

医薬品安全性情報 Vol.2 No.21(2004/11/11)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

I. 各国規制機関情報

- ・Current Problems in Pharmacovigilance Vol.30 , October 2004 [英 MHRA]
 - スタチン系薬剤とチトクローム P450 との相互作用…………… p.1
 - 注意: Paroxetine の処方勧告…………… p.4
 - Cisapride: 承認取り消し…………… p.4
 - [Tasmar](tolcapone): 市場に復帰…………… p.5
 - ・類似商品名([Reminyl](galantamine) , [Amaryl](glimepiride))による投薬ミス [米 FDA]… p.6
 - ・FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2004年8月) [米 FDA]…………… p.6
 - ・癌患者の高ヘモグロビン血中濃度に関連した血栓性血管事象に関する[Eprex](epoetin alfa)の処方情報改訂 [カナダ Health Canada]…………… p.7
 - ・[Permax](pergolide mesylate)と心弁膜症/線維症の発現に関する新たな安全性情報 [カナダ Health Canada]…………… p.8
 - ・抗うつ剤の使用に関する最新情報および勧告 [NZ MEDSAFE]…………… p.10
 - ・抗痙攣剤および warfarin を服用中の患者においてインフルエンザワクチンを接種する際の毒性の徴候に注意するよう処方医に勧告 [NZ MEDSAFE]…………… p.14
 - ・EMA , COX-2 阻害剤の再レビューへ [EU EMA]…………… p.15
- ### II. 評価情報
- ・経口避妊薬は心疾患と癌のリスクを低減するか? [英 NeLH]…………… p.16

I. 各国規制機関情報(2004/11/03 現在)

【 英 MHRA 】

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.30 , October 2004 (2004/11/01)

<http://medicines.mhra.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

1) Statins and Cytochrome P450 interactions

スタチン系薬剤とチトクローム P450 との相互作用

Simvastatin: 他剤との併用およびグレープフルーツジュースの摂取に関する最新処方勧告

一部のスタチン系薬剤(特に simvastatin および atorvastatin)は CYP3A4(チトクローム P450)により代謝される。本酵素の強力な阻害剤(azole 系抗真菌薬または HIV プロテアーゼ阻害剤等)と併用した場

合, スタチン系薬剤の血漿中濃度が大幅に上昇し, 横紋筋融解をはじめとする用量依存性の副作用リスクが増大する可能性がある。

重篤なミオパシーの発現リスクは amiodarone, verapamil および diltiazem 等の比較的弱い CYP3A4 阻害剤を高用量の simvastatin と併用した場合にも増大する。

また, 最近得られた薬物動態に関するエビデンスは, グレープフルーツジュースは少量であっても simvastatin 曝露量を大幅に増加させるおそれがあるため, 一切摂取すべきでないことが示唆されている¹⁾。

最近, 国別で承認された simvastatin 製品情報の統一を目的とし, 全欧州を対象とした手続きが完了した。CYP3A4 阻害剤(物質)と simvastatin の併用に関する処方指針を表にまとめる。

その他のスタチン系薬剤

Atorvastatin については, 特に高用量の CYP3A4 阻害剤と併用する場合には注意を払うべきであり, また, 患者は多量のグレープフルーツジュース摂取を避ける必要がある。Fluvastatin は別のチトクローム P450 酵素(CYP2C9)によって代謝されるが, pravastatin および rosuvastatin はチトクローム P450 によって代謝されない。

Warfarin

Warfarin 服用中の患者に何らかのスタチン系薬剤を処方する場合には, 注意する必要がある。考えられる相互作用に関する詳細な勧告については, 同薬の製品情報を確認されたい。

スタチン系薬剤を処方する場合には, 相互作用の可能性を常に念頭に置くこと

表: Simvastatin の最新処方勧告

相互作用を起こす薬(物質)	処方勧告
強力な CYP3A4 阻害剤: HIV プロテアーゼ阻害剤, Azole 系抗真菌薬, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin	Simvastatin の併用は避ける
Cyclosporin, Gemfibrozil, Niacin (>1g/日)	Simvastatin 用量は 10mg を超えないこと
Verapamil, Amiodarone	Simvastatin 用量は 20mg を超えないこと
Diltiazem	Simvastatin 用量は 40mg を超えないこと
グレープフルーツジュース	Simvastatin 服用時にはグレープフルーツジュースを摂取しないこと

Rosuvastatin

常に 10mg から投与を開始する。40mg までの増量については専門医の助言を受けることが推奨される。

Rosuvastatin は 2003 年 3 月に英国で承認, 発売された強力な HMG CoA 還元酵素阻害剤である。他のスタチン系薬剤と同じく, 用量依存性の副作用として筋毒性が知られており, まれに横紋筋融解を引き起こす。CSM は, rosuvastatin による横紋筋融解と疑われる報告をこれまでに 10 件受領している。これらの報告の多くは, rosuvastatin 投与を高用量で開始した患者に関するものであり, 一部の患者には先在するミオパシーのリスクファクターが認められている。最近, rosuvastatin の販売承認取得者は, 英国の処方者宛に文書を 2 通送付している。その要点を以下にまとめる。

- ・全患者とも初回用量として rosuvastatin 10mg 1日1回投与から開始し、4週間投与後さらに必要と思われる場合に限り、20mgまで漸増する。
- ・筋毒性のリスクファクターを持つ患者には、40mgの投与は禁忌である。
- ・40mgの投与を開始する場合には、(地域の脂質関係、糖尿病または心臓の専門医療機関を通じて)専門医の監督下におくことが推奨される。40mgの投与を必要とするのは、心血管疾患リスクが高く、重度高コレステロール血症を有する少数の患者のみである。

現在40mgを服用し、専門医の診察を受けたことのない患者については、次回診察時に治療法を見直し、適切な用量漸減または専門医への照会を考慮する。

スタチン系薬剤と横紋筋融解に関する最新情報

HMG CoA 還元酵素阻害剤(スタチン系薬剤、特に simvastatin^{2,3)}および pravastatin^{4,5,6)})に関するさまざまな長期試験のエビデンスから、これらの製品は冠動脈疾患の罹患率および同疾患による死亡率の減少にきわめて有効性が高いことが明らかにされている。スタチン系薬剤の副作用は、比較的重篤でなく、一過性のものが多い。まれではあるが臨床的に重要な副作用として、肝トランスアミナーゼの上昇、末梢性ニューロパシー、および(生命を脅かす可能性のある)横紋筋融解等のミオパシーがある。

スタチン系薬剤が横紋筋融解を引き起こす正確な機序は明らかにされていないが、リスクは用量依存性であるように思われる。リスクファクターとして以下のものが挙げられる。

- ・基礎疾患としての筋障害、腎機能障害、未治療の甲状腺機能低下症、アルコール乱用および70歳を超える年齢。
- ・他の脂質低下剤(gemfibrozil, fenofibrate, 他のフィブラート系薬剤またはニコチン酸)との併用。
- ・脂質低下剤によるミオパシーの既往歴。
- ・相互作用(チトクローム P450 阻害剤等。上表参照)。

処方者は、各製品概要の推奨事項に従って、スタチン系薬剤の用量を調整する必要性に留意すること。

いずれのスタチン投与中の患者に対しても、筋痛、脱力または筋痙攣が生じたら速やかに報告し、診察を受けるまでは投与を中止するよう指示する必要がある。症状が重篤であるか、クレアチンキナーゼ値が正常上限値の5倍を上回る場合には、投与を中止する。

Rosuvastatin による副作用や simvastatin, fluvastatin, atorvastatin および pravastatin による重篤な副作用が疑われる場合には、必ず報告すること。

文献

- 1) Lilja J J et al. Brit J Clin Pharmacol 2004; 58: 56-59.
- 2) Scandinavian Simvastatin Survival Group. Lancet 1994; 344: 1383-1389.
- 3) Heart Protection Collaborative Group. Lancet 2002; 360:7-22.
- 4) Sacks FM et al. N Eng J Med 1996; 335: 1001-1009.
- 5) Shepherd J et al. N Eng J Med 1995; 333: 1301-1307.

6) LIPID study group. N Eng J Med 1998; 339: 1349-1357.

2) Reminder: Paroxetine prescribing advice

注意: Paroxetine の処方勧告

うつ病, SAD(社会不安障害), GAD(全般性不安障害)および PTSD(心的外傷後ストレス障害)の治療における成人の推奨 1 日量は 20mg であり, OCD(強迫性障害)およびパニック障害の治療では 40mg である。臨床試験では, 推奨用量以上では, 用量依存性を示すエビデンスは得られていない¹⁾。

Paroxetine は 18 歳未満の患者におけるうつ病治療に使用しないこと。18 歳未満の患者では自殺念慮および自傷行為等の多数の副作用リスクが高く, この年齢層における有効性は認められていない²⁾。

18 歳以上の成人における自殺行為のリスク増大を示唆するデータはないが, 一部の若年成人におけるリスク増大を否定することはできない。Paroxetine 投与を受けている若年成人については, 治療期間にわたって慎重に観察する必要がある³⁾。

すべての抗うつ剤と同様に, 治療開始時に自殺行為のリスクが増大する可能性がある^{4,5)}。抗うつ剤療法の開始時には, 1~2 週間毎に診察すること⁶⁾。

離脱反応のリスクがあるため, paroxetine 服用中の患者は薬剤投与を突然中止しないこと。治療の中止にあたっては, 十分時間をかけて漸減すること。忍容できない症状が発現した場合には, 以前の処方量に戻し, さらに時間をかけて投薬を中止する必要がある⁷⁾。

文献

- 1) Public Health Link message of 11 March 2004 from Chairman of CSM.
- 2) Public Health Link message of 10 June 2003 from Chairman of CSM.
- 3) MHRA and CPMP websites information issued on 22 April 2004.
- 4) Jick H, Kaye JA, Jick SS. JAMA 2004; 292: 338-343)
- 5) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 2000; 26; 3-4.
- 6) British National Formulary, 47, section 4.3.
- 7) MHRA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 2003: 29: 4.

パロキセチン(paroxetine, SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済

3) Cisapride: Licences cancelled

Cisapride: 承認取り消し

2000 年 7 月, CSM の勧告を受け, 英国における cisapride 含有製品の販売承認は心臓副作用リスクにより停止された。CSM は, リスク/ベネフィットのバランスがもはや良好でないことを示す見解を発表した。

この勧告は英国の医療従事者に通知されている¹⁾。この停止措置を受けて, CPMP(欧州医薬品委員会, 現 CHMP(欧州ヒト用医薬品委員会))が主導し, 欧州レベルでの cisapride のリスク/ベネフィットの見直しが行われた。

EC(欧州委員会)は CPMP の勧告に従い, 欧州での cisapride 含有製品の販売は継続するが, その

適応について、他の治療オプションが奏効しない成人および小児に限定することを決定した。販売承認の条件として、安全性に関する臨床試験/患者登録または有効性評価を目的とした臨床試験に対し、cisapride の投与を受けている全患者を組み入れることが挙げられた。

英国での販売承認停止措置は 2003 年 10 月まで継続された。2003 年 10 月の時点において、販売承認取得者である Janssen Cilag 社は、EU の決定を英国で履行しないことを自主的に決定し、英国での販売承認をすべて取り消すこととした。

文 献

1) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 2000; 26: 9.

シサプリド (cisapride, 消化管運動賦活調整剤) 国内: 販売中止 2002/11 (経過措置品目終了 2003/03/31, 2004/11/08 確認)

4) [‘Tasmar’](tolcapone): Return to market

[‘Tasmar’](tolcapone): 市場に復帰

[‘Tasmar’](tolcapone) は、パーキンソン病の治療を目的に開発された COMT (カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ) 阻害剤である。肝臓の重篤な副作用および向精神薬悪性症候群 (NMS) の発現を理由とする tolcapone の回収については、1999 年 2 月の本誌に既報¹⁾。

CPMP は、2004 年 4 月の会議において、tolcapone の販売承認停止を解除するよう提言した。この提言は、進行期パーキンソン病患者の motor fluctuation のコントロールにおいて、tolcapone の有効性が entacapone を上回るというエビデンスを含む入手しうる臨床的証拠の見直しを経てのものである。

Tolcapone は「他の COMT 阻害剤が無効または忍容性が認められない」患者に適応を限定した上で使用可能となる予定である。

[‘Tasmar’]の使用には以下の条件が適用される予定である。

- ・肝機能検査を頻繁に行い、基礎にある肝疾患の徴候および症状のモニタリングに細心の注意を払う。
- ・重度ジスキネジーを認めるか NMS の既往歴のある患者には禁忌である。
- ・処方 は 進行期パーキンソン病の治療経験が豊富な医師のみが行う。

MHRA および CSM は[‘Tasmar’]の安全性を注意深く監視する予定である。

文 献

1) MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 1999; 25: 2.

トルカポン [Tolcapone, 抗パーキンソン剤 (COMT 阻害剤)]

国内: 申請後中止 (2004/01/30, 2004/05/13 現在) 海外: 発売済

注) 上記以外の内容は医薬品安全性情報 Vol.2 No.22 (2004/11/25 発行) に掲載予定。

【 米 FDA 】

1. FDA MedWatch (2004/10/26)

2004 Safety Alerts: [Reminyl](galantamine hydrobromide)

類似商品名 ([Reminyl](galantamine) , [Amaryl](glimepiride))による投薬ミス(医療従事者向け: 神経精神医学)

FDA, Janssen Pharmaceutica Products 社および Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development 社は、軽度から中等度のアルツハイマー型痴呆に適応を持つ薬剤 [Reminyl] (galantamine)と Aventis Pharmaceuticals 社の製品でインスリン非依存性(2型)糖尿病の治療に適応を持つ [Amaryl](glimepiride)の名称の類似による投薬ミスの報告について通知した。 [Reminyl]の処方に対し誤って [Amaryl]を投与し、重篤な低血糖症や1例の死亡等の多様な有害事象を起こした事例が報告に含まれる。

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

ガラントミン (galantamine, 抗アルツハイマー型痴呆剤, アセチルコリンエステラーゼ阻害剤)

国内: 申請準備中(2004/11/08 現在) 海外: 発売済

グリメピリド (glimepiride, スルホニルウレア系経口血糖降下剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

2. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/10/01)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - August 2004

FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2004年8月)

1) [Saizen](somatropin)

[Saizen]は、 [Saizen]またはその賦形剤に過敏症の患者、増殖性糖尿病性網膜症または前増殖性糖尿病性網膜症患者、重度肥満または重度呼吸器障害を有するプラダーウィリ症候群患者に禁忌である。FDAは、プラダーウィリ症候群を有し、重度肥満、上気道閉塞または睡眠時無呼吸症候群の既往、原因不明の呼吸器感染などのリスクファクターを一つ以上有する小児患者において、 [Saizen]治療開始後の死亡報告を受けた。これらのリスクファクターを一つ以上持つ男性患者は女性患者に比較して、よりリスクが高い可能性がある。成長ホルモンによる治療を受けているプラダーウィリ症候群患者に対しては必ず、体重管理を行うとともに、呼吸感染の徴候をモニターする必要がある。

2) [Sustiva](efavirenz)

[Sustiva]は voriconazole の血中濃度を有意に低下させるため、voriconazole 治療を受けている患者に禁忌である。また、重篤な精神医学的有害事象が報告されている。

3) [Adderall XR](amphetamine)

常用量を大きく超える [Adderall XR]の投与に伴い、心臓の構造異常を有する患者においては、突然死および重篤な心血管系有害事象を引き起こす可能性がある」と警告した。

4) [Hepsera](adefovir dipivoxil)

FDAは、 [Hepsera]を含むB型肝炎治療を中止した患者における肝炎の重度急性増悪の報告を受

けた。このような患者に対しては、最低数カ月間の臨床的および臨床検査による経過観察を行って肝機能のモニターが必要である。

5) [Amicar](aminocaproic acid)

早産で生まれた新生児への[Amicar]注射剤(保存剤としてベンジルアルコールを含む)の投与により、致命的な「あえぎ症候群」が発現した。

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/aug04_quickview.htm

【カナダ Health Canada】

1. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [Eprex](epoetin alfa) Sterile Solution (2004/10/14)

Health Canada が[Eprex](epoetin alfa)滅菌溶液に関する重要な安全性情報を是認(医療従事者向け)

Subject: Revised prescribing information on [Eprex](epoetin alfa) regarding thrombotic vascular events related to high hemoglobin levels in patients with cancer

件名: 癌患者の高ヘモグロビン血中濃度に関連した血栓性血管事象に関する[Eprex](epoetin alfa)の処方情報改訂

Janssen-Ortho社はHealth Canadaとの協議を受けて、[Eprex](epoetin alfa)の製品モノグラフの禁忌、警告、使用上の注意、副作用、用量および投与および患者向け情報の項目を改訂した。

以下の情報が癌患者に関連するものである。

- ・[Eprex]を含む造血ホルモンの最近の臨床試験により、貧血の是正を超えたヘモグロビンの上昇(例 120g/L 以上)を目的とした癌患者の治療が評価された。致死率および血栓性の血管事象の増加を含む、有害なアウトカムの頻度の増加が報告された研究もあった。
- ・放射線療法の有無に関わらず化学療法を受けていた癌患者において、ヘモグロビン濃度が120g/Lを超えるまで epoetin alfa を投与した3つの小規模な無作為化対照の癌の試験(n = 60 ~ 113)は、プラセボ投与群(5 ~ 6%)に比較して epoetin alfa 投与群(16 ~ 34%)における TVEs(血栓性の血管事象)の発症増加により中断された。
- ・目標とされるヘモグロビン濃度は120g/Lとされるべきである。
- ・ヘモグロビンが2週間で10g/L以上増加する、または120g/Lを超える場合は用量を約25%減量すべきである。ヘモグロビンが130g/Lを超える場合は投与を一時的に中断し、120g/Lまで下降した後、約25%減の用量で投与を再開すべきである。

TVE(血栓性の血管事象)が造血剤の使用により報告されている。癌患者群は悪性腫瘍、化学療法および放射線療法のようなリスクファクターにより、一般にその他の患者母集団と比べTVEのリスクが高い。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/eprex4_hpc_e.html

エポエチン アルファ(遺伝子組換え)(epoetin alfa(genetical recombination)、エリスロポエチン製剤

(造血ホルモン剤) 国内:発売済 海外:発売済

2. Health Canada Endorsed Important Safety Information on [Permax](pergolide mesylate) (2004/10/26)

Health Canada が[Permax](pergolide mesylate)に関する重要な安全性情報を是認(医療従事者向け)

HPFB(Health Products and Food Branch)からの医療従事者向け安全性警告。Shire BioChem社作成の文書より抜粋。

Subject: New Safety Information Regarding [Permax] and Occurrence of cardiac valvulopathy / fibrosis

件名:[Permax](pergolide mesylate)と心弁膜症/線維症の発現に関する新たな安全性情報

PD(パーキンソン病)治療薬[Permax](pergolide mesylate)の使用に関連する心弁膜症リスクについて重要な警告。[Permax]製品モノグラフの改訂に反映される追記事項。

- ・近年、主に症例対照(非プロスペクティブ、非無作為化)試験で、麦角アルカロイド誘導体ドパミン作動薬[Permax]による治療中、非麦角アルカロイド誘導体ドパミン作動薬と比較してかなり高い頻度で心弁膜症が発現することが報告されている。
- ・[Permax]等の麦角アルカロイド誘導体ドパミン作動薬による悪影響およびベネフィットについて、非麦角アルカロイド誘導体ドパミン作動薬と比較し、全患者において評価/再評価を実施するよう医師に勧告する。[Permax]は漿液性炎、線維症または心弁膜症の既往歴がある患者、特に他の麦角アルカロイド誘導体の使用中にこれらの事象をきたしたことがある患者には推奨されない。
- ・治療開始前には、潜在性弁膜疾患の有無を評価するため、心エコー像をはじめとする心血管評価の実施が強く推奨される。必要に応じて、弁膜疾患または線維症の発現について定期的な臨床診断モニタリングを実施することが、全患者を対象に推奨される(理学的検査、X線検査、心エコー像、CTスキャン等)。
- ・市販後の所見では、最大推奨用量を超える場合に[Permax]による心弁膜症の報告率が高くなる可能性が認められており、用量5mg/日を超える[Permax]の使用は推奨されない。ただし、有効治療域内の用量でも心弁膜症が報告されている。
- ・医師は患者/介護者に心弁膜症等の線維化反応のリスクを知らせること。
- ・[Permax]による治療中に心弁膜疾患または線維化状態が発現した場合には、投薬を中止すること。最新の[Permax]製品モノグラフに記載されている通り、PDの悪化、幻覚および錯乱の発現、または向精神薬悪性症候群に似た症状群の誘発が考えられるため、突然の投与中止は避けた方がよい。
- ・入手しうる情報から[Permax]による実際の心弁膜症発生率を明示することはできないが、これらの有害事象は重篤となる可能性があり、また他の麦角アルカロイド誘導体でも類似する線維化作用が確認されていることから、[Permax]製品モノグラフにこれらのデータを記載する必要がある。

症例対照試験

最近、2件の症例対照試験^{1,2)}(非プロスペクティブ、非無作為化試験)の結果が公表された。両試験のデザインには交絡因子が認められるが、これらの試験では、麦角との因果関係を示す特徴のある心弁膜症の発生率が「きわめて高い」(CIOMS IIIの報告率基準では>1/10を「きわめて高い」としている)ことが判明した。一方の試験成績では、麦角アルカロイド誘導体ドパミン作動薬の投与歴のないPD患者に比べ、[Permax]を投与したPD患者では、これらの影響が高率に見られたことも示されている¹⁾。また一方の症例対照試験²⁾では、[Permax]生涯投与量と弁膜症重症度が相関することを示すある程度の証拠が得られたようである。[Permax]の投与中止後、心弁膜症の症状または徴候が改善した例もある。

推奨事項

以上の報告から得られた情報では、因果関係の明示は困難であり、また、[Permax]の使用に伴う実際の弁膜症発生率または時間的関連性について確立することはできない。しかし、これらの事象は重篤となる可能性があり、また、他の麦角アルカロイド誘導体に類似の作用があることを踏まえ、[Permax]製品モノグラフの警告、用法・用量、有害事象、市販後の知見、消費者情報等の項を改訂中である。これらの情報を通じ、特に非麦角アルカロイド誘導体ドパミン作動薬(科学文献ではこれまで弁膜症との関連性が報告されていない)との比較において、リスク/ベネフィット評価が円滑に進められると考えられる。

高齢者では無症候性弁膜症のバックグラウンド発生率が高く、また、進行期PD患者の多くが高齢者であることを考えると、治療前および治療中に潜在性弁膜疾患の有無を評価すれば、一層正確にリスクを評価できると思われる。このことから、[Permax]による治療開始前に心エコー像をはじめとする心血管評価を実施するとともに、治療中には全患者を対象に定期的な臨床診断モニタリングを実施することが推奨される。用量5mg/日を超える[Permax]投与は推奨されない。増量する場合には、ベネフィットとリスクとを検討する必要がある。

文献

- 1) Van Camp G, Flamez A, Cosyns B et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. Lancet 2004;363:1179-83.
- 2) Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC et al. Pergolide use in Parkinson Disease is Associated with Cardiac Valve Regurgitation. Neurology 2004;63:301-4.

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/permax2_hpc_e.html

ペルゴリド(pergolide, ドパミン D₁, D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療剤)

国内:発売済 海外:発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

[NZ MEDSAFE]

1. Prescriber Update Articles (2004/10/19)

Updated information and advice about the use of antidepressant medicines

抗うつ剤の使用に関する最新情報および勧告

本通知は、MDD(大うつ病)の治療を目的とした SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)^{*1} および TCA(三環系抗うつ剤)^{*2}の使用に伴うリスクおよびベネフィットについて、処方者に最新情報を提供するものである。MARC(Medicines Adverse Reactions Committee, 医薬品副作用委員会)は、現在得られている証拠のレビューに基づき、以下の勧告および情報を公表している。

1) 小児および青年期の MDD における SSRI のリスク/ベネフィット

小児および青年期の MDD に対し SSRI を使用した場合、一般に、自殺念慮および自殺行為(自殺傾向)に関するリスクがベネフィットを上回る。しかし、fluoxetine については、有効性を示す証拠がいくつか得られているため、リスク/ベネフィット比が良好な可能性がある。臨床試験では、SSRI を使用したいずれの年齢群においても、自殺既遂に関するリスクが高いことを示す証拠は得られていない。

2) 小児および青年期の MDD における TCA のリスク/ベネフィット

小児および青年期の MDD に対し TCA を使用した場合、心血管毒性のリスクが認められ、また、小児での有効性は証明されていない(青年期患者での有効性もきわめて低い)ことから、小児および青年期の MDD に対する TCA のリスク/ベネフィット比は一般に不良である。

3) インフォームド コンセント

特定の状況下では小児および青年期患者に対し、SSRI または TCA の使用が妥当な場合もある。このような場合には、医師と患者/保護者が当該患者におけるリスク/ベネフィットについて話し合い、インフォームド コンセントを得る必要がある。

4) 成人の MDD における抗うつ剤のリスク/ベネフィット

成人の MDD に関しては、いずれの抗うつ剤のリスク/ベネフィット比も良好である。SSRI 使用中の成人における自殺傾向のリスク上昇を示唆する証拠がいくつか得られているが、SSRI について証明済みの有効性全体を考慮すれば、その有効性はリスクを上回る。

5) すべてのうつ病患者をモニタリングすること

抗うつ剤を使用しているか否かにかかわらず、自殺念慮および自殺行為の出現または悪化について、すべての MDD 患者をモニタリングする必要がある。

小児および青年期患者において抗うつ療法を開始、変更または中止する場合には、事前に専門家の助言を求める必要がある。現在抗うつ剤を使用し、良好な効果が得られている患者については、通常の治療コースを最後まで施行すべきである。抗うつ剤の投与は突然中止せず、用量を漸減していく必要がある。治療効果が十分でない場合には、専門家に助言を求めるべきである。

* 1: ニュージーランドで現在販売されている SSRI は citalopram, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, reboxetine および sertraline である。Venlafaxine は SSRI に似た作用を持つ選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である。

* 2: ニュージーランドで現在販売されている TCA は amitriptyline, clomipramine, desipramine, doxepin, dothiepin, imipramine, nortriptyline および trimipramine である。

2004年3月22日、Medsafeは処方者に対し、小児および青年期患者におけるSSRIの使用に関する文書を送付した。この文書は、過去1年間に生じたいくつかの懸念、具体的には、MDDの小児および青年期患者の治療にSSRIを処方した場合、有効性が認められない可能性と、自殺念慮および自殺行為のリスクの可能性について詳細に記載している¹⁾。MARCは、FDA諮問委員会²⁾、Faculty of Child and Adolescent Psychiatry ニュージーランド支部³⁾および公表済み医学文献⁴⁻⁹⁾による推奨事項をはじめ、18歳未満のSSRIおよびTCAの使用に関するその後の情報について検討したところである。

小児および青年期のMDDにおけるSSRIのリスク/ベネフィット

リスク:2004年9月、2つのFDA諮問委員会において、Columbia大学が発表した新たな症例分類に基づき、小児の自殺傾向に関するデータの分析結果が審議された²⁾。FDA諮問委員会は、検討したSSRIいずれにおいても、自殺傾向のリスク上昇を示す証拠がいくつか認められるという結論に達した。MARCは、この結論に大筋で同意している。また、MARCは依然として、SSRIと自殺傾向に関するデータがこの関係性の強さを確認するうえで決定的なものではないと考えており、また、自殺傾向のリスクが特定のSSRIによって他剤よりも大きく上昇するかどうかは明らかでない。臨床試験では、いずれの年齢群においても、SSRIと自殺既遂のリスクとを結びつける証拠は得られていない。

ベネフィット:英国CSM(Committee on Safety of Medicines)およびFDAは、小児および青年期患者を対象としたSSRI臨床試験を以前にレビューしているが、その中では、MDDにおけるfluoxetineの有効性を示すいくつかの証拠が得られているようである。このfluoxetineの有効性は、最近報告された青年期患者を対象とする大規模臨床試験によって裏付けられている⁴⁾。この他のSSRIについては、小児および青年期のMDDにおける有効性を示す決定的な証拠は得られていない。

リスク/ベネフィット比:SSRIに関しては自殺傾向が高まるリスクが考えられ、また、MDDの治療における有効性を示す臨床試験の証拠がないことから、小児および青年期のMDD治療におけるSSRIのリスク/ベネフィット比は一般に不良である。Fluoxetineはその例外であり、小児および青年期患者におけるリスク/ベネフィット比は良好であるように思われる。治療抵抗性うつ病等、他の因子が臨床管理に影響を及ぼすと考えられる場合には、他のSSRIのリスク/ベネフィット比が良好になる場合も考えられる。

その他の疾患:強迫性障害、神経性過食症および月経前不快気分障害等、この他に適応疾患に対して特定のSSRIを小児および青年期患者に使用する場合には、必ず専門家の助言を受けること。

小児および青年期のMDDにおけるTCAのリスク/ベネフィット

リスク:公表済みの臨床試験結果およびレビューでは、小児および青年期患者に通常治療用量のTCAを投与すると、血圧上昇、心拍数増加およびECG異常が一貫して認められることが示されている。この年齢群においては、TCA使用に伴う心突然死の症例が報告されている。このような症例はきわめて稀であり、特異体質性の事象である可能性が考えられる^{5,6)}。

ベネフィット:MDDにおけるTCAの有効性を検討した臨床試験のメタアナリシスでは、小児期のMDD治療におけるTCAの有効性は確立されておらず、青年期のMDDの治療においても有効性がきわめて低いことが明らかにされている⁷⁾。

リスク/ベネフィット比:小児および青年期のMDD治療において、TCAの心血管毒性リスクは治療上のベネフィットを一般に上回るものである。しかし、青年期患者においては、特に治療抵抗性うつ病等、

一部の状況下ではリスク/ベネフィット比が良好である場合も考えられる。Faculty of Child and Adolescent Psychiatry ニューゼaland支部では、このような場合にはChild and Adolescent Psychiatristの監督下で臨床管理を行う必要があると考えている³⁾。

その他の疾患:小児遺尿の治療におけるTCAの使用についてレビューしたところ、リスク/ベネフィット比が良くないことが明らかになり、また、一般にTCAは本治療にはもはや無用であることが示された⁸⁾。強迫性障害および恐怖症等、この他に承認されている適応の小児および青年期患者に対して特定のTCAを使用する場合には、常に専門家の助言を受けること。

インフォームド コンセント

ニューゼalandでは、小児および青年期におけるMDDの治療薬として承認されているSSRIはない。小児および青年期のMDDに対していくつかのTCAが承認されている。しかし、MARCは、TCAに関するデータシートを更新し、しかるべき専門家の助言を受けていない場合には、18歳未満の患者へのTCAの使用は推奨されない旨を記載するよう求める予定である。つまり本質的には、この変更により、小児および青年期のMDD治療薬として承認されている抗うつ剤は存在しないことになる。

MARCは、医薬品の承認外(または「適応外」)使用が適切である場合もあることを認識している。そのような場合には、1981年の医薬品法(Medicines Act)に則して、医薬品がその適応症で承認されているか否かにかかわらず、医師はあらゆる疾患に対して医薬品を処方することが可能である。しかし、この医師の権限には制限があり、1996年のCode of Health and Disability Services Consumer's Rightsに規定されている。医薬品の適応外使用については、本規則を遵守しなければならない。この規則では、患者には適切な倫理的、専門的基準に基づいた治療を受ける権利があり、医師はその治療法が承認されているか否かにかかわらず、この基準に合致していることを保証する責任があることを明記している。また、患者には十分な説明を受ける権利がある。ある医薬品の使用が承認されていない場合、患者はその旨について説明を受けるべきであり、また、医師は当該医薬品に関するあらゆる安全上の懸念はもちろん、有効性に関して得られている証拠の程度について率直に述べる必要がある。医師は、患者/保護者とリスク/ベネフィットの問題について十分に話し合う必要がある。適切な場合にはインフォームド コンセントを得た上で抗うつ剤を使用する。(医薬品の承認外使用の詳細については、Medsafe 発表の文書を参照のこと:www.medsafe.govt.nz/Profs/RIss/unapp.htm)

MDD 成人患者における抗うつ剤のリスク/ベネフィット

MARCの見解では、いずれの抗うつ剤においても、成人のMDDに対するリスク/ベネフィット比は依然として良好である。SSRI使用中の成人、特にアカシジアをきたした成人では、自殺念慮および自殺行為のリスク上昇を示唆する証拠がいくつか得られているが¹⁰⁾、ベネフィット全体を考慮すればリスクを上回っている¹¹⁾。

すべてのうつ病患者をモニタリングすること

MARCの見解では、いずれの年齢群においても、抗うつ剤による治療中に自殺傾向が高まる最も一般的な原因は依然としてうつ病の悪化である。抗うつ剤を使用しているか否かにかかわらず、自殺念慮および自殺行為の出現または悪化について、すべてのMDD患者をモニタリングする必要がある。自殺傾向のリスクが特に治療開始後数週間、上昇することを示唆する証拠が得られている⁹⁾。

あらゆる抗うつ剤(SSRI, TCA およびモノアミン酸化酵素阻害剤を含む)について自殺傾向のリスク上昇を否定する十分なデータが得られていないことから, MARC は, 自殺傾向のリスクが上昇する可能性は全クラスの抗うつ剤に当てはまるものと考えている。MARC は今後も最優先課題として, より多くのデータが入手でき次第, 抗うつ剤の安全性レビューに取り組むものである。

文 献

- 1) Medsafe. Dear Health Professional [letter] The use of SSRI antidepressants in children and adolescents. 22 March 2004. www.medsafe.govt.nz/hot/NZSSRIdoctorletter.pdf
- 2) FDA statement on Recommendations of the Psychopharmacologic Drugs and Pediatric Advisory Committees. www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01116.html
- 3) Faculty of Child and Adolescent Psychiatry New Zealand Branch. Tricyclic antidepressants for treating Major Depressive Disorder in Children and Adolescents. Personal Correspondence. 16 September 2004.
- 4) March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, Burns B, Domino M, McNulty S, Vitiello B, Severe J. Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team. Fluoxetine, cognitivebehavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2004;292(7):807-820.
- 5) Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, Geller B, Schleifer D, Spencer TJ, Birmaher B, Goldblatt A. Cardiovascular effects of therapeutic dose of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996;35:1491-1501.
- 6) Varley C. Case Study: Sudden death of a child treated with Imipramine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2000;10:321-325.
- 7) Hazell P, O Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review), [Online], Available: OVID/Cochrane Database of Systematic Reviews[26 Feb 2002].
- 8) Drug and Therapeutics Bulletin. Management of bedwetting in children. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2004; 42(5):33-37.
- 9) Jick H, Kaye J, Jick S. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *Journal of the American Medical Association* 2004;292:338-343.
- 10) Ellis P. Agitation, restlessness and suicidal behaviour with fluoxetine, paroxetine and sertraline. *Prescriber Update* 2002;23(3):37-38. www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/SSRI.htm
- 11) Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression (Cochrane Review), [Online], Available: OVID/Cochrane Database of Systematic Reviews [29 Nov 2003].

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

2. Prescriber Update Articles (2004/10)

Potential for Flu Vaccine Interactions Exists

Prescribers are advised to be on the look out for signs of toxicity in patients taking anticonvulsants or warfarin who concurrently receive influenza vaccination.

抗痙攣剤および warfarin を服用中の患者においてインフルエンザワクチンを接種する際の毒性の徴候に注意するよう処方医に勧告

インフルエンザワクチンとの相互作用が報告された carbamazepine , warfarin およびその他の薬剤
近年 , ニュージーランドの公衆衛生キャンペーンではワクチン ([Fluarix] , [Flu Vax] , [Vaxigrip]) によるインフルエンザの予防を推進している。これは 65 歳以上の高齢者や感染応答の損なわれる慢性疾患を持つ人々を対象としている。対象には多剤を服用中の患者も含まれる。

インフルエンザワクチンを接種後に phenytoin , warfarin および theophylline の毒性を生じた患者についていくつかの文献で報告された。ある研究では , 最長で接種 28 日後まで併用薬血中濃度が毒性域まで上昇することが報告された。

相互作用の可能性のあるその他の症例

- ・ Australian Adverse Drug Reactions 諮問委員会の受けた報告。てんかんのため長期に carbamazepine を服用中の 45 歳女性患者が , インフルエンザワクチンを接種後 carbamazepine の毒性を発現。
- ・ CARM (Centre for Adverse Reactions Monitoring) の受けた報告。長期に warfarin を服用中の 70 歳女性患者。インフルエンザワクチン接種後 1 週間以内に , INR (国際標準比) の顕著な上昇。

相互作用のメカニズムは不明 , しかし肝酵素が関連している可能性がある

これらの相互作用のメカニズムとして , 肝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) の阻害により , 併用薬剤* のクリアランスの減少が疑われる。しかし発表されたすべての症例がこの解釈で説明できる訳ではない。例えば , warfarin とインフルエンザワクチンの相互作用はむしろ血液凝固因子生成の変化に関連すると考えられる。

加齢はインフルエンザワクチンによる酵素阻害のリスクファクターである可能性があるが , 全体として , 相互作用の危険性には個人差が大きい。インフルエンザワクチンの有効性には影響がないと考えられている。

処方医および患者は毒性の徴候に注意すべき

一般に , インフルエンザワクチンは臨床的に重要な相互作用に関連することはない。しかし , これらの症例報告により , 特に治療係数の狭い薬剤について , インフルエンザワクチンが相互作用を示す可能性があることが強調された。

インフルエンザワクチンと併用される , CYP3A4 により代謝される薬剤の毒性の徴候に対して , 処方医は注意を求められる。抗凝固療法ではモニタリングの日数を増やすことが推奨される。特に頻繁なモニタリングが困難な抗痙攣剤に対しては , 毒性の徴候について患者に知らせるべきである。どんなことでも , 即時に症状を医師に報告するよう伝えるべきである。毒性が疑われる場合 , 血中濃度が適切であるかを調べるべきである。

相互作用のリスクの可能性によりインフルエンザのワクチン接種を避けるべきではない。ワクチン-薬剤の相互作用の疑いは Dunedin の CARM に報告すべきである。

* : CYP3A4 により影響を受ける薬剤とは carbamazepine , warfarin , スタチン系薬剤 , phenytoin , ketoconazole , theophylline , cisapride , カルシウムチャンネル拮抗薬 , プロテアーゼ阻害剤 , ベンゾジアゼピンおよび一部の三環系抗うつ剤を含む。

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/fluVaccineInteract.htm>

【 EU EMEA 】

Press Release (2004/10/22)

EMEA to review COX-2 inhibitors

EMEA , COX-2 阻害剤の再レビューへ

[Vioxx] (rofecoxib) の世界的自主回収を受けて , EC (欧州委員会) は EMEA に予防策として , COX-2 阻害剤のレビュー実施を要請した。

CHMP , ヒト用医薬品に対する責任を負う当局の科学委員会は , 血栓性のイベント (心臓発作および卒中発作等) および心腎のイベント (高血圧 , 浮腫および心不全等) を含む , COX-2 阻害剤 celecoxib , etoricoxib , lumiracoxib , parecoxib , valdecoxib の心血管系の安全性のあらゆる面について検討する。

CHMP は , 以前 , COX-2 阻害剤を 2003 年にレビューしているが , 今回新たに得られたデータについてレビューする。

このレビューの目的は , 全 EU を通してラベリング等の医薬品販売承認の変更が必要か , 追加試験が必要かを評価することにある。

レビュー結果は , CHMP が結論に達し次第 , 当局のウェブサイト に発表される。一方 , EMEA が 2004 年 10 月 6 日に出した処方医および患者への情報は , 依然として有効である。

処方医への情報

・ [Vioxx] (rofecoxib) を処方された患者

本製品は重篤な血栓性のイベントのため回収された。 [Vioxx] で治療中の患者をレビューし , 別の治療法を検討すべきである。

他の COX-2 阻害剤への変更を検討する場合 , 特に心血管疾患の既往がある患者への警告および注意に関して , 処方医は最新版の製品概要 (SPC) に注意深く従うことが望まれる。

・他の COX-2 阻害剤を処方する場合

処方医は , 特に心血管疾患の既往がある患者への警告および注意に関して , 最新版の製品概要に注意深く従うことが望まれる。

患者への情報

・ [Vioxx] (rofecoxib) を現在投与されている患者

Merck Sharp & Dohme 社が , 重篤な心血管系イベントのため , 本製品を回収したことに留意されたい。治療について話し合うため , 次の機会に担当医に相談することが望ましい。

・他の COX-2 阻害剤を現在投与されている患者

新しいデータは [Vioxx] に関するものである。これらの新しいデータが , 他の COX-2 阻害剤にも

関連性があるかどうかは不明である。これらの製品には、すでに心障害に関する警告が含まれている。自分の治療に懸念がある場合は、処方医に相談することが望ましい。

編集後記

- 1) 2004年10月6日[Vioxx](rofecoxib)の回収後に出された EMEA の声明は、<http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/d9794904.htm> で入手可能である。
- 2) COX-2 阻害剤(cyclo-oxygenase-2 阻害剤)は、NSAID(非ステロイド性消炎鎮痛剤)に分類される。EU では多くの適応症が認められている - 他の製品に関する情報については、以下の 3, 4)を参照。
- 3) 国別に承認を受けた COX-2 医薬品(celecoxib, etoricoxib, rofecoxib 等)に関する EMEA の以前のレビュー結果の情報は、2004年6月に発表され、<http://www.emea.eu.int/htms/human/referral/referral.htm> に掲載されている。
- 4) 中央認証審査による COX-2 阻害剤に関する詳細な情報は、EPAR(欧州公開医薬品審査報告書)にある。[Bextra/Valdyn](valdecoxib), [Dynastat/Rayzo](parecoxib), [Onsenal](celecoxib) に関しては、以下のサイトを参照のこと。
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Bextra/bextra.htm>
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/dynastat/dynastat.htm>
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/onsenal/onsenal.htm>
- 5) 本プレスリリースは、EMEA の業務に関する他の情報とともに、EMEA の以下のウェブサイトで閲覧可能である。<http://www.emea.eu.int>
<http://www.emea.eu.int/htms/hotpress/h11790804.htm>

II. 評価情報

【英 NeLH】

Does the oral contraceptive pill reduce the risk of heart disease and cancer? (2004/10/27)

経口避妊薬は心疾患と癌のリスクを低減するか？

経口避妊薬を服用している女性における癌および心血管疾患の発症率に関するエビデンスの評価エビデンスはどこから？

エビデンスは、Women's Health Initiative 多施設試験データの解析結果を伝える米国生殖医療学会で発表された2つの抄録に由来する。R. Victory 氏をはじめ米国 Detroit の Wayne 州立大学の研究者らが、解析を実施した^{1,2)}。

著者らの目的は何であったか？

癌および心血管関連疾患の発症率に及ぼす経口避妊薬の影響を調べることにあった。

エビデンスの本質は何か？

この研究は、161,809 人の女性(そのうち約 67,000 人が経口避妊薬を使用)で実施した Women's Health Initiative による多施設試験の基本データの解析であった。

何がわかったか？

経口避妊薬を服用している女性は、服用していない女性に比べて、心血管疾患、高コレステロール血症、アンギナ、高血圧、心筋梗塞、心停止、TIA(一過性脳虚血発作)、卒中発作、大動脈瘤、末梢動脈疾患発現のリスクおよび、心カテーテル、血管形成、冠動脈バイパス移植、頸動脈内膜摘除の必要性が、有意に低い。しかし、他のリスクファクターを考慮すると、高血圧、卒中発作、心停止、大動脈瘤のリスクおよび、血管形成、冠動脈バイパス移植、頸動脈内膜摘除の必要性において、両群間の有意差がなくなる。一般に、リスクの減少は、経口避妊薬の使用が1年を経過すると見受けられる。しかし、アンギナ、TIA、末梢動脈疾患のリスクは、経口避妊薬の使用が4年を経過してはじめて減少する。

経口避妊薬を服用している女性は、乳房、膀胱、結腸、子宮内膜および卵巣等の癌を発生するリスクが有意に低かった。だが、他のリスクファクターを考慮すると、経口避妊薬を服用している女性と服用していない女性間で、乳房、膀胱、結腸の発症率における有意差はなかった。

著者の結論は何か？

著者は、女性における経口避妊薬の使用歴は、心血管疾患、子宮内膜癌および卵巣癌を含むあらゆる癌の発生を有意に低下させると結論した。

結論はどの程度信頼できるか？

抄録では方法の詳細がほとんど明らかでないので、結論の信頼性を評価することは不可能である。

システマティックレビュー

CRDの情報スタッフが、この件に関するシステマティックレビューを行った。

CDSR(Cochrane Database of Systematic Reviews)には関連したシステマティックレビューがなく、DARE(Database of Abstracts of Reviews of Effects)には4報³⁻⁶⁾あった。

文献

- 1) Victory R, D'Souza C, Diamond MP, McNeeley SG, Vista-Deck D, Hendrix S. Reduced cancer risks in oral contraceptive users: Results from the Women's Health Initiative. *Fertility and Sterility* 2004;82(Supplement 2):S104-S105.
- 2) Victory R, D'Souza C, Diamond MP, McNeeley SG, Vista-Deck D, Hendrix S. Adverse cardiovascular disease outcomes are reduced in women with a history of oral contraceptive use: Results from the Women's Health Initiative Database. *Fertility and Sterility* 2004;82(Supplement 2):S52-S53.
- 3) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-1727. [DARE Abstract]
- 4) Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Franceschi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2001;84(5):722-727. [DARE Abstract]
- 5) Pfahlberg A, Hassan K, Wille L, Lausen B, Gefeller O. Systematic review of case-control studies: oral contraceptives show no effect on melanoma risk. *Public Health Reviews* 1997;25(3-4):309-315. [DARE Abstract]

- 6) Gillum L A, Mamidipudi S K, Claiborne Johnston S. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a meta-analysis JAMA 2000;284(1):72-78. [DARE Abstract]

http://www.nelh.nhs.uk/hth/315_contraceptive_pill_reduce_risk_heart_disease_cancer.asp

以上

連絡先

安全情報部第一室 天野, 山本