

# 医薬品安全性情報 Vol.11 No.23 (2013/11/07)

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)】

- 2013年4～6月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要.....2

#### 【米CDC (Centers for Disease Control and Prevention)】

- 米国における抗生物質耐性の脅威 (2013年) .....4

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- モニタリング強化対象の医薬品:製品情報への black triangle 表示の開始について.....8
- EMA が安全性シグナルにもとづいた勧告の公表を開始.....9

#### 【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update, Volume 4, Number 5; 2013
  - Atomoxetine:小児および青年での自殺傾向 .....14

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

- Dabigatran etexilate [‘Pradaxa’]:食道潰瘍のリスク .....15

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.23 (11/07) R01

【米FDA】

●2013年4～6月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要<sup>A</sup>

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluation Summaries Completed from April 2013 through June 2013

Surveillance

通知日: 2013/09/19

<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/ucm204091.htm>

◇2013年4～6月に終了した市販後医薬品安全性評価

新規化合物と生物製剤<sup>B</sup>

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

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
['Brilinta'] (Ticagrelor) NDA 022433 July 20, 2011	急性冠症候群(ACS)患者での血栓性の心血管事象発現割合の低下	好中球減少症, 血小板減少症, 汎血球減少症, 痛風の有害事象報告が特定された。	FDAは規制措置が必要かを判断するため, 左記の有害事象報告の評価を継続している。
['Horizant'] (Gabapentin enacarbil) NDA 022399 April 6, 2011	成人での中等度～重度で本態性の下肢静止不能症候群(RLS)の治療など	幻覚, 異常な夢, 高尿酸血症の有害事象報告が特定された。	FDAは規制措置が必要かを判断するため, 左記の有害事象報告の評価を継続している。
['Tradjenta'] (Linagliptin) NDA 201280 May 2, 2011	成人の2型糖尿病における血糖コントロール改善のための食事療法と運動療法の補助など	膵炎, 過敏反応, 過量投与に関連した過誤の有害事象報告が特定された。	2013年6月に['Tradjenta']添付文書の「効能・効果」と「警告および使用上の注意」の項が改訂され, 膵炎(致死性膵炎を含む)の報告に関する情報が追加された。  FDAは規制措置が必要かを判断するため, 過敏反応と過量投与に関連した過誤の評価を継続している。

<sup>A</sup> このサイトでは, 2007年9月27日以降に新薬承認申請および生物製剤承認申請の承認を受けた医薬品に関し, 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している。詳細は, 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。

<sup>B</sup> 原文では1つの表であるが, ここでは「規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品」と, 「重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため, 現時点で規制措置が要求されない医薬品」の2つに分けた表とした。(訳注)

[‘Vibativ’] (Telavancin) NDA 022110 September 11, 2009	Telavancin 感受性のグラム陽性菌による成人の複雑性皮膚・皮膚組織感染の治療など	アナフィラキシーおよび製品の不適切な溶液調製があったとの有害事象報告が特定された。	2013年6月に[‘Vibativ’]添付文書の「警告および使用上の注意」の項が改訂され、アナフィラキシーに関する情報が追加された。  FDA は規制措置が必要かを判断するため、製品の不適切な溶液調製に関する評価を継続している。
-----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------	-------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名(有効成分)
[‘Clevisprex’](Clevidipine butyrate)
[‘Daliresp’](Roflumilast)
[‘Dificid’](Fidaxomicin)
[‘Incivek’](Telaprevir)
[‘TachoSil’](Absorbable Fibrin Sealant Patch)
[‘Vitrelis’](Boceprevir)

その他の全製品<sup>B</sup>

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

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
Heparin sodium injection, USP NDA 201370 July 21, 2011	静脈血栓塞栓症の予防と治療など	Heparin による高カリウム血症の有害事象報告が特定された。	FDA は規制措置が必要かを判断するため、左記の有害事象報告の評価を継続している。
[‘Nucynta ER’] (Tapentadol extended-release) NDA 200533 August 25, 2011	成人の中等度～重度の慢性疼痛の管理など	高血圧、錐体外路症候群、腎機能不全の有害事象報告が特定された。	FDA は規制措置が必要かを判断するため、左記の有害事象報告の評価を継続している。

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名(有効成分)
[‘Androgel’](Testosterone)
Argatroban injection in sodium chloride
[‘Complera’](Emtricitabine, rilpivirine, tenofovir disoproxil)
Docetaxel injection, USP
Fluoxetine hydrochloride
[‘Fortesta’](Testosterone)
[‘Kapvay’], [‘Jenloga’](Clonidine hydrochloride)
Morphine sulfate oral solution, USP
[‘Rezira’](Hydrocodone bitartrate and pseudoephedrine hydrochloride)
[‘Staxyn’](Vardenafil hydrochloride)
[‘Veltin’](Clindamycin phosphate and tretinoin)
[‘Zutripro’](Hydrocodone bitartrate; chlorpheniramine maleate; pseudoephedrine hydrochloride)

**Vol.11 (2013) No.23 (11/07) R02**

**【米CDC】**

**•米国における抗生物質耐性の脅威(2013年)**

**ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013**

通知日:2013/09/16

<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>

(抜粋)

抗生物質耐性は世界規模の問題である。新たな種類の抗生物質耐性が、国境や大陸を越えて容易に拡大する可能性がある。さまざまな種類の耐性が急速に拡大している。世界各地の公衆衛生担当者は抗生物質耐性菌を、人々に「破壊的な脅威をもたらす」「悪夢のような細菌」と表現している。

米国では毎年少なくとも200万人が、1種類以上の抗生物質に耐性のある細菌による重篤な感染症に罹患している。毎年少なくとも2万3千人が、抗生物質耐性菌感染症が直接的な死因で死亡している。さらに多くの人々が、抗生物質耐性菌感染症の合併症により死亡している。

また、毎年約25万人がクロストリジウム・ディフィシレ<sup>A</sup>感染症のため病院での治療を受けている。これらの症例の大半では、抗生物質の使用が感染症罹患に至る主因であった。米国では毎年少なくとも1万4千人がクロストリジウム・ディフィシレ感染症で死亡している。これらの感染症の多くは予防できたはずである。

抗生物質耐性菌感染症は、既に過度の負担がかかっている米国医療制度に、避けられるはずの大幅なコストを強いている。抗生物質耐性菌感染症は多くの場合、抗生物質で容易に治療できる感染症と比較して、長期および/または高額の治療が必要であり、入院が長期化し、受診や医療サービスを多く要し、障害や死亡に至ることが多い。米国での抗生物質耐性の総経済コストを算出することは難しい。推定値はさまざまであるが、直接的な医療費の増分は200億ドルに上り、それに加えて生産性損失による社会的コストは350億ドルにもなると推定される<sup>B</sup>。

抗生物質の使用が、世界中に耐性が拡大する唯一の最重要原因となっている。抗生物質はヒトの医療で最も一般的に処方される医薬品である。しかし、ヒトに処方された抗生物質のうち50%までが、不要な処方、または最も有効とはいえない処方である。また、抗生物質は食料生産動物の疾患の予防、コントロール、治療や、生育促進にも広く使用されている。生育促進のための抗生物質使用は不要であり、段階的に廃止すべきである。抗生物質の食料生産動物での使用量をヒトでの使用量と直接比較することは難しいが、食料生産で抗生物質がより多く使用されているとのエビデンスがある。

抗生物質耐性の拡大のもう一つの主因は、ヒトからヒト、またはヒト以外の環境中の感染源(食物など)からヒトへの耐性菌の伝播である。

これらの致死的な感染症との闘いに役立つ4つの主要な行動を以下に示す。

- ・ 感染の予防と耐性拡大の防止
- ・ 耐性菌の監視
- ・ 現在の抗生物質使用法の改善
- ・ 新たな抗生物質の開発促進と、新たな耐性菌検査法の開発

細菌は、開発された抗生物質への耐性を必ず獲得すると考えられるため、新たな耐性の発現や現在ある耐性の拡大を防ぐには、今、積極的に行動する必要がある。

~~~~~

CDCは今回初めて、抗生物質耐性菌を、懸念の程度により「緊急の(対応が必要な)」(urgent), 「重大な」(serious), 「懸念される」(concerning)の3区分に分類した<sup>C</sup>。

<sup>A</sup> Clostridium difficile

<sup>B</sup> [http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal\\_home\\_5\\_1451036133.pdf](http://www.tufts.edu/med/apua/consumers/personal_home_5_1451036133.pdf) (左記PDF文書中の数値は、次の論文からの引用。Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis* 2009)

<sup>C</sup> CDCは抗生物質耐性菌感染症に関連した次の7要因にもとづき、脅威の程度を評価した。評価にあたり、CDCの抗菌薬耐性作業部会の民間の専門家と協力し、NIHおよびFDAから情報提供や助言を受けた。  
 ・ 臨床上的影響 ・ 経済的影響 ・ 発生率 ・ 10年間の予測発生率 ・ 伝播性 ・ 有効な抗生物質の利用可能性  
 ・ 予防阻害要因。

### 緊急の脅威

- ・ クロストリジウム・ディフィシレ菌
- ・ カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE)<sup>D</sup>
- ・ 薬剤耐性淋菌 (セファロスポリン耐性)

### 重大な脅威

- ・ 多剤耐性アシネトバクター属菌
- ・ 薬剤耐性カンピロバクター属菌
- ・ フルコナゾール耐性カンジダ属菌 (真菌)
- ・ 基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL)<sup>E</sup>産生菌
- ・ バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)<sup>F</sup>
- ・ 多剤耐性緑膿菌
- ・ 薬剤耐性非チフス性サルモネラ属菌
- ・ 薬剤耐性チフス菌
- ・ 薬剤耐性赤痢菌
- ・ メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)<sup>G</sup>
- ・ 薬剤耐性肺炎レンサ球菌
- ・ 薬剤耐性結核菌

### 懸念される脅威

- ・ バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)<sup>H</sup>
- ・ エリスロマイシン耐性A群レンサ球菌
- ・ クリンダマイシン耐性B群レンサ球菌

---

<sup>D</sup> Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

<sup>E</sup> Extended spectrum β-lactamase

<sup>F</sup> Vancomycin-resistant *Enterococcus*

<sup>G</sup> Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

<sup>H</sup> Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*

表:緊急の脅威として分類された抗生物質耐性菌感染症の罹患・死亡の最低推定値<sup>1</sup>

| 抗生物質耐性菌             | 症例/死亡推定数に含めた感染症                                 | 含めなかった感染症                                                                                                | 年間の最低推定症例数 | 年間の最低推定死亡数 |
|---------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE)  | 入院患者でのクレブシエラ属菌や大腸菌による医療関連感染症 (HAI) <sup>J</sup> | ・救急病院以外 (介護施設など) で生じた感染症<br>・救急病院での感染症であるが退院後に初めて診断されたもの<br>・クレブシエラ属菌または大腸菌以外の腸内細菌 (エンテロバクター属菌など) による感染症 | 9,300      | 610        |
| 薬剤耐性淋菌 (薬剤の種類を問わない) | すべての感染症                                         | 該当なし                                                                                                     | 246,000    | <5         |
| クロストリジウム・デیفシル菌     | 救急病院でのHAIや、入院が必要な患者でのHAI                        | ・救急病院以外 (介護施設, 地域など) で生じた感染症<br>・救急病院での感染症であるが退院後に初めて診断されたもの                                             | 250,000    | 14,000     |

参考情報

◆関連する医薬品安全性情報

【EU ECDC】Vol.10 No.26 (2012/12/20), 【米CDC】Vol.10 No.19 (2012/09/13), 【WHO】Vol.8 No.19 (2010/09/16)

<sup>1</sup> 原文の表から、緊急の脅威として分類された3種類のみ抜粋した。(訳注)

<sup>J</sup> healthcare-associated infections

**Vol.11 (2013) No.23 (11/07) R03**

**【 EU EMA 】**

**●モニタリング強化対象の医薬品：製品情報への black triangle 表示の開始について**

**European Medicines Agency publishes a video explaining the concept of medicines under additional monitoring**

**Press release**

通知日：2013/10/01

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/09/WC500150694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/09/WC500150694.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/09/news\\_detail\\_001900.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/09/news_detail_001900.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

(抜粋)

EMAは、有害反応疑い報告の提出の促進を目指し、今秋から製品情報にblack triangleの表示を開始する。



EMAは2013年10月1日、black triangleについてEUの全公用語で説明したビデオおよびファクトシートを公開した。Black triangleは今後、EUで承認された特定の医薬品の製品情報に表示されるようになる。Black triangleは、医薬品のモニタリング強化<sup>A</sup>の構想の一環として最近EUに導入されたもので、欧州の新たなファーマコビジランス法の重要な一成果である\*<sup>1</sup>。

欧州の各規制機関は、モニタリング強化対象の医薬品に対して、特に慎重なモニタリングを行っている。モニタリング強化対象医薬品の添付文書や製品概要(SmPC)には、次のような黒色の逆三角形と短い説明を表示しなければならない。

「▼ この医薬品はモニタリング強化対象となっています。」

今後数カ月で、製品情報(添付文書など)にblack triangleが表示された医薬品が増加する見込みである。

**関連情報**

- ・ モニタリング強化およびblack triangleに関するビデオおよびその他の資料:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000586.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000586.jsp)

- ・ 詳細情報:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff)

---

<sup>A</sup> additional monitoring



---

## 参考情報

\*1: モニタリング強化およびblack triangle (black symbol) の概要は、医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.12 (2013/06/06), 【EU EC】Vol.11 No.08 (2013/04/11), 【英MHRA】Vol.10 No.15 (2012/07/19)を参照。

※本件に関し、英国MHRAが同日付で通知を行っている。

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/CON321806>

なお、英国では、一部の医薬品の集中的なモニタリングを行うBlack Triangle Schemeが、欧州全体での導入以前から長年行われている。

---

## Vol.11 (2013) No.23 (11/07) R04

### 【 EU EMA 】

●EMA が安全性シグナルにもとづいた勧告の公表を開始

#### European Medicines Agency begins to publish recommendations based on safety signals

#### News

通知日: 2013/10/04

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/10/news\\_detail\\_001907.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001907.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/WC500150866.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/WC500150866.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/10/WC500150868.xls](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/10/WC500150868.xls)

#### ◆News

EMAは、ファーマコビジランス・リスク委員会 (PRAC)<sup>A</sup>による安全性シグナルの評価にもとづいた勧告の概要(一覧表)を初めて公表した。

この概要には、2013年9月のPRACの会議で検討されたすべての安全性シグナルとそれらに関する各勧告が記載されている。中央審査方式、各国レベルの双方の承認医薬品に関するPRACの勧告が含まれている。

2012年9月以降にPRACで検討されたすべてのシグナルの累積リストも提供する。

安全性シグナルの評価は通常のファーマコビジランス活動の一環であり、規制当局が医薬品のベネフィットとリスクに関する最新情報を確実に把握しておくために必須の作業である。

---

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18)

安全性シグナルとは、医薬品が引き起こした可能性のある新たなまたは既知の有害事象で、さらに調査が必要な事象である。シグナルは、自発報告、臨床研究、科学論文など、さまざまなデータソースから生成される。

安全性シグナルが特定されたことは、ある医薬品が、報告された有害事象を引き起こしたことを意味しているわけではない。その有害事象は、患者が有する別の疾患の症状である可能性や、患者が服用する別の医薬品が原因となった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に因果関係があるか否かを確認するため、安全性シグナルを評価する必要がある。

因果関係が確立された場合や因果関係がある可能性が高いと考えられる場合には、規制措置が必要となる可能性がある。

規制措置として、通常は製品概要 (SmPC)<sup>B</sup>や患者用添付文書の改訂という形がとられる。中央審査方式での承認医薬品の場合、PRACの勧告は、同意を得るため医薬品委員会 (CHMP)<sup>C</sup>に提出される。各国レベルで承認された医薬品に対する規制措置についてのPRACの勧告は、CMDh (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)<sup>D</sup>に提出される。

その後、医薬品製造販売承認取得者 (MAH)<sup>E</sup>が、勧告に従って対応策を講じることが求められる。

EMAは今後、毎月開催されるCHMPおよびCMDhの会議の後に概要を公表する予定である。

MAHは、自社製品に関するPRACの勧告を常に把握しておくため、概要に記載された情報を定期的にモニターすべきである。

PRACによる安全性シグナルの評価は、2010年のファーマコビジランス法<sup>F</sup>の一成果である。

#### ◆シグナルに関するPRACの勧告—2013年9月2～5日PRAC会議での採択分 (抜粋)

##### (PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 2-5 September 2013)

この資料は、2013年9月2～5日のPRACの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要を示している。

中央審査方式での承認医薬品については、この概要の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの総会 (2013年9月16～19日) で同意を得ており、変更 (variation) についてはCHMPによる評価が行われる予定である。各国レベルでの承認の場合、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されているかについて、各加盟国の関係当局が監督する責務がある。

<sup>B</sup> summary of product characteristics

<sup>C</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use

<sup>D</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

<sup>E</sup> marketing-authorisation holder

<sup>F</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000492.jsp&mid=WC0b01ac058033e8ad)

## 1. 製品情報改訂の勧告

### 1.1. Brentuximab vedotin—肺毒性

|                       |                                           |
|-----------------------|-------------------------------------------|
| 有効成分[‘商品名’]           | Brentuximab vedotin[‘Adcetris’]           |
| 承認方式                  | 中央審査方式                                    |
| シグナル                  | 肺臓炎, 間質性肺疾患, 肺胞出血, 肺毒性(以上PT) <sup>G</sup> |
| PRACの担当者 (rapporteur) | オランダ                                      |
| 採択日                   | 2013年8月19日(文書での手続き)                       |

#### 勧告

- 累積的レビューの評価にもとづき、MAHに対し、2013年10月17日までに、リスク管理計画(RMP)に重要な潜在的リスクとして肺毒性リスクを含めること、および、このリスクについて調査するための適切なファーマコビジランス活動を提案するよう要請する。肝障害や腎障害のある患者など健康状態不良の患者での肺毒性リスクを評価するため、さらにデータが必要である。この患者集団での肺毒性リスクの評価を、肺毒性リスクの調査計画案に含めるべきである。
- MAHは、brentuximab vedotinの製品概要(SmPC)に肺毒性に対する警告を記載するため、2013年9月6日までにEMAに変更の申請を提出すべきである。
- 以前行ったbleomycinによる治療が肺毒性イベントの発現に影響を及ぼした可能性については、今後も慎重にモニタリングを継続すべきである。

### 1.2. Hydroxychloroquineおよびchloroquine—低血糖症

|                       |                                                                |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|
| 有効成分[‘商品名’]           | Hydroxychloroquineおよびchloroquine<br>([‘Plaquenil’]など)          |
| 承認方式                  | 各国レベルでの承認                                                      |
| シグナル                  | 代謝および栄養障害(SOC), 糖代謝障害(糖尿病を含む)<br>(HLGT), 低血糖状態(HLT), 低血糖症(PT)G |
| PRACの担当者 (rapporteur) | デンマーク                                                          |
| 採択日                   | 2013年9月5日                                                      |

#### 勧告

EudraVigilanceおよび文献からの情報に鑑み、また[‘Plaquenil’]のMAHがSmPCの4.4, 4.8項と患者用情報リーフレット(PIL)/添付文書に低血糖リスクに関する情報を記載するためアイスランドに国レベルでの変更の申請を提出する予定であることを考慮すると、hydroxychloroquineまたはchloroquineを含有する製品のMAHは、SmPCおよびPILに低血糖リスクに関する情報を記載するため、60日以内に各国の関係当局に変更の申請を提出すべきである。

<sup>G</sup> シグナルの報告にはMedDRA (ICH国際医薬用語集) が用いられる(訳注)。PT(基本語), SOC(器官別大分類), HLGT(高位グループ語), HLT(高位語)

### 1.3. Nicardipine—妊娠中の適応外使用での急性肺水腫

|                      |                                           |
|----------------------|-------------------------------------------|
| 有効成分[‘商品名’]          | Nicardipine([‘Loxen’]など)                  |
| 承認方式                 | 各国レベルでの承認                                 |
| シグナル                 | Nicardipineの妊娠中の適応外使用(子宮収縮抑制薬として使用)と急性肺水腫 |
| PRACの担当者(rapporteur) | イタリア                                      |
| 採択日                  | 2013年9月5日                                 |

#### 勸告

入手可能なエビデンスにもとづき、PRACは、nicardipine含有医薬品の製品情報を改訂すべきであると勧告した。経口剤および非経口剤の双方について、妊娠中、特に多胎妊娠および/またはβ2刺激薬併用の場合、nicardipineを子宮収縮抑制薬として使用すると急性肺水腫のリスクがあることを強調するため、製品情報の4.6, 4.8項に記載を追加すべきである。また、MAHの提出結果とともに、肺水腫がCCDS<sup>H</sup>で報告されていることを考慮すると、この有害反応をSmPCの4.8項にも追加すべきである。MAHは、60日以内に各国関係当局に変更の申請を提出すべきである。

### 2. 追加データ提出の勧告

| INN                        | シグナル          | PRAC Rapporteur | MAHに求められる対応                     | MAHおよび[‘商品名’]                                                                                            |
|----------------------------|---------------|-----------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Denosumab                  | 血管炎           | スウェーデン          | 追加データ(次回のPSUR <sup>I</sup> で提出) | Amgen Limited                                                                                            |
| Dexmedetomidine            | 乳児無呼吸発作       | 英国              | 追加データ(2013年11月9日までに提出)          | Orion Pharma                                                                                             |
| インターフェロンβ-1a, インターフェロンβ-1b | 血栓性微小血管症(TMA) | 英国              | 追加データ(2013年11月9日までに提出)          | Bayer Pharma AG [‘Betaferon’], Merck Serono Europe Limited [‘Rebif’], Novartis Europharm Ltd [‘Extavia’] |
| Triamcinolone acetonide    | 閉経後出血         | 英国              | 追加データ(2013年11月9日までに提出)          | Bristol Myers Squibb                                                                                     |
| Ustekinumab                | 剥脱性皮膚炎        | 英国              | 追加データ(2013年11月9日までに提出)          | Janssen Research & Development, LLC                                                                      |
| Vemurafenib                | 腎不全           | スウェーデン          | 追加データ(次回のPSURで提出)               | F. Hoffmann-La Roche AG                                                                                  |

### 3. その他の勧告

| INN        | シグナル       | MAHに求められる対応  | MAH                    |
|------------|------------|--------------|------------------------|
| Fingolimod | 自然流産および枯死卵 | PSURでのモニタリング | Novartis Europharm Ltd |

<sup>H</sup> Company Core Data Sheet(企業中核データシート)

<sup>I</sup> Periodic Safety Update Report(定期的安全性最新報告)

◆2012年9月以降にPRACで検討されたシグナルのリスト

(List of signals discussed at PRAC since September 2012)

◇製品情報改訂の勧告に至ったシグナル(2012年9月～2013年9月)\*

| INN                             | シグナル                                                                         |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Adalimumab                      | 皮膚筋炎                                                                         |
| Agomelatine                     | 血管浮腫                                                                         |
| Atazanavir                      | 血管浮腫                                                                         |
| Bevacizumab                     | アナフィラキシーショック                                                                 |
| Brentuximab Vedotin             | 間質性肺疾患, 肺胞出血, 肺毒性                                                            |
| Chloroquine, hydroxychloroquine | 低血糖症                                                                         |
| Cinacalcet                      | 小児臨床研究での重度の低カルシウム血症による致死例                                                    |
| Clopidogrel                     | Clopidogrel, ticlopidine のいずれかに対してアレルギー反応および/または血液学的反応の既往がある患者におけるこの2剤の交差反応性 |
| Clopidogrel                     | 好酸球性肺炎                                                                       |
| Docetaxel                       | CYP3A4 が関与した重篤または致死性の薬物相互作用(グレープフルーツジュース, dronedarone)                       |
| Duloxetine                      | セロトニン症候群に至った linezolid との薬物相互作用                                              |
| Efavirenz                       | <i>Ginkgo biloba</i> (イチョウ)との薬物相互作用                                          |
| Erlotinib                       | 手掌・足底発赤知覚不全症候群 (PPES)                                                        |
| Etanercept                      | 皮膚筋炎                                                                         |
| Exenatide / Liraglutide         | 胃腸管の狭窄および閉塞                                                                  |
| Filgrastim, Pegfilgrastim       | 全身性毛細血管漏出症候群 (SCLS), サイトカイン放出症候群 (CRS)                                       |
| Fingolimod                      | 血球貪食症候群                                                                      |
| Infliximab                      | 皮膚筋炎                                                                         |
| Lopinavir/ritonavir, quetiapine | Lopinavir/ritonavir と quetiapine の薬物相互作用による鎮静                                |
| Mirtazapine                     | 睇炎                                                                           |
| Nicardipine                     | 妊娠中の適応外使用での急性肺水腫                                                             |
| Nicardipine                     | 血小板減少症                                                                       |
| Roxithromycin                   | 聴覚障害                                                                         |
| Roxithromycin                   | スタチン系薬との相互作用に続発した横紋筋融解症                                                      |
| Sugammadex                      | 過敏反応と無関係な呼吸器症状                                                               |
| Tamsulosin                      | ドライマウス症候群                                                                    |
| Temozolomide                    | 肝不全                                                                          |
| Ticagrelor                      | グレープフルーツジュースとの相互作用                                                           |
| Tiotropium bromide              | アナフィラキシー反応                                                                   |
| Tolvaptan                       | 脱水                                                                           |
| Tolvaptan                       | 多発性嚢胞腎患者での高用量 tolvaptan の使用に伴う重篤な肝障害                                         |
| Tramadol                        | 低血糖症                                                                         |
| Trazodone                       | 高用量での使用開始による体位性低血圧と傾眠                                                        |

\*ワクチンに関するシグナルを除く

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.23 (2013/11/07)

Vol.11 (2013) No.23 (11/07) R05

【 豪TGA 】

●Atomoxetine: 小児および青年での自殺傾向

**Atomoxetine and suicidality in children and adolescents**

**Medicines Safety Update, Volume 4, Number 5; 2013**

通知日: 2013/10/01

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2013-05.pdf>

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-05.htm>

小児の死亡1例を含む重篤な有害事象がTGAに報告されたことから、atomoxetine[‘Strattera’]を処方された小児および青年での自殺念慮および自殺行為のリスクについて、医療従事者が親や介護者に十分な情報を提供する重要性が高まっている。

Atomoxetineは、6歳以上の小児、青年、および成人に対し、DSM-IV<sup>A</sup>の診断基準にもとづき定義された注意欠陥/多動性障害(ADHD)<sup>B</sup>の治療を適応とする。

Atomoxetineに伴う自殺念慮と自殺行為のリスクはよく知られており、atomoxetineの製品情報<sup>C</sup>では、「使用上の注意」の項および枠組み警告でそのリスクが強調されている。



◇臨床試験

臨床試験で、atomoxetine群の小児と青年に、プラセボ群と比べ、自殺念慮のリスク上昇がみられた。12の短期試験(試験期間:6~18週)(11試験はADHD, 1試験は遺尿症に関連)を統合解析した結果、自殺念慮の発生割合はatomoxetine投与群で0.4%(5/1357)、プラセボ投与群で0%(0/851)であった。Atomoxetine治療群で自殺企図が1例報告された。

◇有害事象データ

TGAは2013年7月までに、atomoxetineに関連した精神障害74例の報告を受けている。そのうち65例では、atomoxetineが唯一の被疑薬であった。報告例の半数以上(42例)は自殺念慮の報告であった。患者の年齢が記載されていた自殺念慮報告38例のうち、28例は小児および18歳以下の青年であった。TGAは、atomoxetineによる治療を受けていた小児および青年での自殺未遂2例、小児での自殺既遂1例の報告も受けている。

<sup>A</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (米国精神医学会の精神疾患の診断・統計マニュアル) (訳注)

<sup>B</sup> Attention Deficit Hyperactivity Disorder

<sup>C</sup> <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=pi&q=atomoxetine>

◇医療従事者向け情報

医療従事者は、小児および青年にatomoxetineの処方を検討する際、atomoxetine療法のベネフィットと自殺傾向のリスクとを慎重に比較考量すべきである。

Atomoxetineを処方した患者に対し、自殺傾向を注意深くモニターすべきであり、特に治療開始後数カ月間、および用量の変更があった場合は必ずモニターすべきである。

親や介護者に対し、リスクについて警告するとともに、通常と異なる行動や自殺傾向の前兆（不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア、軽躁、躁病など）をモニターする必要があることに注意喚起すべきである。また親や介護者に対し、このような徴候を見つけた場合、直ちに医師の診察を受けさせることが重要であると助言すべきである。

Atomoxetineに関連した有害事象をすべてTGAに報告するよう、医療従事者に奨励する。

---

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.7 No.10(2009/05/14), 【カナダHealth Canada】Vol.6 No.18(2008/09/04),

【米FDA】Vol.3 No.20(2005/10/20)

薬剤情報

◎Atomoxetine〔アトモキセチン塩酸塩, Atomoxetine Hydrochloride (JAN), AD/HD治療薬〕国内:  
発売済 海外:発売済

---

Vol.11 (2013) No.23 (11/07) R06

【NZ MEDSAFE】

●Dabigatran etexilate[‘Pradaxa’]:食道潰瘍のリスク

Pradaxa (dabigatran etexilate) and oesophageal ulcer

Trans-Tasman Early Warning System - Alert Communication

通知日:2013/10/04

<http://www.medsafe.govt.nz/Projects/B2/2013/dabigatran-oesophageal-ulcer.asp>

オーストラリア・ニュージーランド合同(Trans-Tasman)早期警告システムからの警告<sup>A</sup>



Dabigatran etexilate[‘Pradaxa’]は抗凝固薬である。手術後の血栓形成の防止に役立つ。心拍異常(心房細動)のある患者での血栓や脳卒中の予防にも用いられる。[‘Pradaxa’]は、消化管潰

---

<sup>A</sup> このシステムに関しては医薬品安全性情報【ANZTPA】Vol.11 No.14(2013/07/04)参照。

瘍の発症と関連することが知られている。しかし、最近の症例報告で、[‘Pradaxa’]が食道にも潰瘍を引き起こす可能性のあることが明らかになった。食道潰瘍の発症リスクは、[‘Pradaxa’]を常に食物およびコップ一杯の水と共に服用することで、最小限に抑えることができる。

#### ◇対象となる製品

今回の警告は、Boehringer Ingelheim社製のdabigatran etexilate[‘Pradaxa’]のみを対象としている。

#### ◇消費者および介護者向け情報

- カプセルが胃に到達しやすいよう、[‘Pradaxa’]を常に食物およびコップ一杯の水と共に服用すること。
- カプセルが飲み込みにくい場合や、[‘Pradaxa’]の服用開始後に胸焼けが起こるようになった場合は、担当医にさらに助言を求めること。
- 担当医から指示されない限り、服用を中止しないこと。中止した場合、血栓が生じるリスクがある。
- 懸念があれば担当医を受診すること。
- 有害事象を有害反応モニタリングセンター (CARM)<sup>B</sup>へ報告すること。

#### ◇医療従事者向け情報

- 患者すべてに、[‘Pradaxa’]を食物およびコップ一杯の水と共に服用するよう助言すること。これにより、カプセルが食道内に滞留して接触性の潰瘍が生じるリスクを最小限に抑えられる。
- [‘Pradaxa’]の使用開始後に胃食道逆流症の症状が新たに発現したと患者が訴えた場合、正しい方法で服用しているか確認すること。
- 嚥下が困難な患者では別の抗凝固薬が必要となる場合がある。
- 経鼻胃管使用患者には[‘Pradaxa’]は不適であり、また脱カプセルすべきではない。
- 有害事象をCARMへ報告すること。

#### ◇データの要約

世界各地からBoehringer Ingelheim社へ、以下の3タイプの食道潰瘍の症例が報告されている。

- 嚥下が困難な患者や、カプセルが滞留していると感じた患者。このような患者の多くは、カプセルをごく少量の水で服用したか、カプセル服用後すぐ横になったかのいずれか、あるいは両方であったことが言及されていた。
- 胃食道逆流症を発症した患者。
- カプセルの服用法が正しくなかった患者。特に、カプセルを開けたり壊したりして、中身の顆粒を服用していた。

---

<sup>B</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring



さらに, positive re-challenge<sup>C</sup>の症例も報告されている。ニュージーランドでは, CARMに類似の症例が3例報告されている。

#### ◇MedSafeが講じている措置

Boehringer Ingelheim社は[‘Pradaxa’]のデータシートを改訂した。MedSafeは, 他のすべての医薬品と同様, [‘Pradaxa’]の安全性について引き続きモニターする。

#### 関連情報

- [‘Pradaxa’]に関する消費者向け医薬品情報(CMI)<sup>D</sup>:  
<http://www.medsafe.govt.nz/Consumers/cmi/p/Pradaxa.pdf>
- [‘Pradaxa’]のデータシート:  
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/p/Pradaxacap.pdf>

---

#### 薬剤情報

© Dabigatran Etexilate [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), 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>C</sup> 被疑薬の使用再開で有害反応が再発すること。(訳注)

<sup>D</sup> Consumer Medicine Information

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子