

医薬品安全性情報 Vol.6 No.16 (2008/08/07)

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>

各国規制機関情報

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

- フルオロキノロン系抗菌薬: 腱炎および腱断裂に関する「枠組み警告」追加の必要性2
- Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 3, Spring 2008
 - Pemetrexed[‘Alimta’]: 放射線照射リコール反応の報告ー市販後レビュー5
 - Natalizumab[‘Tysabri’]: 重篤な肝障害の報告ー市販後レビュー8
 - Carbamazepine [[‘Carbatrol’], [‘Equetro’], [‘Tegretol’] およびジェネリック]: HLA-B*1502 アレル陽性のアジア人患者におけるスティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮壊死症の報告ー市販後レビュー11
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2008年3月)15

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- ナノテクノロジーを利用した医療製品に関する Q&A18

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

- Prescriber Update Articles Vol. 29 No.1
 - 妊娠中の SSRI 使用は医師と患者の協議による決断が重要20
 - ドパミン作動薬による衝動制御障害23

【EU EMEA (European Medicines Agency)】

- 麦角系ドパミン作動薬: 線維症に関するレビューの Q&A25

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

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.6(2008) No.16(08/07) R01

【 米 FDA 】

- フルオロキノロン系抗菌薬: 腱炎および腱断裂に関する「枠組み警告」追加の必要性

Information for healthcare professionals—fluoroquinolone antimicrobial drugs [ciprofloxacin marketed as [‘Cipro’] and generic ciprofloxacin, ciprofloxacin extended release marketed as [‘Cipro XR’] and [‘Proquin XR’], gemifloxacin marketed as [‘Factive’], levofloxacin marketed as [‘Levaquin’], moxifloxacin marketed as [‘Avelox’], norfloxacin marketed as [‘Noroxin’], and ofloxacin marketed as [‘Floxin’] and generic ofloxacin]

FDA Alert

通知日: 2008/07/08

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fluoroquinolonesHCP.htm>

FDA はフルオロキノロン系抗菌薬の製造企業に対し、全身用フルオロキノロン系薬を使用している患者における腱炎および腱断裂のリスク上昇に関する情報を「枠組み警告」として添付文書に追加するとともに、患者向け医薬品ガイドを作成する必要性について通告する。

フルオロキノロン系薬は、種々の細菌感染の治療に用いられる。販売されているフルオロキノロン系薬には、ciprofloxacin [[‘Cipro’], ジェネリック], ciprofloxacin 徐放剤 [[‘Cipro XR’], [‘Proquin XR’]], gemifloxacin [‘Factive’], levofloxacin [‘Levaquin’], moxifloxacin [‘Avelox’], norfloxacin [‘Noroxin’], ofloxacin [[‘Floxin’], ジェネリック] がある。

フルオロキノロン系薬と腱への有害事象に関する本警告情報は、全身用フルオロキノロン系薬（錠剤、カプセル、注射剤など）に対するものであり、眼科用、耳科用のフルオロキノロン系薬（点眼薬、点耳薬など）には適用されない。

◆フルオロキノロン系薬に関する医療従事者への勧告および情報

- フルオロキノロン系薬は、腱炎および腱断裂のリスク上昇に関連する。60 歳以上の患者、ステロイド剤の併用患者、腎臓、心臓または肺の移植患者ではこのリスクがさらに上昇する。患者に腱の疼痛や炎症（腱断裂の先行症状）または腱断裂がみられた場合は、フルオロキノロン系薬の使用を中止すること。腱の疼痛や腫脹、炎症の徴候が最初に現れた時点でフルオロキノロン系薬の使用を中止し、運動や患部の使用は避け、ただちに担当の医療従事者に連絡して非フルオロキノロン系薬への処方変更について相談するよう、患者に助言すること。
- 医療従事者は、フルオロキノロン系薬の処方前に各患者のリスク・ベネフィットを検討すること。

フルオロキノロン系薬を処方される大半の患者は同薬に忍容性を示すが、痙攣、幻覚、うつ病、QTc延長、トルサードドポアン(多形性心室頻拍の一種)、*Clostridium difficile*による下痢などの重篤な有害反応がまれに発現する。また、肝臓や腎臓、骨髄の損傷、あるいはグルコース代謝の変化がまれに起こることがある。

- フルオロキノロン系薬は、細菌が原因であるか、原因であると強く疑われる感染症の治療または予防のみに使用すること。他の抗菌薬と同様、フルオロキノロン系薬を感冒やインフルエンザなどのウイルス感染症の治療に使用しないこと。

◆医療従事者が患者に伝える情報

● 腱断裂

- フルオロキノロン系薬の使用患者では、アキレス腱や肩、手などの腱の疼痛、腫脹、炎症および断裂が起こることがある。腱とは筋肉を関節に接続する部分である。アキレス腱は足首後部に位置する腱である。以下の患者に腱障害の可能性が高い。
 - ・ 60歳以上の患者
 - ・ ステロイド剤(副腎皮質ステロイド剤)の使用患者
 - ・ 腎臓、心臓または肺の移植患者
 - 他に腱断裂の原因として以下が挙げられる。
 - ・ 身体活動または運動
 - ・ 腎不全
 - ・ 関節リウマチなどに伴う腱障害の既往
 - 腱部の疼痛、腫脹、炎症の徴候や症状が最初に現れた時点でただちに担当の医療従事者に連絡すること。これらは、腱炎または腱断裂の症状である可能性がある。腱炎または腱断裂が起きていないことを医師が確認するまで、フルオロキノロン系薬の使用を中止すること。腱断裂の徴候や症状として以下が挙げられる。
 - ・ 腱部における弾発音(snap)や断裂音(pop)
 - ・ 腱部を損傷した直後に挫傷が生じること
 - ・ 患部を動かすことや患部に体重を掛けることができないこと
 - 腱部の疼痛や腫脹、炎症の徴候が最初に現れた時点で、運動や患部の使用は避けること。
 - フルオロキノロン系薬の使用継続による腱断裂のリスク、および感染症に対する他の抗菌薬の処方について医療従事者に相談すること。
- 併用薬、および感染症以外に認められる医学的症状について担当医に話すこと。薬剤によ

っては、フルオロキノロン系薬との相互作用により重篤な副作用を発現させる可能性がある。また、患者の医学的状态によっては、フルオロキノロン系薬の使用による重篤な副作用発現の可能性が高まる場合がある。

- 他の薬剤と同様に、フルオロキノロン系薬の使用に伴い副作用が発現する可能性がある。まれに、重篤または致死的な副作用がある。しかし、副作用の多くは軽度である。最も重篤な副作用としては、発作、幻覚、うつ病、心調律の異常(QTc 延長、トルサード ド ポアン)、下痢を伴う腸管感染などがある。肝臓や腎臓、骨髄の損傷、あるいは血糖値の異常がまれに起こることがある。
- フルオロキノロン系薬は、一部の細菌による感染症の治療に有効な抗菌薬である。感冒やインフルエンザなどのウイルスによる感染症の治療には有効ではない。

◆背景情報

フルオロキノロン系薬の使用患者における腱炎および腱断裂のリスク上昇に関する警告は、同薬の添付文書に既に追加されている。しかし、医学文献や有害事象報告システム(AERS)に提出された市販後有害事象報告に関してFDAが最近行った評価から、フルオロキノロン系薬の使用に伴う腱炎および腱断裂の重篤症例が引き続き報告されており、その報告数は、以前と同様かそれ以上であることが確認された。

アキレス腱の腱炎および断裂が最も多くみられるが、アキレス腱断裂は外科的修復を要する場合がある。肩回旋筋腱板、手、二頭筋、親指の腱炎および腱断裂も報告されている。フルオロキノロン系薬の使用に関連する腱炎および腱断裂のリスクは、60歳以上の患者、副腎皮質ステロイド剤の併用患者、腎臓、心臓または肺の移植患者で特に上昇する。腱断裂は、フルオロキノロン系薬による治療中または治療終了後に起こり得る。治療終了から数カ月経過した後に腱断裂が起きた症例が報告されている。

腱断裂は重篤な有害事象であるが、フルオロキノロン系薬の適正な使用、適切な患者選択および慎重なモニタリングにより、予防あるいは頻度・程度の軽減が可能と考えられる。したがって、FDAはフルオロキノロン系薬の製造企業に対し、同薬の添付文書に「粹組み警告」を追加し、フルオロキノロン系薬の使用に関連する腱炎および腱断裂のリスク上昇に関する既載の警告を明示、強調するよう通告した。また、FDAは同製造企業に対し、同薬使用に伴い起こり得るこれらの副作用に対して患者の注意を喚起するため、医薬品ガイドの作成、配布の必要があることを通告した。

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.4 No.04(2006/02/23)、【NZ MEDSAFE】Vol.6 No.02(2008/01/24)

- ◎Ciprofloxacin〔シプロフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Gemifloxacin〔ゲミフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕海外:発売済
- ◎Levofloxacin〔レボフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Moxifloxacin〔モキシフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Norfloxacin〔ノルフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ofloxacin〔オフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌剤〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6(2008) No.16(08/07) R02

【 米 FDA 】

- **Pemetrexed〔‘Alimta’〕:放射線照射リコール反応の報告ー市販後レビュー**

Pemetrexed—reports of radiation recall associated with pemetrexed〔‘Alimta’〕

Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 3, Spring 2008

通知日:2008/06/12

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_spring/2008_spring.pdf

<http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm>

代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤の pemetrexed〔‘Alimta’〕の市販後安全性レビューで、同薬と放射線照射リコール (radiation recall) 反応との関連性が確認された。Pemetrexed は多標的の葉酸代謝拮抗剤であり、チミジンとプリンヌクレオチドの新規合成における重要な葉酸依存性酵素であるチミジル酸シンターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼ、およびグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼを阻害する。



放射線照射リコール反応とは、以前に放射線を照射した部位の炎症反応であり、ほとんどの場合は投薬により生じる (**BOX 参照**)。医療従事者は、pemetrexed の投与に伴い放射線照射リコール現象が生じる可能性を認識し、そのような症例があれば FDA の MedWatch に報告すべきである。

2004 年 2 月、pemetrexed (cisplatin と併用) は、切除不能の悪性胸膜中皮腫 (MPM, malignant pleural mesothelioma) に対し、最初に承認された治療薬である。MPM は稀な種類の癌であり、通常はアスベスト曝露歴と関連がある。2004 年 8 月、pemetrexed は単剤で、化学療法施行後の局所進行性または転移性の非小細胞肺癌 (NSCLC)^{*1} に対して承認された¹⁾。

2004 年 2 月の最初の承認時から 2007 年 9 月までに、FDA は pemetrexed による治療に関連した放射線照射リコール反応の報告を 12 件 (米国内 8 件, 米国外 4 件) 受けた。FDA の AERS (有害事象報告システム) データベースに報告されたこれら 12 症例に関する FDA の解析を以下にまとめる。

◆放射線照射リコール反応の症例報告

放射線照射リコール反応の 12 症例の患者の年齢は 49～78 歳(中央値 62.5 歳)であった。9 人(9/12, 75%)は男性であった。10 人は承認適応症に対して pemetrexed を投与されており、内訳は MPM(3 人), NSCLC(7 人)であった。残る 2 人は、何らかの肺癌に対して投与されていた。Pemetrexed の初回投与からリコール反応発現までの期間の中央値は、6 日(範囲 1～35 日)であった。全例で、pemetrexed の投与開始と放射線照射リコール反応発現との間に時間的関連性が認められた。放射線治療終了から化学療法開始までの期間は、15 日～27 年間とさまざまであった。一部の患者は、副腎皮質ステロイド剤(7 人)、抗生物質(2 人)による治療を受けていた。重篤な転帰には、入院(5 人)、死亡(1 人)が含まれていた。この死亡例の原因は呼吸不全であり、放射線照射リコール反応との関連は否定できなかった。8 例では、pemetrexed の投与中止により放射線照射リコール反応が消失し(positive dechallenge)、6 例では、投与再開によりリコール反応が再発した(positive rechallenge)と報告された。

Pemetrexed の投与と密接に関連している放射線照射リコール反応の代表的な 2 症例^{*2}のうち、1 例目では、pemetrexed による治療開始直後に、以前に放射線を照射した部位に局限して重篤な反応が発現した。この反応により広範な皮膚損傷および筋壊死をきたし、形成手術のため複数回の長期入院を要した。

2 例目⁵⁾では、positive rechallenge と、pemetrexed による治療と放射線照射リコール反応発現との時間的関連性のエビデンスが示されている。Prednisolone を前投与したにもかかわらず、pemetrexed の初回、2 回目の投与からいずれも 3 日後に皮膚有害事象が発現した。この症例で生じた 2 回の皮膚有害事象はいずれも、27 年前に放射線を照射した部位に発現したという点で注目に値する。

これらの一連の症例において、一部の患者は添付文書に副作用として放射線照射リコール反応に関する記載のある化学療法剤(gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, etoposide など)の投与を受けていた可能性があるが、全例で pemetrexed の投与開始と事象発現との間に時間的関連性が認められることと、1 例で投与中止による事象消失(positive dechallenge)および投与再開による事象再発(positive rechallenge)が明確に報告されたことにより、pemetrexed の投与と放射線照射リコール反応発現との関連性が支持されている。発現した事象が重篤で外科的治療を要し、長期にわたり重大な病的状態をきたした例もある。

BOX

◇放射線照射リコール反応とは

放射線照射リコール反応とは、以前に放射線を照射した身体部位に局限した炎症反応であり、放射線照射後の投薬により生じる。最初は、重度のサンバーン(sunburn)^{*3}に類似した、発赤、圧痛、腫脹、びらんを伴う皮疹として現れる。皮膚の反応が最も多いが、口腔粘膜、喉頭、食道、小腸、肺、筋組織、脳における発現も報告されている。Doxorubicin, paclitaxel, docetaxel, etoposide, vinorelbine, vinblastine, gemcitabine, capecitabine 等の化学療法剤が

放射線照射リコール反応に関連があるとされているが、これらの薬剤のみに限らない²⁾。医学文献では、pemetrexed が関連した放射線照射リコール反応が 2 例報告されている^{3,4)}。

放射線照射リコール反応の発現機序はまだ明らかにされていないが、この反応を説明する仮説としては、血管損傷、上皮幹細胞の不全または感受性、特異体質による過敏反応などがある。

放射線照射リコール反応の発現リスクを増加させるいくつかの因子が特定されており、放射線治療の総線量、放射線治療終了からリコール反応誘発薬剤の投与開始までの期間などがある。リコール反応を引き起こす閾値線量は明らかではないが、Azria らの最近のレビューでは、10～81 グレイ(Gy)を照射した後にリコール反応が生じたと報告している²⁾。しかし、閾値線量は、a)放射線治療の総線量、b)放射線治療終了から投薬開始までの期間ほど重要ではない可能性がある(これらの 2 つの因子は、リコール反応の発現リスクと発現率の双方に影響する可能性がある)。

また、放射線治療終了からリコール反応を誘発する可能性のある薬剤の投与開始までの期間は、放射線照射リコール反応と、放射線増感や放射線により損傷した皮膚の修復阻害とを区別するために重要である。通常、放射線治療後 7 日未満に受けた投薬により生じた皮膚反応は、放射線照射リコール反応ではなく放射線増感であると考えられる⁵⁾。放射線治療終了から数カ月～数年後に投薬を受けた場合でも、放射線照射リコール反応が発現する可能性がある。放射線照射リコール反応は、急性の放射線反応より重症となる可能性がある。

米国国立癌研究所(NCI)による放射線照射リコール反応皮膚炎の毒性規準(グレード 0～4)については、次のサイトから閲覧できる。

<http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>

放射線照射リコール反応の治療としては、リコール反応を誘発したと考えられる薬剤の投与を中止し、副腎皮質ステロイド剤(局所、経口または静注)または非ステロイド性抗炎症薬を投与することなどがある。

文 献

- 1) Pemetrexed disodium (Alimta) product labeling.
www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021462s012lbl.pdf
- 2) Azria D, Magne N, Zouhair A, et al. Radiation recall: A well recognized but neglected phenomenon. *Cancer Treatment Rev.* 2005;31(7):555-570.
- 3) Hureaux J, Le Guen Y, Tuchais C, et al. Radiation recall dermatitis with pemetrexed. *Lung Cancer.* 2005;50:255-258.
- 4) Barlési F, Tummino C, Tasei A-M, Astoul P. Unsuccessful rechallenge with pemetrexed after previous radiation recall dermatitis. *Lung Cancer.* 2006;54:423-425.
- 5) Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol.* 2001;59:37-245

参考情報

*1: 日本での適応は悪性胸膜中皮腫のみである。

*2: 症例報告 2 例の詳細については原文(下記 URL)を参照。

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_spring/2008_spring.pdf

*3: サンバーン(日光皮膚炎)は、紅斑反応を示す日焼けを指し、色素沈着のサンタンと区別される。[参照:今日の診療プレミアム Vol.17]

◎Pemetrexed〔ペメトレキセド, 代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤, 葉酸拮抗薬〕国内:発売済
海外:発売済

Vol.6(2008) No.16(08/07) R03

【 米 FDA 】

● Natalizumab〔‘Tysabri’〕:重篤な肝障害の報告ー市販後レビュー

Natalizumab—reports of serious liver injury associated with natalizumab〔‘Tysabri’〕

Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 3, Spring 2008

通知日:2008/06/12

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_spring/2008_spring.pdf

<http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm>

Natalizumab の安全性レビューで、血清中肝酵素の顕著な上昇と総ビリルビンの上昇がみられた例を含む重篤な肝障害 4 例が確認された。添付文書の「警告および使用上の注意」の項を改訂し、この新たな安全性情報を反映させた。医療従事者は、natalizumab 使用患者に重篤な肝障害が発現する可能性に注意し、黄疸など重大な肝障害の徴候を示した患者に対しては同薬の使用を中止すること。また、FDA の MedWatch プログラムに症例を報告すること。



Natalizumab は 2004 年 11 月、再発型多発性硬化症(MS)治療を適応として FDA により承認された。また 2008 年 1 月には、炎症が認められる中等度～重度のクローン病で、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) 拮抗薬などの従来クローン病治療に十分な効果を示さなかったか忍容性のない成人患者に対する治療薬として承認された。現在、natalizumab を使用する患者は、同薬の特別な供給制限プログラムである TOUCH Prescribing Program^Aに登録しなければならない。

2004 年 11 月(最初の承認時)～2007 年 9 月に、肝機能障害が 28 例確認された。うち 24 例は、

^A Tysabri Outreach Unified Commitment to Health (TOUCH) は、登録した点滴センターのみに natalizumab を供給することと、重篤な日和見感染のモニタリングおよび報告を促進することを目的としたリスク管理計画である。

血清中肝トランスアミナーゼの軽度の異常例や、別の原因によると考えられる症例であった。残る 4 例は、血清中の肝酵素 (AST と ALT が基準値上限の 3 倍以上) と総ビリルビン (基準値上限の 3 倍以上) の顕著な上昇など重大な肝障害の例であり、うち 2 例で凝血異常 [国際標準比 (INR) の上昇] が報告された。

Natalizumab の使用により重篤な肝障害を発現した代表的な 2 症例を、時間的關係を示した図と共に **Box1, 2** にまとめた。1 例目では、natalizumab の初回使用後に肝障害が観察された (**図 1**)。2 例目では、患者は natalizumab を複数回使用した (**図 2**)。

BOX 1

◇症例 1

多発性硬化症の 26 歳の女性患者に natalizumab 300 mg を静注した。この初回静注の 6 日後、患者は悪心、脱力、便秘および頻脈のため入院した。初回静注前には、血清中の ALT, AST およびビリルビンはいずれも正常値であった。入院時の臨床検査では、ALT が 2,212 IU/L, AST が 1,863 IU/L, 総ビリルビンが 4.6 mg/dL といずれも顕著な上昇が認められた。

ウイルスのスクリーニングでは、A 型、B 型または C 型の肝炎ウイルス、HIV、サイトメガロウイルス (CMV)、エプスタイン-バーウイルス (EBV)、単純疱疹ウイルス (HSV)、パルボウイルスの検査、またトキソプラズマの検査はいずれも陰性であった。血清中 ALT, AST の顕著な上昇と併せ、肝生検で肝炎と融合性の肝壊死が認められたことから、薬物性肝障害が強く疑われた。Natalizumab の使用を中止し、今後も再開しないこととした。患者はステロイド剤と mycophenolate の投与を受け、完全に回復した。

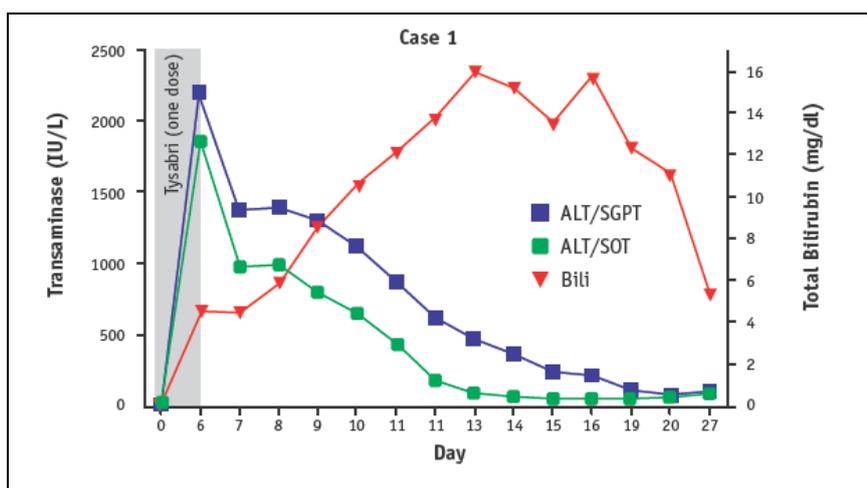


図 1

血清中の AST, ALT およびビリルビンの推移。影付き部分は natalizumab による治療開始を示す。

BOX 2

◇症例 2

多発性硬化症の43歳の男性患者に natalizumab 300 mgを月1回静注した。5回目の静注から8日後、患者は疲労、発熱、背部痛を呈し、「腎結石」がみられた。入院時の臨床検査では血清中肝酵素値上昇がみられ(ALTが410 IU/L, ASTが134 IU/L), INRが1.7, 総ビリルビンが0.4 mg/dLであった。血清中ビリルビンは徐々に上昇し, 3 mg/dLでピークに達した。肝生検により, 門脈部の肝炎と軽度の細胞周囲性線維化を伴う急性の小葉性肝炎が認められた。生検結果からは, 症状が薬物反応あるいは自己免疫性肝炎によるものかの鑑別はできなかった。ウイルスのスクリーニングでは, A型, B型またはC型の肝炎ウイルスとも陰性であった。

Natalizumabの使用を中止し, prednisoneによる治療を行った。肝移植を検討したが, 最終的に患者は回復した。

血清中の肝酵素およびビリルビンが正常値に復した6カ月後, natalizumabによる治療を再開した。再開後の静注で, 患者は再び, 疲労, 黄疸, 褐色尿, 血清中の肝酵素とビリルビンの顕著な上昇を呈した[再投与後の反応再発現(positive rechallenge)]。血清中のALT, AST, ビリルビンはそれぞれ3,494 IU/L, 1,259 IU/L, 13.4 mg/dLでピークに達した。2回目の肝生検により, 薬物性肝炎であることが確認された。Natalizumabの使用を中止し, prednisoneの用量を漸減しながら使用した。報告時点では, 患者は回復途中にあった。

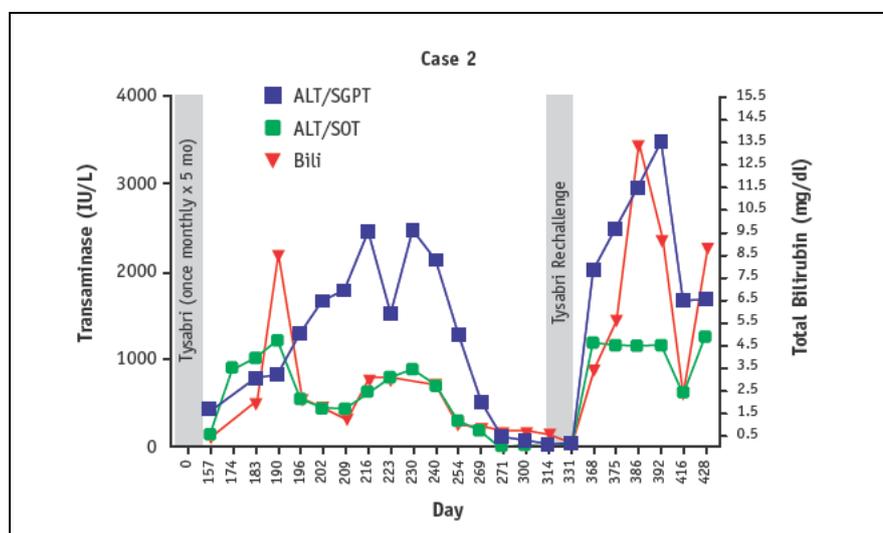


図 2

血清中のAST, ALT およびビリルビンの推移。影付き部分は natalizumab による最初の治療および再投与(rechallenge)を示す。

文献

- 1) Natalizumab (Tysabri) product labeling www.fda.gov/cder/foi/label/2008/125104s033lbl.pdf

- 2) Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2000;4:73-96.
- 3) Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005;42:481-489.
- 4) Li B, Wang Z, Fang JJ, et al. Evaluation of prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(4):628-32.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.6 No.06(2008/03/19), 【英 MHRA】【カナダ Health Canada】Vol.6 No.14(2008/07/10)

◎Natalizumab〔抗 alpha4 インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬〕
海外: 発売済(再販売)

Vol.6(2008) No.16(08/07) R04

【米 FDA】

- Carbamazepine [[‘Carbatrol’], [‘Equetro’], [‘Tegretol’] およびジェネリック] :
HLA-B*1502 アレル陽性のアジア人患者におけるスティーブンス・ジョンソン症候群と中毒性表皮壊死症の報告—市販後レビュー

Carbamazepine—reports of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with carbamazepine [[‘CARBATROL’], [‘EQUETRO’], [TEGRETOL], and other associated generics] in Asians positive for the HLA-B*1502 allele

Drug Safety Newsletter Vol. 1, No. 3, Spring 2008

通知日: 2008/06/12

http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_spring/2008_spring.pdf

<http://www.fda.gov/cder/dsn/default.htm>

Carbamazepine の安全性レビューで, HLA-B*1502 アレル(対立遺伝子)を保有するアジア人患者が同薬を使用した場合に, スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)と中毒性表皮壊死症(TEN)を発現するリスクが高いことが確認された。HLA-B*1502 アレル保有患者における SJS や TEN の発現リスクについては, carbamazepine の添付文書の「枠組み警告」, および「警告および使用上の注意」, 「臨床検査」, 「高齢患者への投与」の項に既に記載されている。



SJS と TEN は, 抗てんかん薬の carbamazepine [[‘Carbatrol’], [‘Equetro’], [‘Tegretol’] およ

びジェネリック]の使用に伴い発現する相互に関連した稀な皮膚有害事象であり、生命を脅かす可能性がある。SJS と TEN は、類似の病態生理および症状(紅斑、さまざまな程度の水疱、皮膚のびらんと剥離)を呈し、皮膚および粘膜を侵す。SJS と TEN の鑑別診断は、表皮剥離面積(SJS は体表面積の 10%以下, SJS/TEN は 10~30%, TEN は 30%以上で病状が重く死亡率が高い)にもとづいている。本稿では、これらをすべて SJS/TEN として扱う。

従来、carbamazepine の使用に伴い SJS/TEN が発現する可能性は低いと考えられていた^{1,2)}。しかし、最近の報告では、一部の集団において SJS/TEN の発現リスクが高い可能性があることが示唆されている^{3~8)}。例えば、主に白人で構成される国では、carbamazepine の新規使用患者 10,000 人当たり 1~6 人に SJS/TEN が発現すると推定される。対して、一部のアジア諸国における SJS/TEN 発現リスクはこれより約 10 倍高いと推測される。

民族的同質性が比較的高い集団では carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN の発現リスクが高いことが、最近の研究結果で明らかにされた。最近の研究例として、Hung らは、carbamazepine の使用に伴い SJS/TEN が発現した台湾の漢民族の患者 60 人の遺伝子型を、同様の民族的背景を有するが、carbamazepine を使用しても SJS/TEN の徴候や症状がみられなかった患者 144 人の遺伝子型と比較した⁷⁾。その結果、ヒト白血球抗原(HLA)アレルの HLA-B*1502 と、carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN との間に強い関連性が認められた。具体的には、carbamazepine の使用に伴い SJS/TEN が発現した患者の 98.3% (59/60)は、HLA-B*1502 陽性であった。Carbamazepine を使用しても SJS/TEN が発現しなかった患者 144 人では、4.2%のみ(6/144)が HLA-B*1502 陽性であった。

欧州における類似の研究では、Lonjou らが、carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN が発現した患者 12 人の遺伝子型を同定した。このうち 4 人のみが HLA-B*1502 陽性であったが、4 人全員がアジア系であった。Carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN が発現した白人患者はいずれも、HLA-B*1502 陰性であった。これらのデータは共に、HLA-B*1502 と carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN との関連性を示唆するとともに、このアレルがアジア系患者における carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN の発現を予測するマーカーとなりうることを示している。

主にこれらの科学的知見にもとづき、FDA も、HLA-B*1502 や人種・民族に関して得られたデータ、および carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN の市販後報告を用いて、アジア人患者における carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN 発現のリスクを評価した。FDA の MedWatch の報告形式に患者の人種・民族の記入項目がないために、AERS (有害事象報告システム)への自発報告の大半ではこれらの情報がなく、外部の情報源から得た市販後報告を評価する必要があった。

アレル頻度データベース^Aから、一部のアジア人集団で HLA-B*1502 表現型が高頻度に認められることが推測される。漢民族、フィリピン人(Ivatan)、インドネシア人、マレーシア人、台湾人(Minnan)、タイ人、および一部のインド人(Khandesh Pawra)は HLA-B*1502 を保有しているリスクが高いとみられる。しかし、日本人の HLA-B*1502 の頻度は低いとみられる。WHO 国際医薬品モニタリングセンター(WHO-UMC)や carbamazepine の製造業者から FDA に提供されたデータも、

^A 次の URL から提供されているデータベース。www.allelefrequencies.net

一部のアジア諸国では(主に白人で構成される国と比較して), carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN の症例数が多いことを示している。例えば, WHO-UMC の世界的な carbamazepine 販売データによれば, 調査した国のうち, アジア諸国(マレーシア, タイなど)では, 販売された carbamazepine 1,000,000 g 当たりの SJS/TEN の報告数が最も多いことが示されている。

市販後有害事象データの解釈には一定の限界がある(曝露量が推定値であること, 有害事象の発現実数が不確実であること, 個々の症例の詳細が不足していることなど)が, 人種・民族別に報告された HLA-B*1502 の頻度や前述の研究論文とも考え併せると, これらのデータには十分に一貫性があると考えられ, HLA-B*1502 陽性患者では, 危険かつ致命的となりうる薬物反応を発現するリスクが大幅に上昇すると結論することができる。

米国では, 人口の約4~5%(~1,200万人)がアジア系である⁹⁾。アジア系アメリカ人の約10%が HLA-B*1502 陽性であると推定される。アジア系アメリカ人に HLA-B*1502 表現型が多くみられると推定されることは, 非アジア系患者よりも carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN 発現のリスクが高いということである。

研究論文やその他の情報源から得たデータの蓄積にもとづき, 現在では, carbamazepine 製剤の添付文書の「枠組み警告」, および「警告および使用上の注意」, 「臨床検査」, 「高齢患者の使用」の項に, HLA-B*1502 アレル保有患者における SJS/TEN の発現リスクの可能性について記載がなされている。記載情報には, アジア系患者に対する HLA-B*1502 のスクリーニングの推奨も含まれている。ファーマコゲノミクスから得られたこの新情報により, 医療従事者は, carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN の発症リスクのある患者のスクリーニングおよび同定をより確実に行うことができると考えられる。SJS/TEN のリスクと HLA-B*1502 など, FDA が公表した carbamazepine に関する安全性問題は, 以下の URL を参照。

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/carbamazepine/default.htm>

BOX

◇HLA-B*1502 と carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN との関連性

Carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN と, ヒト白血球抗原である HLA-B*1502 との関連性は, これらの重度の薬物性症状には免疫機構が関与していることの強固なエビデンスとなっている。HLA-B*1502 は, 主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラス I 分子の蛋白質をコードする遺伝子中のアレルである。MHC クラス I 分子は, 細胞質内の病原体を CD8 T 細胞に提示する。Carbamazepine の使用に伴う SJS/TEN の発現を説明する 1 つの仮説として, carbamazepine(またはその代謝物)が HLA-B*1502 によりコードされた MHC 分子に認識され, この MHC 分子と結合することが挙げられる。この MHC 分子が細胞表面で carbamazepine(またはその代謝物)を提示すると, T 細胞はその細胞を異物として認識して破壊し, 「病原体」を体内から排除しようとすると考えられる。

文献

- 1) Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*. 2005;64(7):1134-8.
- 2) Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology*. 1997;49(2):542-6.
- 3) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428(6982):486.
- 4) Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome ... : ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*. 2006;6(4):265-8.
- 5) Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107.
- 6) Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48(5):1015-8.
- 7) Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(4):297-306.
- 8) Yang CW, Hung SI, Juo CG, et al. HLA-B*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):870-7.
- 9) Online data for the Year 2000 United States Census [Internet]. United States Census Bureau. [cited 2008 Apr 2]. Available from: www.census.gov/main/www/cen2000.html

◇関連ウェブサイト

www.allelefreqencies.net

www.census.gov/main/www/cen2000.html

www.fda.gov/cder/foi/label/2007/020712s0291bl.pdf

([‘Carbatrol’]添付文書)

www.fda.gov/cder/foi/label/2007/016608s0981bl.pdf

([‘Tegretol’]添付文書)

www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021710s0031bl.pdf

([‘Equetro’]添付文書)

www.fda.gov/cder/drug/infopage/carbamazepine/default.htm

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.6 No.02(2008/01/24), 【カナダ Health Canada】Vol.6 No.10(2008/05/15)

◎Carbamazepine〔カルバマゼピン, 抗てんかん薬, 躁状態治療薬, 三叉神経痛治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6(2008) No.16(08/07) R05

【 米 FDA 】

● FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2008年3月)

Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—March 2008

FDA MedWatch

通知日: 2008/07/01

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/mar08_quickview.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/mar08.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、また詳細版には改訂された項目と小見出し、枠組み警告または禁忌、新規または更新された安全性情報が掲載されている。

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

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Aranesp (darbepoetin alfa) for Injection	○		○			
Epogen (epoetin alfa) for Injection	○		○			
Avodart (dutasteride) Soft Gelatin Capsules		○			○	PPI
Reyataz (atazanavir sulfate) Capsules		○	○	○	○	PPI
Tussionex Pennkinetic (hydrocodone polistirex and chlorpheniramine polistirex) Extended-Release Suspension		○	○	○	○	
Vfend I.V. (voriconazole) for Injection Vfend Tablets (voriconazole) Vfend (voriconazole) for Oral Suspension		○		○		PPI
Aczone (dapson) Gel, 5%			○	○		PPI

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Advair HFA 45/21 (fluticasone propionate 45 mcg and salmeterol 21 mcg*) Inhalation Aerosol Advair HFA 115/21 (fluticasone propionate 115 mcg and salmeterol 21 mcg*) Inhalation Aerosol Advair HFA 230/21 (fluticasone propionate 230 mcg and salmeterol 21 mcg*) Inhalation Aerosol			○	○		MG
Amoxil (amoxicillin capsules, tablets, chewable tablets, and powder for oral suspension)			○	○		
Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Powder for Oral Suspension and Chewable Tablets			○	○		
Augmentin (amoxicillin/clavulanate potassium) Tablets			○	○		
Depakote ER (divalproex sodium) Extended Release Tablets			○	○		
Depakote (divalproex sodium) Sprinkle Capsules			○	○		
Invanz (ertapenem for injection)			○	○		
Merrem I.V. (meropenem for injection) for Intravenous Use Only			○	○	○	
Monurol (fosfomycin tromethamine) Sachet			○	○		
NovoLog (insulin aspart [rDNA origin] injection) Solution for Subcutaneous Use			○	○	○	PPI
Penicillin G Potassium Injection, USP			○	○		
Premarin Intravenous (conjugated estrogens, USP) for Injection			○	○	○	PPI
Premarin (conjugated estrogens tablets, USP)			○	○	○	PPI
Premarin (conjugated estrogens) Vaginal Cream in a nonliquefying base			○	○	○	PPI
Prempro (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate tablets) Premphase (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate tablets)			○	○	○	
Prezista (darunavir) Tablets			○	○	○	PPI
Primaxin I.M. (imipenem and cilastatin for injectable suspension)			○	○		
Primaxin I.V. (imipenem and cilastatin for injection)			○	○		
Sandostatin LAR Depot (octreotide acetate for injectable suspension)			○	○	○	
Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder)			○	○		MG
Zevalin (ibritumomab tiuxetan) Injection for Intravenous Use			○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Butalbital, Acetaminophen, Caffeine, and Codeine Phosphate (butalbital, acetaminophen, caffeine, and codeine Phosphate) Capsules				○		
Fioricet with Codeine (butalbital, acetaminophen, caffeine, and codeine phosphate) Capsules				○		
Flolan (epoprostenol sodium) for Injection				○		
Pexeva (paroxetine mesylate) Tablets				○		
Ponstel (mefenamic acid capsules, USP)				○		MG
Prozac (fluoxetine capsules, USP)				○		
Sepra I.V. Infusion (trimethoprim and sulfamethoxazole)				○		
Sepra Tablets (trimethoprim and sulfamethoxazole tablets) Sepra DS Tablets (trimethoprim and sulfamethoxazole double-strength tablets) Sepra Suspension (trimethoprim and sulfamethoxazole suspension) Sepra Grape Suspension (trimethoprim and sulfamethoxazole grape suspension)				○		
Symbyax (olanzapine and fluoxetine HCl capsules)				○		
Tigan (trimethobenzamide hydrochloride) Capsules				○		
Urex (methenamine hippurate) Tablets				○		
Ventolin HFA (albuterol sulfate) Inhalation Aerosol				○		
Zoloft (sertraline hydrochloride) Tablets and Oral Concentrate				○		
Zometa (zoledronic acid) Injection Concentrate for Intravenous Infusion				○		
Abilify (aripiprazole) Tablets and Oral Solution Abilify Discmelt (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets Abilify (aripiprazole) Injection for Intramuscular Use Only					○	
Avastin (bevacizumab) for Intravenous Use					○	
Azmacort (triamcinolone acetonide) Inhalation Aerosol					○	
Levitra (vardenafil HCl) Tablets					○	
PegIntron and Rebetol (peginterferon alfa-2b and ribavirin)					○	MG
Moban (molindone hydrochloride tablets, USP)					○	
Singulair (montelukast sodium) Tablets, Chewable Tablets, and Oral Granules					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Ventavis (iloprost) Inhalation Solution					○	PPI

【カナダ Health Canada】

該当情報なし

Vol.6(2008) No.16(08/07) R06

【豪 TGA】

- ナノテクノロジーを利用した医療製品に関する Q&A

Nanotechnology and therapeutic products

Questions & answers

通知日:2008/07/09

<http://www.tga.health.gov.au/meds/qanano.htm>

◇ナノテクノロジーとは何か

ナノテクノロジーという用語は、物質の大きさと形をナノメートルレベルで制御することにより、構造やシステムの製造工学に関与する幅広い手法を表すのに使われる。

ナノテクノロジーが医療分野で使われる場合、診断や治療を目的としたナノテクノロジーの応用、すなわちナノ医療(ナノメディシン)として定義されている。

◇ナノテクノロジーはすでに医療製品に使われているか

金属酸化物、リポソーム、高分子蛋白質複合体、高分子化合物、懸濁液の形でナノ材料を含有する医療製品がオーストラリアで製造販売承認を受けており、米国や EU などの海外でも販売されている。「日焼け止め剤に含有されるナノ材料の安全性」に関する情報は、TGA のウェブサイト^Aで見ることができる。

◇ナノテクノロジーが医療製品に使われる理由

ナノテクノロジーを医療に応用すると、治療効果を高めたり副作用を減らすなど、患者にベネフィットがもたらされる可能性がある。例えば、身体の特定位点への医療製品の標的化をより高めることにより、これらが実現される可能性がある。

^A <http://www.tga.health.gov.au/npm/meds/sunscreen-zotd.htm>

◇**ナノ医療製品は従来品よりも安全性に対するリスクが高いか**

ナノテクノロジーを応用した医療製品が、従来品よりも安全性に対するリスクが高いことを示唆するエビデンスは、現在のところ得られていない。

◇**ナノ材料を用いて製造された医療製品は販売開始前に安全性が評価されているか**

医療製品の製造業者は、オーストラリアで製造販売承認を受ける前に、製品の品質と安全性を証明する具体的な科学的エビデンスを提出または保有しなければならない。

◇**すでに販売されている医療製品にナノ材料を添加することは可能か**

医療製品は(添加剤を含めた)最終製品として製造販売承認を受けており、販売されるすべての製品はそれぞれ別個の製品とみなされ、個別に承認審査を受ける。医療製品の安全性に影響を与える組成や剤型に変更がある場合は、新製品として扱われるか、再審査が必要となる。医療製品へのナノテクノロジーの応用が増加しているが、TGA はすべての製品クラスに対し、上記の方針を堅持していく所存である。

◇**ナノテクノロジーを利用した医療製品の安全性を保証するために TGA がとる措置**

今日に至るまで、TGA による現在の規制体制は、ナノテクノロジーを利用した医療製品に関連するリスクを特定、評価、管理する役割を十分に果たしてきた。

しかし TGA は、他のテクノロジーと同様にナノテクノロジーの発展が、今後も規制機関に対し難問を投げかけてくるであろうことを認識している。

これらの難問に対する最善策は、現在の国内外の企業、研究者、規制機関、政策担当者との連携維持に加え、TGA 内に質の高い科学的専門知識を蓄積し発展させていくことであり、TGA はこれに努めていく。

したがって TGA は、ますます高度化するナノテクノロジーを利用した医療製品に関連するリスクを、今後も適切に評価、管理できるように、現在の規制体制の包括的な見直しを行っている。

また TGA は、いかなる新たな問題にも迅速に対応できるように、世界的なナノテクノロジー関連の発展状況について注意深くモニタリングを続けていく。

Vol.6 (2008) No.16 (08/07) R07

【NZ MEDSAFE】

- 妊娠中の SSRI 使用は医師と患者の協議による決断が重要

SSRI use in pregnancy - collaborative decision-making is key

Prescriber Update Articles Vol. 29 No.1

通知日: 2008/05/26

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

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Jun08.pdf

◇要旨

最近の研究では、妊娠中に抗うつ薬のSSRIを使用すると、先天奇形のリスクが高まることが示唆されている。また、SSRIを妊娠後半に使用すると、新生児離脱症候群や新生児遷延性肺高血圧症*¹ を起こすことを示唆するエビデンスが得られている。妊婦のうつ病を治療しないと母体および胎児の健康に悪影響が及ぶことがあるため、妊婦のうつ病治療に関する判断は、医療従事者および患者にとって難しい場合がある。処方者に対し、妊娠中または妊娠の予定がある患者と、SSRIによる治療のベネフィットとリスクについてよく話し合うよう推奨する。

◇SSRIの妊娠に対するリスク

SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)は、ニュージーランドではうつ病、不安、強迫性障害の治療を適応として承認されている。最近得られたエビデンスでは、妊娠中のSSRIの使用に伴い、まれに新生児への有害作用のリスクが高まることが示唆されている¹⁻⁶⁾。

◇妊娠第1三半期の曝露による先天奇形のリスク

最近の研究から、妊婦のSSRI使用と先天奇形のリスク上昇との関連が懸念されている。先天奇形には、口蓋裂、尿道下裂、心血管奇形(中隔欠損症など)が含まれる¹⁻³⁾。研究データでは、妊娠第1三半期にparoxetineを使用した場合の先天奇形のリスクは、先天奇形全体では3%から約4%に、心臓の奇形では1%から約2%に上昇する可能性が示唆されている。Paroxetineに関する研究では、観察された先天奇形の大半が心血管に関するものであり、心室中隔欠損症が最も多かった^{1,3)}。現在までのところ、他の抗うつ薬ではこれらの先天奇形のリスクが低いかを確認する十分なエビデンスは得られていない。

観察された先天奇形のリスク上昇がSSRIによるものか、または他の交絡因子によるものかを判断するには、さらに分析が必要である。しかし、最新の研究ではSSRIと先天奇形との関連性が示唆されており、paroxetineと内反足、神経管欠損、心血管奇形との関連性が最も強いと考えられている⁴⁾。

◇妊娠後半の曝露による新生児の合併症のリスク

妊娠後半におけるparoxetineや他のSSRIの使用に伴い、出生後早期(acute neonatal period)に新生児の合併症が報告されている⁵⁻⁸⁾。一部では、報告症状が新生児離脱症候群(痙攣, 易刺激性, 号泣, 振戦を特徴とする)と記載されている^{5,9)}。その他の臨床所見として、呼吸窮迫, チアノーゼ, 無呼吸, 反射亢進, 嗜眠, 傾眠, 体温不安定, 授乳困難, 低血糖症, 筋緊張異常などが報告されている^{8,9)}。

ある最近の症例対照研究では、妊娠20週以降のSSRIの使用と、新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)のリスク上昇とに関連性が認められた⁷⁾。この関連性についてはさらに検討する必要があるが、この研究にもとづくと、妊娠後半にSSRIを使用した場合のPPHNの絶対リスクは、母親1,000人あたり約6~12例(一般集団では1~2例)であった^{7,8)}。

◇妊娠中のSSRI使用は医師と患者の協議による決断が重要

妊婦のうつ病を薬物治療せずに管理し、胎児へのリスクを最小化する医療判断は難しい場合があり、患者と共同で決断を行うべきである。したがって処方者に対し、妊娠可能年齢の女性患者と、妊娠中の薬物治療のベネフィットとリスクについてよく話し合うよう推奨する。SSRIによる抗うつ療法を受けている患者が妊娠中または妊娠の予定がある場合、患者の病歴を精査し、治療選択肢について検討すること。また、胎児が抗うつ薬に曝露されるリスク、妊婦のうつ病を薬物治療しない場合のリスク、維持療法の中止によるうつ病再発のリスクについてよく話し合うこと。一般開業医は、この分野の専門医の意見を求めたい場合もある。処方者は、SSRIを使用中の妊婦の超音波画像を精査する際には特に慎重を期すとともに、必要に応じて妊婦の血清αフェトプロテイン*²を検査すること⁹⁾。

処方者は、抗うつ薬による治療の中止や他の抗うつ薬への変更を決断した場合、離脱作用を避けるため、添付文書に従ってこれらを行うよう留意すること。また、妊婦のうつ病を治療しないと母体および胎児の健康に悪影響が及ぶことがあるため、抗うつ薬による治療を中止する場合は、うつ病の再発について患者を注意深く観察すること^{10,11)}。

文 献

- 1) GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. Epidemiological Study: Updated preliminary report on bupropion and other antidepressants, including paroxetine, in pregnancy and the occurrence of cardiovascular and major congenital malformation.
<http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/studylist.asp> 13 December 2005.
- 2) Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006;17(6):701-704.
- 3) Kallen B. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reproductive Toxicology* 2006;21:221-222.
- 4) Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake

- inhibitors and the risk of birth defects. *New England Journal of Medicine* 2007;356 (26):2675-2683.
- 5) Sanz E, de Las Cuevas C, Kiuru A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-487.
 - 6) Oberlander T, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Archives of General Psychiatry* 2006;63:898-906.
 - 7) Chambers C, Hernandez-Diaz S, Van Marter L, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *New England Journal of Medicine* 2006;354(6):579-587.
 - 8) GlaxoSmithKline NZ Limited Aropax (paroxetine) data sheet 2 June 2006.
www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/Aropaxtab.htm.
 - 9) Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, et al. Spina bifida. *Lancet* 2004;364(9448):1885-95.
 - 10) Nonacs R, Cohen L. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatric Clinics of North America* 2003;26(3):547-562.
 - 11) Cohen L, Altshuler L, Harlow B, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295(5):499-507.

参考情報

*1: 新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn: PPHN)

胎児は新生児とは肺の血液循環が異なるため、肺が高血圧に保たれている。通常は出生後の肺呼吸開始とともに肺の血圧が低下するが、PPHNでは何らかの原因により肺の高血圧が持続し、十分な肺の血液循環が得られずに低酸素血症となり、チアノーゼや呼吸不全の症状を呈する。

*2: α フェトプロテイン (alpha-fetoprotein: AFP)

胎児の肝臓および卵黄嚢で産生される糖蛋白質で、出生後はほとんど産生されない。妊婦の血中では胎児からの移行により増加がみられるが、妊娠初期の異常高値は胎児の中樞神経系異常(脊椎披裂や無脳症など)を示唆する指標となる。また、成人では肝細胞癌などの腫瘍マーカーとして利用されている。

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.3 No.25(2005/12/28), Vol.4 No.16(2006/07/19), 【英 MHRA】Vol.3 No.25(2005/12/28), 【カナダ Health Canada】Vol.4 No.06(2006/03/23), ほか。

©Paroxetine〔パロキセチン, SSRI, 抗うつ薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.6(2008) No.16(08/07) R08

【NZ MEDSAFE】

● ドパミン作動薬による衝動制御障害

Impulsive behaviours with dopamine agonists

Prescriber Update Articles Vol. 29 No.1

通知日:2008/05/26

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

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_Jun08.pdf

著者: Barry Snow (Neurologist, Department of Neurology, Auckland Hospital)

◇要旨

パーキンソン病治療のためドパミン作動薬を服用している患者で、病的賭博や性欲過剰などの衝動制御障害が起こることがある。これらの行為は奇異であるため、ドパミン作動薬との関連性が見逃されがちである。ドパミン作動薬の高用量服用や用量増量が、衝動行為の発現を誘発することがある。医師は患者および家族/介護者に対し、これらの反応が起こる可能性について注意喚起するとともに、異常行為に気付いた場合は医師に相談するよう促すべきである。



一部のパーキンソン病患者では、ドパミン作動薬を服用時に奇異な行動がみられることがある。これが最初に注目を集めたのは、pramipexole服用患者における病的賭博の発現であった。病的賭博は非常に奇異な副作用であったため、ドパミン作動薬との関連が判明するまでにしばらく時間がかかった。これ以降、ropinirole[‘Requip’], pergolide[‘Permax’], bromocriptine[‘Parlodel’], lisuride[‘Dopergin’]等の他のドパミン作動薬の服用患者でも、病的賭博が起こることが明らかになった。なおlevodopa*¹の単剤服用では、病的賭博の報告症例は非常に少ない。

病的賭博は、衝動制御障害またはドパミン調節障害症候群として知られる疾患の症状の1つである。病的賭博以外の強迫行為としては、強迫的買い物、強迫的過食、性欲亢進などがある。ドパミン系は運動を制御するとともに、脳の報酬系に関与する。ドパミン作動薬は、患者がこれらの過剰行為をすることで欲求が満たされる感覚を起こすと考えられる。衝動行為は奇異であり、人を困惑させたり、自ら恥ずかしい思いをすることが多い。このため、患者は自らの行為とドパミン作動薬との関連に気付かない可能性がある。また、患者が自らの行為を恥ずかしく思い、医師に相談しなかったり、家族に隠したりすることもある。

ドパミン作動薬を服用中のパーキンソン病患者における衝動制御障害の発現率は、2.8～8%であると報告されている。これに対し、一般集団における発現率は約1%である。患者がこれらの行為を隠している場合があるため、実際の有病率は従来考えられていたよりも高い可能性がある。病的賭博のリスク因子には、若年、男性、精神疾患の共存などがある。ドパミン作動薬の高用量服用は病的賭博のリスクを高め、用量増量直後に病的賭博が発現することもある。

ドパミン作動薬は、引き続きパーキンソン病の治療選択肢として重要な役割を担っている。しかし、ドパミン作動薬は患者に対し人格的・経済的に破滅的な結果をもたらすことがあるため、医師は患者および家族/介護者に対し、上述した問題を起こす可能性があることについて注意喚起すべきである。これらの衝動制御障害に有効性が証明された治療法はないが、最初にとるべき対応策はドパミン作動薬の用量減量または使用中止である。抗うつ薬のSSRIは、衝動行為の制御に役立つと考えられる。

文 献

- 1) Gallagher DA, O'Sullivan SS, Evans AH, et al. Pathological gambling in Parkinson's disease: Risk factors and differences from dopamine dysregulation. An analysis of published case series. *Movement Disorders* 2007;22(12):1757-1763.

参考情報

- *1: ドパミンの前駆物質で、経口服用後に脳内に移行し、芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素によりドパミンとなり、脳内にドパミンを補充してパーキンソン病の症状を抑える。

◆関連する医薬品安全性情報

- 【豪 TGA】Vol.3 No.15(2005/08/11), 【英 MHRA】Vol.4 No.23(2006/11/16),
【英 MHRA】Vol.5 No.11(2007/05/31)

◎Pramipexole〔プラミペキソール, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Ropinirole〔ロピニロール, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Pergolide〔ペルゴリド, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬〕国内: 発売済

海外: 発売済(米国, カナダでは 2007 年に販売中止)

◎Bromocriptine〔プロモクリプチン, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Lisuride〔リスリド, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬〕海外: 発売済

Vol.6(2008) No.16(08/07) R09

【 EU EMEA 】

● 麦角系ドパミン作動薬:線維症に関するレビューの Q&A

Questions and answers on the review of ergot-derived dopamine agonists

Questions and Answers

通知日:2008/06/26

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/31905408en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/32239508en.pdf>

EMEA は、主にパーキンソン病の治療に使用される麦角系ドパミン作動薬の安全性に関するレビューを完了した。今回のレビューは、これらの薬剤の長期服用患者における線維症(身体のいずれかの部位に線維組織が形成される)のリスク、特に心臓の線維症(心臓弁の異常な肥厚)のリスクに焦点を当てて行った。

EMEA の医薬品委員会(CHMP)はレビューの結果、麦角系ドパミン作動薬の製造販売承認は継続すべきであると結論した。ただし、線維症の発現リスクを抑制するため、これらの薬剤の使用法に制限を加えるべきであるとした。

◇麦角系ドパミン作動薬について

麦角系ドパミン作動薬は、bromocriptine, cabergoline, dihydroergocryptine, lisuride, pergolide*¹ の 5 剤からなる薬剤グループである。これらは長年販売されており、単剤または他剤との併用で、主にパーキンソン病の治療に使用されている。また、高プロラクチン血症(下垂体ホルモンであるプロラクチンの血中濃度が過度に高くなる)、プロラクチン産生腫瘍(下垂体の良性腫瘍)などの治療、乳汁分泌および片頭痛の防止に使用されている。5 剤とも EU 加盟各国の規制機関により製造販売承認されている。

ドパミン作動薬は、神経伝達物質のドパミンと同様に、脳や神経細胞を刺激することで作用を現す。このグループのドパミン作動薬は、最初に麦角と呼ばれる菌類から抽出されたため、「麦角系」と呼ばれている。

◇麦角系ドパミン作動薬をレビューした理由

線維症は、心臓、肺、腹部など様々な部位に起こることがある。心臓弁に線維化が起こると、心臓の血流が障害され、最後には心不全を起こすこともある。線維症の症状発現は、麦角系ドパミン作動薬の副作用として以前から知られており、特に長期の服用に伴い発現することがある。しかし、文献発表された 2 つの研究(心エコーを使用)では、症状が発現するよりもかなり前から心臓弁の線維化が始まっていることが示されている。このことは、心臓の線維症が以前考えられていたよりも多く起きている可能性があることを示唆している。

これを受けて、英国の医薬品規制機関は CHMP に対し、麦角系ドパミン作動薬の使用に伴う線

維症(心臓の線維症を含む)のリスクをレビューするよう依頼した。

◇CHMP がレビューしたデータ

CHMP は、臨床試験、観察研究、および患者や医師が製薬企業や規制機関に行った副作用の「自発報告」で得られた、線維症や心臓弁膜症のリスクに関するすべての入手データをレビューした。

◇CHMP の結論

CHMP は入手した情報にもとづき、麦角系ドパミン作動薬の製造販売承認は継続すべきであるが、線維症のリスクを抑制するため添付文書を改訂すべきであると結論した。また CHMP は、線維症(心臓弁膜症を含む)のリスクがこのクラスの5剤すべてで同等ではないと考えられると結論した。

Cabergoline と pergolide については、心臓弁膜症のリスクが十分確認されており、どちらの添付文書にも、心臓弁に障害のエビデンスがある患者にはこれらを使用してはならず、これらを以前から使用しているか他の治療法が受けられないパーキンソン病患者のみに使用を制限するとの禁忌がすでに記載されていると、CHMP は指摘した。したがって CHMP は、これら2剤の添付文書に以下の情報を追加するよう勧告した。

- ・ 治療開始前および治療中は定期的に、心エコーにより患者に線維症の徴候がみられないかモニタリングしなければならないとの警告。
- ・ 最大推奨用量を 3 mg/日に減量。
- ・ 「心臓の線維症」は「非常に多く」みられる副作用であること(2 剤とも、服用患者 10 人中 1 人以上でみられている)。

また、CHMP はこれら2剤の製薬企業に対し、改訂された添付文書に対する医師の順守状況、および添付文書改訂が心臓弁膜症の発現率に与える効果に関する調査を行うよう勧告した。

上記とは対照的に、bromocriptine, dihydroergocryptine, lisuride については、服用患者で心臓弁膜症のリスク上昇がみられるかを判断する十分なエビデンスが得られていない。しかし、このようなリスクの可能性を完全に排除することはできない。したがって CHMP は、これら3剤を高用量で長期間服用している患者における線維症のリスクに関する警告を、それぞれの添付文書に追加するよう勧告した。また、bromocriptine の用量は 30 mg/日に制限すべきであるとした。

さらに CHMP は、bromocriptine または dihydroergocryptine を含有する医薬品の添付文書に、心臓弁に障害がある患者への禁忌を追加するよう勧告した。Lisuride については、CHMP が上記と同様の禁忌を勧告できるだけの十分な情報が得られていない。

CHMP は、麦角系ドパミン作動薬が線維症を起こす機序として、妥当と考えられるものがあると指摘した。他の機序も関与している可能性があるが、麦角系ドパミン作動薬がセロトニン「5-HT_{2B} 受容体」を活性化して、細胞分裂や線維組織形成を引き起こすと考えられる。麦角系ドパミン作動薬の中でも、cabergoline と pergolide は 5-HT_{2B} 受容体を最も強く活性化するため、これら2剤で線維症のリスクが高いことの説明となる。

◇患者と処方者に対する勧告

- ・ 医師は、改訂された添付文書に従って麦角系ドパミン作動薬を処方すること。
- ・ 心臓、肺、腹部に線維症がある患者には、麦角系ドパミン作動薬を処方しないこと。また、治療開始前に心臓に線維化が認められないことを確認すること。
- ・ 治療期間を通じて、必要に応じ血液検査や胸部X線により、患者の心臓などに線維症の徴候がみられないかモニタリングすること。
- ・ 心臓の線維症のリスクを抑制するため、pergolide と cabergoline は 3 mg/日、bromocriptine は 30 mg/日を最大用量として処方すること。
- ・ 患者や介護者が質問や懸念がある場合は、担当の医師や薬剤師に相談すること。

参考情報

*1: Pergolide は心臓弁膜症との関連から、米国およびカナダでは 2007 年に販売が中止された。

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol. 4 No.04(2006/02/23), 【米 FDA】Vol. 5 No.08(2007/04/19),

【英 MHRA】Vol. 5 No.10(2007/05/17), 【カナダ Health Canada】Vol. 5 No.18(2007/09/06)ほか

◎Bromocriptine [ブロモクリプチン, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Cabergoline [カベルゴリン, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

◎Dihydroergocryptine [ジヒドロエルゴクリプチン, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では、ジヒドロエルゴトキシシン(dihydroergotoxine: ジヒドロエルゴクリプチンなど3種の麦角アルカロイドの等量混合物)として扱われている。

◎Lisuride [リスリド, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬] 海外: 発売済

◎Pergolide [ペルゴリド, ドパミン D₂ 受容体作動性パーキンソン病治療薬] 国内: 発売済
海外: 発売済(米国, カナダでは 2007 年に販売中止)

以上

連絡先

安全情報部第一室 : 天沼 喜美子, 芦澤 一英