

医薬品安全性情報 Vol.1 No.15 (2003. 7. 18)

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

- ・Etanercept使用の際の重篤な感染症リスクの上昇について〔米 FDA〕…………… p.1
- ・[‘Lariam’](mefloquine hydrochloride)のMedication Guide(服薬ガイド)をFDAが作成〔米 FDA〕… p.2
- ・2003年安全性警告: [‘Topamax’](topiramate)錠/スプリンクルカプセル〔米 FDA〕…………… p.3
- ・[‘Tequin’](gatifloxacin)による低血糖症および高血糖症〔カナダHealth Canada〕…………… p.4
- ・セロトニン症候群〔カナダ Health Canada〕…………… p.5

各国規制機関情報(2003.7.11 現在)

〔英 MHRA 〕

該当情報なし

〔米 FDA 〕

1. Information on an increased risk of serious infections when used with Etanercept(2003.7.3)

Etanercept 使用の際の重篤な感染症リスクの上昇について(添付文書から)

警告

[‘Kinereto’] (anakinra) 投与は重篤な感染症の発生(2%)がプラセボ(<1%)に対し増加することに関係する。患者が重篤な感染症を発症した場合,[‘Kinereto’]の投与は中止しなければならない。感染症の活動期にある患者には[‘Kinereto’]による治療を開始すべきではない。免疫不全の患者もしくは慢性的な感染症の患者における[‘Kinereto’]の安全性および有効性は未だ確立していない。

[‘Kinereto’]と etanercept の併用療法の 24 週間の試験において,併用群における重篤な感染症の割合は 7%に対し, etanercept 単独群は 0%であった。[‘Kinereto’]と etanercept の併用投与の方が, etanercept 単独投与に比べて,米国リウマチ学会議(American College of Rheumatology, ACR)規定による反応率がより高いという結果は得られなかった。

副作用

感染症: 治験 1 [[‘Kinereto’]と腫瘍壊死因子(TNF)拮抗剤との併用患者における有効性トライアル]と治験 4 [TNF 拮抗剤を除いた DMARDs(disease-modified antirheumatic drugs, 疾患修飾性抗リウマチ薬)と[‘Kinereto’]を併用している患者における安全性評価を目的としたプラセボ対照無作為化試験]の組み合わせにおいて,感染症を発症したのは[‘Kinereto’]投与患者の 40%およびプラセボ投与患者の 35%であった。1と4の試験における重篤な感染症の発症は6ヶ月間に[‘Kinereto’]投与患者において 1.8%, プラセボ投与患者において0.6%であった。これらの感染症は,独特な日和見性の真菌もしくはウ

ウイルス感染よりむしろ蜂巣炎、肺炎および骨や関節部分の炎症のような、主に細菌性のものである。喘息の患者は重篤な感染症を発症するリスクがより高いと思われる（[‘Kinereto’]投与患者 5%に対しプラセボ投与患者<1%）。患者の大部分は感染症の治癒の後[‘Kinereto’]の投与を継続した。どちらの試験においても重篤な感染症による死亡例はなかった。

最長 24 週間[‘Kinereto’]および etanercept の両剤を投与した患者について重篤な感染症の発症は 7%であった。もっとも一般的な感染症は細菌性の肺炎(4 症例)および蜂巣炎(4 症例)であった。肺繊維症および肺炎の患者 1 人が呼吸不全により死亡した。

<http://www.fda.gov/cber/label/anakamg062703LB.pdf>

<http://www.fda.gov/cber/approvltr/anakamg062703L.htm>(参考)

アナキンラ (Anakinra, 抗リウマチ剤 (IL-1 antagonist)) 国内: 前臨床 海外: 発売済

N2-L-methionylinterleukin 1 receptor antagonist (human isoform × reduced)

エタネルセプト (Etanercept, 抗リウマチ剤 (TNF-alpha antagonist)) 国内: 申請中 海外: 発売済

1-235 tumor necrosis factor receptor (human) fusion protein with 236-467 immunoglobulin G1 (human gamma1-chain Fc fragment), dimer

2. FDA Creates Medication Guide for [‘Lariam’](2003.7.9)

[Lariam] (mefloquine hydrochloride) の Medication Guide (服薬ガイド) を FDA が作成

FDA は、[‘Lariam’] (mefloquine hydrochloride) のリスクとベネフィットについて消費者により良い情報を提供するとともに、[‘Lariam’] を最も効果的に利用するための方策を患者に啓蒙する目的で、Medication Guide (FDA が承認した患者向けラベリング) を作成したと発表した。[‘Lariam’] はマラリア予防に有効性の高い薬剤であるが、まれに重篤な精神医学的有害事象に関連する症例が報告されている。

「[‘Lariam’] Medication Guide は、最も致命的な疾患に最も高い効果を上げるものの 1 つである [‘Lariam’] のリスクを管理する重要な新しい手段である。このガイドは患者と医師にとって、同剤のベネフィットを最大にし、リスクを最小にする一助となるであろう」と、Mark B. McClellan 長官は述べた。さらに Janet Woodcock 医薬品評価研究センター (CDER) 長が、「[‘Lariam’] は他剤が無効なマラリアの一部に効果を現し、週に 1 度の投与、小児で使用可、日光過敏症を起こさないなどの利点がある」と続けた。

FDA は、マラリアのリスクや [‘Lariam’] の使用に関連した稀ではあるが重篤な精神医学的有害事象を患者が理解する手助けとなるよう、[‘Lariam’] Medication Guide を製造会社 Roche Pharmaceuticals 社と共同作成した。また同ガイドには、同剤の精神医学的リスクの識別法および重篤なリスクを避けるための早い段階での措置に関する情報も記載されている。

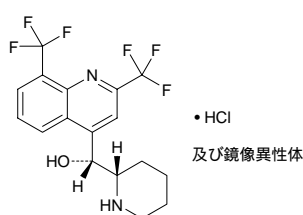
[‘Lariam’] Medication Guide では特に、突然ある種の精神医学的有害事象 (不安、うつ病、落ち着きのなさ、錯乱) が発現した患者は、[‘Lariam’] の服用を中止するかあるいは他のマラリア予防薬を服用する必要があるかもしれないので、医師または他の医療サービス提供者と連絡を取るよう勧告している。

時にはこれらの精神医学的有害事象が、服用中止後も続くことがある。また稀に、[‘Lariam’] の使用で自殺念慮や FDA は因果関係を確認していないが自殺の報告がある。

['Lariam'] Medication Guide は、同剤を服用すべきでない人、同剤の服用法、同剤の服用中避けるべきこと、悪い夢、睡眠困難、悪心、嘔吐のような同剤で発生率の高い副作用等の、['Lariam']の安全で効果のある使用法およびマラリアの予防に関する重要で一般的な情報も取り上げている。

Roche Pharmaceuticals 社は['Lariam'] Medication Guide の作成とともに、処方医に新しい患者向けラベリングに対する注意を喚起するため"Dear Healthcare Professional"レターを、薬剤師には同剤を処方するたびに同ガイドを患者に配布する義務があることを認識してもらうために"Dear Pharmacist"レターを出した。

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00921.html>



塩酸メフロキン (Mefloquine Hydrochloride, 抗マラリア剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

3. 2003 Safety Alert: ['Topamax'] (topiramate) Tablets/Sprinkle Capsules (2003.7.10)

2003 年安全性警告: [Topamax] (topiramate)錠/スプリンクルカプセル(医療従事者向)

重要な警告

Topiramate による治療を受けている患者において報告されている乏汗症(発汗の減少)および高熱に関する最新の情報を提供するために、['Topamax'] (topiramate/topiramate カプセル)錠/スプリンクルカプセルに対する処方情報が改訂された。乏汗症と高熱は重篤な後遺症を残す可能性があるが、症状の早期発見と適切な治療により予防可能なものもある。今回更新された情報は世界各国で 200 万人を超える患者における臨床試験および市販後調査に基づいている。

報告は主に小児に関するものである。ほとんどの症例は上昇した環境温度の中にいたことおよびもしくは活発な運動をしたことに関連しており、そのような状況では子供たちを厳密に観察する必要がある。患者の大部分において、['Topamax']投与は継続されている。活発な運動もしくは高温の環境下にさらされている間もしくはその前には適切な水分補給が推奨される。

2002 年 2 月の報告によれば、乏汗症の可能性のある症例の市販後の自発報告の割合は、['Topamax']投与を受けている患者 1,000,000 人のうちおよそ 35 人であり、また、1,000,000 人の患者のうち 1.6 人は重篤なもしくは医学的に意義深い乏汗症もしくはその合併症で治療を受けた。市販後調査のデータは氷山の一角である(報告されないデータがかなりある)ことが一般に認められている。

以下の部分が['Topamax']の処方情報に追加された。

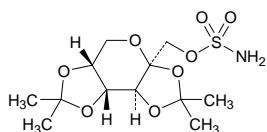
警告の下部

乏汗症および高熱: 乏汗症(発汗の減少)および、まれに乏汗症による入院が['Topamax']投与に関連して報告された。発汗の減少と平常体温を超えた体温の上昇がこれらの症例の特徴だった。上昇した

環境温度にさらされた後、起こった症例も報告された。

報告の大部分は小児におけるものである。[‘Topamax’]を投与している患者、特に小児の患者はとりわけ高温の気候において、発汗の減少および体温上昇の徴候を注意深く観察するべきである。[‘Topamax’]が発熱に関連した副作用を起こしやすい他の薬物と併せて処方されるときに警告が利用されるべきである。発熱に関連した他の薬物とは他の炭酸脱水酵素阻害薬および抗コリン作動薬を含むがこれに限局するものではない。

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/topamax.htm>



トピラマート (Topiramate, 抗てんかん剤) 国内: Phase III 海外: 発売済

【カナダ Health Canada】

Canadian Adverse Reaction Newsletter (2003.7.4)

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv13n3_e.html

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adrv13n3_e.pdf

1. Gatifloxacin [‘Tequin’]: hypoglycemia and hyperglycemia

【Tequin】(gatifloxacin)による低血糖症および高血糖症

[‘Tequin’] (gatifloxacin) はグラム陰性およびグラム陽性の好気性および嫌気性菌に対し活性を持つ広域スペクトラムの抗菌作用のある fluoroquinolone であり、また、臨床的に重要な幅広い微生物に対して効果がある。副作用の自発報告の Health Canada のデータベースは低血糖症および高血糖症は他の quinolone 抗菌剤よりも gatifloxacin 服用患者においてより多く報告されていることを示している。Gatifloxacin が関与する低血糖の症例報告も発表されている。重篤な、時として生命の危険のある糖ホメオスタシスの障害の症例報告を受けて[‘Tequin’]に関するカナダの製品モノグラフが最近更新された。

Health Canada は 2001 年 2 月 21 日から 2003 年 2 月 28 日までに gatifloxacin が関与する糖代謝異常の 28 の報告 (同剤について報告された総数の 44%) を受けた。そのうち 19 例は低血糖、7 例は高血糖、そして 2 例は低血糖、高血糖の両方であった。報告された症例のうち 25 例は II 型糖尿病の患者であり (患者既往歴もしくは併用薬により判断)、2 例は糖尿病患者ではなく、1 例は糖尿病の有無が確認されなかった。28 症例は重篤なものであり、19 人の患者が糖代謝異常による反応で入院もしくは長期入院した。死亡した 2 人の患者 (86 歳と 102 歳) は高血糖によるものであり、高血糖発生時に高血糖の既往や腎機能の低下はなかった。

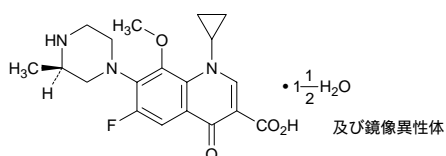
低血糖が報告された 19 症例のうち 18 例については血糖降下薬を併用していることが注目された。低血糖の正確なメカニズムは解明されていないが、gatifloxacin 服用後もしくは glyburide と gatifloxacin の相互作用の可能性により血清インシュリンレベルが上昇した可能性もある。

15,000 人の患者による gatifloxacin の市販後調査は非糖尿病患者 1,000 人のうち 0.3 人が、糖尿

病患者 1,000 人のうち 6.4 人が低血糖を起こしたと報告した。また、非糖尿病患者 1,000 人のうち 0.07 人が、糖尿病患者 1,000 人のうち 13 人が高血糖を起こしたと報告した。すべての症例は、gatifloxacin の投与中止を含む適切な処置により回復した。

要点

- ・低血糖および高血糖は gatifloxacin 投与後に報告されており、通常、糖尿病患者におけるものであるが、すべての症例が糖尿病患者によるものではない。
- ・低血糖反応は投与開始初日から通常 3 日後までに高い頻度で発生する。糖尿病の患者についてはスルホニル尿素経口薬服用患者でも非スルホニル尿素経口薬服用患者でも低血糖反応が報告されている。
- ・最も多く高血糖反応が起こるのは投与後 4 日から 10 日後である。極めて高齢の患者(75 歳より高齢)で糖尿病が認識されていないか、加齢により腎機能が低下しているか、基礎疾患を持つか、もしくは高血糖に關与する併用薬を服用している場合に特にリスクが高い。
- ・糖尿病患者に gatifloxacin を投与する際は血糖値を注意深くモニターしなくてはならない。
- ・低血糖もしくは高血糖症状の徴候が現れたら速やかに gatifloxacin の投与を中止し、適切な処置をしなくてはならない。
- ・Gatifloxacin は主に腎臓で代謝される。したがって、クレアチンクリアランスが 0.67mL/sec (40mL/min) より小さい患者は減量することが望ましい。
- ・患者に gatifloxacin 投与により副作用が起きる可能性があることを知らせるべきである。



ガチフロキサシン水和物 (Gatifloxacin Hydrate, ニューキノロン系合成抗菌剤)

国内: 発売済 海外: 発売済

2. Serotonin syndrome

セロトニン症候群

セロトニン症候群は過度のセロトニン活性に起因する生死にかかわる副作用である。通常、セロトニン類似薬剤を 2 剤またはそれ以上併用した時に起こるが、単剤でも報告されている¹⁾。例えば、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs) の投与患者が、meperidine、ある種の偏頭痛薬 (triptans など)、dextromethorphan (DM)、または sibutramine を併用すると、セロトニン過剰症状を招く可能性がある^{2,3)}。表に、セロトニン活性を高めるいくつかの物質をリストアップした。

1998 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 30 日までに、Health Canada はセロトニン症候群が疑われる 53 件の報告を受けた。SSRIs (33)、monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (10) と venlafaxine (9) の使用時にセロトニン症候群が一番多く報告されている。

セロトニン症候群はしばしばセロトニン療法開始後、または変更後 24 時間以内に 75% の患者に現わ

表 セロトニン活性を増強する物質

鎮痛剤	Codeine , Fentanyl , Meperidine , Pentazocine	注: セロトニン症候群は、すでに dextropropoxyphene , droperidol と metoclopramide ¹¹⁾ , linezolid ⁴⁾ , 及び 5-HT ₃ 受容体拮抗薬 (dolasetron , granisetron , ondansetron) ^{7,8)} でも報告されている。 非定型向精神薬 (clozapine , olanzapine , risperidone) とセロトニン作動薬との併用時に、セロトニン症候群の報告がある ^{1,9,12)} 。 注: MAOI=Monoamine Oxidase inhibitor SSRI=selective Serotonin reuptake inhibitor MDMA=Methylenedioxy-Methamphetamine LSD=Lysergic Acid Diethylamide * このリストはすべてを網羅しているわけではない。カナダで上市されていない製品 (例: dexfenfluramine , fenfluramine , isocarboxazide , tramadol) は含まれていない。	
抗うつ薬	MAO 阻害薬 (MAOIs)		Moclobemide , Phenelzine , Tranlycypromine
	選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs)		Citalopram , Fluoxetine , Fluvoxamine , Paroxetine , Sertraline
	三環系抗うつ薬 (Tricyclic antidepressants)		Amitriptyline , Clomipramine , Desipramine , Doxepin , Imipramine , Nortriptyline
	その他		Bupropion , Mirtazapine , Nefazodone , Trazodone , Venlafaxine
パーキンソン病治療薬	Amantadine , Bromocriptine , Levodopa , Selegiline		
不正薬剤 (違法ドラッグ)	Cocaine , Hallucinogenic Amphetamines , MDMA("ectasy") , LSD , Mescaline , など		
偏頭痛治療	Dihydroergotamine , Naratriptan , Rizatriptan , Sumatriptan , Zolmitriptan		
その他、上記に分類されないもの	Brompheniramine , Buspirone , Carbamazepine , Dexamphetamine , Dextromethorphan , L-Tryptophan , Lithium , Phentermine , Reserpine , Sibutramine , St.John'swort , Tetrabenazine		

文献 1 , 2 , 10 , 11) より作成

れる^{1,2,4)}。セロトニン症候群は臨床的根拠に基づいて診断され、それはセロトニン作動薬に曝露され、特別な徴候や症状が見られ、その他の医学的、精神科的条件は除外されるといったことである^{1,5)}。この臨床所見は通常、認知や行動の変化(錯乱、激越、嗜眠、昏睡)、自律神経不安定(高熱、頻脈、発汗、悪心、嘔吐、下痢、散大瞳孔)、および神経筋の変化(ミオクローヌス、反射亢進、振戦)の3点で特徴づけられる^{1,4,5)}。症状の重篤度と布置(精神医学において、特定の行為を決定するすべての要因)には大きな幅がある²⁾。セロトニン症候群と向精神薬悪性症候群が類似しているため、セロトニン作動薬と向精神薬を同時に使用する場合、臨床医は診断上区別が難しい²⁾。セロトニン作動薬を使用する場合、

セロトニン症候群が起こるので、よい結果を出すためにはしばしば自ずと制約がある。特に、早期に認識された時は、被疑薬となるセロトニン作動薬による治療を中止し、対症療法を行う^{1,4)}。

セロトニン(5-hydroxytryptamine, 5-HT)レベルはいろいろなメカニズム(例:5-HT 合成増加, 5-HT 放出増加, 5-HT 再取り込み阻害, 5-HT 代謝阻害, 後シナプス受容体刺激)によって増加する²⁾。セロトニン作動薬の代謝や排泄を阻害する医薬品やハーブ製品または食物との相互作用により、セロトニン作動薬の濃度が上昇し、セロトニン症候群が引き起こされる(例:citalopram と clarithromycin の併用後にセロトニン症候群が報告された⁶⁾)。セロトニン症候群の症状は 5-HT₃ 受容体拮抗薬(dolasetron, granisetron, ondansetron など)とセロトニン作動薬(fentanyl, mirtazapine, paroxetine, sertraline など)の併用でも報告されている^{7,8)}。加えて、セロトニン作動薬(clomipramine)を服用している患者において、5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である clozapine の使用中止後のセロトニン毒性の可能性も報告された⁹⁾。

事例:Sibutramine とセロトニン症候群

セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI)である [‘Meridia’](sibutramine)は、肥満抑制薬である³⁾。Health Canada はカナダで sibutramine が上市された 2001 年 2 月から 2002 年 12 月 31 日まで sibutramine の使用に関連した副作用と疑われる報告を 87 件受け取った。87 件のうち 3 件はセロトニン症候群であった。第 1 の症例は、sibutramine と fluoxetine の併用であった。第 2 の症例は、sibutramine と sertraline の併用であった。セロトニン症候群が現れる 2 日前に sertraline は中止された。第 3 の症例では、併用薬は報告されていない。死亡例は報告されていない。Sibutramine と MAOIs のようなセロトニン作用を有する薬剤(主に精神障害の治療薬(例:抗うつ剤, 抗精神病薬))または、ハーブ療法(例:St.John's wort)の併用は、[‘Meridia’]のカナダの製品モノグラフでは禁忌である³⁾。これらの薬剤の中止から sibutramine の投与開始まで、少なくとも 14 日間空けるべきである³⁾。Fluoxetine では 5 週間の休薬期間が必要である³⁾。このような禁忌にもかかわらず、sibutramine を含む 87 件のうち 8 件で、SSRIs(citalopram 1 件, fluoxetine 1 件, fluvoxamine 1 件, sertraline 3 件)やセロトニン作動薬(amitriptyline 1 件, lithium 1 件)との併用が報告された。

要点

- ・セロトニン症候群の対処には、予防、早期発見、セロトニン作動薬と疑われる薬剤の中止と対症療法による早期治療が大切である^{1,5)}。
- ・セロトニン作動薬の代謝を阻害する薬剤の併用は、セロトニン作動薬を蓄積させ、セロトニン症候群を引き起こす重要な要因として考慮すべきである。
- ・医療従事者はセロトニン作動薬を変更する場合は、禁忌および休薬期間の勧告について、セロトニン作動薬の製品モノグラフを参考にすることが推奨される。

文献

- 1)Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000;79:201-9.
- 2)Ener RA, Meglathery SB, VanDecker WA, Gallagher RM. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Medicine* 2003;4(1):63-74.
- 3)Meridia, sibutramine hydrochloride monohydrate capsules [product monograph]. Saint-Laurent (QC):

Abbott Laboratories Ltd; 2002 Sept 6.

4) Langford NJ. Serotonin syndrome. Adverse Drug React Bull 2002;217:831-4.

5) Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ 2003;168(11):1439-42.

6) Citalopram (Celexa) and clarithromycin (Biaxin): interaction. Health Canada's Can Adverse Drug React Newsl 2000;10(3):4. [Also in CMAJ 2000;163(1):88.]

7) Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT3 antagonist agents. Psychosomatics 2001;42(3):258-60

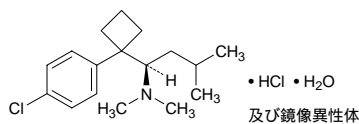
8) Sorscher SM. Probable serotonin syndrome variant in a patient receiving a selective serotonin reuptake inhibitor and a 5-HT3 receptor antagonist. J Psychopharmacol 2002;16(2):191.

9) Zerjav-Lacombe S, Dewan V. Possible serotonin syndrome associated with clomipramine after withdrawal of clozapine. Ann Pharmacother 2001;35(2):180-2.

10) Linden CH, Burns MJ. Poisoning and drug overdose. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2595-2616.

11) Serotonin syndrome. In: Chang W, Hurlbut KM, POISINDEX Editorial Staff. Serotonin syndrome toxicological managements. POISINDEX System. Greenwood Village (CO): Micromedex; 1974-2003.

12) Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotics [letter]. Am J Psychiatry 2002;159(4):672-3.



塩酸シブトラミン (Sibutramine, セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤(SNRI, 抗肥満薬))

国内: Phase II 海外: 発売済

【 豪 TGA 】

該当情報なし

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室 中野, 山本