



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.17 No.08 (2019/04/18)

目 次

各国規制機関情報

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

- Febuxostat[‘Uloric’]: 死亡リスク上昇のためFDAは枠組み警告を追加.....2

【マレーシア NPRA (National Pharmaceutical Regulatory Agency)】

- MADRAC Newsletter Vol. 26 Issue 02/2018
 - Amoxicillin/Clavulanate 配合剤: 精神神経系有害事象.....5

「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.17(2019) No.08(04/18) R01

【米FDA】

●Febuxostat[‘Uloric’]:死亡リスク上昇のためFDAは枠組み警告を追加

Uloric (febuxostat): Boxed Warning Added - Due to Increased Risk of Death with Gout Medicine

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2019/02/21

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm631824.htm>

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm631182.htm>

本通知は2017年11月15日付(2018年1月5日更新)FDA Drug Safety Communication^Aの更新情報である。



(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要約

Febuxostat[‘Uloric’]は、allopurinol(別の痛風治療薬)に比べ、死亡リスクの上昇に関連するとFDAは結論した。安全性に関する臨床試験(CARES^B試験)の結果をFDAが詳細にレビューし、febuxostatの使用に伴い心関連死および原因を問わない死亡のリスク上昇が示されたため、この結論に至った^C。

◇背景

Febuxostatは、成人の痛風患者の治療を適応として、2009年にFDAの承認を受けている。痛風は、体内で産生された尿酸が蓄積し、突然、1カ所またはそれ以上の関節で発赤、腫脹、疼痛が起こって発症する(痛風発作)。Febuxostatは血中尿酸値を下げる作用をもつ。痛風は慢性疾患であ

^A FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric)

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm584702.htm> NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.16 No.03 (2018/02/08) R01 参照。

^B Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities
試験の詳細は下記サイトを参照(訳注)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01101035?term=CARES%2C+Febuxostat+and+Allopurinol&rank=1>

^C 2019年2月21日付でfebuxostat[‘Uloric’]の製品表示が改訂されている。(訳注)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021856s013lbl.pdf

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1226#>

り、米国では約830万人の成人患者がいる¹⁾。痛風治療薬の品目数は限られており、痛風の治療にはアンメットニーズがある。

◇勸告

◇患者向け勸告

心臓疾患や心臓発作の既往のある患者は、それを担当医に伝え、痛風の治療にfebuxostatを使用した場合のベネフィットおよびリスクについて話し合うべきである。担当医に相談せずfebuxostatの使用を中止すると痛風が増悪することがあるため、自己判断で使用を中止しないこと。Febuxostatの使用中に以下のような症状が発現した場合、直ちに救急診療を受けること。

- ・胸痛
- ・息切れ
- ・頻脈や不整脈
- ・体の片側のしびれ感や脱力
- ・浮動性めまい
- ・会話困難
- ・突然の重度頭痛

◇医療従事者向け勸告

Febuxostatは、allopurinolが奏効しなかったかallopurinolに忍容性のない患者のみに使用すること。Febuxostatの使用に伴う心血管リスクについて患者に助言し、上記の症状が発現した場合には直ちに診療を受けるよう、予め伝えておくこと。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

FDAが2009年にfebuxostat[‘Uloric’]を承認した際に、処方情報の「警告および使用上の注意」の項に、febuxostatの使用患者で心血管イベントが発現する可能性のあることが記載された。またFDAは、同薬の製造業者であるTakeda Pharmaceuticals社に対し、febuxostatの心血管系の安全性を評価するため、大規模な市販後臨床試験を実施するよう求めた。このCARES試験は、心血管アウトカムに関する多施設共同無作為化二重盲検試験で、6,190人の痛風患者をfebuxostat使用群またはallopurinol使用群のいずれかに割り付けて行われた。

CARES試験は、米国、カナダ、およびメキシコで実施され、2010年4月に開始されて2017年7月に完了した。主要エンドポイントは、複数の主要心血管有害事象(MACE)^D(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、および緊急血行再建術を要した不安定狭心症)からなる複合エンドポイントであった。副次エンドポイントは、複合エンドポイントを構成する個々のMACE、ならびに原因を問わない死亡であった。試験デザインは非劣性マージンを1.3とした非劣性試験であった。結

^D major adverse cardiovascular event

果によれば、CARES試験は予め規定した非劣性マージンを満たしていたが、心血管死亡率に有意な上昇がみられた(表1を参照)。さらに、全死亡率(原因を問わない死亡)にも有意な上昇がみられたが、これは心血管死によるものであった。

表1: CARES試験の結果

	症例数 (%)		ハザード比 [95%CI]
	Febuxostat [‘Uloric’] (N=3,098)	Allopurinol (N=3,092)	
複合エンドポイント:	335 (10.8)	321 (10.4)	1.03[0.89~1.21]
心血管死	134 (4.3)	100 (3.2)	1.34[1.03~1.73]
非致死性心筋梗塞	111 (3.6)	118 (3.8)	0.93[0.72~1.21]
非致死性脳卒中	71 (2.3)	70 (2.3)	1.01[0.73~1.41]
緊急血行再建術を要した不安定狭心症	49 (1.6)	56 (1.8)	0.86[0.59~1.26]
追加のエンドポイント:			
原因を問わない死亡	243 (7.8)	199 (6.4)	1.22[1.01~1.47]

解析はすべて最大の解析対象集団(FAS)^Eにもとづいて行われた。FASは、無作為化二重盲検方式により試験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者と定義。

文献

- 1) Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum* 2011;63:3136-41

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.16 No.03 (2018/02/08) R01

薬剤情報

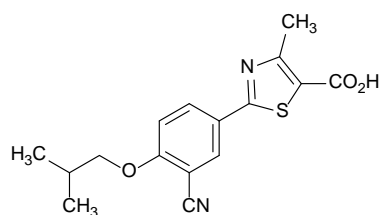
◎Febuxostat [フェブキソスタット, 非プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬, 高尿酸血症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

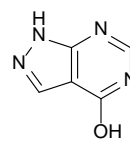
◎Allopurinol [アロプリノール (JP), プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬, 高尿酸血症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

^E full analysis set



Febuxostat



Allopurinol

Vol.17 (2019) No.08 (04/18) R02

【 マレーシアNPRA 】

●Amoxicillin/Clavulanate 配合剤:精神神経系有害事象

Psychiatric Events Following Administration of Amoxicillin/Clavulanate

MADRAC Newsletter Vol. 26 Issue 02/2018

通知日:2018/12/20

https://www.npra.gov.my/images/Publications/Newsletter_MADRAC_Bulletin/2018/5bc01a17f229d-MADRAC-Bulletin02-2018.pdf

マレーシアNPRA (国家医薬規制庁)^Aは、MADRAC^B会議で討議された国内外の医薬品安全性情報(シグナルを含む)をMADRAC Newsletterとして医療従事者向けに提供しているので、概要を紹介する。【医薬安全科学部】



(抜粋)

◇症例報告1

精神疾患の既往のない73歳の男性患者において、市中感染性肺炎の予防のため、amoxicillin/clavulanate配合剤の静注投与が開始された。1日後、その患者は落ち着きのない様子を示し、「殺される」と訴え、支離滅裂なことを口走った。脳のCT検査を行ったが、多発性梗塞以外に異常は示されなかった。患者は精神科医のチームに紹介され、そこでamoxicillin/clavulanate配合剤誘発性の精神病と診断されて、amoxicillin/clavulanate配合剤の投与が中止された。その翌日、患者は正常な様子となり、譫妄の徴候はみられなかった。退院して2週間後に精神科医の診察を再度受けたところ、精神病、まとまりのない会話、譫妄の所見はみられなかった。

^A National Pharmaceutical Regulatory Agency

^B Malaysian Adverse Drug Reactions Advisory Committee(マレーシア医薬品有害反応諮問委員会)(訳注)

◇症例報告2

39歳の男性患者において、感染による慢性閉塞性肺疾患 (COPD)^Cの急性増悪のため、経口用azithromycinと静注用amoxicillin/clavulanateによる治療が開始された。開始して1日後、患者に幻聴が発現し、支離滅裂なことを口走り、強い易刺激性を示した。患者は譫妄と診断され、azithromycin誘発性の精神病との鑑別診断を要するとされた。経口用azithromycinの使用を中止したところ、患者の易刺激性と攻撃性がさらに強まった。そこで、精神科医のチームの助言により、amoxicillin/clavulanate静注剤をceftriaxoneに切り替えたところ、患者は有害事象から回復したと報告されている。

◇考察

Amoxicillinはβ-ラクタム系抗生物質であり、細菌の細胞壁の主要な構成成分であるペプチドグリカンの生合成を阻害することにより殺菌作用を発揮する。Clavulanic acid (β-ラクタマーゼ阻害薬)を追加することにより、clavulanic acidがβ-ラクタマーゼの作用部位またはその周辺に強固に結合してamoxicillinの分解を防ぐ。それにより、amoxicillinの殺菌力が増強される。

マレーシアでは現在、49品目のamoxicillin/clavulanate含有製品が医薬品管理局 (DCA)^Dに登録されている。適応は、上気道、下気道、泌尿生殖器、皮膚および軟部組織、骨および関節の感染に対する短期治療、または大手術に伴う感染症の予防である。

NPRAは、amoxicillin/clavulanate配合剤の使用との関連が疑われるADR^E報告を2,239例(有害事象3,999件)受けている。報告の多かった有害事象は、そう痒症(635件)、斑状丘疹状皮疹(406件)、発疹(403件)、蕁麻疹(388件)、および下痢(147件)であった。これまでに、amoxicillin/clavulanate配合剤の使用に伴う精神神経系ADRとして、4例(7件)の症例^Fが報告されている[幻覚(2件)、急性精神病(1件)、妄想(1件)、幻聴(1件)、易刺激性(1件)、および精神病的行動(1件)]。有害事象の発現時期は、amoxicillin/clavulanate配合剤の使用開始後1～2日以内であり、患者はすべて、amoxicillin/clavulanate配合剤の使用中止後に完全に回復した。

2018年7月時点で、WHOのグローバルデータベース(VigiLyze)には、amoxicillin/clavulanate配合剤の使用(投与経路は問わない)との関連が疑われる精神医学的ADR報告として、幻覚105件、異常行動36件、躁病23件、精神病性障害22件、妄想11件、および急性精神病7件が収載されている^G。

文献にも、抗菌薬(amoxicillin/clavulanate配合剤、抗結核薬、マクロライド系抗菌薬、キノロン系抗菌薬)の使用後における精神神経系有害事象が報告されている。これらの有害事象の病態生理は未だ不明であるが、抗菌薬とさまざまな神経伝達物質との相互作用による可能性がある。多く

^C chronic obstructive pulmonary disease

^D Drug Control Authority

^E adverse drug reaction (医薬品有害反応) (訳注)

^F 4例のうち3例は静注剤、1例は経口錠剤を使用していた。(VigiLyzeより) (訳注)

^G 免責事項: 本情報は様々なソースから得られたものであり、医薬品との関連が疑われる有害反応が実際に薬剤性である可能性の度合いはそれぞれの症例により異なる。本情報はWHOの見解を代表するものではない。

の症例で、患者は被疑薬の使用の中止後に抗菌薬誘発性の精神神経系ADRから回復したと報告されている。

文献および関連資料

- 1) Amoxicillin/Clavulanate Potassium, Micromedex [Accessed: July 2018].
- 2) Macknin ML (1987). Behavioral changes after amoxicillin-clavulanate. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 6(9): 873.
- 3) Klain V and Timmerman L (2013). Antibiomania, acute manic psychosis following the use of antibiotic. *European Psychiatry*. 28(S1):1.
- 4) Lambrichts S, Van Dudenhove L, Sienaert P (2017). Antibiotics and mania: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 219: 149-156.
- 5) The Malaysian Adverse Drug Reaction Database, NPRA [Accessed: July 2018].
- 6) Augmentin Malaysian Product Package Insert [Last revision date: July 2017].

薬剤情報

◎Amoxicillin〔アモキシシリン水和物, Amoxicillin Hydrate (JP), ペニシリン系抗生物質〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Clavulanic Acid〔クラブラン酸カリウム, Potassium Clavulanate (JP), βラクタマーゼ阻害薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では Amoxicillin との合剤としてのみ販売。

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子