

医薬品安全性情報 Vol.11 No.22 (2013/10/24)

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)】

- Fentanyl[‘Duragesic’]パッチ:偶発的曝露のリスクを最小化するためパッチに表記される文字色の変更を要求 2
- Ofatumumab[‘Arzerra’], rituximab[‘Rituxan’]:B 型肝炎再活性化のリスク低減のための新たな枠組み警告と推奨 5
- Tigecycline[‘Tygacil’]静注液:死亡リスク上昇に関する枠組み警告を追加 7
- 2013 年 4～6 月期に FAERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について 9
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2013 年 8 月) 10

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, No.4, 2013
 - VigiBase で特定された安全性シグナル 12

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.11 (2013) No.22 (10/24) R01

【 米FDA 】

●Fentanyl[‘Duragesic’]パッチ:偶発的曝露のリスクを最小化するためパッチに表記される文字色の変更を要求

**Duragesic (fentanyl) Patches: Packaging Changes to Minimize Risk of Accidental Exposure
MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication**

通知日:2013/09/23

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm369457.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm368902.htm>

◆MedWatch Safety Information

FDAは、鎮痛用fentanyl[‘Duragesic’]パッチに記載された文字がより見やすくなるよう、文字色の変更を求めている。FDAは依然として、fentanylパッチへの偶発的曝露による死亡例の報告を受けている。

患者および医療従事者は、fentanylパッチが使用後も危険であることに留意すべきである。使用済みのパッチにも強力な麻薬性鎮痛剤が多量に残存しているためである。小児やペットなどが使用済みのfentanylパッチへ偶発的に曝露された場合、死亡を含む重篤な有害事象が起こる可能性がある。

FDAは、fentanylパッチへの偶発的曝露のリスクを最小化するため、[‘Duragesic’]の製造業者に対し、パッチに表記される薬剤名と力価の印刷には、耐久性のあるインクと、患者や介護者が明確に読み取れるような色を用いるよう求めている。現在は力価の違いでインク色を変えてあるが、必ずしも見やすいとは限らない。今回の変更の目的は、患者や介護者にとり、患者の身体に貼られたパッチがより目立つようにすることと、剥がれ落ちたパッチ(小児やペットが偶発的に触ったり口に入れたりするおそれがある)をより見つけやすくすることである。Fentanylパッチのジェネリック製品の製造業者にも、同様の変更を要請している。

◇背景

Fentanyl[‘Duragesic’]パッチは、麻薬性オピオイドを含有する、強力な鎮痛作用をもつ処方箋薬である。[‘Duragesic’](商品名)とジェネリック製品が販売されている。

◇勸告

パッチが皮膚にしっかり貼られていない場合、偶発的に剥がれ落ちて、小児など、接触した人に付着する可能性があることを患者は認識すべきである。使用済みのfentanylパッチは適切に処分するよう求められている*¹。

FDAは医療従事者および患者に対し、fentanylパッチの使用に関連した有害事象や副作用をFDAのMedWatchプログラム^Aに報告するよう奨励する。

◆Drug Safety Communication (抜粋)

小児のfentanylパッチへの偶発的曝露に関する報告を特定するため、FDAは有害事象報告システム(FAERS)^Bデータベースで1990年8月7日(fentanylパッチの初回承認日)～2012年4月16日に提出された報告を検索し、併せて米国疾病管理予防センター(CDC)^CのNEISS-CADES^Dデータベースで2004～2010年に提出された報告も検索した。小児での偶発的曝露症例が30件特定された。患者の身体から剥がれかかったパッチ、剥がれ落ちたパッチ、あるいは保管や処分が不適切であったパッチに小児が接触した例であった。症例のほとんどで、死亡に至る重篤な有害事象が起きたか(10件)、入院と治療を必要とした(16件)と報告されていた。28件では小児の年齢は10歳以下で、大半(19件)は2歳以下であった。偶発的曝露が起きた場所は、パッチを使用していた患者の自宅や、患者の入院先の医療施設(患者の見舞いに行った大人が小児を同伴していた)などであった。

2012年4月にFDAはfentanylパッチへの偶発的曝露に関して警告を発した^Eが、それ以降も小児2人の死亡例が報告されている。1件はfentanylパッチが自宅のごみ箱に不適切に捨てられていた例で、もう1件はパッチを貼っていた親のごく近くにいた小児にパッチが付着した例であった。

関連情報

- FDAのfentanyl関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm114961.htm>

- Safe Use Initiative (Fentanylパッチの安全な使用に関するイニシアティブ)

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/SafeUseInitiative/ucm188762.htm#fentanyl>

- [‘Duragesic’]のMedication Guide (患者向け医薬品ガイド)

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM088584.pdf>

- Fentanyl Patch Can Be Deadly to Children (Fentanylパッチは小児の生命を脅かす危険がある)

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm300803.htm>

^A <http://www.fda.gov/MedWatch/report.htm>

^B FDA Adverse Event Reporting System

^C Centers for Disease Control and Prevention

^D National Electronic Injury Surveillance System-Cooperative Adverse Drug Event Surveillance (全国傷害電子監視システムー医薬品有害事象共同監視))

^E <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm300747.htm> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.11 (2012/05/24) 参照。

参考情報

※Health Canadaも、今回のFDAの通知を受け、2013年10月11日付Information Updateでfentanylパッチの安全な使用・処分について改めて注意喚起を行っている。

*1:パッチの廃棄方法について、原文によると、パッチの粘着面を内側にして二つ折りにし、直ちに水洗トイレに流すよう求められているが、国内では、トイレに流すのではなく下記を参照。

・病院・診療所における麻薬管理マニュアル(厚生労働省医薬品局監視指導・麻薬対策課)
http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/dl/mayaku_kanri_01.pdf

・フェンタニル経皮吸収剤の製造販売企業による取扱注意徹底のお願いは、下記サイトを参照。
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201012_2.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.10 No.11 (2012/05/24), 【カナダHealth Canada】Vol.6No.18 (2008/09/04)

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

Vol.11 (2013) No.22 (10/24) R02

【 米FDA 】

●Ofatumumab[‘Arzerra’], rituximab[‘Rituxan’]:B型肝炎再活性化のリスク低減のための新たな枠組み警告と推奨

Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab): New Boxed Warning, Recommendations to Decrease Risk of Hepatitis B Reactivation

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2013/09/25

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm369846.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm>

◆MedWatch Safety Information

FDAは、免疫抑制薬で抗癌薬であるofatumumab[‘Arzerra’]とrituximab[‘Rituxan’]の処方情報を改訂し、枠組み警告として、B型肝炎ウイルス(HBV)^Aの再活性化のリスクに関する情報を追加することを承認した。改訂後の添付文書には、このリスクを低下させるため、これらの薬剤を使用する患者にはスクリーニング、モニタリング、管理を行うべきとの新たな推奨も記載される予定である。

HBV感染歴のある患者では、免疫機能が低下した場合にHBVが再活性化されることがある。HBV感染歴があり、ofatumumab[‘Arzerra’], rituximab[‘Rituxan’]など、CD20に対する細胞傷害性抗体に分類される薬剤による治療を受けた患者で、HBVの再活性化が起こっている。劇症肝炎、肝不全、死亡に至った症例もある。



◇背景

[‘Arzerra’]は、抗癌薬のfludarabineとalemtuzumabによる治療の後に進行がみられた慢性リンパ性白血病(CLL)^Bの治療に用いられる。[‘Rituxan’]は、非ホジキンリンパ腫およびCLLの治療の他に、関節リウマチ、多発血管炎を伴う肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎などの治療にも用いられる。

◇推奨

HBVの再活性化のリスクを低下させるため、FDAは医療従事者に次の推奨を行う。

- すべての患者について、[‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]による治療を開始する前に、B型肝炎表面抗原(HBs抗原)^C、B型肝炎コア抗体(抗HBc抗体)^Dの検査によりHBV感染のスクリーニングを行うこと。

^A hepatitis B virus

^B chronic lymphocytic leukemia

^C hepatitis B surface antigen

^D hepatitis B core antibody

- HBV感染歴のエビデンスがありHBV再活性化のリスクのある患者がスクリーニングで特定された場合、モニタリングと抗HBVウイルス治療実施について、肝炎の専門医に相談すること。
- HBV感染歴のある患者については、[‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]による治療終了から数カ月後に再活性化を起こした症例があるため、これらの薬剤による治療中とその後数カ月間は、B型肝炎やHBVの再活性化について臨床上および検査上の徴候をモニターすること。
- [‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]による治療中にHBVの再活性化を呈した患者については、直ちにこれらの薬剤の使用を中止し、HBVに対する適切な治療を開始すること。また、HBV感染がコントロールされるか治癒するまでは、すべての化学療法を中止すること。HBVの再活性化により肝炎を発症した患者での[‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]の使用再開については、データが不十分のため推奨を行うことはできない。

◆Drug Safety Communication (抜粋)

◇データの要約

FDAは、AERS (有害事象報告システム)^Eを用いて、ofatumumab [‘Arzerra’]とrituximab [‘Rituxan’]の承認日^Fから2012年8月までの期間に提出された報告のうち、この2剤のいずれかによる治療を受けて、B型肝炎に伴う致死性の急性肝障害を発現した症例を検索した。

検索で109例([‘Rituxan’]106例, [‘Arzerra’]3例)が特定された。B型肝炎コア抗体(抗HBc抗体)が陽性かHBV感染歴のある患者で、B型肝炎表面抗原(HBs抗原)の陽転を示すデータがある場合、あるいは、[‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]による治療前にHBs抗原陽性であった患者で、症例報告にHBV DNA量の増加が記載されていた患者の場合に、急性肝障害がB型肝炎ウイルス(HBV)活性化によるものであったと判断した。

109例のうち、32例([‘Rituxan’]31例, [‘Arzerra’]1例)には、HBV再活性化の基準を満たすに十分なデータが報告中に含まれていた。32症例のうち69%(22例)では、HBs抗原の陽転が診断の根拠であった。[‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]による治療開始前にHBs抗原陰性であった22例のうち19例は、抗HBc抗体陽性を示した[22例中5例は、B型肝炎表面抗体(抗HBs抗体)も陽性]。抗HBs抗体のみ陽性の症例はなかった。残りの症例は、[‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]による治療前からHBs抗原陽性であった患者であり、HBV DNA量の増加が診断の根拠であった。32例中、10%(3例)は抗HBV薬による予防、28%(9例)はHBV再活性化に対する抗HBV薬治療を受けていた。患者の平均年齢は62歳(27~84歳)、大半は男性で(21人)、1例には年齢と性別の記載がなかった。HBV再活性化が診断されるまでの期間は、最短で[‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]による初回投与から63日、最長で最終投与から12カ月とかなり幅があった。全症例で、[‘Arzerra’]または[‘Rituxan’]の他にも化学療法を最近受けていたか、同時に受けていた。

HBV再活性化の基準を満たすために必要なデータが報告中に含まれていなかった患者77例のうち、47%(36例)はスクリーニングについて記載がなく、32%(25例)は簡易なスクリーニングについ

^E Adverse Event Reporting System

^F [‘Rituxan’]1997年11月, [‘Arzerra’]2009年10月

て報告していた。残り21%は、再活性化であるか、または原発性の(再活性化によらない)B型肝炎であるかを判別するには情報が不十分であった症例(8例)、および、文献報告された症例で妥当性が検証されていないもの(8例)であった。

参考情報

※本件に関し、ニュージーランドMedsafeがPrescriber Update2013年9月号(Vol.34 No.3)で、rituximabとB型肝炎再活性化との関連についての注意喚起を行っている。

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/Sept2013RituximabHepB.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.4 No.13 (2006/06/29), 【米FDA】Vol.2 No.20 (2004/10/28)ほか

薬剤情報

◎Rituximab[{リツキシマブ(遺伝子組換え)}, {Rituximab (Genetical Recombination)} (JAN), 抗CD20モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬, 免疫抑制薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Ofatumumab[{オフアツムマブ(遺伝子組換え)}, Ofatumumab (Genetical Recombination)} (JAN), ヒト型抗CD20モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬, 免疫抑制薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.22 (10/24) R03

【米FDA】

●Tigecycline[‘Tygacil’]静注液:死亡リスク上昇に関する枠組み警告を追加

FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning

Drug Safety Communication

通知日:2013/09/27

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm>

この更新情報は、2010年9月1日付発行のDrug Safety Communication^Aの続報である。

^A FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>

医薬品安全性情報【米FDA】Vol.8 No.20 (2010/09/30)参照。



FDAは、静注用tigecycline[‘Tygacil’]について、新たな解析により、未承認適応のみならず、承認適応での使用についても死亡リスク上昇が示されたことを警告する。FDAはこの解析結果を受け、[‘Tygacil’]の添付文書にこのリスクに関して新たな「枠組み警告」^Bを追加することを承認し、「警告および使用上の注意」と「副作用」の項を改訂した。今回の添付文書改訂の根拠となったのは、この安全性懸念について2010年9月にDrug Safety Communication^A (DSC)を発行した後に、承認適応に関して実施した新たな解析であった。

医療従事者は、[‘Tygacil’]の使用を、適切な代替療法がない場合に限るべきである。[‘Tygacil’]は、複雑性皮膚・皮膚組織感染(cSSSI)^C、複雑性腹腔内感染(cIAI)^D、および市中細菌性肺炎(CABP)^Eの治療を適応として、FDAにより承認されている。糖尿病性足感染、院内感染性肺炎、人工呼吸器関連肺炎の治療薬としては承認されていない。患者や介護者は、[‘Tygacil’]に関して疑問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談すべきである。

FDAは2010年のDSCで、13の試験(第III相、第IV相)を用いた統合解析(メタアナリシス)の結果を国民一般に通知した。すなわち、[‘Tygacil’]の使用患者では、他の抗菌薬の使用患者に比べ、死亡リスクが高いことが示された[それぞれ、4.0% (150/3788)と3.0% (110/3646)]。調整済みの死亡リスク差は0.6% (95%信頼区間[0.1%~1.2%])であった。リスク上昇が最も高かったのは人工呼吸器関連肺炎の治療を受けていた患者であるが、これは未承認適応であった。

2010年のDSC発行後、FDAは、承認適応(cSSSI, cIAI, CABP)のみを対象とした10の臨床試験(承認後に実施された試験も含む)のデータを解析した。この解析で、[‘Tygacil’]の使用患者では、他の抗菌薬の使用患者に比べ、高い死亡リスクが示された[それぞれ、2.5% (66/2640)と1.8% (48/2628)]。調整済みの死亡リスク差は0.6% (95%信頼区間[0.0%~1.2%])であった。全般的に、死亡原因は、感染症の悪化、感染症の合併症、または他の基礎疾患であった。

改訂された[‘Tygacil’]の添付文書は下記サイトで入手できる。

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021821s026s031lbl.pdf

関連情報

- FDAの[‘Tygacil’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm224383.htm>

^B FDAとして最も強い警告

^C complicated skin and skin structure infection

^D complicated intra-abdominal infection

^E community-acquired bacterial pneumonia

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.9 No.9 (2011/04/28), 【米FDA】Vol.8 No.20 (2010/09/30)

薬剤情報

◎Tigecycline [チゲサイクリン, グリシルサイクリン系抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.22 (10/24) R04

【米FDA】

●2013年4～6月期にFAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について
**Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse
 Event Reporting System (FAERS) between April – June 2013**

Surveillance

通知日: 2013/09/13

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm367771.htm>

表は、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベースを用いて、2013年4～6月期に特定した重篤なリスク/新たな安全性情報のシグナルおよびその製品名を示したものである^B。

表:FAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2013年4～6月)

製品名:一般名[‘販売名’] または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2013年8月1日時点)
Regadenoson[‘Lexiscan’]	心筋梗塞および死亡	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。

^A FDA Adverse Event Reporting System

^B 重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報の性質に関する説明は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)を参照。(訳注)

Vol.11 (2013) No.22 (10/24) R05

【 米FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要(2013年8月)

2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—August

FDA MedWatch

通知日:2013/09/13 (2013/09/26更新)

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm365214.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を掲載している^A。

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
Xarelto (Rivaroxaban) Tablets	○		○	○	○	
Letairis (Ambrisentan) Tablets		○	○	○	○	MG
Omniscan (Gadodiamide) Injection		○				
Optimark (Gadoversetamide) Injection		○				
Septra and Septra DS (Trimethoprim and Sulfamethoxazole) Tablets		○	○	○	○	
Strattera (Atomoxetine Hydrochloride) Capsules		○	○	○		
Xgeva (Denosumab) Injection		○	○	○		
Ablavar (Gadofosveset Trisodium) Injection			○	○		
Avelox (Moxifloxacin Hydrochloride) Tablets and Injection			○	○	○	MG
Cipro (Ciprofloxacin Hydrochloride) Tablets and Oral Suspension			○	○	○	MG
Cipro IV (Ciprofloxacin Hydrochloride) Injection			○	○	○	MG

^A FDA の本サイトからは、各医薬品名をクリックすることにより、各医薬品の表示改訂に関する詳細情報サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目と小見出しや、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

Cipro XR (Ciprofloxacin extended-release) Tablets			○	○	○	MG
Colyte (Peg-3350 & electrolytes) For oral solution			○	○	○	
Crestor (Rosuvastatin Calcium) Tablets			○	○	○	
Daliresp (Roflumilast) Tablets			○	○		
Desoxyn (Methamphetamine Hydrochloride) Tablets			○	○		MG
Doxil (Doxorubicin HCL) Liposome Injection			○	○	○	
Factive (Gemifloxacin Mesylate) Tablets			○			
Levaquin (Levofloxacin) Tablets, Oral Solution and Injection			○	○	○	MG
Lialda (Mesalamine) Delayed-release Tablets			○			
Mirena (Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System)			○	○		
Noroxin (Norfloxacin) Tablets			○	○	○	MG
Quillivant XR (Methylphenidate) Extended-release Oral Suspension			○	○		
Relistor (Methylnaltrexone Bromide) Subcutaneous Injection			○	○		
Skyla (Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System)			○	○		
Sutent (Sunitinib Malate) Capsules			○	○	○	
Votrient (Pazopanib) Tablets			○	○		
Zevalin (Ibritumomab Tiuxetan) Injection			○	○		
Aerospan (flunisolil) Inhalation Aerosol				○		
Amaryl (Glimepiride) Tablets					○	
Firmagon (Degarelix for injection)					○	
Halaven (Eribulin Mesylate) Injection					○	
Intuniv (Guanfacine) Extended-release Tablets					○	
Reyataz (Atazanavir Sulfate) Capsules					○	
Sirturo (Bedaquiline) Tablets						MG

Vol.11 (2013) No.22 (10/24) R06

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, No.4, 2013

通知日: 2013/07/10, 2013/09/02

http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo3_2013EC.pdf

http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo4_2013EC.pdf

WHO が年 6 回公表している WHO Pharmaceuticals Newsletter から、医薬品の安全性シグナルに関する記事を表形式に要約し、2 号分を併せて紹介する。【安全情報部】



◆WHO のシグナルについて

WHO の定義では、シグナルとは、ある有害事象とある医薬品との因果関係(これまで知られていないか記録が完全でないもの^A)の可能性について報告された情報のことである。有害事象の重篤度や情報の質にもよるが、通常、シグナルの生成には複数の報告が必要である。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説であり、性質上不明確であるばかりでなく予備的なものであることに留意することが重要である。

この Newsletter に記載されるシグナルは、WHO 国際 ICSR^B(個別症例安全性報告)^Cデータベースである VigiBase に収載された ICSR にもとづいている。このデータベースには、WHO 国際医薬品モニタリングプログラムに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が 700 万件以上収載されている。VigiBase は、WHO に代わり Uppsala Monitoring Centre (UMC)^Dが維持管理し、VigiBase のデータは、UMC が現在行っている通常のシグナル検出プロセスに従って定期的に解析されている。



^A incompletely documented

^B Individual Case Safety Report

^C 個別症例安全性報告に関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、UMC の“Caveat document”[WHO Pharmaceuticals Newsletter No.4(2013), p.23]を参照。(訳注)

^D <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73296&mn1=5806>

表: VigiBase で特定された安全性シグナル

掲載号	医薬品名	適 応	シグナル	WHO の結論および MAH ^E の回答
2013 年 No.3	Fluoxetine	大うつ病, 強迫性障害, 神経性過食症	難聴, 耳鳴, 聴覚過敏	<p>【WHO】VigiBase に, 1980 年代から 2012 年 12 月 2 日までに難聴 122 例, 耳鳴 324 例, 聴覚過敏 24 例の報告あり。</p> <p>抗うつ薬が難聴などを引き起こすという文献上のエビデンスはないが, positive dechallenge, positive rechallenge^Fの報告を含め, fluoxetine と聴覚障害との関連を示す報告がかなりある。</p>
2013 年 No.4	Agomelatine	大うつ病	QT 延長	<p>【WHO】VigiBase に, 2013 年 1 月 25 日時点で 9 例の報告あり。</p> <p>Agomelatine にはセロトニン 5-HT_{2C} 受容体拮抗作用があるが, 同様の作用を有する mianserin や mirtazapine の使用では QTc 間隔延長の可能性が示されている^{1, 2, 3)}。</p> <p>【MAH】販売開始から 2013 年 2 月 19 日までに MAH に報告された 12 例などのレビューにもとづくと, QT 延長は agomelatine のシグナルとは考えられなかった。今後もこの件について緊密なモニタリングを継続する。</p>
2013 年 No.4	Tapentadol	非麻薬性鎮痛薬が奏効しない中等度～重度の慢性疼痛の管理	攻撃的反応	<p>【WHO】VigiBase に, 2013 年 1 月 25 日時点で 12 例の報告あり。</p> <p>上記の症例報告は, tapentadol と攻撃的反応のシグナルを示唆している。12 例中 10 例で tapentadol が単一の被疑薬である。10 例では投与中止後に回復したと記載されていた。</p> <p>【MAH】市販後症例などの最新情報にもとづくと, tapentadol 治療患者に攻撃性およびまたは敵意の発現というパターンは観察されない。今後もこの件についてモニタリングを継続する。</p>

^E Marketing Authorization Holder (医薬品製造販売承認取得者)

^F positive dechallenge: 被疑薬の使用中止で有害反応が消失すること, positive rechallenge: 被疑薬の使用再開で有害反応が再発すること。(訳注)

文 献

- 1) Scherer D, von Löwenstern K, Zitron E, Scholz EP, Bloehs R, Kathöfer S, et al. Inhibition of cardiac hERG potassium channels by tetracyclic antidepressant mianserin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008 Jul;378 (1) :73-83.
- 2) Waring WS, Graham A, Gray J, Wilson AD, Howell C, Bateman DN. Evaluation of a QT nomogram for risk assessment after antidepressant overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;70 (6) :881-5.
- 3) Goodnick PJ, Jerry J, Parra F. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 May;3 (5) :479-98.

以上

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子