

医薬品安全性情報 Vol.10 No.11 (2012/05/24)

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>

I. 各国規制機関情報

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

- Drospirenone 含有避妊薬: 血栓リスクに関する最新情報 2
- Fentanyl 経皮吸収剤(パッチ): 偶発的曝露による生命を脅かす有害事象について注意喚起
..... 5
- Azithromycin [‘Zithromax’]: 心血管死のリスクに関する FDA の声明 7
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2012 年 3 月) 9

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 2, 2012
 - Minocycline: 青年ぎ瘡患者での薬剤性のエリテマトーデスおよび自己免疫性肝炎 11
 - Fentanyl: セロトニン症候群との関連 14
- Pioglitazone hydrochloride [‘Actos’]: 膀胱癌との関連 17

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。

I. 各国規制機関情報

Vol.10 (2012) No.11 (05/24) R01

【 米FDA 】

• Drospirenone含有避妊薬:血栓リスクに関する最新情報

Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone

FDA Drug Safety Communication

通知日:2012/04/10

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>

この通知は、2011年9月26日付FDA Drug Safety Communication^Aに関する追加情報である。



FDAは、drospirenone含有避妊薬を使用する女性の血栓リスクを評価した最近の観察(疫学)研究に対するレビューを完了した。Drospirenoneは女性ホルモンであるプロゲステロンの化学合成品である。FDAは、このレビューにもとづき、drospirenone含有避妊薬は他のプロゲスチン^B含有避妊薬より血栓リスクが高い可能性がある^Cと結論した。FDAはこれらの研究に関する情報をdrospirenone含有避妊薬の添付文書に追加した。Drospirenone含有製品の一覧を表1に示す。

女性は、避妊法を決定する前に、血栓リスクについて担当の医療従事者に相談すべきである。

医療従事者は、drospirenone含有避妊薬の処方前に、同薬のリスクとベネフィット、およびその女性の血栓リスクを検討すべきである。

レビュー対象の研究では、drospirenone含有避妊薬とdrospirenoneを含有しない避妊薬を比較した場合の血栓リスクについて、一貫した推定値が得られていなかった。また研究では、処方に影響を及ぼす可能性があり、血栓リスクにも影響する可能性の高い(既知および未知の)重要な患者特性が考慮されていなかった。そのため、疫学研究の一部でみられた血栓リスクの上昇が、実際にdrospirenone含有避妊薬に起因しているのかは不明確である。

改訂された添付文書^C([‘Beyaz’], [‘Safyral’], [‘Yasmin’], [‘Yaz’])には、drospirenone含有避妊薬の血栓リスクはlevonorgestrelまたは他のプロゲスチンを含む製品に比べて3倍も高かったと報告した疫学研究がある一方、drospirenone含有避妊薬による血栓リスクは他の避妊薬と比べて高くなかったとする疫学研究もあると記載された。また、添付文書には、血栓リスクを評価した

^A Safety review update on the possible increased risk of blood clots with birth control pills containing drospirenone.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm273021.htm>※医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.21 (2011/10/13)

^B プロゲステロンと類似の生物学的作用を持つ物質の総称

^C 文末の「関連情報」を参照。

FDA助成研究^Dについて以前公表された結果の概要も記載された。

避妊薬に伴う血栓リスクを広い視点から見れば、どの避妊薬であれ、使用しない場合より使用した場合の方が血栓リスクは高いが、妊娠中や産後期の血栓発現リスクよりは低い。

図1は、妊娠しておらずかつ避妊薬(COC)^Eを使用していない女性、避妊薬を使用している女性、妊娠中の女性、および産後期の女性の血栓リスクを示す。例えば、妊娠しておらず避妊薬を使用していない女性10,000人を1年間追跡した場合、このうち1～5人が血栓を発現する割合となる。

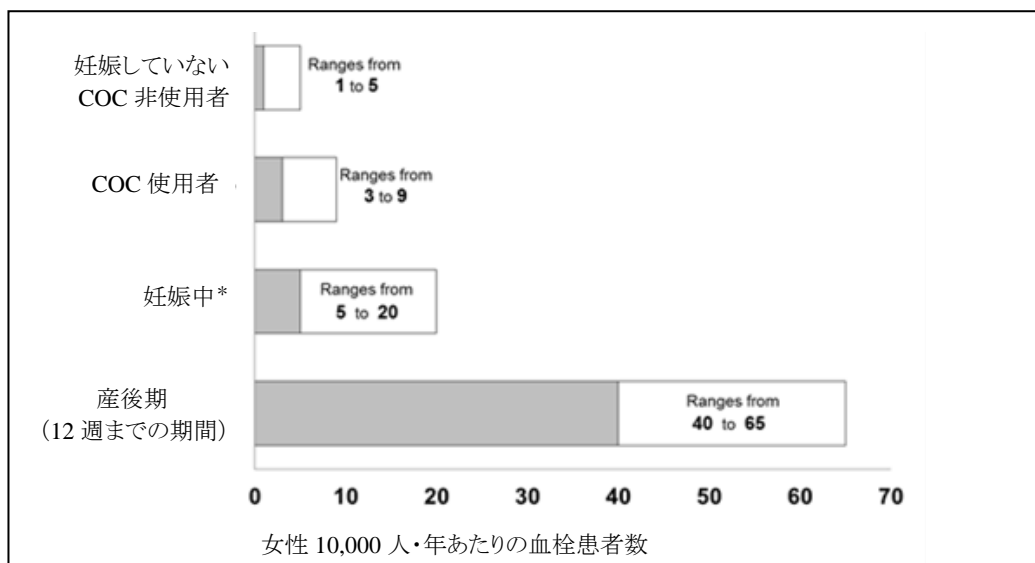


図1: 血栓発現のリスク

*妊娠データは参照研究の実際の妊娠期間にもとづく。妊娠期間9カ月としたモデルでの推定によれば、発現する割合は女性10,000人・年あたり7～27人である。

これらの研究について、2011年12月8日に、FDAのReproductive Health Drugs Advisory Committee とDrug Safety and Risk Management Advisory Committeeの合同会議で討議された^F。

Drospirenone含有避妊薬に伴う血栓リスクについては、2011年5月31日付^G、2011年9月26日付^H、2011年10月27日付^IのDrug Safety Communication (DSC)でも公表している。2011年5月発行のDSCでは、FDAがレビューしていた2つの新たな研究に関する最新情報を伝えた。これらの研究では、drospirenone含有避妊薬の使用者が他のプロゲステロン含有医薬品の使用者より血栓リスクが高いことを報告していた。それ以前に公表された研究では、相反する結果が報告されて

^D <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277346.htm>

^E COC: combination oral contraceptives (混合型経口避妊薬)

^F この会議のFDAの概要説明書類は次のサイトを参照。

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM282462.pdf>

^G <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257164.htm> ※医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.14 (2011/07/07)

^H <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm273021.htm> ※医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.21 (2011/10/13)

^I <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm277346.htm>

いた。2011年9月発行のDSCではFDA助成研究の予備的結果を取り上げたが、この研究ではdrospirenone含有避妊薬の使用者では他のホルモン避妊薬の使用者に比べ、血栓リスクが約1.5倍上昇したことが示唆されていた。2011年10月発行のDSCでは、Reproductive Health Drugs Advisory Committee とDrug Safety and Risk Management Advisory Committeeの合同会議に先立ち、FDA助成研究の最終報告と付属資料を公表した。

本通知は、実施中の医薬品安全性レビューについて広く知らせるというFDAの公約にのっとり行ったものである。FDAは、drospirenone含有避妊薬や血栓リスクについて新たな情報が得られた場合には通知する予定である。

表 1:承認済みのdrospirenone含有経口避妊薬

商品名	一般名
Beyaz	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.02 mg/ levomefolate calcium 0.451 mg
Drospirenone and ethinyl estradiol	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.03 mg
Drospirenone and ethinyl estradiol	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.02 mg
Gianvi	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.02 mg
Loryna	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.02 mg
Ocella	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.03 mg
Safyral	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.03 mg/ levomefolate calcium 0.451 mg
Syeda	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.03 mg
Yasmin	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.03 mg
Yaz	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.02 mg
Zarah	Drospirenone 3 mg/ethinyl estradiol 0.03 mg

関連情報

- 医療従事者および消費者向けQ&Aの更新情報: Updated External Questions and Answers – Ongoing safety review of birth control pills containing drospirenone and a possible increased risk of blood clots
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299348.htm>
- ['Beyaz']の添付文書(2012年4月10日)
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022532s004lbl.pdf
- ['Safyral']の添付文書
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022574s004lbl.pdf

- [‘Yasmin’]の添付文書(2012年4月10日)
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021098s022lbl.pdf
- [‘Yaz’]の添付文書
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021676s012lbl.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.14(2011/07/07)

薬剤情報

- ◎Drospirenone/Ethinylestradiol[黄体ホルモン剤/卵胞ホルモン剤, 経口避妊薬]国内: 発売済
海外: 発売済
※国内における適応は月経困難症
- ◎Levonorgestrel[レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬]国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10(2012) No.11(05/24) R02

【米FDA】

- **Fentanyl経皮吸収剤(パッチ): 偶発的曝露による生命を脅かす有害事象について注意喚起**
FDA Reminds the Public about the Potential for Life-Threatening Harm from Accidental Exposure to Fentanyl Transdermal Systems (“Patches”)

Drug Safety and Availability

通知日: 2012/04/18

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm300747.htm>

FDA は、患者、介護者、医療従事者に対し、fentanyl パッチ([‘Duragesic’]およびジェネリック製品)の適切な保管、使用、貼付、および廃棄の重要性について注意喚起する。有効成分であるfentanyl への偶発的曝露による生命を脅かす有害事象を防止するためである。

先頃 FDA は、この 15 年間にわたって報告された fentanyl パッチへの小児の偶発的曝露 26 例を評価した。この 26 例のうち、10 例は死亡、12 例は入院に至った。26 例中 16 例は 2 歳以下の小児で発生した。

幼児は特に、fentanyl パッチへの偶発的曝露のリスクがある。幼児は常に動き回り、また好奇心旺盛であるため、紛失したパッチを見つけたり、不用意に捨てられたパッチをゴミ箱から取り出したり、不適切に保管されたパッチを見つけたりする機会があり、いずれの場合も、パッチが口に入ったり、皮膚に付着したりする可能性がある。

さらに、剥がれかけたパッチを使用している人が幼児を抱いた場合、幼児にそのパッチが付着し、fentanyl に曝露されるというリスクもある。幼児が fentanyl パッチに曝露された場合、パッチに含まれる fentanyl の量によっては、死亡を含む重篤な有害事象が起こる可能性がある。これは使用済みパッチによっても起こり得る。使用済みとはいえ、まだかなりの量の fentanyl を含んでいるためである。

FDAは、fentanylの過量投与に関連した死亡および生命を脅かす有害事象の報告を受け、2005年^Aと2006年に、fentanylパッチの適正な使用と廃棄についてすでに注意喚起を行っている。有害事象が発生した状況は、オピオイドに忍容性のない患者の鎮痛にfentanylパッチが使用された場合、オピオイドに忍容性のある患者が処方より多くのパッチを貼付した場合、パッチの貼り換え頻度が多すぎた場合、パッチを熱源にさらした場合などである。FDAは2005年と2006年の勧告で、患者、介護者、および医師に対し、パッチの不適切な使用と廃棄について注意を喚起している。

またFDAは、2011年に実施した医薬品の適正な廃棄に関する広範な啓蒙キャンペーンの中でも、不要となったfentanylパッチの適切な廃棄方法^Bについて消費者に助言を行い、パッチの粘着面を内側にして二つ折りにし、水洗トイレに流すよう推奨している。

関連情報

- Fentanyl Patch Can Be Deadly to Children (Fentanylパッチは小児の生命を脅かす危険がある)
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm300803.htm>
- FDA Public Health Advisory: Important Information for the Safe Use of Fentanyl Transdermal System (Patch) (FDA公衆衛生勧告: Fentanyl経皮吸収パッチの安全な使用のために重要な情報)
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051257.htm>
※医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.06 No.02 (2008/01/24) 参照。
- [‘Duragesic’]の添付文書
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019813s044lblnew.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.06 No.18 (2008/09/04)

薬剤情報

◎Fentanyl [フェンタニルケエン酸塩, Fentanyl Citrate (JP), オピオイド性鎮痛薬] 国内: 発売済
海外: 発売済

^A 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.03 No.14 (2005/07/28)参照

^B Disposal of Unused Medicines: What You Should Know (未使用医薬品の廃棄: 知っておくべきこと)
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/SafeDisposalofMedicines/ucm186187.htm#MEDICINES>

Vol.10(2012) No.11(05/24) R03

【 米 FDA 】

● Azithromycin[‘Zithromax’]:心血管死のリスクに関するFDAの声明

FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death

FDA Statement

通知日:2012/05/17

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>

FDAは、*New England Journal of Medicine*誌 2012年5月17日号で発表されたazithromycin[‘Zithromax’]^Aに関する研究結果^Bを認識している。この研究では、azithromycin[‘Zithromax’], amoxicillin, ciprofloxacin[‘Cipro’], levofloxacin[‘Levaquin’]による治療、および抗菌薬なしの場合での心血管死のリスクが比較された。この研究で、azithromycin[‘Zithromax’]による5日間の治療を受けた患者では、amoxicillin, ciprofloxacin, 抗菌薬なしと比較して、心血管死および原因を問わない死亡リスクがわずかに上昇したことが報告された。Levofloxacinによる治療に伴う心血管死リスクは、azithromycinの場合と同程度であった。FDAは、この研究結果を現在レビューしており、レビューで新たな情報が得られた場合は伝達する予定である。

Azithromycin 使用患者は、担当の医療従事者に相談せずに同薬の使用を中止すべきではない。

医療従事者は、抗菌薬を処方・使用する場合は、QT 延長および不整脈が発現する可能性に留意すべきである(下記の追加情報を参照)。

Azithromycinはマクロライド系抗菌薬であり、マクロライド系抗菌薬は、心血管系への影響、特にQT延長と関連することが知られている。QT延長から、致死的となり得る心調律異常であるトルサードポアント(TdP)に至る可能性がある。Azithromycinは、今回発表された研究で唯一検討されたマクロライド系薬である。この研究では、心血管死の可能性に関してclarithromycin[‘Biaxin’]^C, erythromycinなど他のマクロライド系抗菌薬の検討はなされていない。

2011年、FDAはマクロライド系抗菌薬の添付文書中のQT延長とTdPに関する情報をレビューした。Azithromycin[‘Zmax’](徐放性の経口懸濁液)の「警告および使用上の注意」の項が2012年3月に改訂され、QT延長のリスク(低リスクと考えられる)に関する新たな情報が追加された。Clarithromycinおよびerythromycinの添付文書にも、「警告」の項にQT延長に関する情報が記載されている。FDAは、他のマクロライド系抗菌薬の添付文書に最新のリスク情報を記載する作業を行っている。

^A Azithromycin の米国添付文書 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050797s016lbl.pdf

^B <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003833>

^C Clarithromycin の米国添付文書 http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050662s044s050.50698s026s030.050775s015s019lbl.pdf

FDA が承認した azithromycin の適応には以下のものが含まれる。

- 慢性肺疾患の急性細菌性増悪
- 急性細菌性副鼻腔炎
- 市中肺炎
- 咽頭炎/扁桃炎
- 単純性皮膚・皮膚組織感染症
- 尿道炎および子宮頸管炎
- 陰部潰瘍

FDA は、レビュー終了後に azithromycin, および今回の研究や QT 延長のリスクについて新たな情報があれば、伝達する予定である。

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.3 (2011/02/03), 【豪 TGA】Vol.3 No.25 (2005/12/28)

薬剤情報

©Azithromycin [アジスロマイシン水和物, Azithromycin Hydrate (JP), マクロライド系抗生物質]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10(2012) No.11(05/24) R04

【 米 FDA 】

● FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2012年3月)

2012 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—March

FDA MedWatch

通知日:2012/04/12

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/feb08_quickview.htm

この概要では、各医薬品製剤の枠組み警告、禁忌、警告、使用上の注意、副作用、患者用情報
の各項目の表示改訂を示す。表には医薬品名と改訂箇所のリストを掲載している^A。

略号: BW(boxed warning): 枠組み警告, C(contraindications): 禁忌, W(warnings): 警告,
P(precautions): 使用上の注意, AR(adverse reactions): 副作用,
PPI/MG(Patient Package Insert/Medication Guide): 患者用情報,
PCI(Patient Counseling Information): 患者カウンセリング情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Atacand HCT (candesartan cilexetil/ hydrochlorothiazide) Tablets *Fetal Toxicity	○		○	○		
Benicar (olmesartan medoxomil) Tablets *Fetal Toxicity	○		○	○		PCI
Sporanox (itraconazole) Oral Solution	○	○	○	○	○	
Twynsta (telmisartan/amlodipine) Tablets *Fetal Toxicity	○		○	○		PI
Zestoretic (lisinopril/hydrochlorothiazide) Tablets *Fetal Toxicity	○		○	○		
Zestril (lisinopril) Tablets *Fetal Toxicity	○		○	○		
Benlysta (belimumab)			○	○	○	

^A FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目と小見出しや、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Celexa (citalopram hydrobromide) Tablets and Oral Solution			○	○		
Enablex (darifenacin) Extended-Release Tablets			○	○		
Incivek (telaprevir) Film-Coated Tablets			○	○		
Janumet (sitagliptin and metformin fixed-dose combination) Tablets			○	○		
Januvia (sitagliptin) Tablets			○	○		
Kombiglyze XR (saxagliptin/metformin hydrochloride extended-release) Tablets			○	○		
Lidocaine in 5% Dextrose Injection, USP			○		○	
Magnevist (brand of gadopentetate dimeglumine) Injection and Pharmacy Bulk Package			○	○	○	
Revlimid (lenalidomide) Capsules			○	○		
Reyataz (atazanavir sulfate) Capsules			○	○		
Treximet (sumatriptan and naproxen sodium) Tablets			○			
Votrient (pazopanib) Tablets			○	○	○	
Zometa (zoledronic acid) Injection			○	○	○	
Zmax (azithromycin extended release) for Oral Suspension			○	○		
AmBisome (amphotericin B) liposome for Injection				○	○	
Amerge (naratriptan) Tablets				○		
Imitrex (sumatriptan) Nasal Spray and Tablets				○		
Mobic (meloxicam) Tablets and Oral Suspension				○		PCI
Prandin (repaglinide) Tablets				○		
PrandiMet (repaglinide/metformin HCl fixed-dose combination) Tablets				○		
Ditropan (oxybutynin chloride) Tablets					○	
Ditropan XL (oxybutynin chloride) Extended Release Tablets					○	
Invanz (ertapenem) for Injection					○	
Ketalar (ketamine HCl) for Injection					○	
Lasix (furosemide) Tablets					○	
Lumigan (bimatoprost ophthalmic solution)					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Pristiq (desvenlafaxine) Extended-Release Tablets					○	
Razadyne (galantamine hydrobromide) Tablets, Oral Solution Razadyne ER (galantamine HBr) Extended-Release Capsules					○	
Sandostatin (octreotide acetate) Injection					○	
Xalatan (latanoprost ophthalmic solution)					○	
Novantrone (mitoxantrone) Injection						MG
Ziagen (abacavir sulfate) Tablets and Oral Solution						MG

参考情報

***Fetal Toxicity**

レニン-アンジオテンシン系阻害薬使用に伴う胎児毒性について、枠組み警告などが表示改訂された。

Vol.10(2012) No.11(05/24) R05

【カナダHealth Canada】

- **Minocycline: 青年ざ瘡患者での薬剤性のエリテマトーデスおよび自己免疫性肝炎**

Minocycline: drug-induced lupus erythematosus and autoimmune hepatitis in adolescents

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 2, 2012

通知日: 2012/04/12

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n2-eng.php#article1

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n2-eng.pdf

◇要 点

- Minocyclineは、適応外でざ瘡の治療に広く使用されている抗生物質であるが、その長期使用に関連して薬剤性エリテマトーデスや薬剤性自己免疫性肝炎が報告されている。
- Health Canadaは2004年以降、minocyclineとの関連が疑われる青年での薬剤性エリテマトーデスおよび薬剤性自己免疫性肝炎の報告を7件受けている。
- Minocycline誘発性の自己免疫性肝炎に気づかず、minocyclineへの曝露が続いた場合、肝線維

症や慢性肝疾患を発症することがある。



Minocyclineは抗菌作用と抗炎症作用を併せ持つ第2世代テトラサイクリンである¹⁾。Minocyclineは、カナダでは[‘Minocin’]の商品名で1969年に初めて承認され、現在数社の製造業者が販売しており、さまざまな感染症の治療を適応としている²⁾。

ざ瘡は、細菌(*Propionibacterium acnes*)の増殖や炎症が原因となることがあるため、中等度～重度のざ瘡の治療にテトラサイクリン系薬などの経口抗生物質がよく処方される。経口抗生物質が奏効し始めるのは通常少なくとも治療から6週間以降であり、治療が数カ月間続くこともある³⁾。

エリテマトーデスや自己免疫性肝炎などの自己免疫障害は、minocyclineを含めいくつかの医薬品の使用との関連が報告されてきた^{4,6)}。医薬品使用に伴う自己免疫障害については、その根底にある作用機序が十分解明されていない。しかし、一般的に医薬品の長期使用が関与している^{4,6)}。最も多くみられる自己免疫疾患の1つは全身性エリテマトーデスで、この疾患の約10%は医薬品の使用と関連している可能性がある⁵⁾。薬剤性エリテマトーデスでは、筋肉痛、関節痛、漿膜炎などの症状が発現するほか、炎症マーカーの上昇、抗核抗体の発現など検査値に異常が現れることがある^{5,6)}。Minocycline誘発性の自己免疫性肝炎は、抗核抗体および抗平滑筋抗体の発現、免疫グロブリン値の上昇、組織学的特徴など、薬剤性でない自己免疫性肝炎と共通する面が多い⁴⁾。

Minocyclineは一般に、薬剤性エリテマトーデスの発現リスクの低い薬剤と考えられている^{5,6)}。しかし、minocyclineの長期使用に伴う薬剤性エリテマトーデスと薬剤性自己免疫性肝炎の間には、臨床症状に重要な共通点があり^{4,7,8)}、minocycline誘発性のエリテマトーデスおよび自己免疫性肝炎については多くの報告がある。

Health Canadaは2011年9月30日までに、minocyclineの使用との関連が疑われる青年での薬剤性エリテマトーデス4例と薬剤性自己免疫性肝炎3例の報告を受けている。これらの有害反応はすべて重篤で、ざ瘡治療でのminocyclineの使用に関連しており、2004年～2009年に発症していた(表1)。

表 1: 青年でのざ瘡治療における minocycline 使用との関連が疑われた薬剤性エリテマトーデスと薬剤性自己免疫性肝炎計 7 例の要約 (2011 年 9 月 30 日までに Health Canada に報告された症例) *

症例	年齢/性別	有害事象 [†]	曝露期間	転帰 [‡]
1	15 歳/女	薬剤性エリテマトーデス	20 カ月	回復
2	15 歳/女	薬剤性エリテマトーデス	5 カ月	回復
3	16 歳/女	薬剤性エリテマトーデス	9 カ月	回復せず
4	17 歳/女	薬剤性エリテマトーデス	3 週間	回復
5	16 歳/男	自己免疫性肝炎	8 カ月	回復
6	15 歳/女	自己免疫性肝炎	2 年	回復
7	18 歳/男	自己免疫性肝炎	不明	回復

*これらのデータから有害事象発現率を確定することはできない。有害事象は過少報告されており、曝露患者数も薬剤の販売期間も考慮されていないためである。

[†]有害事象の用語は *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* に準拠した。

[‡]報告時点での転帰。

2006年, 2007年, 2011年にさらに3例の報告があったが, 薬剤性のエリテマトーデス(1例目と2例目)または自己免疫性肝炎(3例目)と正式に診断されていなかったため, 表には含めていない。1例目はminocyclineを18カ月使用していた15歳の少女で, 薬剤性エリテマトーデスに通常みられる検査値の異常(抗核抗体の発現)と関節痛が報告された。2例目も15歳の少女で, minocyclineを12カ月使用した後に全身性エリテマトーデスに類似した疾患が発現した。3例目はminocyclineを約14カ月使用していた14歳の少女で, 肝炎, 多発性関節痛, および多発性関節炎を発現し, 自己免疫障害の発現が報告された。

Minocycline誘発性のエリテマトーデスおよび自己免疫性肝炎は, ざ瘡の治療を受けている健康な青年に発現することのある重篤な有害反応である。いずれの有害反応も, 服用を中止すれば臨床経過が好転することが多い⁶⁾。しかし, minocycline誘発性の自己免疫性肝炎に気づかず, 薬剤を使用し続けた場合, 肝線維症や慢性肝疾患を発症する可能性がある⁸⁾。Health Canadaは医療従事者に対し, minocyclineの長期使用との関連が疑われる自己免疫疾患のリスクについて注意喚起し, minocyclineとの関連が疑われる症例があれば報告するよう勧奨する。

[執筆者: Marie-Thérèse Bawolak, PhD; Ilhemme Djelouah, RPh, BScPhm,
DIS Medical Biology (University of Paris V), Health Canada]

文献

- 1) Ochsendorf F. Minocycline in acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(5):327-41.
- 2) Minocin (minocycline) [product monograph]. Mississauga (ON): GlaxoSmithKline Inc; 2010.
- 3) Kraft J, Freiman A. Management of acne. *CMAJ* 2011;183(7):E430-5.

- 4) Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51 (6) :2040-8.
- 5) Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2011;34 (5) :357-74.
- 6) Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity: a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* 2010;34 (3) : J266-75.
- 7) El-Hallak M, Giani T, Yeniay BS, et al. Chronic minocycline-induced autoimmunity in children. *J Pediatr* 2008;153 (3) :314-9.
- 8) Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;56 (4) :958-76.

◆関連する医薬品安全性情報

【WHO EDM】Vol.1 No.37 (2003/12/19), 【豪TGA】Vol.1 No.09 (2003/06/06)

薬剤情報

◎Minocycline (ミノサイクリン塩酸塩, Minocycline Hydrochloride (JP), テトラサイクリン系抗生物質) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.11 (05/24) R06

【カナダHealth Canada】

● Fentanyl: セロトニン症候群との関連

Fentanyl and serotonin syndrome

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 2, 2012

通知日: 2012/04/12

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n2-eng.php#article2

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n2-eng.pdf

◇要 点

- Fentanyl は、セロトニン作動薬との併用でセロトニン症候群を誘発することがある。セロトニン症候群は生命を脅かすことのある有害反応である。
- Health Canada はこの 10 年間に、fentanyl がセロトニン作動薬と併用され、薬剤性セロトニン症候群誘発の被疑薬とされた報告を 5 例受けている。
- 医療従事者と患者に対し、fentanyl 使用との関連が疑われるセロトニン症候群が発現した場合、Health Canada に報告するよう勧奨する。



セロトニン症候群は生命を脅かす恐れのある有害反応であるが、予防や治療が可能である¹⁾。セロトニン症候群は、精神症状の変化、自律神経の活動亢進、神経・筋症状の異常という3つの主症状で説明されることが多い¹⁾。しかし、セロトニン症候群患者に常にこれら3症状がすべて現れるわけではない。一般にセロトニン症候群の診断基準として推奨されているHunter Serotonin Toxicity Criteria²⁾では、診断確定にはクローヌス^A(自発性クローヌス、誘発性クローヌス、または眼クローヌス)が最も重要な徴候であるとしている¹⁾。シナプス間隙のセロトニン濃度を、生命を脅かすレベルまで直接的または間接的に上昇させる薬剤は、セロトニン症候群を誘発する可能性がある。セロトニン症候群は通常、セロトニン神経伝達に異なった機序で影響する複数の医薬品を併用した場合に発現する³⁾。セロトニン症候群を良好に管理するためには、予防、診断、迅速な治療に向けた臨床家の意識向上が必要である⁴⁾。

Fentanylは合成オピオイド作動薬で、麻酔の補助薬として、また一般的な外科手術後や帝王切開後の疼痛管理のために用いられている⁵⁾。また、他の除痛法のない持続的な中等度～重度の慢性疼痛の管理や⁶⁾、癌に伴う突出痛 (breakthrough pain)も適応としている^{7,8)}。Fentanylは数種類の投与経路で、さまざまな臨床診療に広く用いられている³⁾。非経口製剤は1967年からカナダで販売されている。

Fentanyl単剤ではセロトニン症候群の誘発例は知られていない。しかし、セロトニン作動薬と併用した場合、セロトニン症候群を誘発する可能性がある⁹⁾。Fentanylがセロトニン症候群を誘発する機序は十分解明されていない³⁾。Fentanylはフェニルペリジジン系薬と呼ばれるオピオイド鎮痛薬クラス(他にmeperidine, tramadol, methadone, dextromethorphanなどがある)に属するが、このクラスは弱いセロトニン再取り込み阻害作用も有すると考えられている^{3,10)}。しかし、fentanylのセロトニントランスポーターに対する親和性についてはデータが不足している¹⁰⁾。

Health Canadaは2011年9月30日現在、fentanylがセロトニン作動薬と併用され、セロトニン症候群誘発の被疑薬とされた報告を5例受けている(表1)。症例はすべてこの10年以内に発生している。そのうちの1例は致死性であった。Health Canadaに報告された5例のうちの1例を含む10例の報告¹¹⁾が公表されている^{3,9,11-17)}。そのうち8例はこの4年間に公表された^{3,9,11,12,15-17)}。しかし、このテーマに関する研究論文は見出されなかった。

^A 筋や腱を急速で持続的に伸展させた場合に、筋が周期的に収縮と伸展を繰り返す不随意的な運動

表 1: Fentanyl がセロトニン作動薬との併用でセロトニン症候群を誘発した疑いのある 5 例の要約*
(2011 年 9 月 30 日までに Health Canada に報告のあった症例)

症例	年齢/ 性別	Fentanyl の 投与経路	適応	転帰	セロトニン作動性のある併用薬†
1 ¹¹⁾	49 歳/ 女性	静注	麻酔: 心臓手術	回復	Paroxetine, fluvoxamine, meperidine, methylene blue
2	38 歳/ 女性	経皮パッチ	鎮痛: 慢性疼痛症候群	不明	Sertraline
3	51 歳/ 男性	経皮パッチ	鎮痛: 背部痛	回復	Venlafaxine
4	27 歳/ 男性	経皮パッチ	不明	回復	Venlafaxine
5	74 歳/ 女性	不明	不明	死亡	Paroxetine

*有害事象は過少報告されており、曝露患者数も薬剤の販売期間も考慮されていないため、これらのデータから有害事象発現率を算定することはできない。

† セロトニン活性がないと一般に考えられている併用薬は記載していない。

臨床現場では、患者がセロトニン作動薬と fentanyl に同時に曝露される機会は多く、そのため生命を脅かすセロトニン症候群が誘発される可能性がある^{3,14)}。Health Canada は、fentanyl とセロトニン症候群の関連について入手したエビデンスをレビュー中であり、必要であれば、レビュー後に安全性に関する新たな情報や対策を通知する予定である。医療従事者および患者に対し、fentanyl 使用との関連が疑われるセロトニン症候群が発現した場合、Health Canada に報告するよう勧奨する。

[執筆者: Stephanie Ferrand, MD, Health Canada]

文 献

- 1) Boyer EW, Shannon M. *N Engl J Med* 2005;352(11):1112–20.
- 2) Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. *QJM* 2003;96(9):635–42.
- 3) Kirschner R, Donovan JW. *J Emerg Med* 2010;38(4):477–80.
- 4) Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):705–13.
- 5) Fentanyl Citrate Injection (fentanyl citrate) [product monograph]. Town of Mount Royal (QC): Hospira Healthcare Corporation; 2004.
- 6) Duragesic Mat (fentanyl transdermal system) [product monograph]. Markham (ON): Janssen-Ortho Inc.; 2010.
- 7) Abstral (fentanyl citrate sublingual tablets) [product monograph]. Montréal (QC): Paladin Labs Inc.; 2011.
- 8) Onsolis (fentanyl citrate buccal soluble film) [product monograph]. Solna (Sweden): Meda AB; 2010.
- 9) Ozkardesler S, Gurpinar T, Akan M, et al. *J Clin Anesth* 2008;20(2):143–5.
- 10) Gillman PK. *Br J Anaesth* 2005;95(4):434–41.

- 11) Shanmugan G, Kent B, Alsaiwadi T, et al. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008;7(4): 656-7.
- 12) Rang ST, Field J, Irving C. *Can J Anaesth* 2008;55(8):521-5.
- 13) Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. *Psychosomatics* 2001;42(3): 258-60.
- 14) Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, et al. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(2):199-202.
- 15) Reich M, Lefebvre-Kuntz D. *Encephale* 2010;36[Suppl 2]:D119-23.
- 16) Altman CS, Jahangiri MF. *Anesth Analg* 2010; 110(2):526-8.
- 17) Alkhatib AA, Peterson KA, Tuteja AK. *Dig Dis Sci* 2010;55 (1):215-6.

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)

薬剤情報

◎Fentanyl〔フェンタニルクエン酸塩, Fentanyl Citrate (JP), オピオイド性鎮痛薬〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.10(2012) No.11(05/24) R07

【カナダHealth Canada】

● Pioglitazone hydrochloride[‘Actos’]:膀胱癌との関連

**Potential association between ACTOS (pioglitazone hydrochloride) and Bladder Cancer
For Health Professionals**

通知日:2012/04/16

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2012/actos_3_hpc-cps-eng.php

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/actos_3_hpc-cps-eng.pdf

(Web掲載日:2012/04/19)

◇Takeda Canada社からの医療従事者向け情報

Takeda Canada社は、Health Canadaとの協力の下、pioglitazone hydrochloride[‘Actos’]による治療を受けた患者での膀胱癌リスクについて、重要な安全性情報を提供する。Health Canadaは先頃、入手可能なデータの安全性評価を終了し、治療患者での膀胱癌リスクについて記載するため製品モノグラフを改訂した。

[‘Actos’]は経口抗糖尿病薬であり、2型糖尿病患者において、食事・運動療法のみでは血糖値をコントロールできない場合の血糖降下補助薬としてカナダで承認されている。また、食事・運動療法と単剤([‘Actos’], スルホニル尿素系薬, metforminのいずれか)を組み合わせた療法で血

糖コントロール効果が十分に得られない場合に、[‘Actos’]は、スルホニル尿素系薬または metforminとの併用も適応としている。

- ・新たな研究結果から、pioglitazone含有医薬品の使用患者で膀胱癌のリスクが上昇する可能性が示された。
- ・[‘Actos’]は現在、活動性膀胱癌の患者、膀胱癌の既往のある患者、検査を受けていないが肉眼的血尿のある患者に禁忌である。
- ・肉眼的血尿がある場合は、pioglitazoneによる治療を開始する前に、必ず検査を行うべきである。
- ・Pioglitazoneによる治療を開始する前に、膀胱癌のリスク因子について評価すべきである。リスク因子は、年齢、喫煙、膀胱癌の家族歴、職場での化学物質曝露、ある種の癌治療、放射線治療などである。

Pioglitazoneを処方された患者に対し、治療中に肉眼的血尿、または排尿困難、尿意切迫などの症状が発現した場合、医師の診察を受けるよう助言する。これらは膀胱癌の症状である可能性がある。

膀胱癌とpioglitazone含有医薬品とが関連する可能性は、以下の研究データを根拠としている。

◇根拠となるデータ

Pioglitazoneをプラセボまたはglyburideと比較した2つの3カ年試験^{1,2)}で、pioglitazone使用群の膀胱癌報告数は3,656人中16例(0.44%)であったのに対し、pioglitazone非使用群では3,679人中5例(0.14%)であった。膀胱癌の診断時に被験薬への曝露が1年未満であった患者を除外すると、pioglitazone使用群では6例(0.16%)、プラセボ群では2例(0.05%)であった。

糖尿病患者を対象として実施中の10カ年観察コホート研究(KPNC研究)^{*1}の5年時点の中間報告³⁾で、pioglitazoneの使用歴のある被験者は、使用歴のない被験者に比べ、膀胱癌のリスクに有意ではないが上昇がみられた(HR 1.2, 95%CI[0.9~1.5])。Pioglitazoneの使用歴のない患者群に比べ、12カ月を超える使用患者ではリスク上昇と関連があり(HR 1.4, 95%CI[0.9~2.1])、pioglitazone使用期間が24カ月を超えると、統計的に有意に達した(HR 1.4, 95%CI[1.03~2.0])。KPNC研究の中間結果は、pioglitazoneの使用期間が12カ月を超えた場合に膀胱癌発現の相対リスクが40%上昇することを示唆しており、これはpioglitazone非使用群では10,000人あたり約7例であるのに対し、pioglitazone使用群では10,000人あたり約10例、すなわち10,000人あたり3例の絶対リスクの増加に相当する。

比較対照臨床試験のメタアナリシスでは、膀胱癌の症例報告は、pioglitazone群(12,506人中19例, 0.15%)の方が対照群(10,212人中7例, 0.07%)に比べ多かった(HR 2.64, 95%CI[1.11~6.31], p=0.029)。膀胱癌の診断時に被験薬への曝露が1年未満であった患者を除外すると、pioglitazone使用群では7例(0.06%)、対照群では2例(0.02%)であった。入手可能な疫学データも、pioglitazoneによる治療を受けている糖尿病患者、特に最も長期間、最も累積投与量の高い患者で、膀胱癌リスクがわずかに上昇することを示唆している。短期使用によるリスクの可能性も否定で

きない。

上記の情報を記載して新たに改訂されたpioglitazone hydrochloride[‘Actos’]の製品モノグラフは、Health Canada⁴⁾とTakeda Canada社⁵⁾のWebサイトで閲覧できる。Takeda Canada社は今後も、市販後有害事象報告を含め、[‘Actos’]の新たな安全性データのレビューを継続する予定である。

文 献

- 1) Dormandy JA et al. (2005) Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366 (9493):1279-89.
- 2) Tolman K et al. (2009) Liver Safety in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Pioglitazone: Results from a Three-year, Randomized Comparator-Controlled Study. *Drug Safety* 32 (9): 787-800.
- 3) Lewis JD et al. (2011) Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. Apr; 34 (4):916-22.
- 4) Drug Product Database Online Query
<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/language-langage.do?url=t.search.recherche&lang=eng>
- 5) Takeda Canada, Inc. <http://www.takedacanada.com/>

参考情報

*1: 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.14 (2011/07/07)

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.17 (2011/08/18)

薬剤情報

©Pioglitazone [ピオグリタゾン塩酸塩, Pioglitazone Hydrochloride (JAN), チアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬, 2型糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子