医薬品安全性情報 Vol.7 No.16（2009/08/06）

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

各国規制機関情報

【英 MHRA（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency）】

• Drug Safety Update Vol.2, No.11, 2009

○ 抗精神病薬：静脈血栓塞栓性事象のリスク 2

○ Chloral hydrate［‘Welldorm’］,［‘Triclofos’］: 適応を重度不眠症における補助療法に変更 3

○ サリチル酸塩口腔用ゲル剤：16 歳未満の患者に対して使用禁忌 5

○ Ketoprofen 外用剤：光線過敏症のリスクについて注意喚起 7

【米 FDA（U. S. Food and Drug Administration）】

• 禁煙補助薬 varenicline［‘Chantix’］, bupropion［‘Zyban’］：FDA の要求により重篤な精神系有害事象に関する枠組み警告を追加 8

【カナダ Health Canada】

• Piroxicam：急性の疼痛や炎症への使用を禁止 12

• Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.19, No.3, 2009

○ Montelukast［‘Singulair’］：自殺傾向などの精神系有害反応 13

○ Triamcinolone acetonide：硝子体内注射による眼の重篤な有害反応 15

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

• Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.3, 2009

○ Latanoprost［‘Xalatan’］,［‘Xalacom’］および rosiglitazone［‘Avandia’］,［‘Avandamet’］：薬剤関連の黄斑浮腫 17

○ Metformin：乳酸アシドーシス発現のため脱水時の使用は禁忌 19

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。

各国規制機関情報

Vol.7（2009） No.16（08/06）R01

【 英 MHRA 】

• 抗精神病薬：静脈血栓塞栓性事象のリスク

Antipsychotics: risk of venous thromboembolic events

Drug Safety Update Vol.2, No.11, 2009

通知日：2009/06/03

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON049070

抗精神病薬の使用は，静脈血栓塞栓性事象のリスク上昇と関連することがある。

◇ ◇ ◇

抗精神病薬の使用に伴い静脈血栓塞栓症（VTE）が発症する可能性が最初に指摘されたのは約50年前であり，フェノチアジン系薬が導入された後のことである。その後，VTEの症例報告がYellow Card Schemeを通じて定期的に報告され，この問題に関する追加研究は終了している[1, 2)]。

英国の Yellow Card のデータ，および全世界で公表された抗精神病薬と VTE に関する疫学研究について欧州規模のレビューを行ったところ，VTE のリスク上昇の可能性は除外できないとの結論に至った。

◇Yellow Cardのデータ

Yellow Card Schemeを通じてMHRAに報告された症例のうち，その多くは交絡する他のリスク因子が含まれている可能性があるか，抗精神病薬とVTEのリスクとの明確な因果関係を確立するには情報が限られていた。一方で，抗精神病薬がもつ既知の副作用の一部（鎮静，体重増加など）はVTEのリスク因子としても知られ，抗精神病薬の使用とVTEとの直接的または間接的な因果関係は除外できなかった。

◇公表されている疫学データ

無作為化比較試験のデータが不足しており，入手可能な観察研究も均質でないため，文献からの情報は限られている。しかしこのような制約はあるものの，2008年6月までに公表されたすべての研究が，抗精神病薬への曝露によりVTEのリスクが高まると結論付けている[1, 2)]。

上記のリスクに関する情報を追加するため，EU全域で，すべての抗精神病薬の医療従事者向けおよび患者向け製品情報が改訂される予定である。抗精神病薬のclozapine，olanzapine，aripiprazoleの製品情報にはこのリスクに関する警告がすでに記載されている。

◇医療従事者への助言

・ 抗精神病薬の使用は，VTE のリスク上昇と関連することがある。

・ 現時点では，非定型と定型の抗精神病薬のリスクの差や，各薬剤間のリスクの差を明らかにする

にはデータが不足している。

・ 抗精神病薬による治療の開始前や治療中に VTE のリスク因子をすべて確認し，予防措置を講じるべきである。

文 献

1） Zornberg GL, Jick H. *Lancet* 2000;356: 1219–23.

2） Liperoti R, et al. *Arch Intern Med* 2005;165: 2677–82.

Vol.7（2009） No.16（08/06）R02

【 英 MHRA 】

• Chloral hydrate［‘Welldorm’］,［‘Triclofos’］:適応を重度不眠症における補助療法に変更

Chloral hydrate［‘Welldorm’］ and［‘Triclofos’］: not first-line options for insomnia

Drug Safety Update Vol.2, No.11, 2009

通知日 :2009/06/03

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON049070

Chloral hydrate および triclofos sodium［‘Triclofos’］は不眠症の第一選択薬ではない。

◇ ◇ ◇

Chloral hydrate は旧世代の薬剤で，臨床では限定的に使用されている。英国では［‘Welldorm’］エリキシル剤*1（chloral hydrateを含有）と［‘Welldorm’］錠（前駆物質のchloral betaineを含有）が認可されている。Triclofos sodium［‘Triclofos’］はこれらの薬剤と類似した化学構造をもつ薬剤であり，肝臓で代謝され，chloralの場合と同じ活性代謝物となる。3つの製品はいずれも不眠症の短期治療薬として長年，販売承認を受けている。

これらの薬剤は現在の臨床使用において不眠症の第一選択薬ではなく，この状況を反映するために最近，製品情報が改訂された。承認適応症の改訂により，重度の不眠症の短期治療（日常生活に支障があり，他の治療法が奏効しなかった場合）における非薬物療法の補助療法としての使用へと変更された。

小児および青年に対する睡眠薬の使用は一般に推奨されておらず，使用する場合は専門医の監督下で行うべきである。［‘Welldorm’］錠と［‘Triclofos’］は小児への使用が承認されていない。［‘Welldorm’］エリキシル剤は成人および2歳以上の小児への使用が承認されている。小児には行動療法および睡眠衛生（sleep-hygiene）管理の補助療法として使用し，投与期間は通常2週間以内とすべきである。

製品概要（SPC）と患者用リーフレットを参照の上，正しい用量やその他の安全性情報を確認すべきである。

Chloral hydrate が既承認医薬品の適応外使用や未承認医薬品として小児の鎮静に用いられている（例えば，集中治療室や診断処置前の使用）ことは，MHRA も認識している。医薬品の適応外使用や未承認医薬品の使用に関する処方者の責任については，総合ガイダンスが Drug Safety Update で最近公表されている。

◇医療従事者への助言

- ［‘Welldorm’］および［‘Triclofos’］は，重度の不眠症の短期治療（日常生活に支障があり，他の治療法が奏効しなかった場合）における非薬物療法の補助療法としての使用のみを適応としている。
- 小児および青年に対する睡眠薬の使用は一般に推奨されておらず，使用する場合は専門医の監督下で行うべきである。［‘Welldorm’］エリキシル剤は，2 歳以上の小児に対し行動療法および睡眠衛生（sleep-hygiene）管理の補助療法として使用可能であり，投与期間は通常 2 週間以内とすべきである。

参考情報

＊1：通例，甘味および芳香のあるエタノールを含む澄明な液状の内用剤である。
〔第十五改正日本薬局方〕

◎Chloral Hydrate〔抱水クロラール，睡眠薬〕国内：発売済　海外：発売済
◎Chloral Betaine〔睡眠薬，chloral hydrate の前駆物質〕海外：発売済
※Chloral hydrate は WHO の ATC 分類による表記，または BAN 表記。
Chloral betaine は BAN 表記。
◎Triclofos〔トリクロホス，triclofos sodium（BAN，JAN），睡眠薬〕国内：発売済　海外：発売済
※Triclofos は生体内でトリクロロエタノールとリン酸に加水分解され催眠作用を呈する。

Vol.7（2009） No.16（08/06）R03

【 英 MHRA 】

• サリチル酸塩口腔用ゲル剤：16 歳未満の患者に対して使用禁忌

Oral salicylate gels: not for use in those younger than age 16 years

Drug Safety Update Vol.2, No.11, 2009

通知日：2009/06/03

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON049070

（抜粋）

サリチル酸塩口腔用ゲル剤について，16 歳未満の小児における生歯痛（歯が生える際の痛み），歯列矯正器具の使用，口唇ヘルペス，口腔内潰瘍に伴う疼痛に対する適応を削除する。

◇ ◇ ◇

MHRAの医薬品委員会（CHM，Commission on Human Medicines）は，サリチル酸塩を含有する口腔用鎮痛製品を16歳未満の小児に対して使用禁忌とするよう推奨した。生後20カ月の小児へのcholine salicylate含有口腔用ゲル剤の使用に関連してライ症候群が疑われる症例報告が公表されたことをきっかけとして[1)]当該医薬品の徹底したレビューが行われ，この判断が下された。

◇症例の詳細[1)]

この小児はcholine salicylateを含有する生歯痛用ゲル剤のチューブを1日1本使用し，その後，重度の嘔吐，嗜眠，羞明が1日間みられた。検査の結果，白血球数の増加，血中ブドウ糖の低下，トランスアミナーゼの上昇が明らかになったが，血清アンモニア，血液凝固，尿の毒物検査では正常であった。本報告の著者らは，代謝障害を除外するとともに，全身の血中サリチル酸濃度が治療域をわずかに上回るに過ぎなかったことから，ライ症候群と診断した。

◇サリチル酸の毒性

しかし，血清サリチル酸濃度は複雑に組み合わさった複数の因子を反映し，これらの因子の影響はやや予測できない部分もあるため，サリチル酸の毒性指標としては不十分と考えられる。これらの因子のうち重要なものとして，反復（すなわち2日間を超える）摂取後の肝酵素の代謝能力を上回るサリチル酸の濃度[2)]，血漿蛋白との結合の変化，サリチル酸の組織中への移行（主に代謝性アシドーシス発症中に起こる）がある。これらの因子によりサリチル酸の血漿中半減期は2～4.5時間から18～36時間に延長される[3)]。本症例のサリチル酸濃度は入院後24時間の時点まで測定されておらず[1)]，発症時のサリチル酸濃度は大幅に高かった可能性がある。

慢性毒性は100 mg/kg/日を2日以上使用した後に報告されている[4)]。慢性毒性状態の小児（特に4歳未満）は低血糖症や代謝性アシドーシスといった重篤な合併症を起こす可能性が高く[5)]，特にサリチル酸の肝毒性に対する感受性が高いと思われる[6~9)]。本件[1)]の小児は生歯痛用ゲル剤チューブを1日に1本使用し，使用期間は不明であった。［‘Bonjela’］チューブ1本（15g ）はcholine

salicylate 1.31g を含有する（約930 mgのaspirinに相当）。すなわち，体重10kg の小児の場合，aspirinを93 mg/kg/日摂取したのと同等である。

ライ症候群は通常，16歳未満の小児に原因不明の非炎症性脳症と下記の1項目以上が認められる場合に診断される。

- 血清肝トランスアミナーゼ上昇（基準値上限の 3 倍以上）
- 血漿アンモニア濃度上昇（基準値上限の 3 倍以上）
- 肝臓に汎小葉性に分布する小滴性の脂肪浸潤

これらに加えて，脳障害または肝障害を説明する妥当な他の原因がないことも診断の要件である。

したがって，トランスアミナーゼ上昇がみられる一方，血漿アンモニアは正常であるというのは，ライ症候群の症例としては非定型的であると考えられる。典型的なライ症候群の患者年齢（中央値）は 6～7 歳と考えられ，この小児は典型的なライ症候群の患者としては低年齢であった。

◇MHRA の結論と CHM の助言

MHRA は，この患者の臨床的特徴 [1)]はライ症候群ではなくサリチル酸塩の毒性を示唆していると結論した。この評価は，症状がライ症候群の全診断基準に適合しなかったこと，およびこの小児に局所用薬が過剰に塗布され，かなり高用量のサリチル酸塩（aspirin を 93 mg/kg/日と同等）が使用されたことにもとづいている。MHRA の今回の結論とは別に，choline salicylate ゲル剤を長期にわたり過剰に使用した場合に，全身のサリチル酸濃度が治療域以上に上昇することはあり得る。ライ症候群発症を誘発するサリチル酸濃度の閾値に関する情報がないことから，choline salicylate を含有する口腔用ゲル剤が過剰使用された場合にライ症候群のリスクが上昇する理論上の可能性はある。

CHM はこのエビデンスにもとづき，これらの口腔用ゲル製品に伴うライ症候群の発症は理論上のリスクにすぎないことを認める一方で，CHM の前身である CSM[A] による aspirin に関する現行の助言に呼応して，16 歳未満の小児にサリチル酸を含有する口腔用製品を使用禁忌とするよう助言した。

MHRA は，対象製品の製品情報改訂を承認し，医療従事者および一般向けに上記の新たな助言を通知した。

文 献

1） Oman TK, et al. *BMJ* 2008; 336:1376.
2） Gibson T, et al. Br *J Clin Pharm* 1975;8: 233–38.
3） Done AK. *Pediatrics* 1960; 26:800–07.
4） Temple AR. *Arch Intern Med* 1981;141 （3 spec no）: 364–69.
5） Winters RW, et al. *Pediatrics* 1959: 23:260–85.

[A] 医薬品安全性委員会（Committee on the Safety of Medicines）

6） Prescott LF. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10 （suppl）: 373S–79S.
7） Rich RR, Johnson JS. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 1–9.
8） Athreya BH, et al. *Arthritis Rheum* 1975; 19: 347–53.
9） Bernstein BH, et al. *Am J Dis Child* 1977; 131: 659–63.

◆関連する医薬品安全性情報

〔サリチル酸塩口腔用ゲル剤について〕【英 MHRA】,【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.11（2009/05/28）
〔Aspirin とライ症候群について〕【英 MHRA】Vol.2 No.06（2004/03/25）ほか

◎Choline Salicylate〔サリチル酸コリン，非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）〕海外：発売済
◎Salicylic Acid〔サリチル酸（BP，JP），非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）〕国内：発売済
　海外：発売済

Vol.7（2009） No.16（08/06）R04

【 英 MHRA 】

• Ketoprofen 外用剤：光線過敏症のリスクについて注意喚起

Topical ketoprofen: reminder on risk of photosensitivity reactions

Drug Safety Update Vol.2, No.11, 2009

通知日：2009/06/03

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON049073&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON049070

Ketoprofen 外用剤は光線過敏症を引き起こすことがあるため，使用者は直射日光や紫外線への曝露，サンランプ（太陽灯）やサンベッドの使用を避けるべきである。皮膚反応が現れた場合は，ketoprofen 外用剤の使用を中止し，医療従事者に相談すべきである。

◇ ◇ ◇

NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）の ketoprofen ゲル剤は，重篤でない関節炎，スポーツ損傷，捻挫，筋挫傷に伴う疼痛，炎症，こわばり感の緩和を適応として承認されている。Ketoprofen ゲル剤は，処方箋薬医薬品（Prescription Only Medicine）としても薬局販売医薬品（Pharmacy）としても販売されている。

Ketoprofen 外用剤による光線過敏症は数年前から認識されており，全製品のパッケージに添付されたリーフレットにも警告が記載されている。

医療従事者は，ketoprofen 外用剤使用者で光線過敏症が起こる可能性があることに留意すべきである。また，光線過敏症が起きた場合，Yellow Card により MHRA に医療従事者が報告するか，使用者に報告を促すようお願いする。

◇医療従事者への助言

医療従事者（特に薬剤師）は，ketoprofen 外用剤使用者に対し，以下の助言を行うよう留意すべきである。

- Ketoprofen 外用剤を使用中は，直射日光や紫外線への曝露，サンランプ（太陽灯）やサンベッドの使用を避け，使用中止後 2 週間は光線過敏症に注意すること。
- 日光，サンランプやサンベッドに対し皮膚反応が現れた場合は，ketoprofen 外用剤の使用を中止し，医療従事者に相談するか病院へ行くこと。

◎Ketoprofen〔ケトプロフェン，NSAID〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.16（08/06）R05

【 米 FDA 】

• 禁煙補助薬 varenicline［‘Chantix’］，bupropion［‘Zyban’］：FDA の要求により重篤な精神系有害事象に関する枠組み警告を追加

FDA: Boxed Warning on serious mental health events to be required for varenicline［‘Chantix’］and bupropion［‘Zyban’］

FDA News Release

通知日：2009/07/01

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm170100.htm

◆FDA News Release

FDA は 2009 年 7 月 1 日，禁煙補助薬の varenicline［‘Chantix’］と bupropion［‘Zyban’］の製造業者[A] に対し，添付文書に枠組み警告を追加するよう要求していることを公表した*[1]。枠組み警告では，これらの薬剤の服用時における重篤な精神系有害事象（行動の変化，抑うつ気分，敵意，自殺念慮など）のリスクが強調される予定である。

FDA CDER（Center for Drug Evaluation and Research：医薬品評価研究センター）のセンター長である Janet Woodcock 博士は，「これらの薬剤を服用中の重篤な有害事象のリスクと，禁煙による健康への著しいベネフィットとを比較検討しなければならない。喫煙は米国において予防可能な疾患，障害，死亡の主因であり，FDA はこれらの薬剤が禁煙補助に有効であることを認識している」と

[A] ［‘Chantix’］は Pfizer 社，［‘Zyban’］は GlaxoSmithKline 社が製造販売している。

述べた。

精神系有害事象に関する同様の情報は，抗うつ薬の［‘Wellbutrin’］として販売されている bupropion や，同薬のジェネリック製品でも必要とされる。これらの製品の添付文書には，精神疾患治療時の自殺行動に関する枠組み警告がすでに記載されている*[2]。

Woodcock 博士は，「［‘Chantix’］や［‘Zyban’］を処方する医療従事者は，服用開始後に患者の気分や行動に異常な変化がみられないかモニタリングすべきである。また，患者はこれらの変化を自覚した場合，直ちに担当の医療従事者に連絡すべきである」と述べた。

FDA による枠組み警告追加の要求は，これらの薬剤の市販後に FDA の AERS（有害事象報告システム）に提出された報告のレビュー，および臨床試験や文献から得た情報の解析にもとづいている。

解析の結果，［‘Chantix’］や［‘Zyban’］の服用時に，行動の異常な変化を報告した患者，うつ病が初発または悪化した患者，自殺念慮や希死念慮が現れた患者がいたことが明らかになった。症例の多くで，これらの症状は服用開始後短時間で現れ，服用を中止すると回復した。しかし，一部の患者では，服用中止後も症状が続いていた。また，数症例では服用中止後に症状が現れた。

［‘Chantix’］も［‘Zyban’］もニコチンを含有していないため，これらの症状の一部はニコチン離脱に対する反応と考えられる。喫煙を中止した人でも，うつ病，不安，易刺激性，落ち着きのなさ，睡眠障害などの症状が現れることがある。しかし，これらの薬剤を服用していた患者の一部では，まだ喫煙を続けていた時に上記の有害事象が起きた。枠組み警告に加え，これらの薬剤を服用する際の精神系有害事象のリスクについて医療従事者と患者がさらによく話し合うために，FDA は添付文書の「警告」の項への情報追加と，Medication Guide（患者向け医薬品ガイド）の情報更新も要求している。

さらに，FDA は製造業者に対し，さまざまな禁煙療法を実行中の患者（精神障害が現在ある患者を含む）において，重篤な精神神経系症状の発生頻度を調査する臨床試験の実施も要求する予定である。ニコチンパッチの使用患者に関する FDA による有害事象のレビューでは，ニコチンパッチの使用と自殺関連事象との明確な関連性は特定されなかった。

◆［‘Chantix’］の枠組み警告と Medication Guide

《安全情報部による補足》 上記の FDA の要求を受け，2009 年 7 月 1 日付で［‘Chantix’］と［‘Zyban’］の添付文書（Medication Guide を含む）が改訂された*[3]。［‘Chantix’］の枠組み警告と Medication Guide を以下に示す。〔［‘Zyban’］の枠組み警告は，薬剤名が異なるだけで［‘Chantix’］とほぼ同一である。［‘Zyban’］の Medication Guide は，［‘Chantix’］とは表記が異なるものの，共通する箇所も多い。〕

◇枠組み警告

警告:

［‘Chantix’］服用患者で，うつ病，自殺念慮，自殺企図，自殺既遂などの重篤な精神神経系有害事象が報告されている。報告症例の一部では，喫煙を中止した患者のニコチン離脱症状が関係している可能性がある。抑うつ気分はニコチン離脱症状の可能性がある。薬物療法を用いずに禁煙を試みている人でも，うつ病（まれに自殺念慮を伴う）が報告されている。しかし，これらの症状の一部は，喫煙を続けている［‘Chantix’］服用患者でも発生している。

［‘Chantix’］による治療を受けているすべての患者について，行動の変化，敵意，激越，抑うつ気分，自殺関連事象（自殺念慮，自殺行動，自殺企図など）を含む精神神経系症状がみられないか観察すべきである。市販後調査において，禁煙のため［‘Chantix’］を服用していた一部の患者で，上記の症状，既存の精神疾患の悪化，自殺既遂が報告されている。報告症例の大半は［‘Chantix’］を服用中のものであったが，一部に服用中止後のものもあった。

これらの有害事象は，既存の精神疾患がある患者とない患者の両方で発生している。統合失調症，双極性障害，大うつ病などの重篤な精神疾患がある患者は，［‘Chantix’］の市販前の臨床試験に参加しておらず，これらの患者における同薬の安全性と有効性は確立されていない。

患者と介護者に対し，患者に激越，敵意，抑うつ気分，通常とは異なる行動や思考の変化がみられた場合，または自殺念慮や自殺行動が現れた場合は，［‘Chantix’］の服用を中止し，直ちに医療従事者に相談するよう助言すべきである。多くの市販後症例で，［‘Chantix’］の服用中止後の症状回復が報告された（一部で症状の持続も報告された）。したがって，症状が回復するまで，患者のモニタリングと対症療法を継続すべきである。

禁煙治療に［‘Chantix’］を用いる際は，ベネフィットとリスクを比較検討すべきである。［‘Chantix’］は，プラセボによる治療に比べ，禁煙状態が 1 年間持続する見込みの増加が示されている。禁煙による健康へのベネフィットは即効的で非常に大きい。

◇Medication Guide（一部のみを抜粋）

［‘Chantix’］について患者が知るべき最も重要な情報

禁煙補助のため［‘Chantix’］を服用している一部の患者で，行動の変化，敵意，激越，抑うつ気分，自殺念慮，自殺行動が認められている。これらの症状が［‘Chantix’］服用開始直後に現れた患者がいる一方，服用開始から数週間後や服用中止後に現れた患者もいる。

患者自身，家族または介護者が，激越，敵意，うつ病，通常とは異なる行動や思考の変化に気づいた場合や，患者に下記の症状のいずれかが現れた場合は，［‘Chantix’］の服用を中止し，直ちに担当の医療従事者に連絡すること。

- 自殺念慮や希死念慮，自殺企図
- うつ病，不安，パニック発作の初発や悪化
- 激越，落ち着きのなさ
- 攻撃的行動，怒り，乱暴

・危険な衝動的行動
・著しい多動・多弁（躁病）
・異常な思考や感覚
・存在しないものが見えたり聞こえたりする（幻覚）
・人々が自分に反対していると感じる（妄想症）
・錯乱
・その他の行動や気分の異常な変化

［‘Chantix’］服用の有無を問わず，禁煙を試みている時，ニコチン離脱によると考えられる症状（喫煙衝動，抑うつ気分，睡眠障害，易刺激性，欲求不満，怒り，不安感，集中力の低下，落ち着きのなさ，心拍数減少，食欲亢進，体重増加など）が現れることがある。薬物療法を用いずに禁煙を試みている時，自殺念慮が現れた人も一部にいる。禁煙により，うつ病などの既存の精神疾患が悪化することもある。

うつ病やその他の精神疾患の既往がある場合は，［‘Chantix’］服用開始前に医師に伝えること。また，［‘Chantix’］服用の有無を問わず，過去に禁煙を試みた際に現れた症状についても，医師に伝えること。

参考情報

＊1：本件については，FDA から同日付で FDA 警告と公衆衛生勧告が通知されている。下記リンクを参照。
FDA 警告（FDA Alert）
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm169986.htm
公衆衛生勧告（Public Health Advisory）
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm169988.htm

＊2：医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.10（2007/05/17），【英 MHRA】Vol.6 No.05（2008/03/06）を参照。

＊3：最新の添付文書は下記のリンクを参照。
［‘Chantix’］
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021928s012s013lbl.pdf
［‘Zyban’］
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020711s032s033lbl.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.06（2009/03/19），Vol.6 No.12（2008/06/12），Vol.6 No.05（2008/03/06）ほか

◎Varenicline〔バレニクリン，$\alpha_4\beta_2$ニコチン受容体部分アゴニスト，禁煙補助薬〕
国内：発売済 海外：発売済
◎Bupropion〔ブプロピオン，NDRI（ノルアドレナリン・ドパミン再取り込み阻害薬），抗うつ薬，禁煙補助薬〕海外：発売済

Vol.7（2009） No.16（08/06）R06

【 カナダ Health Canada 】

• Piroxicam：急性の疼痛や炎症への使用を禁止

Updated labelling for piroxicam - drug no longer to be used for acute pain or inflammation

Advisories, Warnings and Recalls

通知日：2009/06/25

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2009/2009_102-eng.php

Health Canada はカナダの医療従事者および消費者に対し，最近，処方箋薬の piroxicam の使用に制限を加えたことを通知する。Health Canada は piroxicam の安全性レビューを行い，類似薬と比較して piroxicam では重篤な皮膚反応や胃腸の有害事象のリスクが高いため，今後は piroxicam を短期間の疼痛および炎症の治療に使用すべきではないと結論した。

Piroxicam は非選択的非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）に属する処方箋薬であり，疼痛および炎症の軽減に用いられる。

Health Canada はレビューにより，急性かつ短期間の疼痛の治療用としての piroxicam の使用に伴うリスクは，他の非選択的 NSAID と比較してベネフィットを上回っていると判断した。ある種の慢性関節炎（骨関節炎，関節リウマチ，強直性脊椎炎）の患者における慢性の疼痛や炎症の症状軽減のために piroxicam を処方することは引き続き可能である。

カナダでは，piroxicam 以外の非選択的 NSAID を含め，急性かつ短期間の疼痛や炎症の治療に使用可能な代替薬が数種類ある。代替薬の選択は疼痛の種類により異なるため，医療従事者と相談の上で決定すべきである。

今回の新たな安全性情報は，急性疼痛の治療を適応とする piroxicam 製品のみを対象としている。Health Canada は現在，これらの薬剤の製造業者と協力して，製品モノグラフの改訂にあたっている。同薬の使用に関して懸念のある患者は担当医に相談すること。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.5 No.14（2007/07/12），【英 MHRA】Vol.5 No.17（2007/08/23），
【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.17（2008/08/21）

◎Piroxicam〔ピロキシカム，NSAID〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.16（08/06）R07

【 カナダ Health Canada 】

• Montelukast［‘Singulair’］：自殺傾向などの精神系有害反応

Montelukast［‘Singulair’］: suicidality and other psychiatric adverse reactions

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.19，No.3，2009

通知日：2009/07/07

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n3-eng.php#a1

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v19n3-eng.pdf

ロイコトリエン受容体拮抗薬の montelukast sodium［‘Singulair’］は，2 歳以上の患者で喘息の予防と長期治療を適応としている [1)]。また，15 歳以上の季節性アレルギー性鼻炎の患者で，他の治療法が有効でないか忍容性がない場合の症状緩和も適応としている。Montelukast は 1997 年からカナダで販売されている。

2007 年 9 月～2008 年 7 月に montelukast のカナダ製品モノグラフにおける「副作用」の項が改訂され，うつ病，自殺傾向，不安が追加された [1)]。また，米国の添付文書も同様に改訂された [2)]。2008 年 3 月，米国 FDA は montelukast と自殺傾向との関連が疑われることについて，さらに調査しているとの早期伝達（Early communication）を通知した [3)]。この早期伝達以降，米国における AERS（有害事象報告システム）データベースへの montelukast 関連の症例報告数が 7 倍増加した [4)]。

Montelukast の販売開始～2009 年 1 月 31 日に Health Canada は，同薬服用との関連が疑われる自殺傾向や自傷行動に関係する有害反応報告を 13 件受けた（**表**参照）。このうち 8 件の報告では，用量減量や服用中止後に有害反応が軽減したと述べられていた。1 件では，服用再開後に有害反応が再発した。13 件中 12 件は，FDA の早期伝達以降に Health Canada へ報告された。

また，montelukast の販売開始～2009 年 1 月 31 日に Health Canada は，同薬使用との関連が疑われるうつ病，敵意，精神病に関係するその他の有害反応報告を 29 件受けた（**表**参照）。このうち 19 件では，服用中止や用量減量後に有害反応が軽減した。4 件では，服用再開後に有害反応が再発した。29 件中 13 件は，FDA の早期伝達以降に Health Canada へ報告された。

上記の全症例で，死亡は報告されなかった。全報告 42 件中 26 件は，18 歳未満の患者に関する報告であった（年齢が示されていない報告が 5 件あった）。

表：Montelukast の販売開始（1997 年）～2009 年 1 月 31 日に Health Canada が受けた，同薬との関連が疑われる自殺傾向やその他の精神系有害反応に関する報告の概要

有害反応*	報告数	重篤な有害反応 †	Positive dechallenge ‡	Positive rechallenge §
自殺企図	2	2	該当なし	該当なし
自殺念慮や自傷念慮	11	11	8	1
その他（うつ病，敵意，精神病に関係）	29	14	19	4
計	42	27	27	5

*：用語は MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）に従った。

†：Food and Drugs Act and Regulations（食品医薬品法および規則）では，重篤な有害反応について「用量にかかわらず薬物に対して生じた有害かつ意図しない反応であり，入院または入院の延長を要するもの，先天異常を起こすもの，永続的または重大な障害や機能不全に至るもの，生命を脅かすか死に至るもの」と定義している。

‡：Montelukast の服用中止や用量減量後に有害反応が軽減したとの記載がある報告数。

§：Montelukast の服用再開後に有害反応が再発したとの記載がある報告数。

カナダ製品モノグラフの「消費者向け情報」の項では，患者に対し，自殺念慮や自殺行動が現れた場合は montelukast の服用を中止し，直ちに医師や薬剤師に相談すべきであると警告している。また，攻撃的行動（小児のかんしゃく発作など）を含む激越といった行動や気分の著しい変化が現れた場合も，医師や薬剤師に相談すべきであると製品モノグラフに記載されている[1)]。

行動や気分に関係する有害反応についての情報は，montelukast の製品モノグラフ（「消費者向け情報」の項を含む）を参照するよう，医療従事者と消費者に対し推奨する。

〔執筆者：Patrice Tremblay, MD, Health Canada〕

文 献

1）Singulair, montelukast （as montelukast sodium） [product monograph]. Kirkland （QC）: MerckFrosst Canada Ltd; 2009. http://www.merckfrosst.ca/assets/en/pdf/products/SINGULAIR_0903-a_126551-E.pdf

2）Singulair （montelukast sodium） [prescribing information]. Whitehouse Station （NJ）: Merck & Co., Inc.: 2008. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/singulair/singulair_pi.pdf

3）Early communication about an ongoing safety review of montelukast （Singulair）. Rockville （MD）: US Food and Drug Administration: 2008 Mar 27. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070618.htm
〔医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.6 No.09（2008/05/02）を参照。〕

4）*QuarterWatch*: 2008 quarter 2. Alexandria （VA）: Institute for Safe Medication Practices; 2009 Jan 15. http://www.ismp.org/quarterwatch/200901.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.7 No.15（2009/07/23），Vol.7 No.04（2009/02/19），Vol.6 No.09（2008/05/02）

◎Montelukast〔モンテルカスト，ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗アレルギー薬，喘息治療薬〕

国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.16（08/06）R08

【 カナダ Health Canada 】

• Triamcinolone acetonide：硝子体内注射による眼の重篤な有害反応

Intravitreal injection of triamcinolone acetonide: serious ocular adverse reactions

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.19，No.3，2009

通知日：2009/07/07

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v19n3-eng.php#a2

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v19n3-eng.pdf

Triamcinolone acetonide は合成副腎皮質ステロイド薬であり，抗炎症作用が強い[1)]。カナダで同薬は，1966 年に 10 mg/mL 懸濁液［‘Kenalog 10’］として，1973 年に 40 mg/mL 懸濁液［‘Kenalog 40’］として製造販売承認を受けた。現在はジェネリック製品も販売されている。カナダでは，40 mg/mL 懸濁液は筋肉内と関節腔内注射，腱鞘内や神経節内注射が承認されている。Triamcinolone は，皮膚病，関節リウマチ，その他の結合組織障害などの疾患に対する全身性副腎皮質ステロイド療法を適応としている[1)]。

Triamcinolone の硝子体内注射や眼内注射は，カナダで投与経路として承認されていない。Triamcinolone の硝子体内注射が報告されている疾患は，糖尿病性黄斑浮腫，嚢胞様黄斑浮腫，および加齢黄斑変性に続発する脈絡膜血管新生などである[2,3)]。2007 年にフランスで，40 mg/mL 懸濁液の硝子体内注射後に眼の重篤な有害反応が起きたことについて，安全性通知が公表された[4)]。

眼局所投与，経口投与，静脈内投与の副腎皮質ステロイド薬は，かなり以前から眼の有害反応との関連が指摘されている。ステロイド薬の局所注射は，注射部位が眼からかなり離れている場合でも，白内障，緑内障，網膜や脈絡膜の塞栓症などの眼の合併症との関連が認められている[5)]。

Triamcinolone の硝子体内注射については，いくつかの合併症が報告されている。注射後すぐに起こる合併症は，網膜剥離，硝子体出血などである。注射後しばらくして現れる合併症は，白内障の進行，ステロイド緑内障や眼内炎などである[2)]。Triamcinolone は体内に長期間残留する。硝子体内注射後，最長で 1.5 年時の房水試料中から低濃度の triamcinolone が検出された[6)]。硝子

体内注射後に，治療を要する眼圧上昇が起きた症例も報告されている。原発性開放隅角緑内障の既往歴がある患者は，眼圧上昇のリスクが高い[2)]。

カナダでは，triamcinolone の硝子体内注射後における眼の有害反応が，文献で多数報告されている[2)]。これらには，緑内障の薬物治療を要する眼圧上昇（60 例），摘出を要する白内障進行（12 例），眼内炎（1 例），網膜中心動脈の一時的な閉塞（1 例）などがあった。

1973 年 1 月 1 日～2009 年 1 月 31 日に Health Canada は，光線力学療法と triamcinolone の硝子体内注射の併用との関連が疑われる眼の重篤な有害反応報告を 1 件受けた。本症例の患者は 13 歳の女児であり，triamcinolone の硝子体内注射を約 3 カ月間隔で 2 回受けた後に，眼圧上昇，網膜出血，視力低下が現れた。

有害反応の過少報告が立証されているが，自発報告は市販健康関連製品の安全性と有効性をモニタリングする最も一般的な方法の一つである。医療従事者に対し，tiamcinolone との関連が疑われる眼の有害反応があれば，すべて Health Canada に報告するよう奨励する。

〔執筆者：Nadiya Jirova, MSc, Health Canada〕

文 献

1）Kenalog-40 Injection （sterile triamcinolone acetonide suspension） [product monograph]. Montreal （QC）: Westwood Squibb; 1992.

2）Baath J, Ells AL, et al. Safety profile of intravitreal triamcinolone acetonide. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23（3）:304-10.

3）Chaudhary V, Mao A, et al. Triamcinolone acetonide as adjunctive treatment to verteporfin in neovascular age-related macular degeneration. A prospective randomized trial. *Ophthalmology* 2007; 114（12）:2183-9.

4）Information importante de pharmacovigilance. Rueil-Malmaison （France）: Bristol-Myers Squibb; 2007 Aug 6.
http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Cas-d-endophtalmie-d-inflammation-oculaire-d-augmentation-de-la-pression-intraoculaire-et-de-troubles-visuels-incluant-des-cas-de-cecite-observes-chez-des-patients-a-la-suite-d-administration-intraoculaire-de-KENACORT-RETARD-au-cours-d-utilisations-hors-AMM/（language）/fre-FR（フランス語）

5）Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11（6）:478-83.

6）Jermak CM, Dellacroce JT, et al. Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol* 2007; 52（5）:503-22.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.5 No.12（2007/06/14）

◎Triamcinolone〔トリアムシノロン，triamcinolone acetonide（USAN，JP），副腎皮質ステロイド（水性懸濁剤，関節腔内，皮内，筋注注射用），各種関節炎，軟部組織の炎症等の治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済

Vol.7（2009） No.16（08/06）R09

【 豪 TGA 】

• Latanoprost［‘Xalatan’］，［‘Xalacom’］および rosiglitazone［‘Avandia’］，［‘Avandamet’］：薬剤関連の黄斑浮腫

Drug-associated macular oedema - latanoprost and rosiglitazone

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin，Vol.28，No.3，2009

通知日：2009/06/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0906.pdf

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0906.htm

黄斑浮腫は，網膜の黄斑部に生じる無痛性の腫脹のために霧視または変視が引き起こされる疾患である。この疾患は比較的多くみられ，白内障手術，加齢黄斑変性等さまざまな眼の状態に関連することが多く，まれに薬物毒性と関連することがある。慢性または多発性，再発性の黄斑浮腫により，黄斑部の光受容体が損傷され，中心視に永久的な障害をきたすことがある[1)]。

TGA は現在までに，薬剤関連の黄斑浮腫に関する有害反応（ADR）報告を 25 件受けている。その大半は latanoprost（同薬に関する報告計 216 件のうち 7 件）または rosiglitazone（計 344 件のうち 9 件）に関する報告であり，また 3 件では NSAID（非ステロイド性抗炎症薬）またはビスホスホネート系薬の使用が報告された。

Latanoprost は，プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ のアナログであり，開放隅角緑内障または高眼圧症の治療のため，単剤（［‘Xalatan’］）または β 遮断薬 timolol との合剤（［‘Xalacom’］）の点眼薬として用いられる。Latanoprost は，流出抵抗を減少させることにより眼圧を降下させ，眼房水のぶどう膜強膜流出量を増大させる。重大な全身性薬理作用は認められていない。

Latanoprost の製品情報（PI）では，起こりうる有害作用として黄斑浮腫を挙げており，無水晶体眼の患者，または眼内レンズ挿入患者（前房レンズの使用と水晶体後嚢破損のいずれかまたは双方が該当する患者），糖尿病性網膜症，網膜静脈閉塞など黄斑浮腫の既知のリスク因子がある患者では，黄斑浮腫の発現がより多いとしている。

その他のプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ アナログにも黄斑浮腫のリスクはあるが，これまで受けた報告は bimatoprost[A] で（計 18 件中）1 件のみ，travoprost で（計 17 件中）0 件であった。これは，その他のプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ アナログの使用が latanoprost と比較して少ないことを反映していると考えら

[A] 原文中では bimatopost。

れる。

血糖降下薬の rosiglitazone と黄斑浮腫の関連性も知られており，［‘Avandia’］，［‘Avandamet’］の PI には次のような記載がある。

「非常にまれであるが，rosiglitazone の使用により，視力低下を伴う糖尿病性黄斑浮腫が初発または悪化したことが市販後に報告されている。これらの患者の多くに末梢性浮腫の併発が報告された。一部の例では，眼の有害事象は同薬の使用中止後に回復または改善した。処方者は，患者が視力低下などの障害を報告した場合は，黄斑浮腫の可能性を警戒すること。」

Rosiglitazone の使用中止後に黄斑浮腫が消失したとのエビデンスがある[2, 3]。

ピンホールによる屈折矯正を用いても矯正できない視力低下がみられた場合は，黄斑浮腫を疑うべきであり，直ちに専門医の評価により診断を確定し，さらに適宜の処置を行う必要がある。

文 献

1） Telander DG & Cessna CT. Macular edema, Irvine-Gass. http://emedicine.medscape.com/article/1224224

2） Ryan E, Han D, Ramsay R, Cantrill, H, Bennett S, Dev, S, Williams D. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26: 562-570

3） Liazos E, Broadbent, D, Kumar N. Spontaneous resolution of diabetic macular oedema after discontinuation of thiazolidinediones. *Diabet Med* 2008; 5: 860-862.

◎Latanoprost〔ラタノプロスト，プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体，緑内障・高眼圧症治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済
※ 国内では timolol との合剤は発売されていない。

◎Timolol〔チモロール，β 遮断薬〕国内：発売済　海外：発売済

◎Bimatoprost〔ビマトプロスト，プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体，緑内障・高眼圧症治療薬〕
国内：承認済（2009/07/07）　海外：発売済

◎Travoprost〔トラボプロスト，プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体，緑内障・高眼圧症治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済

◎Rosiglitazone〔ロシグリタゾン，チアゾリジン系インスリン抵抗性改善剤，2 型糖尿病治療薬〕
海外：発売済

Vol.7（2009） No.16（08/06）R10

【 豪 TGA 】

• Metformin：乳酸アシドーシス発現のため脱水時の使用は禁忌

Metformin, dehydration and lactic acidosis

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Vol.28, No.3, 2009

通知日：2009/06/01

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0906.pdf

http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0906.htm

乳酸アシドーシスは，metformin の使用に伴うまれではあるが非常に重篤な代謝性合併症である。Metformin と乳酸アシドーシスの関連性については，以前に Australian Adverse Drug Reactions Bulletin で 2 回特集しており[1, 2]，metformin 含有製品の製品情報（PI）には，この重篤な有害反応に関して下記の枠組み警告が記載されている。

> Metformin が体内に蓄積することにより，生命を脅かす乳酸アシドーシスが発現する可能性がある。主要なリスク因子は腎機能障害であり，その他のリスク因子として加齢に伴う腎機能低下，高用量の metformin の使用（＞2 g/日）がある。

Metformin は，脱水状態など腎機能低下の可能性がある急性症状下では禁忌である。このため，急性悪化がみられた場合の管理法（服薬を含む）について患者を指導することが重要である。

TGA は 1985 年以降，metformin に関連した乳酸アシドーシスの報告を 141 件受けており，うち 25 件は死亡転帰が記載されていた。報告の多くで，アシドーシス発現に先立って下痢，嘔吐，胃腸感染が直近に認められたことが記載されている。

最近の報告によれば，metformin，gliclazide，frusemide，quinapril，candesartan /hydrochlorothiazide を使用している 61 歳の女性が，悪心，嘔吐，下痢のあった 5 日間に上記薬剤の使用を継続し，この間に食物は摂取しなかった。この患者は乳酸アシドーシス，急性腎不全およびショックを呈して入院し，3 日後に死亡した。この症例では明らかに，重度の脱水状態で利尿薬の使用を継続したことと，metformin の使用を継続したことにより，致死的な急性腎不全および乳酸アシドーシスの発現に至った。

最近の別の症例では，68 歳の女性が 4 日間悪心と嘔吐を呈した後に，急性無尿性腎不全と乳酸アシドーシスを発現した。患者はこの間 metformin，glibenclamide，lercanidipine，telmisartan /hydrochlorothiazide，insulin glargine 等の使用を継続していた。患者は緊急透析を受けた後に回復した。

急性症状発現の場合における糖尿病管理および使用薬，特に metformin の服薬管理について患者を教育すべきである。Metformin の使用患者が嘔吐や下痢を発現した上，飲食物の経口摂取が不十分の場合には特に，医師の診察を受けるべきであり，通常の食物摂取に耐えられるようになるまでは metformin の一時中断を検討すべきである。脱水状態にある患者では，併用の利尿薬に

より急性腎機能障害が悪化するため，利尿薬の一時中断も検討すべきである。

文 献

1） Fatal lactic acidosis with metformin. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 1995; 14（2）.
2） Metformin and lactic acidosis - a reminder. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2001; 20（1）.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.4 No.11（2006/06/01），【WHO】Vol.5 No.17（2007/08/23）

◎Metformin〔メトホルミン，ビグアナイド系糖尿病用薬〕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：天沼　喜美子