

# 医薬品安全性情報 Vol.11 No.24 (2013/11/21)

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)】

- 白血病治療薬 ponatinib [‘Iclusig’]: FDA が製造業者に販売一時停止を要請 .....2

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

- Valproate 製品: レビューを開始 .....4
- ヒドロキシエチルデンプン含有輸液: 敗血症や熱傷の患者, 危篤状態の患者には今後使用すべきでない (PRAC および CMDh の結論) .....6
- 混合型ホルモン避妊薬: ベネフィットがリスクを上回ることを PRAC が確認 .....9
- Ponatinib [‘Iclusig’]: 重篤な血管閉塞性イベントのリスクに関する最新情報 .....11

#### 【カナダ Health Canada】

- Cinacalcet [‘Sensipar’]: 心臓へのリスクに関する新たな警告 .....13

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

- Mefloquine hydrochloride [‘Lariam’]: 視覚障害の可能性 .....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.24 (11/21) R01

【 米FDA 】

● 白血病治療薬 ponatinib [‘Iclusig’]: FDA が製造業者に販売一時停止を要請

**FDA asks manufacturer of the leukemia drug Iclusig (ponatinib) to suspend marketing and sales**

**Drug Safety Communication**

通知日: 2013/10/31

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373040.htm>

この更新情報は、2013年10月11日付FDA Drug Safety Communication<sup>A</sup>の続報である。



FDAは白血病の化学療法薬であるponatinib [‘Iclusig’]の製造業者に対し、生命を脅かす血栓と重度血管狭窄のリスクのため、ponatinibの販売を一時停止するよう要請した。Ponatinibのリスクをさらに把握し、同薬の使用によるベネフィットがリスクを上回る見込みのある患者集団を特定するため、FDAは引き続きponatinibの評価を行う。現在 [‘Iclusig’] を使用している患者は、治療継続のリスクとベネフィットについて担当の医療従事者と相談すべきである。

[‘Iclusig’]の製造業者であるAriad Pharmaceuticals社は、FDAが安全性評価を継続している間 [‘Iclusig’] の販売を一時停止するよう求めたFDAの要請に同意した。現時点で、患者と医療従事者は、[‘Iclusig’]に関する以下の新たな推奨に従うべきである。

- 現在 [‘Iclusig’] を使用中であるが同薬が奏効していない患者は、直ちに治療を中止し、代替の治療選択肢について担当の医療従事者と相談すべきである。
- 現在 [‘Iclusig’] を使用中で同薬が奏効している患者は、得られる可能性のあるベネフィットがリスクを上回っていると担当の医療従事者が判断した場合、FDAが安全性調査を継続している間、単一患者IND<sup>B</sup>申請、または治験薬拡大利用登録プログラム<sup>C</sup>の下で治療を受けるべきである。FDAは製造業者と共同で、このような患者がINDまたは治験薬拡大利用登録プログラムの下で治療が受けられるよう、これらのプログラムに患者を速やかに移行する計画に取り組む予定である。
- 医療従事者は、他の治療選択肢が利用できず、他の可能なすべての治療法が奏効しなかった場合を除き、新たな患者に [‘Iclusig’] での治療を開始すべきではない。他の治療選択肢が利用できず、他の治療法が奏効しなかった患者については、担当の医療従事者の判断で、IND

<sup>A</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm370945.htm>

Ponatinib 治療中の患者で、生命を脅かす血栓と重度血管狭窄の症例報告が増加していることを通達。(訳注)

<sup>B</sup> Investigational New Drug (治験薬)

<sup>C</sup> expanded access registry program

または治験薬拡大利用登録プログラムによる治療を検討することが可能である。

FDAが先頃行った[‘Iclusig’]に関する調査で、2012年12月の承認以降、血栓と血管狭窄の発現率が上昇していることが明らかになった。現時点で、第II相臨床試験(治療期間の中央値1.3年)の被験者の約24%(約4人中1人)と、第I相臨床試験(治療期間の中央値2.7年)の被験者の約48%に、血管系の重篤な有害事象が発現している。有害事象は、致死性および生命を脅かす心臓発作、脳卒中、組織壊死に至る四肢の血流障害、血流回復のため緊急外科手術を要した四肢・心臓・脳の血管の重度狭窄などである。一部の患者では、[‘Iclusig’]による治療の開始後わずか2週間で、致死性を含む重篤な有害事象が発現した。第I相、第II相臨床試験はいずれも対照群が設定されていなかったため、これらの有害事象と[‘Iclusig’]との関係を確定することはできないが、有害事象の発現率上昇とパターンは、その多くが薬剤性であることを強く示唆している。FDAは現時点で、安全な用量や曝露期間を特定できていない。

第II相臨床試験で、心臓、脳、および四肢の血管に関わる有害事象は、それぞれ患者の12%、6%、および8%に認められた。20代の患者を含め、心血管系リスク因子のあった患者、なかった患者のいずれにも、これらの有害事象が発現した。失明または霧視に至った眼の重篤な有害事象も、[‘Iclusig’]治療群で発生した。また、臨床試験の[‘Iclusig’]治療群では、患者の67%に高血圧が発現した。致死例を含む心不全も[‘Iclusig’]治療群の8%で起こっていた。

FDAは今後新たな情報が得られれば、迅速に医療従事者と患者に通知する予定である。

## 関連情報

- Physician Request for an Individual Patient IND under Expanded Access for Non-emergency or Emergency Use  
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm107434.htm>
- Access to Investigational Drugs Outside of a Clinical Trial (Expanded Access)  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/AccessToInvestigationalDrugs/ucm176098.htm>

---

## 参考情報

※FDAは2013年11月5日付Drug Safety Communicationで、ponatinib[‘Iclusig’]の使用によりベネフィットが得られている患者が治療を継続するための具体的な手続きについて通知している。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm373040.htm>

※本件に関するEU EMAの対応については、本号(Vol.11 No.24)のEUの記事を参照。

## 薬剤情報

©Ponatinib [Ponatinib Hydrochloride (USAN), BCR/ABL阻害薬, 白血病治療薬] 海外発売済

**Vol.11 (2013) No.24 (11/21) R02**

**【 EU EMA 】**

**●Valproate 製品:レビューを開始**

**Start of review of valproate and related substances**

**Referral**

通知日:2013/10/10

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Valproate\\_and\\_related\\_substances\\_31/Procedure\\_started/WC500151970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Procedure_started/WC500151970.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate\\_and\\_related\\_substances/human\\_referral\\_prac\\_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

EMAは、valproateおよびその関連製品と妊婦でのそれらの使用に関し、レビューを開始した。

Valproate製品は、てんかん、および双極性障害の治療に用いられる。妊婦が抗てんかん薬を使用した場合、出生児での先天性欠損のリスクが上昇する可能性があること、またvalproate製品では他の抗てんかん薬に比べて特定の先天性欠損のリスクが高い可能性があることが、以前から知られている。また、妊娠中にvalproate製品による治療を受けていた場合、出生児に発達遅延が生じる可能性があることも知られている。EUでのvalproate製品の製品情報には、妊娠中の使用に関する情報が記載されている。

Valproate製品のレビューは、一部の小児で、自閉症の可能性を含め、持続性の発達障害が起こるおそれがあることを示唆する新たな研究が公表されたことを受け、英国医薬品庁(MHRA)<sup>A</sup>によって要請された。またMHRAは、valproate製品の製品情報を、最新のエビデンスに合わせて改訂する必要性を指摘した。

EMAは今回、valproateおよびその関連製品のベネフィット/リスクに関して入手可能なデータをレビューし、妊婦での使用について見解を示す予定である。

**◇Valproate製品について**

Valproateおよびその関連製品は、EUで1960年代からてんかんと双極性障害の治療に使用されてきた。Valproate製品の中には、一部のEU加盟国で、片頭痛の予防に用いられているものもある。

Valproateの正確な作用機序は十分解明されていないが、神経伝達物質のGABA<sup>B</sup>(気分を安定させる作用がある)の量を増加させることで作用すると考えられている。Valproateはまた、Na<sup>+</sup>チャネルを抑制して細胞内へのNa<sup>+</sup>イオン流入を阻害し、それにより脳内の過度の電氣的活動を抑制するよう作用するとも考えられる。

Valproateおよびその関連製品は、EU全加盟国、ノルウェー、およびアイスランドで、各国レベル

<sup>A</sup> Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency

<sup>B</sup> gamma-amino butyric acid (γアミノ酪酸)

で承認されている。[‘Absenor’], [‘Convival Chrono’], [‘Convulex’], [‘Convulsofin Tabletten’], [‘Delepsine’], [‘Depakine’], [‘Deprakine’], [‘Diplexil’], [‘Dipromal’], [‘Epilim’], [‘Episenta’], [‘Epival’], [‘Ergenyl’], [‘Espa-Valept’], [‘Hexaquin’], [‘Leptilan’], [‘Micropakine L.P.’], [‘Orfiril’], [‘Orlept’], [‘Petilin’], [‘Valberg’], [‘Valepil’], [‘Valhel’]など、さまざまな商品名で販売されている。

#### ◇レビューの手続きについて

Valproateおよびその関連製品のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、英国の要請により開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>C</sup>がこのレビューを実施中であり、一連の勧告を行う予定である。Valproateおよびその関連製品はすべて各国レベルで承認されているため、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>に送られ、最終的な立場 (final position) が決定される。CMDhはEU加盟各国の医薬品規制機関を代表する団体であり、各国レベルで承認された医薬品の安全性基準をEU全域で調和させる役割を担っている。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23), Vol.9 No.15 (2011/07/21), Vol.7 No.26 (2009/12/24),  
【豪TGA】Vol.7 No.10 (2009/05/14), 【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.08 (2009/04/16)

#### 薬剤情報

◎Valproic Acid[ {バルプロ酸ナトリウム, Sodium Valproate (JP)} , Valproate Sodium (USAN), 抗てんかん薬, 片頭痛治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

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

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

Vol.11 (2013) No.24 (11/21) R03

【 EU EMA 】

●ヒドロキシエチルデンプン含有輸液:敗血症や熱傷の患者, 危篤状態の患者には今後使用すべきでない(PRAC および CMDh の結論)

**PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients ; CMDh endorses PRAC recommendations**

**Referral**

通知日:2013/10/11, 2013/10/25

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_medicines\\_107/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500151971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines_107/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500151971.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_medicines\\_107/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500153118.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines_107/Position_provided_by_CMDh/WC500153118.pdf)

◆PRACの勧告(抜粋)

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)<sup>A</sup>は、ヒドロキシエチルデンプン(HES)輸液について、新たな情報を評価するとともに、研究とリスク最小化策をさらに行うとの企業の確約を得た後、レビューを終了した。PRACは、敗血症や熱傷の患者および危篤状態の患者の治療にHES輸液を使用した場合、腎障害と死亡のリスクが上昇するため、今後は上記の患者には同薬を使用してはならないとの見解を示した。しかしPRACは、急性失血による血液量減少症の治療については、適切なリスク低減策を取るとともに追加の研究を実施するとの条件で、今後もHES輸液を使用できるとした。



HES輸液のレビューは当初、HES輸液による治療を受けた敗血症患者では死亡リスクが上昇すること<sup>1, 2)</sup>、また危篤状態の患者では透析を要する腎障害のリスクが上昇すること<sup>1, 2, 3)</sup>が研究から示されたことを受け、ドイツの医薬品庁(BfArM)<sup>B</sup>の要請で開始された。

PRACは2013年6月13日、すべての患者についてHES輸液の使用を中止すべきとの結論を示した。その後、PRACはこの最初の勧告時には入手していなかった新たな研究などのエビデンスを解析、検討した。またPRACは、HES輸液の使用制限や企業による新たな研究の実施の確約を含む、追加のリスク最小化策案も検討した。

PRACは、現時点で入手可能なすべてのデータにもとづき、HES輸液治療によってベネフィット

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

<sup>B</sup> Federal Institute for Drugs and Medical Devices

が従来通り得られると考えられる患者集団があるかを検討した。その結果、危篤状態の患者および敗血症患者では、腎障害と死亡のリスク上昇を示す明確なエビデンスがあるため、HES輸液を今後使用すべきではないと結論した。しかし、PRACは、急性失血による血液量減少症で、「晶質液」として知られる別の輸液による治療のみでは不十分と考えられる患者には、今後もHES輸液を使用できることで合意した。PRACは、これらの患者についてリスク最小化策が必要であることを認めており、24時間を超えてHES輸液を投与しないこと、および少なくとも90日間は患者の腎機能をモニターすることを勧告した。PRACはまた、待機的手術患者および外傷患者でのHES輸液の使用に関する研究をさらに実施するよう要請した。

PRACの勧告は、2013年10月21～23日のCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)<sup>C</sup>の会議で検討される予定である。

#### ◆CMDhがPRACの勧告を支持<sup>D</sup>(抜粋)

**Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients – CMDh endorses PRAC recommendations**

CMDhは、PRACの上記勧告を多数決で支持した。

#### ◇医療従事者向け情報

- ・ 敗血症や熱傷の患者および危篤状態の患者では、HES輸液を使用した場合に腎障害と死亡のリスクが上昇するため、今後は同薬を使用してはならない。
- ・ HES輸液は、急性失血による血液量減少症で、晶質液による治療のみでは不十分と考えられる場合に限り、使用すべきである。
- ・ 手術を受ける患者および外傷患者については、頑健な長期安全性データがない。治療から期待されるベネフィットと、長期安全性が不確実であるというリスクを慎重に比較し、他の治療選択肢も検討すべきである。外傷患者および待機的手術患者でのHES輸液の使用に関する研究がさらに実施される予定である。
- ・ HES輸液は、可能な限り短期間で最小有効量の使用にとどめるべきである。治療にあたっては、適切な目標値に到達次第直ちに同薬の静注を中止できるように、血行動態モニタリングを継続すること。
- ・ HES輸液は今後、腎障害患者または腎代替療法を受けている患者に対しては使用禁忌とする。腎障害の最初の徴候がみられた時点で、HES輸液の投与を中止しなければならない。報告では、HES輸液の投与後90日までに腎代替療法が必要となった患者の割合が高いことが示されている。HES輸液の投与後は患者の腎機能をモニターすべきである。
- ・ 重度の凝血異常がある場合、HES輸液の使用は禁忌である。凝血異常の最初の徴候がみられた時点で、HES輸液の投与を中止すべきである。反復投与の場合は、血液凝固パラメータを慎重にモニタリングすべきである。

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

<sup>D</sup>[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Hydroxyethyl\\_starch-containing\\_medicines\\_107/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500153118.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines_107/Position_provided_by_CMDh/WC500153118.pdf)

これらの勧告は、臨床研究、メタアナリシス、市販後報告などからのすべての安全性・有効性データのレビューにもとづいており、このレビューには最近のデータ<sup>4, 5, 6</sup>も含まれている。

医療従事者には、レビュー結果およびHES使用法の変更について文書で通知する。

#### 参考資料

- 1) Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367(2):124-34
- 2) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125-39
- 3) Myburgh J, Finder S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901-11
- 4) Annane D. et al. CRISTAL: Colloids Compared to Crystalloids in Fluid Resuscitation of Critically Ill Patients: A Multinational Randomised Controlled Trial. NCT00318942  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00318942>
- 5) Siegemund M. Firstly presented at European Society of Anaesthesiology conference 2012. Basel Study for Evaluation of Starch (130;0.4) Infusion in Septic Patients:BaSES (130;0.4)  
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00273728>
- 6) Rational Fluid Therapy in Germany (RaFTinG). Available on ClinicalTrials.gov (NCT01122277) last updated on 07 July 2011  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01122277?term=NCT01122277&rank=1>

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.18 (2013/08/29), Vol.11 No.15 (2013/07/18), 【米FDA】Vol.11 No.15 (2013/07/18)ほか

※本件に関し、ニュージーランドMedsafeから2013年11月12日付で更新情報が通知された。医薬品有害反応委員会(MARC)はHES含有輸液をレビューし、手術を受ける患者での使用については懸念がなく、危篤状態の患者については、メタアナリシス等のデータに限界があり明確な結論に至らないとしている。

['Starquin200'](注射液6%, 10%)の供給元は、同製品をニュージーランド市場から回収した。

<http://www.medsafe.govt.nz/projects/B2/monitoring-communications.asp>

#### 薬剤情報

◎Hydroxyethylstarch〔ヒドロキシエチルデンプン, Hydroxyethylated starch (JAN), 代用血漿・体外循環希釈剤〕国内:発売済 海外:発売済

※Hydroxyethyl starchはINN表記ではなく、WHOのATC分類による表記。



Vol.11 (2013) No.24 (11/21) R04

【 EU EMA 】

●混合型ホルモン避妊薬: ベネフィットがリスクを上回ることを PRAC が確認

**PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks**

**Referral**

通知日: 2013/10/11

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500151959.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500151959.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Combined\\_hormonal\\_contraceptives/human\\_referral\\_prac\\_000016.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

(抜粋)

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>は、混合型ホルモン避妊薬 (CHC)<sup>B</sup>の使用に伴う静脈血栓塞栓症 (VTE)<sup>C</sup>のリスクについてレビューした。PRACは、望まない妊娠を回避するためのCHCの使用については、依然としてベネフィットがリスクを上回っていると結論した<sup>D</sup>。

CHCを何ら問題なく使用している女性にとって、このレビューはCHCの使用を中止する理由とはならない。CHCを使用する女性がVTEのリスクと徴候・症状を認識していること、および医師が処方時に個々の女性のリスク因子を考慮することが重要である。



今回のレビューで、すべてのCHCについて、VTEのリスクは低いことが確認され、CHCの種類 (含有するプロゲステロゲンの種類が異なる) により、リスクの程度にわずかな差があることが示された。またこのレビューにより、CHCを使用する女性と、助言や臨床上的ケアを行う医療従事者に対し、適正な情報を確実に提供することの重要性が強まった。

CHCに伴うリスクは時間経過とともに変化するため、医師はCHCを処方する際、その女性の血栓リスクを定期的に評価すべきである。リスク因子としては、喫煙、過体重、加齢、片頭痛があること、VTEの家族歴、過去数週間以内の出産などがある。医師は、VTEのリスクについて、処方したCHCを別のCHCと比較することも考慮すべきである。

医師およびCHCを使用する女性は、血栓塞栓症の徴候・症状 (下肢の重度の疼痛や腫脹、突

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

<sup>B</sup> combined hormonal contraceptive

<sup>C</sup> venous thromboembolism

<sup>D</sup> 混合型避妊薬のレビューは、指令 2001/83/EC 第 31 条にもとづき、フランスの要請により 2013 年 2 月に開始された。

然起こる原因不明の息切れ, 呼吸促迫や咳嗽, 胸痛, 顔面や腕, 脚の脱力またはしびれ感など)に引き続き注意することが重要である。CHCを使用する女性がこれらの徴候・症状のいずれかを発現した場合には, 直ちに医師の診察を受けるべきである。

PRACの勧告は医薬品委員会(CHMP)<sup>E</sup>に提出され, 2013年11月18~21日の総会でEMAの最終見解が採択される見込みである<sup>F</sup>。

#### ◇プロゲストーゲンの種類によるVTEリスクの相違

CHCに伴うVTEリスクは, 含有されるプロゲストーゲンの種類により製品間で異なる。PRACは, すべての入手データを評価した後に以下のように結論した。

- プロゲストーゲンとしてlevonorgestrel, norgestimate, norethisteroneのいずれかを含有するCHCでは, リスクが最も低い。このタイプのCHCを使用する女性では, VTEの症例は10,000人あたり年間5~7例と推定される。
- プロゲストーゲンとしてetonogestrel, norelgestrominのいずれかを含有するCHCのリスクは上記より高く, 女性10,000人あたり年間6~12例と推定される。
- プロゲストーゲンとしてgestodene, desogestrel, drospirenoneのいずれかを含有するCHCのリスクも高く, 女性10,000人あたり年間9~12例と推定される。
- Chlormadinone, dienogest, nomegestrolのいずれかを含有するCHCについては, 他のCHCと比較したリスクの相違を示す十分なデータがないが, 現在, 新たな研究が進行中, または実施が予定されている。

なお, CHCを使用しておらず妊娠していない女性では, VTEの症例は10,000人あたり年間約2例と考えられる。

今回のレビューでは, CHCの使用に伴う動脈血栓塞栓症リスクについても検討した。このリスクは非常に低く, プロゲストーゲンの種類が異なる製品間でのリスクの相違を示すエビデンスはない。

添付文書などの製品情報が改訂される予定で, この改訂により, 女性が担当医と相談して十分な情報を得た上で, 避妊法の選択について意思決定する際に役立つ内容になる予定である。差し当たり, 疑問や懸念のある女性は, 次回の定期診察時に担当医に相談すべきである。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.9 No.14 (2011/07/07)ほか

#### 薬剤情報

---

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

<sup>F</sup> CHCの販売企業には, PRACの勧告の受理から15日以内に勧告の再検討を求める権利があり, 再検討が求められた場合, レビューが最終的に決着する予定時期が遅れることになる。

下記薬剤には海外で卵胞ホルモンとの合剤でのみ販売されているものもある。

◎Levonorgestrel〔レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Norgestimate〔黄体ホルモン剤, 避妊薬〕 海外: 発売済

◎Norethisterone〔ノルエチステロン (JP), 黄体ホルモン剤, 避妊薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Etonogestrel〔黄体ホルモン剤, 避妊薬〕 海外: 発売済

◎Norelgestromin〔黄体ホルモン剤, 避妊薬〕海外: 発売済

◎Gestodene〔黄体ホルモン剤, 避妊薬〕海外: 発売済

◎Desogestrel〔デソゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では卵胞ホルモン剤との合剤でのみ販売。

◎Drospirenone〔ドロスピレノン, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では卵胞ホルモン剤との合剤でのみ販売。

◎Chlormadinone〔クロルマジノン酢酸エステル, Chlormadinone Acetate (JP), 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬, 前立腺肥大症治療薬, 前立腺癌治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では避妊薬としての適応はない。

◎Dienogest〔ジエノゲスト, 黄体ホルモン剤, 第4世代プロゲスチン, 経口避妊薬, 子宮内膜症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※国内では避妊薬としての適応はない。

◎Nomegestrol〔黄体ホルモン剤, 経口避妊薬〕海外: 発売済

## Vol.11 (2013) No.24 (11/21) R05

### 【 EU EMA 】

●Ponatinib [‘Iclusig’]: 重篤な血管閉塞性イベントのリスクに関する最新情報

**PRAC updates on the risks of serious vascular occlusive events associated with cancer medicine Iclusig**

**Press release**

通知日: 2013/11/08

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/11/WC500154025.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500154025.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/11/news\\_detail\\_001949.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1URL](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001949.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1URL)

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>は、2013年11月4～7日の会議で、抗がん薬ponatinib [‘Iclusig’] についての新たな情報をレビューした。同薬では、血管閉塞性イベントなどの副作用の発現率が、EUでの製造販売承認当初 (2013年7月) の報告より高いことが最近示

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

唆されている。

心筋梗塞など、血栓症に関連した症状は[‘Iclusig’]の副作用として知られており、EUの現行の製品情報には心筋梗塞、脳梗塞、および関連疾患のリスクについて記載されている。

PRACは、患者と医療従事者に対し、注意を強化した上で承認適応での使用を継続してよいこと、血栓塞栓症と血管閉塞の症状が現れないか緊密にモニターすべきであることを、助言する。



[‘Iclusig’]はチロシンキナーゼ阻害薬クラスに属する抗がん薬で、慢性骨髄性白血病(CML)、およびフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病(Ph+ ALL)の治療に用いられている。EUでは、初回承認時から、このクラスの医薬品で他に利用できる選択肢のない患者(例えば、このクラスの他の医薬品に対して忍容性がないか治療抵抗性を示す患者など)に[‘Iclusig’]の使用が限定されていた。

製品情報を改訂して心血管リスクに対する警告を強化し、[‘Iclusig’]による治療開始前に患者の心血管治療を最適化するためのガイダンスを盛り込むよう、PRACは勧告した。この勧告は、EMAのCHMP(医薬品委員会)<sup>B</sup>が、[‘Iclusig’]の製品情報改訂のため2013年10月24日から行っている手続きの中で検討する予定である。CHMPは、11月18～21日に開催される次回の会議で見解を発表する見込みである。

製品情報の改訂に加え、[‘Iclusig’]のベネフィット/リスク・プロファイルに関し詳細なレビューを行う必要性もPRACは強調した。

#### ◇[‘Iclusig’]について

[‘Iclusig’]はEU内で、以下に該当する成人患者への使用を適応としている。

- 慢性骨髄性白血病の慢性期、移行期、急性転化期患者のうち
  - Dasatinibまたはnilotinibに抵抗性の患者
  - Dasatinibまたはnilotinibに忍容性がなく、いずれかの使用後のimatinib治療は臨床的に適切でない患者
  - T315I変異を有する患者
- フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病患者のうち
  - Dasatinibに抵抗性の患者
  - Dasatinibに忍容性がなく、dasatinib使用後のimatinib治療は臨床的に適切でない患者
  - T315I変異を有する患者

注:

- [‘Iclusig’]の製造販売承認取得者はAriad社である。
- [‘Iclusig’]はオーファンドラッグである。

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

- [‘Iclusig’]は現在、オーストリア、フランス、ドイツ、ルクセンブルク、オランダ、および英国で販売されている。

---

#### 参考情報

※FDAは、ponatinib[‘Iclusig’]の使用に伴う生命を脅かす血栓と重度血管狭窄のリスクについて2013年10月11日付Drug Safety Communication(DSC)にて情報提供し、さらに10月31日付DSCにて、製造業者に販売一時停止を要請したことを通知している。詳細は本号(Vol.11 No.24)のFDAの記事を参照。

#### 薬剤情報

◎Ponatinib [Ponatinib Hydrochloride (USAN), BCR/ABL阻害薬, 白血病治療薬] 海外発売済

---

#### Vol.11(2013) No.24(11/21) R06

##### 【カナダHealth Canada】

##### ●Cinacalcet[‘Sensipar’]:心臓へのリスクに関する新たな警告

##### New heart warnings for the drug Sensipar

##### Important safety Information

通知日:2013/10/15

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/36267a-eng.php>

#### ◇安全性問題

Health Canadaは、cinacalcet[‘Sensipar’]の安全性レビューを完了し、同薬が低カルシウム血症に伴う心調律異常に関連する可能性を特定した。このリスクに関する新たな警告が添付文書に追加された。

[‘Sensipar’]は、副甲状腺疾患のため血中カルシウム濃度が異常値を示す場合の治療に用いられる。

[‘Sensipar’]が低カルシウム血症を引き起こすことはよく知られている。[‘Sensipar’]の使用に伴う低カルシウム血症のリスクは、カナダの添付文書に明確に記載されている。

低カルシウム血症は、心臓の電氣的活動の変化(QT延長と呼ばれる)や心調律の異常(不整脈)を引き起こすことがある。不整脈は重篤となる場合があり、突然死に至ることもある。

症例数は少ないが、血中カルシウム濃度が低い患者が[‘Sensipar’]による治療を受けた場合で、QT延長と不整脈が報告されている。Health Canadaは入手したすべての情報をレビューした。

QT延長や不整脈に[‘Sensipar’]がどのように関与した可能性があるのかを確定するのは難しい。

同時に他のリスク因子も存在するためである。しかし、低カルシウム血症が心臓に及ぼす影響を考えた場合、[‘Sensipar’]によりQT延長や不整脈が発症する可能性は否定できなかった。

[‘Sensipar’]の使用に伴うQT延長と不整脈のリスクについて患者に知らせるとともに、医療従事者に心臓関連の副作用のモニタリングと報告を推奨するため、強化された警告が添付文書に追加された。

#### ◇患者向け助言

- 心調律に異常がある、心調律異常を引き起こすことが知られている医薬品を使用している、血中カルシウム濃度が低い、現在もしくは過去に心臓の問題(低血圧や心不全の増悪)がある場合には、[‘Sensipar’]の使用開始前に担当医に告げること。
- 心拍が異常に速くなったり、動悸がする場合は、担当医に告げること。
- 口の周りにしびれ感やピリピリ感が生じた場合、あるいは筋肉痛、筋痙攣、発作が起こった場合は、低カルシウム血症の徴候の可能性があるので、直ちに担当医に告げること。
- [‘Sensipar’]について疑問、懸念があれば、担当の医師や薬剤師に相談すること。

#### ◇医療従事者向け助言

- 低カルシウム血症の徴候について患者を注意深くモニターすること。
- 他のQT延長リスク因子のある患者(先天性QT延長症候群の患者など)や、QT延長作用のあることが知られている他の医薬品を使用している患者には、[‘Sensipar’]を慎重に処方すること。
- 慢性腎臓疾患の治療で透析を受けており[‘Sensipar’]を使用している患者で、低カルシウム血症、QT延長の徴候、あるいは不整脈が続く場合は、[‘Sensipar’]の用量を減量するか、使用を中止すること。このような患者で重度の低カルシウム血症がある場合、[‘Sensipar’]を使用すべきではない。

#### 関連情報

- 2013年3月7日付でHealth Canadaは、[‘Sensipar’]を小児に使用しないよう、注意喚起している。

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/25849a-eng.php>

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.07(2013/03/27), 【カナダHealth Canada】Vol.5 No.15(2007/07/26)

#### 薬剤情報

©Cinacalcet[シナカルセト塩酸塩, Cinacalcet Hydrochloride (JAN), カルシウム受容体作動薬 二次性副甲状腺機能亢進症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.24 (11/21) R07

【 豪TGA 】

●Mefloquine hydrochloride[‘Lariam’]:視覚障害の可能性

Mefloquine hydrochloride (Lariam) Safety advisory - potential for visual disturbances

Alert

通知日:2013/10/11

<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-mefloquine-hydrochloride-131011.htm>

抗マラリア薬のmefloquine hydrochloride[‘Lariam’]の製品情報(PI)<sup>A</sup>および消費者向け医薬品情報(CMI)<sup>B</sup>が最近改訂され、視覚障害が発現する可能性について新たな情報が追加された。

製薬企業の非臨床試験、国際規模の医薬品安全性データベース、英国のGPRD(一般診療研究データベース)<sup>C</sup>、公表論文からのエビデンスの累積的レビューなどを企業が行った後、新たな情報が追加された。

視覚障害に関する新たな情報の要約を次に示す。

- ・ [‘Lariam’]による治療にともない、白内障、網膜障害、視神経障害などの眼障害のリスクが上昇する可能性がある。治療中または治療後数週間でこれらの事象が発現する可能性がある。
- ・ 眼障害の症状には、視力障害、霧視も含まれる。
- ・ 非常に緩徐に回復した症例もあるが、永続的な後遺症の報告もある。
- ・ 一部の視覚障害(網膜障害や視神経障害など)の症状が現れた場合、[‘Lariam’]の使用中止が必要となることがある。

◇医療従事者向けの情報

Mefloquine hydrochlorideの製造企業は、TGAと協力の上、医療従事者に対し上記の件に関する情報を提供した。

以下の新たな安全性情報が製品情報の「使用上の注意」に追加された。

一部の視覚障害(網膜障害や視神経症など)の症状が発現すると[‘Lariam’]の使用中止が必要となる場合があるため、視覚障害を呈した患者はすべて、担当医の診察を受けるべきである。

製品情報の「市販後副作用」の項が改訂され、これらの視覚障害の発現頻度に関する情報が追加された。「よくみられる副作用」として「視力障害」が記載され、「頻度不明の副作用」として「霧視、白内障、網膜障害、視神経症が、治療中または治療後時間が経過してから発現することがある」が記載された。

<sup>A</sup> Product Information

<sup>B</sup> Consumer Medicine Information

<sup>C</sup> General Practice Research Database

医療従事者は, [‘Lariam’]の半減期が長いため, 視覚障害などの有害事象が使用中止後数週間で発現する場合や数週間持続する場合があることに留意すべきである。

---

#### 薬剤情報

◎Mefloquine〔メフロキン塩酸塩, Mefloquine Hydrochloride (JP), 抗マラリア薬〕国内: 発売済  
海外: 発売済

以上

---

#### 連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子