



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.12 (2018/06/14)

### 目 次

#### 各国規制機関情報

##### 【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Lamotrigine[‘Lamictal’]:重篤な免疫系有害反応についてFDAが警告 .....2
- FAERS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—2017年10～12月期報告 .....5

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

- Prescriber Update 2018; Vol.39 No.1
  - ニュージーランドの2017年有害反応報告.....9

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された医薬品に関する安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.16 (2018) No.12 (06/14) R01

【 米FDA 】

●Lamotrigine[‘Lamictal’]:重篤な免疫系有害反応についてFDAが警告

**FDA warns of serious immune system reaction with seizure and mental health medicine lamotrigine (Lamictal)**

**MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication**

通知日:2018/04/25

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm605628.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM605510.pdf>

(抜粋)

### ◆MedWatch Safety Information

#### ◇要 約

痙攣発作および双極性障害の治療薬であるlamotrigine[‘Lamictal’]の使用に伴い、まれではあるが非常に重篤な有害反応、すなわち感染防御を担う免疫系の過剰な活性化が起こることについてFDAは警告する。この有害反応が発現し、特に早期の診断と早期の治療を行わなかった場合には、全身に重度の炎症が生じて入院や死亡に至ることがある。そのためFDAは、lamotrigineの製品表示<sup>A</sup>の処方情報に、このリスクに関する新たな警告を追加するよう求めている。

#### ◇背 景

この免疫反応は血球貪食性リンパ組織球症(HLH)<sup>B</sup>と呼ばれ、制御不能な免疫反応を引き起こす。HLHの典型的症状は発熱(通常、101°F<sup>C</sup>を超える)の持続であり、全身の血液細胞および臓器(肝臓、腎臓、肺など)に重大な障害が生じることがある。

Lamotrigineは、2歳以上の患者の痙攣発作の治療のため、単独で、あるいは他の医薬品との併用で用いられる。また、双極性障害の患者で、気分エピソード(抑うつ、躁病、軽躁病など)の発現を抑制するための維持療法としても用いられる。処方者に相談せず、自己判断でlamotrigineの使用を中止した場合、痙攣発作がコントロールできなくなる、精神衛生上の新たな問題が発現する、あるいは既存疾患が増悪することがある。Lamotrigineは24年前に承認を受けて上市され、先発品[‘Lamictal’]および後発品が販売されている。

<sup>A</sup> Lamotrigine[‘Lamictal’]の製品表示は下記サイトを参照:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020241s053,020764s046,022251s0171bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020241s053,020764s046,022251s0171bl.pdf)

<sup>B</sup> hemophagocytic lymphohistiocytosis

<sup>C</sup> 約 38°C(訳注)

## ◇医療従事者向け勧告

HLHのアウトカム改善と死亡率低減のためには早期診断・治療が重要であることに留意すべきである。初期の徴候・症状(発熱, 発疹など)は特異的なものではないため, 診断は困難な場合が多い。HLHは, 免疫関連の他の重篤な有害反応(DRESS症候群<sup>D</sup>など)と混同されることもある。

患者が発熱や発疹を発現した場合には早期に診察し, HLHなどの重篤な免疫関連有害反応が疑われ, かつ徴候・症状について他の原因が確定できない場合には, lamotrigineの使用を中止すること。患者に対し, lamotrigineによる治療中にHLHの症状が発現した場合には, 直ちに医師の診察を受けるよう, 予め伝えておくこと。患者に下記の8項目の徴候・症状のうち少なくとも5項目が認められた場合, HLHと確定診断することができる<sup>E</sup>。

- 発熱および発疹
- 脾腫
- 血球減少
- トリグリセリド高値または血中フィブリノゲン低値
- 血中フェリチン高値
- 骨髄, 脾臓, またはリンパ節のいずれかの生検により, 血球貪食が認められる
- NK細胞活性の低下または欠損
- 血中可溶性IL-2受容体<sup>F</sup>高値(免疫細胞活性化の持続を示す)

## ◇患者および介護者向け勧告

患者あるいは介護者は, lamotrigineの使用中に患者にHLHの症状が発現した場合, 直ちに担当医に連絡すべきである。HLHは, lamotrigineの使用開始後, 数日～数週間以内に発現し得る。HLHの診断には, 身体検査, 特定の臨床血液検査などの診断的評価を行う。以下はHLHの徴候・症状であるが, これらに限定されない。

- 発熱
- 肝臓の肥大(症状は, 痛み, 圧痛, 右上腹部の肝臓あたりの異常な腫れなど)
- リンパ節の腫れ
- 皮疹
- 皮膚や白目が黄色くなる
- 異常な出血
- 神経系の問題(痙攣発作, 歩行困難, 視力障害, その他の視覚障害など)

患者向け医薬品ガイド(Medication Guide)<sup>G</sup>にはlamotrigineのベネフィットとリスクに関する説明が記載されているが, 情報が更新される場合があるため, 毎処方時に目を通すこと。自己判断で

<sup>D</sup> Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応)

<sup>E</sup> HLHの診断に関する国際的基準(HLH-2004)による。 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16937360>

<sup>F</sup> soluble IL-2 receptor, あるいは soluble CD25

<sup>G</sup> FDAの医薬品ガイドが検索できるサイト <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm085729.htm>

lamotrigineの使用を中止すると重篤な問題が起こる可能性があるため、まず担当医に相談すること。

#### ◆Drug Safety Communication

##### ◇データの要約

FDAは、1994年12月～2017年9月までのFAERSデータベースおよび/または医学文献での報告から、lamotrigineの使用に伴う小児および成人での血球貪食性リンパ組織球症(HLH)の確定症例または疑い症例を、世界全体で8例特定した。このうち2例は米国で、6例は国外での症例であった。

5例は「HLH 2004」の診断基準8項目のうち5項目を満たしていたため<sup>E</sup>、HLHと確定された。3例は8項目のうち4項目を満たしていたため、HLHが疑われた。この8例での徴候・症状は、発熱(8例)、血小板減少症(8例)、高フェリチン血症(8例)、低フィブリノゲン血症(5例)、脾腫(3例)、貧血(3例)、高トリグリセリド血症(2例)、NK細胞活性の低下または欠損(1例)、好中球減少症(1例)などであった。8例すべてにおいて、骨髄生検により血球貪食が認められた。

全症例で、重篤な転帰が報告されていた。8例はすべて入院、3例は「重要な医学的イベント」<sup>H</sup>に分類される他の重篤な疾患を併発、2例は生命を脅かす転帰、1例は死亡に至った。全症例で、HLHはlamotrigineによる治療開始後24日以内に発現しており、妥当な時間的関連がみられた。用量に関する情報が報告されていた6例では、25 mgを2日に1回～250 mgを1日1回とさまざまであった。8例のうち7例では、HLHの治療および[‘Lamictal’]の使用中止により症状が改善したが、1例では改善せず死亡に至った。いずれの症例も、lamotrigineの使用再開(rechallenge)は報告されていなかった。これらの8例で報告されていたHLHの治療内容は、ステロイド(6例)、静注用免疫グロブリン(4例)、血液製剤(2例)、化学療法(2例)であった。

8例すべてで併用薬が報告されていたが、いずれの併用薬もHLHとの関連はない。

#### 文 献

- 1) Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology*. 2008 Nov;47(11):1686-91.
- 2) Henter J, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–131.
- 3) Jordan MB, Allen CE, Weitzman S et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-4052.
- 4) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383: 1503–1516.

<sup>H</sup> important medical event

---

薬剤情報

©Lamotrigine [ラモトリギン, 抗てんかん薬, 双極性障害治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

Vol.16 (2018) No.12 (06/14) R02

【 米FDA 】

●FAERS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—2017年10～12月期報告

**Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): October - December 2017**

**Surveillance**

通知日: 2018/04/26

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm605800.htm>

表は、FDA有害事象報告システム (FAERS)<sup>A</sup>データベースを用いて、2017年10～12月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報の一覧表である。

FDAは、一覧表に掲載された医薬品に当該リスクがあると結論したのではない。すなわち、潜在的な安全性問題 (potential safety issue)として特定したのであって、医薬品と当該リスクとの間に因果関係を特定したわけではない。

もし今後の詳細な評価で医薬品とリスクとの間に関連があるとFDAが判断した場合、製品表示改訂の要求、REMS (リスク評価・軽減対策)<sup>B</sup>作成の要求、リスクの特性を明らかにするための追加データ収集の要求など、さまざまな措置を取ることがある。

FDAが潜在的な安全性問題を評価している間、FDAは、これらの医薬品を処方しないよう医療従事者に推奨しているわけではなく、また患者に使用を中止するよう推奨しているわけではない。これらの医薬品の使用に関して質問のある患者は、担当の医療従事者に相談すること。

FDAは、潜在的な安全性問題の評価の完了後、必要に応じて、新たな通知を行う。

---

<sup>A</sup> FDA Adverse Event Reporting System

<sup>B</sup> Risk Evaluation and Mitigation Strategy

表:FAERS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

販売名(一般名) 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(2018年4月27日時点)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Asclera (polidocanol) 注射剤</li> <li>Sotradecol (sodium tetradecyl sulfate) 注射剤</li> <li>Varithena (polidocanol) フォーム硬化療法用注射剤<sup>C</sup></li> </ul>	心血管有害事象	<p>['Asclera']および['Sotradecol']の製品表示の「警告および使用上の注意」の項が改訂され、動脈塞栓症のリスクについて記載された。</p> <p>['Asclera']の製品表示へのリンク: <a href="#">Asclera labeling</a></p> <p>['Sotradecol']の製品表示へのリンク: <a href="#">Sotradecol labeling</a></p> <p>['Varithena']に対する規制措置は不要とされた。</p>
Cytotec (misoprostol) 錠剤	40°C以上の高熱	「使用上の注意」の項が改訂され、40°C以上の高熱について記載された。 ['Cytotec']の製品表示へのリンク: <a href="#">Cytotec labeling</a>
Emend (fosaprepitant) 注射剤	注入部位反応	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Erythrocin Lactobionate – IV (erythromycin lactobionate) 注射剤	CYP3A4により主に代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害薬(lovastatin, simvastatin)との薬物相互作用によって、ミオパチーや横紋筋融解症が引き起こされる。	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortamet (metformin hydrochloride) 徐放錠</li> <li>Glucophage (metformin hydrochloride) 錠剤</li> <li>Glucophage XR (metformin hydrochloride) 徐放錠</li> <li>Glumetza (metformin hydrochloride) 徐放錠</li> <li>Riomet (metformin hydrochloride) 経口液剤</li> </ul>	重篤な皮膚反応	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Lamictal (lamotrigine) 錠剤	Labetalolとの製品名称混同/投薬過誤に伴う重篤なアウトカム	FDAは、入手情報にもとづき、現時点で措置は不要と決定。

<sup>C</sup> Injectable foam

Lexiscan (regadenoson) 注射剤 <sup>D</sup>	Lexiscan投与時間が長引く(10秒を超える)ことによる重篤な心血管イベント	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
筋弛緩薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amrix (cyclobenzaprine hydrochloride) 徐放カプセル</li> <li>• Equagesic (aspirin/meprobamate) 錠剤</li> <li>• Maolate (chlorphenesin carbamate) 錠剤</li> <li>• Metaxalone (metaxalone) 錠剤</li> <li>• Norflex (orphenadrine citrate) 徐放錠</li> <li>• Norflex (orphenadrine citrate) 注射剤</li> <li>• Norgesic (aspirin/caffeine/orphenadrine citrate) 錠剤</li> <li>• Parafon Forte DSC (chlorzoxazone) 錠剤</li> <li>• Robaxin (methocarbamol) 注射剤</li> <li>• Robaxin (methocarbamol) 錠剤</li> <li>• Skelaxin (metaxalone) 錠剤</li> <li>• Soma (carisoprodol) 錠剤</li> </ul>	セロトニン症候群	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
ProvyBlue (methylene blue) 注射剤	薬剤の不適切な希釈	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Singular (montelukast sodium) 錠剤	精神神経系有害反応	FDAは規制措置が必要か否か評価中。

<sup>D</sup> 心機能検査に必要な時間だけ充血させておく血管拡張薬(訳注)

<p>SGLT-2<sup>E</sup>阻害薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Farxiga (dapagliflozin) 錠剤</li> <li>• Glyxambi (empagliflozin/linagliptin) 錠剤</li> <li>• Invokana (canagliflozin) 錠剤</li> <li>• Invokamet (canagliflozin/metformin hydrochloride) 錠剤</li> <li>• Invokamet XR (canagliflozin/徐放性metformin hydrochloride) 錠剤</li> <li>• Jardiance (empagliflozin) 錠剤</li> <li>• Qtern (dapagliflozin/saxagliptin) 錠剤</li> <li>• Synjardy (empagliflozin/metformin hydrochloride) 錠剤</li> <li>• Synjardy XR (empagliflozin/徐放性metformin hydrochloride) 錠剤</li> <li>• Xigduo XR (dapagliflozin/徐放性metformin hydrochloride) 錠剤</li> </ul>	フルニエー壊疽	FDAは規制措置が必要か否か評価中。
Viberzi (eluxadoline) 錠剤	アナフィラキシーおよび過敏反応	<p>['Viberzi']の製品表示の「警告および使用上の注意」および「副作用」の項が改訂され、過敏反応について記載された。「患者向け医薬品ガイド」が改訂され、重篤なアレルギー反応について記載された。</p> <p>['Viberzi']の製品表示へのリンク:  <a href="#">Viberzi labeling</a></p>

<sup>E</sup> Sodium-Glucose Cotransporter-2(ナトリウム・グルコース共輸送体 2)



**Vol.16 (2018) No.12 (06/14) R03**

**【NZ MEDSAFE】**

●ニュージーランドの2017年有害反応報告

**Adverse Reaction Reporting in New Zealand—2017**

**Prescriber Update 2018; Vol.39 No.1**

通知日:2018/03/01, 2018/06/08(更新日)

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2018/adverse-reaction-reporting-2017.htm>

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_March2018.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_March2018.pdf)

MedsafeおよびCARM(有害反応モニタリングセンター)<sup>A</sup>は、2017年に医薬品の有害反応疑い報告を提出したすべての人に感謝する。これらの報告は、ニュージーランドの市販後の医薬品安全性監視に大いに貢献している。

2017年に、CARMは医薬品との関連が疑われる有害反応報告を計3,815件受けた。報告の内訳は、医薬品関連2,553件、ワクチン関連1,236件、補完代替医療製品(CAM)<sup>B</sup>関連26件であった。

報告全体の26.8%は重篤例であった。医薬品の報告の38.3%、ワクチンの報告の3.2%、CAMの報告の21.4%が重篤例の報告であった。国際的な基準により、重篤有害反応とは、次のいずれかの医薬品有害事象と定義されている:死亡に至る、生命を脅かす、入院および入院期間の延長を要する、永続的もしくは重大な障害/機能不能に陥る、先天異常をきたす、その他医学的に重要な有害事象。

ニュージーランドでの医薬品との関連が疑われる有害反応についての詳細情報は、SMARS<sup>C</sup>の検索システムを使用してMedsafeのウェブサイトで見ることができる。

2017年では、看護師からの報告が最も多かった。医師(一般開業医および病院勤務医)からの報告がその次に多かった(図1)。

---

<sup>A</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

<sup>B</sup> complementary or alternative medicines

<sup>C</sup> Suspected Medicine Adverse Reaction Search

<http://www.medsafe.govt.nz/projects/B1/ADRDisclaimer.asp>

NIHS 医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.22 (2012/10/25) 参照。

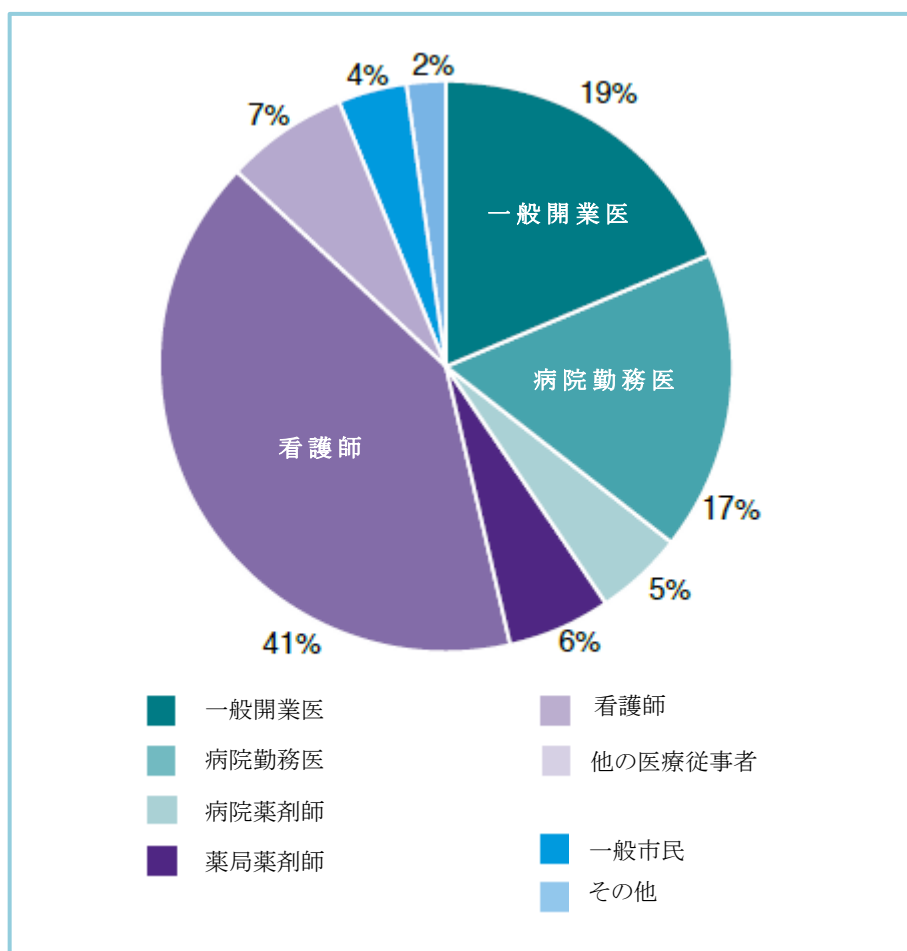


図1: ニュージーランドでの有害反応報告者の内訳 (2017年)

CARMへの報告は以下の方法がある。

- CARMのウェブサイト<sup>D</sup>からオンライン報告フォームに記入
- GP診療管理システムを通して電子的に報告
- Yellow Card副作用報告システムにより報告
- iPhoneあるいはiPadのアプリをダウンロードして使用
- CARMに電話または電子メールで連絡

◆ 関連するNIHS医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.14 No.10 (2016/05/19), Vol.13 No.10 (2015/05/21), Vol.12 No.09 (2014/04/24)

<sup>D</sup> <https://nzphvc.otago.ac.nz/>

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室：青木 良子