医薬品安全性情報 Vol.9 No.01（2011/01/07）

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

I. 各国規制機関情報

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

- FDA が安全性監視活動に関する新たな情報提供を開始 2
- 2010 年 1～9 月に終了した市販後医薬品安全性評価 3

【豪 TGA（Therapeutic Goods Administration）】

- Medicines Safety Update No.6; 2010
  - ○ セロトニン症候群 7
  - ○ 急性薬剤性アカシジア 10

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.9（2011） No.01（01/07）R01

【 米 FDA 】

• FDAが安全性監視活動に関する新たな情報提供を開始

FDA to Communicate Safety Monitoring Activities to Consumers and Health Care Professionals

FDA News

通知日：2010/6/15

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm215593.htm

FDA は 2010 年 6 月 15 日，最近承認された医薬品/生物製剤の安全性に関し，患者および医療従事者向けに新たな web サイトにおいて情報提供を行うことを公表した。

◇ ◇ ◇

FDA は，最近承認された製品に関する FDA の安全性分析の概要を，今後 FDA の web サイトに定期的に掲載する。このサイトには，特定された安全性問題に対する FDA の措置についての簡単な説明も掲載する。

医薬品の副作用は，医薬品の承認後，承認時の臨床試験参加者とは異なる多様な数多くの患者が使用できるようになった後に，はじめて明らかになる場合がある。新たなwebサイトに掲載する概要は，製品の市販後ライフサイクルにおける早期に，安全性データを包括的に提供するものであり，FDAの有害事象報告システム（AERS）やワクチン有害事象報告システム（VAERS）[A]への製薬企業，医療従事者，消費者などからの報告，企業がFDAに提出した定期安全性情報，医学文献からの情報，および進行中の医薬品/生物製剤の安全性研究からのデータにもとづいている。

第 1 回目の概要報告では，2007 年 9 月以降に承認された医薬品/生物製剤に関する情報を提供する*1。

参考情報

＊1：第 1 回目の市販後医薬品安全性評価の概要（2007 年 9 月～2009 年 12 月に終了のもの）は次号に掲載予定である。本号の次の記事には 2010 年 1～9 月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要を掲載している。

※新たな情報は下記の市販後医薬品安全性評価のサイトで提供される。

Postmarketing Drug Safety Evaluation

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm

[A] FDA と疾病管理予防センター（CDC）が維持管理している。

※同日付で，本件に関して Q & A が公表されている。
http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm214547.htm

※2010 年 6 月 15 日付の Fact Sheet: FDAAA 2007 Section 915 - Enhancing FDA's Safety Reporting on Recently Approved Therapies は次の URL を参照。
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/UCM215661.pdf

Vol.9（2011） No.01（01/07）R02

【 米 FDA 】

• 2010 年 1～9 月に終了した市販後医薬品安全性評価

Postmarketing Drug Safety Evaluations completed from January 2010 through September 2010

Surveillance

通知日：2010/11/08

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm

◇この web サイトの目的

ここでは，2007 年 9 月 27 日以降にNDA（New Drug Applications：新薬承認申請）およびBLA（Biologic License Applications：生物製剤承認申請）の承認を受けた医薬品に関してFDAに寄せられた有害事象報告について，進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供する。この安全性評価は，製品が承認後に広く一般に使用された後に，製品開発段階では特定されなかった新たな重篤な有害事象や，既知であるが通常より報告数が多い副作用，および新たな安全性の懸念が生じていないかを明らかにするために行う。2007 年のFDA改革法（Food and Drug Administration Amendments Act：FDAAA）[A]第IX章 915 条にもとづき，これらの市販後評価は医薬品の承認から 18 カ月後，または使用者が 1 万人に達した時のいずれか遅い方で行う。

FDA は，連邦食品医薬品化粧品法〔FDC 法（FDCA），Federal Food, Drug and Cosmetic Act〕第 505 条（r）にもとづき，この情報を web 上に掲載している。この法律の条項は FDA に対し，医薬品に関する情報の透明性を高め，具体的な医薬品安全性情報を掲載するwebサイトを開設して患者と医療従事者が医薬品に関する情報を入手しやすくするよう指示している。

FDAはこの法律の要求に応え，さまざまな医薬品安全性情報にアクセスできるwebサイトであるPostmarket Drug Safety Information for Patients and Providers[B]を開設した。

A http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085.110
B http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/default.htm

◇提供する情報

このwebサイトでは，製品名，申請番号，承認年月日，承認された適応，評価結果の概要，規制措置および進行中の監視活動を列挙した表などを掲載している。

◇FDAが市販後医薬品の安全性を評価するデータ

FDAは，以下の事項を含むいくつかのデータソースを評価する。

・当該製品の承認前の安全性プロファイル
・当該製品についてFDAが承認した現行の添付文書
・FDAの有害事象報告システム（AERS）に送付された報告
・ワクチン有害事象報告システム（VAERS）に送付された報告
・製薬企業が提出した定期安全性報告
・医学文献
・医薬品使用に関するデータベース
・承認後の臨床試験およびその他の研究からのデータ（試験・研究が実施されている場合）

◇評価の方法

FDAは，市販後医薬品の安全性評価のため，以下の事項などの分析を行う。

・AERSまたはVAERSデータベース上でのすべての有害事象報告のデータマイニング分析
・重篤な有害事象報告のレビュー
・医薬品に関わる過誤の分析
・製品使用の分析
・リスク管理のレビュー
・承認後の臨床試験およびその他の研究からの安全性データの分析（試験・研究が実施されている場合）

CDERの監視・疫学部（Office of Surveillance and Epidemiology）および新薬審査部（Office of New Drugs）の科学者は共同で，医薬品の承認後18カ月までに関連データのレビューを開始し，結果を要約し，必要であれば新たな安全性問題についてさらに検討する計画を立てる。FDAは市販後安全性評価をまとめ，これらの概要を四半期毎の報告としてweb上に掲載する。

◇市販後医薬品安全性評価

表:2010 年 1～9 月に終了した市販後医薬品安全性評価 [C]

製品の販売名 （有効成分） NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
［‘Acanya’］ （Benzoyl peroxide と Clindamycin phosphate） NDA 050819 2008 年 10 月 21 日	12 歳以上の患者での尋常性ざ瘡（にきび）の局所治療。	A	C
［‘Aplenzin’］ （Bupropion hydrobromide） NDA 022108 2008 年 4 月 23 日	大うつ病（うつ病）の治療。	A	C
［‘ARTISS’］ [フィブリンシーラント（ヒト）] BLA 125266 2008 年 3 月 19 日	成人および小児での熱傷による創傷床（外科的処置済）への自己移植片の接着のために使用。	B	C
［‘Astepro’］ （Azelastine） NDA 022203 2008 年 10 月 15 日	12 歳以上の患者での季節性および通年性のアレルギー性鼻炎の症状緩和。	悪心の報告が特定され，レビューした。悪心の例はいずれも非重篤であったが，大半の例は治療中止と関連していた。	FDA は企業に対し，製品の添付文書に「悪心」の記載を追加するよう要求している。
［‘Claritin’］ （Loratadine） NDA 021952 2008 年 6 月 16 日	花粉症症状やその他の呼吸器系アレルギー症状の一時的緩和: ● 鼻汁 ● くしゃみ ● 眼の痒み，涙目 ● 鼻や咽喉の痒み	A	C
［‘Durezol’］ （Difluprednate） NDA 022212 2008 年 6 月 23 日	眼科手術後の炎症および疼痛の治療。	A	C
［‘Entereg’］ （Alvimopan） NDA 021775 2008 年 5 月 20 日	大腸/小腸の部分切除および一期的吻合後において上部/下部消化管の回復までの期間を早める。	消化管穿孔および心筋梗塞の症例が特定され，レビューした。消化管穿孔例は患者の手術状況が事態を複雑にしているため，穿孔と［‘Entereg’］との因果関係の確立が困難であった。心筋梗塞例では，［‘Entereg’］というよりは基礎疾患の冠動脈疾患，年齢やその他の原因が関連していることが明らかになった。	C
［‘LoSeasonique’］ （Ethinyl estradiol; Levonorgestrel） NDA 022262 2008 年 10 月 24 日	Estrogen/progestin 配合経口避妊薬。	A	C

[C] 原文にはワクチンに関する情報も掲載されているが，ここでは省略した。

［‘Nexium’］ （Esomeprazole） NDA 022101 2008 年 2 月 27 日	胃食道逆流症などの治療。	A	C
［‘Nicardipine’］ （Nicardipine） NDA 022276 2008 年 7 月 24 日	経口薬による治療が不可能な場合の高血圧症の短期治療。	A （当製品は，不純物規格に適合しなかったため承認後約 3 カ月で回収され，再販売されていない。）	C
［‘Omeprazole’］ （Omeprazole） NDA 022032 2007 年 12 月 4 日	頻回（週 2 日以上）の胸やけ。即時の胸やけ軽減は適応としない。 14 日間以上使用しないこと。	Omeprazole およびその他のプロトンポンプ阻害薬による長期治療を受けた患者で，発作，筋力低下など低マグネシウム血症に関係する重篤な有害事象が認められた。 いずれのイベントも，当薬を 14 日間以上服用した患者で報告された。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
［‘Recothrom’］ 〔Thrombin 局所用（遺伝子組換え）〕 BLA 125248 2008 年 1 月 17 日	毛細血管や細静脈からの血液滲出や小出血に対し，標準的な外科手技による小出血のコントロールが無効か実施できない場合，止血補助として使用する。	［‘Recothrom’］を直接的な局所投与以外の方法で注射または投与した場合において血栓塞栓症の有害事象報告が特定され，レビューした。現行の［‘Recothrom’］添付文書には血栓症のリスクについて記載があり，局所用のみであること（局所に直接適用または吸収性ゼラチンスポンジを使用）が表示されている。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
［‘Requip XL’］ （Ropinirole） NDA 022008 2008 年 7 月 1 日	特発性パーキンソン病の徴候・症状の治療	疲労，無力症（脱力），倦怠感の報告が特定され，レビューした。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため，本件の評価を継続している。
［‘Sancuso’］ （Granisetron） NDA 022198 2008 年 9 月 12 日	ある種の化学療法を最長 5 日間継続した患者での悪心および嘔吐の予防。	A	C

A：添付文書にないか予想外の重篤な有害事象は特定されなかった。
B：新たな安全性の懸念は特定されなかった。
C：現時点では添付文書の改訂は要求していない。

【 EU EMEA 】

該当情報なし

【 英 MHRA 】

該当情報なし

【 カナダ Health Canada 】

該当情報なし

Vol.9（2011） No.01（01/07）R03

【 豪 TGA 】

• セロトニン症候群

Serotonin syndrome

Medicines Safety Update No.6; 2010

通知日：2010/11/30

http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/msu1012.htm#Serotonin

http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/msu1012.pdf

◆注意喚起

複数のセロトニン作動薬の併用や感受性の高い患者における同薬の単剤での使用により，生命を脅かす場合があるセロトニン症候群が発症する可能性がある。通常，この症候群は臨床的に，異常精神状態，自律神経失調，および神経筋興奮という 3 つの症状として現れるが，初期の徴候や症状は軽度で，見過ごされることが多い。治療としては，すべてのセロトニン作動薬の使用中止が行われる。症状が中等度から重度の場合は，通常，入院と専門医による治療が必要である。

◇ ◇ ◇

オーストラリアでは，セロトニン作動薬は処方されることの多い医薬品で，特に複数種の併用の場合にはセロトニン症候群発症のリスクがある。中枢神経シナプス後セロトニン受容体 1A（5-HT1A）および 2A（5-HT2A）でのセロトニン神経伝達を直接的または間接的に亢進させる医薬品は，どの医薬品でもセロトニン症候群を誘発する可能性がある**（BOX）**。最近のオーストラリアでの調査によると，セロトニン症候群を誘発する可能性のある医薬品の組み合わせが比較的頻繁に処方されている。高齢の退役軍人およびその配偶者の 273,000 人以上からなるコホートのうち，約 116,000 人（42%）が 2000 年から 2004 年の間に少なくとも 1 回，セロトニン作動薬を処方されていた。20,000 人（8%）以上は，一時期，2 種類以上のセロトニン作動薬を併用していた可能性があり，さらに 1,800 人（0.7%）以上は，モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）と，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI），tramadol，venlafaxine のうちのいずれかの致死的な可能性のある組み合わせを処方されていた [1)]。

BOX：セロトニン症候群を引き起こす可能性のある薬剤 [2,3)]

抗うつ薬
- 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）
- 可逆的，もしくは非可逆的なモノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI）
- 三環系抗うつ薬
- 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

中枢神経興奮薬
- Amphetamine，およびその誘導体（MDMA など）

オピオイド
- Tramadol
- Pethidine
- Dextromethorphan
- Fentanyl

その他
- リチウム
- セイヨウオトギリソウ（St. John’s wort）
- トリプトファン

◇診断

セロトニン症候群の診断は臨床所見にもとづいて行われるが，困難が伴う場合がある。症状が軽度の場合は，精神医学的症状の悪化，また重度の症例では悪性症候群や悪性高熱などと見誤ることがある。**表**はセロトニン症候群でよく見られる臨床上の特徴を示している。全身性の反射亢進や足首，眼球のクローヌスが見られた場合は，他の多くの疾患では見られない症状であるため，セロトニン症候群との診断が示唆される [2,3)]。セロトニン症候群は，2 種類目のセロトニン作動薬が追加された時，または医薬品の変更に伴うウォッシュアウトの期間が不十分であった場合（下記の詳細情報を参照）に，最も頻繁に発生が観察される [2)]。セロトニン症候群はセロトニン作動薬の用量増加や過量によっても起こる場合があり，クリアランスの低下した患者では適量でも起こることがある。肝障害患者のようなセロトニン作動薬に対し高感受性の患者には用量の低減が推奨される。

表:セロトニン症候群に特徴的な臨床症状 [2-4)]

異常精神状態
錯乱, 激越, 落ち着きのなさ, 興奮

自律神経失調
頻脈, 高血圧, 高熱, 発汗, 瞳孔散大, 潮紅, 戦慄

神経筋興奮
反射亢進, 筋緊張亢進, 運動失調, 振戦, クローヌス（自発的, 誘発的, 眼性）

◇治療

セロトニン症候群の治療には, 当該疾患の可能性の認知と対症療法が最も重要である。ほとんどの場合, セロトニン作動薬を中止すれば症状は改善する。軽度の場合は 1～3 日で症状が消散する。中等度から重度の場合は, 通常, 血行動態の安定化, 鎮静, 体温管理, 水分補給のため入院を必要とする。セロトニン拮抗薬である cyproheptadine や chlorpromazine の投与や, 激越を抑えるために benzodiazepine の投与が必要な場合もある。

◇詳細情報

・Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007;187:361–5

抗うつ薬変更時の注意事項についての詳細情報

・ Washout or taper when switching antidepressants. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2009;28:19.
・ Therapeutic Guidelines: *Psychotropic. Version 6. Melbourne: Therapeutic Guidelines Ltd*; 2008.
・ Australian Medicines Handbook. *Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd;* 2010.

文 献

1） Ringland C, Mant A, McGettigan P, Mitchell P, Kelman C, Buckely N, et al. Uncovering the potential risk of serotonin toxicity in Australian veterans using pharmaceutical claims data. *Br J Clin Pharmacol* 2008 Nov;66:682-8.
2） Boyes EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-20.
3） Isbister GK, Buckley NA, Whyte IM. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust* 2007;187:361−5
4） Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003;96:635−642.

参考情報

※クローヌス:筋や腱を急速で持続的に伸展させた場合に, 筋が周期的に収縮と伸展を繰り返す不随意的な運動

Vol.9（2011） No.01（01/07）R04

【 豪 TGA 】

• 急性薬剤性アカシジア

Drug-induced acute akathisia

Medicines Safety Update No.6; 2010

通知日：2010/11/30

http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/msu1012.htm#akathisia

http://www.tga.health.gov.au/adr/msu/msu1012.pdf

急性薬剤性アカシジアは，比較的よく見られる錐体外路系副作用であり，転帰不良と関連する可能性がある。医師に対し，定型または非定型の抗精神病薬の服用患者では特に，アカシジアの徴候および症状に警戒するよう注意を喚起する。

◇ ◇ ◇

急性アカシジアは定型抗精神病薬の服用で見られるが，非定型抗精神病薬，抗うつ薬〔選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）など〕，制吐薬，カルシウムチャネル遮断薬やその他の医薬品でも見られることがある。

アカシジアは患者にとってつらい症状であることが多く，精神科領域では服薬遵守不良，激越，精神症状増悪との関連が認められている [1)]。アカシジアは，感情障害や精神障害に関連した不安や激越と取り違えられる可能性があり，そのことが精神病の治療法変更をもたらしアカシジアを悪化させることがある。アカシジアの患者の一部では，アカシジア，うつ症状および衝動性が併発し，攻撃性や自殺傾向につながることもある [2)]。

◇抗精神病薬によるアカシジアの発症率

Clinical Antipsychotics Trial of Intervention Effectiveness study（CATIE試験：抗精神病薬による治療介入に関する臨床試験）*1 では，年間で非定型抗精神病薬の服用患者のうち 26～35%，定型抗精神病薬perphenazine[A]の服用患者のうち 35%がアカシジアを発症したと推定された [3)]。

TGA は 2010 年 9 月までにアカシジアの報告を 197 件受けており，報告された被疑薬は抗精神病薬，抗うつ薬，制吐薬などさまざまであった。抗精神病薬が報告の 62%を占め，2 種類以上の医薬品が報告の 24%に記載されていた。

双極性感情障害，特に双極性うつ病の患者は統合失調症の患者よりも，抗精神病薬によりアカシジアを発症するリスクが高いと考えられる [4)]。他のリスク因子としては，抗精神病薬が高用量であること，高力価であること，急速な用量漸増，および向精神薬の併用などがある。

◇診断の問題

アカシジアの基本的な特徴は，「内的に」落ち着かないという主観的感覚，および動きたいという

[A] オーストラリアでは未登録の医薬品。

衝動である。このような症状は多大な苦しみをもたらす可能性がある。落ち着きのなさを示す客観的な運動徴候として，通常は半ば目的のない（semipurposeful）反復運動（そわそわした動きなど）の形をとる。運動不穏がほとんどまたは全く見受けられず，主観的感覚が優勢な場合もある。アカシジアの評価は臨床的なものであり，速やかに評価できる（BOX 参照）。Barnes のアカシジア評価尺度（Akathisia Rating Scale）のような標準化したスクリーニング法が，診断とモニタリングの助けになる[5]。

持続性や遅発性のアカシジアが起こることもある。

薬剤性アカシジアとの鑑別診断としては，下肢静止不能症候群，退薬症状，遅発性ジスキネジア，神経障害（パーキンソン病，視床下部病変など），向精神薬の突然の服薬中止によるリバウンド反応，ある種の向精神薬（ドパミン部分作動薬，SSRI，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬など）の服薬開始時に起こることのあるアクティベーション症候群などがある。

◇抗精神病薬によるアカシジアの予防および対処

アカシジアのリスクを最小限に抑えるためには，多剤服用を避け，抗精神病薬の用量漸増は緩やかに行い，最小有効量を用いる。

抗精神病薬によるアカシジアは，原因となっている不要な医薬品の中止，用量減量，アカシジアを起こしにくいと考えられる抗精神病薬への変更により対処できる。

オーストラリアでは数種の抗コリン作用薬（benztropine，benzhexol など）が，薬剤性の錐体外路症状の治療用として登録されている。脂溶性のβ遮断薬およびベンゾジアゼピン系薬は，専門医が抗精神病薬によるアカシジアの治療に用いることがあるが，オーストラリアではこの適応は登録されていない。

BOX

◇アカシジアの簡便な評価方法

以下の事項について質問する：

- 内的に落ち着かないという感覚があるか
- 歩き回りたいという欲求があるか
- 静かに座っている/立っていることが難しいか
- 症状に関連してつらさがあるか

以下のような落ち着きのない動作を観察する：

- そわそわした動作がある
- 座っている時に足をぶらつかせる
- 足踏みをする
- 歩き回る（pacing）

文 献

1）Bratti IM, Kane JM, Marder SR. Chronic restlessness with antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2007;164:1648–54.

2）Poyurovsky M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry* 2010;196:89–91.

3）Miller DD, Caroff SN, Davis SM, Rosenheck RA, McEvoy JP, Saltz BL, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:279–88.

4）Kumar R, Sachdev PS. Akathisia and second-generation antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry* 2009 May;22;293–9.

5）Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672–6.

参考情報

＊1：米国立精神衛生研究所（National Institute of Mental Health）主導の試験。次のURLを参照。http://www.nimh.nih.gov/trials/practical/catie/index.shtml

※「重篤副作用疾患別対応マニュアル」（厚生労働省，平成22年3月）でアカシジアについて詳述されている。次のURLを参照。http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j09.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【豪 TGA】Vol.5 No.17（2007/08/23）

【NZ MEDSAFE】

該当情報なし

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼　喜美子，青木　良子