

# 医薬品安全性情報 Vol.12 No.03 (2014/01/30)

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>

### 各国規制機関情報

#### 【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- 白血病治療薬 ponatinib: FDA が新たな安全対策を要求—販売再開の見込み.....2
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2013 年 11 月) .....6

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

- シグナルに関する PRAC の勧告—2013 年 12 月 2～5 日 PRAC 会議での採択分 .....8

#### 【カナダ Health Canada】

- Zolpidem tartrate [‘Sublinox’]: 服用翌日の活動障害のリスクを最小化するため推奨用量を改訂 .....10

#### 【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 6, 2013
  - VigiBase で特定された安全性シグナル.....11

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。

## 各国規制機関情報

Vol.12 (2014) No.03 (01/30) R01

### 【 米FDA 】

●白血病治療薬 ponatinib : FDA が新たな安全対策を要求一販売再開の見込み

**FDA requires multiple new safety measures for leukemia drug Iclusig; company expected to resume marketing**

#### Drug Safety Communication

通知日 : 2013/12/20

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm379554.htm>

本情報は、2013年10月31日付Drug Safety Communication, および2013年11月5日付更新版<sup>A</sup>の続報である\*<sup>1</sup>。



FDAは、白血病治療薬のponatinib[‘Iclusig’]について、生命を脅かす血栓と重度血管狭窄のリスクに対応するための新たな安全対策を数項目要求している。新たな安全対策が実施された時点で、[‘Iclusig’]の製造業者は限定された適応患者への販売を再開する見込みである。医療従事者はその新たな安全対策を検討し、個々の患者について[‘Iclusig’]のリスクとベネフィットを評価する上でこれらの安全対策を十分考慮すべきである。

FDAが求めている安全対策は、適応の限定、血栓と重度血管狭窄のリスクに関する「警告および使用上の注意」の追加、[‘Iclusig’]の用量・用法に関する推奨の変更を行うための添付文書改訂、およびMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)の変更などである。またFDAは、リスク評価・軽減対策(REMS)<sup>B</sup>も要求している。さらに、[‘Iclusig’]の製造業者であるARIAD Pharmaceuticals社は、同薬の安全性と用法をさらに明確にするための市販後調査も実施しなければならない。

2013年10月31日にFDAはARIAD社に対し、[‘Iclusig’]の販売を自主的に一時停止するよう要請し、同社はそれに同意した<sup>A</sup>。この要請は、FDAによる調査で、継続的な安全性モニタリングにより特定された重篤な血管閉塞事象の症例数が増加し続けていることが確認されたことによる。この調査結果により、[‘Iclusig’]の安全性プロファイルが大きく変化した。というのは、同薬の使用患者の中で血栓や重度血管狭窄などの血管閉塞事象の発症割合が、2012年12月の承認時の報告に比べ、大幅に上昇したためである(「データの要約」参照)。

販売停止中は、単一患者IND申請<sup>C</sup>または緊急使用IND申請<sup>D</sup>により、[‘Iclusig’]での治療が可能となっている。[‘Iclusig’]の販売再開まで、患者はこれらのINDの下で[‘Iclusig’]の使用を継

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

医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.11 No.24 (2013/11/21)

<sup>B</sup> risk evaluation and mitigation strategy

<sup>C</sup> single patient investigational new drug application

<sup>D</sup> emergency investigational new drug application

続すべきである。FDAはARIAD社と緊密に協力してこの新たな安全対策に取り組んでおり、2014年1月末までに対策が実施されるものと見込んでいる。対策が実施された時点で、これらのINDの下で治療を受けてきた患者は、以前のように[‘Iclusig’]の市販製品を受け取ることができるようになる。

[‘Iclusig’]の新たな安全対策の詳細は以下の通りである。

- 適応を以下に限定する：
  - T315I変異を有する慢性骨髄性白血病(慢性期, 移行期, または急性転化期)もしくはT315I変異を有する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)の成人患者の治療。
  - 慢性骨髄性白血病またはPh+ ALL(いずれも慢性期, 移行期, または急性転化期)の成人患者で, 他のチロシンキナーゼ阻害剤による治療が不適である場合の治療。
- 添付文書の「警告および使用上の注意」の項を改訂し, 血管閉塞事象について記載する。記載内容は, [‘Iclusig’]の使用患者の27%以上(4人中1人以上)に動脈, 静脈での血栓症や閉塞が発現したという観察結果などである。
- 「用量・用法」に関する推奨を変更し, [‘Iclusig’]の至適用量は明確化されていないことを記載する。推奨開始用量は, 従来通り, 45 mgを1日1回経口投与(食事の有無にかかわらず)であるが, 用量減量や使用中止に関する情報が追加される。
- Medication Guideを変更し, 新たな安全性情報を追加する。この安全性情報は改訂した添付文書と合致させる。
- [‘Iclusig’]のREMSにより, 処方者に対し, 承認された適応, および同薬に関連した血管閉塞と血栓塞栓症の重篤なリスクについて知らせる。このREMSには以下が含まれる。
  - [‘Iclusig’]を処方することが知られている, または処方する可能性が高い医療従事者へのREMSレター
  - 医療従事者団体向けREMSレター(メンバーに配布される)
  - 医療従事者向けREMSファクトシート
  - 専門誌数誌で公式通知を1年間, 四半期毎に発表
  - 学術会議で目に付くように情報を掲示
  - REMSが実施されている間, REMSの資料すべてにアクセスできる[‘Iclusig’]REMSのウェブサイト
- ARIAD社の市販後調査により, [‘Iclusig’]による治療での用量選択, 薬剤曝露, 治療反応性, および毒性について今後さらに評価する。

FDAは医療従事者および患者に対し, [‘Iclusig’]に関わる副作用をFDAのMedWatchプログラム<sup>E</sup>に報告するよう, 強く要請する。

---

<sup>E</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

#### ◇医療従事者向け追加情報

- 第I相, 第II相臨床試験で, [‘Iclusig’]治療群の27%以上に動脈・静脈の血栓症や閉塞が発現している。有害事象は, 致死性心筋梗塞, 脳卒中, 脳の大動脈の狭窄, 重度末梢血管疾患, および緊急の血行再建術を要する状態などである。
- [‘Iclusig’]の使用開始後2週間以内に, 致死性, および生命を脅かす血管閉塞が発現することがある。[‘Iclusig’]は再発性あるいは多発性の血管閉塞を引き起こす場合もある。
- 血管閉塞事象の徴候・症状を患者に伝え, 心臓発作を示唆する症状(胸痛や胸部圧迫感; 腕, 背部, 頸部, または顎の疼痛; 息切れなど), あるいは脳卒中の症状(身体の片側のしびれ感または脱力, 言語障害, 重度の頭痛, 浮動性めまいなど)が発現した場合, 直ちに治療を受けるよう患者に助言すること。
- [‘Iclusig’]を処方することが知られている, または処方する可能性の高い血液専門医, 腫瘍専門医, その他の医療従事者に, 2014年1月末までに医療従事者向けREMSレターが電子メールまたは郵便で送られる予定である。レターには, 処方情報と[‘Iclusig’]REMSのファクトシートが添付される。
- [‘Iclusig’]REMSのウェブサイトには, [‘Iclusig’]REMSに関する情報が掲載され, REMSの全資料と米国の処方情報が提供される。同サイトはまもなく公開され, REMSが実施されている間, 利用可能である。
- 医療従事者は, 現在単一患者INDまたは緊急使用INDの下で[‘Iclusig’]を受け取っている患者のため, [‘Iclusig’]の販売が再開され(2014年1月の見込み), INDなしで同薬が入手可能になるまで, 引き続きFDAおよびARIAD社と緊密に協力すべきである。
- ARIAD社はすべての単一患者IND保持者にレターを送り, INDから販売再開に移行すると予想される時期を知らせる。販売が全面的に再開された時点で, 同社は再度通知を行う。販売が全面的に再開された時点で, 専門薬局(specialty pharmacy)は単一患者IND保持者に対し, この移行手続きがスムーズに進められるよう積極的に支援する(詳細は [www.iclusig.com](http://www.iclusig.com) を参照)。
- [‘Iclusig’]のMedication Guideに目を通すよう患者に促すこと。
- [‘Iclusig’]に関わる副作用は, FDAのMedWatchプログラム<sup>F</sup>に報告すること。

#### ◇データの要約

FDAは, [‘Iclusig’]の市販後安全性モニタリング(市販後報告, 進行中の臨床試験など)で, [‘Iclusig’]の安全性プロファイルが大きく変化していることを見出した。第I相, 第II相臨床試験で, [‘Iclusig’]治療群の27%以上に動脈, 静脈での血栓症や閉塞が発現している。有害事象は, 致死性心筋梗塞, 脳卒中, 脳の大動脈の狭窄, 重度末梢血管疾患, および緊急の血行再建術を要する状態などである。FDAは, これらの重篤な血管閉塞事象の症例数が承認時での報告に比べ増加していることに注目した。FDAによる解析で, この報告数の増加は他の要因よりもむしろ薬剤に関連していることが示唆されている。

FDAは、スポンサーであるARIAD Pharmaceuticals社と数回会合を開いてこれらの重篤な血管閉塞事象について討議し、[‘Iclusig’]の使用患者に発現した血管閉塞事象の全症例をレビューするようARIAD社に勧告した。このレビューにより、同事象の発生頻度と特徴が明らかになった。

さらにFDAは、心臓発作、脳卒中、四肢壊死、肺塞栓症などの血管閉塞事象について、独立した立場からのデータ解析も行った。これらの重篤事象は、確立したリスク因子のある患者、ない患者を問わず発現し、またあらゆる年齢層の患者で認められた。血管閉塞事象の累積症例数は、[‘Iclusig’]使用の長期化に伴い増加していることが示された。また、血管閉塞の発生率は、同じクラスの他の薬剤(imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinibなど)を上回っていた。

ARIAD社は、2013年10月18日にEPIC試験<sup>F</sup>の中止を発表した。EPIC試験は、慢性骨髄性白血病患者の初期治療として[‘Iclusig’]とimatinibを比較した第III相試験であった。試験中止が決定されたのは、[‘Iclusig’]治療群でより多くの血管閉塞事象がみられたためである。一次治療薬として複数の代替薬(imatinib, dasatinib, およびnilotinib)があることを理由の一つとして、FDAはこの決定に同意した。

これまでの血管閉塞事象報告では、事象を[‘Iclusig’]または基礎疾患のいずれか一方に関連付けようとしてきた。FDAの調査では、非盲検、非無作為化試験のため起こり得るバイアスの影響を回避するため、治験責任医師主導の解析で薬剤と関連がないとみなされた事象も含め、すべての血管閉塞事象を対象とした。症例報告での血管閉塞事象の度合いと発症時期、および中止されたEPIC試験での安全性に関する結果など、[‘Iclusig’]と動脈・静脈閉塞事象との関連を示すエビデンスが増加している。

## 関連情報

- [‘Iclusig’]の添付文書：  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf)
- Ponatinib[‘Iclusig’]のMedication Guide：  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203469s007s008mg.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008mg.pdf)
- Ponatinib[‘Iclusig’]のREMS：  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM379551.pdf>

---

## 参考情報

\*1: FDAは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、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。

- 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.24 (2013/11/21)

---

<sup>F</sup> Evaluation of Ponatinib versus Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia trial

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.02 (2014/01/16), Vol.11 No.24 (2013/11/21),

【米FDA】Vol.11 No.24 (2013/11/21)

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.12 (2014) No.03 (01/30) R02

【米FDA】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2013年11月)

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

FDA MedWatch

通知日: 2013/12/06

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm377096.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<sup>A</sup>。

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 |
| Prevpac (Lansoprazole 30 mg delayed-release, Amoxicillin 500 mg capsules and Clarithromycin 500 mg tablets) |         | ○ | ○ |   | ○  |        |
| Zestoretic (Lisinopril/Hydrochlorothiazide) Tablets   |         | ○ |   |   | ○  |        |
| Zestril (Lisinopril) Tablets  |         | ○ |   |   | ○  |        |
| Amturnide (Aliskiren, Amlodipine and Hydrochlorothiazide) Tablets   |         |   | ○ | ○ |    |        |
| Aralen (Chloroquine Phosphate) Tablets  |         |   | ○ |   | ○  |        |

<sup>A</sup> 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)

| 米国商品名 (一般名)  | 改訂された項目 |   |   |   |    |            |
|--|---------|---|---|---|----|------------|
|  | BW      | C | W | P | AR | PPI/<br>MG |
| Jakafi (Ruxolitinib) Tablets   |         |   | ○ |   |    |            |
| Lysodren (Mitotane) Tablets  |         |   | ○ | ○ | ○  |            |
| Nexavar (Sorafenib) Tablets  |         |   | ○ |   |    |            |
| Noxafil (Posaconazole) Delayed-release tablets and Oral Suspension       |         |   | ○ |   |    |            |
| Onfi (Clobazam) Tablets and Oral Suspension                              |         |   | ○ | ○ |    |            |
| Remicade (Infliximab) Lyophilized Concentrate for Injection              |         |   | ○ | ○ |    |            |
| Revlimid (Lenalidomide) Capsules   |         |   | ○ | ○ |    | MG         |
| Simponi (Golimumab) Injection  |         |   | ○ | ○ | ○  |            |
| Tekamlo (Aliskiren and Amlodipine) Tablets                               |         |   | ○ | ○ |    |            |
| Tekturna (Aliskiren) Tablets   |         |   | ○ | ○ |    |            |
| Tekturna HCT (Aliskiren and Hydrochlorothiazide) Tablets                 |         |   | ○ | ○ |    |            |
| Xalkori (Crizotinib) Capsules  |         |   | ○ | ○ |    |            |
| Actoplus Met XR (Pioglitazone Hydrochloride and Metformin Hydrochloride) |         |   |   | ○ |    |            |
| Actos (Pioglitazone) Tablets   |         |   |   | ○ |    |            |
| Caduet (Atorvastatin/Amlodipine) Tablets                                 |         |   |   | ○ |    |            |
| Duetact (Pioglitazone Hydrochloride) Tablet                              |         |   |   | ○ |    |            |
| Fosamax Plus D (Alendronate Sodium/Cholecalciferol) Tablets              |         |   |   | ○ | ○  |            |
| Cubicin (Daptomycin) for Injection                                       |         |   |   |   | ○  |            |
| Furadantin (Nitrofurantoin) Oral Suspension                              |         |   |   |   | ○  |            |
| Somatuline Depot (Lanreotide) Injection                                  |         |   |   |   | ○  |            |
| Votrient (Pazopanib Hydrochloride) Tablets                               |         |   |   |   | ○  |            |
| Xyzal (Levocetirizine Dihydrochloride) Tablets and Oral Solution         |         |   |   |   | ○  |            |

Vol.12(2014) No.03(01/30) R03

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2013 年 12 月 2～5 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 2-5 December 2013

通知日:2013/12/10

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/12/WC500158401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/12/WC500158401.pdf)

(Web掲載日:2013/12/17)

(抜粋)

この資料は、2013年12月2～5日のPRACの会議で、シグナルについてファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>が採択した勧告の概要を示している<sup>B</sup>。

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12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。

1. 製品情報改訂の勧告

1.1. Thiopental—低カリウム血症およびリバウンドによる高カリウム血症

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| 有効成分                  | Thiopental            |
| 承認方式                  | 非中央審査方式               |
| PRACの担当者 (rapporteur) | Ruchika Sharma—アイルランド |
| 採択日                   | 2013年12月5日            |

背景<sup>C</sup>

Thiopentalは、バルビツール酸系の全身麻酔薬であり、短時間全身麻酔の導入のため静注する。痙攣性疾患のコントロール、および頭蓋内圧の亢進がみられる患者において呼吸管理下での頭蓋内圧の減圧にも用いられる。

アイルランドおよび英国でのthiopental含有医薬品の使用は、2008～2011年に72万人・年以上と推定される。

EMAは、通常のシグナル検出の実施中にEudraVigilanceの検索で見出された14症例にもとづき、thiopental静注中の低カリウム血症、および静注中止後のリバウンドによる高カリウム血症のシグナルを特定した。アイルランドは、このシグナルにはPRACによる初回解析と優先順位付けが必要

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

<sup>B</sup> ワクチンに関するシグナルは除いた。(訳注)

<sup>C</sup> 背景は、PRAC Minutes of the 8-11 July 2013 meeting を参照した。(訳注)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/09/WC500150071.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/09/WC500150071.pdf)

であることを確認した。

## 2. 追加データ提出の勧告

安全性シグナルが特定されたとしても、そのことがすなわち、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。

| INN   | シグナル   | MAH <sup>D</sup> に求められる対応 |
|---|--|---------------------------|
| Cabazitaxel   | 用量が不適切となる可能性のある投薬関連過誤                          | 次回のPSURでの評価               |
| Clindamycin   | Warfarinとの薬物相互作用による国際標準比(INR) <sup>E</sup> の上昇 | 追加データを要請(2014年2月8日までに提出)  |
| Fentanyl経皮パッチ   | 偶発的曝露  | 追加データを要請(2014年2月8日までに提出)  |
| Sitagliptin, Sitagliptin/metformin合剤, アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬 <sup>F</sup> | SitagliptinとACE阻害薬との相互作用による血管浮腫                | 追加データを要請(2014年2月8日までに提出)  |
| Strontium ranelate  | 眼の障害   | 今回のPSURでの評価               |
| Tiotropium bromide  | 心血管疾患による死亡および原因を問わない死亡の増加—TIOSPIR試験結果          | 追加データを要請(2014年2月8日までに提出)  |

## 3. その他の勧告

| INN         | シグナル                                     | MAHに求められる対応                         |
|-------------|--|-------------------------------------|
| Lamotrigine | DRESS症候群(好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応) <sup>G</sup> | 製品情報の改訂をPSURのワークシェアリングにおいて対処すべきとの勧告 |

<sup>D</sup> marketing-authorisation holder (製造販売承認取得者)

<sup>E</sup> international normalised ratio

<sup>F</sup> angiotensin-converting enzyme inhibitor

<sup>G</sup> drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

**Vol.12(2014) No.03(01/30) R04**

**【カナダHealth Canada】**

**●Zolpidem tartrate[‘Sublinox’]:服用翌日の活動障害のリスクを最小化するため推奨用量を改訂  
New dosage recommendations for Sublinox (zolpidem tartrate) to minimize risk of next-day  
impairment in both women and men**

**Recalls & alerts**

通知日:2014/01/03

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/37415a-eng.php>

**◆Meda Valeant Pharma Canada社からの医療従事者向け情報**

Meda Valeant Pharma Canada社は、Health Canadaと協議の上、zolpidem tartrate[‘Sublinox’]の製品モノグラフに、新たな用量に関する重要情報が追加されたことをお知らせする。

Zolpidem tartrate[‘Sublinox’]は、不眠症の短期治療と症状緩和を適応とする。不眠症の特徴は、入眠困難、頻回の夜間中途覚醒および/または早朝覚醒である。

改訂された製品モノグラフで、推奨用量と用量調節に関わる情報の要点は以下の通りである。

- 推奨する開始用量を、女性は5 mg、男性は5 mgまたは10 mgに変更し、1晩につき1回のみ、就寝直前に、かつ起床予定時間の少なくとも7～8時間前に服用すること。
- [‘Sublinox’]の総量は、1日1回10 mg(就寝直前に服用)を超えないこと。個々の患者にとっての最小有効量を服用すること。
- 一部の患者では、10 mgを服用した翌朝も血中濃度が高いことがあり、その日一日、自動車の運転など十分な注意力を要する活動に支障をきたすリスクが高まる。

推奨開始用量は女性と男性で異なる。女性では、男性に比べ、zolpidemが体外に排泄される速度が遅く、血中濃度が高くなるためである。

医療従事者は、高齢患者(65歳以上)についても、若年成人に比べ、zolpidemの排泄速度が男女とも遅いことに留意すること。高齢患者での[‘Sublinox’]の推奨用量は、男女とも5 mgである。

また、医療従事者は、[‘Sublinox’]の使用患者(男女とも)に対し、服用した翌日、自動車の運転など十分な注意力を要する活動に支障をきたすリスクがあることを伝えるべきである。特に言及すべき点は以下の通りである:

- 服用指示に慎重に従わない場合、このリスクが高まる。
- [‘Sublinox’]を服用した翌日にどのような影響があるかを理解しないまま、自動車の運転や、十分な注意力を要する危険な作業に従事しない。
- [‘Sublinox’]を指示通り服用し、翌朝眠気を感じない場合でも、自動車の運転など十分な注意力を要する活動に従事するには、服用後少なくとも8時間おかなければならない。

['Sublinox']の最新の製品モノグラフは、<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>で得られる。

---

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.11 No.18 (2013/08/29), 【米FDA】Vol.11 No.13 (2013/06/20), Vol.11 No.03 (2013/01/31)

薬剤情報

◎Zolpidem〔ゾルピデム酒石酸塩, Zolpidem Tartrate (JP),  $\omega_1$  (BZD1) 受容体作用薬, 不眠症治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

---

Vol.12 (2014) No.03 (01/30) R05

【WHO】

•VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 6, 2013

通知日:2013/10/30, 2013/12/24

[http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo5\\_2013EC.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo5_2013EC.pdf)

[http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo6\\_2013EC.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/NewsletterNo6_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 回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報告が不十分なもの)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<sup>A</sup>(個別症例安全性報告)<sup>B</sup>データ

---

<sup>A</sup> Individual Case Safety Report

<sup>B</sup> 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.5 (2013), p.27]を参照。(訳注)

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 800 万件以上収載されている。VigiBase は、WHO に代わり Uppsala Monitoring Centre (UMC)<sup>C</sup> 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。



表: VigiBase で特定された安全性シグナル

| 掲載号         | 医薬品名        | 適応                           | 安全性シグナル          | WHO の結論および MAH <sup>D</sup> の回答  |
|-------------|-------------|------------------------------|------------------|--|
| 2013 年 No.5 | Mirtazapine | 抗うつ薬                         | 横紋筋融解症           | <p>【WHO】VigiBase に、2013 年 4 月 24 日時点で 47 例の報告あり。</p> <p>47 例中 18 例で mirtazapine が単独の被疑薬であった。</p> <p>米国 FDA の添付文書および英国の製品概要 (SPC)<sup>E</sup> には、横紋筋融解症の記載がない。</p> <p>上記 47 例のうち 4 例は文献でも報告されていた。</p>   |
| 2013 年 No.5 | Roflumilast | COPD (慢性閉塞性肺疾患) などの肺の炎症症状の治療 | メレナ <sup>F</sup> | <p>【WHO】VigiBase に、2010 年 11 月～2013 年 1 月に 7 例の報告 (おそらく重複を含む) あり。</p> <p>メレナは、既知の有害反応である消化管症状の続発症状の一つとはいえ、まれな有害反応として添付文書への記載を検討すべきである。</p> <p>【MAH】入手したエビデンスからは、メレナと roflumilast 使用との因果関係は示唆されていない。COPD 患者では上部消化管出血が増加することが知られている。今後もこの件について通常のファーマコビジランスのプロセスにより緊密なモニタリングを継続する。</p>   |
| 2013 年 No.5 | 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  | 妄想               | <p>【WHO】VigiBase に、2013 年 1 月 25 日時点で 10 例の報告あり。</p> <p>10 例中 6 例で tapentadol が単独の被疑薬であった。</p> <p>10 例中 6 例では、有害反応が tapentadol 使用直後または増量直後に発現したとみられる。</p> <p>転帰の記載がある 7 例のうち 4 例では、tapentadol 使用中止後に回復していた。</p> <p>【MAH】臨床開発プログラム、自発報告、文献のレビューなどの総合的な解析から、tapentadol と妄想との因果関係のエビデンスは不十分であると結論された。今後もこの件について通常のモニタリングを継続し、エビデンスレベルに変化がないか確認する。</p> |

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

<sup>D</sup> Marketing Authorization Holder (医薬品製造販売承認取得者)

<sup>E</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>F</sup> 胃腸出血と関連した黒色のタール状の便

|                |             |                                      |        |   |
|----------------|-------------|--------------------------------------|--------|---|
| 2013 年<br>No.6 | Abiraterone | 転移性去勢抵抗性前立腺癌の治療<br>(prednionone と併用) | 血小板減少症 | <p>【WHO】VigiBase に、2013 年 4 月 16 日時点で 25 例の報告あり。</p> <p>20 例(80%)で、abiraterone が単独の被疑薬であった。多くの症例で、abiraterone と血小板減少症には時間的関連があり、因果関係が示唆される。</p>   |
|                |             |                                      |        | <p>【MAH】転移性前立腺癌患者での血小板減少症は珍しくはない。</p> <p>自社のデータベース、2 つの無作為化試験などの安全性データからは、血小板減少症は abiraterone acetate の使用と関連していないと考えられる。</p> <p>しかし、定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRR) <sup>G</sup>でこのシグナルのモニタリングとレビューを続けていく。</p>   |
| 2013 年<br>No.6 | Baclofen    | 脊髄損傷や多発性硬化症に通常伴う慢性の痙縮の治療             | 腎不全    | <p>【WHO】VigiBase に、2012 年 11 月 15 日時点で 67 例の報告(うち 4 例は重複の可能性)あり。</p> <p>これらの報告例は、これまで認識されていない重大な有害作用を示唆している可能性がある。</p>  |
| 2013 年<br>No.6 | Golimumab   | 関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎などの慢性炎症疾患の治療     | 髄膜炎    | <p>【WHO】VigiBase に、2013 年 5 月時点で 8 例の報告あり。</p> <p>全例で golimumab が単独の被疑薬であった。</p>  |
|                |             |                                      |        | <p>【MAH】これまで、髄膜炎は golimumab の有害反応と考えられてはいない。</p> <p>今後も髄膜炎、および golimumab との関連が疑われるすべての有害反応のモニタリングを継続する。</p>   |
| 2013 年<br>No.6 | Pazopanib   | 進行性腎細胞癌のファーストライン治療、一部の進行性軟部組織肉腫の治療   | 心嚢液貯留  | <p>【WHO】VigiBase に、2013 年 1 月 25 日時点で 9 例の報告あり。</p> <p>1 例を除く全例で pazopanib が単独の被疑薬であった。転帰の記載があった 7 例(すべて pazopanib の使用を中止)のうち 4 例は、回復したか回復中と報告されていた。2 例では、使用再開時に有害反応が再発した。</p> <p>VigiBase では、心嚢液貯留の報告が 100 件以上ある医薬品 13 品目のうち 2 品目は dasatinib (120 件)と imatinib (107 件)で、pazopanib と同じチロシンキナーゼ阻害薬クラスの医薬品である。心嚢液貯留は他にも erlotinib (66 件), sunitinib (49 件), nilotinib (21 件)などで報告があり、心嚢液貯留がチロシンキナーゼ阻害薬のクラス効果である可能性が考えられる。</p> |

<sup>G</sup> Periodic Benefit-Risk Evaluation Report

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子