

# 医薬品安全性情報 Vol.10 No.13(2012/06/21)

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)】

- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2012年4月) .....2
- Abacavir[‘Ziagen’]:FDA の研究チームが重篤な有害反応を引き起こす自己免疫機序を発見 .....5

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

- Tacrolimus[‘Protopic’](0.03%, 0.1%)軟膏:リスク最小化に向けた適切な用法に関する重要な推奨 .....6
- Drug Safety Update Vol. 5, No. 10, 2012
  - Strontium ranelate[‘Protelos’]:VTE のリスクおよびまれな皮膚反応のリスク .....9
  - 上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害薬:重篤な角膜炎および潰瘍性角膜炎のリスク .....11
  - 抗精神病薬:高齢認知症患者への処方減らすための取り組み .....13
- Atomoxetine:心拍数と血圧への影響 .....16

#### 【カナダ Health Canada】

- Belimumab[‘Benlysta’]:過敏反応および infusion reaction(静注に伴う反応)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.13(06/21) R01

【 米 FDA 】

● FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2012年4月)

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

**FDA MedWatch**

通知日:2012/05/14

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm302285.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<sup>A</sup>。

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
Aceon (Perindopril Erbumine) Tablets	○		○	○		PCI
Altace (Ramipril) Capsules	○		○	○		PCI
Atacand (Candesartan Cilexetil) <i>*Fetal Toxicity</i>	○		○	○		
Sporanox (Itraconazole) Capsules	○	○	○	○		PI
Zortress (Everolimus) Tablets	○		○	○		MG
Advicor (Niacin Extended-release/Lovastatin) Tablets		○	○	○		PCI
Altoprev (Lovastatin Extended-release) Tablets		○	○	○	○	
Amturnide (Aliskiren, Amlodipine and Hydrochlorothiazide) <i>*Concomitant use with ARBs or ACEIs in diabetes</i>		○	○	○	○	PCI
Premarin (Conjugated Estrogens,USP) for Injection		○	○			PPI

<sup>A</sup> 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
Tekamlo (Aliskiren and Amlodipine) Tablets <i>*Concomitant use with ARBs or ACEIs in diabetes</i>		○	○	○	○	PCI
Tekturna (Aliskiren) Tablets <i>*Concomitant use with ARBs or ACEIs in diabetes</i>		○	○	○	○	PCI
Tekturna HCT (Aliskiren and Hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Concomitant use with ARBs or ACEIs in diabetes</i>		○	○	○	○	PCI
Vagifem (Estradiol) Vaginal Tablet		○	○	○		
Valturna (Aliskiren and Valsartan) Tablets		○	○	○		
Viracept (nelfinavir mesylate) Tablets, Oral Powder		○	○	○		PPI
Beyaz (Drospirenone and Ethinyl Estradiol and Levomefolate Calcium) Tablets <i>*Venous thromboembolism (VTE) Risk</i>			○	○		PCI
Cimzia (Certolizumab Pegol) For Injection			○	○		
Krystexxa (Pegloticase) Injection			○	○		
Levaquin (Levofloxacin) Tablets, Oral Solution and Injection			○	○		
Levemir (Insulin Detemir [rDNA origin]) Injection			○	○	○	PI
Neupro (Rotigotine) Transdermal System			○	○		
Nutropin (Somatropin [rDNA origin]) Injection			○	○	○	
Prandimet (Repaglinide and Metformin HCL) Tablets			○	○		
Safyral (Drospirenone and Ethinyl Estradiol and Levomefolate Calcium) Tablets <i>*Venous thromboembolism (VTE) Risk</i>			○	○		PCI
Sutent (Sunitinib Malate) capsules			○	○	○	MG
Synagis (palivizumab) Injectio			○	○	○	
Tarceva (Erlotinib) Tablets			○	○		
Victoza (liraglutide [rDNA]) injection			○	○	○	MG
Votrient (Pazopanib) Tablets			○	○		
Xgeva (Denosumab)			○	○		
Yasmin (Drospirenone and Ethinyl Estradiol) Tablets <i>*Venous thromboembolism (VTE) Risk</i>			○	○		PCI

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Yaz (Drospirinenone and Ethinyl Estradiol) Tablets <i>*Venous thromboembolism (VTE) Risk</i>			○	○		PCI
Zegerid (Omeprazole and Sodium Bicarbonate) Oral Suspension and Capsules			○	○		
Megace (Megestrol Acetate, USP) Oral Suspension				○		
Victralis (Boceprevir) Capsules				○		
Lamisil (Terbinafine Hydrochloride) Tablets and Oral Granules					○	
Miacalcin (Calcitonin-Salmon) Nasal Spray and Miacalcin Injection <i>*Tremors</i>					○	
Paxil (Paroxetine Hydrochloride) Tablets and Oral Suspension					○	
Propecia (Finasteride) Tablets					○	
Proscar (Finasteride) Tablets					○	
Rituxan (Rituximab) Injection					○	
Supprelin LA (histrelin acetate) Subcutaneous Implant					○	
Ventavis (Iloprost) Inhalation Solution					○	PI

#### 参考情報

##### *\*Fetal Toxicity*

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)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。

##### *\*Concomitant use with ARBs or ACEIs in diabetes*

糖尿病患者における aliskiren 含有製剤と ARB あるいは ACE 阻害薬との併用について、禁忌、警告などが表示改訂された。

##### *\*Venous thromboembolism (VTE) Risk*

Drospirenone 含有製剤使用に伴う静脈血栓塞栓症(VTE)のリスクについて、警告などが表示改訂された。

##### *\*Tremors*

Calcitonin-Salmon の副作用(振戦)について、表示改訂された。

Vol.10(2012) No.13(06/21) R02

【 米FDA 】

• Abacavir[‘Ziagen’]:FDAの研究チームが重篤な有害反応を引き起こす自己免疫機序を発見  
FDA-led research team discovers an autoimmune mechanism for serious drug-induced adverse reactions

New release

通知日:2012/05/22

[http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm305067.htm?utm\\_campaign=Google2&utm\\_source=fdaSearch&utm\\_medium=website&utm\\_term=FDA-led\\_research\\_team\\_discovers&utm\\_content=1](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm305067.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=FDA-led_research_team_discovers&utm_content=1)

FDA主導の研究チームが、薬剤性自己免疫反応の特定と理解につながる新たな機序を発見した。

同研究チームは、抗HIV薬abacavir[‘Ziagen’]が、ある種のリスクを有する患者の免疫系に作用し、その免疫系が自己の健康な組織や蛋白質を外来の異物と「みなす」ようになることを発見し、2012年5月22日付AIDS誌電子版<sup>A</sup>に論文\*<sup>1</sup>を発表した。この作用は、感染中に免疫系がウイルスや細菌の蛋白質を認識する際に起こる現象に類似している。

Abacavirは、ある種のリスクを有する患者にアレルギー反応を引き起こすことが知られている。この反応は軽度の皮膚反応から重度のアレルギー性ショックまでさまざまで、死亡することもある。

Abacavirは免疫系のヒト白血球抗原(HLA)と呼ばれる分子、特にHLA-B\*5701と相互作用する。HLA-B\*5701は、生体での「自己」蛋白質と「異物」蛋白質の識別に関与している。AbacavirはHLA-B\*5701に作用し、それによりある種の「自己」蛋白質が、生体がこれまで出会ったことのない初めての蛋白質として提示されることがある。生体はその「自己」蛋白質をこれまで識別しなかったため異物と誤認し、その結果、生体が自己組織を破壊しようとする。HLA-B\*5701は、abacavir使用に伴う有害反応のリスク因子であることが知られている。

「この発見で、ある医薬品が一部の患者に重度のアレルギー反応を、なぜ、どのように起こすのか理解することに向けて一歩前進した。医療従事者は将来、さまざまな医薬品に対して重篤な反応を発現するリスクの高い患者を特定し、その患者には別の治療法を選択するようになると我々は期待している」とFDAのCDER(Center for Drug Evaluation and Research, 医薬品評価研究センター)センター長であるJanet Woodcock医師は述べた。

関連情報

- CDERの科学・研究内容については下記を参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/default.htm>

---

<sup>A</sup> <http://www.aidsonline.com/>

---

## 参考情報

\*1:2012年5月22日付AIDS誌オンライン版に掲載された論文は下記を参照。

“Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B\*57:01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity”

[http://journals.lww.com/aidsonline/documents/Abacavir\\_induces\\_loading\\_of\\_novel\\_self-peptides\\_into\\_203041.PDF](http://journals.lww.com/aidsonline/documents/Abacavir_induces_loading_of_novel_self-peptides_into_203041.PDF)

## ◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol. 7 No.05 (2009/03/05), Vol. 6 No.19 (2008/09/18)

## 薬剤情報

◎Abacavir〔アバカビル硫酸塩, Abacavir Sulfate (JAN), 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI), 抗 HIV薬, 抗ウイルス薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

---

## Vol.10(2012) No.13(06/21) R03

### 【英 MHRA】

● Tacrolimus〔‘Protopic’〕(0.03%, 0.1%)軟膏:リスク最小化に向けた適切な用法に関する重要な推奨

**Important recommendations for appropriate use of PROTOPIC (tacrolimus) (0.03% and 0.1%) ointment to minimise risks.**

**Dear Healthcare Professional**

通知日:2012/05/11

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesresources/con152834.pdf>

(Web掲載日:2012/05/29)

## ◆Astellas Pharma Europe社からの医療従事者向け情報

Astellas Pharma Europe社は医療従事者に対し、中等度～重度のアトピー性皮膚炎の治療に tacrolimus軟膏を用いる場合、留意すべき重要なリスク最小化策について情報を提供する。

本通知内容はEMA (欧州医薬品庁)およびMHRAの承認を受けている。

## ◇要約

- Tacrolimus軟膏使用患者での悪性疾患の症例(リンパ腫, 皮膚癌など)が報告されている。
- 1999年の承認以降, [‘Protopic’]の使用量は累計で250万人・年と推定されている。

- いくつかの疫学研究で、tacrolimus軟膏など経皮カルシニューリン阻害薬による治療を受けた患者において、リンパ腫のリスク上昇が示唆されている<sup>1-3)</sup>。

#### ◇医療従事者に対し、下記のリスク最小化策について注意喚起する

- [‘Protopic’]は、中等度～重度のアトピー性皮膚炎患者で、ステロイド外用薬など従来の治療法が奏効しないか、忍容性がない場合に用いるべきである。
- [‘Protopic’]は2歳未満の小児に処方すべきではない。2歳未満の小児の発達過程にある免疫系に[‘Protopic’]の使用が及ぼす影響はまだ明らかにされていない。
- 2～16歳の小児患者への[‘Protopic’]の使用は、低力価製品、すなわち[‘Protopic’]0.03%軟膏に限定すること。
- [‘Protopic’]軟膏は、癌病変または前癌病変の可能性のある部位に塗布しないこと。

#### ◇安全性の懸念に関する追加情報

カルシニューリン阻害薬を(他の全身性免疫抑制薬と併用して)全身投与し、この強力な全身免疫抑制療法を長期間継続した場合に、リンパ腫および皮膚悪性腫瘍の発現リスク上昇との関連がみられている。

[‘Protopic’]使用患者で、皮膚リンパ腫、その他のタイプのリンパ腫、皮膚癌など、悪性疾患の症例が報告されている。

先頃公表された疫学研究で、tacrolimus軟膏など経皮カルシニューリン阻害薬による治療を受けた患者で皮膚T細胞性リンパ腫のリスク上昇の可能性が示唆されている<sup>1-3)</sup>。このリスクを調査するため、EMAの同意の下、さらなる研究が計画されている。

医療従事者に対し、下記の推奨事項について注意喚起する。

- 活動性の発赤の治療に用いる場合(1日2回)、治療を長期間継続すべきではない。2週間の治療で改善の徴候がみられない場合、別の治療法を検討すべきである。
- 維持療法として(週2回)使用中は、患者の治療奏効性をモニターし、治療継続の必要性を評価すべきである。12カ月治療した後、患者の状態を十分検討し、維持療法を継続すべきか、個々の患者のベネフィット/リスク評価にもとづき決定すべきである。2～16歳の小児患者では12カ月後に一旦中断し、[‘Protopic’]療法継続の必要性を判断し、疾患経過を評価すべきである。
- 治療開始時にリンパ節症を呈していた場合は、その症状について調べ、さらに経過観察すべきである。[‘Protopic’]使用患者にリンパ節症が発現した場合、リンパ節症の消失を確認するまでモニターすべきである。リンパ節症が持続する場合、リンパ節症の病因を調べる必要がある。リンパ節症の病因が不明確な場合や、急性伝染性単核症を呈している場合には、[‘Protopic’]の中止を検討すべきである。

- 先天性または後天性の免疫不全症の患者や、免疫を抑制するような治療を受けている患者には、[‘Protopic’]は用いるべきではない。皮膚はできるだけ日光に曝さず、紫外線の使用（サンルーム、UVB<sup>A</sup>による治療やPUVA療法<sup>B</sup>）は避けるべきである。[‘Protopic’]で治療中の患者に、適切な日焼け防止法を助言すること。

詳細な情報は[‘Protopic’]軟膏の製品概要(SmPC)に記載されている。また、得られた情報を記載するため、同製品概要は改訂される予定である。[‘Protopic’]を処方・調剤する際は、初回処方時、および再処方時ごとに、患者用リーフレット(package leaflet)を読んで理解するよう患者に助言すること。

## 文 献

- 1) Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother* 2009 Dec;43 (12):1956-1963
- 2) Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, Funch D, Schlienger RG, Fernandez-Vidaurre C, Seeger JD. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology* 2009; 219(1): 7-21
- 3) Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis treated with topical corticosteroids (TCS) and/or topical calcineurin inhibitors (TCIs). Presented at the annual meeting of the International Society for Pharmacoepidemiology. Brighton, UK 2010

---

### ◆関連する医薬品安全性情報

【WHO】Vol.5 No.15 (2007/07/26), 【英MHRA】Vol.4 No.14 (2006/07/13), 【EU EMA】Vol.4 No.07 (2006/04/07)

## 薬剤情報

◎Tacrolimus〔タクロリムス水和物, Tacrolimus Hydrate (JAN), カルシニューリン阻害薬, 免疫抑制薬〕国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>A</sup> B 波長紫外線

<sup>B</sup> ソラレンの光毒性反応を利用した光化学療法。ソラレンと長波長紫外線を使用する。



Vol.10(2012) No.13(06/21) R04

【 英 MHRA 】

• Strontium ranelate[‘Protelos’]: VTE のリスクおよびまれな皮膚反応のリスク

**Strontium ranelate (Protelos): should not be used in patients with current or previous venous thromboembolism (VTE) or temporary or permanent immobilisation because of risk of VTE.**

**Rare serious skin reactions may occur within the first weeks of treatment**

**Drug Safety Update Vol. 5, No. 10, 2012**

通知日:2012/05/22

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152727>

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

Strontium ranelate[‘Protelos’]の使用に伴い、静脈血栓塞栓症(VTE)<sup>A</sup>のリスクが上昇することが知られているため、深部静脈血栓症、肺塞栓症などのVTEを現在有しているか既往のある患者や、一時的または永続的に身体の動きが制限されている患者(術後回復期や長期臥床状態など)にはstrontium ranelateを使用すべきではない。また、VTEのリスクがあると診断された 80 歳以上の患者については、strontium ranelateによる治療の継続が必要かを再評価すべきである。

Strontium ranelateは、DRESS症候群(好酸球の増加と全身症状を伴う薬疹)<sup>B</sup>のような重篤な皮膚反応・過敏反応にも関連している。このリスクは低いが、処方者に対し、strontium ranelateの使用に伴う重篤な皮膚反応の徴候・症状に注意するよう助言する。治療から事象発現までの期間は、ステーブンス・ジョンソン症候群(SJS)<sup>C</sup>および中毒性表皮壊死症(TEN)<sup>D</sup>の場合で 1~2 週間、DRESS症候群の場合で 3~6 週間である。早期の診断および治療中止により最善の予後がもたらされるため、その旨を患者に助言すべきである。



Strontium ranelate[‘Protelos’]は、閉経後女性の脊椎骨折および股関節骨折のリスクを減少させるための骨粗鬆症治療を適応として承認されている。Strontium ranelate の使用に伴い、VTE のリスクが上昇することが知られており、DRESS 症候群などの重篤な皮膚反応とも関連があるとされている。これらの有害反応の情報は、strontium ranelate の製品情報に記載されている。

◇VTE のリスク

フランスで実施された研究で、strontium ranelate 関連のすべての市販後報告のうち、心血管系事象(大半が VTE 事象)と皮膚反応の報告がそれぞれ 52%, 26%を占めるとの結果が示され<sup>1)</sup>、こ

<sup>A</sup> venous thromboembolic events

<sup>B</sup> drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

<sup>C</sup> Stevens Johnson syndrome

<sup>D</sup> toxic epidermal necrolysis

の研究の公表を受けて MHRA は strontium ranelate のベネフィットとリスクを評価した。

Strontium ranelate による全体としての VTE リスクの推定値は、同薬承認時から変わっていない。しかし、VTE の既往のある患者や、一時的または永続的に身体の動きが制限されている患者では、VTE リスクが高まる。80 歳以上の高齢患者でも VTE リスクは上昇すると考えられる。

#### ◇重篤な皮膚反応のリスク

Strontium ranelate の使用に伴う DRESS 症候群、SJS、TEN のような重篤な過敏反応のリスクは低い<sup>E</sup>。しかし、処方者および患者は、これらの皮膚反応のリスクは治療開始から数週間が最も高いことを念頭に置き、皮膚反応の徴候・症状に注意することが重要である。

#### ◇医療従事者向けの助言

##### ◇禁忌

・Strontium ranelate は、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの VTE を現在有しているか既往のある患者や、一時的または永続的に身体の動きが制限されている患者(術後回復期や長期臥床状態など)には使用すべきではない。

##### ◇警告および推奨

- ・VTE のリスクがあると診断された 80 歳以上の患者については、strontium ranelate による治療の継続が必要かを再評価すべきである。
- ・患者に、DRESS 症候群、SJS、TEN のような重度皮膚反応の徴候・症状、および症状発現までのおよその時間について教えるべきである。これらの症状の発現リスクが最も高い時期は、SJS や TEN で治療開始から 1～2 週間、DRESS 症候群で通常約 3～6 週間である。SJS や TEN の症状・徴候としては進行性の皮疹があり、多くは水疱や粘膜病変を伴う。DRESS 症候群の症状には発疹、発熱、好酸球増加症、全身症状(例としてアデノパシー、肝炎、間質性腎炎、間質性肺疾患)などがある。
- ・患者に対し、皮疹を含む重度アレルギー反応の症状、および症状発現までのおよその時間について認識し、アレルギー反応が発現した場合には strontium ranelate の使用を中止して直ちに医師の診察を受けるよう助言すること。アレルギー反応が発現した患者には strontium ranelate の使用を再開すべきではない。

#### 文献

- 1) Ranélate de strontium (Protelos): effets indésirables rapporté en France; *Presse Med.* 2011; 40 (10):e453-e462. (フランスでの strontium ranelate の有害反応の研究, 研究期間 2006 年 1 月～2009 年 3 月, 推定曝露患者数 301,951 人)

<sup>E</sup> DRESS 症候群のリスクはまれであり (>1/10,000, <1/1,000), SJS や TEN のリスクは非常にまれである (<1/10,000)。

---

### 参考情報

※本件に関し、英国 MHRA のサイトに、2012 年 5 月 1 日付で Servier Laboratories 社からの医療従事者向けレターが公表されている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websitesources/con152561.pdf>

また、欧州 EMA からの通知は次の URL を参照。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public\\_health\\_alerts/2012/03/human\\_pharm\\_detail\\_000057.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/03/human_pharm_detail_000057.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)

### ◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.6 No.18 (2008/09/04), 【EU EMEA】Vol.5 No.25 (2007/12/13), 【英 MHRA】Vol.5 No.25 (2007/12/13)

### 薬剤情報

◎Strontium Ranelate〔ラネリック酸ストロンチウム, 骨粗鬆症治療薬〕国内:開発中止(2006/05/30)  
海外:発売済

---

### Vol.10(2012) No.13(06/21) R05

#### 【英MHRA】

- 上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害薬:重篤な角膜炎および潰瘍性角膜炎のリスク

**Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors: serious cases of keratitis and ulcerative keratitis**

**Drug Safety Update Vol. 5, No. 10, 2012**

通知日:2012/05/22

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152728>

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

癌の治療に上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害薬(panitumumab[‘Vectibix’]など)を使用後、角膜炎や潰瘍性角膜炎が発生した症例が報告されている。まれではあるが、これらが角膜穿孔や失明に至った症例もある。角膜炎の急性発症または悪化の徴候・症状を呈した患者は、直ちに眼科専門医を受診すべきである。潰瘍性角膜炎と診断された場合は、EGFR阻害薬の使用を中断または中止すべきである。



EGFRは皮膚などの正常な上皮組織の細胞増殖を促進するが、種々の腫瘍細胞にも発現している。EGFR阻害薬であるcetuximab[‘Erbix’], erlotinib[‘Tarceva’], gefitinib[‘Iressa’]およびpanitumumab[‘Vectibix’]は、EGFRを発現している腫瘍の治療に用いられる。

#### ◇角膜炎と潰瘍性角膜炎の報告

角膜は上皮層で覆われており、この上皮層がEGFR阻害薬による治療で損傷を受ける可能性がある。角膜炎、潰瘍性角膜炎、重度のドライアイの既往のある患者は、特にリスクがあると考えられる。EGFR阻害薬による治療後、発生頻度はさまざまであるが、重篤な角膜炎や潰瘍性角膜炎(角膜潰瘍形成)が報告されている。まれではあるが、角膜穿孔や失明に至った症例もあるため、潰瘍性角膜炎は眼科救急疾患と考えなければならない。

この問題は最初にpanitumumab[‘Vectibix’]で明らかになり、2011年5月に医療従事者へ通知<sup>A</sup>が送られた。現在、角膜炎および重度の角膜炎のリスクはEGFR阻害薬クラスに共通の作用によるものとみなされており、このクラスの全医薬品の製品情報は、このリスクに関する警告を追加して改訂済みである。

#### ◇医療従事者への助言

- 潰瘍性角膜炎は眼科救急疾患である。
- EGFR阻害薬で治療中の患者に、眼の炎症、流涙増加、光線過敏、霧視、眼痛および/または赤目など、角膜炎を示唆するような急性または悪化の徴候・症状が現れた場合、直ちに眼科専門医を受診させるべきである。
- 潰瘍性角膜炎の診断が確定した場合、EGFR阻害薬による治療を中断または中止すべきである。

角膜炎、潰瘍性角膜炎、重度のドライアイの既往のある患者は、EGFR阻害薬により眼の損傷を受けるリスクが特に高いと考えられる。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.7 No.13 (2009/06/25)

#### 薬剤情報

◎Cetuximab[セツキシマブ(遺伝子組換え), Cetuximab (Genetical Recombination) (JAN), 抗ヒトEGFR(上皮増殖因子受容体)モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>A</sup> <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/con120203.pdf>

- ◎Erlotinib〔エルロチニブ塩酸塩, Erlotinib Hydrochloride (JAN), EGFRチロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Gefitinib〔ゲフィチニブ, EGFRチロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Panitumumab〔パニツムマブ(遺伝子組換え), Panitumumab (Genetical Recombination) (JAN), 抗ヒトEGFRモノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬〕国内:承認済 海外:発売済

## Vol.10(2012) No.13(06/21) R06

### 【 英 MHRA 】

- 抗精神病薬:高齢認知症患者への処方減らすための取り組み

#### Antipsychotics: initiative to reduce prescribing to older people with dementia

#### Drug Safety Update Vol. 5, No. 10, 2012

通知日:2012/05/22

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON152729>

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

近年、認知症に伴う行動・心理症状 (behavioural and psychological symptoms of dementia: BPSD) 治療での抗精神病薬の使用に関して懸念が高まっている。BPSD治療での高齢認知症患者への抗精神病薬使用に伴い、脳血管系有害事象のリスク上昇および死亡増加がみられている (Drug Safety Update 2009年3月号)<sup>A</sup>。英国では、BPSDの治療を適応とする抗精神病薬はない〔例外として特定の状況下でrisperidoneが使用される(上記Drug Safety Update参照)〕。しかし、抗精神病薬がBPSDの治療用に適応外処方されることは多い。

#### ◇英国での全国認知症対策

英国で認知症に関するサービスの提供不足が明らかになり、認知症がますます大きな社会的課題となる中で、英国政府は 2009 年に最初の全国認知症対策 (National Dementia Strategy for England)<sup>B</sup>を公表した<sup>1)</sup>。この対策の目標は、1)意識向上、2)早期の診断と治療、3)ケアの質的向上、の主要3分野において認知症サービスを大幅に改善することである。

政府は上記の対策の一環として、Banerjee 報告「今こそ行動を一高齢認知症患者の抗精神病薬使用に関する独立したレビュー」<sup>2)</sup>の作成を依頼した。この報告では、認知症患者に抗精神病薬が必要以上に使用されているが、抗精神病薬の認知症症状管理効果は限られているとみられるた

<sup>A</sup> 高齢認知症患者での抗精神病薬使用については、次の記事を参照。

Drug Safety Update, March 2009: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON088116>  
医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.9 (2009/04/30),

<sup>B</sup> National Dementia Strategy <http://www.dh.gov.uk/health/category/policy-areas/social-care/dementia/>

め、認知症患者の大半で、抗精神病薬の使用に伴うリスクがベネフィットを上回ると結論された<sup>3)</sup>。さらに最近、首相の宣言により、認知症患者のケア向上の取り組みが開始された<sup>4)</sup>。

またこの報告の結論として、抗精神病薬が、医薬品によらない認知症治療(NICEの認知症ガイドライン参照<sup>5)</sup>)が奏効しなかった際の第二選択治療としてではなく、管理の困難な認知症行動(激越が最も多い)に対処するための第一選択治療として極めて頻繁に使用されているとみられることが示された。これらの結果にもとづき、政府は2011年11月までに認知症患者への抗精神病薬の使用を3分の2減少させると誓約した。

#### ◇現在の抗精神病薬処方状況

最近入手した処方データによれば、英国では2007年以降、抗精神病薬を処方される高齢認知症患者の割合は全体的に減少してきている。しかし、現時点までの減少の程度は期待したレベルに達していないことから、処方慣行を変える取り組みがさらに必要である。NHS情報センター<sup>C</sup>は、全国調査を実施しており、地域的な情報(「メンタルヘルスの処方観測」調査<sup>6)</sup>など)は、処方慣行を変えていく上で重要である。

アルツハイマー病協会<sup>D</sup>、保健省<sup>E</sup>、Dementia Action Alliance(認知症対策同盟)<sup>F</sup>、Royal College of General Practitioners(王立家庭医協会)<sup>G</sup>により、全国認知症対策の目標実現に必要な取り組みを行う医療従事者やソーシャルケア従事者を支援するため、多くの資料が作成されている。

BPSD患者における最善の治療やケアの決定に役立つベストプラクティスガイド<sup>7)</sup>が作成されており、このガイドでは薬剤治療に代わる治療に重点が置かれている。ガイドには、臨床チェックリスト、BPSDの予防に関する情報、具体的な治療法に関する情報などが記載され、抗精神病薬を現在処方されている人・されていない人に対する適切な治療法の決定までの手順も示されている。

#### ◇医療従事者およびソーシャルケア従事者向けの助言

##### ◇抗精神病薬を現在処方されていない患者に新たに処方を検討している場合

- ・精神病性の特徴(妄想や幻覚など)の評価を含めた徹底的な診察の後、抗精神病薬の処方が適切であるかを慎重に検討すること。ベストプラクティスガイド<sup>7)</sup>の適切な手順の項を参照。

##### ◇抗精神病薬を現在処方されている患者での処方継続を検討している場合

- ・抗精神病薬の処方を受けている認知症患者であることを確認し、処方理由を把握するために患者の診察記録などを詳細に再検討すること。

<sup>C</sup> NHS 情報センターの認知症に関する調査

<http://www.ic.nhs.uk/services/national-clinical-audit-support-programme-ncasp/national-dementia-and-antipsychot-ic-prescribing-audit>

<sup>D</sup> Alzheimer's Society

<sup>E</sup> Department of Health

<sup>F</sup> <http://www.dementiaaction.org.uk/>

<sup>G</sup> <http://www.rcgp.org.uk/>

- 患者, その家族や介護者, 同僚の臨床専門家(精神科医など)と相談し, 抗精神病薬の使用継続は適切か, 使用中のプロセスを安全に開始することができるか, どのような代替の治療法があるかを明らかにすること。
- ベストプラクティスガイド<sup>7)</sup>を参照すること。

#### 関連情報

- 1) Department of Health. Living well with dementia: A National Dementia Strategy. Feb 3, 2009: [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_094051.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_094051.pdf)
- 2) Department of Health. The use of antipsychotic medication for people with dementia: Time for action. A report for the Minister of State for Care Services by Professor Sube Banerjee. October 2009:[http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/documents/digitalasset/dh\\_108302.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_108302.pdf)
- 3) Ballard, C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 492–500
- 4) Older People & Dementia team (DH). Prime Minister’s challenge on dementia Delivering major improvements in dementia care and research by 2015: <http://www.dh.gov.uk/dementia>
- 5) NICE/SCIE. Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care, 2006: <http://www.nice.org.uk/CG42>
- 6) Prescribing Observatory for Mental Health (2011). Topic 11a baseline executive summary: Prescribing antipsychotic medication for people with dementia. CCQI108 (data on file)
- 7) Alzheimer’s Society. Optimising treatment and care for people with behavioural and psychological symptoms of dementia: A best practice guide: [http://alzheimers.org.uk/site/scripts/download\\_info.php?downloadID=609](http://alzheimers.org.uk/site/scripts/download_info.php?downloadID=609)



**Vol.10 (2012) No.13 (06/21) R07**

**【英 MHRA】**

**• Atomoxetine: 心拍数と血圧への影響**

**Atomoxetine: effects on heart rate and blood pressure**

**Safety warnings and messages for medicines**

通知日: 2012/05/25

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON152776>

<http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/DefaultSP/CON152776>

(抜粋)

小児および成人の注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 患者を対象とした臨床試験のデータをレビューした結果, atomoxetine 使用患者の約10%に心拍数と血圧への少なからぬ影響がみられた\*<sup>1</sup>。このレビューの結果, および医療従事者と患者への「結論と勧告」を, MHRAの英国公開医薬品審査報告書 (MHRA UK Public Assessment Report)<sup>A</sup>にまとめた。その要点は以下のとおりである。

- 重度の心血管または脳血管症状を有する患者にはatomoxetineを使用すべきではない。
- 上記に該当する症状は, 重度の高血圧症, 心不全, 遺伝性の心臓の症状もしくは心疾患, 心臓発作または脳卒中, 心筋症, 脳動脈瘤などである。
- さらに患者は, atomoxetineによる治療を受けている期間中, 心拍数と血圧の定期的なモニタリングを受けるべきである。

心血管疾患のない患者では, atomoxetineのベネフィットは引き続きリスクを上回ることに留意することが重要である。

---

**参考情報**

\*1: 詳しくは, EMAのPhVWP (ファーマコビジランス作業部会) 2011年11月24日付Monthly Reportを参照。

Atomoxetine – Updated information on effects on blood pressure and heart rate

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf)

医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.9 No.25 (2011/12/08)

2012年1月12日付で, 英MHRAもDrug Safety Update: volume 5, Issue 6, January 2012の中で, EMAと同様の通知を行っている。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON140666>

---

<sup>A</sup> <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con152778.pdf>



◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.10 No.02 (2012/01/19), 【カナダ Health Canada】Vol.9 No.25 (2011/12/08)

薬剤情報

◎Atomoxetine〔アトモキセチン塩酸塩, Atomoxetine Hydrochloride (JAN), AD/HD治療薬〕国内:  
発売済 海外:発売済

Vol.10 (2012) No.13 (06/21) R08

【カナダ Health Canada】

● Belimumab [‘Benlysta’]: 過敏反応および infusion reaction (静注に伴う反応) との関連  
Association of BENLYSTA (belimumab) with hypersensitivity and infusion reactions  
For Health Professionals

通知日: 2012/05/03

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2012/benlysta\\_hpc-cps-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/benlysta_hpc-cps-eng.php)

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

(Web掲載日: 2012/05/08)

◇GlaxoSmithKline社からの医療従事者向け情報

GlaxoSmithKline社は、Health Canadaと協議の上、belimumab [‘Benlysta’] の投与に伴う過敏反応とinfusion reaction (静注に伴う反応) に関する重要な最新の安全性情報を提供する。

[‘Benlysta’] は、活動性自己抗体陽性全身性エリテマトーデス (SLE) 成人患者において、標準療法との併用により疾患活動性を低下させる効能で承認された。承認時に [‘Benlysta’] の製品モノグラフには、[‘Benlysta’] による治療を受けた患者では、プラセボ投与患者に比して、過敏反応の発現率が高かったという報告に関する情報と警告が記載された。

市販後報告をレビューした後、[‘Benlysta’] の製品モノグラフを、認識すべき新たな安全性情報を追加して改訂した。他国でも同様の添付文書改訂が行われている。

- [‘Benlysta’] の投与により、infusion reaction や過敏反応が発現する可能性があり、反応は重度で致死性となる場合がある。
- 多剤アレルギーや重大な過敏反応の既往のある患者では、リスクが高い可能性がある。
- 医療従事者は、[‘Benlysta’] の投与中、および投与後適切な時間、患者をモニターすべきである。遅発性の急性過敏反応の観察例があるためである。患者にこのリスクについて知らせること。

#### ◇医療従事者向け重要情報

- 重度の有害反応が発現した場合, [‘Benlysta’]の投与を中断し, 適切な医療措置を講じなければならない。
- Belimumabによる治療を受けている患者に, 過敏反応の症状と, 症状が発現した際直ちに受診することの重要性を知らせるべきである。

#### ◇医療従事者の留意事項

- Infusion reactionの発現頻度は, 最初の2回の静注までが高く, その後は低下する傾向があった。
- [‘Benlysta’]による治療は, SLEの診断・治療についての資格・経験を有する医師が開始し, 監督すべきである。
- [‘Benlysta’]は, 静注療法に熟練し, アナフィラキシー管理の心得のある, 資格を有する医療従事者が投与すべきである。
- 臨床試験では, [‘Benlysta’]10 mg/kg投与群で1.2%, プラセボ投与群で0.6%に, 重度/重篤なinfusion reactionや過敏反応が報告された。

近年, 重篤な急性過敏反応の市販後症例が世界各国で報告されている。これまでの臨床試験では, 有害事象の大半が静注中または静注終了直後に発生していたが, 最近ではそれより遅く発現した例がみられる。静注して数時間後([‘Benlysta’]を投与した日の夕方)に急性症状が発現した例が報告されている。多剤アレルギーの既往のある1人の患者は, belimumabの2回目の静注を受けた後, 呼吸困難, 呼吸窮迫, 低酸素症, および血管浮腫を発症後, 死亡した。症状発現はbelimumabの静注終了後約4時間で始まった疑いがある。

[‘Benlysta’]の改訂後の製品モノグラフは[www.gsk.ca](http://www.gsk.ca)で入手できる。

---

#### 薬剤情報

©Belimumab〔ベリムマブ(遺伝子組換え), Genetical Recombination (JAN), ヒト型 IgG1 λ モノクローナル抗体, 免疫抑制剤〕国内:開発中 (Phase III:12012/06/08 現在) 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