

医薬品安全性情報 Vol.9 No.22 (2011/10/27)

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)】

- FDA 規制下の医薬品: FDA はどのように評価しているか2
- 2011 年 4～6 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4

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Dronedarone[‘Multaq’]: 使用制限を推奨5

【カナダ Health Canada】

- Aprotinin[‘Trasylol’]: Health Canada が販売一時停止を解除7

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

- Prescriber Update Vol. 32 No.3
 - ビスホスホネート系薬: まれではあるが重篤な眼内炎症に関する注意喚起10
 - Bevacizumab[‘Avastin’]: 早発卵巣機能不全に関する注意喚起12
 - プロトンポンプ阻害薬: 間質性腎炎との関連13
 - Isotretinoin (にきび治療薬): うつ病のリスク14

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.22 (10/27) R01

【 米 FDA 】

- FDA 規制下の医薬品: FDA はどのように評価しているか

How FDA Evaluates Regulated Products: Drugs

<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm269834.htm>

(Web 掲載日: 2011/08/29)

FDA の Strategic Action Plan for Risk Communication (リスク伝達のための戦略的行動計画) は, FDA が規制している製品の安全性および有効性に関してどのように決定を行うかを消費者に知らせるためのイニシアティブである。本記事は, 患者や消費者にとって製品の使用が安全かを FDA が判断するために用いるデータおよび手法 (またその限界) に関する一連の記事のうち, 最初のものである。

FDA の医薬品評価センター (CDER: Center for Drug Evaluation and Research) による医薬品の安全性および有効性の評価方法を以下に示す。



◇ 医薬品の規制

情報収集の方法

- 企業が新薬の承認を得るための第一歩は, その医薬品の作用を知り, ヒトでの試験が可能なほど安全であるかを判断するため, 実験室での試験や動物での試験を実施することである。企業は, ヒトでの試験を開始する前に IND (Investigational New Drug: 治験許可申請) を提出し, FDA の審査を受ける。
- 企業は, 医薬品の有効性および安全性を試験するために, 3 つのフェーズにわたる一連のヒト臨床試験を FDA のモニタリング下で実施する。
- 次に, 企業は NDA (New Drug Applications: 新薬承認申請) のため, これらの試験すべてのデータを CDER に送付する。CDER の科学者のチーム (医師, 統計専門家, 毒性学者, 薬理学者, 化学者その他) が, データおよび添付文書案を審査する。
- この審査で, 申請された用法での当該医薬品のベネフィットがリスクを上回ることが確認された場合に, 販売が承認される。
- FDA は, 医薬品が市販された後にさまざまな方法でその医薬品の安全性や有効性のモニタリングを行う。ひとつの方法は MedWatch を介した方法である。MedWatch では, FDA の安全性情報を提供しており, また有害事象報告プログラムを通して, 消費者, 医療従事者および製薬企業から有害反応の疑い症例 (医薬品の副作用) の報告を受けている。また FDA は, 処方箋薬の使用および健康アウトカムに関する情報を収集したデータベースにアクセスできる。これらの

データは、FDA 職員が医薬品の副作用を特定、理解するのに役立つ。

- 医薬品関連の予期しない健康リスクが検出された場合、Drug Safety Communication を消費者および医療従事者向けに発行する場合がある。当該医薬品を使用する際の安全性と有効性を引き続き保証するため、特定された新たな安全性問題に関する説明を添付文書に記載する。当該医薬品に重大なリスクが特定され、全体的なリスクがベネフィットを上回った場合には、市場撤退となることがある。

◇安全性データの限界

- FDA は、ヒトでの臨床試験のさまざまなフェーズにおいて企業に指導を行う。それでも、新薬の臨床試験における被験者数は市販後にその医薬品を使用する患者数と比較して通常少ない。このため、まれな副作用の検出が困難である。
- 医薬品の承認前に専門家チームがヒトでの試験データの分析を行っても、すべての有害反応、特に非常にまれなリスクの特定は、類似医薬品の使用により事前にそのリスクが生じていない限り困難である。
- 問題を複雑にしているのは、市販後の医薬品では、患者がその医薬品を他の医薬品と併用している場合が多く、その医薬品に対する患者の反応の予測が困難なことである。また、医薬品が患者に及ぼす影響は、年月の経過に伴い変化することがある。
- MedWatch を通じて毎年何十万件もの有害事象が報告されるが、この有害事象報告システムへの報告は自発的に行われるものであり、報告されない重篤な医薬品有害反応が存在する。
- 米国の医療システムは統合されていないため、ある特定の医療システムや複数の医療システムにおいて有害作用を追跡する標準的な方法はない。医療保険データベースがこの点で役立つ可能性がある。しかし、多くの人は雇用先を通じて保険に加入しているため、患者が職業を変えず、同じ医療保険システムに登録されている場合に限り、医療保険データは正確である。医療システムが統合されていないという問題があるため、多年にわたり使用される医薬品の安全性をモニターする FDA の能力には限界がある。しかし FDA は現在、臨床現場での医薬品の安全性についての情報をさらに得るため、センチネル・イニシアティブ (Sentinel Initiative) という新しい電子システムにより、複数の医療システムからのデータを利用する方法を開発中である*¹。

最終的に、FDA は新薬の評価にあたりバランスを取るという問題に直面する。ある医薬品が 1 人あるいは少数の人にとって良い医薬品であるならば、すべての人にも良い医薬品なのであろうか。医薬品を使用する患者や処方する医師にとって、どちらのリスクが許容できるであろうか。医薬品が市販され、安全性に関する新たな情報が得られた時点で、FDA は上記のような問題に医薬品のライフサイクルを通じて繰り返し立ち戻らなければならない。

最後に、どれほど多くのデータがあったとしても、既知のベネフィットと、既知または潜在的・未知のリスクとを比較検討した上で我々はしばしば判断を下さなくてはならない。

参考情報

※1: センチネル・イニシアティブ (Sentinel Initiative) については, FDA の下記資料を参照。

Racoosin, J FDA's Sentinel Initiative—A National Strategy for Monitoring Medical Product Safety (<http://www.c-path.org/pdf/RacoosinPSSW.pdf>)

Vol.9 (2011) No.22 (10/27) R02

【 米 FDA 】

● 2011 年 4～6 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 April - June 2011

Surveillance

通知日: 2011/09/21

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm270938.htm>

表は, AERS データベースを用いて 2011 年 4～6 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取ることがある。

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わけ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(2011 年 4～6 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 7 月 31 日時点)
Anagrelide HCl[‘Agrylin’]と aspirin	薬物相互作用による出血 性のイベント	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。
Asenapine maleate[‘Saphris’]	口腔内水疱、口腔内潰瘍、 口腔内びらん	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。
Bevacizumab[‘Avastin’]	顎骨壊死	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。
注射用 colistimethate sodium	用量の取り違えおよび投薬 関連の過誤による死亡	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。 ISMP Alert(2011 年 6 月 29 日付)を参照 ^{*1} 。
Dronedarone HCl[‘Multaq’]	肺毒性	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。
Everolimus[‘Afinitor’], [‘Zortress’]	急性および慢性の膵炎、胆 囊障害	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。
Methotrexate sodiumとプロトン ポンプ阻害薬	薬 物 相 互 作 用 に よ る methotrexate の排泄低下	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。
ムスカリン受容体拮抗薬	傾眠	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。
Sodium ferric gluconate 複合体 [‘Ferrlecit’]	アナフィラキシー反応	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。
Voriconazole[‘Vfend’]	長期使用に伴うフッ素症と 骨膜炎	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。

*1: <http://www.ismp.org/pressroom/PR20110629.pdf>

Vol.9(2011) No.22(10/27)R03

【 EU EMA 】

● Dronedarone[‘Multaq’]:使用制限を推奨

European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq

Press release

通知日:2011/09/22

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/09/human Pha_detail_000038.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

抗不整脈薬のベネフィット/リスク・バランスは、発作性または持続性の心房細動患者に限り、引き続き良好である。

EMA の医薬品委員会(CHMP)は、[‘Multaq’]の使用制限を推奨している。抗不整脈薬である[‘Multaq’]は、発作性または持続性の心房細動患者に対し、電気的除細動で回復した洞調律の維持を目的として、心調律を管理するためにのみ処方すべきである。[‘Multaq’]は、肝臓、肺、心血管系の有害事象を増加させるため、他の治療選択肢を検討した後にのみ処方すべきである。

CHMPは、肝臓、肺、心血管系の障害のリスクを軽減するため、他にもいくつかのリスク最小化対策を推奨した。

現在[‘Multaq’]を使用している患者に対し、次の診察時に現在受けている治療法を担当医に評価してもらうよう、推奨する。

Dronedaron[‘Multaq’]は抗不整脈薬である。心房細動の既往がある成人、または現在永続性でない心房細動を有する成人への使用を適応として、2009年に承認された。

[‘Multaq’]使用患者において重度の肝障害が複数報告されたことから、CHMPは2011年1月に同薬の総合的なベネフィット/リスク・バランスに関するレビューを開始した。レビュー中にCHMPは、臨床試験であるPALLAS試験(Permanent Atrial fibrillation Outcome Study Using Dronedaron on Top of Standard Therapy)^Aが早期中止されたという情報を得た。この中止は、[‘Multaq’]使用患者で心血管死、脳卒中、心血管疾患による入院など重度の心血管系の副作用が発生したことによる。PALLAS試験は、永続性心房細動に加え1つ以上のリスク因子を持つ65歳を超える患者を対象に行われた[‘Multaq’]のプラセボ対照比較試験である。[‘Multaq’]はこの種の患者には承認されていなかったとはいえ、CHMPはPALLAS試験の結果を懸念してレビュー範囲を拡大し、[‘Multaq’]の心血管安全性データ、および肺の障害リスクに関して入手した追加データもレビューした。

CHMPは、現在入手可能なデータを評価した結果、現時点で承認されている処方情報に従って[‘Multaq’]を使用した場合、肺だけでなく肝臓の障害リスクも上昇すると結論した。CHMPはまた、PALLAS試験の被験者に発生した心血管系事象から、一部の永続性でない心房細動の患者に心血管系副作用が起きるリスクが高まるのではないかと考えた。しかしながら、CHMPは、心房細動のような困難な症状に対して治療の選択肢が多く存在することは重要であり、一部の永続性でない心房細動の患者にとって[‘Multaq’]は依然として有用な治療選択肢であると考えた。したがって、CHMPは、肝臓、肺、心臓の障害リスクを最小化するために処方者および患者向けの処方情報を改訂するならば、これらの一部の患者では[‘Multaq’]のベネフィットがリスクを上回るとの見解を示した。改訂内容は以下の通りである。

- ・[‘Multaq’]による治療は、発作性または持続性の心房細動患者で洞調律を維持しているときに限定すべきである。心房細動がまだ存在している患者への使用は適応から除外されている。
- ・[‘Multaq’]による治療は、他の抗不整脈薬を検討した後にのみ専門医が開始し、モニタリングを行うべきである。
- ・[‘Multaq’]は、永続性心房細動、心不全、または左室収縮機能不全を有する患者には使用してはならない。
- ・心房細動が再発した場合、医師は治療の中止を検討すべきである。
- ・[‘Multaq’]は、別の抗不整脈薬であるamiodaroneによる治療に伴い肝臓または肺に障害が生じたことのある患者には、使用してはならない。
- ・[‘Multaq’]使用中の患者については、心調律とともに肺と肝臓の機能も定期的にモニターすべき

^A <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01151137?term=pallas&rank=1>

である。特に肝機能について、治療開始後最初の数週間は注意深くモニターすべきである。

CHMPの見解は、採択を得るためにEC (欧州委員会) へ送られた。

参考情報

※本件に関し、英国の MHRA (10 月 13 日付) から通知が行われている。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON131928>

◆関連する医薬品安全性情報

PALLAS試験での心血管事象については、【米FDA】Vol.9 No.17 (2011/08/18) を参照。

肝障害と心不全のリスクについては、【米FDA】Vol.9 No.4 (2011/02/17)、【英 MHRA】Vol.9 No.4 (2011/02/17) を参照。

薬剤情報

◎Dronedarone [Dronedarone hydrochloride (USAN), 抗不整脈薬] 国内: Phase II (2011/9/22現在) 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.22 (10/27) R04

【カナダ Health Canada】

• Aprotinin [‘Trasylol’]: Health Canada が販売一時停止を解除

Health Canada decision on Trasylol (aprotinin)

Advisories and Warnings

通知日: 2011/09/21

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_124-eng.php

Health Canada は、心臓手術の際に用いる医薬品の aprotinin [‘Trasylol’] に関する総合的な安全性レビューの結果を通知する。

Health Canada は [‘Trasylol’] について慎重なレビューを行い、Health Canada が承認した適応に従って同薬を使用した場合にはベネフィットがリスクを上回ると結論した。[‘Trasylol’] は、冠動脈バイパス術 (CABG: Coronary Artery Bypass Graft) を受ける患者を適応としている。この適応での使用にともなう死亡リスク上昇を示唆するエビデンスはない。この評価の結果、[‘Trasylol’] の製造業者である Bayer 社は、カナダでの [‘Trasylol’] の販売を再開できることとなった。

[‘Trasylol’] は、CABG 中の生命を脅かすような失血の予防に使用される。CABG は、動脈閉

塞で心臓発作や死亡のリスクが高い場合に心臓への血流を改善するため行われる。[‘Trasylol’]は出血を減少させることから、輸血が不要あるいは少量で済み、ひいては合併症のリスクが低くなる。

Health Canada は、レビュー中に特定した新たな安全性問題に対処するため、安全対策を新たに導入した。Health Canada は、処方情報に枠組み警告を追加して以下の内容を強調するよう求めた。すなわち、[‘Trasylol’]の適応外使用に伴う死亡リスク上昇がいくつかの研究で報告されていること、およびベネフィットとリスクを慎重に検討した上で、承認適応でのみ[‘Trasylol’]を使用すべきことである。また警告として、医師は[‘Trasylol’]の血液凝固時間への影響を認識し、推奨された血液凝固管理方法を遵守すべきであることや、[‘Trasylol’]が腎臓疾患のリスクを上昇させることを強調する記述も追加された^{*1}。

心臓手術患者への抗線溶薬の使用を評価した BART 試験^{*2}において、[‘Trasylol’]の投与患者では出血を減少させる別の 2 剤と比較して死亡数が多かったため、BART 試験は中止された。この試験結果を受け、Health Canada の要請により、[‘Trasylol’]は 2007 年 11 月に販売一時停止となっていた。BART 試験には複雑な心臓手術を受ける高リスク患者が参加していたが、カナダでは[‘Trasylol’]および他の 2 剤はこのような患者への使用を適応としていない。

Health Canada の決定は、BART 試験データの評価、その他の臨床試験データ、市販後研究、Bayer 社からの情報、Health Canada が招集した[‘Trasylol’]に関する専門家諮問委員会からの情報など、エビデンス全体の総合的なレビューにもとづいている。

◇主要な結果の要約

- ・臨床試験および市販後研究のエビデンスは、現在も、Health Canada が承認した適応に従って[‘Trasylol’]を使用した場合(基本的な CABG での使用)には同薬のベネフィットがリスクを上回ることを裏付けている。
- ・承認適応での[‘Trasylol’]の使用に関する臨床試験データは、死亡リスクの上昇を示していない。
- ・死亡リスクの上昇を示唆したデータは、弁置換術や弁修復術など複雑で高リスクの手術の際に[‘Trasylol’]を使用したことに関連して得られており、これは適応外使用である。このリスクの詳細な特徴は不明であり、今後の研究課題である。
- ・Health Canada は BART 試験について、[‘Trasylol’]と他の 2 剤との比較で死亡リスク(CABG ありなしの場合)を確実に評価するようデザインされておらず、[‘Trasylol’]投与患者群での死亡数の増加は偶然であった可能性がある^{と結論した}。
- ・Health Canada による BART 試験のレビューから、[‘Trasylol’]は他の医薬品とは異なり、血液凝固時間を示すある種の数値を延長させることが明らかになった。この作用を認識していない場合は、血栓や死亡のリスクが高まり、術中の血液凝固管理方法に影響する可能性がある。

前述した[‘Trasylol’]処方情報への枠組み警告追加に加え、Health Canada は Bayer 社に対し、

複雑な心臓手術を受ける高リスクの患者において、[‘Trasylol’]の使用の安全性と有効性を評価する試験をさらに実施するよう要請した。

Health Canada は、[‘Trasylol’]の安全性について能動的なモニタリングを引き続き実施する予定である。

参考情報

※本件に関し、Bayer 社から医療従事者向け(2011 年 9 月 19 日付)および一般向け(21 日付)のレターが公表されている。

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2011/trasylol_3_nth-aah-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/public/2011/trasylol_3_p-c-cp-eng.pdf

*1:改訂された[‘Trasylol’]製品モノグラフの枠組み警告から、関連箇所を以下に抜粋する。

<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=eng> (左記サイトから検索)

- ・[‘Trasylol’]はヘパリンの使用を節減する効果のある医薬品ではなく、[‘Trasylol’]による治療中はヘパリンを用いた適切な抗凝固療法を行うことが重要である。[‘Trasylol’]による治療を受ける患者では、術中や術後数時間、部分トロンボプラスチン時間(PTT)およびセライト活性凝固時間(Celite ACT)が延長することが考えられる。したがって、ヘパリンによる抗凝固のモニタリングを PTT のみで行わないこと。
- ・[‘Trasylol’]により周術期に腎機能不全のリスクが上昇し、透析の必要性が増す可能性がある。このリスクは、腎障害のある患者や、アミノグリコシド系抗生物質や腎機能を低下させる医薬品の使用患者では特に上昇する可能性がある。

*2: Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population study (心臓手術患者群における抗線溶薬による出血予防の無作為化試験)

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】、【米 FDA】Vol.6 No.11(2008/05/29)、【EU EMA】、【英 MHRA】Vol.5 No.25(2007/12/13)

薬剤情報

◎Aprotinin[アプロチニン、蛋白分解酵素阻害剤、抗線溶薬(抗プラスミン薬)、止血剤]

国内:販売一時停止(2007/11/07 発表) 海外:販売一時停止(2007/11/05 発表)

※現時点では、米国 FDA、欧州 EMA における販売一時停止解除の報告はない。

Vol.9 (2011) No.22 (10/27) R05

【NZ MEDSAFE】

● ビスホスホネート系薬:まれではあるが重篤な眼内炎症に関する注意喚起

Reminder: Keeping an eye on bisphosphonates

Prescriber Update Vol. 32 No.3

通知日:2011/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/puarticles/bisphosphonatessept2011.htm>

Medsafeは、ビスホスホネート系薬には、ぶどう膜炎、強膜炎など、まれではあるが重篤ないくつかの眼内炎症との関連がみられていることを処方者に注意喚起する。

2011年6月30日現在、CARMはさまざまな医薬品と関連したぶどう膜炎(虹彩炎を含む)の症例報告を計28件受けている。CARMは、このうち約3分の1(8件)について、ビスホスホネート系薬と因果関係があると評価した。

報告された症例の多く(4件)はalendronateに関連しており、pamidronate(3件)とzoledronate(1件)の使用に関連したぶどう膜炎も報告されている。ビスホスホネート系薬が骨粗鬆症を主な適応として承認されているため、症例は高齢女性が多かった。

ビスホスホネート系薬の使用開始から有害反応発現までの期間は概して短く、すべての症例で治療開始後1カ月以内に発症していた。症例の半数以上は、報告時には患者がすでに回復していたか、または症状が好転していたと記されていた。

ぶどう膜炎はぶどう膜の炎症である。ぶどう膜は眼球を覆う膜で、色素と血管に富み、脈絡膜、毛様体、虹彩から成る¹⁾。ぶどう膜炎は炎症が起こっている眼内の部位によって解剖学的に分類される²⁾。

- ・前部ぶどう膜炎 — 虹彩および前房の炎症(最も多い病型)
- ・中間部ぶどう膜炎(毛様体扁平部炎とも言う) — 毛様体の炎症
- ・後部ぶどう膜炎 — 網膜と脈絡膜の炎症
- ・全ぶどう膜炎 — ぶどう膜全体の炎症

ぶどう膜炎の最も一般的な症状は、眼の充血(特に角膜辺縁部)、羞明、眼痛、視力低下もしくは霧視、飛蚊症などである。

前部ぶどう膜炎では、瞳孔が収縮したり、ときには不規則な形態となることがある。前部ぶどう膜炎の重症例では、クリーム色の炎症性壊死組織片の集まり(前房蓄膿)が虹彩下部を覆っているのが視認できることがある⁴⁾。ぶどう膜炎は片眼にも両眼にも発生しうる²⁾。

ぶどう膜炎の重篤な合併症は、白内障、緑内障、網膜浮腫、永久失明などである²⁾。

薬剤性ぶどう膜炎が疑われる患者では、被疑薬を中止すべきであり、眼科医による検査と炎症

を抑える治療を受けるよう勧めるべきである。診断と治療が迅速であれば、薬剤性ぶどう膜炎はほとんどの場合回復可能である⁵⁾。

ぶどう膜炎は自己免疫疾患、全身症状、感染症とも関連性が指摘されている。

文 献

- 1) Goldstein D., Pyatetsky D., Tessler H. 2009. Classification, symptoms and signs of uveitis. In: W Tasman, E Jaeger (eds). *Duane's Ophthalmology* (15th Ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 2) Kanski J. 2003. Uveitis. *Clinical Ophthalmology – A Systematic Approach* (5th Ed). New York: Butterworth-Heinemann.
- 3) Morris A., Elder M. 2006. Uveitis, drugs, and the HLAB27 antigen. *The New Zealand Medical Journal*. 119 (1230). [http:// www.nzma.org.nz/journal/119-1230/1887/](http://www.nzma.org.nz/journal/119-1230/1887/)
- 4) Personal communication, August 2011, Ophthalmologist, Wellington.
- 5) Fraunfelder F., Rosenbaum J. 1997. Drug-induced uveitis – Incidence, prevention and treatment. *Drug Safety*. 17 (3): 197-207.

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.2 No.07 (2004/04/08)

薬剤情報

- ◎Alendronic Acid〔アレンドロン酸ナトリウム水和物, Alendronate Sodium Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pamidronic Acid〔パミドロン酸二ナトリウム水和物, Pamidronate Disodium Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Zoledronic acid〔ゾレドロン酸水和物, Zoledronic Acid Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.9 (2011) No.22 (10/27) R06

【NZ MEDSAFE】

● Bevacizumab [‘Avastin’]: 早発卵巣機能不全に関する注意喚起

Premature ovarian failure with Avastin

Prescriber Update Vol. 32 No.3

通知日: 2011/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/AvastinSept2011.htm>

Medsafe は処方者に対し、bevacizumab [‘Avastin’] による治療を受けるすべての女性患者と、治療前に卵巣機能不全の可能性について話し合うよう助言する。また、治療中は卵巣機能不全の徴候・症状の発現について患者をモニターすべきである。

この助言は、最近実施された試験 (NSABP-C08) の公表結果で、[‘Avastin’] の使用に関連して卵巣機能不全の発現がかなりの頻度でみられたこと¹⁾にもとづいている。

卵巣機能不全は化学療法の合併症として良く認識されているが、これまでの[‘Avastin’]の臨床試験では報告されていなかった。処方者に対し、詳細な処方情報については[‘Avastin’]の添付文書(データシート)^Aを参照するよう助言する。

NSABP-C08 試験は、結腸癌の治療における[‘Avastin’]と新規の化学療法 (mFOLFOX6) の併用を評価するためデザインされた。この試験では、[‘Avastin’]/mFOLFOX6 併用治療を受けた閉経前女性の39%に卵巣機能不全が発現し、この発現率はmFOLFOX6のみの場合(発現率2.6%)と比較してかなり高かった。[‘Avastin’]の中止後、86%の女性で卵巣機能が回復した。

Bevacizumab [‘Avastin’] は、腫瘍の血管形成と増殖を阻害する遺伝子組換えモノクローナル抗体である。ニュージーランドにおいては、[‘Avastin’] は結腸直腸癌や腎細胞癌、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌、乳癌、悪性度の高い悪性神経膠腫など、種々の癌の治療を適応として承認されている。

卵巣機能不全の患者は通常、無月経(または月経不順)を呈し、エストロゲン欠乏症の症状(ほてり、寝汗、情動不安定など)を伴う場合もある²⁾。症状のコントロールや、長期のエストロゲン欠乏症による骨粗鬆症などの防止のために、医療介入が必要な場合がある。

文 献

- 1) Study NSABP C-08, a phase III trial in adjuvant treatment of mFOLFOX +/- Avastin in patients with colon cancer. Currently not published.
- 2) Rebar R W .2009. Premature Ovarian Failure. *Obstetrics and Gynecology* 113: 1355-1363.

^A 次のサイトから検索できる。 <http://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/dsform.asp>

◎Bevacizumab〔ベバシズマブ(遺伝子組換え), 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.22 (10/27) R07

【NZ MEDSAFE】

●プロトンポンプ阻害薬: 間質性腎炎との関連

Proton pump inhibitors and interstitial nephritis

Prescriber Update Vol. 32 No.3

通知日: 2011/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/ProtonPumpSept2011.htm>

CARM(有害反応モニタリングセンター)は, プロトンポンプ阻害薬(PPI)の使用に伴う腎臓の急性の有害反応, 主として間質性腎炎の報告を引き続き受けている。

2011年6月30日現在, CARMは, omeprazole (62件)とpantoprazole (3件)に関連した間質性腎炎の報告計65件を受けている。Lansoprazoleとesomeprazoleに関わる症例がCARMに報告されていないのは, この両PPIの使用がニュージーランドで少ないためと思われる。

急性間質性腎炎を発症した患者は, 急性腎不全と一致する非特異的症状を呈することがある¹⁾。発現する症状は, 発熱, 発疹, 好酸球増加症, 倦怠感, 筋肉痛, 関節痛, 体重減少, 尿量の変化, 尿中の赤血球または膿細胞, 高血圧などである^{2,3)}。血管炎に類似した症状を呈することもある⁴⁾。

間質性腎炎を示唆する症状を呈する患者では, 他のリスク因子よりもまずPPIの関与を考慮すべきである。他のリスク因子には, β -ラクタム系薬, 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID), スルホンアミド系薬, 利尿薬などがあり, また感染症, 免疫不全, 腫瘍性疾患を有する場合も含まれる^{2,3)}。

間質性腎炎の確定診断は腎生検でのみ可能である。間質性腎炎が疑われる場合, 尿の顕微鏡検査と腎機能評価を行うべきである。

薬剤性の間質性腎炎の場合, 原因医薬品をただちに中止し, 患者は腎臓専門医による精密検査を受けるべきである。

文 献

- 1) Kodner C., Kudrimoti A. 2003. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *American Family Physician*. 67 (12): 2527-2534.
- 2) Perazella M., Markowitz G. 2010. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nature Reviews – Nephrology*. 6:461-470.
- 3) Medsafe. 2006. Proton pump inhibitors and interstitial nephritis. *Prescriber Update*. 27 (1): 3.

4) Personal communication. August 2011. Consultant Physician and Geriatrician. Wellington.

◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.4 No.19 (2006/09/21)

薬剤情報

- ◎Omeprazole〔オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Lansoprazole〔ランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Pantoprazole〔パントプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕海外:発売済
- ◎Esomeprazole〔エソメプラゾールマグネシウム水和物, Esomeprazole Magnesium Hydrate (JAN) プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Rabeprazole〔ラベプラゾールナトリウム, Sodium Rabeprazole (JAN), プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Dexlansoprazole〔デクスランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬(PPI)〕国内: Phase II (2011/07/29現在) 海外:発売済

Vol.9 (2011) No.22 (10/27) R08

【NZ MEDSAFE】

• Isotretinoin (にきび治療薬): うつ病のリスク

Acne, isotretinoin and depression – inform and monitor

Prescriber Update Vol. 32 No.3

通知日: 2011/09

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/IsotretinoinSept2011.htm>

Isotretinoinで治療中のすべての患者にうつ病のリスクを伝え、治療中はうつ病の発症についてモニターするよう、処方者に注意を喚起する。

Isotretinoinは、他の治療法に抵抗性を示す重度の嚢胞性ざ瘡(にきび)の治療薬として承認されている。Isotretinoinは、同薬の処方経験があり、催奇形性のリスクを理解している処方者のみが処方すべきである。

Isotretinoinの使用とうつ病や自殺念慮との関連は、最初、症例報告と公表された症例集積から特定された。その後実施された複数の疫学研究では、相反する結果が得られている¹⁾。多くの場合、青年のざ瘡患者やざ瘡患者一般では精神障害の罹患率が高いなどの交絡因子が存在し、因果関係の評価を困難にしている²⁾。

最近ニュージーランドで行われた研究で、isotretinoin使用患者の5～10%に気分変動が発症し、高用量であるほど発症率が高いことが明らかになった³⁾。

最近行われたスウェーデンのコホート研究で、isotretinoinの使用と自殺企図の間に関連性があることが報告された⁴⁾。この研究により、リスクはisotretinoin開始の2年前から上昇を始め、治療中および治療後6カ月までが最も高いことが示された。さらに、isotretinoinによる治療を繰り返し受けている患者でリスクが最も高かった。このことから、患者が自分のざ瘡にどんなイメージを抱いているかにうつ病のリスクが関係している可能性がある。

さらに詳細な情報はisotretinoinのデータシートを参照^A。

主要なメッセージ

- ・ざ瘡患者はうつ病や自殺念慮のリスクがある。
- ・Isotretinoinの治療を受けているすべての患者について、うつ病の症状がないかモニターすべきである。
- ・患者（および両親や保護者）に、うつ病や自殺念慮のリスクについて知らせるべきである。
- ・うつ病や自殺念慮の症状が現れたら、isotretinoinをすでに中止していても、ただちに医師の診察を受けるよう患者に助言すべきである。
- ・単にisotretinoinの使用を中止するだけではうつ病の症状が緩和しないことがある。患者によっては追加治療が必要な場合がある。

文 献

- 1) Magin P and Sullivan J .2010. Editorial. Suicide attempts in people taking isotretinoin for acne. *BMJ*; 341: c5866
- 2) Halvorsen JA and Sterm RS et al .2011. Suicidal Ideation, Mental Health Problems, and Social Impairment Are Increased in Adolescents with Acne: A Population –Based Study. *Journal of Investigative Dermatology* 131: 363-370.
- 3) Rademaker M .2010. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australasian Journal of Dermatology* 51: 248-253
- 4) Sandstorm A et al .2010. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin; retrospective Swedish cohort study. *BMJ* 201; 341:c5812

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.4 No.17 (2006/08/24) , 【豪TGA】Vol.3 No.12 (2005/06/23)

^A <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/dsform.asp>

薬剤情報

◎Isotretinoin〔VitaminA 誘導体, 難治性にきび治療薬〕海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子