06

【 EU EMA 】

- [‘Pandemrix’] インフルエンザ(H1N1)2009 ワクチン: EMAがナルコレプシーに関して暫定措置を推奨

European Medicines Agency recommends interim measures for Pandemrix

Press Release

通知日: 2011/04/15

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001244.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp

(抜粋)

CHMP は、[‘Pandemrix’]の製品情報を改訂し、[‘Pandemrix’]の小児および青年への使用を検討する際には、ナルコレプシーと[‘Pandemrix’]に関する疫学研究の予備的結果を考慮し、患者ごとのベネフィット・リスク評価を行うべきであるとの処方者に対する助言を加えることを推奨した。この措置は、欧州でのレビューの結果を待つ間の暫定的なものであり、レビューは 2011 年 7 月に結論が出る予定である。

参考情報

※フィンランドで報告されている[‘Pandemrix’]とナルコレプシーに関する詳細については、医薬品安全性情報【WHO】Vol.9 No.05 (2011/03/03)を参照。

Vol.9 (2011) No.11 (05/26) R07

【 英 MHRA 】

- 非定型(第 2 世代)抗精神病薬: 体重, 血糖および脂質レベルのモニタリングと管理について注意喚起

Atypical (second-generation) antipsychotics: reminder to monitor and manage weight, glucose, and lipid levels

Drug Safety Update Vol. 4, No. 9, 2011

通知日: 2011/04/04

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con111813.pdf>

統合失調症患者は, 精神疾患のない人と比較して, 事故などによらない自然な原因(主に心血管系疾患)で早逝する可能性が 3 倍高い^{1, 2)}。また統合失調症には, 心血管系の罹病・死亡の改善可能/不可能なリスク因子(喫煙, 栄養不足, 運動しない生活習慣, 心血管系疾患の家族歴など)が関連していると考えられている。

非定型(第 2 世代)抗精神病薬の一部は, 有意な体重増加(ベースラインから 7%を超える増加), 脂質異常症, 高血糖(代謝系の有害作用)と関連している。代謝系の有害作用の程度は個々の非定型抗精神病薬により異なる。入手データから, 特に clozapine, olanzapine, quetiapine が代謝系の有害作用と関連することが示唆されている³⁾。

CATIE 試験(Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness)のベースラインデータの解析から, 統合失調症患者では代謝障害の治療が不十分であることが確認されている⁴⁾。統合失調症患者ではベースラインでの心血管系の罹病・死亡のリスクが高いことを考慮すると, 患者の身体的健康を長期的にサポートするために, 非定型抗精神病薬による治療中に以下を実施する必要がある。

- 改善可能なリスク因子を早期に特定すること
- 代謝系の有害作用がさらに発現しないかモニターすること
- 代謝系の有害作用を管理すること

定型(第 1 世代)抗精神病薬については, 入手データから非定型薬で見られたような代謝系の有害作用との関連は裏付けられていないが, 統合失調症に伴うリスク上昇を考慮すると, 関連する臨床ガイドラインに従ってすべての患者の身体的健康の評価, モニタリング, 治療を行うべきである。

統合失調症に関する NICE ガイダンス⁵⁾は, 統合失調症患者の身体的健康のスクリーニングについて詳細な情報を提供している(9 章 9.2.3.6~9.2.3.10 を参照)。

◇医療従事者向けの助言

NICE ガイダンス

- 一般開業医や一次診療を行う医師は、統合失調症患者の身体的健康を年に1回以上モニターすべきである。NICE 臨床ガイドライン 67—脂質改善⁶⁾の説明にあるように心血管系疾患のリスク評価に焦点を当て、統合失調症患者では一般集団よりも心血管系疾患のリスクが高いことに留意しておくこと。
- 統合失調症患者のうち、心血管系疾患および/または糖尿病のリスクが高い患者(血圧の高い患者、脂質レベルの高い患者、喫煙者、ウエスト周囲径が大きい患者など)を可能な限り早い機会に特定すること。これらの疾患を予防するため、NICE ガイドラインを用いて適切に管理すること^{6~9)}。
- 糖尿病および/または心血管系疾患を有する統合失調症患者については、NICE ガイドラインに従って一次診療を行うこと。
- 健康な食生活や定期的な運動を維持するよう、必要に応じて患者を促し、教育すること。
- 抗精神病薬の変更を決定する際には、有効性のベネフィットと患者の精神状態が不安定になるリスクを慎重に評価した上で行うこと。

文 献

- 1) Brown S, et al. *Br J Psychiatry*. 2010; 196: 116–21
 - 2) Hennekens CH. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:4-7
 - 3) Rummel-Kluge C, et al. *Schizophr Res* 2010;123:225-33
 - 4) Nasrallah HA, et al. *Schizophr Res* 2006;86:15-22
 - 5) National Institute for Health and Clinical Excellence. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). Clinical guideline 82. 2009 www.nice.org.uk/CG82
 - 6) National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical guideline 67. 2008. www.nice.org.uk/CG67
 - 7) National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 1 diabetes diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. Clinical guideline 15. 2004. www.nice.org.uk/CG15
 - 8) National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes the management of type 2 diabetes (update). Clinical guideline 66. 2008. www.nice.org.uk/CG66
 - 9) National Institute for Health and Clinical Excellence. Obesity: guidance on the prevention identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. Clinical guideline 43. 2006. www.nice.org.uk/CG43
- ◎ Clozapine〔クロザピン, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi-acting receptor-targeted antipsychotics)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Olanzapine〔オランザピン, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi-acting receptor-targeted antipsychotics)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Quetiapine〔クエチアピン, 非定型抗精神病薬(MARTA, multi-acting receptor-targeted agents)] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.11 (05/26) R08

【 カナダ Health Canada 】

• Fluticasone propionate: 骨壊死のリスク

Fluticasone propionate and osteonecrosis

Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 21 - Issue 2 - April 2011

通知日: 2011/04/19

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n2-eng.php#a1

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n2-eng.pdf

◇要 点

- Health Canada は、fluticasone propionate との関連が疑われる骨壊死の報告をこれまでに 5 件受けている。
- 高用量の吸入用副腎皮質ステロイド薬に伴う骨壊死の可能性が文献上で示唆されている。
- 副腎皮質ステロイド誘発骨壊死は若年患者に発生しやすく、疾患が進行した場合の治療の選択肢は限られているため、早期発見が重要である。



Fluticasone propionate は、極めて強力な糖質コルチコイド系ステロイド性抗炎症薬である。カナダでは、点鼻スプレー、吸入エアロゾル、吸入用粉末、外用クリームとして入手可能である(表 1)^{1,2,3)}。

ステロイド誘発性骨壊死または無血管性壊死(avascular necrosis)は、血流障害から生じる骨細胞死を特徴とする。経口または静脈投与された副腎皮質ステロイドと骨壊死との関連が報告されている⁴⁾。吸入または外用ステロイド薬に関連する骨壊死も報告されているが、経口または静脈注射用ステロイドが交絡因子であった⁴⁾。重症の持続性喘息や好酸球性食道炎の治療などでは高用量の副腎皮質ステロイド吸入による治療が行われているが、このような高用量ステロイド治療に伴う骨壊死の可能性が示唆されている⁴⁾。

2010 年 10 月 31 日までに、Health Canada は、fluticasone propionate との関連が疑われる骨壊死の報告を 5 件受けている。1 件は、33 歳の男性が、吸入用 fluticasone を 1 日 3 回、数年間使用した後、手術を要する両側の股関節部の無血管性壊死を起こしたという報告であった。以前のステロイド治療歴(種類は未特定)のみが特定されたリスク因子として報告されていた。別の骨壊死の報告は、[‘Advair Diskus’]を 4 カ月間、[‘Flovent’]および別の吸入副腎皮質ステロイド(beclomethasone)を約 8 年間、[‘Flonase Nasal Spray’]を時々約 3 年間使用した 46 歳の男性に関するものであった。この報告には副腎皮質ステロイドの全身治療歴の記載はなかった。他の 3 報告は情報が限られていた。

副腎皮質ステロイドの点鼻および吸入使用で全身性の有害反応が起こる可能性がある^{1,2)}。Fluticasone propionate の長期的影響はいまだに不明である。吸入および点鼻用副腎皮質ステロイドに伴う全身性有害反応についての相対的な決定因子を評価したところ、fluticasone propionate は全身性の作用が高いと判定された⁵⁾。副腎皮質ステロイド誘発骨壊死は若年患者(発症平均年齢

33 歳)に発生しやすく進行した場合の治療選択肢は限られているため、早期発見が重要である⁴⁾。医療従事者、患者、および介護者は、吸入または点鼻用副腎皮質ステロイドに伴う骨壊死の可能性に注意すべきであり、疑われるいかなる症例についても Health Canada に報告するよう要請する。

表 1:カナダで販売されている fluticasone propionate 含有製品*

製品名(販売開始年)	投与経路	適応
['Flonase'] (1993)	点鼻	アレルギー性鼻炎 ²⁾
['Flovent Diskus'] (1998)	吸入	小児および成人での喘息の予防的管理 ¹⁾
['Flovent HFA'] (2001)	吸入	小児および成人での喘息の予防的管理 ¹⁾
['Advair Diskus']†(1999)および ['Advair HFA']†(2001)	吸入	配合剤の使用が適切であると考えられる患者での喘息および慢性閉塞性肺疾患の維持療法 ³⁾
['Cutivate'] (2004)	外用クリーム	副腎皮質ステロイド反応性皮膚疾患の炎症および掻痒性症状の軽減

*点鼻スプレーについては、ジェネリック医薬品も入手可能。

†Fluticasone propionate/salmeterol xinafoate 配合剤。

[執筆者:Nadiya Jirova, MSc, Health Canada]

文 献

- 1) Flovent HFA, Flovent Diskus (fluticasone propionate) [product monograph]. Mississauga (ON): GlaxoSmithKline Inc.; 2010.
http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Flovent_2010.pdf
- 2) Flonase (fluticasone propionate) [product monograph]. Mississauga (ON): GlaxoSmithKline Inc.; 2004.
http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Flonase_2011.pdf
- 3) Advair Diskus (salmeterol xinafoate/fluticasone propionate) [product monograph]. Mississauga (ON): GlaxoSmithKline Inc.; 2008.
http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Advair_2011.pdf
- 4) Powell C, Chang C, Naguwa S, et al. Steroid induced osteonecrosis: an analysis of steroid dosing risk. *Autoimmun Rev* 2010;9(11):721-43.
- 5) Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids. *Drug Saf* 2000;23(1):11-33.

©Fluticasone〔fluticasone propionate, フルチカゾンプロピオン酸エステル(JAN), 副腎皮質ステロイド〕国内:発売済 海外:発売済 ※国内で吸入・点鼻の適応あり。

Vol.9 (2011) No.11 (05/26) R09

【カナダ Health Canada】

• Rosiglitazone-fenofibrate相互作用: HDLコレステロール値を予想に反して著しく低下させる
Rosiglitazone-fenofibrate interaction: severe paradoxical decreased high-density lipoprotein cholesterol levels

Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 21 - Issue 2 - April 2011

通知日: 2011/04/19

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n2-eng.php#a2

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n2-eng.pdf

◇要 点

- Health Canada は, rosiglitazone と fenofibrate を併用した患者で, HDL コレステロール低下の報告を 8 件受けている。
- 観察研究および症例報告では, さまざまなフィブレート系薬 (fenofibrate, bezafibrate など) の使用に伴い HDL コレステロールが予想に反して著しく低下する可能性が示されている。
- これらの研究および症例報告には, 一部の患者で HDL コレステロールの低下に rosiglitazone と fenofibrate または bezafibrate との相互作用が関わっている可能性を示唆する報告がある。



Rosiglitazone は, カナダでは他のすべての経口抗糖尿病薬が効果不十分であるか, 禁忌, または忍容性がない 2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善を適応としている。カナダでは, [‘Avandia’] の商品名で 2000 年から販売されている。Fenofibrate は, 数種の脂質異常症 (dyslipidemia) の治療に適応がある。カナダでは, [‘Lipidil’] の商品名で 1990 年から販売されている。

両薬はともに HDL コレステロールの血清濃度を上昇させることが知られている。一方, 文献¹⁾では, rosiglitazone と fenofibrate の併用に関連して HDL コレステロールが予想に反して著しく低下 (<0.52 mmol/L と定義) する症例が報告されている。1.03 mmol/L を下回る血清 HDL コレステロール値は, 心血管系疾患のリスク因子であると考えられている^{2,3)}。

2010 年 9 月 30 日の時点で, Health Canada は rosiglitazone と fenofibrate を併用した患者で HDL コレステロールが低下した報告を 8 件受けている。これらの患者では, 報告された最低値には 0.02 ~ 0.43 mmol/L の幅があった。報告のうちの 1 件は, 2005 年の Canadian Adverse Reaction Newsletter に掲載された⁴⁾。別の 1 件は文献に発表された⁵⁾。8 人の患者のうち 3 人で rosiglitazone 投与を中止したところ, fenofibrate 投与は継続していたが, HDL コレステロール値が改善された。別の患者では, 両薬ともに投与を中止したところ HDL コレステロール値が改善された。これらの症例のうちの 1 つは, 急性脳卒中の臨床試験中に見いだされた。死亡した患者はいなかった。

観察研究と症例報告では, さまざまなフィブレート系薬 (fenofibrate, bezafibrate, または

ciprofibrate)の使用に伴って、rosiglitazoneを同時に使用していなくても HDL コレステロール値が予想に反して著しく低下する可能性が報告されている^{1,6-8)}。しかし、その後の試験データや最近発表された症例報告では、一部の患者では、こうした HDL コレステロールの低下に rosiglitazone と fenofibrate または bezafibrate との相互作用が関わることが示唆されている^{1,5-12)}。

Rosiglitazone はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ : PPAR- γ) 作動薬であり、fenofibrate は PPAR- α 作動薬である。PPAR 作動薬への反応性に関する遺伝的多型が、HDL コレステロールの主要なリポタンパク質であるアポリポタンパク質 A-I の代謝に影響する可能性があることが示唆されている¹⁰⁻¹²⁾。Rosiglitazone と fenofibrate の相互作用の機序は不明である。

医療従事者に、fenofibrate および rosiglitazone の単独使用または併用との関連が疑われる HDL コレステロール値低下症例をすべて報告するよう要請する。

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

文 献

- 1) Goldberg RB, Mendez AJ. *J Clin Lipidol* 2007;1(1):41-56.
- 2) American Heart Association. Cholesterol: about cholesterol. Dallas (TX): The Association. Available: www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/About-Cholesterol_UCM_001220_Article.jsp (accessed 2011 Mar 28).
- 3) National Cholesterol Education Program. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2001. Available: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf (accessed 2010 Oct 20).
- 4) Willcox D. Can Advers Reaction Newsl 2005;15(3):2. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v15n3-eng.php#a3
※医薬品安全性情報【Health Canada】Vol.3 No.13(2005/07/14) 参照。
- 5) Gutschi LM, Malcolm JC, Favreau CM, et al. *Ann Pharmacother* 2006;40(9):1672-6.
- 6) Mymin D, Dembinski T, Friesen MH. *J Clin Pharmacol* 2009;49(7):865-71.
- 7) Magee G, Sharpe PC. *J Clin Pathol* 2009;62(3):250-3.
- 8) Glaysher J, van Heyningen C. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007;7(6):295-7.
- 9) Normén L, Frohlich J, Montaner J, et al. *Diabetes Care* 2004;27(9):2241-2.
- 10) Keidar S, Guttman H, Stam T, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(11):1192-4.
- 11) Alvarez CA, Russell NM, Edwards KL, et al. *J Clin Lipidol* 2008;2(6):447-52.
- 12) Schwing W, Hustak L, Taylor HC. *Endocr Pract* 2010;16(3):382-8.

◎Rosiglitazone〔ロシグリタゾン, チアゾリジン系経口抗糖尿病薬〕海外:発売済

◎Fenofibrate〔フェノフィブラート, フィブラート系脂質異常症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Bezafibrate〔ベザフィブラート, フィブラート系脂質異常症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Ciprofibrate〔シプロフィブラート, フィブラート系脂質異常症治療薬〕海外:発売済

Vol.9 (2011) No.11 (05/26) R10

【カナダ Health Canada】

• Varenicline: 糖尿病患者での高血糖

Varenicline and hyperglycemia in patients with diabetes

Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 21 - Issue 2 - April 2011

通知日: 2011/04/19

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n2-eng.php#a3

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n2-eng.pdf

◇要 点

- Health Canada は、1 型および 2 型糖尿病患者での varenicline との関連が疑われる高血糖の報告を 18 件受けている。
- これら 18 件の報告のうち 7 件には、positive dechallenge (varenicline の投与中止または減量により有害反応が軽減) が記載されていた。



Varenicline[‘Champix’]は、禁煙カウンセリングと併用して成人での禁煙治療に適応がある¹⁾。現在のカナダ製品モノグラフでは、糖尿病と高血糖は「臨床試験でまれに起こった有害反応」の項に掲載され、これらの有害反応は各々、あまり起こらない(infrequent)およびまれ(rare)と記載されている^{1)A}。

2007 年 4 月の発売日から 2010 年 9 月 30 日までに、Health Canada は、1 型および 2 型糖尿病患者での varenicline との関連が疑われる高血糖の報告を 18 件受けている(表 1)。これら 18 件の報告のうち 2 件は入院を必要とした。7 件には、positive dechallenge (varenicline の投与中止または減量により有害反応が軽減) が記載され、1 件には negative dechallenge (varenicline を中止した後に有害反応が軽減せず) が記載されていた。患者の 1 人では、varenicline の投与後に毎回血糖値が上昇することが報告されていた。糖尿病は、高血糖を特徴とする慢性代謝性疾患であり、そのため、これらの症例すべてにおける交絡因子である。一部の報告で特定されたほかの交絡因子には、感染、薬物治療(インスリン、経口抗糖尿病薬、利尿薬など)、飲酒、喫煙があった。一部の症例では、varenicline 服用中もまだ喫煙している患者がいた。

糖尿病患者での varenicline との関連が疑われる高血糖の報告は、医学文献上では見られない。糖尿病患者での低血糖については、varenicline 治療開始後に頻回の発作を起こした 1 症例が論文報告されており、血漿グルコース値の家庭でのモニタリングを強化するよう推奨されている²⁾。

^A 製品モノグラフでは、患者 100～1000 人あたり 1 人に起こる有害反応を“infrequent”，患者 1000 人あたり 1 人より低い頻度の有害反応を“rare”と定義している。

表 1: 糖尿病患者での varenicline との関連が疑われる高血糖の報告 16 件*の要約
(2010 年 9 月 30 日時点での Health Canada への報告分)†

症例	年齢性別	有害反応 発現までの 期間‡	Dechallenge§	上昇した血糖 値 (mmol/L)	併用薬
1¶	63 歳 女性	10 日	Positive	12 (翌日は 70)	Insulin lispro and NPH, ramipril, furosemide
2	52 歳 女性	4 日	Positive	16 (5.7 から上昇)	Metformin, ASA 腸溶錠, atorvastatin, metoclopramide, nifedipine, pantoprazole, perindopril, triamterene, hydrochlorothiazide
3	NA 男性	3 日	Positive	22	Insulin, unspecified hypocholesterolemic agent, levothyroxine sodium
4	50 歳 男性	不明	Positive	30	Rosiglitazone, cilazapril, lansoprazole, oxycodone, topiramate
5	49 歳 女性	不明	Positive	16-19	Glyburide, metformin, ASA, rosuvastatin
6	42 歳 女性	不明	Positive	35	Metformin, cetirizine, pantoprazole, pravastatin, salbutamol, venlafaxine, verapamil
7	43 歳 女性	2 日	不明確	31-33 (5-13 から上昇)	Insulin NPH and R, pancrelipase, budesonide / formoterol inhaler, clonazepam, rabeprazole, spironolactone
8	NA NA	2 日	不明	18-20 (7 から上昇)	多剤の抗糖尿病薬 (詳細は報告に記載されていない)
9	57 歳 男性	3 日	Negative	15	Glyburide, metformin, diltiazem, doxazosin, hydrochlorothiazide, losartan, omeprazole, simvastatin
10	40 歳 女性	不明	該当せず	20	Insulin
11	NA 女性	不明	不明	24-30 (6-13 から上昇)	Insulin
12	50 歳 女性	不明	不明	17-18 (7 から上昇)	Insulin glargine (被疑薬としてともに報告), insulin lispro, ASA 腸溶錠, calcium and vitamin D, mesalazine
13	65 歳 男性	不明	不明	19 (5.5 から上昇)	Insulin, atorvastatin, doxazosin, ezetimibe, pantoprazole, ramipril
14	59 歳 男性	不明	該当せず	33	Glyburide; 高血圧, コレステロール, 痛風のための約 10 種類の併用薬を服用していたとの記載あり
15	60 歳 男性	不明	不明	16-17	Insulin, naproxen, lorazepam
16	66 歳 女性	不明	Positive	33 以上	Metformin, glyburide, ASA 腸溶錠

注: ASA = acetylsalicylic acid, NA = not available (該当データなし)

*18 件の報告のうち 2 件は情報が限られていたため、この表に含めていない。

†これらのデータは、有害反応が実際より少なく報告されており、患者への曝露も当該薬の販売期間も考慮されていないため、有害反応の発生率を算定するために使用することはできない。

‡治療開始日からの推定。

§薬の投与中止に対する反応。薬を中止または投与量を減量後に反応の軽減が見られた場合、"positive dechallenge"と見なした。

¶不安定型糖尿病患者と報告。

[執筆者: Maria Longo, RPh, BScPharm, Health Canada]

文 献

- 1) Champix (varenicline) [product monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada Inc; 2010.
- 2) Kristensen PL, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Varenicline may trigger severe hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25 (5):625-6.

◎Varenicline〔Varenicline Tartrate, バレニクリン酒石酸塩(JAN), $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分作動薬, 禁煙補助薬〕国内:発売済 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【NZ MEDSAFE】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 :天沼 喜美子,青木 良子