



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.23 (2017/11/15)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 8 月 29 日～9 月 1 日の PRAC 会議での採択分...2

【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update Vol. 8 No.4, August-September 2017
 - Lithium: 血清濃度モニタリングと lithium 中毒5

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

- Prescriber Update Vol.38 No.3
 - Lithium: 薬物相互作用および治療薬物モニタリング (TDM)8

「NIHS 医薬品安全性情報」は、安全情報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わ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.15 (2017) No.23 (11/15) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 8 月 29 日～9 月 1 日の PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals Adopted at the 29 August - 1 September 2017 PRAC meeting

Signal management

通知日:2017/9/14

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/09/WC500234884.pdf

(Web掲載日:2017/10/06)

(抜粋)

本記事は、ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aが、2017年8月29日～9月1日の会議でシグナルに関して討議し、採択した勧告の概要である。

PRACにより採択された勧告が補足情報提出であった場合、MAH^Bが直接その勧告に対応する。採択された勧告が規制措置(製品情報改訂など)であった場合、中央承認薬 (CAP)^Cでは、PRACの勧告内容について承認を得るため、CHMP^Dに提出される。各国承認薬 (NAP)^Eでは、勧告内容について情報を提供するため、CMDh^Fに提出される。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることが見込まれる。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析を勧告する場合もある。

CAPについては、本記事の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2017年9月11～14日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHは製品情報改訂のための変更 (variation) を提出し、それをCHMPが評価する。

NAPについては、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^C Centrally Authorised Product

^D Committee on Medicinal Products for Human Use (医薬品委員会)

^E Nationally Authorised Product

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

1. 製品情報改訂が勧告された医薬品^G

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAH ^B への措置
Mesalazine	光線過敏性反応のリスク	EudraVigilanceおよび文献からのエビデンスを検討した結果、PRACはmesalazine含有製品のMAHに対し、製品表示改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告 (SmPC ^H の‘Undesirable effects’の項に、頻度が‘rare’な皮膚および皮下組織障害として光線過敏性反応を追加)。
Pramipexole	ジストニア	EudraVigilanceおよび文献からのエビデンスを検討し、また、これまでに知られているpramipexoleと軸性ジストニアとの関連を考慮した結果、PRACはpramipexole含有製品のMAHに対し、製品表示改訂のための変更を2カ月以内に提出するよう勧告 (SmPCの‘Special warnings and precautions for use’の項にジストニアに関する記載を追加)。

2. 補足情報提出が勧告された医薬品^G

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの措置
Azithromycin	造血幹細胞移植(HSCT) ^I 患者での血液学的悪性疾患の再発率および死亡率の上昇	補足情報を2017年11月9日までに提出。
Cefalexin	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) ^J	補足情報を2017年11月9日までに提出。
Dexmedetomidine	多尿	現在進行中のPSUSA ^K で評価。
Dulaglutide	消化管狭窄および閉塞	補足情報を2017年11月9日までに提出。
Filgrastim; lenograstim; lipegfilgrastim; pegfilgrastim	大動脈炎	補足情報を2017年11月9日までに提出。
Hydroxycarbamide	皮膚エリテマトーデス	補足情報を2017年11月9日までに提出。

^G 訳文では、原則として、日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品を取り上げた。ワクチンは省略した。(訳注)

^H summary of product characteristics (製品概要)

^I hematopoietic stem cell transplantation

^J acute generalized exanthematous pustulosis

^K periodic safety update single assessment: 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR (定期的安全性最新報告)。(訳注)

Ipilimumab	貪食細胞性組織球症	現在進行中のPSUSAで評価(2017年9月27日までに提出)。
Megestrol; ビタミンK拮抗薬 (acenocoumarol, fluindione, phenindione, phenprocoumon, warfarin)	MegestrolとビタミンK拮抗薬との相互作用によりINR ^L の上昇/出血をきたす。	補足情報を2017年11月9日までに提出。
Methotrexate	肺胞出血	補足情報を2017年11月9日までに提出。
Pemetrexed	腎性尿崩症	補足情報を2017年11月9日までに提出。
Rivaroxaban	Rivaroxabanとマクロライド系抗菌薬との相互作用により出血のリスクが上昇。	今回のPSUR ^M で評価(2017年11月24日までに提出)。

3. その他の勧告が行われた医薬品^G

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの措置
Amlodipine; rifampicin	Amlodipineとrifampicinとの薬物相互作用によりamlodipineの降圧効果が減弱する。	現段階で対応不要。
Azithromycin; tobramycin(吸入用)	Tobramycinとazithromycinとの相互作用によりtobramycinの効果が減弱する可能性がある。	現段階で対応不要 (TEACH試験 ^N の結果が得られた時点で評価)
Doxycycline	Doxycycline誘発性のヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応	製品情報改訂案へのコメントを2017年9月15日までに提出。

関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて、詳しくは下記サイトを参照:
Questions and Answers on signal management
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

^L international normalised ratio: 国際標準比

^M Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告) (訳注)

^N ClinicalTrials.gov NCT02677701

Vol.15 (2017) No.23 (11/15) R02

【 豪TGA 】

●Lithium: 血清濃度モニタリングと lithium 中毒

Lithium level monitoring and toxicity

Medicines Safety Update Vol. 8 No.4, August-September 2017

通知日: 2017/09/13

<http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-8-number-4-august-sepember-2017>

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicines-safety-update-volume-8-number-4-august-sepember-2017.pdf>

血清lithium濃度が治療域付近であるか、または治療域内であっても、lithium中毒の初期症状が起り得ることに医療従事者は留意すること。特にリスク因子のある患者では、lithium中毒が疑われる徴候が現れないか常に監視すること。



◇背景

Lithiumは、オーストラリアで[‘Quilonum SR’] (450 mg徐放錠) および[‘Lithicarb’] (250 mg錠) として販売されており、急性躁病、軽躁の治療、および躁うつ病の予防を適応とする。[‘Lithicarb’] は、循環気質のエビデンス^Aのある若年患者での統合失調感情障害およびパーソナリティ障害の一部の症例での治療も適応とする。

Lithium中毒のリスクは、[‘Quilonum SR’] および[‘Lithicarb’] の製品情報^Bに十分記載されているが、2013年にlithium中毒で死亡した患者に関わる事例がビクトリア州検視法廷で審理されたことをきっかけに、今回の通知を発行することとなった。この患者は高齢であり、lithium中毒を起こしやすいリスク因子をいくつか有していた。有害反応の初期症状がlithiumによるものと気付くのが遅れたことも、患者の死亡の一因であったと認められた。

◇狭い治療域

Lithiumの治療域と中毒域の間の安全域が比較的狭いことから、血清lithium濃度および臨床症状の定期的モニタリングが重要である。また、血清lithium濃度が治療域付近であるか、または治療域内であっても中毒が生じるリスクがあることは既に知られている。

中毒の初期症状を見逃すと、治療の遅れにつながり、患者の転帰不良(最悪の場合には死亡)に至る可能性がある。

^A evidence of cyclothymia

^B <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=pi&q=lithium>

◇症状およびリスク因子

Lithium中毒の初期症状はさまざまで、特異的なものはない。血清lithium濃度が1.5 mmol/Lを超えると中毒が非常に起こりやすくなるが、血清lithium濃度が治療域内であっても起こり得る。症状/徴候には以下のようなものがある。

- 手の微細振戦
- 下痢
- 悪心/嘔吐
- 多尿
- 口渇
- 傾眠状態
- 激越
- 運動失調および筋力低下
- 反射亢進

中毒の発生部位で最も重要なのは中枢神経系である。Lithium中毒の神経症状(運動失調, 構語障害, 嚥下障害, 認知障害など)は, 適切な治療を行っても完全には回復しないことがある。重症化すると, 痙攣, ミオクローヌス, 昏睡に至る場合がある。

Lithium中毒は, 糸球体でのlithiumの濾過率の低下, 尿細管でのlithiumの再吸収の増加, あるいは組織移行性の変化などにより生じる。中毒のリスクを高めることが知られている要因には以下のようなものがある。

- 腎機能障害
- 高齢(50歳以上)
- 腎性尿崩症
- 脱水(嘔吐, 下痢, および発汗過多による体液喪失など)
- 食塩摂取量低下
- 甲状腺機能障害
- 併存疾患
- Lithiumの腎排泄量を低下させる医薬品(例えば, 非ステロイド性抗炎症薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬, 利尿薬など)

さらに, 以下の要因も神経毒性のリスク上昇に関連する。

- 放出制御型のlithium製剤の使用
- 治療上考えられる最高用量^Cの慢性使用

医療従事者は, 特にリスク因子のある患者では, lithium中毒が疑われる徴候が現れないか常に監視すること。さらに, 医療従事者が患者および介護者に対し, lithium中毒の初期症状について

^C suprathreshold dosing

説明・指導し、疑わしい症状が現れたら医師の診察を受けるよう助言することが推奨されている。

◇有害事象報告

2017年5月17日時点でTGAには、lithiumが有害事象の被疑薬とされた症例58例が報告されていた。そのうち2例は患者の死亡に至ったが、その1例が前述したビクトリア州検視法廷で審理された事例であった。

中毒が報告されていた症例すべてに血清lithium濃度が記載されていたわけではなかった。血清lithium濃度が記載されていた報告症例では、1.09～5.72 mmol/Lの範囲であった。7例では、血清lithium濃度が1.5 mmol/L未満であった。

17例では、他の医薬品との相互作用が要因の1つに特定されており、それ以外にさらに4例で相互作用が中毒の要因であった可能性がある。

2例では不適正な用法・用量が中毒の要因であったことが示され、別の1例でも不適正使用が要因であった可能性がある。

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.15 No.23 (2017/11/15) (本号)「薬物相互作用および治療薬物モニタリング(TDM)」

薬剤情報

◎Lithium〔炭酸リチウム, Lithium Carbonate (JP), 双極性障害治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

※LithiumはINNではなく、WHOのATC分類による表記。

Vol.15 (2017) No.23 (11/15) R03

【NZ MEDSAFE】

•Lithium:薬物相互作用および治療薬物モニタリング (TDM)

Drug Interactions with Lithium and Therapeutic Drug Monitoring

Prescriber Update Vol.38 No.3

通知日:2017/09/07

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2017/Lithium.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_September2017.pdf

◇**重要なメッセージ**

- Lithiumは治療域が狭いため、処方者および患者は、lithiumのクリアランスを低下させる要因に留意する必要がある。
- Lithiumとの薬物相互作用の多くは、lithiumと併用していた医薬品の腎臓への直接作用によって生じている。
- 処方者に対し、相互作用が生じる疑いのある医薬品を併用している間、患者の血清lithium濃度を定期的にモニターし、中毒の徴候が現れていないか評価することを推奨する。
- 必要に応じて、lithiumの用量を調整するか、相互作用薬の使用を中止すること。

◇**ニュージーランドで報告された症例**

腎機能が低下した72歳の女性が、lithiumとcilazaprilを処方されていた(その他にも併用薬あり)。それまで患者の状態は安定していたが、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が追加された後、致死性のlithium中毒をきたした。NSAIDの追加が引き金となり、薬物動態学的相互作用によるlithium中毒が生じたことが疑われた。患者の血清lithium濃度のモニタリングは時折行われていただけであった。

◇**Lithiumとの相互作用**

Lithiumは代謝を受けず、腎臓からほとんどすべて尿中に排泄される¹⁾。そのため、血清lithium濃度は、腎機能に影響する生理学的要因(年齢、脱水、ナトリウムバランス、血行動態など)の影響を受けやすい¹⁾。さらに、lithiumは治療域が狭いため、血中濃度のわずかな変化が重大な臨床結果をもたらすことがある¹⁾。

Lithium との薬物相互作用の多くは、lithium と併用していた医薬品が腎機能(特に糸球体濾過率、ナトリウムの再吸収)に及ぼす直接的影響によって生じている¹⁾。

Lithiumとの相互作用が生じる可能性のある医薬品を表1に示した。Lithiumとその相互作用薬との併用を要する患者については、血清lithium濃度を定期的にモニタリングし、lithium中毒(下記参照)の徴候が現れていないか評価すべきである²⁻⁴⁾。Lithiumの用量調整が必要となることがある。場合により、これらの医薬品との併用を中止することが必要となり得る²⁻⁴⁾。

表1: Lithiumとの相互作用が生じる可能性のある医薬品(データシート^Aより)²⁻⁴⁾

Lithiumの血中濃度を上昇させる可能性のある医薬品	
選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI) ^B	
非ステロイド性抗炎症薬(NSAID) ^C	
アンジオテンシン変換酵素(ACE) ^D 阻害薬	
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	
利尿薬:チアジド系薬, spironolactone, furosemide	
その他:metronidazole, テトラサイクリン系薬, topiramate, 電解質バランスに影響を及ぼす医薬品	
Lithiumの血中濃度を低下させる可能性のある医薬品	
キサンチン誘導体:theophylline, caffeine	
炭酸水素ナトリウムまたは塩化ナトリウムを含有する製品	
その他:psyllium huskまたはispaghula husk ^E , urea, mannitol, acetazolamide	
Lithiumとの相互作用により神経毒性を発現または増悪させる可能性のある医薬品	
抗精神病薬:haloperidol, risperidone, clozapine, フェノチアジン系薬	まれな症例:錯乱, 失見当識, 嗜眠, 振戦, 錐体外路症状, ミオクローヌス
SSRI, sumatriptan, 三環系抗うつ薬	神経毒性エピソードとの関連がみられ, また, セロトニン症候群を誘発することがある。いずれかが発現した場合には, 治療を直ちに中止することが妥当である。
カルシウムチャネル遮断薬	運動失調, 錯乱, 傾眠が発現することがある(いずれも医薬品の使用中止後に回復する)。Lithiumの濃度は上昇する場合も低下する場合もある。
Carbamazepine, phenytoin	浮動性めまい, 傾眠, 錯乱, 小脳症状が発現することがある。
Methyldopa	
Lithiumとの相互作用により神経毒性以外の有害事象を引き起こす可能性のある医薬品	
神経筋遮断薬	Lithiumにより神経筋遮断薬の作用が持続することがある。
ヨード	Lithiumとの相乗作用により甲状腺機能低下症が発現することがある。
その他: baclofen, cotrimoxazole, aciclovir, プロスタグランジン合成酵素阻害薬	Lithiumとの相互作用の症例報告あり。臨床的重要性は不明確。

◇Lithium中毒

以下は, lithium中毒の徴候・症状であり, 患者および家族に対し注意喚起すべきである。

A ニュージーランドの添付文書

B selective serotonin re-uptake inhibitor

C non-steroidal anti-inflammatory drug

D angiotensin-converting enzyme

E サイリウムハスク/オオバコ種皮。日本では健康食品として販売されている。(訳注)

- 胃腸:進行性の食欲不振, 下痢, 嘔吐
- 中枢神経系:筋力低下, 協調運動障害, 傾眠状態または嗜眠(浮動性めまい, 運動失調, 耳鳴, 霧視, 構語障害, 粗大振戦, 筋攣縮に進行することがある)²⁻⁴⁾

毒性の徴候が現れたら, 直ちにlithiumの使用を中止して医師の診察を受けるよう患者に指示すべきである²⁻⁴⁾。

◇Lithium使用患者のモニタリング要件

Lithiumの使用開始後, 血中濃度が安定するまで, 血清lithium濃度を毎週定期的にモニタリングすべきである²⁻⁴⁾。血中濃度の安定後は, 少なくとも3カ月に1回はモニターすべきである²⁻⁴⁾。

Lithium中毒の徴候が現れた場合, 用量を変更した場合, 併存疾患が発症した場合, 躁病またはうつ病の再発の徴候が現れた場合, あるいはナトリウム摂取量や体液バランスの重大な変化(脱水など)があった場合には, モニタリングを追加すべきである。²⁻⁴⁾。熱帯地方へ旅行する患者および/または胃腸炎のある患者は特にリスクがあるため, 適切な助言を与えるべきである。

また, 腎障害の早期発見・管理のため, 腎機能を定期的にモニターすることも重要である。腎機能モニタリングについては, 以前発行したPrescriber Update^{F)}に詳細な記事が掲載されている。

◇CARMが受けた症例報告

ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター(CARM)^{G)}は, lithiumとの薬物相互作用が特定された症例報告を計9例受けている。報告された相互作用薬は, venlafaxine, furosemide, カルシウムチャンネル遮断薬(それぞれ2例ずつ)などである。

文献および関連資料

- 1) Finley PR. 2016. Drug Interactions with Lithium: An Update. *Clinical Pharmacokinetics* 55(8): 925-41.
- 2) Mylan New Zealand Ltd. 2014. *Lithicarb FC Data Sheet*. 9 June 2014.
URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/1/LithicarbFCtab.pdf (accessed 27 June 2017).
- 3) Douglas Pharmaceuticals Ltd. 2017. *Lithium Carbonate Data Sheet*. 18 April 2017.
URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/1/Lithiumcarbonatecap.pdf (accessed 27 June 2017).
- 4) WM Bamford & Co Ltd. 2014. *Priadel Data Sheet*. 20 May 2014.
URL: medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/priadeltab.pdf (accessed 27 June 2017).

^{F)} 2010年9月発行の Prescriber Update Vol. 31 No.3 'Renal dangers associated with long term lithium use'
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/RenalDanagersSept10.htm>

•NIHS 医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.8 No.22 (2010/10/28) 参照。

^{G)} Centre for Adverse Reactions Monitoring

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.15 No.23 (2017/11/15) (本号)「血清濃度モニタリングとlithium中毒」

薬剤情報

◎Lithium〔炭酸リチウム, Lithium Carbonate (JP), 双極性障害治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※LithiumはINNではなく, WHOのATC分類による表記。

◎Cilazapril〔シラザプリル水和物, Cilazapril Hydrate (JP), ACE阻害薬, 高血圧治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子