

医薬品安全性情報 Vol.3 No.24 (2005/12/15)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

各国規制機関情報

- [‘NovoSeven’][eptacog alfa(activated)]:血栓性事象 [米 FDA]2
- Darbepoetin alfa, epoetin alfa:皮下投与時の中和抗体産生に伴う赤芽球癆と重症貧血 [FDA]3
- 重要な警告:[‘NeutroSpec’][technetium(99m Tc) fanolesomab] [米 FDA]4
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2005年9月) [米 FDA]5
- [‘Femara’](letrozol):閉経前の女性への使用は禁忌(催奇形性) [カナダ Health Canada] ..6
- [‘Aranesp’](darbepoetin alfa):皮下投与時の中和抗体産生に伴う赤芽球癆 [カナダ Health Canada]7
- [‘Evra’]避妊用皮膚パッチ:カナダ国内での状況を説明 [カナダ Health Canada]9
- 監視報告書 - 2005年12月: 医薬品安全性問題の要点 [NZ MEDSAFE]9
- 重篤な皮膚副作用:皮膚のみでなく深刻な症状 [NZ MEDSAFE]11
- Colchicine:高い安全性を目的に低用量を推奨 [NZ MEDSAFE]13

注:[‘○○○’]○○○は当該国における商品名

I. 各国規制機関情報 (2005/12/07 現在)

【 英 MHRA 】

該当情報なし

Vol.3 (2005) No.24 (12/15) R01

【 米 FDA 】

- [‘NovoSeven’] [eptacog alfa (activated)]: 血栓性事象

Important Drug Warning: [eptacog alfa (activated)]

FDA MedWatch

通知日: 2005/11/23

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/novose_ltr_fa2.pdf

(Web 掲載日: 2005/12/01)

Novo Nordisk 社は, [‘NovoSeven’] [eptacog alfa (activated)], 活性型血液凝固第 VII 因子製剤 (組換え) のラベリングに追加された, 血友病患者以外での臨床研究および市販後安全性調査に基づく新規の警告と副作用について医療従事者に通知する。

新規の情報は以下を含む。

◆ 警告

血液凝固第 VIII 因子または第 IX 因子に対するインヒビターを保有する血友病患者において, [‘NovoSeven’] の治療後に血栓性の有害事象のリスクが増加するかは明らかでないが, リスクは低いと考えられている。播種性血管内凝固 (DIC), 重症のアテローム性疾患, 挫滅, 敗血症患者や aPCCs/PCCs (活性化/非活性化 濃縮プロトロンビン複合体製剤) との併用患者では, 組織因子 (TF) の循環や凝固異常傾向により血栓性事象を発生するリスクが増加する可能性がある (副作用および相互作用の項参照)。

血友病でない患者で, [‘NovoSeven’] の投与後に動脈や静脈の血栓塞栓性有害事象のリスク増大に関しても, また明らかになっていない。血友病でない高齢の脳内出血の患者における臨床試験では [‘NovoSeven’] の使用により, 心筋虚血, 心筋梗塞, 脳虚血かつ/または脳梗塞等, 動脈の血栓塞栓性有害事象のリスクが増加する可能性が示された。

◆ 副作用

◇ 市販後調査

以下の市販後有害事象は規模が不明な母集団から自発的に報告されている;したがって頻度の推定や薬剤投与との因果関係の確定は不可能である。

[‘NovoSeven’] の投与後に報告され以下に追加された有害事象は, 適応内および適応外の使用, 一過性の凝血異常患者や凝血異常のない患者を含む: 血中 D ダイマー濃度上昇や消費性凝

固障害, 血栓塞栓性事象(心筋梗塞, 心筋虚血, 脳梗塞かつ/または脳虚血, 動脈血栓症, 深部静脈血栓症やこれに関連する肺血栓等), アナフィラキシー反応を含む過敏反応の症例(警告および使用上の注意の項参照)。

これらの市販後の事象の評価や解釈は, 基礎疾患, 併用薬, 先在疾患や受動的調査に固有の限界のため難しい。これらの有害事象との因果関係は確定していない。

◎エプタコグ アルファ(活性型) [eptacog alfa(activated), 活性型血液凝固第 VII 因子製剤]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3 (2005) No.24 (12/15) R02

【 米 FDA 】

• **Darbepoetin alfa, epoetin alfa: 皮下投与時の中和抗体産生に伴う赤芽球癆と重症貧血**
[‘Aranesp’] (darbepoetin alfa), [‘Epogen’], [‘Procrit’] (epoetin alfa): **product labeling updated**

FDA MedWatch

通知日: 2005/11

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Epogen_DHCP_11-2005.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Procrit_DHCP_Letter.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Aranesp_DHCP.pdf

(Web 掲載日: 2005/12/01)

Amgen 社, Ortho Biotech 社と FDA から医療従事者向けに [‘Aranesp’] (darbepoetin alfa), [‘Epogen’], [‘Procrit’] (epoetin alfa) 各処方情報の警告, 使用上の注意, 副作用, 用法・用量の項の改訂が通知された。改訂されたラベリングには, これらの薬剤による治療, 主として皮下投与を受けた慢性腎不全患者におけるエリスロポエチン中和抗体産生による赤芽球癆等の重症貧血の市販後報告に関する安全情報が記載されている。

更新された製品情報の記載事項は以下の通り。

- (1) 重症貧血と赤血球数の減少を伴って, 急に薬が効かなくなった場合には原因を調査すること。
エリスロポエチン中和抗体産生による貧血が疑われる場合には, 担当医は赤血球産生刺激蛋白製剤の投与を控え, 結合抗体, 中和抗体の検査を依頼すること。
- (2) 抗体の産生による貧血患者においては赤血球産生刺激蛋白製剤の使用は中止すること。
- (3) 抗体には交差反応性の可能性があるので, 別の赤血球産生刺激蛋白製剤に切り替えてはならない。

先に発出された Health Canada からの [‘Aranesp’] に関する安全性情報においては, 投与方法の変更に関する勧告は行われなかった。これに対して, 米国内での製品情報には, 用量・用法の「慢性腎不全患者」の項に, 透析治療を受けている患者対しては静脈注射により投与するよう勧告が加えられている。ただし, 癌患者に対する用量・用法に関しては変更されない。

◎エポエチン アルファ[epoetin alfa, エリスロポエチン製剤(造血ホルモン剤)]

国内:発売済 海外:発売済

◎ダルベポエチン アルファ[darbepoetin alfa, エリスロポエチン製剤(造血ホルモン剤)]

国内:PhaseIII(腎性貧血), PhaseII(癌性貧血)(2005/04 現在) 海外:発売済

Vol.3(2005) No.24(12/15) R03

【米FDA】

●重要な警告: [‘NeuroSpec’] [technetium (99m Tc) fanolesomab]

Important Drug Warning

FDA MedWatch

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/NeuroSpec_DHPL11-30-2005_signatures.pdf

通知日:2005/11/30

(Web 掲載日:2005/12/02)

Mallinckrodt 社および Palatin Technologies 社から, [‘NeuroSpec’] [technetium (99m Tc) fanolesomab] の投与後の重篤な生命を脅かす心肺事象の市販後報告について通知する。

Mallinckrodt 社は, 本剤注射後 30 分以内に心肺不全で死亡した 2 症例と, 心停止, 低酸素症, 呼吸困難や低血圧を含む重篤な心肺事象の症例について通知する。このような事象の多くは注射後数分以内に発症し, 輸液, 昇圧剤や酸素投与による蘇生を必要とした。このような報告の大部分では, 基礎疾患に心肺疾患を持つ患者に [‘NeuroSpec’] を適応外で投与していた。しかし, どのような患者でも [‘NeuroSpec’] を投与後に最低 1 時間は綿密にモニターすべきである。この間, 蘇生機器と適切な訓練を受けた職員が待機しなくてはならない。基礎疾患に心肺疾患を持つ患者では, 重篤な合併症を生じるリスクがより高い可能性がある。このような患者への [‘NeuroSpec’] の投与は, 既知のリスクに心肺事象のリスクが上昇している可能性を含めて, リスクとベネフィットについて事前に注意深く検討すべきである。

我々は FDA と共にこれらの症例について検討し, [‘NeuroSpec’] の米国内向け添付文書を改訂して, 警告と安全性情報を追加する作業中である。検討が終了次第, 新規の情報の提供を予定している。

[‘NeuroSpec’] は, 5 歳以上で虫垂炎の徴候と症状が疑われる患者のシンチグラフィーに適応がある。アナフィラキシーやその他の型の過敏反応に関しては, 同封の [‘NeuroSpec’] 添付文書の警告欄を参照のこと。

◎technetium (99m Tc) fanolesomab (放射性画像診断薬) 海外: 発売済

Vol.3(2005) No.24(12/15) R04

【 米 FDA 】

• FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2005年9月)

Summary View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—September 2005

FDA MedWatch

通知日:2005/10/25

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/sep05_quickview.htm

この概要は、各医薬品製剤の禁忌、枠組み警告、警告、使用上の注意、副作用の各項目の表示の改訂を含む。簡易版(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になった項目とその小見出し、禁忌または警告、および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:C(contraindications)=禁忌, BW(boxed warning)=枠組み警告, W(warnings)=警告, P(precautions)=使用上の注意, AR(adverse reactions)=副作用

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	C	BW	W	P	AR
Invirase (saquinavir mesylate) Capsules and Tablets	○		○	○	○
ParaGard T 380A Intrauterine Copper Contraceptive	○		○	○	○
Zevalin (ibritumomab tiuxetan)		○	○		○
Erbitux (cetuximab) for Intravenous Use			○	○	○
Elcon (mometasone furoate) Lotion, 0.1%			○		
Hep-Lock U/P Preservative-Free (Heparin Lock Flush Solution, USP)			○	○	
Actiq (oral transmucosal fentanyl citrate)				○	
Actonel (risedronate sodium tablets)				○	○
Arimidex (anastrozole) Tablets				○	○
Cordarone (amiodarone hydrochloride) Intravenous				○	○
Coumadin Tablets (warfarin sodium tablets, USP) Crystalline Coumadin for Injection (warfarin sodium for injection, USP)				○	
Emtriva (emtricitabine) Capsules and Oral Solution				○	○
Minocin (minocycline for injection) Intravenous				○	
Minocin (minocycline hydrochloride) Oral Suspension				○	
Minocin (minocycline hydrochloride) Pellet-Filled Capsules				○	
NovoLog (insulin aspart [rDNA origin] injection)				○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目				
	C	BW	W	P	AR
Remicade (infliximab) for IV Injection				○	○
Sandostatin (octreotide acetate) Injection				○	○
Viracept (nelfinavir mesylate) Tablets and Oral Powder				○	
Zemplar (paricalcitol) Injection				○	○
Zosyn (piperacillin and tazobactam for injection)				○	
Amaryl (glimepiride tablets) Tablets					○
Angiomax (bivalirudin) for Injection					○
Argatroban Injection					○
Flovent Diskus (fluticasone propionate inhalation powder)					○
Lipitor (atorvastatin calcium) Tablets					○
Lupron Injection (leuprolide acetate)					○
Lupron Depot 3.75 mg (leuprolide acetate for depot suspension)					○
Lupron Depot 7.5 mg (leuprolide acetate for depot suspension)					○
Lupron Depot - 3 Month 11.25 mg (leuprolide acetate for depot suspension)					○
Lupron Depot - 4 Month 30 mg (leuprolide acetate for depot suspension)					○
Micardis (telmisartan) Tablets					○
Micardis HCT (telmisartan/hydrochlorothiazide) Tablets					○
Norvasc (amlodipine besylate) Tablets					○
Photofrin (porfimer sodium) for Injection					○
Viadur (leuprolide acetate implant)					○
Xenical (orlistat) Capsules					○

Vol.3(2005) No.24(12/15)R05

【カナダ Health Canada】

- [‘Femara’](letrozol):閉経前の女性への使用は禁忌(催奇形性)

Contraindication of [‘Femara’](letrozol) in premenopausal women

通知日:2005/11/29

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/femara_hpc-cps_e.html

Health Canadaとの協議を受けて Novartis 社は、不妊症治療における排卵誘発の目的でのアロマターゼ阻害剤[‘Femara’](letrozol)使用に関する懸念を通知する。医師に対しカナダの製品モ

ノグラフで催奇形性を伴う場合もある胚・胎児毒性の可能性を警告しているにもかかわらず、[‘Femara’]が不妊症治療に使用されたことがある、もしくは現在使用されている事実を、Novartis社は把握している。不妊症治療に対し[‘Femara’]を投与された母親の胎児に、先天性異常の市販後報告がある。

母体、胎児毒性および先天性異常の可能性があるため、[‘Femara’](letrozol)は閉経前、妊娠中かつまたは授乳中の女性に禁忌である。

Novartis社は同社の医薬品の安全使用に関する責任がある。[‘Femara’](letrozol)製造業者および販売業者としての規制とコンプライアンスに関する責任において、排卵誘発の目的でのletrozolの使用は承認された適応外であることをすべての関係医師に再度確認する。参考のために、承認された[‘Femara’]の適応と禁忌および生殖毒性に関する重要な情報を以下に記す。

2004年3月22日および2005年9月22日付けのそれぞれの[‘Femara’](letrozol)製品モノグラフから抜粋。

◆警告

◇生殖毒性

Letrozolは、妊娠6～17日に本剤を1日1回0.003、0.01もしくは0.03 mg/kg経口投与したメスのラットで、胚毒性、胎児毒性や催奇形性の可能性や母体毒性が確認された。妊娠ラットのletrozolの経口投与の結果、0.03 mg/kgで催奇形性や母体毒性があった。胚毒性や胎児毒性は0.003 mg/kg以上の用量で見られ、本剤の投与群で胎児奇形の発生が増加した。しかしこのような毒性が[‘Femara’]の薬理活性(estrogen 生合成阻害)の間接的な結果なのか、直接的な薬剤の作用によるものかはわかっていない。

Novartis社はラベルに記載された適応内での[‘Femara’]の使用を推奨する。

◎レトロゾール(letrozole, アロマターゼ阻害剤, 閉経後乳癌治療剤)

国内:申請中(2005/12/14 現在) 海外:発売済

Vol.3(2005) No.24(12/15)R06

【カナダ Health Canada】

• [‘Aranesp’](darbepoetin alfa):皮下投与時の中和抗体産生に伴う赤芽球瘍

Association of [‘Aranesp’](darbepoetin alfa) with antibody mediated pure red cell aplasia

通知日:2005/11/29

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/aranesp_hpc-cps_e.html

Amgen Canada社はHealth Canadaとの協議を受けて、[‘Aranesp’](darbepoetin alfa)の製品モノグラフの安全性情報の改訂について注意喚起する。[‘Aranesp’]は、透析を受けていないに

関わらず、慢性腎不全に関連する貧血の治療と、非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法に伴う貧血の治療に適応がある。

抗体による赤芽球癆の患者に関連する情報は以下の通り。

- ・[‘Aranesp’]を皮下投与した患者で、非常にまれに抗体による赤芽球癆が報告されている。
- ・赤芽球癆の徴候のある患者と結合抗体、中和抗体の存在が認められた患者への[‘Aranesp’]の投与は中止しなければならない。
- ・赤血球産生刺激蛋白製剤に対する中和抗体による赤芽球癆の患者に、[‘Aranesp’]や他の erythropoietin 製剤を投与すべきではない。

[‘Aranesp’]は、カナダでは2002年8月に承認された。2005年7月時点で、約1,400,000人の患者が[‘Aranesp’]による治療を受けており、全世界で854,000患者・年が本剤を投与されている。これらの患者のうち抗体による赤芽球癆の報告が合計で2件あった。これらは他の組換えerythropoietinを投与されておらず、[‘Aranesp’]との関連が確認された。赤芽球癆は、他の類似薬剤(赤血球産生刺激蛋白製剤)の投与後にも観察されている。慢性腎不全の英国人患者で、抗体による赤芽球癆が1件報告された。2件目のカナダの慢性腎不全患者での症例では、再生不良性貧血と共に抗体による赤芽球癆が報告されている。

[‘Aranesp’]を皮下投与された患者での抗体による赤芽球癆の報告は非常にまれであるため、リスク/ベネフィット比は依然として良好であり、[‘Aranesp’]の投与方法変更は推奨されない。

[‘Aranesp’]が効果を示さない患者では、その原因を検討すべきである。推奨用量の範囲内で[‘Aranesp’]を投与しても反応を示さない、もしくはヘモグロビン産生を維持できない場合は、原因となるファクターを調査すべきである。葉酸、鉄、ビタミンB₁₂の欠乏は補う必要がある。臨床的な背景によっては、感染症、炎症や腫瘍の進行、嚢胞性線維性骨炎、潜在出血、溶血、重篤なアルミニウム中毒、骨髄線維症、透析不十分や栄養失調等の臨床状況が原因で赤血球産生反応が低下する場合がある。[‘Aranesp’]に関連する赤芽球癆が疑われる症例は、その評価をAmgen社に依頼すること。

赤血球産生刺激蛋白製剤に対する中和抗体によって赤芽球癆を生じた患者では、抗erythropoietin抗体による他のerythropoietinとの交差反応のため、[‘Aranesp’]や他のerythropoietin製剤を投与すべきでない。

抗体による赤芽球癆に関して継続中の[‘Aranesp’]の世界的な安全性調査に基づいて、[‘Aranesp’]の製品モノグラフの警告、使用上の注意、副作用および患者情報の項目を改訂した。[‘Aranesp’]投与方法の変更は勧告されない。

Vol.3 (2005) No.24 (12/15) R07

【カナダ Health Canada】

- [‘Evra’] 避妊用皮膚パッチ: カナダ国内での状況を説明

Health Canada clarification on status of [‘Evra’] contraceptive skin patch in Canada

Warning

通知日: 2005/11/28

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_132_e.html

11月10日に米FDAから[‘Ortho Evra’] (norelgestromin/ ethinyl estradiol) 避妊用皮膚パッチのラベリング改訂が通知され、通常の避妊用ピルを服用するより多量の estrogen に曝露されることに関する警告が盛り込まれた。Estrogen への曝露が増加すると血塊のリスク上昇のおそれがある。これを踏まえて、Health Canada からの現状説明として、市販後調査を通じて[‘Evra’]の安全性の監視を続けており、カナダ向け[‘Ortho Evra’]に関しても何らかのラベリング改訂の必要性を現在検討中であると伝えている。また、重要事項として、米国内で承認された[‘Ortho Evra’]とカナダ向けの製品は用量と製造工程が異なる点を指摘している。

◎エチニルエストラジオール (ethinylestradiol, 卵胞ホルモン剤) 国内: 発売済 海外発売済

◎norelgestromin (黄体ホルモン剤) 海外: 発売済

◎[‘Evra’] (norelgestromin/ ethinyl estradiol, 避妊パッチ) 海外: 発売済

【豪 TGA】

該当情報なし

Vol.3 (2005) No.24 (12/15) R11

【NZ MEDSAFE】

- 監視報告書 - 2005年12月: 医薬品安全性問題の要点

Watching Briefs - Dec 2005: Quick reminders and short updates about medicine safety issues

Prescriber Update Articles

通知日: 2005/11

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/watchingbriefsDec05.htm>

◆COX-2 阻害剤に関する最新情報

医薬品副作用委員会の勧告を受けて Medsafe は COX-2 阻害剤のデータシートを改訂する結論に達した。対象となった製剤は以下の通り: [‘Arcoxia’] (etoricoxib), [‘Celebrex’] (celecoxib), [‘Dynastat’] (parecoxib), [‘Mobic’] (meloxicam), [‘Prexige’] (lumiracoxib)。この改訂は COX-2 阻害剤の心血管リスクを最小限に抑え、適切な使用が保証される患者を選び出す目的で実施された。処方医の留意すべき要点は以下の通り。

- ・非薬物療法や単純な鎮痛療法が無効，あるいは副作用が強い場合に限り，患者個々のリスクを総合的に検討した上で COX-2 阻害剤を処方する。
- ・最短期間，最低有効量を処方する。
- ・長期使用の際には有効性，リスク要因，治療継続の必要性に関して定期的に見直す。
- ・心血管系の手術を控えていたり，心筋梗塞や卒中の病歴のある患者には禁忌。重大な心血管系事象のリスクを持つ患者には，総合的なリスクと別の鎮痛療法のリスク/ベネフィットを慎重に考慮した上で投与する。
- ・心血管系有害事象の高リスク患者に COX-2 阻害剤を処方する際はリスク上昇の危険性を伝える。

◎etoricoxib (選択的 COX-2 阻害剤) 海外: 発売済

◎セレコキシブ (celecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: 申請中 (2005/10/19 現在) 海外: 発売済

◎パレコキシブ (parecoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: 開発計画中 (2005/12/15 現在)

海外: 発売済

◎メロキシカム (meloxicam, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ルミラコキシブ (lumiracoxib, 選択的 COX-2 阻害剤) 国内: Phase II 以降 (2005/06/30 現在)

海外: 発売済 [米, 未承認 (2005/12/15 現在)]

◆Leflunomide: 呼吸器症状に注意

['Arava'] (leflunomide) は疾患修飾性の関節リウマチ治療薬であり，methotrexate と併用されることが多い。副作用モニタリングセンター (CARM) は leflunomide と methotrexate を併用した患者に発症した肺臓炎の報告を 7 件受けた。臨床試験では leflunomide 単独でも肺臓炎を起こしうることが示されている。この障害の特徴は呼吸困難，低酸素症，咳および肺浸潤である。CARM への報告によれば，呼吸困難，咳，発熱，嗜眠，体重減少，インフルエンザ様症状が種々に組み合わせられた初期症状から，急性呼吸機能障害合併症へ急速に進行する。肺臓炎は生命の危険や永続的障害に至る可能性があるため早期の診断が重要である。患者には前兆となる初期症状に関する情報を伝えて，検査と被疑薬の中止が速やかに行えるように備える必要がある。

◎レフルノミド [Leflunomide, DMARD (disease-modifying antirheumatic drug, 疾患修飾性抗リウマチ薬)] 国内: 発売済 海外: 発売済

◆Isotretinoin: 避妊は必須

Isotretinoin には強い催奇形性があり，isotretinoin を治療選択肢とする妊娠可能な年齢の女性には (不妊症の既往があっても) 確実な避妊が必須である。女性患者には，isotretinoin の投与を受けている期間は妊娠しないことが絶対条件であることを理解させるために，催奇形性のリスクに関するカウンセリングを行わなければならない。同時に処方医は isotretinoin 投与開始前に妊娠している患者を除外し，isotretinoin 投与終了後も一ヶ月間は避妊を続けるよう患者に伝えること。

◎isotretinoin (難治性にきび治療薬) 海外: 発売済

◆患者の同意を得ることの確認事項

患者には提案された治療法に関してすべてのリスクとベネフィットを知る権利が認められている。未承認薬を処方しようとする場合、決定の正当性に関する責任は処方医にある。処方医は診察時に、1)その薬が承認されていない事実、2)その薬が患者にとって最適な治療法であるとの判断に至った理由、を明らかにしなければならない。これらの情報が患者に伝わらない限り、未承認薬による治療に関するインフォームドコンセントが得られたとは認められない。

◆Miconazole 口腔用ゲルと warfarin の相互作用

〔‘Daktarin’〕 口腔用ゲルから吸収された miconazole と warfarin の相互作用により INR が上昇する。Miconazole 口腔用ゲルは処方箋なしで購入できるので、warfarin を服用している患者には薬剤師、処方医からこの情報を伝えるべきである。

◎ミコナゾール(miconazole, イミダゾール系抗真菌剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

◎ワルファリン(warfarin, クマリン系抗凝固剤) 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.3 (2005) No.24 (12/15) R12

【NZ MEDSAFE】

● 重篤な皮膚副作用: 皮膚のみでなく深刻な症状

Severe Cutaneous Adverse Reactions: More Than Skin Deep

Prescriber Update Articles

通知日: 2005/11

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/scars.htm>

医薬品に対するアレルギー反応はしばしば皮膚の発疹として現れる。このような反応の大部分は軽度で自然治癒性であるが、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)や中毒性表皮壊死融解症(TEN)を含む比較的重篤な反応は高い死亡率に関連する。これらの重篤な皮膚副作用(SCAR)の大部分は治療開始直後に生じる。SCAR に最も多く関連する医薬品群には抗生物質、抗痙攣薬や非ステロイド性抗炎症薬等がある。比較的新しい薬剤では、lamotrigine や valdecoxib が SCAR に関連する。早期発見と被疑薬剤の中止により、発症と死亡を防止できる。

◇SJS, TEN および多形紅斑が主な疾患

重篤な皮膚副作用(いわゆる SCAR)という概念は、多形紅斑(EM)、SJS や TEN の診断や区別が困難であることから生まれた。SCAR という頭字語は、最も致死率の低い(致死率約 1%)EM から比較的重篤な致死率 30~35%の TEN まで、3 つの疾患全体を含む。SCAR は T 細胞を介する遅延性の過敏反応であると考えられている。SCAR は自己免疫や、細菌およびウイルスを含む多くの

アレルギーにより生じる可能性がある。しかし特に TEN のような比較的重篤な反応では、おそらく医薬品が最も一般的な原因である。

◇国際的にみられる傾向を反映した国内の症例報告

1965～2004 年までに副作用モニタリングセンター (CARM) は、1 剤もしくは複数剤の医薬品やワクチンが原因として関連した SCAR の報告を 585 件受けた。報告のうち 43 件が TEN, 135 件が SJS, 306 件が EM である。また 101 件の水泡性皮疹 (BE) の報告を受けたが、実際は TEN, SJS や EM である可能性がある。

CARM への SCAR の報告で 10 件以上の因果関係が疑われる薬剤には、cotrimoxazole (77 件), cefaclor (38 件), amoxicillin/clavulanic acid (25 件), amoxicillin (24 件), carbamazepine (23 件), phenytoin (19 件), allopurinol (16 件), bupropion (11 件) および erythromycin (11 件) が含まれる。

世界的に、すべての原因による SCAR の発生率は 0.4～7.4 症例/100 万人/年である。公表された症例報告において関連が最も多い薬剤は、スルホンアミド抗生剤、抗痙攣薬や非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 等である。SJS/TEN の発症リスクが増加するのは、trimethoprim-sulphamethoxazole で推定 4.3 症例/100 万人/週, carbamazepine で 2.5 症例/100 万人/週, NSAID の oxicam で 2.0 症例/100 万人/週である。SCAR との関連が新たにわかった薬剤は lamotrigine (carbamazepine と同程度の発生率) および COX-2 阻害剤の valdecoxib (piroxicam と同程度の発生率)。

◇リスクファクターと徴候の認識により被害を最小限にできる

SCAR の大部分は治療開始早期に生じる。SCAR のリスクファクターは、用量および患者自身の先天的なファクターを含む。特に lamotrigine のような抗痙攣薬では、高用量により SCAR のリスクが増大すると思われる。Epstein Barr ウイルスや HIV のようなウイルスや自己免疫 (関節リウマチやループス・エリテマトーデスを含む) もまた SCAR のリスクを増大する。

SCAR の治療には、副作用の早期認知と投与薬剤すべての即時中止が必要である。薬剤の半減期が短い場合は、特に被疑薬剤の早期中止が予後の改善に関連する (致死率が最大で 5 分の 1)。より重篤な反応 (例: SJS/TEN) を生じた患者は、皮膚治療のため早期に入院が必要となる可能性がある (広範な皮膚熱傷と同様)。死亡の多くは、血行動態不全を伴う二次性の敗血症による。全身的なステロイド剤投与による SCAR の治療に関して議論が継続中であり、一般にはステロイド剤を使用せず治療している。比較的新しい治療には cyclosporin や免疫グロブリンの静注等があるが、これらは無作為化臨床試験が行われていない。

Vol.3(2005) No.24(12/15) R13

【NZ MEDSAFE】

- **Colchicine: 高い安全性を目的に低用量を推奨**

Colchicine: Lower doses for greater safety

Prescriber Update Articles

通知日: 2005/11

<http://www.medsafe.govt.nz/Profs/PUArticles/colchdose.htm>

Colchicine の推奨用量が変更になり、同時に 0.5mg 力価の錠剤が導入された。Colchicine は現在では急性痛風の第二選択薬として適応がある。健康な成人では、投与間隔は 6 時間毎に延長され、投与開始後 24 時間以内の最大用量は 2.5mg、4 日間の累積最大用量は 6mg となった。年配の患者、腎障害や肝障害の患者および体重が 50kg 未満の患者は、他の治療法を検討するかさらに低用量の colchicine を投与すべきである。患者に colchicine 中毒の症状について警告し、症状が発生した場合は直ちに服用を中止するよう指導すべきである。

◇高用量は適当ではない

推奨用量変更に伴い、新規の 0.5mg 力価の colchicine 錠が[‘Colgout’]の商品名で、現在ニュージーランド国内で販売されている。Colchicine は急性痛風の治療に有効であるが、効果の発現が遅く、服用が遅れると効果が弱く、また治療係数が小さい。特に高齢の患者、肝障害や腎機能障害の患者や体重が 50kg 未満の患者には、用量依存的な重篤な副作用のリスクのため、急性痛風の治療のための高用量の colchicine 使用は適当でない。

◇第二選択薬に限定した適応

Colchicine は現在、急性痛風治療の第二選択薬として適応がある。非ステロイド性抗炎症薬が禁忌である場合、過去に使用して鎮痛効果がなかった場合もしくは忍容できない副作用がある場合以外は、colchicine を使用すべきではない。

◇投与間隔を 6 時間毎に延長

Colchicine の投与間隔を 2~3 時間毎から 6 時間毎に延長した。痛風以外の疾患のない成人に対する開始用量は 1mg、以降は疼痛緩和まで 6 時間ごとに 0.5mg。安全性の面から、消化管副作用が生じた場合は服用を中止する。

◇一日最大用量と累積最大用量を改訂

痛風以外の疾患のない成人に対する colchicine の投与開始 24 時間以内の最大用量は 2.5mg であり、急性発作において投与される合計用量は 4 日間で 6mg を越えるべきではない。

◇年配患者に対しては他の治療法を検討

年配の患者では colchicine の蓄積毒性を生じやすい可能性があり、加齢に伴う腎機能障害があるため、ステロイド剤等の他の治療法を検討すべきである。年配の患者に colchicine を使用する場合は低用量を用いるべきであり、4 日間の累積最大用量は 3mg を超えるべきではない。

◇腎障害や肝障害患者では減量

Colchicines は重篤な腎障害(クレアチニンクリアランス<10ml/分)や肝障害、腎障害と肝障害を併発している患者で禁忌である。それ程重篤でない肝・腎障害の患者で colchicine を使用する場合は、減量や投与間隔の延長、一日合計用量の減量が必要となる可能性がある。患者のクレアチニンクリアランスが 50ml/min 以下である場合は、半量に減量すべきである。綿密なモニタリングを推奨する。

◇3 日以内の集中的な治療を繰り返すべきではない

Colchicine の蓄積による毒性のリスクを避けるため、すべての患者は colchicine 投与による急性治療を 3 日以内に再開してはならないことを、処方医に注意喚起する。

◇Colchicine 毒性の症状について患者に警告すること

Colchicine の過量投与は非常に毒性が高く、致死的である。毒性の最初の徴候は嘔気、嘔吐や下痢であることを患者に警告すべきである。喉、胃や皮膚の灼熱感も生じる可能性がある。症状は通常投与後 2~12 時間以内、多くの場合痛みが消失する前に現れる。毒性の症状が出現した場合、患者は直ちに colchicine の服用を中止し、医師の診察を受けるべきである。毒性が疑われる場合、速やかな入院が不可欠である。

今回の推奨用量の改訂は、2005 年のニュージーランドリウマチ学会の痛風治療における colchicine 使用に関する合意声明に基づく。

◎コルヒチン(colchicine, 痛風治療剤)国内:発売済 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 (Tel: 03-3700-9548, Fax: 03-5717-7180)

竹村 玲子, 天野 博夫, 山本 美智子