

医薬品安全性情報 Vol.10 No.23 (2012/11/08)

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)】

- 違法なインターネット薬局の取締り.....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) がレビューを開始.....4
- Codeine 含有医薬品のレビュー開始.....7

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

- 抗精神病薬の学習モジュール8

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 4, 2012
 - 抗アンドロゲン薬: 肝毒性のリスク10
 - Thalidomide[‘Thalomid’]: 可逆性後白質脳症症候群13

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.23(11/08) R01

【 米 FDA 】

• 違法なインターネット薬局の取締り

FDA takes action against thousands of illegal Internet pharmacies

FDA News Release

通知日:2012/10/04

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm322492.htm>

(抜粋)

FDAは、各国の規制機関や国際的な警察機関と協力し、潜在的に危険な医薬品や未承認薬を消費者に違法販売していた 4,100 以上のインターネット薬局^A の取締りを実施した。取締り措置には、民事・刑事責任の追及、違法製品の押収、違法ウェブサイトの削除などが含まれていた。

この取締りは、第 5 回IIWA (International Internet Week of Action: 国際インターネット対策週間) の期間中に行われた。年 1 回開催されるIIWAは、偽造や違法の疑いのある医療製品のオンラインでの販売・流通を撲滅するための世界規模での協調的取組みである^B。2012 年の取組みとして「Pangea作戦V」*¹ を 9 月 25 日～10 月 2 日に実施し、全世界で 18,000 以上の違法薬局ウェブサイトを閉鎖させ、約 1,050 万ドル相当の医薬品を押収した。

Pangea 作戦 V の期間中に FDA は、未承認薬や潜在的に危険な医薬品を販売しているウェブサイトを狙いを定めた。多くの場合、これらの医薬品は、資格を有する医療従事者の監督下に限り使用することを FDA が承認した有効成分、または安全性の懸念からすでに米国で販売中止となった有効成分を含有しているため、公衆衛生上有害となる可能性がある。

今回の作戦を通じて特定された違法医薬品には以下が含まれる。

- **Domperidone**: 消化管運動改善薬/制吐薬。不整脈、心停止、突然死などの重篤な有害作用を引き起こす可能性があるため*²、米国では 1998 年に販売中止となった。母親が、母乳の分泌量を増やそうとして domperidone を使用している場合があり(この使用目的は承認されていない)*³、これらの危険性が母親の授乳を通じて乳児に伝わる可能性がある。
- **Isotretinoin** (以前に米国では[‘Accutane’]の商品名で販売されていた): 重度の結節性ざ瘡(にきび)の治療用として使用されるが、本剤を使用中に妊娠すると、重度の先天性欠損などの重大なリスクがある*⁴。消費者へのリスクを最小化するため、米国では FDA が承認した isotretinoin カプセルは、規制された流通経路からのみ入手可能である*⁵。
- **Oseltamivir phosphate** [‘Tamiflu’]: インフルエンザの治療用に使用されるが、オンラインでは「ジェネリック[‘Tamiflu’]」として販売されることが多い。しかし、FDA が承認した[‘Tamiflu’]の

^A インターネット上にウェブサイトを開設し、医薬品の販売を行う業者。(訳注)

^B INTERPOL(国際刑事警察機構), WCO(World Customs Organization: 世界税関機構), FDA といった、100 カ国の警察、税関、医薬品規制機関などが参加している。

ジェネリック製品は存在しない。以前 FDA が行った分析では、不正な「ジェネリック[‘Tamiflu’]」には不適切な有効成分が含有されており、インフルエンザの治療には効果がないと考えられることが判明した。その時検出された不適切な有効成分は penicillin に類似したものであり、penicillin 製品に対してアレルギーのある消費者では、重度のアレルギー反応(アナフィラキシーと呼ばれ、突然発症し生命を脅かす危険もある反応など)を引き起こす可能性がある*6。

• **Sildenafil citrate** [‘Viagra’]: 勃起不全の治療用に使用される。血管拡張作用があるため、ある種の心疾患を有する消費者は sildenafil citrate を使用すべきでない。医療従事者の非監督下でこの薬剤を使用中の消費者は、有機硝酸薬を sildenafil citrate と併用すると血圧降下作用が増強される*7 といった薬物相互作用が起こる可能性を知らない場合がある。

参考情報

*1: 2012 年で 5 回目の実施であり、過去の同作戦に関しては、医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.8 No.01 (2010/01/08), Vol.9 No.23 (2011/11/10) を参照。

また、本件については各国規制機関からも報告されている(下記リンクを参照)。

• 英国 MHRA

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON189211>

• ニュージーランド MEDSAFE

<http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2012/GlobalOperationMedicine.asp>

*2: 医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.10 No.08 (2012/04/12), Vol.5 No.01 (2007/01/12) ほかを参照。

*3: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.2 No.12 (2004/06/24) を参照。

*4: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.5 No.11 (2007/05/31), 【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.15 (2009/07/23) ほかを参照。

*5: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.2 No.23 (2004/12/09), Vol.4 No.21 (2006/10/19) ほかを参照。

*6: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.8 No.15 (2010/07/22), 【カナダ Health Canada】Vol.4 No.01 (2006/01/12) を参照。

*7: 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.5 No.02 (2007/01/25) を参照。

薬剤情報

◎ Domperidone [ドンペリドン, ドパミン D2 受容体遮断薬, 制吐薬, 消化管運動改善薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ Isotretinoin [VitaminA 誘導体, 難治性にきび治療薬] 海外: 発売済

◎ Oseltamivir [オセルタミビルリン酸塩, Oseltamivir Phosphate (JAN), ノイラミニダーゼ阻害薬, 抗 A 型/B 型インフルエンザウイルス薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Sildenafil [シルデナフィルクエン酸塩, Sildenafil Citrate (JAN), PDE5 (phosphodiesterase type 5) 阻害薬, 勃起不全治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10 (2012) No.23 (11/08) R02

【 EU EMA 】

● ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC) がレビューを開始

**Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 1-3
October 2012**

News

通知日: 2012/10/05

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/10/news_detail_001623.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

◇PRACが最初のreferral procedure (付託手続き)を開始

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC^A) *¹ は、2012年10月1～3日に開催した第3回会議で、医薬品安全性監視に関する新たなEU規則に則った第1回の医薬品安全性レビューを開始した。

この安全性レビューの対象は、小児での術後痛の緩和に用いた場合のcodeine含有医薬品である。Codeine含有医薬品はEU加盟国の各国レベルでのみ承認されている。PRACは入手可能なすべての情報を評価し、CMDh^B (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ) に勧告を行う予定である。新規則では、各国承認の医薬品に関しては、PRACの勧告にもとづき、CMDh主導で意思決定を行うと規定されている。この新規則により、安全性勧告の実施がEU全体で統一して行われるようになる。

今回のレビューに関する詳細は下記関連情報のリンクを参照。

◇安全性レビューの透明性を強化

ファーマコビジランスに関する新たな法令では、欧州の医薬品安全性監視システムの公開性と透明性を明瞭に確約している。EU全体での安全性レビューに際しては、EMAはかつてないほど多くの情報をレビュー開始時に提供する。Codeine含有医薬品の安全性レビューのために公開された主な情報は下記の通りである。

- Codeine含有医薬品のレビューに関する発表文書

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

- 英国が作成した付託届出書
- PRACが作成した製造販売承認取得者が対処すべき問題のリスト
- 手続き進行スケジュール

PRAC会議後に入手可能なすべての情報の概要は、下記関連情報のリンクを参照。

関連情報

- Review of codeine-containing medicines started (Codeine含有医薬品のレビュー開始)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
※本号の記事参照
- Announcement - Review of codeine-containing medicines started (Codeine含有医薬品レビュー開始の発表)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medicinal_products/Procedure_started/WC500133297.pdf
- Referral notification Codeine (付託届出書)
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500133300
- PRAC list of questions (PRAC作成の問題リスト)
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500133298
- Timetable for the procedure (手続き進行スケジュール)
http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500133299

参考情報

*1:PRACについて

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000538.jsp&mid=WC0b01ac058058cb19

PRACは、ヒト用医薬品のリスク管理をあらゆる面から評価することを責務とする。医薬品の治療効果も考慮しつつ、有害反応のリスクの検出、評価、最小化、および情報伝達などを行う。市販後安全性研究のデザインおよび評価と、医薬品安全性監視の査察 (pharmacovigilance audit) の評価も担当する。

PRACの主な責務は、ヒト用医薬品の安全性監視活動に関わる問題についての勧告と、リ

スク管理システムに関する勧告を作成することであり、リスク管理システムの有効性のモニタリングも含む。

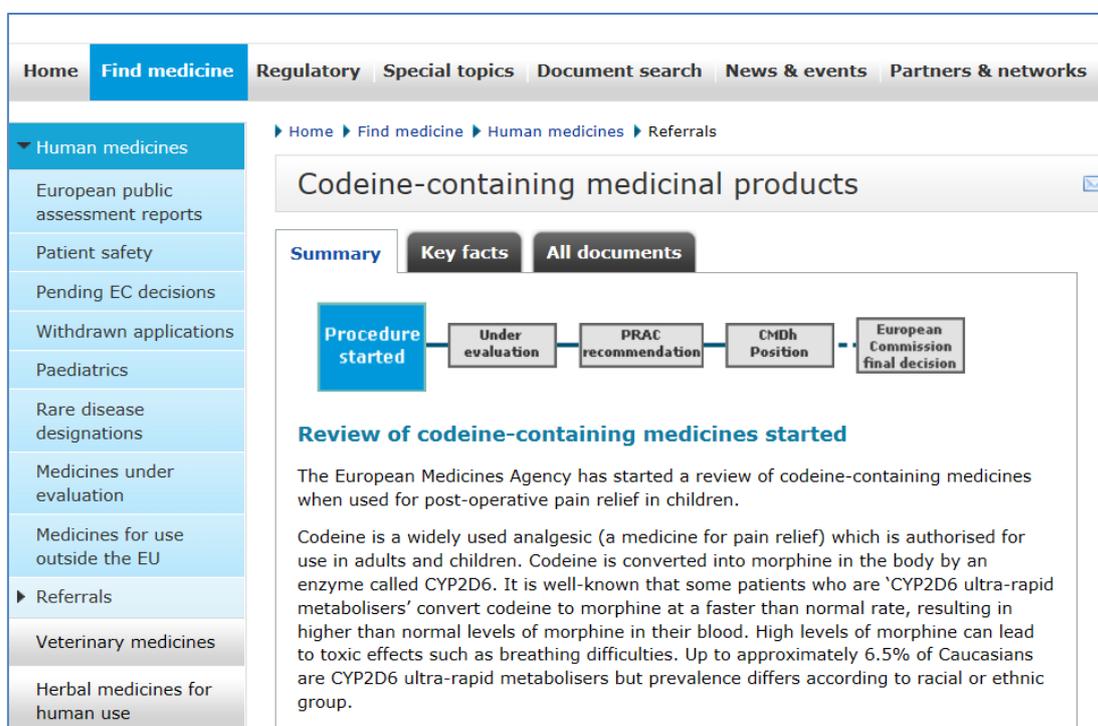
PRACは通常、作成した勧告を、CHMP^C(医薬品委員会)、CMDh, EMA事務局 (European Medicines Agency secretariat)、管理委員会 (Management Board)、および欧州委員会 (EC) へ適宜提出する。

PRACによるレビューの状況は、”Referrals”のサイトで検索することができる。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/referral_search.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

下図はCodeineで検索した結果で、レビューが現在どの段階にあるかを知ることができる^D。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f



◆ 関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.17 (2012/08/16)

^C Committee for Medicinal Products for Human Use

^D 安全情報部による補足。

Vol.10(2012) No.23(11/08) R03

【 EU EMA 】

• Codeine 含有医薬品のレビュー開始

Review of codeine-containing medicines started

Referral

通知日:2012/10/31(更新)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_containing_medicinal_products/Procedure_started/WC500133297.pdf

2012年10月3日に、EMAはcodeine含有医薬品についてレビューを開始した。Codeineは広く用いられている鎮痛薬で、成人および小児への使用が承認されている。Codeineは、CYP2D6 と呼ばれる酵素によって体内でモルヒネに変換される。

一部の患者はCYP2D6 ultra-rapid metaboliserであり、これらの患者は通常より速い速度でcodeineをモルヒネに変換するため、モルヒネの血中濃度が通常より高くなることがよく知られている。モルヒネが高濃度になった場合、呼吸困難などの有害作用が起こることがある。白人の最大約6.5%がCYP2D6 ultra-rapid metaboliserであるが、その割合は人種/民族により異なる。

最近、codeineを術後の小児に投与した場合にモルヒネ毒性のリスクが上昇することへの懸念が生じている。特に、ultra-rapid metaboliserである小児が閉塞性睡眠時無呼吸症(睡眠中にたびたび呼吸が止まる症状)の治療として扁桃摘出術またはアデノイド切除術を受けた後にcodeineを投与され、致死性または生命を脅かす呼吸抑制を発症した症例がわずかに報告されている。

EMAは、小児での疼痛の緩和に用いた場合のcodeine含有医薬品について、そのベネフィット/リスク・バランスがこの新たな情報によりどのような影響を受けるかを評価する予定である。

参考情報

※ファーマコビジランス・リスク評価委員会での本レビュー開始に関する情報は、本号のEMAの別記事を参照。レビューの状況に関する情報は、下記のサイト参照。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

※本レビューは、2012年10月3日の開始時点ではレビューの対象が小児での術後痛緩和であったが、討議の後、10月31日付でレビューの範囲が小児での疼痛緩和へ拡大された。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.10 No.18(2012/08/30)

薬剤情報

◎Codeine〔コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), 麻薬性鎮咳薬, 鎮痛薬〕

国内:発売済 海外:発売済

Vol.10 (2012) No.23 (11/08) R04

【 英 MHRA 】

• 抗精神病薬の学習モジュール

Antipsychotics learning module

通知日:2012/10/03

<http://www.mhra.gov.uk/ConferencesLearningCentre/LearningCentre/Medicineslearningmodules/Antipsychoticslearningmodule/index.htm>

◇抗精神病薬の学習モジュールについて

抗精神病薬は非常に広く処方されており、主として精神病を適応とするが、他の適応にも処方される。このモジュールは、抗精神病薬の最も重要な有害作用について説明し、抗精神病薬のリスクの予測、最小化、管理のために医療従事者がとることのできる対応について情報提供する。

この学習モジュールは、医療、看護、薬剤の専門家向けである。薬剤師、一般開業医および精神科での診療を開始して間もない医師には特に適している。この分野において経験豊富な医療従事者にとっては、診療内容を改めて見直すのに役立つであろう。

このモジュールを抗精神病薬の製品概要 (SPC) や臨床使用に関する正式なガイドラインと併せて使用すれば、抗精神病薬から最大限のベネフィットを得るのに役立つであろう。

このモジュールを完了すると、以下について学習することができる。

- 個々の抗精神病薬とその分類
- 抗精神病薬全般の主なリスク
- 抗精神病薬のリスクの要因、およびリスクを軽減する方法の概要
- 抗精神病薬の主な相互作用
- 抗精神病薬のさまざまな使用状況 (認知症高齢者での使用、即効性および長時間作用性の非経口抗精神病薬の使用、clozapine の使用など) におけるリスク、およびこれらのリスクを最小化する方法の概要

学習モジュールの完了には約 3 時間半を要する。一気に終える必要はない。

抗精神病薬の学習モジュールは、下記サイトからアクセスできる^A。

<http://www.mhra.gov.uk/ConferencesLearningCentre/LearningCentre/Medicineslearningmodules/Antipsychoticslearningmodule/CON155606>

3. Principal risks and risk-reduction measures

This learning module discusses noteworthy risks for antipsychotics. Summaries of product characteristic and the BNF should be consulted for a fuller account of the adverse effects and warnings for individual antipsychotics.

The frequency of adverse effects often varies between different antipsychotics; more information is given in the discussion on individual risks

- Gastrointestinal adverse effects—including constipation, dry mouth, nausea
- Central nervous system adverse effects
 - Sedation and sleep disturbances
 - Extrapyramidal side effects—acute dystonia, akathisia, parkinsonism, tardive dyskinesia
 - Neuroleptic malignant syndrome
 - Convulsions
- Cardiovascular adverse effects
 - Blood pressure changes
 - Cerebrovascular events
 - Cardiac rhythm disorders particularly QT interval prolongation
 - Venous thromboembolism
- Metabolic adverse effects—including weight gain, dyslipidaemia, hyperglycaemia
- Hyperprolactinaemia and sexual adverse effects—including menstrual disturbances, sexual dysfunction, osteoporosis
- Blood disorders—including neutropenia, agranulocytosis
- Temperature regulation—hypothermia and hyperthermia
- Adverse effects on the skin—including rash, pruritus, photosensitivity
- Adverse effects on the eye—including precipitation of glaucoma, mydriasis, and pigmentation
- Antimuscarinic adverse effects—including constipation, nasal stuffiness, and urinary retention
- Dependence and withdrawal reactions
- Drug interactions—including interactions which increase adverse effects (hypotension, sedation, cardiac rhythm disturbances)

図 1: 主なリスクとリスク軽減策 (セクション 3 より)

セクション 3 では、抗精神病薬の主なリスクとして胃腸、中枢神経系、心血管系への有害作用など 12 種類が挙げられている。これらの有害作用は、図 2 のようにさらに説明がなされている。(訳注)

3.2.1 Sedation and sleep disturbances

Sedative effects are common with some antipsychotics, especially those with significant antihistaminic activity. Sedative effects include drowsiness and hypersomnia.

Factors which increase risk

Concomitant use of an antipsychotic and another sedative drug such as an antihistaminic or a benzodiazepine increases the likelihood of effects such as daytime drowsiness.

CNS depressant effects can be considerably increased if elimination of the antipsychotic is substantially reduced as could happen in patients with liver disorders or renal impairment in the case of antipsychotics that are excreted by the kidney. In severe liver impairment, the use of certain antipsychotics including phenothiazines could lead to serious effects including coma.

Risk-reduction measures

As sedative effects are dose-related, starting treatment with a low dose and using the minimum effective dose for maintenance treatment can minimise sedation.

Patients should be advised that antipsychotic-related sedation may affect ability to drive and use machinery.

Treatment

Sedative effects generally diminish spontaneously with continuing treatment; if they do not, consider reducing the dose and if this is not effective, consider using a less sedating antipsychotic. If a benzodiazepine is also being used, consider decreasing the dose or stopping.



図 2: 鎮静作用と睡眠障害 (セクション 3 より)

個々のリスクについて、リスクを高める要因、リスク軽減策、治療の説明がなされている。(訳注)

^A 図は、安全情報部が抗精神病薬の学習モジュールから一部を抜粋したものである。(訳注)

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.10 No.01 (2012/01/06)

Vol.10 (2012) No.23 (11/08) R05

【カナダ Health Canada】

●抗アンドロゲン薬:肝毒性のリスク

Antiandrogens and hepatotoxicity

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 4, 2012

通知日:2012/10/02

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n4-eng.php#a2

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n4-eng.pdf

◇要点

- 最近Health Canadaが行った安全性レビューで、すべての抗アンドロゲン薬には依然として、肝毒性に関する重要な安全性の懸念があることが示唆された。
- 有害反応の頻度や臨床的特徴は、個々の抗アンドロゲン薬で異なっていると考えられる。
- 医療従事者は、抗アンドロゲン薬の使用に伴う肝毒性のリスクについて認識すべきである。



抗アンドロゲン薬は、進行性または転移性の前立腺癌の治療のため、アンドロゲン除去療法で用いられる医薬品クラスである。非ステロイド性抗アンドロゲン薬 (flutamide, bicalutamide, および nilutamide) と、ステロイド性抗アンドロゲン薬 (cyproterone acetate) の2種類に分類される¹⁾。いずれも、前立腺細胞内で、循環アンドロゲンと受容体との結合を競合阻害し、それによりアポトーシスを促進し、前立腺癌の増殖を阻害することで薬効を発揮する。ステロイド性抗アンドロゲン薬は、それに加えて、テストステロン産生を抑制する能力も有する。個々の抗アンドロゲン薬に応じて、単剤での使用、および放射線療法、LH-RH^A (黄体形成ホルモン放出ホルモン) アナログ、またはアンドロゲンを完全に遮断するための精巣摘除術との併用が承認されている²⁻⁵⁾。

抗アンドロゲン薬は20年以上前からカナダで販売されてきた。Flutamideは1984年に、ステージB2およびステージCの進行性前立腺癌と、ステージD2の転移性前立腺癌の治療を適応として、Health Canadaにより承認された²⁾。Cyproterone acetateは1987年に、進行性前立腺癌の治療を適応として承認された³⁾。Bicalutamideは1996年、nilutamideは1997年に、ステージD2の転移性前立腺癌の治療を適応として承認された^{4,5)}。肝毒性および肝不全のリスクはすでに、flutamide²⁾,

^A luteinizing hormone-releasing hormone

cyproterone acetate³⁾, bicalutamide⁴⁾, およびnilutamide⁵⁾のカナダの製品モノグラフ「警告および使用上の注意」に記載済みであるが、先頃Health Canadaが行った安全性レビューで、依然として肝毒性に関する重要な安全性の懸念があることが示唆された。

2012年3月31日時点までに、Health Canadaには、抗アンドロゲン薬使用との関連が疑われる60～98歳の男性での肝毒性症例が25例報告されている。そのうち24例は重篤であった(表1)。最も多くみられた有害反応は黄疸、肝酵素値上昇、悪心、肝壊死、腹水、肝炎であった。表1で除外した1件の肝毒性報告は、男性型多毛症のため抗アンドロゲン薬を使用していた女性の症例であった。

抗アンドロゲン薬の使用に伴う肝毒性のリスクは、臨床医学文献にも記載されている。ステロイド性、非ステロイド性とも肝毒性との関連がみられてきたが、これらの有害反応の頻度や臨床的特徴は、個々の医薬品で異なると考えられる^{1,6,7)}。例えば、ある観察研究の結果では、flutamideの使用患者の方がcyproterone acetateの使用患者より肝毒性の発生割合が高かった(15.3%対9.5%, $p=0.034$)⁸⁾。この研究でさらに、重篤な肝毒性(肝酵素値の上昇が基準値上限の6倍以上と定義)はflutamideの使用で4.8%, cyproterone acetateの使用で3.8%という結果が示された。Bicalutamideとnilutamideでは、重篤な肝毒性の報告はまれであった¹⁾。

公表された臨床研究およびCanada Vigilanceデータベース収載の症例報告から得られたデータは一貫して、カナダ国内で販売されているすべての抗アンドロゲン薬が肝毒性リスクを伴うことを示唆している。医療従事者は、抗アンドロゲン薬の使用に伴う肝毒性リスクを認識すべきである。

[執筆者: Eduardo del Campo, MD, Health Canada]

表1: 抗アンドロゲン薬使用との関連が疑われる肝毒性の症例報告(男性患者)
(2012年3月31日時点までにHealth Canadaに提出された報告)*

抗アンドロゲン薬	症例数 合計 [†]	重篤例数 [†]	重篤例の転帰 [§]			
			回復	回復せず	死亡	不明
Bicalutamide	2	2	0	1	0	1
Cyproterone acetate	9	9	2	1	6	0
Flutamide	15	14	7	1	6	0
総計 [¶]	25	24	9	3	11	1

*これらのデータから有害反応発現率を確定することはできない。有害反応は過少報告されており、使用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。

[†] 2012年3月31日時点までに nilutamide に関わる症例報告はなかった。

[‡] Food and Drugs Act and Regulations (食品医薬品法および規則)では、重篤な有害反応について「用量にかかわらず医薬品に対して生じた有害かつ意図しない反応であり、入院または入院の延長を要するもの、先天異常を起こすもの、永続的または重大な障害や機能不全に至るもの、生命を脅かすか死亡に至るもの」と定義している。

[§] 報告時点

[¶] 症例、重篤例、死亡例の各症例数の合計は総計と一致しない。Cyproterone acetate と flutamide を併用し、転帰が死亡であった1症例を含んでいるためである。

文 献

- 1) Gillatt D. Antiandrogen treatments in locally advanced prostate cancer: Are they all the same? *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132 (Suppl 1):S17-26.
- 2) Euflex (flutamide) [product monograph]. Kirkland (QC): Merck Canada Inc.; 2011.
- 3) Androcur (cyproterone acetate) [product monograph]. Toronto (ON): Bayer Inc.; 2011.
- 4) Casodex (bicalutamide) [product monograph]. Mississauga (ON): AstraZeneca Canada Inc.; 2011.
- 5) Anandron (nilutamide) [product monograph]. Laval (QC): sanofi-aventis Canada Inc.; 2011.
- 6) Manso G, et al. Spontaneous reporting of hepatotoxicity associated with antiandrogens: data from the Spanish pharmacovigilance system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15 (4):253-9.
- 7) Thole Z. Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int* 2004;73 (4):289-95.
- 8) Lin AD, Chen KK, Lin AT, et al. Antiandrogen-associated hepatotoxicity in the management of advanced prostate cancer. *J Chin Med Assoc* 2003;66 (12):735-40.

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.8 No.8 (2010/04/01)

薬剤情報

◎Bicalutamide [ビカルタミド, 非ステロイド性抗アンドロゲン薬, 前立腺癌治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Cyproterone [酢酸シプロテロン, Cyproterone acetate (JAN), 抗男性ホルモン薬] 海外: 発売済

◎Flutamide [フルタミド, 非ステロイド性抗アンドロゲン薬, 前立腺癌治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.10(2012) No.23(11/08) R06

【カナダ Health Canada】

• Thalidomide[‘Thalomid’]:可逆性後白質脳症症候群

Thalomid and posterior reversible encephalopathy syndrome

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 22, No. 4, 2012

通知日:2012/10/02

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n4-eng.php#a3

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v22n4-eng.pdf

可逆性後白質脳症症候群(PRES^A)は一般に、頭痛、視覚障害、発作、精神機能変化を伴い、またX線所見で大脳半球の後方領域に左右対称性の浮腫がみとめられることの多い神経症候群である¹⁾。PRESは急激な血圧上昇を伴うことが多く、免疫抑制薬の使用患者にもみられることがある²⁾。PRESは一般に、そのきっかけとなった主な誘因をコントロールすることで回復可能であることが特徴である¹⁾。

Thalidomide[‘Thalomid’]は、多発性骨髄腫の治療に用いられる免疫調節薬である³⁾。内皮細胞に対する同薬の免疫抑制作用によりPRESが発症する可能性が示唆されている²⁾。Thalidomideとの関連が疑われるPRES症例の一部は、文献で報告されている^{2,4,5,6)}。

公表された症例の1つはHealth Canadaに報告されていた。多発性骨髄腫で自家幹細胞移植を受けた後、維持療法としてthalidomideを200 mg/日服用していた49歳の女性であった。Thalidomideを約11か月間服用後に焦点性運動発作が2度起こり、全般強直間代発作(目撃情報あり)に移行した。Lorazepamの投与により発作は治まり、理学的検査で正常血圧を示した。患者には不安と自覚的な短期記憶喪失も発現した。脳のMRI(磁気共鳴撮影)では、T2強調画像で後頭葉および後部頭頂葉に多巣性病変が高信号域としてみられるなど、PRESと一致する所見を示した。患者はphenytoinを処方されたが、その後、薬剤アレルギーと考えられる症状のため、valproic acidに変更された。3か月後、フォローアップMRIで、T2強調画像上に高信号域として認められていた病変部が完全に消失していることが確認された。Valproic acidは漸減され、その後発作は起きなかった。Health Canadaは、同様の有害反応の疑い症例があればCanada Vigilance Programに報告するよう奨励する。

文献

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334(8):494-500.
- 2) Pandey R, Patel A, Shah S, et al. A rare complication in a case of multiple myeloma on therapy with thalidomide and dexamethasone -- reversible posterior lobe leukoencephalopathy. *Leuk*

^A Posterior reversible encephalopathy syndrome. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RSLS)とも言う。

Lymphoma 2006;47(7):1431-4.

- 3) Thalomid (thalidomide) [product monograph]. Mississauga (ON): Celgene Inc.; 2012.
- 4) Kanard AM, Kane G, Thome SD, et al. Thalidomide associated with seizures and neuroradiologic features suggestive of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in the setting of multiple myeloma and renal failure [abstract 4618]. *Blood* 1999;94(10 Suppl 1):311b.
- 5) Tam CS, Galanos J, Seymour JF, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome complicating cytotoxic chemotherapy for hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2004;77(1):72-6.
- 6) Chow S, Cheung CS, Lee DH, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a patient with multiple myeloma treated with thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2012;53(5):1003-5.

薬剤情報

©Thalidomide〔サリドマイド, 多発性骨髄腫治療薬〕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