

医薬品安全性情報 Vol.6 No.18(2008/09/04)

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

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

- Drug Safety Update Vol.1, No.12, 2008
 - 禁煙補助薬 varenicline[‘Champix’]:自殺念慮と自殺行動.....2
 - ビスホスホネート系薬剤:心房細動のリスク上昇.....3
- Deferasirox[‘Exjade’]:肝不全と肝機能モニタリングの必要性,胃腸の出血と潰瘍,腎尿細管障害.....5
- Adalimumab[‘Humira’]:肝脾 T 細胞リンパ腫の報告.....6

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

- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2008 年 5 月).....8

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No3 2008
 - Fentanyl 経皮吸収剤(パッチ):カナダの致死的有害反応.....11
 - Atomoxetine[‘Strattera’]:自殺行動に関する最新情報.....13

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.27, No.3, 2008
 - Strontium ranelate[‘Protos’]:重度の皮膚反応と静脈血栓塞栓症.....15
 - スタチン系薬剤:筋障害を防ぐため用量に注意.....17
 - 抗菌薬 nitrofurantoin:肝毒性に注意.....18

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.6 (2008) No.18 (09/04) R01

【 英 MHRA 】

- 禁煙補助薬 varenicline[‘Champix’]: 自殺念慮と自殺行動

Varenicline[‘Champix’]: suicidal thoughts and behaviour

Drug Safety Update Vol.1, No.12, 2008

通知日: 2008/07/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON020567&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON020566>

(抜粋)

経口禁煙補助薬 varenicline[‘Champix’]は、2006年12月に英国で販売開始され、2008年3月末までに約366,000人が服用した。

最近、vareniclineが関係する自殺念慮や自殺行動の報告に懸念が高まっている。MHRAは2008年3月18日までに、vareniclineの服用に伴う自殺念慮や自殺行動の報告を129件受けており、その内訳は以下の通りである。

自殺関連事象	事象数 *
自殺既遂	2
自殺企図	4
自殺行動	4
自殺念慮	118
自殺念慮を有するうつ病	5

*: 1件の報告に2つ以上の事象が含まれる場合があるため、事象総数は報告総数を超過している。

これらの報告は、主に精神疾患や他の心理社会的リスク因子を有するvarenicline服用患者からのものであった。しかし、英国のYellow Card副作用報告システムのデータを詳細にレビューした結果、既知の精神疾患をもたない患者や喫煙を継続していた患者でも、自殺関連事象が報告されていることが明らかになった。

上記の新たな知見を反映させるため、医師と患者向けの製品情報が改訂*¹された。

参考情報

*1: 改訂された製品情報については、下記のサイトを参照。

- ・ 製品概要 (SPC)

<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=19045>

- ・ 患者向け情報 (PIL)

<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=19042>

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.6 No.06 (2008/03/19), 【米 FDA】Vol.6 No.05 (2008/03/06), Vol.6 No.12 (2008/06/12), 【カナダ Health Canada】Vol.6 No.15 (2008/07/24) など

◎Varenicline〔バレニクリン, $\alpha_4\beta_2$ ニコチン受容体部分アゴニスト, 禁煙補助薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R02

【英 MHRA】

- ・ ビスホスホネート系薬剤: 心房細動のリスク上昇

Bisphosphonates: atrial fibrillation

Drug Safety Update Vol.1, No.12, 2008

通知日: 2008/07/07

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON020567&RevisionSelectionMethod=LatestReleased

<http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON020566>

◇要旨

臨床試験の結果から、ビスホスホネート系薬剤の zoledronic acid [‘Aclasta’] および pamidronic acid について、心房細動のリスク上昇が示唆されており、alendronic acid についても同様の可能性がある。しかし、ビスホスホネート系薬剤のリスク/ベネフィットのバランスは引き続き良好である。



ビスホスホネート系薬剤は、骨粗鬆症の予防と治療、骨ペーজেット病の治療、ある種の癌治療レジメンの一部として使用されている。

臨床試験データから、年1回投与する zoledronic acid [‘Aclasta’] による治療を受けた女性患者において、心房細動の発生率が上昇したことが明らかになった¹⁾。また、alendronic acid の臨床試験 (Fracture Intervention Trial) データのレビューでは、同薬による治療を受けた患者において、有意ではないものの、心房細動のリスクが高まる傾向が認められた²⁾。

これらの懸念が提起されたことを受けて、ビスホスホネート系薬剤と心房細動に関する欧州全域

を対象としたレビュー(臨床試験データ, 薬剤有害反応が疑われる自発報告, 公表文献のレビューを含む)が行われた。本レビューには, alendronic acidと心房細動のリスクに関する最近公表された2つの観察研究が含まれていたが, 両者の結果は相反するものであった^{3,4)}。今回のレビューの結論は以下の通りである。

- ・ビスホスホネート系薬剤の使用に伴う心房細動のリスクは低いと考えられ, 同薬剤のリスク/ベネフィットのバランスは引き続き良好である。
- ・現在までのところ臨床試験の結果から, zoledronic acid[‘Aclasta’]および pamidronic acid について心房細動のリスク上昇が示唆されており, alendronic acid についても同様の可能性がある。
- ・Zoledronic acid 含有薬剤の[‘Aclasta’]および[‘Zometa’][[‘Zometa’]は癌治療の一環として3～4週間毎に投与される]の添付文書が改訂され, 起こりうる副作用として心房細動が追加された。また, pamidronic acid 含有薬剤についても, 同様に添付文書に心房細動が追加された。
- ・Alendronic acid による心房細動のリスクについては, 今後も詳細なレビューを継続する。エビデンスがさらに蓄積されれば, それに応じて同薬の添付文書も改訂される。

文 献

- 1) Black DM, et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
- 2) Cummings SR, et al. *N Engl J Med* 2007; 356: 1895–96.
- 3) Sørensen HT, et al. *B M J* 2008; 336: 813–16.
- 4) Heckbert AR, et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 826–31.

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.21 (2007/10/18)

◎Zoledronic acid〔ゾレドロン酸, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Pamidronic acid〔パミドロン酸, Pamidronate Disodium (JAN, USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Alendronic acid〔アレンドロン酸, Alendronate Sodium Hydrate (JAN), Alendronate Sodium (USAN), ビスホスホネート系骨吸収抑制薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R03

【 英 MHRA 】

- Deferasirox [‘Exjade’]: 肝不全と肝機能モニタリングの必要性, 胃腸の出血と潰瘍, 腎尿細管障害

[‘Exjade’] (deferasirox): hepatic failure and need for hepatic monitoring; gastrointestinal haemorrhage and ulceration; and renal tubulopathy

Safety information on medicines for healthcare professionals sent in July 2008

通知日: 2008/07/10

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON023074&RevisionSelectionMethod=Latest

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON023075>

(Web 掲載日: 2008/08/01)

Novartis Pharmaceuticals UK 社からの医療従事者向けドクターレター (抜粋)

Novartis 社は EU 各国規制機関と合意の上, deferasirox [‘Exjade’] の安全性に関する下記の新情報を提供する。本薬は, 頻回の輸血による慢性鉄過剰症, または desferrioxamine^{*1} [‘Desferal’] の使用が禁忌か不適当な慢性鉄過剰症の治療を適応とする。

- [‘Exjade’] 使用患者における肝不全の市販後症例が報告されており, 致死例もある。[‘Exjade’] が事象の発現に関与したか悪化の要因となった可能性は否定できない。[‘Exjade’] による治療の開始前, 開始 1 カ月間は 2 週間毎, その後は月 1 回の血清中のトランスアミナーゼ, ビリルビンおよびアルカリホスファターゼの検査が推奨される。[‘Exjade’] 以外に原因が見当たらない血清トランスアミナーゼの持続的な上昇が認められた場合には, [‘Exjade’] を休薬すること [改訂された製品概要 (SPC) の 4.8 項を参照]^{*2}。
- 小児と青年を含む [‘Exjade’] 使用患者において, 胃腸の潰瘍と出血^{*3} が報告されている。医師および患者は, [‘Exjade’] による治療中は胃腸の潰瘍と出血の徴候・症状に注意し, 重篤な胃腸有害事象が疑われた場合は, ただちにさらなる検査および治療を開始すること。
- [‘Exjade’] 使用患者における腎尿細管障害 (後天性ファンコニー症候群)^{*4} の症例が報告されている。尿細管マーカーに異常が認められた場合や臨床症状が認められた場合は, 減薬または休薬を検討すること。

参考情報

*1: Deferoxamine [デフェロキサミン, desferrioxamine (BAN)]: 注射用の鉄キレート剤で, 遺伝性または長期反復輸血によるヘモクロマトーシス (諸臓器に鉄が沈着し, 多彩な症状を呈する疾

患)の治療薬。

※2:改訂された製品概要(SPC)は、次の URL を参照。

<http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=18805>

※3:原文では”upper GI ulceration”(上部消化管潰瘍)としている箇所もある。

※4:後天性ファンコニー症候群は、ブドウ糖、リン酸塩、尿酸および種々のイオンが腎近位尿細管から尿中に漏出する病態である。腎尿細管性アシドーシス(RTA)を併発する場合もある。
[‘Exjade’]使用患者において、腎尿細管障害および RTA(あわせて後天性ファンコニー症候群と呼ぶ)の症例が報告されている。[本文の「腎尿細管障害(後天性ファンコニー症候群)」の項より]

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.5 No.26 (2007/12/26), Vol.6 No.01 (2008/01/10) など

◎Deferasirox〔デフェラシロックス, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬〕

国内:発売済 海外:発売済

◎Deferoxamine〔デフェロキサミン, 鉄キレート剤, 輸血による慢性鉄過剰の治療薬〕国内:発売済

海外:発売済

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R04

【英 MHRA】

● Adalimumab [‘Humira’]: 肝脾 T 細胞リンパ腫の報告

Reports of hepatosplenic T-cell lymphoma

Safety information on medicines for healthcare professionals sent in July 2008

通知日: 2008/07/16

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON023071&RevisionSelectionMethod=Latest

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON023075>

(Web 掲載日: 2008/08/01)

Abbott 社からの医療従事者向けドクターレター(抜粋)

Abbott 社は、adalimumab [‘Humira’]に関する新たな安全性情報を通知する。Adalimumab は、TNF (腫瘍壊死因子)- α 阻害薬であり、成人患者の関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、

クローン病、乾癬の治療用として承認されている。[‘Humira’]は種々の適応で、全世界で約 50 万患者・年の使用がある。

- ・ 2002 年 12 月の販売開始以来, [‘Humira’]の投与患者に, まれな中悪性度 (aggressive) 非ホジキンリンパ腫*1 で予後不良の肝脾 T 細胞リンパ腫 (HSTCL) が発現したとの 3 件の市販後報告がある。
- ・ この 3 人の患者のうち 2 人は, 炎症性腸疾患の治療で azathioprine または 6-mercaptopurine も投与されている若年男性であった。[‘Humira’]の投与患者に HSTCL が発現するリスクは否定できない。
- ・ [‘Humira’]の投与患者に, 末梢リンパ節症や顕著な末梢血リンパ球増加を伴う/伴わないリンパ腫や肝脾腫大の症状が発現した場合, HSTCL を疑うこと。
- ・ リスク最小化のための措置として, [‘Humira’]の製品情報 (SPC と添付文書) に警告を追加する予定である。

◆HSTCL の詳細情報

肝脾 T 細胞リンパ腫 (HSTCL) は, まれな中悪性度非ホジキンリンパ腫で予後不良であり, 思春期および若年成人の男性に最も多くみられる。生存期間中央値は 2 年未満と推定される。

HSTCL 患者は通常, 肝脾腫大を呈し, リンパ腫に特徴的な症状 (発熱, 寝汗および体重減少) を伴うが, リンパ節症は認められない。末梢血塗抹標本の評価により, 貧血, 血小板減少, および血中にリンパ腫細胞が認められる。

公表された報告から, HSTCL は, 臓器移植後に免疫抑制療法を受けた患者, azathioprine または 6-mercaptopurine の単剤治療を受けた患者, infliximab を 6-mercaptopurine または azathioprine と併用したクローン病患者に発現したことが示されている。

患者に HSTCL が疑われる場合には, 診断および処置を行うため適切な専門医の紹介を検討すること。

参考情報

- *1: 非ホジキンリンパ腫は, 進行速度により indolent (緩徐進行型), aggressive (中悪性度), highly aggressive (高悪性度) の 3 種類に分類される。Aggressive は, 無治療で観察した場合の経過が月単位で進行するものを言う。

[参照: 国立がんセンターがん対策情報センター, がん情報サービス. <http://ganjoho.ncc.go.jp/>]

©Adalimumab [アダリムマブ, 抗 TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クローン病治療薬ほか] 国内: 発売済 (適応症は関節リウマチのみ) 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R05

【 米 FDA 】

• **FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2008 年 5 月)**

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

FDA MedWatch

通知日 : 2008/07/10

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/may08_quickview.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2008/may08.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
Definity (perflutren lipid microsphere) Injectable Suspension	○		○		○	
Ambien (zolpidem tartrate) Tablets		○	○	○	○	MG
Ceftriaxone for Injection and Dextrose Injection		○	○	○	○	
Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system)		○	○	○	○	PPI
Noxafil (posaconazole) Oral Suspension		○		○		PPI
Valium (diazepam) Tablets		○	○	○	○	
Accolate (zafirlukast) Tablet, Film Coated			○			
Caduet (amlodipine besylate/atorvastatin calcium) Tablets			○	○		
CellCept (mycophenolate mofetil capsules) (mycophenolate mofetil tablets) CellCept Oral Suspension (mycophenolate mofetil for oral suspension) CellCept Intravenous (mycophenolate mofetil hydrochloride for injection)			○		○	
Chantix (varenicline) Tablets			○	○		MG

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Furadantin (nitrofurantoin) Oral Suspension			○	○		
Hepsera (adefovir dipivoxil) Tablets			○	○	○	
Herceptin (trastuzumab) Intravenous Infusion			○	○	○	
Intron A (interferon alfa-2b, recombinant) For Injection			○			MG
Keflex (cephalexin) Capsules			○	○		
Keppra (levetiracetam) Injection for Intravenous Use			○	○	○	
Levaquin (levofloxacin) Tablets and Oral Solution Levaquin (levofloxacin) Injection, for Intravenous Use Levaquin (levofloxacin in 5% dextrose) Injection, for Intravenous Use			○	○		PPI
Mycobutin (rifabutin capsules, USP)			○	○		
Myfortic (mycophenolic acid) Delayed-Release Tablets			○		○	
Primaxin I.M. (imipenem and cilastatin for injectable suspension)			○	○		
Primaxin I.V. (imipenem and cilastatin) For Injection			○	○		
Strattera (atomoxetine hydrochloride) Capsules			○	○	○	
Abilify (aripiprazole) Tablets and Oral Solution Abilify Discmelt (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets Abilify (aripiprazole) Injection for Intramuscular Use Only				○		
Aranesp (darbepoetin alfa) For Injection				○	○	
Argatroban Injection				○		
Biaxin Filmtab (clarithromycin tablets, USP) Biaxin XL Filmtab (clarithromycin extended-release tablets) Biaxin Granules (clarithromycin for oral suspension, USP)				○		
Dexedrine (dextroamphetamine sulfate) Spansule Sustained-Release Capsules				○		MG
E.E.S. (erythromycin ethylsuccinate)				○		
Ery-Ped (erythromycin ethylsuccinate, USP)				○		
Inderal (propranolol hydrochloride) Tablets				○		
Inspra (eplerenone) Tablets				○		
Lotensin (benazepril hydrochloride) Tablets				○	○	
Lotensin HCT (benazepril hydrochloride and hydrochlorothiazide, USP)				○	○	

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride) Tablets				○		
Mepron (atovaquone) Suspension				○	○	
PCE (erythromycin particles in tablets) Dispertabs Tablets				○		
Sensipar (cinacalcet) Tablets				○		
Tektura (aliskiren) Tablets				○		PPI
Timentin (ticarcillin disodium and clavulanate potassium) Injection Galaxy (PL 2040) Plastic Container				○		
Timentin (sterile ticarcillin disodium and clavulanate potassium) for Intravenous Administration (Pharmacy Bulk Package - Not for Direct Infusion)				○		
Vfend I.V. (voriconazole) for Injection Vfend (voriconazole) Tablets Vfend (voriconazole) for Oral Suspension				○		
Effexor (venlafaxine hydrochloride) Tablets					○	
Effexor XR (venlafaxine hydrochloride) Extended-Release Capsules					○	
Emtriva (emtricitabine) Capsules and Oral Solution					○	
Geodon (ziprasidone HCl) Capsules Geodon (ziprasidone mesylate) for Injection For IM Use Only					○	
Haldol (brand of haloperidol injection) For Immediate Release					○	
Haldol Decanoate (haloperidol) For IM Injection Only					○	
Invega (paliperidone) Extended-Release Tablets					○	
Lariam (mefloquine hydrochloride) Tablets					○	
Levitra (vardenafil hydrochloride) Tablets					○	
Seroquel (quetiapine fumarate) Tablets					○	
Seroquel XR (quetiapine fumarate) Extended-Release Tablets					○	
Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets					○	
Uroxatral (alfuzosin HCl extended-release tablets)					○	
Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets					○	
Actos (pioglitazone HCl) Tablets						PPI

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R06

【 カナダ Health Canada 】

• Fentanyl 経皮吸収剤(パッチ):カナダでの致死的有害反応

Fentanyl transdermal patch and fatal adverse reactions

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No3, 2008

通知日:2008/06/30

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n3-eng.php#Reactions

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n3-eng.pdf

Fentanyl 経皮吸収剤(パッチ)は、オピオイドの合剤や即効型オピオイド剤などの他の鎮痛剤では管理できない、中等度～重度の慢性疼痛の管理を適応とする¹⁾。Fentanyl パッチを安全に使用するためには、カナダの製品モノグラフ¹⁾で推奨されている使用法に従うことが条件となる。Fentanyl パッチは、1992年から[‘Duragesic’]の製品名でカナダにおいて販売されている。2006年7月には、2つのジェネリック薬[‘Ratio-Fentanyl’]および[‘Ran-Fentanyl’]が承認された。

Health Canada は、fentanyl パッチとの関連が疑われる重篤な有害反応報告のモニタリングを続けている。以前に本ニュースレターにおいて、オピオイド治療歴がない青年および fentanyl パッチを乱用した青年の死亡について掲載した^{2,3)}。Fentanyl パッチの不適切な使用による死亡を受けて、安全性情報を強化するため、カナダにおける[‘Duragesic’]の製品モノグラフが 2005 年に改訂された。また Health Canada は、関連する勧告を 2005 年 9 月に通知した^{4,5)}。Fentanyl パッチの使用に関する安全性問題については、多くの文献⁶⁻⁹⁾で指摘されている。

Health Canada は 1992 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日に、fentanyl パッチとの関連が疑われる死亡報告を 105 件受けている。このうち 27 件は、2005 年 9 月の Health Canada による勧告^{4,5)}以降に受けたものである。有害反応報告の継続的なモニタリング活動の一環として、予防可能な事例を特定し、fentanyl パッチの安全使用に関する認識を高めるため、死亡報告の分析を行った。105 件の死亡報告のうち、33 件では死因が fentanyl パッチと関連がないことが報告されており、20 件では評価を行うための情報が不足していた。これらを除く 52 件の死亡報告について、表 1 に要約した。

医療従事者は、fentanyl パッチの製品モノグラフ¹⁾に記載されている指示に従うよう留意すべきである。また、患者、介護者、患者の家族に対し、fentanyl パッチの安全使用に関するガイダンスを行うことが不可欠である。ガイダンスには、fentanyl パッチの乱用を防止するための安全な保管法や、偶発的過量投与の予防法が含まれる。

表 1:1992 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日に Health Canada へ提出された fentanyl パッチとの関連が疑われる死亡報告 52 件の概要*†

有害反応に 関連する要因	有害反応 報告数	追加情報
開始用量および増量	6	オピオイド治療歴がない患者に処方した(3 例)。開始用量が高すぎた(1 例)。増量速度が早すぎた(2 例)。
他の中枢神経 (CNS) 抑制薬との併用	1	Fentanyl パッチ 100 μ g/時の使用開始から 24 時間以内に死亡した。死因については、fentanyl と他の CNS 抑制薬との併用による CNS 抑制の可能性が報告された。
Fentanyl と CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用	1	Fentanyl パッチを使用中に、CYP3A4 阻害薬である[‘Kaletra’] (lopinavir と ritonavir の合剤)の併用を開始して 4 日以内に死亡した。
患者による fentanyl パッチの誤用	6	患者が処方よりも多いパッチを貼付した(4 例)。患者が新しいパッチを貼付する際、古いパッチを取り外さなかった(1 例)。患者がパッチを 3 日毎ではなく毎日交換した(1 例)。
介護者による fentanyl パッチの誤用	3	医療従事者が用量を減らそうとしてパッチを半分に折り畳んだ(1 例)。医療従事者が新しいパッチを貼付する際、古いパッチを取り外さなかった(1 例)。パッチが付着しにくかったため、介護者がパッチを押して傷つけた結果、fentanyl ゲルが漏出し、患者が 1 晩の偶発的過量投与により死亡した(1 例)。
別の患者に処方された fentanyl パッチの使用	1	64 歳の男性が背部痛の治療のため、妻に処方されていた fentanyl パッチ 50 μ g/時を使用した。この男性は無反応の状態で見られ、嘔吐物を誤嚥していたが、5 日後に肺炎と腎不全のため死亡した。
偶発的過量投与または過量投与による影響	5	死亡した患者は高齢で痩せていた(1 例)。Fentanyl の偶発的過量投与および抗うつ薬の血中濃度上昇による不整脈で死亡した(1 例)。Fentanyl パッチ 25 μ g/時の 2 回目の使用後に、fentanyl の血中濃度が毒性レベルに達して死亡した(1 例)。残りの 2 例は情報不足であった。
企図的過量投与または自殺	4	—
企図的薬物乱用	25	Fentanyl パッチの乱用が報告された。

*: 有害反応は過少報告されがちであり、使用患者数も販売期間も考慮されていないため、これらのデータを用いて有害反応の発生率を算出することはできない。

†: 各症例で報告された情報にもとづいて分析を行った。

文 献

- 1) Duragesic (fentanyl transdermal system) [product monograph]. Toronto: Janssen-Ortho Inc; 2007.
- 2) Raymond B, Morawiecka I. Transdermal fentanyl (Duragesic) : respiratory arrest in adolescents. *Can Advers Reaction News* 2004;14 (4) :1-2.
[医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.2 No.20 (2004/10/28)を参照。]
- 3) Raymond B. Transdermal fentanyl (Duragesic) : abuse in adolescents. *Can Advers Reaction News* 2005;15 (3) :1.
[医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.3 No.13 (2005/07/14)を参照。]
- 4) Duragesic (fentanyl transdermal system) safety information [Dear Health Care Professional letter]. Ottawa: Health Canada; 2005 Sept 13.
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/duragesic_hpc-cps-eng.php
[医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.3 No.19 (2005/10/06)を参照。]
- 5) Duragesic (fentanyl transdermal system) safety information [public advisory]. Ottawa: Health

Canada; 2005 Sept 16.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/public/_2005/duragesic_pa-ap-eng.php

- 6) Transdermal fentanyl: a misunderstood dosage form. *ISMP Canada Safety Bull* 2006; 6 (5) .
- 7) Fentanyl patch linked to another death in Canada. *ISMP Canada Safety Bull* 2007;7 (5) .
- 8) Ongoing, preventable fatal events with fentanyl transdermal patches are alarming! Horsham (PA) : Institute for Safe Medication Practices; 2007 June 28.
- 9) Fentanyl transdermal system (marketed as Duragesic and generics) information for Healthcare Professionals. Rockville (MD) : US Food and Drug Administration; 2007 Dec 21.
http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_2007HCP.htm
〔医薬品安全性情報【米FDA】Vol.6 No.02 (2008/01/24)を参照。〕

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.3 No.14 (2005/07/28)

◎Fentanyl〔フェンタニル, オピオイド系鎮痛剤, 癌疼痛治療剤〕国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R07

【カナダ Health Canada】

● **Atomoxetine[‘Strattera’]: 自殺行動に関する最新情報**

Atomoxetine and suicidal behaviour: update

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.18, No3, 2008

通知日: 2008/06/30

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/bulletin/carn-bcei_v18n3-eng.php#Suicide

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n3-eng.pdf

Atomoxetine[‘Strattera’]は、6歳以上の小児、青年、成人の注意欠陥多動性障害(ADHD)の治療を適応とするNRI(選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬)*¹である¹⁾。カナダでは2005年2月に販売開始されたが、同年9月、atomoxetineの使用に伴い行動と感情の変化(自傷行為のリスクを含む)が起こる可能性について、医療従事者向けドクターレター(Dear Health Care Professional letter)が発行された²⁾。カナダの製品モノグラフの「警告および使用上の注意」の項が改訂され、「患者の年齢を問わず、自殺念慮、または自殺行動を示唆する他の徴候について、綿密にモニタリングすべきである。これには、激越型の感情や行動の変化、および症状悪化のモニタリングが含まれる」との文章が追加された^{1,2)}。

Health Canadaは2007年12月31日までに、atomoxetineの使用との関連が疑われる有害反応報告を189件受けており、このうち55件が自殺企図と分類された。WHOART*² では、「自殺企図」の下位語として、「非偶発的過量投与」、「自殺」、「自殺傾向」、「自傷念慮」が含まれている。55件の報告のうち、41件が小児(6～17歳)、12件が成人(18～45歳)であり、残りの2件は年齢の記載がなかった。患者55例のうち、29例が後遺症もなく回復、3例が報告時点で未回復、1例が死亡であり、残りの22例は転帰の記載がなかった。

ADHDの治療選択肢には、非中枢神経刺激薬のatomoxetineの他に、methylphenidateや混合アンフェタミン等の中枢神経刺激薬がある³⁾。中枢神経刺激薬によりADHDの治療を受けた患者でも、自殺関連の行動が報告されている⁴⁾。ADHD患者は他の精神障害も併発していることが多く、治療は複雑となる⁵⁾。ADHDと診断された患者の50%以上は、他の精神障害(気分障害、不安障害、学習障害、行動障害など)の診断基準も1つ以上満たしていることが、多くの研究で明らかにされている⁶⁾。ADHDと他の精神障害が共存している場合、ADHDが最初に発現することが多く、重度のADHD症状がみられる小児は他の精神障害の発現リスクが高い⁵⁾。

医療従事者は、患者、家族、介護者に対し、ADHDの薬物治療中に気分、行動、思考、感情の変化をモニタリングするよう指導すべきである。

文 献

- 1) Strattera (atomoxetine capsules) [product monograph]. Toronto: Eli Lilly Canada Inc; 2007.
- 2) Warning for atomoxetine regarding the potential for behavioural and emotional changes, including risk of self-harm [Dear Health Care Professional letter]. Ottawa: Health Canada; 2005 Sept 28
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/strattera_hpc-cps-eng.php
〔医薬品安全性情報【カナダ Health Canada】Vol.3 No.20 (2005/10/20)を参照。〕
- 3) Eiland LS, Guest AL. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother* 2004;38(1):86-90.
- 4) Strandell J, Star K. Reports of suicide related behaviour with methylphenidate and atomoxetine in children and adolescents [poster presentation P.080]. *Drug Saf* 2007;30(10):919-90.
- 5) Kunwar A, Dewan M, Faraone SV. Treating common psychiatric disorders associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(5):555-62.
- 6) Brown TE. Attention-deficit disorders and comorbidities in children, adolescents and adults. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000.

参考情報

- * 1: NRI〔(selective) Norepinephrine Reuptake Inhibitor: 選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬〕
SNRI (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor: セロトニン・ノルエピネフリン再取り込

み阻害薬)がシナプスでのセロトニンとノルエピネフリンの再取り込みを阻害するのに対し、atomoxetine等のNRIは選択的にノルエピネフリンのみの再取り込みを阻害する。なお、ノルエピネフリンはノルアドレナリン(noradrenaline)とも呼ばれる。

＊2: WHOART (WHO Adverse Reaction Terminology)

医薬品の有害反応を記述する用語の国際的な統一を図るため、WHOにより作成された用語集。30年以上の歴史があり、医療技術の発展に合わせて改訂作業が続けられている。ICHの主導により作成されたMedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)と同様に、用語が階層化されており、基幹となる1つの用語に対し、関連する複数の用語が下位語となる構造をもつ。詳細については、下記のサイトを参照。

<http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=4918&mn=1107>

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】および【米 FDA】Vol.3 No.20 (2005/10/20)

◎Atomoxetine〔アトモキセチン, NRI〕国内:申請中(2008/07/01 現在) 海外:発売済

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R08

【豪 TGA】

● Strontium ranelate[‘Protos’]: 重度の皮膚反応と静脈血栓塞栓症

Severe skin reactions and venous thromboembolism with strontium ranelate (Protos)

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.27, No.3, 2008

通知日:2008/06/02

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0806.htm#a1>

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0806.pdf>

Strontium ranelate[‘Protos’]は、骨折リスクを抑制するための閉経後骨粗鬆症の治療薬として、オーストラリアでは2006年4月から販売されている。Strontium ranelateは、骨密度Tスコアが-3.0以下の70歳以上の女性における骨粗鬆症の治療用、および軽度外傷により骨折して閉経後骨粗鬆症と確定診断された患者の治療用として、2007年4月にPBS (Pharmaceutical Benefits Scheme: 医薬品給付制度)*¹にAuthority requiredとして収載された。PBSに初めて収載されて以降、PBSにおけるstrontium ranelateの使用量は着実に増加しており、現在の処方数は8,000件/月を超えている。

Strontium ranelateの有害反応は悪心と下痢が最も多いが、処方者は、重度の皮膚反応や静脈血栓塞栓症(VTE)が起こる可能性にも留意すべきである。

EU の医薬品規制機関である EMEA は 2007 年 11 月, strontium ranelate の使用に伴う重度の皮膚反応, 特に「好酸球増加と全身症状を伴う薬疹」(DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) および スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS: Stevens-Johnson Syndrome) の発現に関する注意喚起を通知した¹⁾。DRESS も SJS も生命を脅かす症状である。欧州では DRESS が 16 例報告されており, うち 2 例は死亡した。報告症例では, strontium ranelate の服用開始後 3 ～6 週間で有害反応が発現し, 初期症状は発熱を伴う発疹であった。

オーストラリアでは, 現在までに strontium ranelate との関連が疑われる有害反応が 47 例報告されている。このうち 16 例は発疹の報告であり, 発熱または好酸球増加を伴う発疹が各 1 例報告された。なお, 死亡例は報告されていない。

Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) は, strontium ranelate 2 g/日を 2 カ月間服用していた 62 歳の女性において, 好酸球増加, 発疹, そう痒を伴う重度の胆汁うっ滞性肝炎 (最高でビリルビンが 570, ALP が 2,300 に達した) の報告を 1 件受けている。肝生検の結果から, 薬剤性肝炎と確認された。Strontium ranelate の臨床試験では, 肝臓の有害反応は観察されていなかった。

複数の臨床試験における VTE の発生率は, strontium ranelate 服用患者群の方がプラセボ群よりも高かった (年間発生率が 0.9% 対 0.6%)。オーストラリアでは, strontium ranelate による深部静脈血栓症が 3 件, 表在性静脈血栓症が 1 件報告されており, strontium ranelate の服用開始後 1 ～4 カ月で発現していた。このうち 2 例の患者には VTE のリスク要因が認められた (1 例は VTE の既往があり, もう 1 例は直近に整形外科治療を受けていた)。

医師は患者に対し, 発疹が最初に現れた時点で服用を中止し, 医師の診察を受けるよう助言すること。治療にはステロイド薬が使われることがあり, 回復に長期を要する場合がある。Strontium ranelate の服用中止後は, 服用を再開させないこと。また, VTE のリスク要因がある患者には, strontium ranelate を慎重に使用すること。

文 献

- 1) EMEA press release, EMEA recommends changes in the product information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions.

http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/PressRelease_Protelos_41745807en.pdf

〔医薬品安全性情報【EU EMEA】Vol.5 No.25 (2007/12/13) を参照。〕

参考情報

- * 1: オーストラリアにおいて, 患者が処方箋薬を購入する際の公的補助制度。対象となる処方箋薬は 3 区分 (Unrestricted, Restricted, Authority required) に分類されている。後者 2 つは治療用途に制限がある。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.5 No.25 (2007/12/13)

◎Strontium Ranelate〔ラネリック酸ストロンチウム, 骨粗鬆症治療薬〕 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R09

【豪 TGA】

- スタチン系薬剤: 筋障害を防ぐため用量に注意

Statins and muscle disorders-be careful with the dose

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.27, No.3, 2008

通知日: 2008/06/02

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0806.htm#a2>

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0806.pdf>

スタチン系薬剤は、筋障害と関連があることがよく知られている。そのリスク因子としては、70歳以上の高齢であること、さまざまな疾患(糖尿病, 甲状腺機能低下症, 腎疾患, 肝疾患), CYP3A4 阻害薬との併用などの他, 特に重要なものとしてスタチン系薬剤の用量がある^{1,2)}。ADRAC は、不適切に高い用量でスタチン系薬剤による治療を開始した患者において、筋炎や横紋筋融解症が発現したとの報告を以前から受けている。以下に代表的な症例を示す。

甲状腺機能低下症(甲状腺ホルモン補充療法を受けた), 喘息, メニエール病, 胃食道逆流症の既往がある65歳の女性患者が, 高コレステロール血症の治療のため, simvastatin 80 mg/日の服用を開始した。4 カ月後, 患者は下肢に激しい疼痛と脱力を感じ, 入院が必要となった。ミオグロビン尿, および血清クレアチンキナーゼの著しい上昇(14,450 IU/L)が認められ, 患者は横紋筋融解症と確定診断された。

高用量の simvastatin は横紋筋融解症の主要なリスク因子であり, 治療が不十分な甲状腺機能低下症もリスク因子となる。

TGA は2007年末までに, スタチン系薬剤が関係する有害反応報告を5,846件受けている。このうち3分の1近くの報告には, 筋痛, ミオパシー, 筋炎, 横紋筋融解症(重症の場合はミオグロビン尿を伴い, 極度に重症の場合は腎不全を伴う)等の筋障害が記載されていた。

処方者は, スタチン系薬剤による治療をできるだけ最低用量で開始し, 血中脂質値から必要と判断されれば増量するとともに, 有害反応, 特に筋障害の症状がみられないかモニタリングするよう留意すること。

文 献

- 1) Risk Factors for myopathy and rhabdomyolysis with the statins. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23(1): 14. <http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0402.htm#a1>
〔医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.2 No.03 (2004/02/02)を参照。〕
- 2) Ronaldson KJ, O'Shea JM, Boyd IW. Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin. *Drug Safety* 2006; 29(11): 1061-1067.

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.3 No.14 (2005/07/28), 【NZ MEDSAFE】Vol. 4 No.24 (2006/11/30)

◎Simvastatin〔シンバスタチン, HMG-CoA 還元酵素阻害薬, 高コレステロール血症治療薬〕
国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.6 (2008) No.18 (09/04) R10

【 豪 TGA 】

● 抗菌薬 nitrofurantoin: 肝毒性に注意

Hepatic toxicity with nitrofurantoin

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol.27, No.3, 2008

通知日: 2008/06/02

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0806.htm#a3>

<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0806.pdf>

抗菌薬の nitrofurantoin は、オーストラリアで 30 年以上販売されており、尿路感染症の治療と予防を目的として広く使用されている。PBS (医薬品給付制度) における nitrofurantoin の処方数は、約 120,000 件/年である。TGA は 2008 年 4 月までに、nitrofurantoin に関連する有害反応報告を 637 件 (死亡例 17 件を含む) 受けている。

ADRAC は以前から、肺線維症、間質性肺炎、末梢性ニューロパシー等の nitrofurantoin に関連する多くの有害反応について注意喚起してきた^{1,2,3)}。肝臓の有害反応も nitrofurantoin に関連してまれに起こるが、十分に認識されていない可能性がある。ADRAC は、nitrofurantoin を使用した 50 歳代半ばの女性における亜広範肝壊死の報告を最近 2 件受けたことを契機として、同薬の肝臓の有害事象報告についてレビューを行った。

レビューした nitrofurantoin の有害事象報告 637 件のうち、119 件 (19%) が肝胆道系の有害反応報告であり、このうち 32 件は重篤例と考えられた。肝毒性による死亡が 7 件報告されており、この他

に肝不全(2 件), 肝炎(13 件), 黄疸(4 件)が報告されていた。重篤例のうち 17 件では nitrofurantoin が唯一の被疑薬であり, 32 件の重篤例は, 尿路感染症の治療(急性・再発性とも 11 件ずつ)または予防(10 件)のため, 同薬 50~200 mg/日を使用した 50 歳以上の女性患者が大半を占めた。有害反応の発現時期(32 件中 23 件で判明)には幅があり, nitrofurantoin 使用開始後 2~10 日が 10 件, 1~4 カ月が 4 件, 1 年以上が 9 件であった。

Nitrofurantoin の添付文書には, 「警告および使用上の注意」に肝臓の有害反応が起こる可能性について記載されている。

患者に対し, nitrofurantoin の有害反応の症状について注意喚起し, 疑いがある場合は使用を中止するよう助言すること。また, 臨床的に必要な場合は, 肝機能検査値をモニタリングすること。

処方者は, nitrofurantoin の使用に伴い, まれではあるが多様で重度の有害反応が起こる可能性に留意するとともに, 患者にとってこれらのリスクが許容されるかについて検討すること。

文 献

- 1) Nitrofurantoin and the lung. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 1995; 14 (4): 14.
<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr9511.htm#nitro>
- 2) Pulmonary toxicity with long-term nitrofurantoin. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23 (4): 15.
<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0408.htm#a3>
〔医薬品安全性情報【豪 TGA】Vol.2 No.15 (2004/08/12)を参照。〕
- 3) Nitrofurantoin and peripheral neuropathy. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2001; 20 (3): 11.
<http://www.tga.health.gov.au/adr/aadrb/aadr0108.htm#nitro>

◎Nitrofurantoin〔単純性尿路感染症治療剤, 抗菌剤〕海外: 発売済

【 EU EMEA 】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 芦澤 一英