

医薬品安全性情報 Vol.12 No.01 (2014/01/06)

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)】

- Rosiglitazone 含有糖尿病薬: FDA が処方・調剤の制限の一部解除を要求 2
- Clobazam[‘Onfi’]: 重篤な皮膚反応のリスク 5

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2013 年 11 月 4～7 日 PRAC 会議での採択分 7

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

- Fingolimod[‘Gilenya’]: 血球貪食症候群の報告 11

【カナダ Health Canada】

- Capecitabine[‘Xeloda’]: スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死症との関連 13

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety update, Volume 4, Number 6; 2013
 - Duloxetine: セロトニン症候群 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.12(2014) No.01(01/06) R01

【米FDA】

●Rosiglitazone 含有糖尿病薬:FDA が処方・調剤の制限の一部解除を要求

FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines

Drug Safety Communication

通知日:2013/11/25

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm>

米国FDAは、最近のデータから、rosiglitazone含有薬（[‘Avandia’]，[‘Avandamet’]，[‘Avandaryl’]，およびジェネリック医薬品など）に関連する心臓発作のリスクは、標準的な2型糖尿病薬のmetforminやスルホニル尿素と比較して高くはないと判断した。このためFDAは、2010年に導入されたrosiglitazoneの処方・調剤に関する制限を取り消すよう要求している。FDAは、大規模な長期臨床試験のデータのレビューにもとづいてこの判断を行っており、外部機関であるデューク大学臨床研究所(DCRI)^Aの専門家が行ったこのデータの包括的な再評価からも、この判断は支持されている。

2型糖尿病は、重篤な合併症をきたし、早期死亡に至る可能性のある疾患である。Rosiglitazoneは、一部の2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する可能性のある治療選択肢の一つである。2型糖尿病患者は今後も、担当の医療従事者と十分に相談した上で最適な治療法を決定すべきである。

FDAは、医薬品の安全性と有効性の評価を市販後も継続する。Rosiglitazoneの場合は、以前のデータ(多くは短期無作為化臨床試験の大規模統合解析の結果)から心臓発作リスクの上昇が示唆されたため、FDAはRosiglitazone REMS(リスク評価・軽減対策)^Bプログラムの実施を要求した。このRosiglitazone REMSプログラムの下で、同薬のベネフィットがリスクを確実に上回るようにするために使用制限が行われた。

心血管系に対するrosiglitazoneの安全性については科学的に不確実な部分が残るものの、RECORD(Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes)試験の再評価によって従来の懸念が大幅に解消されたことから、Rosiglitazone REMSプログラムの要件が緩和される予定である(「データの要約」参照)。またFDAは、rosiglitazoneの処方情報およびMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)を改訂してこの新たな情報を追加するよう要求している。

FDAによるREMS緩和案は以下の通りである。

- ・ 今後はrosiglitazoneの供給を制限しない。2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、

^A Duke Clinical Research Institute

^B Risk Evaluation and Mitigation Strategy

rosiglitazoneを食事・運動療法と併用することができる。

- ・ 医療従事者、薬剤師、患者は、今後rosiglitazoneの処方、調剤、あるいは受け取りのために Rosiglitazone REMSプログラムに登録する必要はない。
- ・ REMSの一環として、スポンサーは、rosiglitazoneの心血管系リスクに関する最新の知見にもとづき、rosiglitazoneを処方する可能性のある医療従事者の研修を行うこと。また製薬企業は、今回の新たな情報を処方者に知らせるため、医療従事者向け情報を送付すること。

◇データの要約

以前に公表された試験のメタアナリシス(大規模な統合解析)および観察研究で、rosiglitazoneによる治療に伴い、心臓発作やその他の有害な心血管系イベントのリスクが高まることが示唆された。その結果、FDAはrosiglitazoneの使用を制限するためREMSの実施を要求した。一方、上記のデータには限界があったため、FDAは2010年にRECORD試験結果の包括的な再判定(専門家による再評価)を行うよう要求した。DCRIがこの再判定を行った。RECORD試験は、EMAが実施を要請した臨床試験であり、rosiglitazoneが販売承認を得た後に実施された。RECORD試験では、rosiglitazoneをmetforminまたはスルホニル尿素と併用した場合の心血管系への安全性が、metformin/スルホニル尿素併用の場合と比較された。Metforminおよびスルホニル尿素は、糖尿病治療用に承認されている別の医薬品である。RECORD試験の最初の評価では、rosiglitazoneによる治療を受けた患者で心臓発作の増加、および死亡率と脳卒中発生率の減少が示唆された。

これらの結果は統計的に有意ではなかった。RECORD試験についてFDAが2010年に行った最初のレビューの過程で、心血管系イベントの特定にバイアスが存在した可能性があるという重大な疑問が生じた。FDAは、試験結果の完全性について明らかにするため、今回の独立したレビューの実施を要求した。FDAはDCRIの再判定結果をレビューし、その結果が2013年6月5～6日の内分泌・代謝薬諮問委員会^Cと医薬品安全性・リスク管理諮問委員会^Dの合同会議で討議された^E。

RECORD試験はプラセボを用いない試験であったため、再判定結果から、rosiglitazoneで心臓発作リスクがプラセボよりも上昇する可能性を棄却することはできなかった。しかし再判定では、rosiglitazoneと、糖尿病の標準治療薬であるmetforminおよびスルホニル尿素については比較評価しており、その結果は、RECORD試験の最初の結果(rosiglitazoneの使用に伴い心臓発作リスクの上昇は示されなかった)を追認するものであった。この試験では、rosiglitazoneによる治療を受けた患者では、metforminおよびスルホニル尿素による治療を受けた患者と比較して、心血管系原因や脳卒中、心臓発作による死亡が少なく、非致死性脳卒中も少なく、また原因を問わない死亡も少なかった。Metforminおよびスルホニル尿素による治療を受けた患者では、rosiglitazoneによる治療を

^C Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee

^D Drug Safety and Risk Management Advisory Committee

^E 背景情報と安全性レビューの詳細は、諮問委員会のサイトを参照。

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugs/AdvisoryCommittee/ucm331504.htm>

受けた患者と比較して、非致死性心臓発作が少なかった。しかし、これらの結果はいずれも統計的有意性がなかった。RECORD試験の再判定結果にもとづき、FDAは、Rosiglitazone REMSプログラムを緩和して供給制限の要件を解除するよう要求している。

関連情報

- FDAのrosiglitazone maleate(['Avandia'], ['Avandamet'], ['Avandaryl']) 関連情報サイト:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143349.htm>
- FDA Press Release: FDA requires removal of certain restrictions on the diabetes drug Avandia
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376516.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.12 (2011/06/09), Vol.8 No.21 (2010/10/14)

【EU EMA】Vol.8 No.21 (2010/10/14)

薬剤情報

©Rosiglitazone [ロシグリタゾン, チアゾリジン系インスリン抵抗性改善薬, 2型糖尿病治療薬]
海外: 発売済 (欧州では販売停止)

Vol.12 (2014) No.01 (01/06) R02

【 米 FDA 】

●Clobazam[‘Onfi’]:重篤な皮膚反応のリスク

Onfi (clobazam): Risk of Serious Skin Reactions

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2013/12/03

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm377340.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM377282.pdf>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

FDAは、抗てんかん薬のclobazam[‘Onfi’]により、まれではあるが、永続的な障害や死亡に至る可能性のある重篤な皮膚反応が発生するおそれがあることを、国民一般に警告する。FDAは[‘Onfi’]の添付文書^AおよびMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)を改訂し、重篤な皮膚反応のリスクに関する情報を記載することを承認した。

これらの皮膚反応[スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)^Bおよび中毒性表皮壊死症(TEN)^C]は、[‘Onfi’]による治療中のどの時点でも起こり得るが、治療開始後8週間以内か、または[‘Onfi’]の使用中止後に再開した場合に発現する可能性が高い。FDAの症例集積では、SJSとTENの症例はすべて入院に至っており、失明が1例、死亡も1例起こっている(詳細は「データの要約」を参照)。

[‘Onfi’]の添付文書が改訂されて重篤な皮膚反応のリスクに関する情報が「警告および使用上の注意」の項に追加され、Medication Guide(患者向け医薬品ガイド)にも記載された。



◇背景

[‘Onfi’]はベンゾジアゼピン系薬で、他の医薬品との併用で、レノックス・ガストー症候群(重度のてんかん症候群)に伴う痙攣発作の治療に用いられる。

◇勸告

患者にSJSやTENの徴候・症状が発現しないか、緊密にモニターすべきである。治療開始後8週間以内、および[‘Onfi’]の治療再開時は特に注意すべきである。明らかに薬剤性でない場合を

^A http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202067s002.203993s002lbl.pdf

^B Stevens-Johnson syndrome

^C toxic epidermal necrolysis

除き、発疹の徴候が最初に現れた時点で、医療従事者は[‘Onfi’]の使用を中止し、代替療法を検討すべきである。

[‘Onfi’]を使用している患者は、発疹、皮膚の水疱形成や剥離、口内炎、蕁麻疹などが発現した場合、直ちに治療を受けるべきである。患者は、担当の医療従事者に相談せずに[‘Onfi’]の使用を中止すべきではない。[‘Onfi’]の使用を急に中止した場合、持続性の痙攣発作、幻覚、からだのゆれ、神経過敏、胃痙攣、筋痙攣など、重篤な離脱症状が起こるおそれがある。

医療従事者と患者に対し、clobazamの使用に関連した有害事象や副作用をFDAのMedWatch安全性情報・有害事象報告プログラム^Dに報告するよう奨励する。

◆Drug Safety Communication

◇Clobazam[‘Onfi’]について

- 2歳以上のレノックス・ガストー症候群患者での補助療法(他の抗てんかん薬に上乗せして使用)として承認されている。
- 2011年10月の承認から2013年9月までに、米国の院外薬局で約31,000人の患者がclobazamの処方・調剤を受けた¹⁾。米国の販売・流通データによれば、米国ではすべてのclobazam製品の大半(clobazamの売上高の82%)が院外の小売薬局に卸された²⁾。
- 米国外では、約40年前から、不安および痙攣発作の治療薬として、さまざまな商品名で販売されている。

◇データの要約

FDAは、clobazam[‘Onfi’]と重篤な皮膚反応(SJSおよびTEN)との因果関係のエビデンスを求め、FDA有害事象報告システム(FAERS)データベース、医学文献、および[‘Onfi’]の製造業者(Lundbeck社)から提出された情報をレビューした。FAERSは有害事象の自発報告システムであるため、[‘Onfi’]の使用に伴うSJSやTENの正確な発生率を算定することはできない。

FDAはFAERSから[‘Onfi’]使用に伴うSJS/TENの症例を20件特定した(米国内6件、米国外14件)。文献からTENの症例がさらに1件特定された。米国内の6件のうち5件は小児での症例であった。いずれも入院を要し、1件は失明に至った。死亡が2件あり、そのうち1件はおそらく[‘Onfi’]の使用と関連していたと推定されたが、もう1件は[‘Onfi’]との関連を評価することができなかった。19件ではSJS/TENと関連がある薬剤(1剤、または2剤以上)との併用が報告されていた。併用されていたのは、他の抗てんかん薬(n=18)、βラクタム系抗菌薬(n=3)、sulfasalazine^E(n=2)などであった。医学文献で報告されていたTENは、[‘Onfi’]の単剤治療を受けていた患者での症例であった。報告症例の中には、SJSやTENのリスクを上昇させると考えられている薬剤を併用していたか、そのような薬剤を過去に使用していた患者もいたが、多くの症例から得られたエビデンスにより、重篤な皮膚反応の原因は[‘Onfi’]である可能性が高いことが示された。[‘Onfi’]以外の被疑薬で

^D <http://www.fda.gov/MedWatch/report.htm>

^E 別名 salazosulfapyridine(訳注)

長期間治療を受けており、その間SJS/TENを発症しなかった患者(具体的な時間経過に関する情報が報告されていた17件)のうち14件で、[‘Onfi’]の使用開始と重篤な皮膚反応との間に強い時間的關係(2カ月以内の発現)が認められた。さらに、症例の多くで、[‘Onfi’]の使用中止後、場合によっては[‘Onfi’]以外の被疑薬を継続あるいは再開した後でも、症状が改善したと報告されている。

結論として、FDAは[‘Onfi’]の添付文書改訂を承認し、SJS、TENなどの重篤な皮膚反応のリスクに関する説明が「警告および使用上の注意」とMedication Guideに追加された。

参考資料

- 1) IMS Vector One: Total Patient Tracker (TPT). October 2011-September 2013. Extracted October 2013.
- 2) IMS Health National Sales Perspectives. October 2011-September 2013. Extracted October 2013

薬剤情報

©Clobazam〔クロバザム、ベンゾジアゼピン系(複素環1,5位に窒素原子を有する)抗てんかん薬〕
国内:発売済 海外:発売済

Vol.12(2014) No.01(01/06) R03

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2013年11月4～7日PRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 4-7 November 2013

通知日:2013/11/25

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/11/WC500156109.pdf

(Web掲載日:2013/11/28)

(抜粋)

この資料は、2013年11月4～7日のファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Aの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要を示している^B。

中央審査方式での承認医薬品については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B ワクチンに関するシグナルは除いた。(訳注)

訂の勧告に関しCHMP(医薬品委員会)^Cの総会(2013年11月18～21日)で同意を得ており、変更(variation)についてはCHMPによる評価が行われる予定である。各国レベルでの承認の場合、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されているかについて、各加盟国の関係当局が監督する責務がある。

1. 製品情報改訂の勧告

1.1. Leflunomide—DRESS症候群(好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応)^D

有効成分[‘商品名’]	Leflunomide[‘Arava’]およびジェネリック製品
承認方式	中央審査方式および非中央審査方式
PRACの担当者(rapporteur)	Sabine Straus—オランダ
採択日	2013年11月7日

背景^E

Leflunomideは、疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)^Fとして活動性関節リウマチや活動性乾癬性関節炎の治療に用いられる免疫抑制薬である。

[‘Arava’](leflunomideを含有する中央審査方式での承認薬)の使用は、2005年(初回承認時)～2012年に全世界で200万人・年^G以上と推定される。

EMAは、通常のシグナル検出の実施中にEudraVigilanceの検索で見出された14症例にもとづきDRESS症候群のシグナルを特定した。担当者(rapporteur)は、このシグナルにはPRACによる初回解析と優先順位付けが必要であることを確認した。

1.2. Lenograstim—(全身性)毛細血管漏出症候群(CLS)^H

有効成分[‘商品名’]	Lenograstim[‘Granocyte’]
承認方式	非中央審査方式
PRACの担当者(rapporteur)	Isabelle Robine—フランス
採択日	2013年11月7日

背景^I

Lenograstimは、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)であり、さまざまなタイプの好中球減少症の治療において、顆粒球、特に多形核顆粒球の増殖や分化を促進するた

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

^D drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

^E 背景は、PRAC Minutes of the 4-7 November 2013 meeting を参照した。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf

^F disease-modifying antirheumatic drug

^G patient-year

^H capillary leak syndrome

^I 背景は、PRAC Minutes of the 10-13 June 2013 meeting を参照した。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/07/WC500146567.pdf

めに用いられる。

PRACが2013年3月の会議でlenograstimと同クラスの医薬品2品目について出した結論を受け、EMAは、EudraVigilanceの検索で見出された2症例にもとづき、lenograstimに関して全身性毛細血管漏出症候群のシグナルを特定した。フランスは[‘Granocyte’]の審査調整国(reference Member State)^Jとして、このシグナルにはPRACによる初回解析と優先順位付けが必要であることを確認した。

1.3. Levetiracetam—抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)^Kによる低ナトリウム血症

有効成分[‘商品名’]	Levetiracetam[‘Keppra’]およびジェネリック製品
承認方式	中央審査方式および非中央審査方式
PRACの担当者(rapporteur)	Jean-Michel Dogné—ベルギー
採択日	2013年11月7日

背景^L

Levetiracetamは抗てんかん薬である。[‘Keppra’](levetiracetamを含有する中央審査方式での承認薬)の使用は、2010～2011年に全世界で79万6千人・年^G以上と推定される。

EMAは、通常のシグナル検出の実施中にEudraVigilanceの検索で見出された13症例にもとづきSIADHのシグナルを特定した。担当者(rapporteur)は、このシグナルにはPRACによる初回解析と優先順位付けが必要であることを確認した。

1.4. Teriparatide—アナフィラキシーショック

有効成分[‘商品名’]	Teriparatide[‘Forsteo’]
承認方式	中央審査方式
PRACの担当者(rapporteur)	Julie Williams—英国
採択日	2013年11月7日

背景^M

Teriparatideは、一部の閉経後女性および男性の骨粗鬆症の治療に用いられる副甲状腺ホルモンアナログである。

[‘Forsteo’](teriparatideを含有する中央審査方式による承認薬)は、2003年に承認された。

^J 相互認証方式または分散審査方式での医薬品申請のレビューで主導的な立場にあるEU加盟国のこと。EMAの語彙集を参照。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=R

^K syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

^L 背景は、PRAC Minutes of the 4-7 March 2013 meeting を参照した。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/04/WC500142504.pdf

^M 背景は、PRAC Minutes of the 26-29 November 2012 meeting を参照した。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/01/WC500137660.pdf

MAH^Nは販売承認の更新 (renewal)を申請し、CHMPの見解を求めている。PRACは、安全性・リスク管理の側面からこの更新に関してCHMPに助言する責務がある。

2. 追加データ提出の勧告

安全性シグナルが特定されたことは、ある医薬品が、報告された有害事象を引き起こしたことを意味しているわけではない。その有害事象は、患者が有する別の疾患の症状である可能性や、患者が服用する別の医薬品が原因となった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に**因果関係**があるか否かを確認するため、安全性シグナルを評価する必要がある。

INN	シグナル	MAHに求められる対応
Adalimumab	プレフィルドのペン型注入器の誤作動による投与ミス	追加データを要請 (2014年1月4日までに提出)
Bupropion	汎血球減少症	追加データを要請 (2014年1月4日までに提出)
Glycopyrronium bromide	血管浮腫	次回のPSURでの評価 (2013年12月7日までに提出)
Goserelin	持続性の潮紅および多汗症	追加データを要請 (2014年1月4日までに提出)
HMG-CoA還元酵素阻害薬: simvastatin	高用量投与に伴うミオパチーおよび横紋筋融解症のリスク	追加データを要請 (2014年1月4日までに提出)

3. その他の勧告

INN	シグナル	MAHに求められる対応
Bevacizumab	アナフィラキシーショック	通常のパーマコビジランスを通じて過敏反応をモニターすること
カルシウムチャネル遮断薬	乳癌のリスク	なし
Paracetamol	薬剤性のスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS), 中毒性表皮壊死症 (TEN), 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)	なし

^N marketing-authorisation holder (製造販売承認取得者)

Vol.12(2014) No.01(01/06) R04

【 英MHRA 】

●Fingolimod[‘Gilenya’]:血球貪食症候群の報告

Direct Healthcare Professional Communication—Gilenya▼ (fingolimod)

Haemophagocytic syndrome reported in patients treated with fingolimod (Gilenya)

Information sent to healthcare professionals in November about the safety of medicines

通知日:2013/11/15

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con344537.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON344530>

(Web掲載日:2013/12/02)

◆Novartis社からの医療従事者向け情報

MHRAは、EMAおよびNovartis社との合意の下、fingolimodによる治療を受けた多発性硬化症(MS)^A患者で血球貪食症候群(HPS)^Bの致死例が2件報告されたことに関し、情報を提供する。

◇要旨

- 2件のHPSによる致死例はいずれも感染症に関連する症例であり、1人はfingolimod 0.5 mg/日を9カ月間、もう1人は15カ月間使用していたと報告されている。
- HPSの早期診断は、HPSおよび/または基礎疾患(ウイルス感染など)の治療を迅速に開始して予後を改善するために重要である。
- HPSに伴い現れることの多い徴候・症状は以下の通りである。
 - 発熱、無力症、肝脾腫大、およびアデノパシー。肝不全、呼吸窮迫など、より重度の症状を伴うことがある。
 - 進行性血球減少症、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、低フィブリノゲン血症、凝血異常、肝細胞融解、および低ナトリウム血症。

◇血球貪食症候群(HPS)に関する詳細情報と推奨

本通知の目的は、医療従事者に対し、HPSの診断の困難さと早期診断の重要性について注意喚起することである。診断の遅れにより治療を迅速に開始できなかった場合、転帰が悪化するリスクがある。

HPSは、発生は非常にまれではあるが、生命を脅かすおそれのある過剰な炎症反応を伴う症候群で、感染症[EB(Epstein Barr)ウイルスなどのウイルスへの一次感染や再燃、悪性腫瘍(リンパ腫

^A multiple sclerosis

^B haemophagocytic syndrome

など)], 免疫不全症, およびさまざまな自己免疫疾患(ループスなど)との関連で報告されている。

['Gilenya']は選択的免疫抑制薬であり, 免疫系に作用して, 感染症のリスクを高めることに留意すべきである。['Gilenya']使用中の重度感染症例が報告されている。['Gilenya']の製品概要(SmPC)^Cが改訂され, HPSの致死例の報告が記載された。

◇診断

HPSの臨床症状として多いのは, 発熱, 無力症, 肝脾腫大, およびアデノパシーであるが, 肝不全, 呼吸窮迫など, より重度の症状を伴うことがある。HPSの転帰は致死性となるおそれがあり, 適切な診断と治療が迅速に行われなかった場合は, 特にそのリスクが大きい。

HPSの細胞病理学的特徴としては, 造血器やリンパ節での高分化型マクロファージの活性化像がみられ, 著明な血球貪食像を伴う。

検査所見としては, 進行性血球減少症, 高フェリチン血症, 高トリグリセリド血症, 低フィブリノゲン血症, 凝血異常, 肝細胞融解, および低ナトリウム血症が多くみられる。

診断にはすべての臨床・検査所見の評価と, 専門医による確認が必要である。

◇治療

早期発見と迅速な治療によりHPSの予後が改善することが示されている。現在のところ, HPSの標準治療として定まったものはなく, 各種化学療法薬により転帰が改善された例がある。HPSの治療に加え, 基礎疾患(ウイルス感染など)の治療を行うことも重要である。

参考情報

※2012年11月29日付でEMAから公表されたPRAC^D会議(2012年10月29~31日開催)議事録に, fingolimodについて血球貪食症候群のシグナルが報告されている。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2012/12/WC500135712.pdf

※2013年4月30日付でFDAは, fingolimod['Gilenya']と血球貪食症候群を, 有害事象報告システム(FAERS)で特定された重篤なリスク/新たな安全性情報のシグナルとして公表している。

Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between October - December 2012

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm349375.htm>

・医薬品安全性情報【FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)

^C Summary of Product Characteristics

^D Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

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.12 (2014) No.01 (01/06) R05

【カナダHealth Canada】

●Capecitabine〔‘Xeloda’〕:スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死症との関連
Association of Xeloda (capecitabine) with Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic
Epidermal Necrolysis (TEN)

Recalls & alerts

通知日:2013/12/03

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/37047a-eng.php>

◆Hoffmann-La Roche社からの医療従事者向け情報

Hoffmann-La Roche社は、Health Canadaと協議の上、capecitabine〔‘Xeloda’〕の使用に伴う重度皮膚反応のリスクに関する情報を提供する。

Capecitabine〔‘Xeloda’〕は以下の適応で承認を受けている:

結腸直腸癌:

ステージIII (Dukes C) の結腸癌患者での補助療法。遠隔転移を伴う結腸直腸癌の患者への一次治療。遠隔転移を伴う結腸直腸癌で、irinotecanを含む多剤併用化学療法が奏効しなかった場合にoxaliplatinとの併用で治療に用いる。

乳癌:

進行乳癌または遠隔転移を伴う乳癌の患者で、アントラサイクリン系薬を含む化学療法が奏効しなかった場合、docetaxelとの併用で治療に用いる。進行乳癌または遠隔転移を伴う乳癌の治療で、タキサン系薬による治療が臨床的に禁忌ではない患者において、タキサン系薬を含む標準療法が奏効しなかった場合に用いる。

- [‘Xeloda’]による治療中に、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)^Aおよび中毒性表皮壊死症(TEN)^Bなどの重度皮膚反応が非常にまれではあるが発現しており、致命的転帰に至った例も報告されている。
- SJSやTENの徴候・症状が現れた場合、[‘Xeloda’]の使用を直ちに中止すべきである。
- この新たな安全性情報にもとづき、Roche社はHealth Canadaと共同で、[‘Xeloda’]の製品モノ

^A Stevens-Johnson syndrome

^B toxic epidermal necrolysis

グラフに適切な改訂を加える作業に取り組む予定である。

['Xeloda']に関する処方および有害事象に関する情報の詳細は、承認された製品モノグラフ^Cを参照のこと。

薬剤情報

◎Capecitabine [カペシタビン, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※フルオロウラシル (5FU) のプロドラッグ

^C http://www.rochecanada.com/PMs/Xeloda/Xeloda_PM_E.pdf

Vol.12(2014) No.01(01/06) R06

【 豪TGA 】

•Duloxetine:セロトニン症候群

Duloxetine and serotonin syndrome

Medicines Safety update, Volume 4, Number 6;2013

通知日:2013/12/02

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2013-06.pdf>

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-06.htm>

セロトニン症候群は、複数のセロトニン作動薬の併用で発症することが多いが、単剤で発症することもある。TGAは、duloxetine([‘Cymbalta’]とそのジェネリック製品)が単独の被疑薬とされたセロトニン症候群の症例報告を21例受けている。



Duloxetineはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬で、大うつ病、全般性不安障害、および糖尿病性末梢神経障害性疼痛の治療を適応としている。

セロトニン症候群は、duloxetineによる治療に伴うリスクとして知られており、製品情報(Product Information:PI)の「使用上の注意」の項に記載されている。

セロトニン症候群のリスクを低減するため、duloxetineと他のセロトニン作動薬[選択的セロトニン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬、オピオイド、トリプトファン、セイヨウオトギリソウ(St John’s wort)など]との併用は、慎重に行うべきである。

セロトニン症候群の特徴は以下の通りである。

- 異常精神状態: 錯乱, 激越など。
- 自律神経機能異常: 頻脈, 発汗など。
- 神経筋興奮: 反射亢進, 振戦など。

TGAは以前に、生命を脅かすおそれのあるこのセロトニン症候群について、診断と治療に関する情報などを記事として公表している*¹。

◇有害事象報告

TGAは2013年9月1日までに、duloxetine使用患者でのセロトニン症候群の報告を31例受けている。10例では複数の被疑薬が報告されており、fentanyl 2例, amitriptyline 2例のほか、oxycodone, alfentanil, fluoxetine, dexamphetamine, tramadol, mirtazapine, およびziprasidoneの使用が報告されている。それ以外の21例ではduloxetineが単独の被疑薬であった。

最も報告の多かったduloxetineの用量は60 mg/日(16例)であったが、30 mg/日が5例、90 mg/日

と120 mg/日もそれぞれ2例あった。セロトニン症候群を発症するまでの時間はほとんどの場合報告されていなかったが、5例ではduloxetineの使用開始後2日以内であった。

一つの報告症例では、うつ病と背部痛を有する患者が、duloxetineを30 mg/日から使用し始めた。3週間後、60 mg/日まで増量され、fentanylパッチも使用し始めたその日に、振戦、運動失調、および発汗が発現した。セロトニン症候群と診断され、入院による症状管理が必要となった。

◇医療従事者向け情報

セロトニン症候群は、複数のセロトニン作動薬を併用した場合に発症することが最も多いが、単剤でも起こり得ることに医療従事者は留意すべきである。

Duloxetineの使用患者では、他のセロトニン作動薬を併用していない場合も含め、セロトニン症候群のリスクがあることを認識すべきである。

Duloxetineと他のセロトニン作動薬との併用は慎重に行うべきであり、moclobemideなど、モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)との併用は禁忌である。MAOIの使用中止後14日以内はduloxetineを使用すべきでなく、duloxetineの使用中止後MAOIの使用開始まで5日間以上間隔を空けるべきである。

また、duloxetineはCYP1A2とCYP2D6の両方で代謝されるため、CYP1A2を強力に阻害する薬剤(flvoxamineなど)と併用すべきではない。

セロトニン症候群の徴候・症状が認められた場合、duloxetineによる治療を中止すべきである。

肝障害を有する患者にもduloxetineは使用すべきでなく、末期腎疾患(クレアチニン・クリアランスが30 mL/分未満)の患者には低用量での使用が推奨される。

禁忌と使用上の注意についての詳細情報は製品情報を参照すること。

Duloxetineとセロトニン症候群に関わる有害事象はTGAへ報告すること。

参考情報

*1:TGA Medicines Safety Update 2010年第6号 <http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2010-06.pdf>

・医薬品安全性情報【豪TGA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.9 No.01 (2011/01/07), Vol.7 No.20 (2009/10/01)

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

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子