

医薬品安全性情報 Vol.2 No.8 (2004/04/22)

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

- ・2004年安全性警告:[Clozaril](clozapine) [米 FDA]..... p.1
- ・2004年安全性警告:[Abilify](aripiprazole) [米 FDA]..... p.3
- ・カナダ国内の市販健康製品の市販後調査に関する主要問題についての世論調査の概要 [カナダ Health Canada]..... p.4
- ・Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.14, No.2, April 2004 [カナダ Health Canada]
 - Sterol(ステロール)および sterolin(ステロリン)を含む製品:血液系の副作用..... p.5
 - 有害事象報告 - 2003..... p.6
 - 小児における副作用監視システム強化に向けての研究..... p.7
 - カナダ国内市販健康製品の市販後調査に関する主要問題についての世論調査..... p.8
 - 症例報告:[Plavix](clopidogrel):肝炎との関連の疑い..... p.9
- ・Prescriber Update Articles [NZ MEDSAFE]
 - 遮断薬による下痢 - 今までにない増加..... p.9
 - COX-2 阻害剤による視覚障害..... p.10
 - 吸入ステロイド - 皮膚萎縮に対する注意..... p.12
 - 小児および青年期の SSRI 抗うつ剤の使用..... p.13

各国規制機関情報 (2004/04/14 現在)

[英 MHRA]

該当情報なし

[米 FDA]

1. FDA MedWatch (Web掲載日2004/04/07, 通知日2004/04/01)

2004 Safety Alert : [Clozaril](clozapine)

2004年安全性警告:[Clozaril](clozapine) (医療従事者向け)

Novartis 社は,[Clozaril] (clozapine)錠に対する処方情報の“警告”欄の変更を通知する。非定型抗精神病薬の使用と高血糖およびそれに関連する症状(多飲症,多尿,過食および脱力)に関する最近のデータをレビューした結果,FDA は高血糖に関する有害事象の可能性についての情報を含むようすべての非定型抗精神病薬のラベリングを改訂すべきであると結論付けた。

非定型抗精神病薬と高血糖の関係は完全にはわかっておらず、統合失調症の患者において糖尿病のリスクが増加する可能性と一般の人々の糖尿病の発症率増加が交絡していると FDA は認識している。類似の情報がすでに [Clozaril] の処方情報の“使用上の注意”の項目に記されていたが、処方情報の“警告”の項目でこれらの有害事象について患者や処方医に通知することにより、非定型抗精神病薬の安全な使用を向上させることができるとする FDA に Novartis 社は同意する。この新規の警告文を下記に記す。この高血糖や糖尿病のリスクの増加について、[Clozaril] で治療を受けているすべての患者と介護者に完全な情報を提供すべきである。さらに、改訂された同封の製品ラベリングはこの新規の情報を反映している。<http://www.clozaril.com/index.jsp> でも利用可能である。

高血糖と糖尿病

[Clozaril] を含む非定型抗精神病薬で治療している患者に、時としてケトアシドーシスや高浸透性昏睡または死亡を伴う重篤な高血糖が報告されている。非定型抗精神病薬の使用と血糖異常の関係の評価は、統合失調症の患者において糖尿病のリスクが上昇する可能性があるという背景および一般の人々における糖尿病の増加によって複雑になっている。これらの交絡において、非定型抗精神病薬の使用と高血糖関連の有害事象との関係は完全にはわかっていない。しかし疫学調査により、非定型抗精神病薬で治療中の患者において、治療により発現した高血糖関連有害事象のリスクが増加していることが示唆されている。非定型抗精神病薬で治療中の患者における高血糖関連の有害事象の正確なリスクの推定は得られていない。

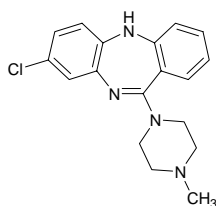
糖尿病の診断が確定された患者が非定型抗精神病薬を開始する場合は、血糖コントロールの悪化に対して定期的にモニターすべきである。糖尿病のリスクファクター（例：肥満、糖尿病の家族歴）のある患者が非定型抗精神病薬での治療を開始する場合は、治療開始時および治療中定期的に空腹時の血糖値検査を受けるべきである。非定型抗精神病薬で治療中の患者すべてを、多飲症、多尿、過食および脱力を含む高血糖の症状に対してモニターすべきである。非定型抗精神病薬で治療中に高血糖の症状を発症した患者は空腹時の血糖値検査を行うべきである。非定型抗精神病薬を中止した場合、高血糖が改善する症例もある。しかし被疑薬の中止にもかかわらず、抗糖尿病薬での治療の継続が必要な患者もいる。

Novartis 社は [Clozaril] を投与する患者の管理のために、最新の製品情報の提供を約束する。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/Clozaril-deardoc.pdf>

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/clozaril-PI.pdf>（添付文書情報）

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



クロザピン (Clozapine, 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi acting receptor targeted agents))

国内: 申請中 (2004/04/08 現在) 海外: 発売済

2. FDA MedWatch (Web 掲載日 2004/04/12, 通知日 2004/03/25)

2004 Safety Alert : [Abilify](aripiprazole)

2004 年安全性警告:[Abilify](aripiprazole) (医療従事者向け)

FDA は、すべての非定型抗精神病薬の処方情報に高血糖と糖尿病の危険性に配慮した警告を加えるよう要請した。この警告では、非定型抗精神病薬による治療を受けた患者に、症例によっては極度の高血糖が報告されたとしている。[Abilify](aripiprazole)の改訂した処方情報全文を参照いただきたい。

新しい警告では、[Abilify]に特有の高血糖と関連する有害事象の情報を提供している。

- ・[Abilify] で治療を受けた入院患者に高血糖の報告はほとんどない。
- ・非定型抗精神病薬の使用とグルコース異常の関連性評価は、統合失調症の患者自体の糖尿病のバックグラウンドリスクが上昇している可能性があり複雑な状況にある。
- ・疫学的な研究によれば、[Abilify] は含まれていないが、これらの研究に取り上げられた非定型抗精神病薬で治療を受けた患者において、治療により発生する、高血糖に関連した有害事象のリスクの上昇が示唆されている。
- ・[Abilify] はこれらの研究が実施された当時市場に出ていなかったため、[Abilify] にこのリスクの上昇があるのかは不明である。

上記のとおり、[Abilify]で治療を受けた入院患者に高血糖の報告はほとんどないので、[Abilify]のデータベースを徹底的に再検討しても糖尿病の徴候の増加は明らかにならなかった。本件を確認するには追加の情報が必要である。しかしながら、新しい警告に記載のように、非定型抗精神病薬による治療を受ける患者では糖尿病の徴候と症状をモニターするのが確実である。糖尿病のリスクファクター(肥満、家族歴など)のある患者が非定型抗精神病薬による治療を開始する時には、重篤な代謝性合併症の進行のリスクを軽減するために、ベースラインスクリーニングと治療期間を通してモニタリングを実施すべきである。

[Abilify]は統合失調症の治療に適用がある。臨床データによれば、[Abilify]は1年以上でわずか1kgの平均体重変化しかもたらないことが実証されており、脂質に対する効果もプラセボと同等である。

重要な安全性情報

すべての抗精神病薬と同様、神経弛緩悪性症候群(NMS)と称されるまれな症状が報告されている。すべての抗精神病薬と同様、処方の際には一貫して遅延性ジスキネジー(TD)のリスクを最小化する必要がある。

[Abilify] (aripiprazole) は起立性低血圧を伴う可能性があり心血管、脳血管の既往症のある、または低血圧になりやすい状態にある患者には注意して用いなければならない。

他の抗精神病薬と同様、[Abilify] はてんかんの既往のある、またはてんかんの閾値を低下させる状態にある患者には注意して用いなければならない。プラセボコントロール試験において、てんかんは[Abilify] で治療した患者の0.1%に発症した。

患者は有害な影響のない[Abilify] 用量に下げられるまで車を運転したり、重機を操作してはなら

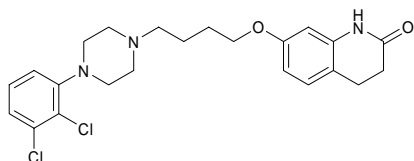
ない。

[Abilify] での治療により 10%を超え、かつプラセボより高い発症率が報告されている有害事象は、頭痛[[Abilify] 32% vs プラセボ 25%], 不安(25% vs 24%), 不眠(24% vs 19%), 嘔気 (14% vs 10%), 嘔吐(12% vs 7%), 傾眠(11% vs 8%), 意識朦朧(11% vs 7%), アカシジア (10% vs 7%), 便秘(10% vs 8%)である。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/abilify.htm>

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/abilify_pi.pdf (添付文書情報)

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



アリピプラゾール(Aripiprazole, 非定型抗精神病薬)国内:申請中(2004/04/08 現在) 海外:発売済

【カナダ Health Canada】

1. Public Opinion Survey on Key Issues Pertaining to Post-market Surveillance of Marketed Health Products in Canada (Web 掲載日 2004/04/01, 通知日 2004/03)

カナダ国内の市販健康製品の市販後調査に関する主要問題についての世論調査の概要

Health Canada の展望

処方せん薬, 非処方せん薬および自然健康製品などの市販健康製品を入手する時, カナダの一般市民や医療従事者はそれに付随する潜在的な危険性について知っている必要がある。すべての健康製品には危険, または望ましくないか負の副作用(有害作用)がある。Health Canada はカナダ国民に対して, これらの健康と安全についての重要な情報を知らせるために種々の手段を講じている。その中には広報媒体 Canadian Adverse Reaction Newsletter が発行する公的助言および警告, 製造業者と Health Canada, Regional Adverse Reaction Centres 発行の“Dear Health Professional Letters”, および Health Canada のウェブサイトおよびメーリングリストを含んでいる。最近, Health Canada は健康製品の安全性情報の伝達方法の有効性についてカナダ国民に見解と意見を求めた。

調査はどのように行われたか

Health Canada は Decima Research Inc. に委託して, 2 通りの電話調査票を用いてカナダ国民に調査を行った。対象者は 1,500 人のカナダの消費者と 551 人の医療従事者で, 医師, 薬剤師, 看護師, 歯科医師および自然療法家等であった。

調査結果は Health Canada に何をもちたか

調査結果は, カナダ国民の医薬品安全性情報を巡っての要求, 期待および/または必要性については概ね満足されていることを示していた。しかし, 改善の余地も認められた。この調査結果は, また, 将来的な改善を見極めるための基礎データをもたらした。この将来計画の終わりには次の問題解決のための行動計画が展開されるであろう。

- 1)消費者の医薬品安全性管理体制についてのより多くの教育の必要性, Health Canada の医薬品安全性の情報源に対する公衆の意識および信頼性を高めるために必要なこと。
- 2)医療従事者がさまざまな Health Canada の新薬安全性情報の情報源をより広く認識し, より広範かつ頻繁に使用するために必要なこと。

この行動計画は, 医療従事者, 製造業者, 消費者および Health Canada を含むすべての関係者が医薬品安全性情報の伝達に携わる事業であることを強調することになる。

調査結果を解釈する

Decima の調査報告書を読むと, カナダ国民は結果の適切な解釈のために提示された所見に関連する質問(複数)を読むことを奨励されている。例えば, Health Canada にとって重要な 2 種類の問題についての見解と意見が調査された。これには以下の問題が含まれている, (1) 医療従事者による医薬品副作用(ADRs)の報告義務, および(2)患者のインフォームド・コンセント(すなわち, 医療従事者がADRを Health Canada へ報告する前に患者の了承を必要とすること)。報告義務についてカナダの消費者に強く支持されていることは質問文の文脈中に最もよく表れている。

次は何か

Health Canada は, カナダ国民へ重要安全性情報を伝達する現行の方法を強化するための医薬品安全性情報伝達についてのその他の諮問から受けた意見に加えて, その結果を使用する予定である(例: 有害医薬品反応)。Health Canada はこれらの方法についての教育およびより広範な意識の向上を図るため, 医療従事者, 消費者および製造業者と共同して行う予定である。Health Canada はこのような構想の実施効果を知るために, 今日より 2~3 年以内に同様の調査を行うことを検討している。

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/mhpd_decima_survey_2003_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/mhpd_decima_survey_2003_e.html

2. Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.14 , No.2 , April 2004 (Web掲載日2004/04/05)

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv14n2_e.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv14n2_e.html

1) Sterol and sterolin-containing products: hematologic adverse reactions

Sterol(ステロール)およびsterolin(ステロリン)を含む製品: 血液系の副作用

Sterolおよびsterolinを含有する製品はHealth Canadaで承認されていないが, 主にそれらに備わっていると推定される免疫増強作用のため, 一部の人達に使用されている。植物sterol (phytosterol) は化学構造的にコレステロールと類似しており, コレステロールが動物の細胞膜で果たしているのと同様の役割を植物の細胞膜で果たしている。食品由来の主な植物sterolとしては -sitosterol, campesterolおよびstigmasterolが挙げられるが, これらはすべて不飽和結合を含む。Sterolinはsterolのグルコシド(配糖体)である。ヒトでは, phytosterolの吸収は低い(sitosterol摂取量の5%以下)。しかし, まれな遺伝性の脂質蓄積状態(phytosterol血症またはsitosterol血症)を有する人達はsitosterol摂取量の63%まで吸収することができる。

胆汁うっ滞および、血小板減少症および溶血性貧血等の血液疾患が、非経口による栄養摂取により phytosterolを含む脂質乳濁液を摂取している成人と小児において認められている。非経口による栄養摂取に伴って起こる血小板減少症は、末梢での血小板の破壊増強を伴うphytosterol血症の症例で観察される血小板減少症と類似している。患者によっては、この種の乳濁液の摂取量を削減することにより、血漿中phytosterol濃度の低下しそれに続いて肝臓および血小板への影響が軽減される。

Health Canada の副作用データベース検索から、sterolおよびsterolinを含む製品が血液系の副作用と関連しているのではないかと疑われる4例の症例報告が明らかになった。

症 例1:22歳の男性が[Moducare sterinol](1カプセル/日)を2～3週間服用後に生命を脅かす溶血性貧血を経験し、入院およびステロイド治療、免疫グロブリン静脈注射および輸血を要した。副作用発現時、患者はいかなる併用薬も服用していなかった。しかし、この患者は重症のITP(特発性血小板減少性紫斑病)の既往および脾臓摘出を受けていた。本薬の休薬により、この副作用は徐々に解消した。

症 例2:心房細動の既往のある76歳の男性が[Coumadin]を服用していたが、その間2.3～2.5の安定したINRを示していた。服用期間は不明だが、[Sterinol](1カプセル/日)を服用後INRが1.6に低下した。[Sterinol]の休薬2週後にINRは3.4に増加した。頻度を減らし(1カプセル/2日)[Sterinol]の服薬を再開したところ、INRは2.0に減少した。

症 例3:75歳の女性が腹部痙攣と点状出血を経験したが、その時には[Moducare](1回1カプセル、1日3回)を約2ヶ月間服用していた。初回の出血発現時は3日間、2回目の発現時は7日間持続した。患者は、複数の抗生物質、降圧剤、骨代謝調節薬(bisphosphonate)、H₂受容体拮抗薬、外用抗腫瘍薬および吸入エアロゾル等の併用薬を服用または使用していた。

症 例4:6歳の少女に1日1回、約2年間にわたって[New roots herbal sterols and sterolins]が投与された。小児は挫傷、腫出血および血小板減少症を呈した。血小板数は1(基準値150～400)×10⁹/Lであった。その他の異常な血液検査値は、ヘモグロビン101(基準値110～157)g/L、ヘマトクリット0.29(基準値0.34～0.46)、赤血球数3.7(基準値3.8～5.6)×10¹²/L、好中球数8.6(基準値0.8～7.2)×10⁹/Lおよびリンパ球数0.9(基準値1.3～8.0)×10⁹/Lであった。患者はprednisoneを投与され、本薬の休薬後完全に回復した。患者は、服薬前に病状はなく、他の併用薬もなかった。家族の病歴に関しては、患者の父親が4歳の時ITPに罹患していたことが特記された。

医療従事者に、摂取中の自然健康食品をリストアップすることと起こりうる相互作用に十分に注意することを自分の患者に求めるよう、当局は注意を喚起する。

患者は、重篤な病状を治療すると宣伝している製品を用いて自己医療を行わないように忠告を受けなければならない。Health Canadaは引き続き自然健康食品の安全性プロフィールを監視する。

2) Adverse reaction reporting — 2003

有害事象報告 - 2003

Health Canadaは2003年に副作用を疑われた9,209件の新規の国内報告を受けた。副作用の大半は、医療従事者(薬剤師、医師、看護師、歯科医師、検視官他)によって直接Health Canadaに、または間接的に他の情報源(表1)から報告された。報告者(原報告者)別の全報告数の概要を表2に示した。

副作用報告書のうち、6,414件(69.6%)は重篤と分類された。重篤な副作用はFood and Drugs Act and Regulationsで「医薬品に対して有害かつ意図されない反応で、いかなる用量でも発生し、入院および入院期間の延長を必要とする、先天性の奇形の原因となる、持続的なおよび重大な身体障害または就労不能に帰着する、生命に危険を及ぼすかまたは死に至るもの」と定義されている。

過去5年間のカナダ国内の副作用報告は増加の一途をたどっており、2003年には2002年の7.5%増の報告があった(図)。

表 1 Health Canada が 2002 年と 2003 年に
受けた副作用報告の情報源

| 情報源 | 副作用報告数 (%) | | | |
|----------------|------------|---------|-------|---------|
| | 2002 | | 2003 | |
| 製薬会社 | 5,794 | (67.6) | 6,125 | (66.5) |
| 地域の AR センター | 2,529 | (29.5) | 2,671 | (29.0) |
| その他* | 243 | (2.8) | 413 | (4.5) |
| 合計 | 8,566 | (100.0) | 9,209 | (100.0) |

* : 専門職協会, 療養施設, 病院, 医師, 薬剤師, Health Canada の地域調査官, 検死官, 歯医者, 患者等。

表 2 報告者別による副作用報告数

| 報告者 | 報告者数 (%) | | | |
|--------|----------|---------|-------|---------|
| | 2002 | | 2003 | |
| 薬剤師 | 2,141 | (25.0) | 2,369 | (25.7) |
| 医師 | 2,093 | (24.4) | 2,176 | (23.6) |
| 医療従事者* | 1,780 | (20.8) | 1,974 | (21.4) |
| 消費者/患者 | 1,581 | (18.5) | 1,628 | (17.7) |
| 看護師 | 421 | (4.9) | 689 | (7.5) |
| その他 | 550 | (6.4) | 373 | (4.1) |
| 合計 | 8,566 | (100.0) | 9,209 | (100.0) |

* : 報告書では特定できない

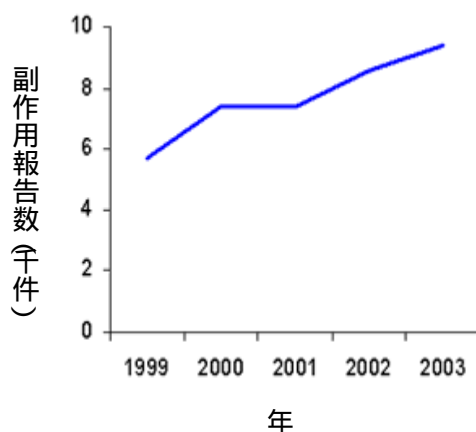


図 1999 ~ 2003年までHealth Canada が受けた副作用報告数

3) Feasibility study of active surveillance of adverse reactions in children

小児における副作用監視システム強化に向けての研究

2004年1月, Health CanadaのMHPD (Marketed Health Products Directorate) はカナダ小児科学会およびChildren's and Women's Health Centre of British ColumbiaのPharmaceutical Outcomes Programmeと共同で3年間の研究を開始し, 18歳未満のカナダの小児に発現する重篤な, および生命を脅かす副作用に関する追加データを作成するために監視システム強化に向けての研究を行う。

データはCPSP(Canadian Paediatric Surveillance Program)を通して収集されることになる。CPSPはすでに確立されている調査ネットワークであり、毎月2,300人を超える小児科医と小児科サブスペシャリストと結ばれている。これらの医師たちはさまざまな地域の600万人を超える小児患者に医療を提供している。

Health Canadaは監視を継続し、副作用と医療事故報告を収集しているが、その中にはCPSPを通して報告されたものも含まれる。これらのデータはすべて国のデータベースで管理されている。このデータベースは市販の健康製品を継続的に評価する上で主要な調査手段となる。副作用疑いの事例や医療事故報告からの情報は分析され、健康製品について発現するかもしれない安全性の兆候を検知する。兆候を確認しても、それ自体は副作用と健康製品の関連性を示す証拠とはならない。むしろ、これによって関連性の可能性をさらに調査する必要性を生じさせることになる。

CPSPの研究者たちは、データ収集中も完了時にも現行の調査研究から導かれるデータを検討し解析する責務を負うが、その結果が診療ガイドラインの作成、発表論文、プレゼンテーションとなって表れるかもしれない。Health CanadaのMHPDは市販後調査とすべての市販健康製品に関わる兆候と安全性傾向の見極めを調和させる責務がある。

この研究に関するさらなる情報は、カナダ小児科学会のホームページ参照のこと
(www.cps.ca/english/CPSP/Studies/drugreactions.htm)。

4) Public opinion survey on key issues pertaining to post-market surveillance of marketed health products in Canada

カナダ国内市販健康製品の市販後調査に関する主要問題についての世論調査

2003年、Health CanadaはDecima Researchに委託し、医療従事者を含むカナダ国民を対象にカナダ国内で入手可能な市販健康食品(処方せん薬、非処方せん薬、自然健康食品)に対する意見について全国調査を行った。回答者からは、Health Canadaの健康製品安全性情報を提供する手段の有効性に関して重要な情報が得られたが、その情報は健康製品の安全性と副作用による危険性に対する理解度、提供されている健康製品の新安全性情報の情報源についての認識、利用度、精通度、満足度などの情報等であった。また医療従事者の副作用報告義務に関する意見、副作用報告前の患者のインフォームド・コンセントに関する意見などが得られた。これらの調査結果はHealth Canadaが提供している最新医薬品安全性情報(例:Dear Health care Professionals Letters、Public Advisoriesやthe Canadian Adverse Reaction Newsletter)の効果の評価に使用され、さらに将来の評価のために改善の方向性を示し、また基準データとなる。

www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_adverse_adr_reports_e.html

5) Case presentation

Clopidogrel (Plavix): suspected association with hepatitis

症例報告

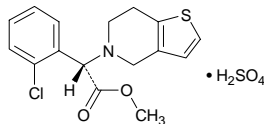
[Plavix](clopidogrel): 肝炎との関連の疑い

Health Canadaはclopidogrelに関連があると疑われる肝炎の2症例を受け取った。84歳の女性患者がclopidogrel(75mg/日, 経口)を一過性虚血発作を予防するため, aspirinの併用療法として処方された。その他の併用薬は報告されなかった。Clopidogrelで治療開始8週後, 患者は臨床および臨床検査値上, 急性肝細胞性 - 胆汁うっ滞性混合型肝炎の徴候を示した。血清検査では感染症の可能性が除外され, 自己抗体の検査結果は陰性であった。アルコール耽溺の病歴は無く, 毒物曝露の前歴もなかった。その上の精密検査でも胆管疾患, 血色素症または他の代謝性肝障害の証拠は見出せなかった。肝生検は肝毒性の所見を確認し, clopidogrelは中断された。症状と生化学的プロフィールの完全な回復には数週間かかった¹⁾。

他の症例報告は, およそ11ヶ月間clopidogrelを投与されていた76歳の女性に肝酵素値の上昇を伴う肝炎の突発について記載されたものであった。しかし, 患者の併用薬または病状に関して不十分な情報しか報告されていなかったため, この報告に関する当局の分析には限りがあった。

文献

- 1) Batwa F, Lamoureux E, Friedman G. Clopidogrel-induced liver injury. Can J Gastroenterol 2003;17 (Suppl A):137.



硫酸クロピドグレル (Clopidogrel Sulfate, チェノピリジン誘導体, 血小板凝集阻害剤)

国内: 申請中(2004/04/19現在) 海外: 発売済

[NZ MEDSAFE]

Prescriber Update Articles

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

1) Diarrhoea with Beta-Blockers - Blast from the Past (2004/04)

遮断薬による下痢 - 今までにない増加

下痢は, 起こり得るが用量依存的ではない 遮断薬療法の副作用である。下痢が重篤または持続する場合は, 遮断薬の中止が推奨されるが, 有害な心血管系後遺症を避けるには徐々に中止しなければならない。

Carvedilol での下痢の報告

Carvedilol は, 非選択性の 遮断薬(α_1 および β_2 アドレナリン作動性受容体をブロックする) で, α_1 受容体遮断作用も示す。本態性高血圧, 狭心症の管理および慢性心不全の補助療法として適応があ

る。

CARM (Centre for Adverse Reactions Monitoring) は, [Dilatrend](carvedilol) で 4 件の下痢の報告を受けている。そのうち 3 件は 1 週間以内に発生した重篤な下痢で, 1 件は中等度の下痢で carvedilol の治療開始 1 ヶ月以内に発生した。全症例で, 投与中止により症状が改善した。オーストラリアでは, Adverse Drug Reactions Unit に 11 症例が報告されている。

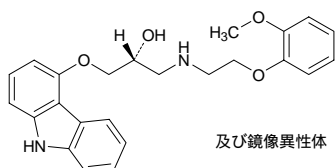
すべての 遮断薬が下痢を起こす可能性がある

下痢は 遮断薬の有害作用として知られ, 文献で報告された症例もある。他の 遮断薬と同様に carvedilol のデータシートには, 下痢, 悪心および嘔吐等の胃腸症状はよく起こり(1 ~ 10%の頻度), 用量依存的ではない副作用として, 記載されている。

下痢が持続する場合は 遮断薬を漸減しつつ中止すること

下痢が持続するかまたは重篤な場合は, 遮断薬による治療を中止し, 代替療法を開始する必要があるかもしれない。しかし, 遮断薬を急に中止すると, 特に虚血性心疾患の患者において, リバウンド高血圧, 狭心症, 心筋梗塞のリスクがある。そのため 遮断薬は, 症状と血圧をモニタリングしながら, 2 週間以上をかけて漸減しつつ中止する必要がある。

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



カルベジロール (Carvedilol, 持続性高血圧・狭心症治療剤, 慢性心不全治療剤, 遮断薬)

国内: 発売済 海外: 発売済

2) Visual Disturbances with COX-2 Inhibitors (2004/03)

COX-2 阻害剤による視覚障害

急性で一過性, とくに重篤な視覚障害が, celecoxib と rofecoxib で報告されている。視力変化は, COX-2 阻害剤の中止で回復する完全に可逆的なものようである。同様な事象が, NSAIA (非特異的非ステロイド性消炎剤) でも発生している。COX-2 阻害剤または NSAIA を服用中に急性視覚障害を起こした患者は, 速やかに服薬を中止し, 症状の改善をモニタリングすることを推奨する。

視覚障害の内容

Dunedin の Pharmacovigilance Centre には, celecoxib と rofecoxib の使用に関連した視力変化が 9 件報告されている。6 件(726 件中)は celecoxib で, 3 件(487 件中)は rofecoxib の症例である。2 例の症例報告を以下に掲載する。他の症例は別途, 文献発表されている。1 例を除いて視覚障害の全症例で, COX-2 阻害剤を初めて服用してから症状発現までの期間は, 4 週間以内であった。そのうち 8 症例で, 視力変化は両眼であった。現在のところ, 最新の COX-2 阻害剤では報告がなく, これはおそらくモニタリングの初期の段階にあるためと思われる。

以下の副作用が報告されている。霧視, 視覚異常, 閃輝暗点, 視野欠損, 一過性盲。WHO の副作

用データベースには、celecoxib と rofecoxib の類似の報告がある。公開報告が、celecoxib の視覚障害で他に 1 報、総計 4 症例を含む ibuprofen の視覚障害で 2 報あり、視力変化が NSAIA でも起きる可能性を示唆している。霧視、白内障、結膜炎、眼痛、緑内障が、[Celebrex] (celecoxib) のデータシートに副作用として載っている。霧視は、[Vioxx] (rofecoxib) のデータシートにも記載がある。

IMMP 症例報告が詳細を明示

症 例 1: 78 歳男性が肩部痛で、rofecoxib を夜に 50mg、翌日 25mg ずつ 2 回服用した。翌朝、男性は霞むように視力が低下した。その日の午前中に受診したところ、片目の視力がなく、もう一方の視力は 6/18 に低下していた。Rofecoxib の投与は中止した。同日、後ほど、眼科を受診すると、視力は正常に回復していると診断された。この事象は、一過性盲と記録された。

症 例 2: 81 歳男性が、骨関節炎で膝置換術を受けた後、celecoxib を毎日 100mg 服用していた。Celecoxib 開始後 3 週間で、両眼にゼリービーンズの形状の視力喪失を起こした。毎朝、服薬後に同症状が発生し、2、3 時間続いた。Celecoxib を中止すると、視力障害は起きなくなった。

症状は速やかな服用中止で寛解

転帰が判明している 8 症例では、COX-2 阻害剤の中止後速やかに回復した。非特異的 NSAIA により、同様の症状が 2 例で発症した。1 例は indomethacin で、もう 1 例の薬剤は不明である。しかし、他の 7 例では、急性の視力変化は初めての症状であった。視力障害は、中止後 7 ヶ月に及ぶ観察期間中、起きなかった。Celecoxib または rofecoxib を再投与した症例はなかった。

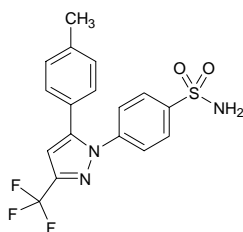
有望な作用機序

シクロオキシゲナーゼ、COX-1 および COX-2 は、網膜の血流の調整に関与しているというエビデンスがある。そのため、COX-2 阻害剤や従来の NSAIA は、COX 阻害により急性で一過性の視力障害を起こす可能性がある。他に可能性のある機序があるかもしれないが、報告症例における臨床写真はこの機序に一致する。

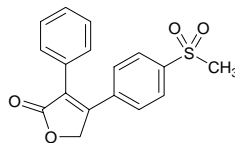
当該患者における医原性の視力変化を考慮すること

このような一連の症例は、celecoxib と rofecoxib の使用に密接に関連した急性で可逆的、時に重篤な視力障害を示している。このシグナルは、WHO データベースの報告によって強化される。処方医は、COX-2 阻害剤と従来の NSAIA の両方で発生の可能性があるこのような副作用に注意を払わなければならない。視力変化が発生した場合、このような抗炎症薬は直ちに中止し、患者の応答、特に視覚症状の回復を見極めるべきである。重篤な視力障害が発生した患者に対しては、原因薬剤および他の NSAIA への再曝露を避けることを推奨する。

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/COX2eye.htm>



セレコキシブ (Celecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤)
国内: 申請中 (2004/04/19 現在) 海外: 発売済



ロフェコキシブ (Rofecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: Phase III (2004/04/20 現在)
海外: 発売済

3) Inhaled Corticosteroids - Watch for Skin Atrophy (2004/03)

吸入ステロイド - 皮膚萎縮に対する注意

吸入ステロイドは、皮膚萎縮を起こす可能性がある。この副作用は、おそらく相加的に、日光への曝露で増悪する可能性がある。皮膚萎縮のリスクは、吸入ステロイドの最小可能維持量を用い、日光への曝露から皮膚を保護することによって、最小限に抑えることが可能である。他の投与形態のステロイド剤との併用により、皮膚萎縮およびステロイド誘発性の他の副作用のリスクをともに増加する可能性に気を付けなければならない。

全身性の作用が知られている吸入ステロイド

吸入ステロイドは、喘息の管理に重要な役割を果たしている。吸入により、全身性の曝露を最小に抑えながら、肺内の標的部位に高濃度のステロイドを到達させることが可能である。吸入ステロイドの安全性のプロフィールは経口ステロイドより一般的に優れているが、やはり全身性の作用を起こす。

多くの研究が、吸入ステロイドが低用量でも、皮膚萎縮（紙様菲薄皮膚）および紫斑を起こすことを確認している。その機序は、コラーゲン合成の低下によるものと思われる。ある研究では、400mcg/日 (n=9) または 1,600 mcg/日 (n=10) の budesonide 吸入 6 週間後に、皮膚における 2 種の主要なコラーゲン前駆体濃度が有意に減少していた。同様のコラーゲンの変化が、200 ~ 800mcg/日の budesonide の吸入を受けた思春期前の小児に見られた。

副腎抑制のレベルが有害皮膚作用のリスクと関連している可能性がある

27 試験のメタアナリシスでは、顕著な副腎抑制の大部分は、1,500 mcg/日 (fluticasone propionate では 750mcg/日) 以上の吸入ステロイドの投与量で発生したことが判明した。同メタアナリシスは、beclomethasone または budesonide に比較して、fluticasone が有意に強い副腎抑制作用を持つことを示した。ステロイド誘発性副腎抑制のレベルと、皮膚損傷の発生頻度との関連性が明らかになった。

日光曝露が皮膚萎縮を促進する

CARM は、吸入ステロイドの皮膚萎縮作用の日光曝露による増悪を示唆する報告を受け取っている。外用ステロイド、日光曝露および皮膚萎縮の関連性に関する文献症例報告がある。光による老化（日光曝露が原因の皮膚変化）での皮膚萎縮の機序は、ステロイドの機序、つまりコラーゲン合成の変化による機序に似ている。日光と吸入ステロイドの作用は、相乗的でないとしても、少なくとも相加的である。

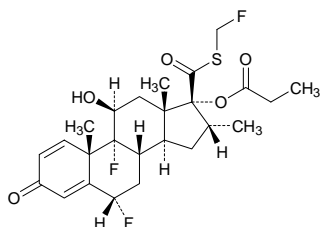
皮膚萎縮の可能性は最小化できる

皮膚萎縮等の吸入ステロイドによる全身性副作用のリスクは、喘息を最良にコントロールする最小可

能維持量を用いることによって、最小限度に抑えることが可能である。患者の吸入技術の見直しも、有用かもしれない。ステロイドの他の投与形態(鼻腔内、局所および全身投与)にも注意を払うこと。相加的効果の可能性があるので、これらも最小限に抑えるべきである。

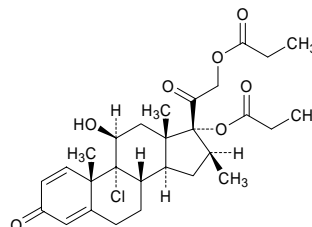
日光曝露が、ステロイド誘発性皮膚萎縮を促進するというエビデンスがある。その進行は、日光から皮膚、特に顔面と腕を保護することによって抑えることが可能である。広域(UVB および UVA 用)日焼け止めと適切な保護衣服を日常的に用いることを推奨する。ステロイドを服用している患者には、軽微な外傷による皮膚の損傷および裂傷を低減するよう、腕および下肢にモイスチャライザーを定期的にも用いることも勧めなければならない。外用 tretinoin は日光で痛んだ萎縮皮膚の表皮の厚さを増加させるとのエビデンスはあるが、長期使用が必要かもしれない。皮膚科の診療において、外用レチノイド類は日光への曝露やステロイド使用による皮膚萎縮を改善するのに有用である。

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



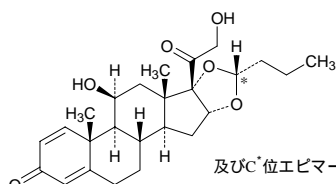
プロピオン酸フルチカゾン (Fluticasone Propionate, 吸入ステロイド剤)

国内: 発売済 海外: 発売済



プロピオン酸ベクロメタゾン (Beclomethasone Dipropionate, 吸入ステロイド剤)

国内: 発売済 海外: 発売済



ブデソニド (Budesonide, 吸入ステロイド剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

4) Re: The use of SSRI antidepressants in children and adolescents (2004/03/22)

小児および青年期の SSRI 抗うつ剤の使用

MARC (Medicines Adverse Reaction Committee) は小児および 18 歳未満の MDD (大うつ病) の治療に用いた SSRI 抗うつ剤の有効性と安全性のレビューを行い、このデータを決定的でないと考えている。MARC は追加のデータを待っており、以下のように助言している。

- ・治療の開始: 小児 MDD の治療に薬物治療は第二次選択である。小児および青年に対しては、どんな抗うつ剤も処方する前に専門家の助言を求めるべきである。
- ・治療の継続: SSRI による治療が有効である小児と青年は通常の治療コースを完結しなければならない。効果が不十分であれば、専門家の助言を求めるべきである。
- ・治療の停止: SSRI は急に投薬をやめてはならない。用量を段階的に減らして、以後の処置については専門家の助言を求めるべきである。

・モニタリング:うつ病を持つすべての患者は自殺思考と自殺行動の突発や悪化をモニターしなければならない。患者にはどのような関心事でも医師と話し合うように指示しなければならない。

MARC は、18 歳未満の人々の MDD 治療における SSRI の使用に関して検討した。最近、これらの医薬品を MDD の小児および青年に処方した際に薬効が認められない可能性、逆に自殺念慮と自傷行為のリスクが上昇する可能性について関心が寄せられている。

ニュージーランドにおいては、小児または青年の MDD の治療には SSRI はいずれも認可されていない。これらの医薬品の処方に関する詳細情報は、Medsafe ウェブサイトを参照されたい (www.medsafe.govt.nz)。

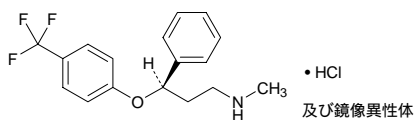
2004 年 3 月 10 日、MARC は CSM, American College of Neuropsychopharmacology, FDA advisory committees および Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists からの報告を総括した。

MDD の小児および青年における治験データの評価は、CSM と FDA で大まかには一致している。Fluoxetine とおそらく citalopram に関しては、その有効性が証明されるが、paroxetine, sertraline, venlafaxine については実証されないと結論している。同じく、citalopram, paroxetine, sertraline, venlafaxine については自殺念慮および/または自殺行動の増加の証拠があると結論している。CMS は、fluoxetine 以外のすべての SSRI について、リスク・ベネフィット比が好ましくないと結論し、FDA はこれらの医薬品による自殺リスク上昇の可能性に関して強い警告を表明した。

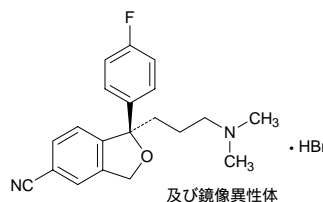
MARC の意見としては、上記の研究は小規模でなおかつ安全性と有効性の定義に一貫性を欠くため混乱している。したがって、小児および青年の MDD に対する SSRI のリスク・ベネフィット比を正確に求めるのは追加の情報なしには不可能である。この問題の解決のため、FDA は報告された試験の生データをさらに解析するよう要求している。さしあたって、MARC は New Zealand prescribing information を改訂する必要を認めない。

MARC は、この年代のグループで三環性抗うつ剤は有効性がはっきりしておらず、安全性が低いことを指摘しており、専門家の助言があれば、SSRI が 18 歳未満の小児の MDD の治療に有用である可能性があることを認めている。MARC は、より多くのデータが入手可能になった際には、SSRI の安全性のレビューに高い優先順位を定めている。

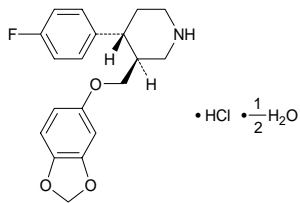
<http://www.medsafe.govt.nz/hot/NZSSRIdoctorletter.pdf>



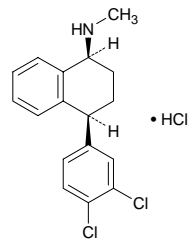
塩酸フルオキセチン (Fluoxetine Hydrochloride, SSRI) 国内: Phase III
(2004/04/19 現在) 海外: 発売済



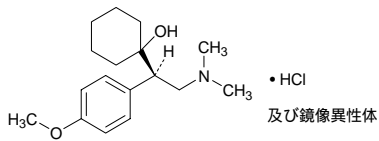
臭化水素酸シタロプラム (Citalopram Hydrobromide, SSRI) 国内: Phase II 中止
(1996/03 届出, 2004/03/11 現在) 海外: 発売済



塩酸パロキセチン (Paroxetine Hydrochloride ,
SSRI) 国内: 発売済 海外: 発売済



塩酸セルトラリン (Sertraline Hydrochloride ,
SSRI) 国内: 申請中(2004/04/19 現在)
海外: 発売済



塩酸ベンラファキシン (Venlafaxine Hydrochloride , SNRI) 国内: Phase III(2004/04/20 現在)
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