

# 医薬品安全性情報 Vol.10 No.12 (2012/06/07)

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)】

- Aliskiren 含有医薬品:新たな警告および禁忌 .....2
- Boceprevir[‘Victrelis’]:HIV プロテアーゼ阻害薬との相互作用に関する更新情報 .....4
- Lenalidomide[‘Revlimid’]:新たな種類のがん発生のリスク .....6
- Fingolimod[‘Gilenya’]:心血管モニタリングの推奨に関する改訂 .....9

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Fingolimod[‘Gilenya’]:心臓への有害作用のリスク管理のための新たな助言 .....12
- 青色色素(パテントブルーV, スルファンブルーなど): 重篤なアレルギー反応のリスク .....14

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

- Drug Safety Update Vol. 5, No. 9, 2012
  - Tolvaptan[‘Samsca’]:血清ナトリウム濃度の急激な上昇と重篤な神経系事象のリスク .....16

#### 【WHO (World Health Organization)】

- Donepezil:SSRI および SNRI との相互作用とセロトニン症候群 .....18

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.12 (06/07) R01

### 【 米 FDA 】

#### • Aliskiren 含有医薬品:新たな警告および禁忌

**New Warning and Contraindication for blood pressure medicines containing aliskiren (Tekturna)**

#### **Drug Safety Communication**

通知日:2012/04/20

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm300889.htm>

(抜粋)

FDAは、糖尿病や腎障害を有する患者において、aliskiren含有降圧薬をアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と併用した際のリスクについて警告する。糖尿病患者では、これらの医薬品の併用は禁忌である。さらに、腎障害を有する患者ではこれらの医薬品の併用を避けるよう、新たな警告が追加される。ALTITUDE臨床試験<sup>A</sup>からの予備的データにもとづき、aliskiren含有医薬品の添付文書が改訂される。



2012年4月20日以降、aliskiren含有医薬品の添付文書に次の推奨が追加される。

- 糖尿病患者では、腎障害、低血圧、高カリウム血症のリスクがあるため、aliskirenとARBまたはACE阻害薬との併用を禁忌とする新たな記載
- 中等度～重度の腎障害[GFR(糸球体濾過率)<60 mL/分]の患者では、aliskirenとARBまたはACE阻害薬との併用を避けるようにとの警告

#### ◇データの要約

FDAは、ALTITUDE試験(aliskirenに関する市販後臨床試験)で得られた予備的データを評価した(試験は早期中止)。下記に、ALTITUDE試験の中間結果に関する情報を示す。

ALTITUDE試験の目的は、aliskiren(プラセボと比較)を従来の治療に上乗せすることで心臓、循環器系、腎に関連する死亡や疾患が減少するかを検討することであった。腎疾患(アルブミン尿またはGFR低下により定義)のある2型糖尿病患者が、aliskiren 300 mg/日(4,283人)あるいはプラセボ(4,296人)の投与に無作為に割り付けられた。全患者がARBまたはACE阻害薬を併用した。有効性の主要評価項目は、主要複合エンドポイントのいずれかの事象が初発するまでの時間であった。主要複合エンドポイントは、心血管死、心停止(その後に蘇生)、非致死性の心筋梗

<sup>A</sup> Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints。試験の概要はClinicalTrials.govのサイトを参照。<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00549757>

塞, 非致死性の脳卒中, 心不全による予定外の入院, 末期腎疾患の発症, 腎疾患による死亡, および血清クレアチニンがベースライン値から倍増した状態の1カ月以上の持続で構成されていた。

ALTITUDE 試験は, 中央値で約 27 カ月にわたる患者の追跡調査後に, 有効性欠如のため早期中止となった。また表 1 に示すように, aliskiren による治療を受けた患者では, 腎障害, 低血圧, 高カリウム血症のリスクがプラセボ投与患者より高いことが観察された。

表 1: ALTITUDE 試験での主な有害反応の発現率<sup>§</sup>

	Aliskiren N=4,283		プラセボ N=4,296	
	重篤な有害事象* (%)	有害事象 (%)	重篤な有害事象* (%)	有害事象 (%)
腎障害	4.7	12.4 †	3.3	10.4 †
低血圧	2.0	18.6 ††	1.7	14.8 ††
高カリウム血症	1.1	36.9	0.3	27.1

§ 試験担当医師による報告

† 腎不全, 急性腎不全, 慢性腎不全, 腎障害

†† 浮動性めまい, 体位性めまい, 低血圧, 起立性低血圧, 失神寸前の状態, 失神

\* 重篤な有害事象 (SAE) とは以下の事象と定義: 致死性または生命を脅かす事象, 永続的または重大な障害/機能不全に至る事象, 先天異常, 入院や加療期間の延長が必要な事象, 医学上重大な事象 (患者を危険にさらすような事象, または上に挙げたいずれかの転帰を防止するため内科・外科的な介入が必要な事象)

脳卒中リスク (aliskiren 2.7% vs プラセボ 2.0%) および死亡リスク (aliskiren 6.9% vs プラセボ 6.4%) は, aliskiren による治療を受けた患者で数値的に高かった。しかし, 現時点ではこれらの結果の有意性は不明である。FDA は, aliskiren による治療と上記の心血管系事象との関連について, 結論に達していない。

2011 年に米国の院外薬局から得られたデータを FDA が解析した結果, aliskiren 製品 ([‘Tekturna’], [‘Tekturna HCT’], [‘Tekamlo’], [‘Amturnide’]) 使用患者の約 22% は ACE 阻害薬/ARB かつ糖尿病薬を併用していること, また [‘Valturna’]<sup>B</sup> 使用患者の約 30.5% は糖尿病薬を併用していることが見出された<sup>1)</sup>。

FDA は, ALTITUDE 試験の最終データ (aliskiren による治療を中止した被験者の追跡情報も含む), および aliskiren に関する現在進行中の他試験からのデータが得られた場合はそのデータをレビューする予定である。

## 参考資料

1) Wolters Kluwer Concurrent Product Analyzer (WKCP). Year 2011. Extracted February 2012.

<sup>B</sup> [‘Valturna’] は aliskiren と valsartan の合剤。2012 年 7 月以降販売中止となる。詳細情報は Novartis 社のウェブサイト参照。

[http://www.pharma.us.novartis.com/index.jsp?usertrack.filter\\_applied=true&NovaId=4029462041662253837](http://www.pharma.us.novartis.com/index.jsp?usertrack.filter_applied=true&NovaId=4029462041662253837)

## 関連情報

•FDA の aliskiren 関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm301024.htm>

---

## ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.06 (2012/03/15), 【カナダ Health Canada】Vol.10 No.03 (2012/02/02)

## 薬剤情報

◎Aliskiren〔アリスキレンフマル酸塩, Aliskiren Fumarate (JAN), 血圧降下剤, レニン阻害薬〕

国内:発売済 海外:発売済

---

## Vol.10 (2012) No.12 (06/07) R02

### 【米 FDA】

• Boceprevir [‘Victrelis’]: HIV プロテアーゼ阻害薬との相互作用に関する更新情報

**Updated information on drug interactions between Victrelis (boceprevir) and certain boosted HIV protease inhibitor drugs**

**Drug Safety Communication**

通知日: 2012/04/26

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm301616.htm>

(抜粋)

この更新情報は、2012年2月4日付FDA Drug Safety Communication<sup>\*1</sup>の続報である。

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)とC型肝炎ウイルス(HCV)に重複感染している患者に、boceprevir [‘Victrelis’]と、ritonavirで作用を増強したHIVプロテアーゼ阻害薬を併用した場合の有効性に関する情報は少ない。小規模の無作為化臨床試験で、HIVとHCVに重複感染しており atazanavir<sup>A</sup>+ritonavir, darunavir<sup>B</sup>+ritonavir, lopinavir/ritonavir<sup>C</sup>, raltegravir<sup>D</sup>によるHIV感染治療を受け、かつペグインターフェロン/ribavirin, boceprevir+ペグインターフェロン/ribavirinのいずれかによるHCV感染治療を受けている患者について、治療転帰が検討された。Boceprevir+ペグインタ

---

<sup>A</sup> [‘Reyataz’]

<sup>B</sup> [‘Prezista’]

<sup>C</sup> Lopinavir には ritonavir との合剤がある([‘Kaletra’])。また、+は併用、/は合剤を示す(訳注)。

<sup>D</sup> [‘Isentress’]

ーフェロン/ribavirinの投与患者では、ペグインターフェロン/ribavirinのみの患者と比較して、HCV治療完了から12週間後にHCVウイルス量が検出限界以下であった患者が多かった。全体として、患者7人にHIVウイルス量のリバウンドが認められた<sup>E</sup>。この臨床試験の予備的結果は、2012年3月6日開催の19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections(第19回レトロウイルス・日和見感染症会議)で発表された<sup>F</sup>。

FDAは、以前に紹介した薬物相互作用研究<sup>G</sup>および上記の臨床試験の結果から、[‘Victrelis’]添付文書を改訂し、HCVとHIVに重複感染している患者での[‘Victrelis’]と、ritonavirで作用を増強したatazanavir, darunavir, またはlopinavirの併用は現時点で推奨しないとの記載を追加した。

HCVとHIVに重複感染しており、ritonavirで作用を増強したHIVプロテアーゼ阻害薬によるHIV治療を受けている患者において、boceprevir+ペグインターフェロン/ribavirin併用によるHCV治療を評価するため、より大規模な臨床試験<sup>H</sup>が計画されていることを、FDAは把握している。FDAは、これらの薬剤の併用に関する新たな情報が得られた場合には通知を行う予定である。

## 関連情報

・FDAのBoceprevir[‘Victrelis’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm291169.htm>

---

## 参考情報

\*1: 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.5 (2012/03/01)

## 薬剤情報

◎Boceprevir[HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬, 抗ウイルス薬]海外: 発売済

---

<sup>E</sup> FDAの本記事では、リバウンドがあった7人は、boceprevir+ペグインターフェロン/ribavirin群(64人)で3人、ペグインターフェロン/ribavirinのみの群(34人)で4人と記載されている(訳注)。

<sup>F</sup> この臨床試験の要旨は次のURLを参照。<http://www.retroconference.org/2012b/Abstracts/44725.htm>

<sup>G</sup> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.5 (2012/03/01)を参照。

<sup>H</sup> ClinicalTrials.gov サイト上の次のページを参照。  
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01482767?term=boceprevir%E3%80%80HIV+HCV&rank=5>

**Vol.10(2012) No.12(06/07) R03**

**【 米FDA 】**

**● Lenalidomide[‘Revlimid’]:新たな種類のがん発生のリスク**

**Safety review update of cancer drug Revlimid (lenalidomide) and risk of developing new types of malignancies**

**Drug Safety Communication**

通知日:2012/05/07

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm302939.htm>

この通知は、2011年4月8日付FDA Drug Safety Communication<sup>A</sup>への追加情報である。

FDAは、新たに多発性骨髄腫と診断され、lenalidomide[‘Revlimid’]による治療を受けた患者では、二次原発がん(新たな種類のがん)のリスクが高まることについて広く通知する。[‘Revlimid’]の承認後に行われた臨床試験で、新たに多発性骨髄腫と診断された患者のうち、[‘Revlimid’]で治療した群は、プラセボを投与した群に比べ、二次原発がんの発生リスクが高いことが示された。具体的には、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫の発生リスク上昇が臨床試験で示された。

この安全性情報は、[‘Revlimid’]の添付文書の「警告および使用上の注意」の項に追加された。このリスクを患者に知らせるため、患者向けMedication Guide(医薬品ガイド)も改訂中である。

医療従事者は、[‘Revlimid’]による治療を決定する際に、[‘Revlimid’]のベネフィットと二次原発がんのリスクを比較考量し、このリスクについて患者をモニターすべきである。

患者は、[‘Revlimid’] について疑問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談すべきである。

FDAは2011年4月に、[‘Revlimid’]の使用に伴う二次原発がんのリスク上昇を評価するため安全性レビューを実施中であると発表した<sup>A</sup>。FDAはこの安全性問題について包括的レビューを行った(下記「データの要約」を参照)。

…… Lenalidomide[‘Revlimid’]について ……………

- 治療歴のある多発性骨髄腫(骨髄がんの一種)患者の治療を適応とし、dexamethasoneとの併用で承認された処方箋薬。
- 骨髄異形成症候群(骨髄で十分に成熟した血球が産生されない疾患群)の特定のタイプの治療も適応として承認されている。

<sup>A</sup> FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of Revlimid (lenalidomide) and possible increased risk of developing new malignancies <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250575.htm>  
※医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.10(2011/05/12)

#### ◇医療従事者向け追加情報

- 新たに多発性骨髄腫と診断された患者を対象とした臨床試験で、[‘Revlimid’]治療群では、プラセボ投与群に比べ、二次原発がん、特に急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、およびホジキンリンパ腫の発生リスクが上昇したことに留意すること。
- [‘Revlimid’]で治療中の患者では、二次原発がんについてモニターすること。
- [‘Revlimid’]での治療を検討する際、[‘Revlimid’]がもたらす可能性のあるベネフィットと二次原発がんのリスクを比較考量すること。
- [‘Revlimid’]の処方を受けたときMedication Guideを読むよう、患者に促すこと。
- [‘Revlimid’]に関連する有害事象は引き続きFDAのMedWatchプログラムに報告すること<sup>B</sup>。

#### ◇データの要約

FDAは、[‘Revlimid’]による二次原発がん発生リスクを評価するため、新たに多発性骨髄腫と診断された患者での維持療法としての[‘Revlimid’]と、再発性または難治性の多発性骨髄腫の治療用としての[‘Revlimid’]、それぞれに関する比較対照臨床試験をレビューした。

#### ◇新たに多発性骨髄腫と診断された患者での二次原発がん

3つの前向き無作為化試験において、新たに多発性骨髄腫と診断された患者が、化学療法または化学療法+造血幹細胞移植を受けた後、[‘Revlimid’]またはプラセボを投与された。維持療法としての[‘Revlimid’]の有効性を検討するため、この治療プロトコルが用いられた。進行中の3つの臨床試験のデータを統合して解析した結果、2011年2月28日時点で二次原発がんが発生したのは、[‘Revlimid’]治療群で824人中65例(7.9%)、非治療群で665人中19例(2.8%)であった( $p<0.001$ )。[‘Revlimid’]治療群では、[‘Revlimid’]による治療を受けていない群に比べ、新たながんの発生率が3倍近く多かった。報告された二次原発がんは、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、およびB細胞性腫瘍などであった。全体として、[‘Revlimid’]治療群で30例(3.6%)に造血器系の二次原発がん(MDS/AML22例、ホジキンリンパ腫5例、B細胞性急性リンパ芽球性白血病3例)の報告があったのに対し、[‘Revlimid’]による治療を受けていない群ではAML2例(0.3%)であった。[‘Revlimid’]の治療開始から二次原発がん診断までの期間(中央値)は2年であった。入手可能なデータによれば、非黒色腫皮膚癌と固形腫瘍に関しては、[‘Revlimid’]治療群と[‘Revlimid’]による治療を受けていない群の間に差はみられなかった。

#### ◇再発性または難治性の多発性骨髄腫患者での二次原発がん

FDAが再発性多発性骨髄腫を適応症として[‘Revlimid’]を最初に承認した際に根拠となった2つの臨床試験のデータを用いて、二次原発がんに関する後ろ向き統合解析も行われた。両試験は、再発性または難治性の多発性骨髄腫患者への治療法として、[‘Revlimid’]に高用量dexamethasoneを併用した療法と、dexamethasone単剤療法を比較した、多施設共同二重盲検プラ

<sup>B</sup> MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

セボ対照並行群間試験であった。この2試験の治療期における二次原発がんの発生率は、100人・年あたり、[‘Revlimid’]+dexamethasone併用群で3.98、プラセボ+dexamethasone群で1.38であった。[‘Revlimid’]+dexamethasone併用群の方が高かった主な理由は、[‘Revlimid’]+dexamethasone併用群で非黒色腫皮膚癌の発生率がより高かったためであった(100人・年あたり、[‘Revlimid’]+dexamethasone併用群で2.4、プラセボ+dexamethasone群で0.91)。「Revlimid」+dexamethasone併用群では、プラセボ+dexamethasone群に比べ、試験中の治療期間が長かった(それぞれ、467人・年、218.7人・年)。試験中の観察期間の差を調整すると、浸潤性非黒色腫皮膚癌の発生率は2群間で大きな差はなかった(それぞれ、100人・年あたり1.71、0.91)。

---

## 参考情報

※1: 同日付でFDAからSafety Informationも通知されている。

[http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm250606.htm?utm\\_campaign=Google2&utm\\_source=fdaSearch&utm\\_medium=website&utm\\_term=Revlimid&utm\\_content=5](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm250606.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Revlimid&utm_content=5)

※2: 本件について、Health Canadaからも通知が発行されている。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2012/revlimid\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/revlimid_hpc-cps-eng.php)  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/revlimid\\_hpc-cps-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/revlimid_hpc-cps-eng.pdf)

## ◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.9 No.26 (2011/12/22), Vol.9 No.12 (2011/06/09), 【EU EMA】Vol.9 No.23 (2011/11/10)

## 薬剤情報

©Lenalidomide [レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate (JAN), 抗悪性腫瘍薬, 多発性骨髄腫治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



【 米FDA 】

• Fingolimod[‘Gilenya’]:心血管モニタリングの推奨に関する改訂

Revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug  
Gilenya (fingolimod)

Drug Safety Communication

通知日:2012/05/14

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm>

この通知は、2011年12月20日付FDA Drug Safety Communication<sup>A</sup>の追加情報である。

(抜粋)

FDAは、多発性硬化症治療薬fingolimod[‘Gilenya’]の初回服用後に死亡した患者に関する報告の評価を終了した。[‘Gilenya’]に関する他の臨床試験、および他の死亡例(心血管死または死因不明)を含む市販後データも評価した。FDAは、[‘Gilenya’]といずれの死亡例との関連性も確定することはできなかった(「データの要約」参照)。しかし、今回のデータ再評価の結果、FDAは依然として[‘Gilenya’]の初回服用後の心血管系への影響について懸念している。通常、[‘Gilenya’]による心拍数低下作用は、初回服用後6時間以内に最大となるが、患者によっては初回服用後20時間も経過してから作用が最大に達する可能性があることをデータは示している(「データの要約」参照)。

このため、[‘Gilenya’]は、特定の心疾患もしくは脳卒中を最近6カ月以内に発症した患者、特定の心臓の異常を有する患者、および特定の抗不整脈薬を使用中の患者には、現在、禁忌となっている。[‘Gilenya’]の添付文書の「禁忌」の項を参照<sup>B</sup>。

FDAは引き続き、[‘Gilenya’]の服用を開始するすべての患者について、[‘Gilenya’]の初回服用後少なくとも6時間、心拍数低下(徐脈)の徴候がないかモニターするよう推奨している。また今回、[‘Gilenya’]の服用を開始したすべての患者について、脈拍と血圧を毎時間測定するよう新たに推奨する。服用前とモニタリングの最後に、心電図(EGGまたはEKG)検査を実施すべきである。心血管系のモニタリングは症状が消失するまで継続すべきである。

さらにFDAは今回、徐脈のリスクの高い患者と除脈への耐容性が低いと考えられる患者については、心血管系のモニタリング時間を6時間以上に延長するよう推奨する。延長したモニタリングには、一晩中記録する継続的なECGモニタリングを含むべきである。[‘Gilenya’]の添付文書の「用法・用量」の項を参照<sup>B</sup>。高リスク患者には以下の患者が含まれる。

- [‘Gilenya’]の初回服用後に重度の除脈を発現した患者

<sup>A</sup> Safety review of a reported death after the first dose of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm>

※医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.03 (2012/02/02)

<sup>B</sup> [‘Gilenya’]の添付文書:[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022527s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022527s008lbl.pdf)

- 特定の症状があり、徐脈への耐受性の低い患者
- 心拍数や心房伝導を低下させる医薬品を使用している患者
- [‘Gilenya’]の服用開始前にQT延長(心調律異常の一種)のあった患者や、心血管系のモニタリング中にQT延長のあった患者
- QT間隔を延長する他の医薬品や、トルサード ド ポアント(生命を脅かす重篤な心調律異常)を引き起こす可能性のある他の医薬品を使用している患者

医療従事者に対し、[‘Gilenya’]の最新の添付文書をよく読み、患者のモニタリングに関するFDAの具体的推奨や、特定の患者に対する新たな禁忌に留意するよう、勧奨する。

患者は、担当の医療従事者に相談せずに[‘Gilenya’]の服用を中止すべきではない。浮動性めまい、疲労、不規則な心拍、動悸など、心拍数低下の徴候が発現した場合、担当の医療従事者に連絡し、ただちに治療を受けるべきである。FDAは、[‘Gilenya’]を最新の添付文書の指示通り服用する限り、治療のベネフィットがリスクを上回ると引き続き考えている。

#### ◇データの要約

FDAは2011年12月に、[‘Gilenya’]の初回服用から24時間以内に死亡した多発性硬化症の患者に関するDrug Safety Communicationを発行した<sup>A</sup>。報告された情報では、死因は特定できなかった。患者の脳幹には多発性硬化症による広範な病変も認められた。このような病変が突然死に関連することがある。また患者は2種類の降圧薬(metoprololとamlodipine)も併用しており、これらも心拍数に影響する可能性があるが、患者の死亡に関与したか否かは不明である。入手したデータからは、[‘Gilenya’]の初回投与と患者の死亡との関連は否定できないが、[‘Gilenya’]が死亡に関与したという明確なエビデンスはない。

FDAは、この死亡報告を受けた後、[‘Gilenya’]が心拍数や血圧に及ぼす作用の観点から、臨床試験データを再評価した。対象データには、FDAが[‘Gilenya’]を承認した時点で進行中であった試験のデータも含まれていた。24時間ホルター心電図による心拍数変化の分析から、[‘Gilenya’]の心拍数低下作用は二相性で、6時間以内に1回目の低下が起こり、2回目の低下は、概日リズムも関係して、服用から約12～20時間後に起こることが確認された。初回服用後6～24時間で起こり得る重度の症候性徐脈に十分対応するためには、服用から6時間以内に心拍数が45拍/分未満になった患者や、服用から6時間後に心拍数が最も低下していた患者については、慎重を期すため、モニタリング時間を6時間以上に延長すべきであると結論した。6時間後でもさらに徐脈が起きる可能性があるためである。さらに、徐脈や房室ブロックに伴うリスクを低減するため、QT延長など特定の症状を持つ患者や、心拍数や心房伝導を低下させる医薬品を使用している患者に対するモニタリングの延長も、今回推奨されている。

FDAは、[‘Gilenya’]の市販後データ報告もレビューした。この報告には、上記の死亡例に加え、心血管に原因があると考えられる死亡例や、原因不明の死亡例も含まれていた。いずれの死亡例についても、[‘Gilenya’]の関与は不明確であった。[‘Gilenya’]使用患者における心血管系の原

因が考えられる死亡や原因不明の死亡の症例数は, [‘Gilenya’]非使用患者の場合と比べて多くはないと考えられる。

FDAは, 臨床試験データと, 心血管死と原因不明の死亡をすべて含めた市販後データの結果にもとづき, 患者のモニタリングに関する具体的推奨と特定の患者への新たな禁忌を追加して, [‘Gilenya’]の添付文書を改訂した。

FDAは, [‘Gilenya’]の心血管系の安全性について新たな重要情報が得られた場合には通知する予定である。

---

### 参考情報

※本件に関し, FDAは同日付でSafety Informationを発行している。

[http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm284355.htm?utm\\_campaign=Google2&utm\\_source=fdaSearch&utm\\_medium=website&utm\\_term=Gilenya&utm\\_content=4](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm284355.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Gilenya&utm_content=4)

また, 欧州EMAは2012年4月20日付のPress releaseで通知を行っている。

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/04/WC500125690.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/04/WC500125690.pdf)  
医薬品安全性情報【EU EMA】本号参照。

同様に, 英国MHRAは2012年5月発行のDrug Safety Updateで通知を行っている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con152742.pdf>

### 薬剤情報

©Fingolimod〔フィンゴリモド塩酸塩, Fingolimod Hydrochloride (JAN), 多発性硬化症治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10(2012) No.12(06/07) R05

【 EU EMA 】

● Fingolimod[‘Gilenya’]:心臓への有害作用のリスク管理のための新たな助言

**European Medicines Agency gives new advice to better manage risk of adverse effects on the heart with Gilenya**

**Press release**

通知日:2012/04/20

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2012/04/WC500125690.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/04/WC500125690.pdf)

EMA は、多発性硬化症(MS)治療薬の fingolimod[‘Gilenya’]の服用に伴う心臓への有害作用のリスクを低下させるため、医療従事者に対して新たな助言を行う。

EMA の CHMP(医薬品委員会)は、fingolimod[‘Gilenya’]の安全性に関する最新のエビデンスをレビューした結果、医師に対し、心血管疾患および脳血管疾患の既往がある患者や心拍数を低下させる医薬品を使用している患者には、[‘Gilenya’]を処方しないよう助言する。しかし、これらの患者に[‘Gilenya’]による治療が必要と考えられ使用する場合には、[‘Gilenya’]の初回服用後少なくとも1晩は心電図をモニタリングすべきであり、医師は適切なモニタリングについて循環器専門医の助言を受けるべきである。

また CHMP は、[‘Gilenya’]による治療を開始するすべての患者について、初回服用前のモニタリングと、初回服用後少なくとも6時間の継続的な心電図モニタリングを行うよう助言している。[‘Gilenya’]の初回服用6時間後に心拍数が最も低下した患者では、モニタリングを少なくとも2時間延長すべきである。徐脈や房室ブロックなどの臨床上重大な症状がみられた患者では、少なくとも1晩モニタリングを行い、これらの症状が消失するまでモニタリングを継続すべきである。

[‘Gilenya’]はEUでは、βインターフェロンによる治療が奏効しないか、重度で進行の早い再発寛解型MSの治療を適応として、2011年3月に承認されている。[‘Gilenya’]は初の経口用疾患修飾性MS治療薬<sup>A</sup>である。

[‘Gilenya’]の初回の承認時から、同薬の使用に伴い一過性の徐脈(一時的な心拍数低下)が生じることがあり、房室ブロックに伴う心調律異常にも関連する場合があることが認識されていた。これらのリスクに関する警告は、同薬の製品情報に記載されている。

EMA は、[‘Gilenya’]の初回服用後24時間以内に原因不明の突然死をきたした患者1例に関する情報を受け、2012年1月に同薬の心血管系への安全性についてレビューを開始した。この時点で CHMP は、同薬の初回服用後6時間は心電図(ECG)のモニタリングを行い、モニタリング延長が必要かを検討するよう、医師に対して暫定的な助言を行った。

CHMP は今回のレビューで、[‘Gilenya’]による治療を受けた患者の突然死または原因不明の

<sup>A</sup> disease-modifying MS treatment: MS の再発予防や進行抑制効果のある治療薬(根治療法)のこと。(訳注)

死亡の報告 15 例を含め、同薬の心臓への安全性に関するすべての入手データを評価した。CHMP は、これらの死亡や心血管系障害の多くは、心血管系障害の既往を有する患者や他剤を併用している患者で発生したことを見出した。しかし、レビューしたデータからは、[‘Gilenya’]がこれらの死亡の原因であったか否かについて結論できなかつた。また CHMP は、多くの患者で [‘Gilenya’] の心拍数低下作用は初回服用後 6 時間以内に最大となること、必要であれば atropine や isoprenaline の使用で心拍数の回復が可能であることを見出した。

したがって CHMP は、[‘Gilenya’] の心血管系への影響に関する現行の警告を強化するとともに、すべての患者に対して注意深いモニタリングを確実に実施することにより、同薬使用患者での心臓障害のリスクを最小化できると考えている。CHMP は、これらのリスク最小化策の実施により、今後も [‘Gilenya’] のベネフィットはリスクを上回ると結論した。

---

#### 参考情報

※本件に関する詳細情報は、EMA から同日公表された Q&A に記載されている。

[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/04/human\\_pha\\_detail\\_000059.jsp&mid=](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/04/human_pha_detail_000059.jsp&mid=)

※本件に関し、2012 年 4 月 23 日付で Novartis 社から医療従事者向け通知が行われている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesresources/con152562.pdf>

※本件に関し、2012 年 5 月 14 日付で FDA から通知が行われている。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm303192.htm>

医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.12 (2012/06/07) 本号参照。

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.10 No.3 (2012/02/02)

#### 薬剤情報

©Fingolimod [フィンゴリモド塩酸塩, Fingolimod Hydrochloride (JAN), 多発性硬化症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

【 EU EMA 】

- 青色色素(パテントブルーV, スルファンブルーなど): 重篤なアレルギー反応のリスク

**Blue dyes (e.g. Patent Blue V, Sulphan Blue) – Risk of serious allergic reactions**

**Summary Assessment Report of the PhVWP April 2012**

通知日:2012/04/26

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/04/WC500126250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500126250.pdf)

◇要 旨

乳房腫瘍の手術中にリンパ節マッピングに用いられる青色色素は、アナフィラキシーなど重篤なアレルギー反応を引き起こす可能性があるため、青色色素の投与後少なくとも1時間は救急施設を確保しておくよう推奨する。

◇安全性への懸念および今回の安全性レビューの理由

UK Association of Breast Surgery (英国乳房手術協会, ABS)は英国の規制当局に連絡し、センチネルリンパ節生検 (SLNB)<sup>A</sup>で青色色素使用後にアレルギー反応が発現することへの懸念を表明した。英国では、SLNBでの青色色素の使用に関連して、グレードIIおよびIIIのアレルギー反応が多数報告されている。

そのため、PhVWP(ファーマコビジランス作業部会)はこの安全性問題をレビューすることに同意した。

◇臨床的背景

センチネルリンパ節生検 (SLNB)では、皮下注射した青色色素が乳房のリンパ路を着色するため(リンパ節マッピング)、腫瘍から流入するリンパ節(センチネルリンパ節)を同定することができる。

パテントブルーV, スルファンブルー(別名イソスルファンブルー)などの青色色素は、腫瘍手術中のSLNBに広く用いられているが、これらの色素がこの用途を適応として承認されているのはEU加盟国中わずかである。一部の加盟国では、青色色素は患者登録プログラム<sup>B</sup>下で用いられている。

◇評価したデータに関する情報

英国では1975年以降、SLNBで使用された青色色素に伴うアレルギー反応が計70例報告されている。このうち58例は2007年以降の報告で、そのうち26例は重篤な反応であった。

他の加盟国からの情報によると、SLNBでの青色色素の使用状況はEU内で大きく異なっているものの、SLNBで青色色素が用いられた場合の重篤なアレルギー反応症例が、ほとんどの加盟国で報告されていた。

<sup>A</sup> sentinel lymph node biopsy

<sup>B</sup> 医師の要望にもとづき製造販売業者が患者を登録した上で医薬品を提供するプログラム(ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE E2D 3.2 より)。

パテントブルーVの製造販売承認取得者が英国の規制当局に行った報告によれば、1997年～2011年に欧州で計2,015,601ユニットが販売され、1970年～2011年に英国で起こった症例を含め186例の重篤な有害反応が報告されていた。このうち、重篤なアレルギー反応177例については、パテントブルーVとの因果関係が否定できなかった。

ALMANAC試験とNEW START (2004年から英国で開始された外科医の研修プログラム)から得たデータについても、レビューを行った<sup>1,2)</sup>。

#### ◇評価の結果

PhVWPは入手可能なデータを検討した。特に、主要な臨床試験であるALMANAC試験と、英国の研修プログラムであるNEW STARTでのパテントブルーV関連のアレルギー反応発生率を合わせて検討した。アレルギー反応の全発生率は0.9%、重篤な(グレードIII)反応は0.06%であった。しかしPhVWPは、2つの英国での研究で見出されたグレードIIIのアレルギー反応の発生率は過小評価の可能性が高いと考え、米国でのスルファンブルーの使用状況にもとづき、重篤なアレルギー反応の発生率は約0.1%である可能性が高いとした。また、自発報告データが、ALMANAC試験とNEW START研修プログラムでの発生率から予測される報告率に達していないことから、過少報告率がかかなり高いことを考慮しなければならないとPhVWPは考えた。これらの研究では、これまでのところ死亡例は報告されていない。

PhVWPは、ポルトガルとフランスではすでに規制措置が取られていることに留意している。ポルトガルでは2008年に、国内向け医薬品安全性監視広報に記事が掲載され、フランスでも2008年に、規制当局がパテントブルーVの製品概要(summary of product characteristics)をアレルギー反応に関して改訂し、さらに医療従事者に直接通知を行った。

PhVWPは、EUにおけるSLNBでの青色色素のデータと使用状況に鑑み、アナフィラキシーを含む重度のアレルギー反応のリスクを外科医が認識することが重要であると結論し、青色色素の投与後少なくとも1時間は救急施設を確保するよう推奨した。このレビューにもとづきPhVWPは、加盟国の規制機関が、(使用パターンの把握状況にもよるが)必要に応じてこの情報を各国の医療従事者に伝えることを検討するよう推奨した。

#### 文 献

- 1) Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnott DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 599-609.
- 2) Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE; NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 399-403.

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.10 No.06 (2012/03/15)

Vol.10 (2012) No.12 (06/07) R07

【英 MHRA】

• Tolvaptan[‘Samsca’]: 血清ナトリウム濃度の急激な上昇と重篤な神経系事象のリスク

**Tolvaptan (Samsca▼): over-rapid increase in serum sodium and risk of serious neurological events**

**Drug Safety Update Vol. 5, No. 9, 2012**

通知日: 2012/04/20

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con149785.pdf>

Tolvaptan[‘Samsca’]による治療で、低ナトリウム血症が急激に補正され、重篤な神経系事象が生じる可能性がある。したがって、血清ナトリウム濃度を慎重にモニターすることが重要であり、血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性のある他の薬剤との併用は推奨しない。

また、tolvaptan は出血のコントロールまたは防止に用いられるバソプレシンアナログの作用を減弱させることがある。



Tolvaptan[‘Samsca’]は選択的バソプレシンV<sub>2</sub> 受容体拮抗薬である。英国では、tolvaptanは成人での抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)<sup>A</sup>による低ナトリウム血症の治療を適応として、1日1回15～60 mgの用量で2009年に承認されている。

◇血清ナトリウム濃度の急激な上昇のリスク

Tolvaptan は自由水クリアランスを増加させるがナトリウム排泄に影響を及ぼさないことから、血清ナトリウム濃度が上昇して治療効果を表す。しかし、tolvaptan による治療を受け、血清ナトリウム濃度を急激に補正した患者での重篤な神経系事象の発現が報告されている(「医療従事者への助言」を参照)。血清ナトリウム濃度の適切な補正に関する詳細情報も、下記「医療従事者への助言」に示す。

Tolvaptan の使用患者、特に、ベースラインでの血清ナトリウム濃度が極めて低い患者(<120 mmol/L)や、脱髄症候群のリスクが高い患者(低酸素症、アルコール症、栄養障害など)では、血清ナトリウム濃度を注意深くモニターすべきである。

<sup>A</sup> syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (訳注)



Tolvaptan の製品情報は、この新たな助言を追加して改訂された。

#### ◇ナトリウムを多く含有する医薬品やその他の低ナトリウム血症治療との相互作用

Tolvaptan を、ナトリウムを多く含有する医薬品や他の低ナトリウム血症治療(生理食塩水または高張食塩水など)と併用した場合でも、血清ナトリウム濃度が急激に上昇するリスクがある。したがって、このような併用は推奨しない。

#### ◇バソプレシンアナログとの相互作用

Tolvaptan は、尿細管への作用に加えて、凝固因子(フォン・ウィルブランド因子など)の放出に関与するバソプレシン V<sub>2</sub> 受容体を阻害する。したがって tolvaptan は、出血の防止やコントロールに用いられる desmopressin などのバソプレシンアナログと相互作用し、バソプレシンアナログの作用を減弱させることがある。

#### ◇医療従事者への助言

- 血清ナトリウム濃度の急激な上昇は、有害で浸透圧性脱髄症候群を引き起こす可能性があり、構語障害、無言症、嚥下障害、嗜眠、感情変化、痙性四肢不全麻痺、発作、昏睡、死亡に至る可能性がある。
- Tolvaptan による治療中は、ベースラインでの血清ナトリウム濃度が非常に低い患者 (< 120 mmol/L)、低酸素症やアルコール症、栄養障害などを有する脱髄症候群のリスクが高い患者については、特に注意深くモニターすることを推奨する。
- Tolvaptan の使用開始から 6 時間後までの 6 mmol/L を超えるナトリウム濃度の補正、または使用開始から 6~12 時間後までの 8 mmol/L を超えるナトリウム濃度の補正は、急激すぎる場合がある。このような患者については、血清ナトリウム濃度を慎重にモニターし、低張液を投与するよう推奨する。
- 24 時間で 12 mmol/L または 48 時間で 18 mmol/L を上回る血清ナトリウム濃度上昇がみられた場合は、tolvaptan による治療を中断または中止し、低張液を投与すべきである。
- Tolvaptan と、ナトリウムを多く含有する医薬品や他の低ナトリウム血症治療(生理食塩水または高張食塩水など)との併用は推奨しない。
- 出血の防止やコントロールに用いられる desmopressin などのバソプレシンアナログは、tolvaptan と併用した場合に作用が減弱することがある。

---

#### 参考情報

※本件に関し、2012 年 3 月 26 日付で Otsuka Pharmaceutical Europe 社から医療従事者向け情報が提供されている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con146921.pdf>

## 薬剤情報

©Tolvaptan [トルバプタン, バソプレシン V<sub>2</sub>-受容体拮抗薬, 利尿薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.12 (06/07) R08

### 【WHO】

#### • Donepezil: SSRI および SNRI との相互作用とセロトニン症候群

#### Donepezil – SSRI and SNRI – interaction and Serotonin syndrome

#### WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2012 – Signal

通知日: 2012/04

[http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter2\\_12/en/index.html](http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter2_12/en/index.html)

[http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/Newsletter\\_2\\_2012.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/Newsletter_2_2012.pdf)

(抜粋)

#### ◇要約

Donepezilは特異的かつ可逆的なアセチルコリンエステラーゼ阻害薬で、アルツハイマー病の治療に用いられている。Donepezilと他の医薬品との併用に関連した有害反応(セロトニン症候群)が数例、VigiBase<sup>A</sup>に報告されている。この有害反応はdonepezil単剤では報告されていない。報告では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI<sup>B</sup>)、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRI<sup>C</sup>)、セロトニン2受容体拮抗・再取り込み阻害薬(SARI<sup>D</sup>)など、さまざまな抗うつ薬がdonepezilとの併用でこの有害反応を引き起こした疑いがあるとされていた。Donepezilと抗うつ薬との相互作用の可能性について調べるため、さらに調査を行った。重複が疑われる例を除くと、6カ国からの報告13例が残った。4例は、SSRI/SNRI/SARIによる治療中にdonepezilが追加された例であり、5例はdonepezil治療中にSSRI/SNRI/SARIが追加された例であった。Donepezilが追加された4例のうち3例で、報告者はdonepezilと併用薬との相互作用を疑っていた。マウスとラットの脳を用いた研究で、donepezilがセロトニン濃度やセロトニン受容体に影響する可能性が示されているが、ヒトの脳でのdonepezilのセロトニン作動性については文献情報が限られている。数カ国からのこれらの自発報告は、donepezilがヒトの脳のセロトニン濃度に影響を与える可能性と、donepezilとSSRI/SNRI/SARIとが相互作用する可能性を示している。

#### ◇VigiBaseでの報告

VigiBaseには、donepezilとセロトニン症候群に関する報告が計11例ある(2011年10月20日現在)。

<sup>A</sup> WHO 国際 ICSR (Individual Case Safety Report: 個別症例安全性報告) データベース

<sup>B</sup> selective serotonin reuptake inhibitor

<sup>C</sup> selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor

<sup>D</sup> serotonin antagonist and reuptake inhibitor

報告によれば、SSRI、SNRI、およびSARIに属する種々の抗うつ薬とdonepezilとの併用による有害反応が疑われる例が報告されている。報告の大半はSSRIおよびSNRIが関わっていた。相互作用の可能性を検討するため、新たな調査として、SSRI/SNRIと、donepezil、およびセロトニン症候群を含む他のすべての報告をVigiBaseから抽出した。表1は、donepezilとの併用でセロトニン症候群の被疑薬と報告された医薬品を示す。調査で見出された計27例の報告のうち、重複が疑われる例を除き13例が残った。この13例は6カ国—オーストラリア、フランス、ドイツ、スイス、英国、米国—からの報告であった。そのうち米国からの報告2例は公表されている<sup>7,8)</sup>。

表1: Donepezilとの併用に関連して報告されたセロトニン症候群についての個別症例報告の概要

性別/ 年齢	報告された他の有害 事象	被疑薬	可能性のある他の交絡 因子	最後の併用 薬追加から 発症までの 時間	報告者が疑ったdonepezil との相互作用
女性/ 85歳	振戦, 反射亢進	donepezil, citalopram, flecainide	年齢	~1日	なし
男性/ 78歳	横紋筋融解症, 発熱, ジスキネジア	sertraline, serotonin	年齢	≤1カ月	なし
女性/ 72歳	激越, 振戦, 錯乱, 無酸素性発作	mirtazapine, venlafaxine, donepezil	年齢	4日	あり Venlafaxine, mirtazapine とdonepezilとの相互作用。
女性/ -	-	paroxetine	-	-	なし
女性/ 76歳	-	donepezil cyamemazine (セロトニン拮抗 作用を持つ抗 精神病薬)	年齢, fluoxetine, diltiazem (CYP2D6に より代謝)	15日	あり Donepezilと fluoxetineと の相互作用。
男性/ 81歳	疲労, ミオクローヌス	donepezil, trazodone	年齢	Donepezilの 使用中に trazodoneを 追加した日	なし
女性/ 79歳	尿閉を伴う錐体外路 症候群, 嚥下障害, 悪寒, 失見当識, 指の反復的動作, 幻覚	duloxetine	年齢, mirtazapine	3日	なし (「報告者はduloxetineと有 害事象との間に因果関係 があると考えたが, 相互作 用の有無は判断できなかつ た。」)

男性/ 40歳	特定不能の痙攣, 特定不能の高血圧, 錯乱, 短期記憶喪失, 筋固縮, 緊張, 痙攣, 高熱など	venlafaxine	-	-	なし
女性/ 81歳	発熱, 尿路感染, 覚醒低下, 脱水, 老衰 (failure to thrive)	escitalopram	年齢, 尿路 感染	-	なし
男性/ -	尿失禁, 錯乱状態, 譫妄, 食欲減退	citalopram		-	なし
女性/ 79歳 <sup>7)</sup>	精神状態変化, 突発 性悪寒, 食欲低下, 尿失禁, 体温上昇	mirtazapine	年齢, paroxetine	-	なし
女性/ 74歳 <sup>6)</sup>	下痢, 震え, ミオクロ ーヌス, 反射亢進, 不安定歩行, 発熱	risperidone, citalopram	年齢	-	なし
男性/ -	多汗, 錯乱, 高血圧	paroxetine, donepezil		-	あり Donepezilとparoxetineとの 相互作用。

#### ◇文献および医薬品表示 (labelling)

*in vitro* 研究で, チトクロームP450のアイソエンザイムであるCYP3A4がdonepezilの代謝に関与していることが示されている(ある程度CYP2D6も関与している)。*in vitro*の相互作用研究でも, ketokonazolやkinidin(それぞれCYP3A4, CYP2D6を阻害)などの医薬品がdonepezilの代謝を阻害することが示されている<sup>1)</sup>。すなわちこのことは, これらの医薬品や他のCYP阻害薬がdonepezilの代謝を阻害し, その結果donepezilの濃度が上昇し得ることを意味している。

Donepezilとセロトニンもしくはセロトニン受容体との関係についてヒトを対象とした研究は報告されていない。ラットを用いた*in vitro*試験では, donepezilの急性投与によりセロトニン濃度の変化がみられ<sup>3)</sup>, マウスを用いた別の試験では, donepezilを1日2回, 2週間投与したところ, 線条体の5HT<sub>2A</sub> mRNA量が大幅に増加したことが示された<sup>4)</sup>。

アルツハイマー病はそれ自体がセロトニン受容体に影響することが明らかになっている<sup>10)</sup>。また, アルツハイマー病では, セロトニン伝達が障害されることも判明している<sup>11)</sup>。

#### 文 献

- 1) SPC for donepezil (Aricept). URL: <http://emc.medicines.org.uk> Accessed: 9 November 2011.
- 2) Tabet N. Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: anti-inflammatories in acetylcholine clothing! *Age and Ageing*, July 2006; 35 (4): 336-338.

- 3) Sherman E, Rossi S, Szasz B, Juranyi Z, Fallon S, Pomara N. et al. Changes in cerebral neurotransmitters and metabolites induced by acute donepezil and memantine administrations: A microdialysis study. *Brain research bulletin*, December 2005; (69): 204-213.
- 4) Hayslett RL, Tizabi Y, Effects of donepezil, nicotine and haloperidol in the central serotonergic system in mice: Implications for Tourette's syndrome. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 2005; (81):879-886.
- 5) Slettedal J K, Nilssen D O, MAgelssen M, Løberg E M, Mæhlen J. Brain pathology in fatal serotonin syndrome: Presentation of two cases. *Neuropathology* 2011; 31:265-270.
- 6) Sternbach H. The serotonin syndrome, *Am J Psychiatry*, June 1991; 148(6): 705-13.
- 7) Yee AH, Eeko F, Wijdicks M. A perfect storm in the emergency department. *Neurocrit care*, April 2010; 12: 258-260
- 8) Pearce S, Ahmed N, Veras GM. A case study of Delayed Serotonin syndrome: Lessons learned. *The consultant pharmacist* 2009; 24(1): 64-68.
- 9) FJ Mackay, NR Dunn, Rd Mann, Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice *British Journal of General Practice*, November 1999; 871-874.
- 10) Cross AJ, Crow TJ, Ferrier IN, Johnson JA, Bloom SR, Corsellis JA. Serotonin receptor changes in dementia of the Alzheimer type *Journal of Neurochemistry*. December 1984; 43(6): 1574-1581.
- 11) Lorenzi C, Marcone A, Pirovano A, Marino E, Cordici F, Delmonte D et al. Serotonin transporter and serotonin genes in risk of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar dementia: preliminary findings. *Neurol Sci*. December 2010; 31(6):741-9.

---

#### 薬剤情報

©Donepezil〔ドネペジル塩酸塩, Donepezil Hydrochloride (JAN) AChE阻害作用, アルツハイマー型痴呆治療薬〕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