

# 医薬品安全性情報 Vol.2 No.10 (2004/05/27)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

## 目次

### 各国規制機関情報

- ・医薬品の分類を更新 [英 MHRA]..... p.1
- ・[ Desyrel ](trazodone hydrochloride)錠のラベリング改訂について [米 FDA]..... p.2
- ・[‘Zelnorm’](tegaserod hydrogen maleate)使用患者における下痢および虚血性大腸炎 [カナダ Health Canada]..... p.3
- ・吸収性止血剤と麻痺または他の神経障害との関連 [カナダ Health Canada]..... p.5
- ・[ Viread ](tenofovir disoproxil fumarate)の条件付き承認 [カナダ Health Canada]..... p.5
- ・[‘Orthoclone OKT3’](muromonab-CD3)治療を受けた小児患者に発現した重篤な副作用 [カナダ Health Canada]..... p.7
- ・スタチン系薬剤でのミオパシー：CK 濃度の検査と相互作用 [NZ MEDSAFE]..... p.8

### 各国規制機関情報 (2004/05/19 現在)

#### [ 英 MHRA ]

#### Recent reclassifications (2004/05/10)

#### 医薬品の分類を更新

英国では、医薬品の販売と供給については、Medicines Act1968 および Directive2001/83/EC により規定され、全医薬品は次の3つのカテゴリーに分類されている。

- ・Prescription Only Medicines (POM) - 処方せんにより入手可能
- ・Pharmacy (P) - 薬剤師の監督下で入手可能
- ・General Sale List (GSL) - スーパーマーケットのような一般的な小売店で入手可能

POM の規制が最も厳しいが、使用経験が積まれるにつれあるレベルの安全性がわかってくると、薬剤師の監督下での使用が認められる(P)。さらに経験が積み、専門家の助言を必要とせずに安全な使用が示された場合、GSLとして販売可能となる。2002年4月1日より、新しい再分類プロセスが始まり、POM P GSLへ迅速に移行できるシステムが整った。

今回、分類が更新されたが、変更の概要は以下の通りである。

POM から P へ

- ・Hyoscine butylbromide : 医学的に診断が確定された IBS (過敏性腸症候群) に由来する胃腸痙攣を緩和。
- ・Hyoscine : 経皮貼布薬は、乗り物酔い症状の予防。

- ・Adenosine : 最大1日量 750µg の経口投与薬。
- ・Diclofenac diethylammonium : 重篤ではない関節炎症状の痛みの緩和。最大包装単位 50g。
- ・Omeprazole : 胸やけのような逆流性症状の緩和。

P から GSL へ

- ・Clotrimazole : 500mg の錠錠, 2% のクリームを組合せた包装。カンジダ性外陰膣炎 ( 鷺口瘡を含む ) の治療。
  - ・Cetirizine hydrochloride : 成人および 6 歳以上の小児を使用の対象とした液剤。
  - ・Pre-cooked rice powder : 経口水分補給剤として使用される場合には, GSL 薬 ( 一般販売薬 ) として販売が可能。
  - ・Sodium picosulphate : 最高力価 2.5mg の液剤充填カプセル
  - ・Terbinafine hydrochloride : クリーム製剤。足部白癬および股部白癬の治療のため。
- 詳細は, リスト C\* (2002 年 4 月 1 日以降に再分類された医薬品の総合リスト) の項目を参照のこと。

\* : リスト C <http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/legalstatus/listc.htm>

参 照: POM から P および P から GSL へのガイドライン

<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/legalstatus/guidelines.doc>  
<http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/licensingmeds/legalstatus/legstat.htm#recreclass>

## [ 米 FDA ]

FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/05/12, 通知日 2004/05)

Changes to Labeling for [ Desyrel ] (Trazodone Hydrochloride) Tablets

[ Desyrel ] (trazodone hydrochloride) 錠のラベリング改訂について (医療従事者向け)

Bristol-Myers Squibb 社は, [ Desyrel ] (trazodone hydrochloride) 錠に関する重要な添付文書改訂を通知する。[ Desyrel ] はうつ病治療が適応症医薬品である。Bristol-Myers Squibb 社が FDA との緊密な連携下に, 新たなラベリング記載内容の改訂への対応を完了した。

臨床薬理の項目の変更等の記載内容の改訂

代 謝: ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 研究で, trazodone は CYP3A (チトクロム P450 3A4) により活性代謝物 mCPP (m-chlorophenylpiperazine) に代謝されることが示されている。その他の代謝経路も trazodone の代謝に関与している可能性があるが, まだ十分に解明されていない。

排 泄: 一部の患者では, [ Desyrel ] は血漿中に蓄積する可能性がある。

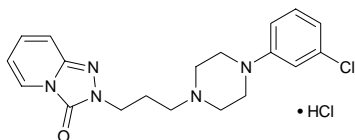
薬物相互作用: 使用上の注意の相互作用の項も参照のこと。 *In vitro* 薬物代謝研究で trazodone は CYP3A4 の基質であること, また trazodone の代謝は CYP3A4 阻害剤である ketoconazole, ritonavir, indinavir により阻害されることが明らかにされている。健康常人 10 例について ritonavir 短期間投与 (200mg 1 日 2 回を 4 日間) での trazodone 単回投与 (50mg) の薬物動態への影響を調べた。Trazodone の C<sub>max</sub> は 34% 増, AUC は 2.4 倍, 半減期は 2.2 倍に増大し, クリアランスは 52% に低下した。Ritonavir と trazodone を併用した場合には悪心, 低血圧, 失神等の副作用が観察された。Carbamazepine は CYP3A4 を誘導する。Carbamazepine 1 日 400mg と trazodone 1 日 100mg から 300mg を併用すると,

carbamazepine は, trazodone および mCPP の血漿中濃度を単独投与の場合に比べ, それぞれ 76%, 60% に低下させた。

さらに, 使用上の注意の薬物相互作用の項は以下のように更新された。

*In vitro* 薬物代謝研究より, trazodone は CPY3A4 阻害剤と併用すると薬物相互作用の可能性があることが示唆されている。強力な CPY3A4 阻害剤である ritonavir を 1 日 2 回, 2 日間投与後, trazodone の C<sub>max</sub>, AUC, 消失半減期は増大し, クリアランスは低下した。Ritonavir と trazodone を併用すると悪心, 低血圧, 失神等の副作用が観察された。Ketoconazole, indinavir およびその他の CPY3A4 阻害剤, 例えば itraconazole や nefazodone 等は trazodone の血漿中濃度を大幅に上昇させ副作用の可能性を高めると考えられる。Trazodone を強力な CPY3A4 阻害剤と併用する場合には, trazodone の減量を考慮すること。Carbamazepine は trazodone と併用すると, trazodone の血漿中濃度を低下させる。両剤を併用している場合には, trazodone を増量する必要があるかどうか確認するために患者の観察を十分に行うこと。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#Desyrel>



塩酸トラゾドン (Trazodone Hydrochloride, Serotonin<sub>2</sub> antagonist/reuptake inhibitor, SARI)

国内: 発売済 海外: 発売済

## 【カナダ Health Canada】

1. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [ Zelnorm ] (tegaserod hydrogen maleate) (Web 掲載日 2004/05/06, 通知日 2004/04/28)

Health Canada が [ Zelnorm ] (tegaserod hydrogen maleate) に関する重要な安全性情報を支持表明 (医療従事者向け)

件名: 重要安全性最新情報: [ Zelnorm ] (tegaserod hydrogen maleate) 使用患者における下痢および虚血性大腸炎

Novartis 社は, [ Zelnorm ] に関連した重要な安全性情報について通知した。[ Zelnorm ] は serotonin 5-HT<sub>4</sub> 受容体半アゴニストで, 主症状が便秘および腹部の痛みかつ/または不快感の女性における下痢を伴う過敏性腸症候群の対症療法として適応を持つ。通知の内容は, [ Zelnorm ] の市販後の使用において, 下痢のもたらす重篤な結果に関する最新情報およびまれに報告されている虚血性大腸炎の新しい情報である。治療期間は最長でも 12 週間を超えるべきでなく, 4 週間経過しても反応がない場合は治療を中止すべきである。

## 要 旨

- ・[ Zelnorm ]の臨床試験および市販後の使用で、血液量減少症、低血圧、失神等の下痢のもたらす重篤な結果が報告されている。
- ・虚血性大腸炎およびその他の腸管虚血が、[ Zelnorm ]を市販後に使用した患者で、まれに報告されている。
- ・低血圧または失神を起こした患者および直腸出血、血性下痢、腹痛の発現または悪化のような虚血性大腸炎の症状が進行した患者では、[ Zelnorm ]を直ちに中止すべきである。

下痢:[ Zelnorm ]の臨床試験および市販後の使用で、血液量減少症、低血圧、失神等の下痢のもたらす重症の結果が報告されている。水分補給のために入院を必要とする症例もまれにあった。低血圧または失神を起こした患者では、[ Zelnorm ]を直ちに中止すべきである。現在下痢を起こしているか、またはしばしば下痢を起こす患者には、[ Zelnorm ]による治療を開始すべきでない。

さらに詳細な情報としては、臨床試験において、入院、血液量減少症、低血圧および点滴を必要とするような臨床的に重症の下痢を経験した患者は、少数(0.04%)であった。

虚血性大腸炎:[ Zelnorm ]の市販後の使用で、虚血性大腸炎およびその他の腸管虚血を起こした患者がまれに報告されている。[ Zelnorm ]とこれらの事象の因果関係は確立していない。約 11,000 人の患者における[ Zelnorm ]の臨床試験では、このような事象は報告されていない。[ Zelnorm ]は、直腸出血、血性下痢、腹痛の発現または悪化のような虚血性大腸炎の症状を起こした患者では、直ちに中止すべきである。このような症状を呈している患者に対しては、速やかに診断し、適切な診断検査を実施すること。[ Zelnorm ]による治療は、虚血性大腸炎に合致する所見の患者には行わない。

## 患者への提供情報

- ・下痢のもたらす重篤な結果(頭部ふらふら感、浮動性めまい、失神等)が起きた場合、患者は [ Zelnorm ]の服用を中止し、速やかに受診すること。
- ・直腸出血かつ/または血便の有無にかかわらず、腹痛が発現または悪化した場合、患者は [ Zelnorm ]の服用を中止し、速やかに受診すること。

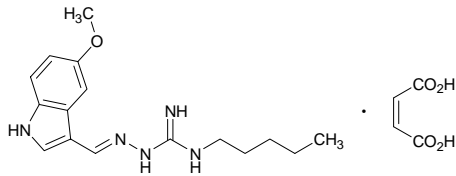
Novartis Pharmaceuticals Canada 社と Health Canada は、このような報告された安全性事象に関する臨床データをレビューし、適切な規制措置(例:Product Monograph の改訂)を行う予定である。また、Novartis Pharmaceuticals Canada 社は、この重要な安全性情報を患者に知らせるため勧告も公表した。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zelnorm\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zelnorm_hpc_e.html)

## 関連情報

2004年5月3日付けで、Health Canada より Public Advisory (Health Canada Endorsed Important Safety Information on [ Zelnorm ] (tegaserod hydrogen maleate)) が通達された。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zelnorm\\_pa\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zelnorm_pa_e.html)



マレイン酸テガセロド (Tegaserod Maleate, 消化管運動促進剤 (5-HT<sub>4</sub> agonist)) 海外: 発売済

## 2. Notice to Hospitals (2004/05/07)

### Health Canada Endorsed Important Safety Information on Absorbable Hemostatic Agents

#### 医療機関への通知: Health Canada が吸収性止血剤に関する重要な安全性情報を支持表明

件名: 吸収性止血剤と麻痺または他の神経障害との関連

吸収性止血剤は、外科手術の際、凝固を促進して内出血を止める目的で用いられる医療用具である。骨または神経部位あるいはその近くで用いられ、患者の体内に残った時、用具が膨らみ、神経構造に圧力が加わり、疼痛、しびれ感、麻痺を覚える可能性がある。また、止血剤は移動し、血管内に入った際に塞栓を形成する可能性もある。これらはまれな事象で予防可能かもしれないが、用具のラベリングにおける具体的な勧告と警告にもかかわらず発生し続けている。

吸収性止血剤に関する有害事象が、国際的に報告されている。例えば、米国のFDAは1996年以降110件以上の報告を受けており、うち11件が麻痺または他の神経障害を起こした。この問題はHealth Products and Foods Branchには報告されていないが、Health Canadaは、この発現する可能性がある深刻な有害事象について、医療従事者の注意を喚起することが重要と考える。

カナダで承認されている吸収性止血剤には、以下の製品がある。

[ Gelfoam ] (Pharmacia & Upjohn 社), [ Surgicel fibrillar absorbable hemostat ] (Johnson & Johnson 社), [ Surgifoam absorbable gelatin powder/sponge ] (Ferrosan 社)。

勧告: 神経障害を低減するため、吸収性止血剤を用いる外科医は、使用している製品のラベルに記載されている禁忌、警告および使用上の注意に特に注意を払うよう、Health Canadaは勧告する。

吸収性止血剤が、骨または神経部位上あるいはその近くで用いられる場合は、

- ・吸収性止血剤の必要最低量を用い、
- ・創部が閉じる前に、止血の完了を確認し、
- ・止血後は可能な限り止血剤を除去する。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/hemostatic\\_agents\\_nth\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/hemostatic_agents_nth_e.html)

## 3. Approval of [ Viread ] (tenofovir disoproxil fumarate) with Conditions (Web 掲載日

2004/05/10, 通知日 2004/03/08)

### [ Viread ] (tenofovir disoproxil fumarate) の条件付き承認

Health Canada は新規の NtRTI (核酸系逆転写酵素阻害剤) \*<sup>1</sup> である [ Viread ] (tenofovir disoproxil fumarate (DF)) に対して、条件付き承認 (Notice of Compliance with conditions, NOC/c) の下、条件付で販売を許可した。これは、[ Viread ] の研究による臨床データの有望性と、これまでに観察された臨

床的なベネフィットを検証する確認研究の必要性を反映したものである。Gilead Sciences 社は [ Viread ]が処方せんにより新たに入手可能になったことを知らせる。[ Viread ]は 30錠入りの瓶で供給され、300mg錠を経口投与する(DIN 02247128)。

[ Viread ]は他の処方でウイルス学的に失敗した<sup>\*2</sup>18歳以上の患者において、その他の抗レトロウイルス薬との併用で HIV-1 感染の治療に対し適応がある。

[ Viread ]投与患者すべてに、腎機能の定期的なモニタリングが推奨される。腎疾患に対するリスクもしくは腎機能障害の既往のある患者に対しては、[ Viread ]投与時に特に注意が必要である；リスクファクターのない患者においても、腎障害の症例が報告されている。[ Viread ]と腎毒性のある薬物との併用は避けるべきである。腎機能不全(クレアチニンクリアランス< 60 mL/分)の患者に[ Viread ]を投与してはならない。

[ Viread ]と didanosine の併用は注意して行うべきである。[ Viread ]との併用時、didanosine の Cmax および AUC は約 48 ~ 64% 増加する。このような didanosine 濃度の上昇により、膵炎、乳酸アシドーシスおよび神経障害を含む didanosine 関連の有害事象が増加する。[ Viread ]と didanosine との併用療法を行う患者は綿密にモニターすべきであり、didanosine 関連の有害事象を生じた患者は didanosine の投与を中止すべきである。[ Viread ](tenofovir disoproxil fumarate) /lamivudine/didanosine および tenofovir DF/lamivudine/ abacavir(1日1回投与として治験中)を含む1日1回の NRTI の3剤療法を受けている HIV 感染患者において、早期のウイルス学的失敗および高い割合での耐性変異が報告されている。HIV 感染患者に対する新しい治療法を検討する際、3剤併用抗レトロウイルス療法として didanosine と lamivudine もしくは abacavir と lamivudine と tenofovir DF の併用は推奨されない。

[ Viread ]の承認は、臨床的なベネフィットの判断材料である代替エンドポイント(血漿 HIV-1 RNA と CD4 数)の分析に基づいた。両試験とも 24 週間のプラセボ対照試験であった。臨床研究は、治療を経験したおおむね投与開始時のウイルス量が 10,000 copies/mL 未満である患者において行われた。条件付の販売許可は1つの Phase III 試験および比較的小規模の Phase II 試験に基づいた。HIV 感染の臨床的な進行に関する[ Viread ]の効果を示す研究結果はない。ウイルス量が 10,000 copies/mL をはるかに超える患者や抗レトロウイルス療法を受けていない患者における[ Viread ]のベネフィットはわかっていない；これらの患者母集団を評価する研究は進行中である。[ Viread ]に対する販売許可が条件付であることについて患者に知らせるべきである。

[ Viread ]は HIV 感染の治療に対して初めて承認された NtRTI である。対照臨床試験において、抗レトロウイルス療法を行っている患者に[ Viread ]を追加した場合に血中 HIV の量が減少した(平均減少 0.61 log<sub>10</sub> copies/mL; n=368)。

[ Viread ]を投与患者において、最も一般的な有害事象は嘔気、下痢、嘔吐や鼓腸等の軽度から中等度の胃腸事象であった。全体に、臨床試験で見られた検査値異常は[ Viread ]とプラセボ群で同程度の頻度で生じた。

治療中に[ Viread ]の使用による報告のされた害事象は、腎機能不全、腎不全、ファンコニー症候群、クレアチニン濃度の上昇、無力症、膵炎、低リン酸血症、乳酸アシドーシス、浮動性めまい、呼吸困難および発疹を含む。



[ Viread ]は、他の治療でウイルス学的に失敗した患者において、その他の抗レトロウイルス薬との併用で、同剤 1 日 1 回 300mg を経口投与が利用可能である。詳細は製品モノグラフを参照のこと。

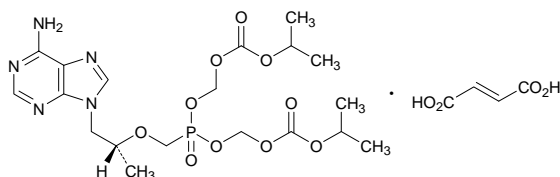
\* 1 ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤

\* 2 ウイルス学的失敗:治療開始後もウイルスの増殖抑制が観察されないこと。8 週間の治療で HIV-1 RNA ウイルスのコピーが基準値から 1/100 の減少に失敗、またはその後のいかなる治療でも HIV-1 RNA ウイルスのコピーが最低値から 10 倍の上昇と定義されている。

参 照:医薬品安全性情報 Vol.1 No.30(2003/10/31)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ziagen\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ziagen_hpc_e.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/viread\\_dhcpl\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/viread_dhcpl_e.html)



フマル酸テノホビル ジソプロキシル [Tenofovir Disoproxil Fumarate, 核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI : NtRTI, ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤)] 国内:発売済 海外:発売済

#### 4. Notice to Hospitals (2004/05/13)

Health Canada Endorsed Important Safety Information on [‘Orthoclone OKT3’] (muromonab-CD3)

**病院への通知:Health Canada が [ Orthoclone OKT3 ](muromonab-CD3)に関する重要な安全性情報を支持表明**

関係する外科,内科,小児科,集中治療部,麻酔部,救急医療部,看護部,薬剤部,臨床検査部,および関係する医療従事者への警告

件 名:[ Orthoclone OKT3 ](muromonab-CD3)治療を受けた小児患者に発現した重篤な副作用

[ Orthoclone OKT3 ](muromonab-CD3)は、腎臓、および肝臓の同種移植に対する急性拒絶反応が従来の拒絶反応治療では難治性の患者、または通常の治療法が禁忌の成人患者の場合に、用いられるマウスのモノクローナル抗体である。

- ・ [ Orthoclone OKT3 ]の小児(17歳まで)への使用はカナダでは承認されていない。
- ・ [ Orthoclone OKT3 ]による治療を受けた小児患者では、[ Orthoclone OKT3 ]による治療を受けた成人と比較して、特に脳浮腫および脳ヘルニアで代表される重篤な神経系合併症を起こす危険性が高まるおそれがある。
- ・ [ Orthoclone OKT3 ]による治療を受けた小児患者では、成人と比較してリンパ増殖性合併症(リンパ球増多症)や感染性合併症の危険性も高まるおそれがある。

脳浮腫:小児患者では、脳浮腫および脳ヘルニアといった神経系合併症をおこす危険性が高まるおそれがある。1986年以來、小児患者(17歳まで)で脳浮腫の症例が世界で9例報告されているが、そのう

ち 6 症例で脳ヘルニアを発現し死亡に至っている。小児患者の脳ヘルニアの大部分の症例は初回注射後数時間から 24 時間以内に発現した。

カナダでは、[ Orthoclone OKT3 ]治療後の脳浮腫について記述されている小児の症例が 2 例報告されている。しかしながら、カナダでは小児または成人のいずれの場合にも致命的な脳ヘルニアの症例はなかった。

年齢に関係なくすべての患者は、[ Orthoclone OKT3 ]による治療開始前に体液貯留および高血圧に関して慎重な評価を受けなければならないし、また、治療開始から数日間は神経障害に関して十分な観察が行われなければならない。[ Orthoclone OKT3 ]は、てんかん発作あるいは水分過負荷の既往歴のある患者には投与すべきでない。もし脳浮腫に該当する症状が認められるならば治療は中止すべきである。

感染症：小児患者では、[ Orthoclone OKT3 ]によって引き起こされる免疫抑制のため感染性合併症の危険性が高まるおそれがある。例えば、髄膜炎は移植を受けた小児によく起きる感染症である。ウイルス感染症では、VZV（水痘帯状疱疹ウイルス）、アデノウイルスや RSV（RS ウイルス）のような、成人では稀な病原体がかかわっていることが多い。大部分の小児は、移植以前にヘルペスウイルス（例えば、EBV（エプスタイン・バーウイルス）、CMV（サイトメガロウイルス）、HSV（単純ヘルペスウイルス））に感染していないので、移植臓器および/または血液製剤からの一次感染症により罹患しやすい。

PTLD（移植後リンパ増殖性障害）：EBV に一次感染している患者では、EBV に由来する LPD（リンパ増殖性障害）を発症する危険性がより高いおそれがあり、小児患者における重大な懸念の原因となっている。活動性 EBV 感染期における LPD の発症と小児移植患者への [ Orthoclone OKT3 ] の投与との間には関連性があると考えられる。

患者への投与は減少しており、カナダでは 2003 年に約 25 人の患者に本製品が投与された。

[http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/orthoclone\\_okt3\\_nth\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/orthoclone_okt3_nth_e.html)

ムロモナブ-CD3（Muromonab-CD3、急性拒絶反応治療剤（モノクローナル抗体製剤））

国内：発売済 海外：発売済

モノクローナル抗体で IgG2a に属し、1,406 個のアミノ酸残基からなる蛋白質。

[ NZ MEDSAFE ]

Prescriber Update Articles

Myopathy with Statins : Check CK Levels and Interactions (Web 掲載 2004/05)

**スタチン系薬剤でのミオパシー：CK 濃度の検査と相互作用**

スタチン系薬剤でのミオパシーや横紋筋融解の報告により、処方医は筋痛や筋力低下を示す患者に対して、CK（クレアチンキナーゼ）濃度を測定することが求められる。ミオパシーのリスクは高用量のスタチン系薬剤により、特に合併症のある患者や diltiazem のような医薬品との相互作用がある場合に増加する可能性がある。

スタチン系薬剤によるミオパシー：スタチン系薬剤は、冠動脈および心血管事象に対し予防効果があるが、ミオパシー（通常、用量依存的）、また、まれに横紋筋融解を生じることがある。筋痛および筋力低



下が正常値上限の 10 倍以上の CK 濃度を伴う場合、臨床的にミオパシーと診断される。横紋筋融解は、ミオグロビン尿症を引き起こす筋崩壊を伴うミオパシーの重篤なもので、腎不全や死に至る可能性がある。

横紋筋融解のニュージーランドにおける報告：最近、スタチン系薬剤を 1 日 20mg から 80mg 服用している患者に生じた横紋筋融解 8 例(死亡 2 例を含む)が、CARM(Centre for Adverse Reactions Monitoring)に報告された。これらの患者のうち 6 人は simvastatin を服用していた。これは atorvastatin とともにニュージーランドで全額が給付対象となっており、他の利用可能なスタチン系薬剤(fluvastatin や pravastatin)よりも高い頻度で処方される。8 症例のすべての患者がまず筋痛や筋力低下を訴え、後に横紋筋融解と診断された。Simvastatin を服用した患者のうち 2 人は尿の変色を示した。うち 1 人は急性腎不全に進行した。症状の発症時期はスタチン系薬剤での治療の開始および変更から 2~12 週間の範囲であった。患者は 54~79 歳であった。5 人はスタチン系薬剤と相互作用がわかっている他の薬剤を服用していた(すなわち 4 人は diltiazem と simvastatin, 1 人は pravastatin と bezafibrate)。3 人の患者は慢性腎不全や肝硬変を含む重篤な合併症があった。2 人の患者は simvastatin の用量を 60mg と 80mg に増量したばかりだった。

モニタリングが転帰の改善に役立つ：スタチン系薬剤治療の、特に開始時およびその後の増量の数ヶ月間は、筋痛、圧痛および筋力低下の徴候や症状に対して患者をモニターすることが求められる。症状がでた場合は CK 濃度の測定を行うべきである。リスクファクター(例：糖尿病、高齢、甲状腺機能低下症、肝および腎疾患)を持つ患者は、横紋筋融解のリスクが比較的高い可能性があるため、さらに綿密なモニタリングが必要である。

CK 濃度が上昇(正常値上限の 10 倍以上)した場合や、ミオパシーが疑われるか診断された場合は、スタチン系薬剤による治療を中止すべきである。CK 濃度が軽度の上昇(すなわち正常値上限の 3~10 倍)場合は、CK 濃度を毎週測定し、専門家のアドバイスを受けるべきである。スタチン系薬剤による治療開始時に CK 濃度を測定しておけば、参照できるベースライン値が得られるが、治療変更や合併症を発症しない時に定期的に CK 濃度を測定することはおそらく無用である。

併用薬がミオパシーのリスクを上昇する可能性：Simvastatin 単独でのミオパシーや横紋筋融解のリスクは用量依存性である。臨床試験によればその発症率は 1 日 20mg で約 0.03%、40mg で 0.08%、80mg で 0.4%である。フィブラート系薬剤は単独でミオパシーを生じる可能性があるため、このリスクはフィブラート系との併用で上昇する。Simvastatin と atorvastatin(両剤とも CYP3A4 の基質；fluvastatin および pravastatin は異なる)が強力な CYP3A4 阻害剤(例：erythromycin, itraconazole, amiodarone, verapamil)と併用される場合も、このリスクは上昇する。Diltiazem は CYP3A4 の阻害作用は弱いですが、スタチン系薬剤と処方される頻度が高い。1 日 80mg の simvastatin と併用した場合、diltiazem は横紋筋融解のリスクを 1%まで上昇する。しかし、diltiazem と併用した simvastatin の用量が 1 日 40mg や 60mg に増量されたニュージーランドの患者 2 人に、致死的な横紋筋融解が報告された。2 人とも重篤な合併症があった。

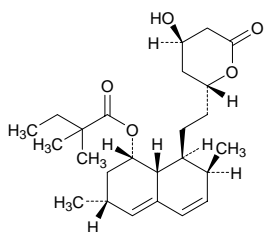
薬物相互作用の可能性を最小限にするために、フィブラート系薬剤、cyclosporin, amiodarone, verapamil やその他、強力な CYP3A4 阻害剤をすでに服用している患者は、simvastatin および

atorvastatin を比較的低用量で開始すべきである。ミオパシーを示す徴候や症状に対する綿密なモニタリングも推奨される。Simvastatin や atorvastatin をすでに服用している患者に対して相互作用のある薬剤を処方する際は、スタチン系薬剤を減量すべきである。Diltiazem は高用量の simvastatin や atorvastatin と処方すべきではない。そして併用されるすべての治療に対して、綿密なモニタリングをすべきである。アゾール系抗真菌薬やマクロライド系抗生物質の短期間の治療を必要とする場合は、これらのスタチン系薬剤の一時的な中止を検討すべきである。代替治療の選択肢としては、pravastatin や fluvastatin への変更が検討されるであろう。

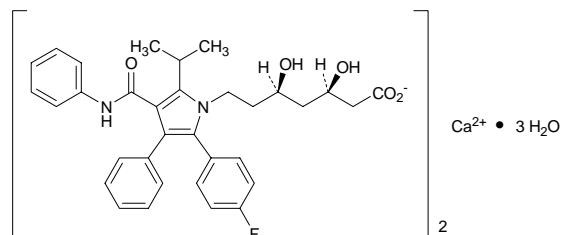
前兆となる症状を患者に説明:スタチン系薬剤を服用する患者においてミオパシーのリスクが増加することおよびそのリスクは、合併症や併用薬により増加する可能性があることに、処方医は留意すべきである。予期せぬ筋痛、圧痛および筋力低下、倦怠感や発熱を伴う場合は特に、速やかに医師に報告することが重要であることを、スタチン系薬剤を処方された患者に伝える必要がある。そのような症状を示す患者はCK濃度を測定すべきである。ミオパシーが疑われるか診断された場合、スタチン系薬剤の速やかな中止が求められる。

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

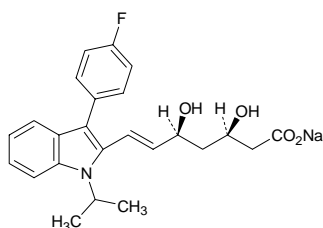
<http://www.medsafe.govt.nz/profs.htm>



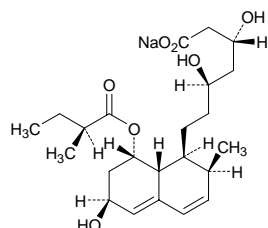
シンバスタチン (Simvastatin, HMG-CoA 還元酵素阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



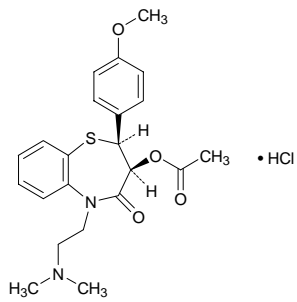
アトルバスタチンカルシウム水和物 (Atorvastatin Calcium Hydrate, HMG-CoA 還元酵素阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



フルバスタチンナトリウム (Fluvastatin Sodium, HMG-CoA 還元酵素阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

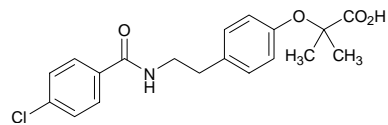


プラバスタチンナトリウム (Pravastatin Sodium, HMG-CoA 還元酵素阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済



ジルチアゼム (Diltiazem, Ca拮抗剤)

国内:発売済 海外:発売済



ベザフィブラート (Bezafibrate, 高脂血症治療剤  
(クロフィブラート系薬剤))

国内:発売済 海外:発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 天野, 中野, 山本