

医薬品安全性情報 Vol.4 No.14 (2006/07/13)

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/jindex.html>

各国規制機関情報

- Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31〔英 MHRA〕
 - Tacrolimus[‘Protopic’]および pimecrolimus[‘Elidel’]局所用剤:悪性腫瘍の報告2
 - Duloxetine[‘Yentreve’], [‘Cymbalta’]:自殺念慮のモニタリングの必要性3
 - Tenofovir[‘Viread’]:Didanosine との相互作用と腎臓の副作用4
 - Linezolid[‘Zyvox’]:重篤な視神経症5
 - Iron dextran complex[‘CosmoFer’]:アナフィラキシー様反応のハイリスク6
- Telithromycin[‘Ketek’]:ラベリングに重篤な肝障害の警告を追加〔米 FDA〕7
- Tipranavir[‘Aptivus’]:頭蓋内出血〔米 FDA〕8
- COX-2 阻害剤に関連する心血管系リスクに関する報告〔カナダ Health Canada〕10
- Tadalafil[‘Cialis’], vardenafil[‘Levitra’]および sildenafil[‘Viagra’]:視覚障害との関連〔カナダ Health Canada〕12
- ACE 阻害剤:妊娠中に服用しないよう注意喚起〔カナダ Health Canada〕14
- Dolasetron[‘Anzemet’]:重篤な不整脈〔カナダ Health Canada〕15
- Tipranavir[‘Aptivus’]:頭蓋内出血〔カナダ Health Canada〕16
- Peginterferon alfa-2a[‘Pegasys’]:妊娠・授乳時における使用上の注意〔EU EMEA〕17

注 1) [‘○○○’]○○○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。

各国規制機関情報 (2006/07/05 現在)

Vol.4 (2006) No.14 (07/13) R01

【 英 MHRA 】

Tacrolimus[‘Protopic’]および pimecrolimus[‘Elidel’]局所用剤:悪性腫瘍の報告

Topical tacrolimus [‘Protopic’] and pimecrolimus[‘Elidel’]: reports of malignancies

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日:2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

Tacrolimus 軟膏[‘Protopic’]0.03%および pimecrolimus クリーム[‘Elidel’]1%は、成人および2歳以上の小児のアトピー性皮膚炎(湿疹)の治療薬として承認されている。[‘Protopic’](0.1%)は、成人での使用のみが承認されている。

◆欧州での安全性レビュー

2006年3月、上記2種類の医薬品の使用に関連して発現した皮膚癌、リンパ腫などの癌が報告された後、全欧州規模で実施された両製剤のリスクおよびベネフィットのレビューが終了した。現時点ではこのような悪性腫瘍が両製剤によるものか断定することはできないと結論した。患者へのリスクを最小限に抑えるため、両製剤の処方者および使用者に周知すべく製剤情報を次のように改訂する。

特に、以下のことに留意すること。

- ・[‘Elidel’]クリーム 1%は、軽度または中等度のアトピー性皮膚炎の治療で、局所ステロイド薬による治療が勧められないか不可能な場合に第二選択薬として使用する。[‘Protopic’]は引き続き、中等度または重度のアトピー性皮膚炎の患者において、局所ステロイド薬による治療効果が十分得られないかまたは忍容性の低い場合の第二選択薬とすること。
- ・[‘Elidel’]クリームおよび[‘Protopic’]軟膏による治療は
 - －アトピー性皮膚炎の診断および治療の経験を有する医師のみが開始する。
 - －先天性または後天性免疫不全症の患者または免疫抑制をきたす治療を受けている患者には行わない。
 - －悪性または悪性の可能性のある皮膚病変には用いない。
- ・[‘Elidel’]クリーム 1%および[‘Protopic’]軟膏 0.03%の使用は、2歳以下の小児には推奨されない。[‘Protopic’]軟膏 0.1%は16歳未満の小児には使用しない。
- ・小児での[‘Protopic’]軟膏 0.03%の投与回数は1日1回とする。
- ・成人においてもできる限り低濃度の[‘Protopic’]軟膏 0.03%を使用する。

両製剤の使用にあたり、処方者は患者への投与を最小限に抑え、リスクを軽減すべきである。

以下のことが推奨される。

- ・患部表面のみに作用するよう薄く塗布する。
- ・治療は短期間とし、長期間の連用は避ける。
- ・[‘Elidel’]では6週間後、[‘Protopic’]では2週間後に改善がみられないか、または悪化した場合は、アトピー性皮膚炎の診断を再評価し、他の治療選択肢を検討する。

関連する NICE ガイドライン(www.nice.org.uk)に詳細な情報が記載されている。

なお、Tacrolimus[‘Protopic’]および pimecrolimus[‘Elidel’]はブラクトライアングル(▼)がついた新薬で、リスク・ベネフィットをみるため集中モニタリングが行われている。

◇Tacrolimus[‘Protopic’]および pimecrolimus[‘Elidel’]の発癌リスクに関する関連情報

- ・米 FDA (2005/03/10) : 医薬品安全性情報 Vol.3 No.6 (2005/03/24)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/6050324.pdf>
- ・カナダ Health Canada (2005/04/27) : 医薬品安全性情報 Vol.3 No.9 (2005/05/13)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/9050513.pdf>
- ・米 FDA (2006/01/19) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.03 (2006/02/09)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/3060209.pdf>
- ・EU EMEA (2006/03/27) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.07 (2006/04/07)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/7060407.pdf>

◎Tacrolimus〔タクロリムス, カルシニューリン阻害剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

アトピー性皮膚炎治療剤(局所用剤), 免疫抑制剤(経口・注射剤)

◎Pimecrolimus〔ピメクロリムス, カルシニューリン阻害剤〕国内: Phase III (2006/04/03 現在)

海外: 発売済

アトピー性皮膚炎治療剤(局所用剤)

Vol.4 (2006) No.14 (07/13) R02

【 英 MHRA 】

Duloxetine[‘Yentreve’], [‘Cymbalta’]: 自殺念慮のモニタリングの必要性

Duloxetine [‘Yentreve’], [‘Cymbalta’]: need for monitoring

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日: 2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

Duloxetine はセロトニン(5-HT)-ノルアドレナリン(NA)再取り込み阻害薬(SNRI)で、弱いドパミンの再取り込み阻害作用を有するが、ヒスタミン受容体、ドパミン受容体、コリン受容体およびアドレナリン受容体などの他の受容体に対して著明な親和性を示さない。商品名[‘Yentreve’]は女性の

ストレス性尿失禁の治療薬として適応があり、推奨用量は 40 mg を 1 日 2 回である。また、大うつ病性障害の治療薬としては商品名[‘Cymbalta’]が承認されており、推奨開始用量および維持用量は 60 mg を 1 日 1 回である。

Duloxetine の副作用として最も多いのは悪心、口内乾燥、疲労、不眠症および便秘である。類似の薬理学的作用をもつ他の薬剤(SSRI および関連する抗うつ薬)と同様に、duloxetine による治療中または治療中止直後に自殺念慮および自殺企図の散発例が報告されている。治療期間中、特にハイリスク群では患者を慎重かつ頻繁にモニタリングすることが推奨される。

患者の自殺念慮および自殺企図をモニタリングし、このような症状が現れた場合はすみやかに医師の診断を受ける必要がある。duloxetine による治療は離脱反応のリスクがあるため、処方者は突然中止してはならない。中止にあたっては、少なくとも 2 週間かけて用量を漸減すること。

なお、duloxetine[‘Yentreve’]/[‘Cymbalta’]はブラクトライアングル(▼)がついた新薬で、リスク・ベネフィットをみるため集中モニタリングが行われている。

◎Duloxetine〔デュロキセチン、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)、抗うつ剤、糖尿病性末梢神経障害治療剤、腹圧性尿失禁治療剤〕
国内:PhaseIII(2006/05 現在) 海外:発売済

Vol.4(2006) No.14(07/13)R03

【英 MHRA】

Tenofovir[‘Viread’]:Didanosine との相互作用と腎臓の副作用

Tenofovir [‘Viread’]: interactions and renal adverse effects

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日:2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

Tenofovir は、18 歳以上の成人 HIV-1 感染患者の治療に対し、他の抗レトロウイルス薬との併用において適応がある。2006 年はじめに、EMEA は、tenofovir と didanosine の併用療法にかかわる有効性および安全性の問題について声明を出した。Tenofovir と didanosine との相互作用により didanosine 濃度が上昇し、これによって膵炎および乳酸アシドーシスなど didanosine に関連する副作用のリスクが生じた。

Didanosine への過剰曝露を避けるため、tenofovir と併用する場合には didanosine を減量するよう勧められているが、ウイルス学的な失敗が高率に報告されているため、この薬剤の併用は推奨されていない。この併用が必要であると考えられる場合には、有効性および副作用を慎重にモニターする必要がある。

また、tenofovir に関連する尿崩症など腎臓の副作用は引き続き報告されている。Tenofovir によ

る治療の開始前および実施中は、腎機能(クレアチニン・クリアランスおよび血清リン酸塩)のモニタリングが推奨される。

なお, tenofovir[‘Viread’]はブラクトライアングル(▼)がついた新薬で, リスク・ベネフィットをみるため集中モニタリングが行われている。

◎Tenofovir[テノホビル, 核酸系(ヌクレオチド系)逆転写酵素阻害剤(NRTI)]国内: 発売済
海外: 発売済

◎Didanosine[ジダノシン, 核酸系(ヌクレオシド系)逆転写酵素阻害剤(NRTI)]国内: 発売済
海外: 発売済

Vol.4(2006) No.14(07/13) R04

【 英 MHRA 】

Linezolid[‘Zyvox’]: 重篤な視神経症

Linezolid [‘Zyvox’]: severe optic neuropathy

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日: 2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

長期間(28 日超)にわたり linezolid を投与している患者では視機能を定期的にモニタリングし、新たな視覚症状を認める患者では全例とも視機能を評価する必要がある。

Linezolid は新しいクラスのおキサゾリジノン系(oxazolidinone)の合成抗菌薬である。院内肺炎および市中感染性肺炎の治療のほか, methicillin または vancomycin 耐性グラム陽性菌が原因であるか, 原因と疑われる皮膚および軟部組織の合併感染の治療に適応されている。Linezolid による治療は, 適切な専門医を受診し, 病院でのみ行うこと。比較臨床試験では 28 日間を超える linezolid 療法の安全性および有効性は確立されていない。市販後報告では, linezolid での治療患者に失明に進行した重篤な視神経症がまれに報告されている¹⁻³⁾。このような症例の報告はおもに linezolid を推奨される最長期間 28 日間を超えて投与された患者であった。同薬の早期中止後に視力が回復した症例も報告されているが, これには数ヵ月を要する。処方者および患者に対する情報が, この重篤な副作用を反映し更新された。

視神経症がみられた場合, このような患者での linezolid の継続使用にあたっては, ベネフィットとバランスをはかる必要がある。

◇医師への注意事項

- ・視力の変化, 色覚の変化, 霧視または視野欠損をはじめとする視力障害の症状が現れた場合には, 患者にすみやかに報告するよう注意を促す。

- ・投与期間に関係なく新たな視覚症状が現れた患者を直ちに評価し、必要に応じて眼科医に紹介する。
 - ・推奨される 28 日を超えて治療が必要なすべての患者の視機能を定期的にモニタリングする。
- なお、linezolid[‘Zyvox’]はブラクトライアングル(▼)がついた新薬で、リスク・ベネフィットをみるため集中モニタリングが行われている。

文 献

- 1) Saijo T et al. Am j Ophthalmol. 2005; 139(6): 1114-6
- 2) McKinley SH and Foroozan R J Neuroophthalmol. 2005; 25(1):18-21
- 3) Lee E et al. Clin Infect Dis 2003; 37(10): 1389-91

◎Linezolid[リネゾリド, オキサゾリジノン系合成抗菌剤] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.14(07/13) R05

【 英 MHRA 】

Iron dextran complex[‘CosmoFer’]: アナフィラキシー様反応のハイリスク

[‘CosmoFer’] and high risk of anaphylactoid reactions

Current Problems in Pharmacovigilance Vol.31

通知日:2006/05/01

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2023859&ssTargetNodeId=834

鉄デキストラン複合剤(iron dextran complex)の[‘CosmoFer’]および鉄スクロース(iron sucrose)の[‘Venofer’]は、鉄欠乏の治療で経口鉄剤に対して忍容性の低い患者に対し、非経口(静脈注射, 点滴静注等)で用いられる。

これまでに非経口の鉄剤に関連して急性の重篤なアナフィラキシー様反応が発現しており、これには死亡例も含まれている。生命を脅かすおそれのあるアナフィラキシー様反応のリスクを軽減するため、処方者は患者に用量テストを行い、アナフィラキシーに対する救急処置を施せるようにしておくこと。[‘CosmoFer’]および[‘Venofer’]の製品情報には処方上の注意が記載されている。

なお、iron dextran complex[‘CosmoFer’]はブラクトライアングル(▼)がついた新薬で、リスク・ベネフィットをみるため集中モニタリングが行われている。

◎Iron Dextran Complex[鉄欠乏性貧血治療薬] 海外:発売済

◎Iron Sucrose[鉄欠乏性貧血治療薬] 海外:発売済

Vol.4(2006) No.14(07/13) R06

【 米 FDA 】

• Telithromycin[‘Ketek’]:ラベリングに重篤な肝障害の警告を追加

FDA Completes Safety Assessment of Ketek New Safety Information to be Added to Product Labeling

FDA News

通知日:2006/06/29

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01401.html>

FDA は 2006 年 6 月 29 日に telithromycin[‘Ketek’]の安全性評価を完了し、まれであるが重篤な健康リスクの可能性について認識するよう医師および患者に通知している。[‘Ketek’]は、FDA が初めて承認した ketolide 系抗生物質である。本剤は慢性気管支炎の急性増悪、細菌性の急性副鼻腔炎、軽度から中等度の市中感染性肺炎(耐性連鎖球菌感染による肺炎などを含む)の治療に適応がある。本剤はまれに重篤な肝障害や肝不全と関連し、投与後に死亡が 4 件、肝移植が 1 件報告された。製造業者は製品のラベリングを改訂し、このような安全性の懸念について記載する。

FDA の義務的報告システムや自発報告システムから[‘Ketek’]に関連する有害事象の正確な頻度を判断することは難しいが、FDA は肝不全のまれなリスクを含めて[‘Ketek’]の承認された適応に対し、患者へのベネフィットはリスクを上回るとし、継続した販売を支持するとした。

FDA の CDER の長官 Steven Galson 博士によると、「FDA は[‘Ketek’]服用患者と医師の双方に対し、肝障害の徴候と症状に注意するよう通知し、そのような徴候や症状のある患者は、[‘Ketek’]の服用を中止し、医師の診察と肝機能検査を受けるべきである。」肝障害の徴候や症状とは、疲労、倦怠感、食欲不振、嘔気、黄色皮膚や暗色尿を含む。

[‘Ketek’]の製造業者が追加した本剤のラベリングでの警告は、上市後の FDA の副作用モニタリングによる。2004 年に当局が承認した際の販売申請のデータによれば、[‘Ketek’]による肝障害のリスクは他の市販されている抗生剤と同程度であった。承認 1 年後に行われた安全性評価でも同様であった。しかし製品が広く使用されるに従い、FDA の有害事象モニタリングシステムに、[‘Ketek’]服用患者における重篤な肝障害がいくつか報告されるようになった。死亡や肝移植が必要となった急性の肝障害の症例も含まれていた。

これらの報告を受けて、FDA は既存のデータを綿密に評価し、また市販後の事象についても米国内外でのモニタリングを継続し、評価は外部の肝疾患専門家の他、当局の Office of Surveillance and Epidemiology(調査および疫学部門)や Office of New Drugs(新薬部門)の専門家があたった。FDA は MedWatch を通じて[‘Ketek’]に関連する有害事象の報告を追跡し、また Annals of Internal Medicine 06 年 2 月号に記載された 3 件の症例報告も受けている。FDA は安全性情報の評価を完了し、警告の追加が必要であると決定した。FDA は[‘Ketek’]関連の安全性問題の評価を継続し、必要に応じて更なる措置を講ずる。

肝機能障害は、[‘Ketek’]を含めたいくつかの抗生剤で既知の起こり得る事象であり、医薬品の使用が広がるに従い、まれな有害事象が検出され報告される可能性があることに注意する必要がある。

◇Telithromycin の重篤な肝障害に関する関連情報

- ・米 FDA 公衆衛生勧告 (2006/01/20) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.03 (2006/02/09)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/3060209.pdf>
- ・カナダ Health Canada (2006/02/07) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.04 (2006/02/23)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/4060223.pdf>
- ・WHO (2006/02/17, EU の記事掲載) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.05 (2006/03/09)
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/5060309.pdf>

◎Telithromycin [テリスロマイシン, ケトライド系抗生物質製剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4 (2006) No.14 (07/13) R07

【 米 FDA 】

・ Tipranavir [‘Aptivus’] : 頭蓋内出血

Important Safety Information: Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving [‘Aptivus’] (tipranavir) capsules

FDA MedWatch

通知日 : 2006/06/30

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Aptivus-tipranavir_DHCP.pdf

医療従事者向け

Boehringer Ingelheim 社は、抗レトロウイルス併用療法において、ritonavir 200mg との併用下における [‘Aptivus’] (tipranavir) 500mg カプセル剤に関する重要かつ新規の安全性情報を通知する。

- ・Boehringer Ingelheim 社は、臨床試験で抗レトロウイルス併用療法の一部として [‘Aptivus’] (tipranavir) カプセル剤投与を受けた HIV-1 感染患者 6,840 例中 13 例において、頭蓋内出血事象 14 件を確認した。うち 8 例は死亡例であった。
- ・[‘Aptivus’] 臨床開発プログラムにおいて頭蓋内出血を経験した患者の多くは、他の疾患 (中枢神経系損傷、頭部外傷、最近の神経手術、凝血異常、高血圧、またはアルコール乱用) を有するか、またはこれらの事象の原因または一因となった可能性のある併用薬 (抗凝固薬または抗血小板薬等) の投与を受けていた。頭蓋内出血事象が発現するまでの期間の中央値は、[‘Aptivus’] および ritonavir 療法開始後 525 日であった。
- ・凝固パラメータの異常な変化は、一般に [‘Aptivus’] 投与患者において観察されておらず、頭

蓋内出血発現前にも見られない。このため、現時点では、[‘Aptivus’]投与患者の管理において、凝固パラメータの定期的な測定は指示されていない。

- *In vitro* 実験では、[‘Aptivus’]/ritonavir 投与患者で観察される同じ濃度で、tipranavir によるヒト血小板凝集阻害が観察された。
- げっ歯類における前臨床試験では、[‘Aptivus’]投与により凝固パラメータの変化が誘発された(プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長)。高用量では、多臓器出血および死亡例があった、このような作用が発現する機序は不明である。この作用はイヌにおける前臨床試験では認められなかった。
- [‘Aptivus’]/ritonavir は、外傷、外科手術、その他の医学的状態による出血リスクが高いと考えられる患者、あるいは抗血小板薬や抗凝固薬等の出血リスクを高めることが既知の薬物療法を受けている患者には、慎重に使用すべきである。
- 進行した HIV-1 感染症/エイズ患者では、これまでに頭蓋内出血のリスク増大することが知られている。頭蓋内出血における[‘Aptivus’]の関与を評価するため、さらに詳しい研究が現在行われている。

頭蓋内出血のリスクおよび血小板凝集抑制の所見に関する情報は、添付文書の以下の項目に記載される予定である。

- 枠組み警告
- 効能・効果および使用法
- 警告
- 使用上の注意－患者向け情報
- 副作用
- 動物実験における薬効薬理/毒性(新規セクション)

◆ 枠組み警告(新規パラグラフ)

[‘Aptivus’]と ritonavir 200 mg の併用に伴い、致死적および非致死적頭蓋内出血が報告されている(警告参照)。

[‘Aptivus’]と ritonavir 200 mg の併用に伴い、臨床的な肝炎および肝代償不全(致死적なものを含む)が報告されている。慢性 B 型肝炎または C 型肝炎の同時感染患者については、肝毒性リスクが高まっているため、特別な注意が必要である(警告参照)。

枠組み警告を含め、処方情報の改訂版は www.APTIVUS.com を参照されたい。

[‘Aptivus’]を処方した医師は、当該患者に対し、[‘Aptivus’]や他の薬剤を無断で中止しないよう指示する必要がある。患者には、まず担当医に相談し、必要に応じた適切な治療コースの評価を受けるよう指示すること。

◇関連情報

本号(医薬品安全性情報 Vol.4 No.14)では, Health Canada の tipranavir に関する安全性情報も掲載している。

◎Tipranavir〔プロテアーゼ阻害剤〕海外:発売済

◎Ritonavir〔リトナビル, プロテアーゼ阻害剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.14(07/13) R08

【 カナダ Health Canada 】

• COX-2 阻害剤に関連する心血管系リスクに関する報告

Report on the Cardiovascular Risks Associated with COX-2-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Expert Advisory Panel on selective COX- 2 inhibitor NSAIDs

通知日:2006/06/09

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/activit/sci-consult/cox2/cox2_cardio_report_rapport_e.html

◆勧告の概要

Health Canada は, COX-2 選択的 NSAID(以下, COX-2 阻害剤)の心血管系の副作用(脳血管副作用を含む)に関して, 2005 年 6 月の COX-2 に関する公開討論会および専門家諮問委員会での協議など, 2005 年 12 月 31 日時点で入手可能なデータの大規模な検討を終了した。検討した医薬品は, celecoxib[‘Celebrex’], meloxicam[‘Mobicox’]およびそのジェネリック製剤, rofecoxib[‘Vioxx’]および valdecoxib[‘Bextra’]であった。これらの医薬品は, 関節痛の症状の治療において使用が承認されていた。

今回の報告には, 既存のエビデンスおよび Health Canada の医師や科学者の解析が記載されており, 以下の法的な見解や勧告はこの報告に基づいている。

- COX-2 阻害剤の長期の使用は, プラセボに比較して, 心臓発作や卒中発作等の心血管有害事象のリスク増大に関連することが臨床試験で示された。
- COX-2 阻害剤に関連した心血管の安全性懸念は従来の NSAID(非ステロイド性消炎鎮痛剤)にも該当するというエビデンスもあり, リスクの程度は NSAID によって異なる。無作為化比較臨床試験のデータがないため, 心血管リスクに関する NSAID 間のリスクの比較はできない。
- すべての NSAID の製品情報(Basic Product Monograph Information)において心血管毒性および心血管リスクの増大に関する既存のデータまたはデータが存在しないことに関し記

載する必要があり、特に心血管疾患や心血管疾患のリスクファクターを持つ患者に注意を喚起する。ある種のハイリスクな心血管系手術を受ける患者での使用は禁忌であり、NSAID は最低有効用量を可能な限り最短期間で使用する旨の注意喚起を、ラベリングに追加すべきである。個別の NSAID について心血管リスク/安全性のデータが集積されるのに従い、ラベリングが改訂される予定である。

- 2005 年 4 月、販売承認保持者が valdecoxib の販売を自主的に停止したため (Health Canada は 2005 年 12 月 9 日の通知に記載)、販売停止を正式に認めた。この決定は、多くの NSAID の長期曝露に関連するリスクである重篤な心血管系の副作用が、冠動脈バイパス術 (CABG) 後、最大 2 週間 valdecoxib を服用した患者でも報告されたこと、valdecoxib でまれであるが重篤な予測できない皮膚の副作用報告が他の COX-2 阻害剤に比較して多かったことに基づいている。Valdecoxib が将来的にカナダで再び販売を承認されるためには、製造業者が NDS (新薬申請, New Drug Submission) を提出し、Health Canada の審査を通過しなければならない。
- 現時点のデータでは、カナダ市場における celecoxib および meloxicam の有用性については引き続き支持されており、ラベリングはほとんどの NSAID と同様に新規の心血管警告および使用上の注意を反映したものである。補足改訂したラベリングには、celecoxib の最近 3 年間の無作為化臨床試験での心血管毒性のエビデンスについて、および meloxicam の長期試験がないことが記載されている。2005 年 9 月 21 日発行された通知に記されているように、celecoxib のラベリング改訂は 2005 年秋に完了した。
- Rofecoxib の製造業者が新規に NDS を申請しなければ、2004 年 9 月の世界的な自主回収に続くカナダ市場での販売停止は継続する。NDS の申請があった場合には、カナダ市場で [‘Vioxx’] の再販許可を評価するにあたり、Health Canada はすべての COX-2 阻害剤での新規の心血管安全性データ、rofecoxib に対する APPROVe 試験の知見、および入手可能な追加情報を検討する。

注) 従来の NSAID とは、naproxen, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, aspirin やその他の使用頻度の低い薬剤等を含む。従来の NSAID に関連する心血管安全性には、aspirin は含まれない。

Vol.4 (2006) No.14 (07/13) R09

【 カナダ Health Canada 】

• Tadalafil[‘Cialis’], vardenafil[‘Levitra’]および sildenafil[‘Viagra’]:視覚障害との関連
Association of visual disturbances with the erectile dysfunction medication [‘Cialis’]
(tadalafil), [‘Levitra’] (vardenafil hydrochloride) and [‘Viagra’] (sildenafil citrate).

For Health Care Professional

通知日:2006/06/19

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/cialis_levitra_viagra_hpc-cps_e.html

Health Canada は勃起不全治療薬 tadalafil[‘Cialis’], vardenafil hydrochloride[‘Levitra’]および sildenafil citrate[‘Viagra’]に関する重要な安全性情報を是認した。

医療従事者へ

Tadalafil[‘Cialis’], vardenafil[‘Levitra’]および sildenafil[‘Viagra’]の製造業者は、Health Canadaとの協議を受け、これら薬剤の使用と時間的な関連のある重篤な視覚障害の発生に関する重要な安全性情報を通知する。今回の通知は2005年7月26日のHealth Canadaの通知(※)に続くものである。

- ・ 突発的な視力喪失が、勃起不全治療に使用される薬効群である PDE5 (phosphodiesterase type 5) 阻害剤^{*1}の使用に時間的に関連して報告されている。これらの事象が、PDE5 阻害剤の使用に直接的に関連するのか、もしくはその他のファクターに関連するのかは不明である。
- ・ これらの勃起不全治療薬のいずれかを服用した患者が、一時的な視力低下や永続的な視力喪失を経験した場合は、服用を中止し直ちに検査を受けるべきである。
- ・ NAION (非動脈炎性虚血性視神経症)^{*2}と呼ばれる疾患を以前経験したことのある患者は、これらのリスクが増大するおそれがある。

PDE5 阻害剤は、勃起不全治療薬として使用される薬効群である。市販後報告でまれに、PDE5 阻害剤の使用に時間的に関連して、NAIONなどの視力喪失の症例があった。2005年10月31日時点で、勃起不全治療薬に関連する可能性のある視覚障害の症例が、カナダ国内で5件あった。しかし[‘Cialis’], [‘Levitra’]または[‘Viagra’]と NAION との因果関係は確立していない。勃起不全のある患者では、NAION のリスクが高くなる他の疾患を有する場合が多い。

臨床的にはNAIONは通常、覚醒直後に痛みを伴わない片側性の視力喪失を急速に生じることが多い。視力喪失は片眼の一部もしくは全部に生じ、非常にまれに両眼に生じる。疾患が経時的に改善する場合もあるが、非可逆的な場合もある。12～19%の患者が、5年以内に反対側の眼の視覚障害を生じる。NAION のリスクファクターは、年齢 50 歳以上、心疾患、高血圧、高コレステロール血症、糖尿病およびある種の既存の眼疾患などである。

PDE5 阻害剤を処方した患者には、上記の NAION の症状について情報を提供し、視力障害が進行した場合は服用を中止し直ちに受診するよう伝えるべきである。NAION の症状を以前に経験した患者に対しては、再発のリスクについて処方前に十分に話し合うべきである。

NAION についての情報は、最新の製品モノグラフの改訂で追加されている。

※: 医薬品安全性情報 Vol.3 No.15 (2005/08/11)

勃起不全治療薬－視力障害 [カナダ Health Canada] (通知日 2005/07/26)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/15050811.pdf>

◇参考情報

＊1: PDE5 (phosphodiesterase type 5) 阻害剤

勃起は、性的刺激により遊離された一酸化窒素により、cGMP の生成を介して血流が増加することにより起こる。勃起不全治療薬は、陰茎海綿体の cGMP 分解酵素である PDE5 を阻害し、勃起力を増強する。また、sildenafil [‘Revatio’] は肺動脈高血圧症に適応がある。本剤は肺血管の cGMP を増加することにより、平滑筋を弛緩する。

＊2: 非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION)

視神経への血液供給が妨げられると視機能障害が起きるが、この状態を虚血性視神経症という。障害部位により前部と後部に分かれ、前部は後毛様動脈系の虚血である。原因として動脈性と非動脈性があり、動脈性は血管の炎症によるものである。一方、非動脈性では高血圧、動脈硬化、糖尿病等の基礎疾患がある場合が多く、ほとんどが片眼性である。

◇勃起機能不全治療薬の視覚障害に関する関連情報(※以外)

・WHO EDM (2005/05/04) : 医薬品安全性情報 Vol.3 No.10 (2005/05/26)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/10050526.pdf>

・米FDA (2005/07/08) : 医薬品安全性情報 Vol.3 No.14 (2005/07/28)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly3/14050728.pdf>

・EU EMEA (2006/05/11) : 医薬品安全性情報 Vol.4 No.12 (2006/06/15)

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/12060615.pdf>

◎Sildenafil [シルデナフィル, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Tadalafil [タダラフィル, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤] 国内: 申請準備中 (2005/07/27 現在) 海外: 発売済

◎Vardenafil [バルデナフィル, 経口 PDE5 (cGMP-specific type 5 phosphodiesterase) 阻害剤, 勃起不全治療剤] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.4(2006) No.14(07/13) R10

【 カナダ Health Canada 】

• ACE 阻害剤:妊娠中に服用しないよう注意喚起

Health Canada reminds women not to use ACE inhibitors during pregnancy

Advisory

通知日:2006/06/29

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2006/2006_52_e.html

Health Canada は、先天異常のリスクのため、妊娠中に ACE (angiotensin 変換酵素) 阻害剤を服用しないよう通知した。これらの薬剤は、成人の高血圧の治療のため単剤または他剤との併用で使用されている。

NEJM 誌に掲載された最近の研究により、妊娠初期の 3 ヶ月間に ACE 阻害剤を服用した場合、先天異常の増加に関連する可能性があることが示された。

Health Canada は、ACE 阻害剤を含有しない高血圧治療薬を多数承認している。妊娠中または妊娠を計画している高血圧の女性は、適切な降圧剤の使用について医師と話し合うべきである。

Health Canada が承認した ACE 阻害剤はすべて、妊娠中のこれらの製剤の使用に対する警告をラベリングに記載している。妊娠後期の 6 ヶ月間の ACE 阻害剤の服用が胎児に害を及ぼす可能性があることは研究発表前にすでに知られていた。

カナダ国内で販売されている ACE 阻害剤は以下の通りである。

◆ACE 阻害剤

一般名	主な商品名
Quinapril	Accupril
Ramipril	Altace
Captopril	Captopril
Perindopril Erbumine, Perindopril Arginine	Coversyl
Cilazapril	Inhibace
Benazepril	Lotensin
Trandolapril	Mavik
Fosinopril	Monopril
Lisinopril	Prinivil
Enalapril	Vasotec, Apo-Enalapril
Enalaprilat	Vasotec I.V

◆ACE 阻害剤の合剤

一般名	主な商品名
Quinapril / Hydrochlorothiazide	Accuretic
Perindopril Erbumine / Indapamide	Preterax
Cilazapril / Hydrochlorothiazide	Inhibace Plus
Lisinopril / Hydrochlorothiazide	Zestoretic
Enalapril / Hydrochlorothiazide	Vaseretic
Trandolapril / Verapamil	Tarka

Health Canada は以下の事項を推奨している。

- ・ 妊婦は上記の薬剤を服用すべきではない。
- ・ 上記の薬剤を服用している女性が妊娠を計画している場合は、医師に相談すべきである。
- ・ 上記の薬剤を服用しており妊娠している女性は、医師に相談すべきである。

今回の研究結果を踏まえて、Health Canada は ACE 阻害剤のすべての製造者に対し 2006 年 6 月末にレターを送付し、製品ラベルの共通記載事項を確認する予定である。

Vol.4(2006) No.14(07/13) R11

【カナダ Health Canada】

• Dolasetron[‘Anzemet’]: 重篤な不整脈

Health Canada Endorsed Important Safety Information on Anzemet (dolasetron mesylate): New Contraindications

通知日: 2006/06/30

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/anzemet_nth-aah_e.html

Health Canada は dolasetron mesylate[‘Anzemet’]に関する重要な安全性情報を是認した。

医療従事者へ

Dolasetron mesylate[‘Anzemet’]は、成人の催吐性の癌化学療法(高用量 cisplatin 等)に関連する嘔気・嘔吐の予防に対してのみ適応がある 5-HT₃ 拮抗薬である。

以下の禁忌事項に留意すること。

Dolasetron mesylate[‘Anzemet’]は以下に対し禁忌である。

- ・ 18 歳未満の小児や青年への使用
- ・ 成人における術後の嘔気・嘔吐の予防や治療

これらの禁忌は、静注(IV)および経口の双方に適用される。

Dolasetron mesylate [‘Anzemet’]使用に関連して、持続性の上室性不整脈や心室性不整脈、または心筋梗塞の症例が、小児および青年の双方で報告され、致死的な心停止も 1 件報告されている。

[‘Anzemet’]の薬物動態試験の結果により、年齢に伴い薬物クリアランスの低下が示され、18 歳以上の患者の術後の[‘Anzemet’]使用に対するリスク/ベネフィットに対してもまた否定的である。

カナダの[‘Anzemet’]ラベルには、1997 年の承認以来 QTc 延長についての警告や心血管系の重篤な副作用が記載されている。カナダ国内において[‘Anzemet’]は小児での使用に適応がないが、Health Canada は本剤の小児への適応外使用を確認している。Health Canada はまた、成人

における術後の嘔気・嘔吐治療への[‘Anzemet’]の適応外使用も確認している。Health Canada は、同種の薬剤[5-HT₃拮抗薬[‘Anzemet’], granisetron[‘Kytril’]および ondansetron[‘Zofran’]]の製造業者すべてに、安全性データベースの徹底的な解析を行うよう要請している。これらのデータの検討後、Health Canada は必要に応じ措置を講じる予定である。

◎Dolasetron[ドラセトン, 5-HT₃受容体拮抗型制吐剤]

国内:PhaseII 中止(1996, 2006/07/07 現在) 海外:発売済

◎Granisetron[グラニセトン, 5-HT₃受容体拮抗型制吐剤]国内:発売済 海外:発売済

◎Ondansetron[オンダンセトン, 5-HT₃受容体拮抗型制吐剤]国内:発売済 海外:発売済

Vol.4(2006) No.14(07/13)R12

【カナダ Health Canada】

• Tipranavir[‘Aptivus’]:頭蓋内出血

Important Safety Information: Intracranial Hemorrhage in Patients Receiving [‘Aptivus’] (tipranavir) Capsules

For Health Professionals

通知日:2006/07/05

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/aptivus_hpc-cps_e.html

Health Canada は tipranavir[‘Aptivus’]に関する重要な安全性情報を是認した。

医療従事者向け

Boehringer Ingelheim (Canada)社は Health Canadaとの協議を受けて、tipranavir[‘Aptivus’]の重要な新規の安全性情報について通知する。[‘Aptivus’]と低用量 ritonavir の併用は、プロテアーゼ阻害剤に耐性を持つ HIV-1 感染の成人患者の抗ウイルス併用療法として適応がある。

- 2005 年 6 月 7 日時点で Boehringer Ingelheim (BI) 社は、臨床試験で[‘Aptivus’]を投与した 6,840 人の HIV-1 感染患者において、14 件の頭蓋内出血の報告を受けた。このうち 8 件が死に至った。
- [‘Aptivus’]の臨床試験で頭蓋内出血を経験した多くの患者は、これらの事象を生じる可能性のある他の疾患(中枢神経系病変, 頭部外傷, 脳外科的手術, 凝固異常, 高血圧症もしくはアルコール乱用)を有していたか、併用薬(抗凝固薬や抗血小板薬等)を投与していた。
- Tipranavir は、[‘Aptivus’]/ritonavir 投与患者で観察された血中濃度と同程度の濃度での *in vitro* の実験において、ヒトの血小板凝集抑制が見られた。
- 頭蓋内出血の発生前に、患者の頭蓋内出血のリスク増加を予見する異常出血または凝固パラメータの変化は観察されていない。

- ・ したがって外傷、手術やその他の疾患により出血のリスクが増大している患者や、抗血小板薬や抗凝固薬など出血のリスクが増大する薬剤を投与している患者では、[‘Aptivus’]/ritonavir は注意して使用すべきである。

Boehringer Ingelheim (Canada)社は現在、[‘Aptivus’]製品モノグラフの警告および使用上の注意、患者用情報の欄を改訂するため、Health Canada と共同で作業中である。

◇関連情報

本号(医薬品安全性情報 Vol.4 No.14)では、FDA の tipranavir に関する安全性情報も掲載している。

◎Tipranavir〔プロテアーゼ阻害剤〕海外：発売済

◎Ritonavir〔リトナビル、プロテアーゼ阻害剤〕国内：発売済 海外：発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

Vol.4(2006) No.14(07/13)R13

【 EU EMEA 】

● Peginterferon alfa-2a[‘Pegasys’]:妊娠・授乳時における使用上の注意

Peginterferon alfa-2a[‘Pegasys’]

Procedural steps taken and scientific information after the authorization Changes made after 01/04/2005

通知日:2006/06/27

<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/pegasys/199602en8b.pdf>

CHMP は、ribavirin や alfa-インターフェロン含有製剤の医療者向け添付文書情報 (SPC, Summary of Product Characteristics) 間における、妊娠・授乳時の禁忌、避妊期間に関する推奨および授乳時の推奨に関する記載の不一致を指摘した。CHMP は alfa-インターフェロン製品についての催奇形性データを検討した結果、妊娠・授乳時の peginterferon alfa-2a[‘Pegasys’]の完全な禁忌は適切でないとの意見に達し、妊娠・授乳時の[‘Pegasys’]の禁忌としないことを認めた。しかし妊娠・授乳時の alfa-インターフェロンの使用は推奨されないことに注意すべきである。母親の治療を優先させ、授乳に関しては治療前に中止すべきことが 4.6 の警告欄に記載される必要がある*。

CHMP はさらに、動物で ribavirin の催奇形性の可能性が示されたため、治療終了後の推奨避妊期間は、半減期の最大値を用いた ribavirin の消失時間の計算に基づくべきであるとした。また CHMP は以下のように結論した。[‘Pegasys’]やその他の alfa-インターフェロンを ribavirin と併用

する場合は、女性患者とそのパートナーは投与中止後 4 ヶ月間、男性患者とその女性パートナーにおいては投与中止後 7 ヶ月間避妊すべきであるとした。

＊：PI (Product Information, 製品情報)にはすでに記載されている。

<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/pegasys/H-395-PI-en.pdf>

◎Peginterferon Alfa-2a〔ペグインターフェロン アルファ-2a, 長時間作用持続型の IFN 製剤〕

国内：発売済 海外：発売済

◎Ribavirin〔リバビリン, 抗ウイルス剤〕国内：発売済 海外：発売済

C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善

以上

連絡先

安全情報部第一室：竹村 玲子, 山本 美智子