医薬品安全性情報 Vol.10 No.03（2012/02/02）

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）】

- Dronedarone［‘Multaq’］：レビューの最新情報―死亡および重篤な心血管有害事象のリスク上昇 2
- Fingolimod［‘Gilenya’］：初回服用後に死亡した症例の安全性レビュー 5
- Fentanyl の速放性口腔粘膜吸収製剤（TIRF）：FDA が共通の REMS を承認 7

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- Somatropin 含有医薬品：EMA が良好なベネフィット/リスク・バランスを確認 8
- Aliskiren 含有医薬品：ALTITUDE 試験の中止を受けて EMA がレビューを開始 10

【カナダ Health Canada】

- Aliskiren 〔［‘Rasilez’］,［‘Rasilez HCT’］〕：2 型糖尿病患者での心血管および腎の有害事象 12

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

- Prescriber Update Vol. 32 No. 4
  - Dabigatran etexilate［‘Pradaxa’］：関連が疑われる有害反応報告の概要 14
  - Quetiapine：心筋症のモニタリング（M^2 計画の最新情報） 17
  - SSRI：引き続き出血のリスクに注意 19

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.10（2012） No.03（02/02）R01

【 米FDA 】

- **Dronedarone［‘Multaq’］:レビューの最新情報―死亡および重篤な心血管有害事象のリスク上昇**

Review update of Multaq （dronedarone） and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events

Drug Safety Communication

通知日:2011/12/19

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283933.htm

この更新情報は，2011年7月21日付FDA Drug Safety Communication*1の続報である。

米FDAは，抗不整脈薬dronedarone［‘Multaq’］の安全性レビューを終了した。このレビューで，永続性心房細動患者による［‘Multaq’］の使用は，死亡を含む重篤な心血管事象のリスクを上昇させることが明らかになった。レビューはPALLAS試験[A]とATHENA試験[B]の2つの臨床試験から得られたデータにもとづいて行った（ATHENA試験は永続性でない心房細動の治療を適応として［‘Multaq’］が承認された際の根拠となった試験）[1,2)]。FDAは，［‘Multaq’］使用に伴う重篤な心血管リスクを管理するため，同薬の使用に関する新たな情報提供と推奨を行う。

［‘Multaq’］の添付文書は以下の変更・推奨を加えて改訂された（すべての変更箇所を見るためには［‘Multaq’］の添付文書[C]を参照」）:

- **医療従事者は，洞調律に戻すことができない，あるいは戻らないであろう心房細動患者（永続性心房細動患者）に［‘Multaq’］を処方すべきではない。このような患者では［‘Multaq’］の使用により心血管死，脳卒中，心不全の発生率が2倍になることが示されている。**
- **医療従事者は，少なくとも3カ月に1度，心電図検査で心調律をモニターすべきである。患者が心房細動を呈している場合，［‘Multaq’］を中止するか，または，臨床上必要であれば電気的除細動により治療すべきである。**
- **［‘Multaq’］は，永続性でない（発作性または持続性の）心房細動の既往があり，正常な洞調律を維持している患者で，入院リスクを低減させることを適応としている。**

A Permanent Atrial FibriLLAtion Outcome Study Using Dronedarone on Top of Standard Therapy:永続性心房細動患者での dronedarone と標準治療の併用によるアウトカム試験。

B A Placebo-Controlled, Double Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in Patients with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter:心房細動/心房粗動患者での心血管系入院または原因を問わない死亡の防止を目的とした dronedarone 400 mg の 1 日 2 回投与の有効性を評価するプラセボ対照二重盲検並行群間試験。

C http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022425s013lbl.pdf

• ［‘Multaq’］を処方された患者は，適切な抗血栓療法を受けるべきである。

患者は，［‘Multaq’］について質問や懸念があれば，担当の医療従事者に連絡すべきである。患者は，担当の医療従事者に相談せず［‘Multaq’］の使用を中止すべきではない。

FDAは，［‘Multaq’］のベネフィットが心血管死，脳卒中，心不全のリスクを確実に上回るようにするためにREMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy:リスク評価・軽減対策）改訂が必要か判断する目的で，レビューを行っている。

◇データの要約

PALLAS試験は，永続性心房細動患者での［‘Multaq’］の有効性を評価することを目的とした，大規模なアウトカム試験であった[1)]。PALLAS試験は，［‘Multaq’］投与群でプラセボ投与群に比べ心血管事象が有意に多く発生したため，早期中止となった。FDAは，早期中止となった2011年7月に，Drug Safety Communication（DSC）[D]を発行している。

表:PALLAS試験の最終結果（製造業者が提出）

	Dronedarone［‘Multaq’］群 n=1619	プラセボ群 n=1617	ハザード比［95%信頼区間］
総死亡数	25	13	1.94［0.99～3.79］
不整脈による死亡または突然死	13	4	3.26［1.06～10.0］
脳卒中	23	10	2.32［1.11～4.88］
心不全による入院	43	24	1.81［1.10～2.99］

FDAは，PALLAS試験の患者集団で観察されたリスク上昇がdronedaroneの適応患者（永続性でない心房細動患者）にも当てはまるか判断するため，ATHENA試験[2)]で得られたデータを，特に不整脈による死亡，脳卒中，心不全のアウトカムに注目して再評価した。ATHENA試験では，［‘Multaq’］群に無作為に割り付けた永続性でない心房細動を有する患者で，心房細動による入院のリスク低下が示されている。ATHENA試験で［‘Multaq’］を投与された患者では，心血管死，脳卒中，心不全のリスクは上昇していなかった。

FDAは，［‘Multaq’］は永続性でない心房細動患者にはベネフィットがあると考えており，［‘Multaq’］を処方している医療従事者に，改訂された［‘Multaq’］の添付文書に従うよう推奨する。

2009年7月の承認から2011年10月までに，米国の外来薬局で［‘Multaq’］の処方約130万件が調剤され，約27万8千人の患者が同薬を受け取っている[3)]。

[D] http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm
医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.17（2011/08/18）参照。

文 献

1） Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(24):2268-76.

2） Hohnloser SF, Crijns HJGM, van Eickels M, et al. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.

3） Source: IMS, Vector One: National（VONA）and Total Patient Tracker（TPT）. July 2009 to October 2011. Extracted December 2011.

関連情報

・ FDAのDronedarone［‘Multaq’］関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm240024.htm

---

参考情報

＊1:医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.17（2011/08/18）

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.22（2011/10/27）

薬剤情報

◎Dronedarone〔Dronedarone hydrochloride（USAN）, 抗不整脈薬〕国内:Phase II（2011/12/22現在） 海外:発売済

Vol.10（2012） No.03（02/02）R02

【 米 FDA 】

• Fingolimod［‘Gilenya’］:初回服用後に死亡した症例の安全性レビュー

Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya（fingolimod）

Drug Safety Communication

通知日:2011/12/20

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm284240.htm

FDA は，fingolimod［‘Gilenya’］の初回服用から 24 時間以内に死亡した多発性硬化症（MS）患者に関する報告を受けている。FDA は現時点で，同薬がこの患者の死亡原因であったと結論することはできない。FDA はこの症例を引き続き評価し，調査の結果として新たな情報が得られた場合には通知する予定である。

FDA は現時点では，fingolimod［‘Gilenya’］を指示通り服用した場合には医療上のベネフィットが得られると考えており，同薬を処方する医療従事者に対し，承認された添付文書の推奨事項に従うよう助言する（医療従事者向けの追加情報を参照）。

多発性硬化症（MS）患者は，担当の医療従事者に相談せずに［‘Gilenya’］の服用を中止しないこと。

…… Fingolimod［‘Gilenya’］について ……

・成人の再発型 MS の治療を適応とする経口剤である。

・再発（臨床上の増悪）の回数を減少させ，身体的障害の進行を抑制する。

・0.5 mg 経口カプセルがある。

……

◇医療従事者向けの追加情報

・［‘Gilenya’］を処方する際には，同薬添付文書の推奨事項に注意深く従うこと。

・すべての患者について，［‘Gilenya’］の初回服用後 6 時間は徐脈の徴候・症状がないか観察すること。

・徐脈性不整脈のリスクが高い患者について，最近心電図（ECG）検査を行っていない場合には，［‘Gilenya’］の初回服用前に心電図検査を行うこと。

・［‘Gilenya’］は，虚血性心疾患や，うっ血性心不全，第 2 度以上の伝導ブロック，洞不全症候群，QT 延長のある患者では臨床試験が行われていない。また，［‘Gilenya’］とクラス Ia やクラス III の抗不整脈薬との併用についても試験が行われていない。上記の患者，および β 遮断薬やカルシウムチャネル遮断薬の使用患者，心拍数が低い患者や失神歴のある患者では，徐脈や伝導ブロックが生じるリスクが高い。治療開始時には，これらの患者を慎重にモニタリングすること。

・[‘Gilenya’]による治療を 2 週間以上中断した場合，治療再開の際に心拍数や房室伝導に再び影響が生じる可能性があるため，同薬の初回服用時と同様に注意を払い，モニタリングを行うべきである。
・担当の患者が徐脈の徴候・症状について，およびどのような場合に診察を受けるべきかについて承知しているか確認すること。
・[‘Gilenya’]に関連する有害事象をFDAのMedWatchプログラムに報告すること[A]。

◇データの要約

FDA は，AERS（有害事象報告システム）に報告された市販後症例で，fingolimod[‘Gilenya’]の初回服用から 24 時間以内に死亡した患者について評価を行っている。この患者は β 遮断薬の metoprolol，およびカルシウムチャネル遮断薬の amlodipine による治療も受けていた。この患者は，[‘Gilenya’]初回服用後 6 時間のモニタリングで問題は見出されなかったが，初回服用から 24 時間以内に死亡した。正確な死因は確定していない。FDA は[‘Gilenya’]の製造業者（Novartis Pharmaceuticals 社）と密接に協力し，この死亡の市販後報告を評価している。

[‘Gilenya’]は，初回服用後の心拍数の低下および/または房室伝導速度の遅延を含むいくつかの副作用が知られている。クラスIaやクラスIIIの抗不整脈薬，β遮断薬，カルシウムチャネル遮断薬の使用患者や，低心拍数の患者，失神歴のある患者，洞不全症候群，第 2 度以上の伝導ブロックや虚血性心疾患，うっ血性心不全を有する患者では，徐脈や心ブロックが生じるリスクが高い[B]。

関連情報

・FDA の fingolimod[‘Gilenya’]関連情報サイト:
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm284282.htm

---

参考情報

※本件に関し，欧州 EMA は 2012 年 1 月 20 日付で，fingolimod のレビューを開始したと通知している。この通知の注記によれば，米国では上記の死亡 1 件の他に，[‘Gilenya’]による治療開始後に原因不明の死亡 6 例（突然死 3 例を含む）が報告されている。さらに，心臓発作による死亡 3 例，心調律障害による死亡 1 例が報告されている。現時点では，これらが[‘Gilenya’]が原因となった症例であるかは不明である。
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/01/WC500120703.pdf

---

A MedWatch Online のサイト https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm
B [‘Gilenya’]添付文書の「警告および使用上の注意」の詳細情報を参照。
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022527s002lbl.pdf

※MHRA からも，Novartis 社からの医療従事者向け通知が出ている。
http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con143512.pdf

薬剤情報

◎Fingolimod〔フィンゴリモド塩酸塩，Fingolimod Hydrochloride（JAN），多発性硬化症治療薬〕
国内：発売済　海外：発売済

Vol.10（2012） No.03（02/02）R03

【 米 FDA 】

• Fentanylの速放性口腔粘膜吸収製剤（TIRF）：FDAが共通のREMSを承認

FDA approves shared system REMS for TIRF products

FDA News

通知日：2011/12/29

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm285345.htm

（抜粋）

FDAは 2011 年 12 月 29 日，fentanylの速放性口腔粘膜吸収製剤（TIRF[A]）各製品に共通の，単一のREMS（Risk Evaluation and Mitigation Strategy：リスク評価・軽減対策）を承認した。この新たな共通のREMSは各製品に対する個別のREMSに代わるものであり，今後は医師や薬局が同一のシステムに登録することができ，医療システム上の負担が軽減される。

TIRF 製剤（[‘Abstral’]，[‘Actiq’]，[‘Fentora’]，[‘Lazanda’]，[‘Onsolis’]など）はオピオイド系の麻薬性鎮痛薬で，他のオピオイド系鎮痛薬を常時使用している成人癌患者の疼痛管理に用いられる。

この共通システムは TIRF REMS 入手プログラムと呼ばれ，TIRF 製剤のすべての製造業者が利用する予定であり，医療システム上の負担が軽減される見込みである。本プログラムは 2012 年 3 月に開始される予定である。プログラム開始までは，医師，患者，薬局は従来通り，個別の REMS プログラムに登録する必要がある。1 種類以上の TIRF 製剤について個々の REMS プログラムにすでに登録している医師や薬局は，共通の TIRF REMS 入手プログラムに自動的に移行される予定である。

参考情報

※FDA から同日付で Questions and Answers が通知されている。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm284717.htm

[A] transmucosal immediate-release fentanyl

◆関連する医薬品安全性情報

【米 FDA】Vol.9 No.03（2011/02/03）

薬剤情報

◎Fentanyl〔フェンタニルクエン酸塩，Fentanyl Citrate（JP），オピオイド性鎮痛薬〕

国内：発売済　海外：発売済

※国内において，口腔粘膜吸収製剤の承認済（薬価収載；2011/3/11）

Vol.10（2012） No.03（02/02）R04

【 EU EMA 】

• Somatropin含有医薬品：EMAが良好なベネフィット/リスク・バランスを確認

European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of somatropin-containing medicines

Press release

通知日：2011/12/15

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001411.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/12/WC500119189.pdf

（Web 掲載日：2011/12/22）

EMA の CHMP（医薬品委員会）は somatropin 含有医薬品のレビューを完了し，これらの医薬品のベネフィット/リスク・バランスは従来通り良好であることを確認した。しかしながら，CHMP は処方者に対し，somatropin 含有医薬品の承認された適応および用量に厳密に従い，警告や使用上の注意を慎重に考慮するよう注意を喚起したいと考えている。

CHMP は somatropin 治療に関する長期疫学研究で得られた最初の結果を受けて，上記のレビューを 2010 年 12 月に開始した。この研究は，特発性成長ホルモン欠損症，特発性または子宮内発育不全性の低身長のため，小児期に somatropin 含有医薬品による治療を受けた患者を対象としている。この研究の結果は，somatropin による治療を受けた患者では一般集団と比較して死亡リスクが上昇することを示唆していた。特に骨腫瘍，くも膜下出血や脳内出血による死亡リスクの上昇が観察された。

CHMP は，somatropin 含有医薬品の全体的なベネフィット/リスク・バランスを評価するため，上記の疫学研究に加えて臨床試験データ，登録データやコホート研究データ，副作用自発報告データなど，somatropin 含有医薬品の安全性に関するすべての入手可能なデータを今回のレビュー対象とした。

CHMP は，上記の疫学研究には重大な方法論的限界があり，検討したその他の安全性データは，somatropin 含有医薬品に関連する死亡リスクの上昇を裏付けていないと結論した。

CHMP は，すべての入手データにもとづき，somatropin 含有医薬品の承認された適応および用量で使用した場合，ベネフィット/リスクのバランスは従来通り良好であると考えている。CHMP はこのレビューを契機として，EU 内での somatropin 含有医薬品の処方情報について「禁忌」，「警告および使用上の注意」の記載を統一することとした。統一した記載では，腫瘍が活動性である場合に somatropin を使用してはならないことと，推奨する 1 日最大用量を超えて使用すべきでないことが強調されている。

CHMP は，somatropin 含有医薬品の安全性に関する重要なデータが新たに得られた場合にはレビューを行い，結果を適宜報告する予定である。

注：

フランスの安全性研究「Santé Adulte GH Enfant」（SAGhE）[A]は，2007 年 10 月に開始され，遺伝子組換え成長ホルモンに関する知見を深めることと，小児期に遺伝子組換え成長ホルモンによる治療を受けた若年成人の健康状態の評価を目的としている。SAGhEの試験担当医師は，フランスで登録義務のあるFrance-Hypophyse registerを用いて，1985～96 年に遺伝子組換え成長ホルモンによる治療を開始した 10,000 人以上の若年成人を特定した。現在得られている解析は，これらの患者のうち約 7,000 人が対象となっている。

遺伝子組換え成長ホルモンの安全性と有効性に関する欧州での新たな SAGhE 研究が，EU 加盟 8 カ国の小児内分泌科医，疫学者，生物統計学者からなる欧州のコンソーシアムにより実施されている。この研究は現在も進行中であり，新たな結果が（特に EU 加盟国から）得られるのは早くても 2012 年の見込みである。

参考情報

※本件に関し，EMA から同日付で Questions and Answers が通知されている。
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/somatropin_107/WC500119354.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.03（2011/02/03）

薬剤情報

◎Somatropin〔{ソマトロピン（遺伝子組換え），Somatropin（genetical recombination）}（JAN），天然型ヒト成長ホルモン剤〕国内：発売済　海外：発売済

[A] SAGhE については次の URL を参照。http://saghe.aphp.fr/site/spip.php/

Vol.10（2012） No.03（02/02）R05

【 EU EMA 】

• Aliskiren含有医薬品：ALTITUDE試験の中止を受けてEMAがレビューを開始

European Medicines Agency starts review of aliskiren-containing medicines following termination of ALTITUDE study

Press release

通知日：2011/12/22

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/12/news_detail_001417.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/12/WC500119982.pdf

EMA は aliskiren 含有医薬品について，ALTITUDE 試験*1 で得られたデータが，同薬を承認適応で使用した場合のベネフィット/リスク・バランスにどのような影響を及ぼすかを評価するため，レビューを行っている。

Aliskiren 含有医薬品は，本態性高血圧症の治療を適応として承認されている。「本態性」とは，高血圧の原因が明らかでないことを示す。

EMA の医薬品委員会（CHMP）は，2011 年 12 月 19 日に aliskiren 含有医薬品の製造販売承認取得者から ALTITUDE 試験の早期中止決定の知らせを受けた後，レビューを開始した。この臨床試験は，2 型糖尿病でかつ腎障害および/または心血管疾患を伴う患者を対象としていた。大半の患者では動脈圧は十分コントロールされていた。被験者は，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）のいずれかに加えて，aliskiren の投与を受けていた。

このプラセボ対照第 III 相試験では，aliskiren によるベネフィットが得られず，aliskiren 投与患者ではプラセボ投与患者に比して脳卒中，腎合併症，高カリウム血症，低血圧の症例が多いとの結果が示されたため，当試験を監督する独立データモニタリング委員会から試験中止が勧告された。

現時点では，入手可能な情報は限られている。CHMP は，ALTITUDE 試験の結果が aliskiren 含有医薬品の全体的なベネフィット/リスク・プロファイルに及ぼす影響を評価し規制措置が必要かを判断するため，aliskiren 含有医薬品の製造業者に対し，さらに解析結果を提供するよう要請した。

◇医師および患者への暫定的な助言

CHMP は，レビューが完了するまでの間は念のため，医師が糖尿病患者に aliskiren 含有医薬品を ACE 阻害薬または ARB との併用で処方しないよう助言する。

そのため，医師は日常の（緊急ではない）診察において aliskiren 使用患者の治療を再検討すべ

きであり，患者が糖尿病で aliskiren と ACE 阻害薬または ARB を併用している場合は，aliskiren の使用を中止し，代替の治療法を検討すべきである。

医師による指導を受けずに降圧薬を中止することにはリスクが伴うため，患者は担当医に相談せずにいかなる治療も中止すべきではない。患者に対し，次回予定している（緊急でない）診察時に担当医に治療について相談するよう助言する。

Aliskiren を使用する臨床試験に参加している患者は，各試験施設で治療についての指導を受けること。

EMA は，aliskiren 含有医薬品のレビューに関する新たな情報を入手次第，通知する予定である。

注：

EU では 2007 年以降に次の 8 種の aliskiren 含有医薬品が承認されている。[‘Rasilamlo’]，[‘Rasilez’]，[‘Rasilez HCT’]，[‘Rasitrio’]，[‘Riprazo’]，[‘Riprazo HCT’]，[‘Sprimeo’]，[‘Sprimeo HCT’]。

このうち[‘Rasilamlo’]，[‘Rasilez HCT’]，[‘Rasitrio’]，[‘Riprazo HCT’]，[‘Sprimeo HCT’]は aliskiren と他の降圧薬との合剤である。

参考情報

＊1：ALTITUDE 試験の概要および中間解析結果は，医薬品安全性情報本号の【カナダ Health Canada】の記事を参照。

※ALTITUDE 試験の中止に関する Novartis 社（スイス）の Media release および日本語要約は，次の URL を参照。

http://hugin.info/134323/R/1572562/489351.pdf

http://www.novartis.co.jp/news/2011/pdf/pr20111221_01.pdf

※また本件に関し，同日付で EMA から Questions and Answers，英国 MHRA および Health Canada からの通知が公表されている。

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/12/WC500119983.pdf

http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON137929

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_175-eng.php

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.14（2009/07/09）

薬剤情報

◎Aliskiren〔アリスキレンフマル酸塩，Aliskiren Fumarate（JAN），血圧降下剤，レニン阻害薬〕

国内：発売済　海外：発売済

Vol.10（2012） No.03（02/02）R06

【 カナダ Health Canada 】

• Aliskiren〔［‘Rasilez’］，［‘Rasilez HCT’］〕：2 型糖尿病患者での心血管および腎の有害事象

Potential risks of cardiovascular and renal adverse events in patients with type 2 diabetes treated with aliskiren（RASILEZ） or aliskiren/hydrochlorothiazide（RASILEZ HCT）. Advisories, Warnings and Recalls for Health Professionals

通知日：2012/01/18

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2012/rasilez_hpc-cps-eng.pdf

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/rasilez_hpc-cps-eng.php

（Web 掲載日：2012/01/23）

◇Novartis 社からの医療従事者向け通知（抜粋）

ALTITUDE 試験*1は，致死性または非致死性の心血管事象や腎事象のリスクを有する 2 型糖尿病患者を対象として実施された。この試験では，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を含む標準治療に，aliskiren 300 mg（またはプラセボ）を追加した治療が行われた。この 4 年間の国際共同の無作為化二重盲検プラセボ対照試験は，36 カ国からの 8,606 人以上の患者（うち 329 人はカナダ人患者）について，aliskiren による心血管事象や腎事象の発現リスク低下のベネフィットがあるか評価することを目的としてデザインされていた。

ALTITUDE 試験の一次評価項目は，次のうちいずれかの事象の初発までの時間であった。心血管死，心停止からの蘇生（resuscitated sudden death），非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中，心不全による予定外の入院，血清クレアチニンがベースライン値から倍増して基準値上限を超えること（この状態が 1 カ月以上持続），末期腎疾患の発症や腎疾患による死亡。

データモニタリング委員会が ALTITUDE 試験を定期的にレビューし，わずか 18～24 カ月後に有害事象発現の不均衡が生じていることを指摘した。ALTITUDE 試験の中間解析結果を以下の**表**に示す。

表：ALTITUDE 試験における一次・二次複合評価項目および各事象（判定済の事象にもとづく）についての時間事象解析

評価項目	Aliskiren（N=4283）	プラセボ（N=4296）	計（N=8579）	ハザード比（HR）	95%信頼区間［CI］	*p* 値
一次複合評価項目	581（13.6%）	542（12.6%）	1123（13.1%）	1.09	［0.97～1.22］	0.1663
二次複合評価項目-心血管	444（10.4%）	396（9.2%）	840（9.8%）	1.14	［0.99～1.30］	0.0664
二次複合評価項目- 腎	166（3.9%）	180（4.2%）	346（4.0%）	0.93	［0.76～1.15］	0.5178
各事象：						
心血管死	179（4.2%）	162（3.8%）	341（4.0%）	1.12	［0.90～1.38］	0.3110
心停止からの蘇生	13（0.3%）	8（0.2%）	21（0.2%）	1.64	［0.68～3.95］	0.2737
非致死性の心筋梗塞	90（2.1%）	88（2.0%）	178（2.1%）	1.03	［0.77～1.39］	0.8302
非致死性の脳卒中	112（2.6%）	85（2.0%）	197（2.3%）	1.34	［1.01～1.77］	0.0439
心不全による予定外の入院	150（3.5%）	155（3.6%）	305（3.6%）	0.98	［0.78～1.23］	0.8716
末期腎疾患への進行や腎疾患による死亡	72（1.7%）	60（1.4%）	132（1.5%）	1.22	［0.87～1.72］	0.2518
血清クレアチニンのベースライン値からの倍増	141（3.3%）	159（3.7%）	300（3.5%）	0.90	［0.71～1.12］	0.3431
原因を問わない死亡	297（6.9%）	277（6.4%）	574（6.7%）	1.08	［0.92～1.27］	0.3661

データモニタリング委員会は，この予備的な中間解析にもとづき，ALTITUDE 試験の参加患者が aliskiren からベネフィットを得る可能性は低いと結論した。さらに，2 型糖尿病で腎障害および/または心血管疾患を伴う高リスクの患者を対象とするこの試験では，非致死性の脳卒中，腎合併症（末期腎疾患および腎疾患による死亡），高カリウム血症および低血圧に関連した有害事象の発現率が高かった。

ALTITUDE 試験の追加解析が現在も進行中であり，2012 年にカナダの製品モノグラフを改訂する予定である。

参考情報

＊1：ALTITUDE 試験の中止に関する情報は，医薬品安全性情報本号の【EU EMA】の記事を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【英 MHRA】Vol.7 No.14（2009/07/09）

薬剤情報

◎Aliskiren〔アリスキレンフマル酸塩，Aliskiren Fumarate（JAN），血圧降下剤，レニン阻害薬〕

国内：発売済 海外：発売済

Vol.10（2012） No.03（02/02）R07

【NZ MEDSAFE】

• Dabigatran etexilate［‘Pradaxa’］:関連が疑われる有害反応報告の概要

Dabigatran etexilate（Pradaxa）: Summary of reports to CARM

Prescriber Update Vol. 32 No. 4

通知日:2011/12

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/DabigatranDecember2011.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_DEC11.pdf

2011年7月1日のdabigatran etexilate［‘Pradaxa’］のPharmac医薬品品目リストへの収載[A]は，医療従事者や国民の間で大きな関心を呼んでいる。その結果，CARM（ニュージーランド有害反応モニタリングセンター）に報告される，［‘Pradaxa’］との関連が疑われる有害反応症例が急増している。

初期のデータによると，2011年9月末までにdabigatranによる治療を開始した患者は約1万人であった。

2011年11月7日時点でCARMのデータベースには，dabigatranとの関連が疑われる有害反応の詳細な報告が295件あった。**表1**に示す通り，これらの報告は様々な器官系にわたっていた。なお，関連が疑われる有害反応報告とは，その医薬品が有害反応を引き起こしたことを必ずしも意味しておらず，単に報告者がそのような疑いを持ったことを意味している。

表1:Dabigatranとの関連が疑われる有害反応報告（器官系別）

カテゴリー#	有害反応の総数*
消化器系	256
適用部位	1
心血管系	41
内分泌・代謝系	8
血液系	27
筋骨格系	14
神経系	37
その他	28
治療処置関連	20
製品関連	2
精神的変化	35
生殖器系障害	1
抵抗機構障害	2
呼吸器系	31
皮膚および付属器	28
特殊感覚	3
泌尿器系	28

CARMによる分類。

* 1つの報告に医薬品との関連が疑われる有害反応が複数含まれることがあるため，有害反応の数は報告件数よりも多い。

[A] Pharmac（ニュージーランド医薬品管理庁）における dabigatran 関連の情報は下記サイトを参照。
http://www.pharmac.govt.nz/Dabigatran

最も多く報告された有害事象は胃腸系の有害反応であった。これらの報告（出血症例は除く）は全報告の42%を占めた（124/295件）。報告された有害反応の大半がCARMにより非重篤と判断されたが，これらはデータシート（添付文書）にすでに記載されているほか，報告に含まれている臨床データから予測可能なものであった。

Dabigatranとの関連が疑われる有害反応報告で最も多かった上位11種の概要を**表2**に示す。

表2：Dabigatranとの関連が疑われる有害反応報告―上位11種

有害事象	症例数	カテゴリー
消化不良	60	消化器系
直腸出血	47	消化器系
下痢	26	消化器系
血便	24	消化器系
投薬関連の過誤	20	治療処置関連
腹痛	19	消化器系
血尿	17	泌尿器系
頭痛	14	神経系
胃食道逆流	13	消化器系
胃腸出血	13	消化器系
呼吸困難	13	呼吸器系

CARMに報告された投薬関連の過誤は計20例であった。投薬過誤の報告は，ほとんどの場合，warfarinからの不適切な切り替え，年齢不相応の用量の使用，あるいは重度の腎機能障害患者など本来dabigatranを使用すべきでない患者への使用について記載していた。これらの報告は，大半が医薬品品目リストへの収載後数週間以内に受けたものであり，10月初旬以降に受けた投薬関連過誤の報告は2例のみであった。

図1に示す通り，報告された295件中78件（26%）はCARMにより重篤と判断された。

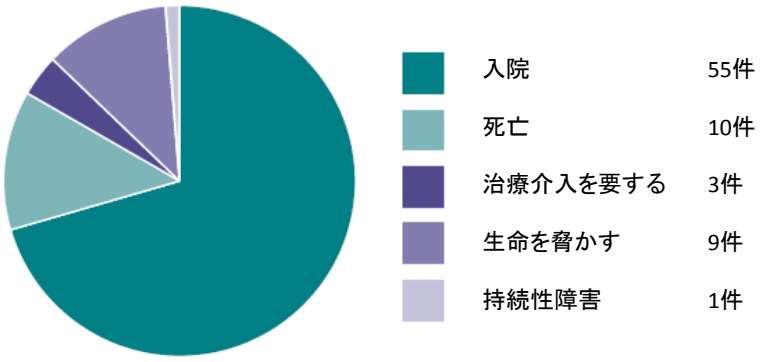

図1：Dabigatranとの関連が疑われる重篤な有害反応報告

CARMは，2011年11月7日までに受けたすべての死亡例について，dabigatranによる治療とは関連がなかったと判断した。これらの死亡例では，別の医薬品や，肺炎等の無関係な事象が死因であった。

有害反応データは，出血がdabigatranと関連する最も重要なリスクであることを示しており，具体的には以下の通りであった。

- 全報告中42%（124/295件）が，dabigatranとの関連が疑われる有害反応として出血に言及していた。
- 重篤な報告78件中51件（65%）が出血事象について言及していた。
- 有害反応として出血に言及していた全症例の41%（51/124件）が重篤であった。
- この重篤な出血例のうち，29件（57%）は出血を引き起こす可能性のある別の医薬品を併用していた。
- この重篤な出血例のうち，半数以上の患者は年齢が80歳以上と報告されていた。

Medsafeは，高齢患者での有害反応の発生率についてレビューを行った。現時点でのデータは，dabigatranとの関連が疑われる有害反応の報告数が80歳以上の患者でやや多いことを示している。Medsafeは引き続き，高齢患者におけるdabigatranの安全性について，慎重なモニタリングを行っていく。

Dabigatranに関連するリスクを評価する際に，比較すべき医薬品がwarfarinであることは明白である。Warfarinが使用可能となってからの期間が長いこと，およびdabigatranが注目されたためにdabigatranとの関連が疑われる有害反応が急増したことから，有害反応の自発報告を用いた比較は厳密には望ましくない。しかしながら，大まかな比較でも読者にある程度の情報を提供することができる。

2006年1月1日～2010年12月31日にCARMは，warfarinに関する有害反応報告を127件受けている。これらの報告の65%は重篤と判断され，死亡報告が15件含まれていた。CARMは，これらの死亡報告のうち11件ではwarfarinが患者の死亡の一因となったと考えている。

ニュージーランドのデータを含め，全世界における重篤な出血の記載のある有害反応の数は，

現在までに公表された臨床試験でみられる有害反応よりも報告率が低いことが示されている。医療従事者に対し，すべての抗凝固薬にはリスク（出血のリスクを含む）があることや，抗凝固薬を使用中の患者に出血の徴候がないか慎重にモニターすべきであることを注意喚起する。

抗凝固薬との関連が疑われる有害反応は，今後もすべてCARMに報告するよう依頼する。

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.21（2011/10/13），【豪TGA】Vol.9 No.24（2011/11/24）

薬剤情報

◎Dabigatran〔ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩，Dabigatran Etexilate Methanesulfonate（JAN），抗血液凝固薬，直接トロンビン阻害薬〕国内：発売済　海外：発売済

Vol.10（2012） No.03（02/02）R08

【NZ MEDSAFE】

• Quetiapine：心筋症のモニタリング（M^2 計画の最新情報）

M^2 update: Quetiapine and cardiomyopathy – an emerging safety signal

Prescriber Update Vol. 32 No.4

通知日：2011/12

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/QuetiapineDecember2011.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_DEC11.pdf

M^2 は，特定の医薬品に着目した有害反応報告の促進を目的とする新たな医薬品モニタリング計画である。M^2 は，Medsafe および CARM（有害反応モニタリングセンター）が特定の医薬品の安全性シグナルを調査し，何らかの措置が必要かを判断する手助けとなる。

M^2 計画で最初に取り上げた医薬品および有害反応は，quetiapine と心筋症であった。Medsafe および CARM は 6 カ月間にわたり quetiapine と心筋症に関して受けた報告のモニタリングを行い，この新たな安全性シグナルをさらに調査した。

Quetiapine は，ニュージーランドでは急性や慢性の精神疾患（統合失調症など），双極性感情障害の治療を適応として承認されている。Quetiapine は clozapine や olanzapine と構造上の類似性があるが，clozapine は以前から心筋炎や心筋症との関連が指摘されている。

心筋症は，うっ血性心不全に至る可能性のある心筋の疾患である [A]。拡張型心筋症（DCM）が心筋症の最も一般的な型であり，DCMには医薬品の使用との関連も多くみとめられている。症例

[A] 冠動脈疾患，原発性弁疾患，重度高血圧症などの構造的心疾患による心機能不全は除く。

の 3 分の 2 までが特発性と考えられるが，病因を特定することは重要である。DCMは病因を取り除くことにより，ある程度回復可能である[1)]。

CARM は，quetiapine の使用に関連する心筋症の報告を 7 件受けた。これらの報告では，quetiapine がうつ病（3 件），双極性障害（2 件），統合失調症（2 件）の治療で用いられていた。患者の年齢は 20～52 歳で，quetiapine の使用期間は 6 カ月～5 年であった。これらの 7 件のうち 2 件は交絡因子があり（1 件は clozapine の使用，もう 1 件はアルコール過剰摂取），また 1 人の患者では，quetiapine の使用を継続していたにもかかわらず症状が改善した。

Quetiapine と心筋症の関連について生物学的に妥当と考えられる機序はまだ確認されていない。しかし一部の論文では，clozapine の場合と同様に過敏性心筋炎が機序として関係している可能性が高いことを示唆している。また，quetiapine が肥満や糖尿病を引き起こすことにより心筋症発症に間接的な影響を及ぼしていることが考えられる。

Quetiapine 使用患者で心筋症発症が報告されていることを記載するため，ニュージーランドの quetiapine データシートの改訂を行っている。

医療従事者に対し，患者が原因不明の心筋症を呈した場合に quetiapine が原因である可能性を考慮するよう助言する。患者が心筋症を発症した場合は，専門医の助言を求め，quetiapine の中止を検討すべきである。

今後も，quetiapine の使用との関連が疑われる心筋症症例はすべて CARM に報告するよう依頼する。これらの報告は Medsafe がさらにこのシグナルを検討する際に役立つ。

文 献

1）Stevenson LW, Loscalzo J. Chapter 238. Cardiomyopathy and Myocarditis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.09（2011/04/28）

薬剤情報

◎Quetiapine〔クエチアピンフマル酸塩，Quetiapine Fumarate（JAN），非定型抗精神病薬（MARTA，multi-acting receptor-targeted agents）〕国内：発売済 海外：発売済

Vol.10（2012） No.03（02/02）R09

【NZ MEDSAFE】

• SSRI：引き続き出血のリスクに注意

SSRIs – still associated with cases of bleeding

Prescriber Update Vol. 32 No. 4

通知日：2011/12

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/SSRIsDecember2011.htm

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_DEC11.pdf

医療従事者に対し，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）[A] が出血のリスクを高めることについて注意を喚起する。出血のリスク上昇は，SSRIが血小板機能を変化させるためと考えられる。SSRIの使用と関連して報告された出血には，挫傷，紫斑，鼻出血，周術期出血，膣出血，消化管出血が含まれている[1)]。

CARM（ニュージーランド有害反応モニタリングセンター）は，SSRI が被疑薬の 1 つとして特定された出血の報告や，出血の一因となった可能性のある報告を引き続き受けている。ある症例報告では，warfarin と SSRI を併用中の患者が，硬膜下血腫により重大な転帰に至ったことが記載されていた。重要なこととして，この患者の INR（国際標準比）は正常範囲内であったことが判明した。

出血のリスクを高めることが知られている医薬品（抗凝固薬や NSAID など）と SSRI を併用すると，出血のリスクがさらに高まると考えられる。胃酸抑制薬を用いずに SSRI と NSAID を併用した場合，患者 250 人中 1 人に上部消化管出血が発生すると考えられる[2)]。

医療従事者に対し，抗凝固薬または NSAID と SSRI の同時処方を検討する場合は十分に注意するよう助言する。SSRI を NSAID とともに処方する必要がある場合は，プロトンポンプ阻害薬の併用も検討すること。

処方者は，患者自身が出血徴候がみられないか細心の注意を払い，出血徴候をみとめた場合は緊急に受診するよう患者に伝えること。

文 献

1） Prescriber Update. Increased risk of bleeding with SSRIs. *Prescriber Update* 2006; 27（2）: 18-20. http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/watchingbriefsNov06.htm#Increased
医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.4 No.25（2006/12/14）を参照。

2） De Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA, et al. 2008. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid suppressive agents. *Arch Gen Psychiatry*: 65: 795-803.

[A] SSRI と類似した特性を有する SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）の venlafaxine でも，出血のリスクがみとめられている。

以上

連絡先
安全情報部第一室:天沼　喜美子, 青木　良子