

医薬品安全性情報 Vol.11 No.02 (2013/01/17)

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)】

- Varenicline [‘Chantix’]: 心血管有害事象のリスクに関する安全性レビューの更新情報.....2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2012 年 11 月)5

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 点眼薬中のリン酸塩に関する Q&A8

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

- Drug Safety Update Vol. 6, No. 5, 2012
 - Carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine: *HLA-A* 3101* アレルに関連した重篤な皮膚反応のリスク11

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

- Prescriber Update Vol. 33 No.4
 - 悪性症候群なのか？セロトニン症候群なのか？14
 - 副腎皮質ステロイド: 筋骨格系有害事象のリスクが上昇16

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.11 (2013) No.02 (01/17) R01

【 米FDA 】

●Varenicline[‘Chantix’]:心血管有害事象のリスクに関する安全性レビューの更新情報

Safety review update of Chantix (varenicline) and risk of cardiovascular adverse events

Drug Safety Communication

通知日:2012/12/12

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm330367.htm>

この更新情報は、2011年6月16日付^Aおよび2011年7月22日付^BFDA Drug Safety Communicationの続報である。

FDAは、禁煙補助薬varenicline[‘Chantix’]のプラセボ対照臨床試験について行われた大規模な統合解析(メタアナリシス)の結果に関する情報を、国民一般に提供する。このメタアナリシスは、FDAが[‘Chantix’]の製造業者に心血管系の安全性をさらに評価するため要求したもので、このメタアナリシスの結果を医療従事者と患者が知ることは重要であるとFDAは考えている。FDAは、2011年6月のDrug Safety Communication^Aで初めて、[‘Chantix’]に伴い心血管有害事象のリスクが上昇する可能性について国民一般に通知した。

…… Varenicline[‘Chantix’]について ……………

- 成人の禁煙を補助するために用いられる処方箋薬で、喫煙によるニコチンの脳への作用を阻害する¹⁾。
- プラセボに比べ、1年間の持続禁煙率を高める。
- 2012年8月までの12カ月間の売上高によれば、[‘Chantix’]の大半は院外薬局(小売店88%、小売店以外8%、通信販売4.5%)に卸されていた²⁾。2012年9月までの12カ月間に、米国の院外薬局で[‘Chantix’]の処方約230万件が調剤され、約126万人の患者が[‘Chantix’]を受け取った³⁾。

………

[‘Chantix’]群では、プラセボ群に比べ、主要心血管有害事象(心血管死、非致死性心臓発作、および非致死性脳卒中からなる複合転帰)の発生率が高かった。これらの有害事象は[‘Chantix’]群、プラセボ群ともまれであり、リスク上昇は統計上有意ではなかった。すなわち、[‘Chantix’]群でのリスク上昇は[‘Chantix’]が原因か、偶然によるものかは不明確である。しかし、データをさまざまな方法で解析しても、一貫して[‘Chantix’]群で有害事象の発生率が高いことから、これは薬剤性である可能性が高く、純粋に偶然による結果ではないようにみえる(「データの要約」参照)。

^A <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm> 医薬品安全性情報 Vol.9 No.15 (2011/07/21)

^B <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264436.htm> 医薬品安全性情報 Vol.9 No.18 (2011/09/01)

心血管リスクに関するメタアナリシスの結果は、安定した心血管疾患を有する患者の喫煙に関する臨床試験から得られた結果(2011年6月16日付Drug Safety Communication^Aに掲載)とほぼ同じである。メタアナリシスの結果を反映させて、[‘Chantix’]の添付文書の「警告および使用上の注意」が改訂された。

医療従事者は、[‘Chantix’]使用のベネフィットとリスクを比較考量すべきである。喫煙が心血管疾患の主要リスク因子であること、および[‘Chantix’]は患者の禁煙もしくは禁煙の1年間持続を補助する効果があることに留意する必要がある。禁煙による健康上のベネフィットは大きく、しかも即効性がある。

[‘Chantix’]を服用する患者は、心血管疾患の症状が新たに発現するか悪化した場合(胸痛、息切れ、歩行時のふくらはぎ痛、突然の脱力、しびれ感、言語障害など)、担当医に相談すべきである。[‘Chantix’]について疑問や懸念がある場合も、担当医に連絡すべきである。

◇医療従事者向け追加情報

- 喫煙は心血管疾患の独立した主要なリスク因子であり、[‘Chantix’]は患者の禁煙補助に効果がある。禁煙による健康上のベネフィットは大きく、しかも即効性がある。
- [‘Chantix’]のベネフィットとリスクを比較考量すること。
- 患者に対し、[‘Chantix’]を服用中に心血管疾患の症状が新たに発現するか悪化した場合には、医師の診察を受けるよう助言すること。
- 患者に対し、[‘Chantix’]の処方時に渡されるMedication Guideを読むよう促すこと。
- [‘Chantix’]に関わる有害事象をFDA MedWatchプログラム^Cに報告すること。

◇データの要約

[‘Chantix’]の心血管リスクを系統的に評価するため、メタアナリシスが行われた。このメタアナリシスは、Pfizer社主導の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で治療期間が12週間以上の15試験に登録された患者7,002人([‘Chantix’]4,190人、プラセボ2,812人)のデータを統合したものであった。安定した心血管疾患患者を対象とした禁煙に関する臨床試験(2011年6月16日付Drug Safety Communication^Aに掲載)も、このメタアナリシスに含まれていた。心血管系の安全性に関する一次評価として、主要心血管有害事象(MACE^D)の発生と発生時期の解析などが行われた。MACEの複合転帰に含まれる評価項目は、心血管死、非致死性心筋梗塞、および非致死性脳卒中であった。この複合転帰の心血管事象は、盲検下で独立した委員会が判定した。

メタアナリシスに含まれた試験では、全体として、治療中止後30日以内のMACEの発生率は低かった[[‘Chantix’]群0.31% (13/4190)、プラセボ群0.21% (6/2812)]。メタアナリシスによれば、[‘Chantix’]使用群でのMACEの調整済みハザード比は1.95(95%信頼区間[0.79~4.82])であった(MACEを少なくとも1例報告している試験にもとづく)。これは患者1,000人・年の使用につき

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

^D major adverse cardiovascular event

MACEが推定6.3例増加することにはほぼ相当する(95%信頼区間[-2.40~15.10])。これらの結果を下表に要約する。

また、メタアナリシスでは、異なる時間枠について解析を行っても、事前に規定された感度分析(群分け方法や心血管エンドポイントはさまざま)を行っても、複合転帰の発生率は[‘Chantix’]群の方がプラセボ群より高いことが示された。これらの結果は統計上有意ではなかったものの、一貫性があった。心血管有害事象の症例数が全体的に少なかったため、検出力が低く、この程度のシグナルでは統計上有意な差を見出すことはできなかった。

留意すべきは、心血管死の発生率[[‘Chantix’]群0.05% (2/4190), プラセボ群0.07% (2/2812)], および原因を問わない死亡の発生率[[‘Chantix’]群0.14% (6/4190), プラセボ群0.25% (7/2812)]は, [‘Chantix’]群の方がプラセボ群に比べて低かったことである。ただし, この結果も統計上有意ではなかった。

表:MACEに関する調整済みハザード比と発生率差

	Chantix N=4190	プラセボ N=2812
メタアナリシス(15試験)		
MACE症例 (%)	13 (0.31%)	6 (0.21%)
被験薬使用(人・年)	1316	839
ハザード比[95%CI]		
	1.95[0.79~4.82]	
患者1,000人・年あたりの発生率差[95%CI]		
	6.30[-2.40~15.10]	

患者の追跡は治療後30日で打ち切った。

CI:信頼区間; MACE:major adverse cardiovascular event(主要心血管有害事象)

文 献

- 1) MedlinePlus [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Drug & Supplements Monograph: Varenicline.
Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a606024.html> Accessed October 18, 2012.
- 2) IMS Health, IMS National Sales Perspectives™, MAT August 2012. Extracted October 2012.
- 3) IMS Health, Vector One®: National and Total Patient Tracker. Extracted October 2012.

関連情報

- FDAのvarenicline関連情報サイト:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.18 (2011/09/01), Vol.9 No.15 (2011/07/21)

薬剤情報

◎Varenicline〔バレニクリン酒石酸塩, Varenicline Tartrate (JAN), $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体部分作動薬, 禁煙補助薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.02 (01/17) R02

【米FDA】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2012年11月)

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

FDA MedWatch

通知日:2012/12/11

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm330881.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
Exforge (amlodipine/valsartan) Tablets *Dual Blockade of the RAS		○		○		
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets *Dual Blockade of the RAS		○		○		
Luvox (fluvoxamine) Tablets		○	○			

^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
Luvox CR (fluvoxamine maleate) Extended-Release Capsules		○	○			
Norpramin (desipramine hydrochloride) Tablets		○	○			MG
Oleptro (trazodone hydrochloride) Extended-Release Tablets		○	○			
Twynsta (telmisartan/amlodipine) Tablets		○		○		PI
Victrelis (boceprevir) Capsules		○	○	○	○	PCI
Acuvail (ketorolac tromethamine ophthalmic solution) 0.45%			○	○		
Cimzia (certolizumab pegol)			○	○	○	
Cytotec (misoprostol) Tablets			○	○		
Effient (prasugrel hydrochloride) Tablets			○	○		
Hepsera (adefovir dipivoxil) Tablets			○	○		PI
Norvir (ritonavir) Soft Gelatin Capsules, Tablets and Oral Solution			○	○		PCI
PerioChip (chlorhexidine gluconate)			○			
Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) Capsules			○	○		
Samsca (tolvaptan) Tablets			○	○	○	MG
Uloric (febuxostat) Tablets			○			
Votrient (pazopanib) Tablets			○	○		
Zegerid (omeprazole/sodium bicarbonate) Powder for Oral Suspension Zegerid (omeprazole/sodium bicarbonate) Capsules			○	○	○	
Zofran (ondansetron hydrochloride) Injection			○	○		
Arava (leflunomide) Tablets					○	
Ditropan XL (oxybutynin chloride) Extended Release Tablets					○	
Metvixia (methyl aminolevulinate HCl) Cream					○	
NegGram (Nalidixic acid, USP) Caplet					○	
Nplate (romiplostim)					○	
Simponi (golimumab)					○	
Sutent (sunitinib malate) Capsules					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Zometa (zoledronic acid) Injection Single Dose Vial					○	
Amitiza (lubiprostone) Capsule						PCI

参考情報

**Dual Blockade of the RAS^B*

レニン-アンジオテンシン系阻害薬(アンジオテンシン受容体拮抗薬, ACE 阻害薬, aliskiren)の2剤併用は,単剤に比べて,低血圧,高カリウム血症,腎機能変化(急性腎不全を含む)などのリスク上昇に関連することが,薬物相互作用の項に追加された。

また,禁忌の項が改訂され,糖尿病患者における表中のアンジオテンシン受容体拮抗薬や ACE 阻害薬と aliskiren の併用は,禁忌とされた。

^B Renin-angiotensin system

Vol.11 (2013) No.02 (01/17) R03

【 EU EMA 】

•点眼薬中のリン酸塩に関する Q&A

Questions and answers on the use of phosphates in eye drops

通知日:2012/12/13

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/12/WC500136247.pdf

(Web掲載日:2012/12/14)

EMAは、点眼用医薬品中のリン酸塩緩衝液の使用、およびリン酸塩緩衝液が角膜石灰化(角膜へのカルシウム沈着)を引き起こす可能性についての評価を完了した。EMAのCHMP(医薬品委員会)は、リン酸塩含有点眼薬のベネフィットはリスクを上回っているが、角膜に著しい損傷のある患者ではリン酸塩含有点眼薬による治療中に角膜石灰化がごくまれに生じることがあり、製品情報にその旨を記載すべきであると結論した。

◇リン酸塩含有点眼薬について

リン酸塩は、点眼薬に広く用いられており、EUで販売されている点眼薬の約3分の1に、通常はpH緩衝液の一部として含有されている。リン酸塩はまれに、有効成分の一部として、あるいはその他の理由で点眼液中に含有されている場合がある^A。

◇点眼薬中のリン酸塩の使用に関して評価した理由

リン酸塩含有点眼薬の使用中に角膜石灰化を発現した患者が報告され、点眼薬中のリン酸塩が問題を引き起こしている可能性が懸念された。リン酸塩は溶液中のカルシウムと結合することが知られており、眼内のカルシウム沈着は、点眼薬中のリン酸塩が眼内の液体中のカルシウムと結合してリン酸カルシウムの沈着物が形成されたことによる可能性が考えられた。この問題は、ドイツの医薬品規制機関が最初にレビューしたが、多くの国でリン酸塩が点眼薬中に用いられているため、CHMPは欧州各国からのデータの評価を実施した。

◇CHMPが評価したデータ

CHMPは、点眼薬655品目(うち236品目がリン酸塩を含有)の製造企業から入手した情報を検討した。また、リン酸塩含有点眼薬の使用患者での角膜石灰化の報告、公表文献、リン酸塩含有点眼薬の推定使用量についても検討した。

◇CHMPの結論

^A 日本でも同様に、リン酸塩は点眼薬中に pH 緩衝剤あるいは有効成分として含有されている。(訳注)

CHMPは、角膜石灰化の報告117例(医薬品との関連が考えられる、または関連が確定した症例)を検討した。角膜に重度の損傷がある患者が、リン酸塩含有点眼薬による治療中に角膜石灰化を発現したことを示唆するエビデンスがいくつかあった。角膜石灰化は視力消失に進行する可能性があり、場合によっては手術などの治療がさらに必要となる。しかし、同期間に数百万本ものリン酸塩含有点眼薬が販売されていることを考慮すれば、リン酸塩に関係した石灰化は極めてまれな事象といえる。さらに、角膜に重度の損傷のある患者の一部では、リン酸塩含有薬を使用していないにもかかわらず角膜石灰化がみられていた。

CHMPは、現在入手可能なデータの評価およびCHMPでの科学的な討議にもとづき、EUで承認されたリン酸塩含有点眼薬のベネフィットは依然としてリスクを上回っていると考えたため、使用継続を推奨した。点眼薬へのリン酸塩緩衝液の使用を制限すると、患者が適切な治療を受けられなくなる可能性があり、エビデンスからもこのような制限は妥当でないと考えられた。しかし、処方者と患者がこの問題を認識するように、CHMPはこれらの医薬品の製品情報を改訂することを推奨した。製品概要(SPC)の4.8項(望ましくない作用)に、次の事項を記載すべきである。

「角膜に著しい損傷のある患者の一部で、リン酸塩含有点眼薬の使用に伴い、極めてまれであるが角膜石灰化の症例が報告されている。」

同様に、これらの医薬品の患者用リーフレットの4項(考えられる副作用)を改訂し、次の事項を記載すべきである。

「極めてまれであるが、眼表面の透明な膜(角膜)に重度の損傷がある患者の一部で、治療中にカルシウムの蓄積により角膜上に混濁が現れる場合がある。」

上記の改訂に合わせ、賦形剤に関するEUのガイドライン^Bを改訂して点眼薬中のリン酸塩による角膜石灰化の問題を記載すべきである。

◇処方者向けの詳細情報

- ・評価した655品目の点眼薬のうち、236品目はリン酸塩を含有していた。別の3分の1はリン酸塩以外の緩衝液を含有しており、残りの3分の1は緩衝液を含有していなかった。リン酸塩を含有している場合、その含有量はさまざまであったが、濃度は全品目で涙液中のリン酸塩の生理的濃度より高かった。カルシウムとリン酸塩は高い親和性を有し、さまざまな不溶性の結晶化合物を形成する。
- ・ウサギの角膜での毒性試験では、角膜に重度の外傷がある場合に、リン酸塩含有製剤の局所投与が、*ex vivo*, *in vivo*の双方で角膜石灰化と関連したことが示されている^{1, 2)}。しかし、製品開発中、角膜に損傷のないウサギ、犬、カンクイザルを用いた通常の毒性試験では、リン酸塩含有製剤または賦形剤としてのリン酸塩の使用による角膜石灰化はみられなかった。

^B Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. CPMP/463/00
http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500123804&menu=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

- ・レビューした臨床データは、企業の安全性データベースや文献報告(一部重複)、化学物質による眼の熱傷に関するコホート研究³⁾からの報告117例(医薬品との関連が考えられる、または関連が確定した症例)であった。角膜石灰化と、リン酸塩の用量や濃度、リン酸塩や緩衝液の種類、使用頻度、適応、使用期間との明確な関連は示されなかった。これらの角膜石灰化症例は、最も多くの場合で、角膜表面の重度の損傷(ボーマン膜または角膜実質が露出)と関連していた。しかし、重度の角膜損傷がある患者では、リン酸塩含有製剤での治療を受けていない場合でも、石灰化が発現することがある。
- ・これらのデータを総合すると、重度の角膜損傷がある患者の一部において、リン酸塩含有点眼薬の使用と、角膜の石灰化および混濁との関連は妥当であると考えられる。しかし、推定使用量に関する報告が不完全とはいえ、数百万本もの点眼薬が販売されており、これらの製品に関連するリスクは極めて低いこと(1万本あたり1本未満)が示唆され、重度の角膜損傷がある患者であっても、治療を避けるよう一律に推奨することは、エビデンスから支持されない。また、石灰化の要因はさまざまであり、これらの製品を使用したことのない患者でも起こり得る。重度の角膜損傷がある患者では緊急に治療を必要とする場合があるため、個々の状況を考慮し、リン酸塩含有点眼薬での治療のベネフィットと角膜石灰化の低いリスクとを比較考量する必要がある。

文 献

- 1) Schrage NF, Schlossmacher B, Aschenbrenner W, Langefeld S. Phosphate buffer in alkali eye burns as an inducer of experimental corneal calcification. *Burns* 2001;27:459-64.
- 2) Schrage NF, Frentz M, Reim M. Changing the composition of buffered eye-drops prevents undesirable side effects. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1519-22.
- 3) Kompa S, Redbrake C, Dunkel B, Weber A, Schrage N. Corneal calcification after chemical eye burns caused by eye drops containing phosphate buffer. *Burns* 2006;32:744-7.

Vol.11 (2013) No.02 (01/17) R04

【 英 MHRA 】

●Carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine: *HLA-A* 3101* アレルに関連した重篤な皮膚反応のリスク

Carbamazepine, oxcarbazepine and eslicarbazepine: potential risk of serious skin reactions associated with the *HLA-A* 3101* allele.

Drug Safety Update Vol. 6, No. 5, 2012

通知日:2012/12/13

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON214944>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con214991.pdf>

欧州人または日本人の祖先をもち、*HLA-A* 3101* アレルを保有する患者では、carbamazepineの使用に伴い生じるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)^Aなどの重篤な皮膚関連有害反応のリスクが上昇する可能性がある。しかし現時点では、carbamazepineによる治療開始前にこのアレルのスクリーニングを行うことを支持するデータは不十分である。欧州人または日本人の祖先をもち、*HLA-A* 3101* アレルの保有が判明している患者には、ベネフィットとリスクを慎重に検討した上でのみcarbamazepine, oxcarbazepine, またはeslicarbazepineを使用すべきである。



Carbamazepine[‘Tegretol’]は、全般強直間代発作の治療を適応とする抗てんかん薬である。また、発作性の三叉神経痛の治療、およびlithiumによる治療に不応性の患者での双極性障害の予防も適応としている。

Oxcarbazepine[‘Trileptal’]は、部分発作(二次性全般化を伴う/伴わない)の治療を適応とし、carbamazepineと類似した構造をもつ。Eslicarbazepine[‘Zebinix’]はoxcarbazepineの活性代謝物で、成人の部分発作(二次性全般化を伴う/伴わない)での他の抗てんかん薬との併用療法を適応としている。

Carbamazepineの使用に伴い、SJSや中毒性表皮壊死症(TEN)^Bなどの重度で生命を脅かすおそれのある皮膚関連有害反応がまれに生じる可能性があることはよく知られている。このような皮膚反応の頻度は、米国と欧州ではcarbamazepineの新規使用者 10,000 人当たり約 1~6 例と推定されている。

ヒト白血球抗原(HLA)^Cは、SJSやTENなど一部の薬剤特異的な異常免疫応答に関与し、HLAアレルの*HLA-B* 1502* は、一部のアジア人集団でのcarbamazepineによるSJSやTENと高い関連性のあることが知られている^{1,2}。MHRAは2008年に、漢民族、香港人(Hong Kong Chinese)、タイ人の患者でのcarbamazepineによるSJSと*HLA-B* 1502* との関連について情報提供し、これらの患者

^A Stevens-Johnson syndrome

^B toxic epidermal necrolysis

^C human leukocyte antigen

にcarbamazepineでの治療を開始する前にHLA-B* 1502 のスクリーニング検査を行うよう助言した^D。2008 年以降に得られた新たな研究結果から、他のアジア人集団でSJSなどの重篤な皮膚関連有害反応とHLA-B* 1502 との関連が示唆された^{3, 4)}。さらに最近では、漢民族の患者でcarbamazepineによる治療開始前のHLA-B* 1502 のスクリーニングが臨床上有用であることが示された⁵⁾。

ごく最近では、carbamazepineの使用による重篤な皮膚有害反応の新たな遺伝子マーカーとして、HLA-A* 3101 が日本人患者と欧州人患者で同定された^{6, 7)}。これらの患者には、重篤な皮膚反応 (SJS, TEN, DRESS症候群^Eなど)や、それほど重度ではない皮膚反応 (急性汎発性発疹性膿疱症や斑状丘疹状皮疹など)がみられた。

HLA-A* 3101 の頻度は人種/民族間の差が大きく、欧州人では2~5%、日本人では約10%にみられる。欧州人患者で HLA-A* 3101 アレルを保有している場合、carbamazepine による皮膚反応 (大半はそれほど重度ではない)のリスクが5%から26%に上昇すると考えられる。また欧州人患者でこのアレルを保有していない場合、リスクは5%から3.8%に低下すると考えられる。しかし、SJS 発現に関する検定では、HLA-B* 1502 アレルのマーカーとしての感度がほぼ100%であるのと比較して、欧州人患者および日本人患者での HLA-A* 3101 アレルのマーカーとしての感度は低かった [欧州人患者で5/12例(42%)、日本人患者で5/6例(83%)]⁷⁾。また留意すべきことに、HLA-A* 3101 に関する研究では患者数が少なく、HLA-A* 3101 の検査の臨床的有用性に関する前向き研究はいかなる集団についても行われていない。

HLA-A* 3101 と、oxcarbazepine や eslicarbazepine による皮膚反応との関連を支持するデータはごく限られているが、これらの医薬品がcarbamazepineと構造上類似しており、交差反応性による過敏反応の報告があるため、carbamazepineに加えてこれらの2剤を今回の助言対象とした。

◇医療従事者向けの助言

- Carbamazepine は、SJS などの生命を脅かすおそれのある皮膚関連有害反応のリスクに関連する。重度皮膚反応の徴候・症状が発現した場合、直ちに治療を中止して別の治療を検討すべきである。
- 欧州人または日本人の祖先をもつ患者では、HLA-A* 3101 アレルの保有によりcarbamazepineによる皮膚反応のリスクが上昇する可能性がある。
- 欧州人または日本人の祖先をもち、HLA-A* 3101 アレルの保有が判明している患者には、ベネフィットとリスクを慎重に検討した上でのみcarbamazepine, oxcarbazepine, または eslicarbazepine を使用すべきである。

^D Drug Safety Update Vol.1, No.9, 2008.

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084888>

^E drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (好酸球の増加と全身症状を伴う薬疹)

文 献

- 1) Phillips EJ et al. Drug hypersensitivity: pharmacogenomics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar; 127(3 Suppl): S60 – 66.
- 2) Mushiroda T, Nakamura Y. Personalizing carbamazepine therapy. *Genome Med*. 2011 May; 3(5):28.
- 3) Mehta TY et al. Association of HLA-B1502 allele and carbamazepine–induced Stevens-Johnson Syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75: 579 – 582.
- 4) Chang CC et al. Association of the HLA-B1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens- Johnson Syndrome in the multi- ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol* 2011; 50(2):221 – 224.
- 5) Chen P et al. Carbamazepine- induced toxic effects and HLA-B1502 screening in Taiwan. *N Eng J Med* 2011; 364: 1126 – 1133.
- 6) Ozeki T et al. Genome-wide association study identifies HLA-A3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; 20(5): 1034 – 1041.
- 7) McCormack M et al. HLA-A3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Eng J Med* 2011; 364: 1134 – 1143.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.16 (2008/08/07) (HLA-B*1502 アレル保有と carbamazepine による重篤皮膚有害反応の関連について)

薬剤情報

- ◎Carbamazepine [カルバマゼピン (JP), イミノスチルベン誘導体, 抗てんかん薬] 国内: 発売済
海外: 発売済
- ◎Oxcarbazepine [抗てんかん薬] 国内: 開発中 (PhaseIII; 2012/10/29 現在) 海外: 発売済
- ◎Eslicarbazepine [Eslicarbazepine Acetate (USAN), 抗てんかん薬] 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.02 (01/17) R05

【NZ MEDSAFE】

●悪性症候群なのか？セロトニン症候群なのか？

Neuroleptic Malignant Syndrome or Serotonin Syndrome?

Prescriber Update Vol. 33 No.4

通知日:2012/12

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Dec2012Neuroleptic.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Dec2012.pdf

悪性症候群(NMS^A)とセロトニン症候群は、生命を脅かすまれな薬剤性障害である¹⁾。発熱、筋緊張亢進、精神状態の変化など、共通する臨床的特徴があるため、区別が困難である¹⁾。それらの治療に用いる医薬品は原因薬剤によって決まるため、両症候群を区別することが重要である。

クローヌス^Bや反射亢進などの神経筋興奮が発現している場合、セロトニン症候群の前兆である可能性が高い(表1)。それに対し、NMSは筋の「鉛管」様固縮、血液動態の調節異常、および反射減弱を特徴とする。

表1: 悪性症候群(NMS)とセロトニン症候群の特徴²⁾

		悪性症候群(NMS)	セロトニン症候群
誘発する薬剤		ドパミン拮抗薬	セロトニン作動薬
発症までの時間		1～3日	12時間以内
同一の特徴	バイタルサイン	高血圧 頻脈 頻呼吸 高熱(> 40°C)	高血圧 頻脈 頻呼吸 高熱(> 40°C)
	粘膜	流涎過多	流涎過多
重複する特徴	皮膚	発汗 蒼白	発汗
	精神状態	昏迷, 昏睡, 覚醒などさまざま	激越, 昏睡などさまざま
	筋肉	すべての筋群での「鉛管」様固縮	筋緊張亢進。特に下肢の筋緊張亢進
明確に異なる特徴	反射	反射減弱	反射亢進 クローヌス(筋緊張亢進により症状が隠されていない場合)
	瞳孔	正常	散大
	腸音	正常または低下	亢進

^A neuroleptic malignant syndrome

^B 筋が周期的に収縮と弛緩を繰り返す不随意運動

医薬品使用に関する情報も診断の助けになることがある。非定型抗精神病薬などのドパミン拮抗薬は、NMSへの関与がみられている。セロトニン作動薬は、単剤で高用量の場合も、他剤と併用した場合も、セロトニン症候群と関連がある。しかし、選択的セロトニン再取り込み阻害薬は、間接的にドパミン拮抗薬でもあるため、NMSに関与することがある。

NMSとセロトニン症候群は、いずれも、精神疾患の症状と誤って解釈されてきた。患者にNMSまたはセロトニン症候群を示す徴候・症状が発現した場合、あるいは原因不明の高熱を発しそれ以外の臨床症状がみられない場合、ドパミン拮抗薬またはセロトニン作動薬の使用を直ちに中止し、支持療法を施すべきである。

セロトニン毒性の治療にはセロトニン拮抗薬の投与、NMSにはドパミン作動薬とdantroleneの投与が考えられる。基礎疾患の治療を再開する場合、NMSやセロトニン症候群の再発予防のため、原因薬剤とそれが引き起こす症状についての情報を考慮しなければならない。専門医の助言を求めべきであり、治療法を変えることが必要となる場合がある。

重要なメッセージ

- NMSとセロトニン症候群は、まれではあるが、生命を脅かす薬剤性障害である。
- 両症候群には共通する臨床的特徴があるため、区別が困難である。しかし、NMSは筋の「鉛管」様固縮、セロトニン症候群は反射亢進やクローヌスを特徴とする。
- 誘発する薬剤によっても区別できる。ドパミン拮抗薬はNMSを、セロトニン作動薬はセロトニン症候群を誘発する可能性がある。
- 治療選択肢を検討する際や、原因薬剤を今後使用することを考える際に、両症候群の区別が重要である。

文献

- 1) Sokoro AA, Zivot J, Ariano RE. 2011. Neuroleptic malignant syndrome versus serotonin syndrome: the search for a diagnostic tool. *Annals of Pharmacotherapy* 45: e50.
- 2) Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Needham DM. 2012. Treatment of four psychiatric emergencies in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 40: 2662-70.

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.5 No.9 (2007/05/02), Vol.2 No.3 (2004/02/12)

Vol.11 (2013) No.02 (01/17) R06

【NZ MEDSAFE】

●副腎皮質ステロイド：筋骨格系有害事象のリスクが上昇

Corticosteroids and Musculoskeletal Adverse Events

Prescriber Update Vol. 33 No.4

通知日：2012/12

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Dec2012Corticosteroids.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Dec2012.pdf

医療従事者は、副腎皮質ステロイドがさまざまな筋骨格系有害事象（無血管性骨壊死、骨粗鬆症、腱障害など）と関連がある¹⁾ことに留意すべきである。

◇無血管性骨壊死

無血管性骨壊死は、副腎皮質ステロイドの使用に伴いまれに起こる有害反応である^{1,2)}。高用量の副腎皮質ステロイドは、短期間の使用であっても、無血管性骨壊死のリスク上昇と関連する²⁾。副腎皮質ステロイドの局所使用でも無血管性骨壊死が報告されていることは重要である³⁾。

◇骨粗鬆症

骨粗鬆症は、長期的な副腎皮質ステロイド療法に伴いよくみられる有害反応であり、患者の最大50%が発症する^{1,4)}。骨喪失は副腎皮質ステロイド療法の初期段階に進行が早く、用量依存性で、主として海綿質に発生する^{1,4,5)}。1日用量が7.5 mg（または7.5 mg当量）を超えるprednisoloneは、1日用量が2.5 mg（または2.5 mg当量）未満のprednisoloneに比べ、より高い骨折リスクとの関連がみられている⁵⁾。

◇腱障害

副腎皮質ステロイドの使用に伴う腱障害の報告は、アキレス腱と膝蓋腱が大半を占めている⁶⁾。腱断裂も報告されている。腱障害は主として、副腎皮質ステロイドの経口投与および関節内投与との関連がみられている⁶⁾。

◇ニュージーランドでの報告

ニュージーランドのCARM^A（有害反応モニタリングセンター）には、2000年1月～2012年6月に、副腎皮質ステロイド関連の筋骨格系有害事象に関する報告が40件収載されている。報告の大半はprednisoneと関連があった（30件）。残りの報告は、dexamethasone（9件）、triamcinolone（2件）、およびmethylprednisolone（1件）と関連があった。2例では、患者が2つ以上の副腎皮質ステロイドを使用していた。腱断裂の患者は、1例を除き、すべてキノロン系抗菌薬を併用していた⁷⁾ことは注

^A Centre for Adverse Reaction Monitoring

目に値する。

報告40件中の筋骨格系有害事象の種類を図1に示す。無血管性骨壊死(55.6%)と骨壊死(13.3%)が、筋骨格系有害反応報告で最も多かった。無血管性骨壊死の症例のうち、3分の2は大腿骨頭の無血管性骨壊死と報告されていた。

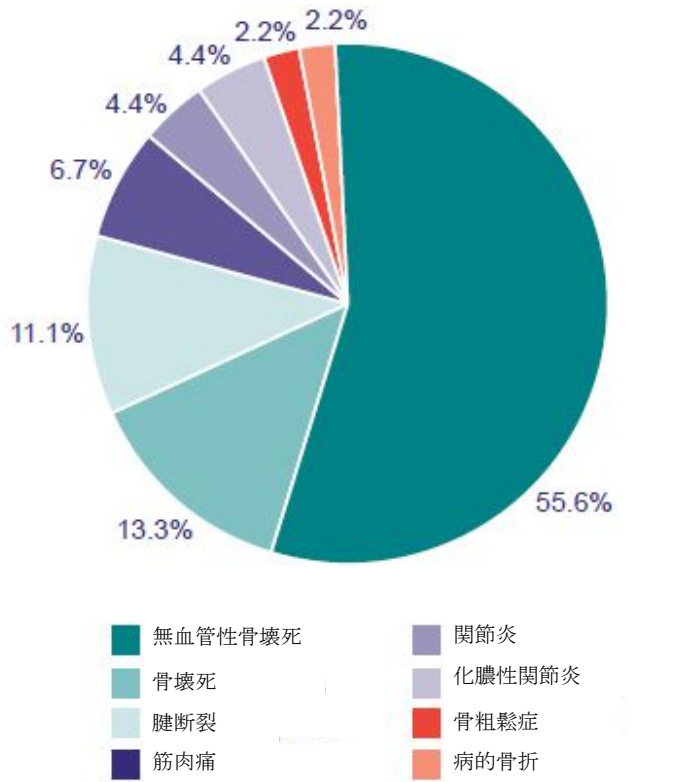


図1: CARMへ報告された副腎皮質ステロイドに伴う筋骨格系有害反応(2000年1月～2012年6月)

医療従事者は、副腎皮質ステロイド使用により起こり得る有害反応について患者に情報を提供するとともに、治療や用量を定期的に見直すべきである。筋骨格系有害作用を引き起こす可能性のある医薬品を2つ以上使用した場合、無血管性骨壊死、骨粗鬆症、腱障害などの有害反応のリスクが上昇する可能性が高くなる。

文献

- 1) *Martindale: The Complete Drug Reference Online*. London: Pharmaceutical Press.
URL: www.medicinescomplete.com (accessed 14 November 2012).
- 2) Nixon JE. 1984. Early diagnosis and treatment of steroid induced avascular necrosis of bone. *British Medical Journal* (Clinical Research Edition) 288: 741-4.

- 3) McLean CJ, Lobo RF, Brazier DJ. 1995. Cataracts, glaucoma, and femoral avascular necrosis caused by topical corticosteroid ointment. *Lancet* 345: 330.
- 4) Lukert BP, Raisz LG. 1990. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Annals of Internal Medicine* 112: 352-64.
- 5) van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. 2000. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 39: 1383-9.
- 6) Blanco I, Krahenbuhl S, Schlienger RG. 2005. Corticosteroid-associated tendinopathies: an analysis of the published literature and spontaneous pharmacovigilance data. *Drug Safety* 28: 633-43.
- 7) Medsafe. 2012. Quinolones — a tendency to rupture. *Prescriber Update* 33(3): 23-4.
www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/QuinolonesSept2012.htm (accessed 22 November 2012).
 医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.21 (2012/10/11)

◆関連する医薬品安全性情報

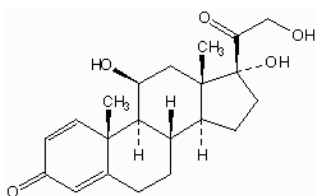
【カナダ Health Canada】Vol.9 No.11 (2011/05/26), 【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.14 (2009/07/09)

薬剤情報

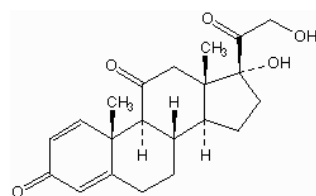
◎Prednisolone〔プレドニゾロン, {プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル, Prednisolone Valerate Acetate (JAN)}, {プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, Prednisolone Sodium Succinate (JAN)}, {プレドニゾロン酢酸エステル, Prednisolone Acetate (JAN)}, {プレドニゾロンファルネシル酸エステル, Prednisolone Farnesylate (JAN)}, {プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム, Prednisolone sodium phosphate (JP)}, 副腎皮質ステロイド]国内:発売済
海外:発売済

◎Prednisone〔副腎皮質ステロイド〕海外:発売済

※Prednisoneはprednisoloneのプロドラッグであり, 肝代謝を受けて活性代謝物に変換される。



Prednisolone



Prednisone

◎Dexamethasone〔デキサメタゾン, 副腎皮質ステロイド]国内:発売済 海外:発売済

◎Triamcinolone〔トリアムシノロン, トリアムシノロンアセトニド, Triamcinolone Acetonide (JAN), 副腎皮質ステロイド]国内:発売済 海外:発売済

◎Methylprednisolone〔メチルプレドニゾロン, 副腎皮質ステロイド]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