

医薬品安全性情報 Vol.10 No.15 (2012/07/19)

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)】

- 2012 年 1～3 月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について.....2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2012 年 5 月)3

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

- モニタリング強化対象の医薬品リスト.....6

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 33 No. 2
 - NSAID:まれではあるが重度皮膚有害反応のリスクあり.....7
 - 医薬品に関連する顎骨壊死.....10
 - 可逆性脳血管攣縮症候群—薬剤性か?12
 - スタチン系薬と ciclosporin の併用によるミオパチーのリスク15

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.15(07/19) R01

【 米 FDA 】

●2012年1～3月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について
Potential signals of serious risks/new safety information identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between January - March 2012

Surveillance

通知日:2012/06/12

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm307608.htm>

表は、FDAの有害事象報告システム(AERS)データベースを用いて2012年1～3月期に特定した重篤なリスクのシグナルや新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDAは、本表に医薬品を掲載したことにより、表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち本掲載は、FDAがその医薬品に関して安全性検討事項(potential safety issue)を特定したことを示しているが、当該医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDAは、さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に、添付文書の改訂要求、REMS(Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)策定の要求、リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集などさまざまな措置を取ることがある。

FDAは、医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより、医療従事者がその医薬品を処方しないよう、あるいは患者が使用を中止するよう指示しているわけではないことを強調したい。本表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は、担当医に相談すること。FDAは、個々のシグナルや新たな安全性情報の評価を完了した時点で、必要に応じて一般向けに追加の情報提供を行う。

表:AERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2012年1～3月)

製品名:一般名[‘販売名’] または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2012年5月1日時点)
免疫グロブリン静注液(ヒト) 10% [‘Privigen’]	溶血, 溶血性貧血。報告された症例の大半は、血液型が非O型および/または2g/kg以上の用量が投与された患者で生じていた。	2012年4月に[‘Privigen’]添付文書が改訂され、溶血のリスク因子に関する情報が記載された。 FDAは何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
ヨード造影剤製品	甲状腺機能障害(甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症)	FDAは現行の添付文書(甲状腺機能障害に関する情報の記載あり)が適切かを判断するため、本件の評価を継続している。
Lacosamide[‘Vimpat’]	中毒性表皮壊死症(TEN)	FDAは何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。

Methylergonovine maleate 錠剤・静注液 [‘Methergine’]	[‘Methergine’]誘発性の血管痙攣に伴う心筋虚血および心筋梗塞。新生児および成人での投薬関連過誤。	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Montelukast[‘Singulair’]	スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。

Vol.10(2012) No.15(07/19) R02

【 米 FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2012年5月)

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

FDA MedWatch

通知日:2012/06/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm306941.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
Lotensin (benazepril) * <i>Fetal Toxicity</i>	○		○	○	○	
Divigel (estradiol gel)		○	○	○		
Focalin (dexmethylphenidate hydrochloride) Focalin XR (dexmethylphenidate hydrochloride)		○			○	MG

^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
Gilenya (Fingolimod)		○	○	○	○	MG
2% Chlorhexidine Gluconate (CHG) Cloth			○			
Aciphex (rabeprazole sodium) Delayed-Release Tablets			○	○		
Actoplus Met (pioglitazone hydrochloride plus metformin hydrochloride) Tablets			○	○	○	MG
Aredia (pamidronate disodium) for Injection			○	○	○	
Avagard Surgical and Healthcare Personnel Hand Antiseptic (chlorhexidine gluconate 1% solution and ethyl alcohol 61% w/w) Lotion			○			
Biaxin Filmtabs (clarithromycin tablets, USP) Biaxin Granules (clarithromycin for oral suspension, USP) Biaxin XL Filmtabs (clarithromycin extended release tablets)			○	○		
Catapres (clonidine hydrochloride) Tablets			○	○		
Catapres-TTS (clonidine) Transdermal Therapeutic System			○	○		
Chlorascrub Swabsticks			○			
Dexilant (dexlansoprazole) delayed-release capsules			○	○		
Folotylin (pralatrexate injection)			○	○	○	
Hibiclens (4% w/v chlorhexidine gluconate) solution			○			
Hibistat (0.5% chlorhexidine gluconate solution and 70% isopropyl alcohol w/w)			○			
Omeprazole/Sodium Bicarbonate/Magnesium Hydroxide Tablets			○	○		
Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets			○	○		
Protonix (pantoprazole sodium) For Injection			○	○		
Protonix (pantoprazole sodium) For Delayed-Release Oral Suspension Protonix (pantoprazole sodium) Delayed-Release Tablets			○	○		
Scrub-Stat 2% and Scrub-Stat 4% (chlorhexidine gluconate 2% and 4%) Solutions			○			

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Ultravist (brand of iopromide) Injection			○	○	○	
Ultravist (brand of iopromide) Injection Pharmacy Bulk Pack						
Zarontin (ethosuximide) Capsules			○	○	○	
Cubicin (daptomycin for injection) Intravenous				○		
Effexor (venlafaxine HCl) Tablets Effexor XR (venlafaxine HCl) Extended-Release Capsules				○		
Ella (ulipristal acetate)				○		
Levemir (insulin detemir [rDNA origin]), Injection				○	○	
Prolia (denosumab)				○		MG
Stelara (ustekinumab) Injection				○	○	
Tradjenta (linagliptin) Tablets				○	○	
Venlafaxine HCl Extended-release Tablets				○		
Amevive (alefacept)					○	MG
Avastin (bevacizumab)					○	
DuoNeb (albuterol sulfate and ipratropium bromide) Inhalation Solution					○	
Humira (adalimumab)					○	
Neupogen (filgrastim)					○	PPI
Zestril (lisinopril) tablets					○	
Zestoretic (lisinopril/hydrochlorothiazide) tablets					○	
Dysport (abobotulinumtoxinA)						MG
Revlimid (lenalidomide) Capsules						MG

参考情報

***Fetal Toxicity**

表中のレニン-アンジオテンシン系阻害薬使用に伴う胎児毒性に関する表示改訂。

Vol.10 (2012) No.15 (07/19) R03

【 英 MHRA 】

●モニタリング強化対象の医薬品リスト

The additional monitoring list

通知日:2012/06/27

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Pharmacovigilancelegislation/Questionsandanswers/Theadditionalmonitoringlist/index.htm>

◇モニタリング強化対象の医薬品リストとは

欧州で新たに制定されたファーマコビジランス法^{*1}の要件の1つは、欧州での医薬品「モニタリング強化」^Aスキームの導入である^{*2}。モニタリング強化対象リストに掲載された医薬品は、現在英国で実施されている Black Triangle (▼)リスト上の医薬品^{*3}とほぼ同様の方法で、リストに掲載されていない医薬品よりも集中的な精査を受けることになる。

◇モニタリング強化対象医薬品リストの公表時期

未定である。リストの公表時期や構成について明確になり次第、詳細情報を公表する。

◇英国でモニタリング強化対象医薬品リストが実施された際の Black Triangle リストの扱い

MHRA は、2つのスキームが重複しないように今後数カ月で Black Triangle スキームを段階的に廃止していく予定である。このための準備として、今後数カ月で Black Triangle リストを再検討し、集中的なモニタリングが今後不要と考えられる医薬品をリストから除いていく。

参考情報

*1:ファーマコビジランス法については、医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.05 (2012/03/01)を参照。

*2:EMA では、good pharmacovigilance practices (GVP)に関するモジュールの1つ(モジュール X)として、‘additional monitoring’についてのガイダンス(ドラフト)を6月27日付でウェブサイトに掲載し、パブリックコメントの募集を開始した。

http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500129244&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129244.pdf

*3:Black Triangle リストおよび医薬品については、医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.1 No.8 (2003/05/30), Vol.5 No.20 (2007/10/04)を参照。

^A 原文は‘additional monitoring’

Vol.10(2012) No.15(07/19) R04

【NZ MEDSAFE】

●NSAID:まれではあるが重度皮膚有害反応のリスクあり

NSAIDs can SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reaction)

Prescriber Update Vol. 33 No. 2

通知日:2012/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/NSAIDScanSCARJune2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2012.pdf

NSAID^A(非ステロイド性抗炎症薬)は、疼痛や炎症の緩和に広く用いられており、処方されることが多い上、OTC薬もよく購入されている。NSAIDは、まれではあるが、重度皮膚有害反応(SCAR:severe cutaneous adverse reaction)を引き起こすことがある。

SCARには、水疱性皮膚疹、多形紅斑、表皮壊死症、中毒性表皮壊死症、スティーブンス・ジョンソン症候群がある。CARM^B(ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター)は、NSAIDに関連したSCARの報告をいくつか受けている(図1)。

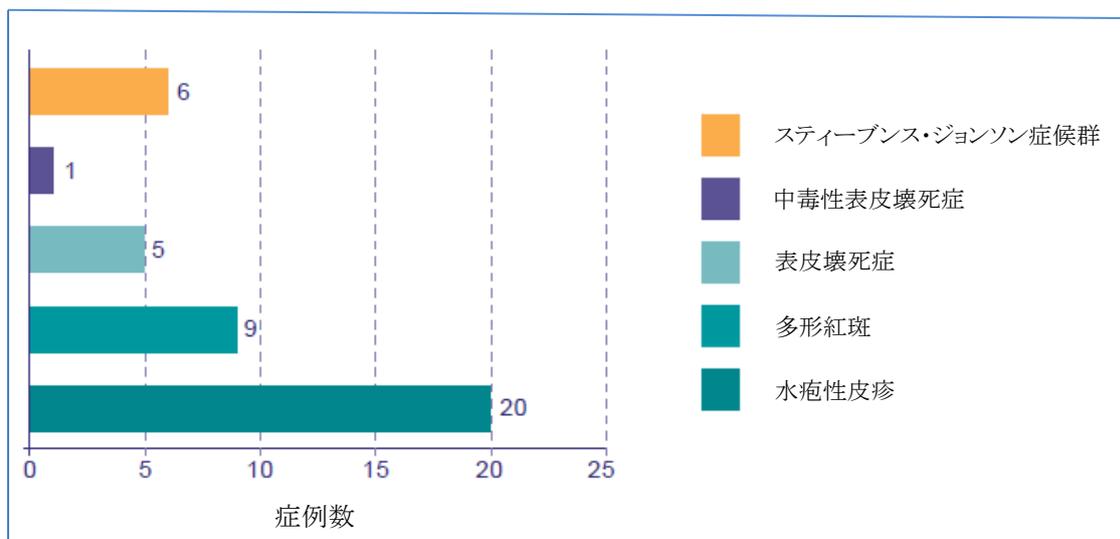


図1: NSAID関連の重度皮膚有害反応(CARMへの報告症例)

^A Non-steroidal anti-inflammatory drugs

^B Centre for Adverse Reactions Monitoring

SCARは、外観損傷、失明などの永続的後遺症や、死亡をもたらすこともある。重要な点は、これらの有害反応が何の前兆もなく起こることである。

NSAIDの使用に伴うSCARの全体的リスクは極めて低い。報告された発生率で最も高いのは celecoxibに関連したSCARで、100万人・年あたり6例である¹⁾。ニュージーランドで、SCARの被疑薬として最も報告数の多いNSAIDは、piroxicam, naproxen, diclofenac, celecoxib, および ibuprofenである(図2)。

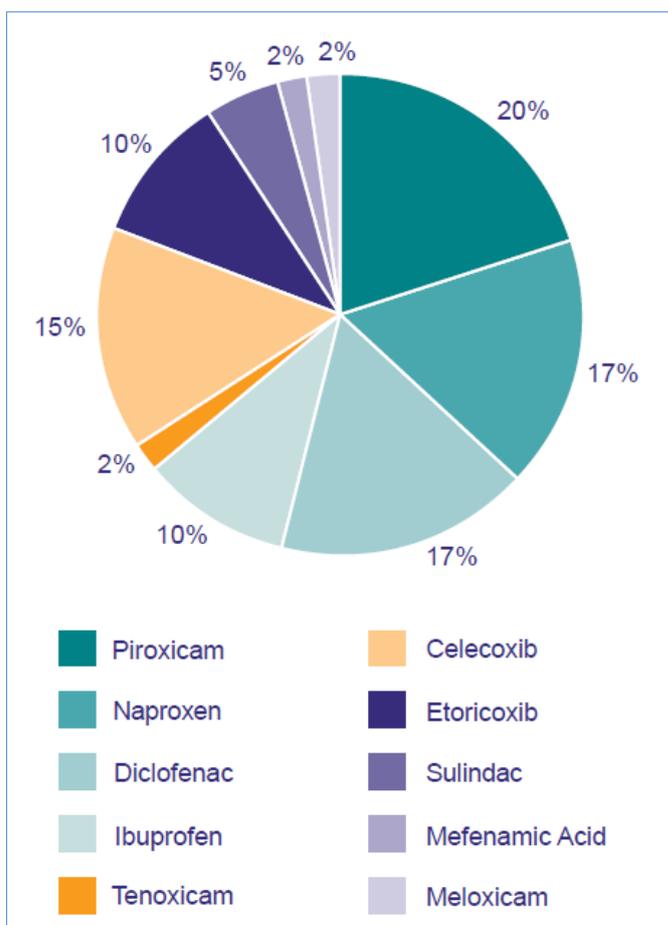


図2: 重度皮膚有害反応との関連がみられたNSAID (CARMへの報告症例)

SCARは特異体質性で、用量にも使用期間にも依存しない。リスクが最も高いと考えられるのは高齢患者、女性患者、および治療を始めて間もない患者である。SCARの発現時期は一般に、治療開始後1カ月以内である¹⁾。

処方者は、患者にSCARの徴候・症状について知らせるべきである。患者に対し、皮疹の発現、原因不明の発熱、粘膜病変など、過敏症の徴候が現れたときは担当医の診察を受けるよう、助言すべきである。SCARが発現した場合、NSAIDの使用は直ちに中断すべきである²⁻⁴⁾。

重要なメッセージ

- NSAIDは重度皮膚有害反応のリスクを伴う。
- 患者に対し、重篤な皮膚の有害反応の徴候・症状が現れた場合には直ちに医師の診察を受けるよう、助言すべきである。
- 重度皮膚有害反応が発現した場合は、NSAIDによる治療を直ちに中断すべきである。

文 献

- 1) Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. 2010. Severe adverse skin reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review of the literature. *American Journal of Health-System Pharmacy* 67: 206-13.
- 2) Arrow Pharmaceuticals (NZ) Ltd. 2011. Arrowcare Ibuprofen Data Sheet 27 June 2011. URL: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/i/IbuprofenArrowcaretab.pdf> (accessed 21 May 2012).
- 3) Novartis New Zealand Ltd. 2010. Diclofenac Sandoz Data Sheet 18 November 2010. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/d/diclofenacsandoztab.pdf (accessed 21 May 2012).
- 4) Mylan New Zealand Ltd. 2009. Noflam Data Sheet 2 February 2009. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/n/Noflamtab.pdf (accessed 21 May 2012).

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.23 (2011/11/10), 【カナダHealth Canada】Vol.7 No.16 (2009/08/06), Vol.3 No.13 (2005/07/14), 【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.17 (2008/08/21)

薬剤情報

- ◎Piroxicam〔ピロキシカム(JP), NSAID〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Ibuprofen〔イブプロフェン(JP), NSAID〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Naproxen〔ナプロキセン(JP), NSAID〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Diclofenac〔ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac sodium(JP), NSAID〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Celecoxib〔セレコキシブ, NSAID(COX-2選択的阻害薬)] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.15 (07/19) R05

【NZ MEDSAFE】

•医薬品に関連する顎骨壊死

Osteonecrosis: A Pain in the Jaw

Prescriber Update Vol. 33 No. 2

通知日:2012/06/

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/OsteonecrosisJune2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2012.pdf

顎骨壊死(ONJ^A)は、いくつかの医薬品に関連して発生しており、治療困難な衰弱性疾患となる可能性がある。ONJ発症リスクの高い患者に対して適切な口腔衛生対策を推奨し、緊密なモニタリングを行うよう、処方者に助言する。

ONJは、顎骨が壊死し、露出することを特徴とする。顎は日常的に使用され、歯も生えているため骨代謝が高く、特に骨壊死が起こりやすい¹⁾。

患者には通常、疼痛(腫脹を伴う場合あり)、疼痛を伴う病変、歯のぐらつき、潰瘍、およびさまざまな異常感覚が発現する。しかし、無症状の場合もある。

下記は顎骨壊死の発現と関連する医薬品の例である。

- ビスホスホネート系薬(経口薬, 静注薬)
- 副腎皮質ステロイド薬
- 血管新生阻害薬 (bevacizumab[‘Avastin’], sunitinib[‘Sutent’]など)
- Denosumab[‘Prolia’](骨粗鬆症の新薬)

現在または過去にビスホスホネート系薬による治療を受け、顎への放射線療法を受けたことのない患者で、顎顔面部の骨の露出または壊死が8週を超えて続いた場合は、ビスホスホネート関連ONJを発症している可能性がある²⁾。

ONJのリスクに相加的に影響すると思われるその他の因子は、侵襲的歯科処置、放射線療法、腎機能不全、飲酒、喫煙、肥満、高齢、貧血、糖尿病、関節リウマチ、およびビタミンD欠乏である³⁾。

CARM^B(ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター)にはこれまで、ビスホスホネート系薬との関連が考えられるONJが計28例報告されている。被疑薬は、13例がalendronic acid, 11例がpamidronic acid, 7例がzoledronic acidであった(複数の被疑薬が関わっている症例もあった)。

ビスホスホネート誘発性ONJは、癌に伴う骨障害の治療を受けており、侵襲的歯科処置を受けたことのない癌患者の0.1%に発症していると推定される⁴⁾。経口ビスホスホネート系薬に伴うONJの発生率ははるかに低く、おそらく6万人に1人程度であろう⁵⁾。

^A Osteonecrosis of the jaw

^B Centre for Adverse Reactions Monitoring

症例報告を扱った文献のレビューによれば、ONJ発症までの最短期間は、zoledronic acidで10カ月、pamidronic acidで18カ月、経口ビスホスホネート系薬で3年であった⁶⁾。ONJ診断までの最小累積投与量の平均は、zoledronic acidで49 mg, pamidronic acidで2,217 mg, 経口ビスホスホネート系薬で13,870 mgであった⁶⁾。

これらの医薬品とONJとの関連が認められるにもかかわらず、ビスホスホネート系薬による治療のベネフィットは依然としてONJ発症リスクを上回っていると考えられる。

医療従事者への重要な助言⁷⁾

- 上記医薬品の使用を開始する前に、必要な歯科治療を終えておくよう、患者に助言すること。
- 関係するすべての医療従事者、特に歯科医は必ず、担当する患者がONJに関連する医薬品を使用していることを把握しておくこと。
- ONJに関連した徴候・症状が現れていないか、患者をモニターすること。

文 献

- 1) Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. 2011. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Journal of the American Geriatrics Society* 59: 2350-5.
- 2) Ruggiero SL. 2011. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1218: 38-46.
- 3) Hoff AO, Toth B, Hu M, et al. 2011. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1218: 47-54.
- 4) Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. 2011. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association* 142: 1243-51.
- 5) Bolland M, Hay D, Grey A, et al. 2006. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates-putting the risk in perspective. *New Zealand Medical Journal* 119: U2339.
- 6) Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI. 2009. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist* 14: 1154-66.
- 7) Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, et al. 2011. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal* 56: 2-9.

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.8 No.26 (2010/12/22), 【EU EMA】Vol.7 No.22 (2009/10/29), 【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.1 (2008/01/10)ほか。

薬剤情報

- ◎ Alendronic Acid [アレンドロン酸ナトリウム水和物, Alendronate Sodium Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Pamidronic Acid [パミドロン酸二ナトリウム水和物, Pamidronate Disodium Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Zoledronic acid [ゾレドロン酸水和物, Zoledronic Acid Hydrate (JAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.15 (07/19) R06

【NZ MEDSAFE】

- 可逆性脳血管攣縮症候群—薬剤性か？

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome – Medicine Induced?

Prescriber Update Vol. 33 No. 2

通知日: 2012/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/ReversibleCerebralVasoconstrictionSyndromeJune2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2012.pdf

先頃実施されたMedsafeによるレビューで、セロトニン作動薬の使用に伴う可逆性脳血管攣縮症候群 (RCVS^A) の症例報告が確認された。RCVS症例の被疑薬として、duloxetine, sertraline, citalopram, paroxetine, fluoxetine, およびsumatriptanが報告された。しかし、このデータは現時点で因果関係を確定するには不十分である。

RCVSは、雷鳴頭痛の鑑別診断の際に、他の原因を除外した後、検討すべき疾患である。

RCVSは、症状についての認識不足、診断確定が困難など、さまざまな理由から過少報告されていると考えられる。RCVSに関する現在のデータは、主として台湾、フランス、米国で実施された症例集積研究から得たものである¹⁻³⁾。この症例集積研究にはRCVSを発症した患者262人が含まれている。

Medsafeは、M²モニタリング計画^{*1}に「セロトニン再取り込み阻害薬またはトリプタン系薬に伴う雷鳴頭痛/RCVS」を追加した。処方者は、これらの医薬品に伴う再発性の雷鳴頭痛症例またはRCVSの疑い症例をすべて、CARM^B (ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター) に報告すること。処方者は、血管造影検査を実施しなかった場合も、症例を報告すること。

^A Reversible cerebral vasoconstriction syndrome

^B Centre for Adverse Reactions Monitoring

◇RCVSとは何か？

RCVSは、再発性の雷鳴頭痛と血管造影で認められる可逆性の分節状脳血管攣縮を特徴とする多様な症状を表すための統一用語である。症状には、コール・フレミング症候群、中枢神経系の良性血管障害、産褥期の血管障害、特発性雷鳴頭痛などがある。

◇臨床症状⁴⁾

RCVSの典型的な臨床症状は、重度の頭痛が突然起こり、1～3週間にわたり繰り返されることである。頭痛に悪心、嘔吐、羞明を伴うことがある。頭痛のほとんどは両側性で、後頭部に起こる。頭痛(片頭痛を含む)の既往のある患者は、通常経験する頭痛とは異なっていると説明する。

神経系の合併症は患者の最大50%に発生する。その合併症には、発作、皮質くも膜下出血、虚血性脳卒中、脳内出血などがある。

RCVS患者は女性と中年(年齢中位数40～60歳)に多い。患者の最大80%では、労作、咳嗽、排便、性行為など、引き金となるものが特定されている。

◇RCVSの診断

RCVSの診断は専門医が行うべきである。下記の3事象すべてに該当する場合、RCVSと診断される。

1. 多発性雷鳴頭痛の既往がある。
2. 脳動脈の分節状血管攣縮が認められ[血管造影で数珠(string and beads)状を呈する]、可逆性である(初回およびそれ以降数回実施する脳血管造影で、発症後12週間以内に血管が完全にもしくは著しく正常化したことが確認される)。
3. 動脈瘤くも膜下出血、頭頸部動脈解離、または中枢神経系の原発性血管炎など、雷鳴頭痛の他の原因が除外されている。

雷鳴頭痛を呈している患者では、通常のCT撮影や腰椎穿刺ではRCVSを除外できない。患者が原因不明の再発性頭痛をもち、かつ血管作用薬を使用している場合、原因をさらに調べるためCT血管造影または磁気共鳴血管造影が必要と考えられる。

◇考えられるRCVSの原因¹⁻³⁾

RCVSは自発的に起こることもあるが、副次的原因と考えられるものもいくつか明らかになっている。血管作用性物質(症例の50%)と産褥期(患者の9%)は、最も関係があるとされる副次的原因である(表1)。

表1:RCVSの発現に関連する血管作用性物質⁴⁾

セロトニン作動薬	選択的セロトニン再取り込み阻害薬, およびトリプタン系薬
違法薬物	大麻, コカイン, エクスタシー, アンフェタミン, およびLSD
麦角アルカロイド	Ergotamine, methergine, lisuride, およびbromocriptine
交感神経刺激薬	エフェドリン, およびダイエツト薬
免疫抑制薬	Tacrolimus, cyclophosphamide, およびインターフェロン α
その他	ニコチンパッチ, ニンジン, インドメタシン, アルコールの短時間での大量摂取, および経口避妊薬

◇治療選択肢

一般的見解として, すべての患者には対症療法を行い, 副次的原因と考えられるものを中止または是正し, 引き金となるものをそれ以降回避することが必要である。

◇予 後

ほとんどの患者は完全に回復する。しかし, 前向き症例集積研究によれば, 患者の3~9%に神経障害が残ることが示されている⁵⁾。

文 献

- 1) Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, et al. 2006. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 67: 2164-9.
- 2) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al. 2007. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 130: 3091-101.
- 3) Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. 2011. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Archives of Neurology* 68: 1005-12.
- 4) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. 2010. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an under-recognized clinical emergency. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 3: 161-71.
- 5) Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. 2010. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 8: 1417-21.

参考情報

* 1: 特定の医薬品に着目した有害反応報告を促進するため, 2011年3月に開始された新たな医薬品モニタリング計画。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/M2MedicinesMonitoring.asp>

医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.09 (2011/04/28) 参照

薬剤情報

- ◎Duloxetine〔デュロキセチン塩酸塩, Duloxetine Hydrochloride (JAN), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI), 抗うつ薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Sertraline〔塩酸セルトラリン, Sertraline Hydrochloride (JAN), SSRI〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Citalopram〔シタロプラム, Citalopram Hydrobromide (USAN), SSRI〕海外: 発売済
- ◎Paroxetine〔パロキセチン塩酸塩水和物, Paroxetine Hydrochloride Hydrate (JAN), SSRI〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Fluoxetine〔塩酸フルオキセチン, Fluoxetine Hydrochloride (USAN), SSRI〕海外: 発売済
- ◎Sumatriptan〔スマトリプタンコハク酸塩, Sumatriptan Succinate (JAN), 5-HT_{1B/1D}受容体作動薬, 片頭痛治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.15 (07/19) R07

【NZ MEDSAFE】

●スタチン系薬と ciclosporin の併用によるミオパチーのリスク

Statins, Ciclosporin and the Risk of Myopathy

Prescriber Update Vol. 33 No. 2

通知日: 2012/06

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/StatinsCiclosporinRiskMyopathyJune2012.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2012.pdf

スタチン系薬とciclosporinを併用している患者では、スタチン関連有害事象のリスクが上昇する可能性がある。現在ciclosporinを使用中の患者が、脂質低下療法も必要とする場合、スタチン系薬は慎重に使用すべきである。処方者は、必要最低用量を処方し、有害反応と治療効果をモニターすべきである。

臓器移植を受けた患者には、脂質異常症がよくみられる。腎臓、膵臓、心臓の移植患者の最大80%、肝臓移植患者の最大45%に、脂質異常症が発生すると推定されている。さらに、副腎皮質ステロイド薬やciclosporinなどの免疫抑制薬もすべて、脂質異常症との関連がみられている^{1,2)}。これらの理由で、移植患者はスタチン療法を必要とすることが多い。PHARMAC (ニュージーランド医薬品管理庁) のデータによれば、ciclosporin使用患者の約3分の1はスタチン系薬も使用している。

薬物動態学的研究で、ciclosporinがすべてのスタチン系薬と相互作用し、スタチン系薬の血漿中濃度を上昇させることが確認されている^{3,4)}。Ciclosporinは、CYP3A4やいくつかの膜輸送体 (OATP2, P糖蛋白質など) を阻害する⁵⁾。スタチン系薬の代謝経路には、CYP3A4, OATP2, およびP糖蛋白質が含まれている(表1)。水溶性のスタチン系薬については、筋細胞に入ることができ

ずに膜構造を変化させることができないため、ミオパチーのリスクが低いことが示唆されてきた⁶⁾。

表1: ニュージーランドで使用可能なスタチン系薬の特徴²⁾

スタチン系薬	効力が同等となる用量 (mg/日)*	CYPによる代謝	P糖蛋白質基質	OATP2基質	脂溶性
Atorvastatin	5	3A4	なる	なる	ある
Pravastatin	20	受けない	なる	なる	ない
Rosuvastatin	?	2C9 (微量)	ならない	なる	ない
Simvastatin	10	3A4	なる	なる可能性あり	ある

* LDLコレステロールをベースラインから25～30%低下させるのに必要な用量

ミオパチーは、スタチン療法の最も重度の有害反応である。スタチン系薬の血漿中濃度が高いほど、ミオパチーのリスクは上昇する⁷⁾。臨床研究では、スタチン系薬使用患者のミオパチー発生率が以下のように推定されている⁶⁾。

- ミオパチー…100,000人・年あたり5人
- 横紋筋融解症…100,000人・年あたり1.6人
- 筋肉痛または筋炎…患者の2～7%
- クレアチンキナーゼ上昇…無症候性の患者の11～63%

スタチン誘発性ミオパチーの他のリスク因子は、女性、腎機能または肝機能の低下、BMI(体格指数)低値、甲状腺機能低下症、本人または家族が横紋筋融解症の関連症状に既往があることなどである。

ニュージーランドでは、simvastatin, atorvastatin, pravastatinはPHARMACの補助金給付の対象となっている。Rosuvastatinはニュージーランドで販売が認可されているが、現時点で保険給付の対象ではない。

文献

- 1) Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L, et al. 2008. Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clinical Transplantation* 22: 113-9.
- 2) Kahwaji JM, Dudek RR. 2006. How can we manage hyperlipidemia and avoid rhabdomyolysis in transplant patients? *Permanente Journal* 10: 26-8.
- 3) Shitara Y, Sugiyama Y. 2006. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacology and Therapeutics* 112: 71-105.
- 4) Kallioikoski A, Niemi M. 2009. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *British*

Journal of Pharmacology 158: 693-705.

- 5) Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. 2008. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clinical Pharmacokinetics* 47: 463-74.
- 6) Tomaszewski M, Stepien KM, Tomaszewska J, et al. 2011. Statin-induced myopathies. *Pharmacological Reports* 63: 859-66.
- 7) Arrow Pharmaceuticals (NZ) Limited. 2011. Arrow Simva Data Sheet 7 September 2011. URL: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/ArrowSimvatab.pdf> (accessed 25 May 2012).

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.14 (2011/07/07), Vol.8 No.09 (2010/04/28), 【豪TGA】Vol.8 No.23 (2010/11/11)

薬剤情報

- ◎Ciclosporin [シクロスポリン (JP), Cyclosporine (USAN), 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
- ◎Atorvastatin [アトルバスタチンカルシウム水和物, Atorvastatin Calcium Hydrate (JAN), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pravastatin [プラバスタチンナトリウム, Pravastatin Sodium (JAN), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Rosuvastatin [ロスバスタチンカルシウム, Rosuvastatin Calcium (JAN), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Simvastatin [シンバスタチン, HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 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