

医薬品安全性情報 Vol.12 No.05 (2014/02/27)

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)】

- FDA 承認の testosterone 製品:脳卒中, 心臓発作, および死亡のリスクを FDA が評価中.....2
- 2013年7~9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.....4

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 緊急避妊薬:レビューを開始.....5
- シグナルに関するPRACの勧告—2014年1月6~9日PRAC会議での採択分.....7

【カナダ Health Canada】

- Lithium:高カルシウム血症および副甲状腺機能亢進症との関連.....10

【豪 TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update, Volume 5, Number 1;2014
 - Quetiapine:QT 延長のリスク.....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。

I. 各国規制機関情報

Vol.12(2014) No.05 (02/27) R01

【 米FDA 】

●FDA 承認の testosterone 製品:脳卒中, 心臓発作, および死亡のリスクを FDA が評価中

FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products

Drug Safety Communication

通知日:2014/01/31

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM383909.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm383904.htm>

FDAは、FDA承認のtestosterone製品を使用している男性での脳卒中、心臓発作、および死亡のリスクを調査中である。FDAはこのリスクを継続的にモニターしてきたが、最近発表された研究にもとづき、この安全性問題を再評価することとした。発表されたのは別個の研究2報で、いずれも、testosterone補充療法を処方された男性患者群で心血管事象のリスクが上昇したことを示唆していた。FDAは、この警告を発する一方、引き続きこの両研究から得られた情報や入手可能な他のデータの評価を行い、評価が完了した時点でFDAとしての最終的な結論と勧告を通知する予定である。

FDAは現時点で、FDA承認のtestosteroneによる治療が、脳卒中、心臓発作、あるいは死亡のリスクを上昇させると結論してはいない。患者は処方されたtestosterone製品を自己判断で中止せず、まず担当の医療従事者に疑問や懸念を相談すべきである。医療従事者は、FDA承認のtestosterone治療のベネフィットが、同治療により生じ得るリスクを上回る可能性が高いか否かを検討すべきである。FDA承認のtestosterone製品の添付文書に記載された処方情報に従うべきである。

Testosteroneは男性の成長と男性的特徴の発達に必須のホルモンである。Testosterone製品は、何らかの医学的問題に関連してtestosteroneが欠乏しているか低値である男性への使用のみを適応とする。医学的問題とは例えば、遺伝的問題や化学療法などによる造精機能障害をいう。その他、造精機能を制御している脳組織(視床下部と下垂体)の障害なども含まれる。

FDA承認のtestosterone製品はいずれも、医学的問題に関連のないtestosterone低値の男性に対する使用は認められていない。FDA承認のtestosterone製剤には、ゲル外用薬、経皮吸収パッチ、バツカル錠(上歯茎か頬の内側に入れる)、注射剤などがある。

FDAがtestosterone補充療法の心血管系に対する安全性を再評価するきっかけとなった最初の文献は、米国退役軍人省の保健医療制度に加入している高齢男性を対象とした観察研究で、2013年11月に*Journal of the American Medical Association (JAMA)*誌で発表されたものである¹⁾。同研究に組み入れられた患者は、血清testosteroneが低値であり、冠動脈疾患を調べるため冠動脈造影検査を受けた男性である。Testosterone補充療法を受けた人もいれば、受けていない人もいた。研究に組み入れられた男性の平均年齢は約60歳で、多くが既に心血管疾患を有していた。同

研究から、testosterone補充療法を処方されていた患者群では、脳卒中、心臓発作、および死亡のリスクが30%高いことが示唆された。

もう一つの観察研究では、testosterone療法を処方された高齢男性と、より若年で心疾患がありtestosterone療法を処方された男性は、心臓発作のリスクが高いと報告していた²⁾。同研究では、testosterone初回処方後90日以内の心臓発作リスクが、65歳以上の男性では2倍高くなり、心疾患の既往歴のある65歳未満の男性では2~3倍高いと報告している。しかし、testosteroneを処方された65歳未満の心疾患歴のない男性では、心臓発作のリスク上昇はみられなかった。

FDAは、医療従事者および患者に対し、testosterone処方箋薬に関連する副作用をFDAのMedWatch安全性情報・有害事象報告プログラム^Aに報告するよう、強く要請する。

文 献

- 1) Vigen R, O'Donnell CI, Baron AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels.
JAMA. 2013;310(17):1829-1836.
- 2) Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men.
PLoS One. 2014 Jan 29;9(1):e85805.

薬剤情報

◎Testosterone〔テストステロン, {Testosterone Enanthate, テストステロンエナント酸エステル(JP)}
{Testosterone Propionate, テストステロンプロピオン酸エステル(JP)}, 男性ホルモン剤]国内:発売済 海外:発売済

◎Methyltestosterone〔メチルテストステロン(JP), 男性ホルモン剤]国内:発売済 海外:発売済

※Testosteroneは初回通過効果を強く受けるので、経口剤にtestosteroneを用いる場合はバックカル錠として口腔粘膜から吸収させ、肝初回通過効果を回避させる。国内ではTestosteroneのバックカル錠の販売はない。Methyltestosteroneは通過効果を受けにくいので経口剤に用いられる。

^A MedWatch オンライン報告サイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

Vol.12 (2014) No.05 (02/27) R02

【 米FDA 】

**●2013年7～9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 July – September 2013**

Surveillance

通知日:2014/01/27

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm376571.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7～9月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報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7～9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11月1日時点)
Benzoyl peroxide および/または salicylic acid を含有する OTC 局所用ざ瘡(にきび)治療薬	過敏反応およびアナフィラキシー反応	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.12 (2014) No.05 (02/27) R03

【 EU EMA 】

●緊急避妊薬:レビューを開始

Review of emergency contraceptives started

Press release

通知日:2014/01/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/01/WC500160116.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/01/news_detail_002010.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAは、緊急避妊薬の有効性について、体重や体格指数(BMI)が高い女性では、避妊措置を講じなかった性交の後または避妊措置に失敗した後での望まない妊娠を回避する効果が低下するか否かを評価するため、レビューを開始した。

緊急避妊薬は、排卵を抑制および/または遅延させることで避妊効果を示す。EUで入手可能な緊急避妊薬は、levonorgestrelまたはulipristal acetateを含有している。

EMAは、高体重の場合に緊急避妊薬の有効性が低下する可能性を示唆する新たなデータのもつ意味を評価する予定である。EMAは、levonorgestrelまたはulipristal acetateを含有する緊急避妊薬すべての製品情報に改訂を加えるべきかについて、検討する予定である。

◇緊急避妊薬について

レビュー対象の緊急避妊薬には、プロゲステロゲンのlevonorgestrelを含有する[‘Norlevo’], [‘Levonelle’]および[‘Postinor’], [‘Levodonna’]など、各国レベルで承認された医薬品がいくつか含まれている。中央審査方式で承認された医薬品で2009年に欧州で販売承認を得た[‘ellaOne’]^A(ulipristal acetateを含有)も、レビュー対象に含まれている。

Levonorgestrelを含有する緊急避妊薬は、避妊措置を講じなかった性交の後、または避妊措置に失敗した後、72時間まで使用可能であるが、ulipristal acetateは120時間まで使用可能である。Levonorgestrelを含有する緊急避妊薬は、欧州の一部の国で、OTC薬としても販売されている。[‘ellaOne’]は処方箋薬としてのみ、入手可能である。

◇手続きについて

緊急避妊薬のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、スウェーデンの医薬品規制機関の要請により開始された。

^A [‘ellaOne’]の欧州公開医薬品審査報告書(European public assessment report:EPAR)

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001027/human_med_000758.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

2013年11月に、levonorgestrelを含有する緊急避妊薬の[‘Norlevo’]について、製品概要に以下の情報を追加するための手続きが終了したことを受け、このレビューが開始された。追加されたのは「臨床試験で、体重75 kg以上の女性では避妊効果が低下し、80 kgを超える女性ではlevonorgestrelの有効性が示されなかった」という情報である。現時点で、この情報は他のlevonorgestrel含有緊急避妊薬の製品情報には反映されていない。

Ulipristal acetateに関しては、現時点で、女性の体重やBMIに関する情報は製品情報に記載されていない。

このレビューは、ヒト用医薬品に関わる問題すべてを担当するCHMP(医薬品委員会)^Bにより実施中である。その後CHMPの見解はEC(欧州委員会)に送られ、法的拘束力のある決定が採択される。

参考情報

※本件に関し、Health Canadaからも2014年1月30日付で通知が出されている。

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/37771a-eng.php>

薬剤情報

◎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

◎Ulipristal〔Ulipristal acetate (USAN), 子宮筋腫治療薬, 緊急避妊薬〕国内:PhaseII(準備中; 2013/10/17 現在) 海外:発売済

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

Vol.12(2014) No.05 (02/27) R04

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 1 月 6～9 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 6-9 January 2014

通知日:2014/01/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/01/WC500160177.pdf

(Web掲載日:2014/01/28)

(抜粋)

この資料は、2014年1月6～9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)^Aが採択した勧告の概要を示している^B。

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 (医薬品委員会)^Cの会議(2014年1月20～23日)で合意を得ており、それに伴う変更 (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が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

1.1. Orlistat—HAART療法^Dとの薬物動態学的相互作用(吸収時)によるHAART療法の有効性欠如

有効成分	Orlistat ([‘Alli’], [‘Xenical’])
承認方式	中央審査方式, 非中央審査方式
PRACの担当者 (rapporteur)	Isabelle Robine—フランス
採択日	2014年1月9日

背景^E

Orlistatは胃腸リパーゼ阻害薬であり、過体重[体格指数(BMI)が28 kg/m²以上]の成人の肥満治療に使用され、やや低カロリーかつ低脂肪の食事と併用される。

中央審査方式で承認されたorlistat含有薬の使用は、1998～2012年に全世界で5千万人以上と推定される。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B ワクチンに関するシグナルは除いた。(訳注)

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

^D highly active antiretroviral therapy

^E 背景は、PRAC Minutes of the 13-16 May 2013 meeting を参照した。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf

EMAは、通常のシグナル検出の実施中に、HAART療法の有効性欠如に至った薬物相互作用を示唆する2報の文献報告^F、およびorlistatとHAART療法の併用に関してEudraVigilanceの検索で見出された7症例にもとづき、orlistatとHAART療法との薬物動態学的相互作用のシグナルを特定した。担当者 (rapporteur) 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であることを確認した。

1.2. Triamcinolone acetonide (注射用懸濁液) —閉経後出血

有効成分	Triamcinolone acetonide
承認方式	非中央審査方式
PRACの担当者 (rapporteur)	Julie Williams—英国
採択日	2014年1月9日

背景^G

Triamcinolone acetonideは、合成グルココルチコイドである。同薬の注射液は、種々の症状の抗炎症治療に使用される。

各国レベルで承認されたtriamcinolone acetonide含有薬(すべての剤型)の使用は、2009～2012年に全世界で3億2千万人以上と推定されている。

通常のシグナル検出の実施中に、オランダのファーマコビジランスセンターであるLarebによる検索で見出された9症例にもとづき、オランダがtriamcinolone acetonideと閉経後出血のシグナルを特定した。英国は、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であることを確認した。

2. 追加データ提出が勧告されたシグナル(医薬品—有害事象)

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。

^F •Kent S. Loss of Control of HIV Viremia Associated with the Fat Malabsorption Drug Orlistat. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES* 2012, 28(9):961-962.

•De Truchis P. Orlistat/lopinavir/ritonavir interaction: decreased lopinavir CSF concentration leading to HIV-related meningo-encephalitis: case report. *Reactions Weekly* 2011; 1350:36

^G 背景は、PRAC Minutes of the 2-5 September 2013 meeting を参照した。(訳注)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/10/WC500152672.pdf

医薬品名 (INN)	有害事象	MAH ^H に求められる対応
Abatacept	血管浮腫	次回のPSURでの評価(2014年3月3日までに提出)
Dexmedetomidine	乳児無呼吸発作	追加データを要請(2014年3月8日までに提出)
Duloxetine	血管炎	次回のPSURでの評価(2014年11月1日までに提出)
Fluticasone fuorate	真菌性口腔・上気道感染	追加データを要請(2014年3月8日までに提出)
Leuprorelin	投薬関連過誤 (薬剤使用過程での誤った手技)	追加データを要請(2014年3月8日までに提出)
Tenofovir disoproxil fumarate; Diclofenac	Tenofovir disoproxil fumarateとdiclofenacの併用による急性腎障害—Bickel M et al, <i>HIV Medicine</i> 2013より	追加データを要請(2014年2月3日までに提出)

3. その他の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
Pazopanib	網膜剥離および網膜裂孔	現在実施中のPSURの評価に即して判断を行うこと
Tapentadol	自殺念慮	リスク管理計画の改訂

^H marketing-authorisation holder (製造販売承認取得者)

Vol.12(2014) No.05 (02/27) R05

【 カナダHealth Canada 】

●Lithium: 高カルシウム血症および副甲状腺機能亢進症との関連

Association of lithium with hypercalcemia and hyperparathyroidism

Recalls & alerts

通知日: 2014/02/05

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/37903a-eng.php>

Health Canadaは、lithiumと、高カルシウム血症(副甲状腺機能亢進症を伴うことがある)のリスクに関し、新たな安全性情報と治療上の新たな推奨を医療従事者に通知する。

Lithiumは躁うつ病の躁病エピソードの治療に用いられる。急性躁病エピソードの治療、および躁病エピソードの頻度と重症度を低減するための長期治療に用いられる。

- Lithium療法は高カルシウム血症(副甲状腺機能亢進症を伴う場合、伴わない場合がある)を引き起こす可能性がある。
- Lithium治療を開始する前、および開始6カ月後に患者の血中カルシウム濃度を検討し、長期治療の場合はその後も年1回検討すること。
- 必要に応じて、副甲状腺機能亢進症を特定または除外するため、血中の副甲状腺ホルモン濃度の測定を検討すること。

Health Canadaは、入手可能なエビデンスと科学文献をレビューし、lithium療法により高カルシウム血症(副甲状腺機能亢進症を伴う場合、伴わない場合がある)が発現する可能性がある¹⁾と判断した。

現在カナダでは、入手可能なlithium含有医薬品が7品目ある。[‘Apo-Lithium Carbonate’], [‘Carbolith’], [‘Lithane’], [‘Lithmax’], [‘Phl-Lithium Carbonate’], [‘Pms-Lithium Carbonate’], および[‘Pms-Lithium Citrate’]である。双極性障害の治療にlithiumを用いた場合のベネフィットは、同薬について知られているリスクを引き続き上回っている。

市販の健康関連製品に関わる有害反応への対処は、医療従事者と消費者による有害反応報告に依存している。市販後有害反応自発報告にもとづいて決定される報告率は、健康関連製品による治療に関わる実際のリスクを一般に下回っていると推定される。Lithiumを使用している患者での重篤な高カルシウム血症および副甲状腺機能亢進症の症例、その他の重篤もしくは予想外の有害反応の症例を、Health Canadaに報告すること。

文 献

- 1) McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9817):721-8.

関連情報

- Health Canadaからの2014年2月5日付の患者および医療従事者向けInformation Update:
<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/37933a-eng.php>

薬剤情報

◎Lithium〔炭酸リチウム, Lithium Carbonate (JP), 双極性障害治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

※LithiumはINNではなく, WHOのATC分類による表記。

Vol.12 (2014) No.05 (02/27) R06

【 豪TGA 】

• **Quetiapine: QT 延長のリスク**

Quetiapine and QT prolongation

Medicines Safety update, Volume 5, Number 1; 2014

通知日: 2014/02/03

<http://www.tga.gov.au/pdf/msu-2014-01.pdf>

<http://www.tga.gov.au/hp/msu-2014-01.htm>

Quetiapineの製品情報が改訂され, QT延長リスクに関する情報が追加されたことを医療従事者に通知する。



Quetiapineによる治療に関連したQT延長の市販後症例が報告されている。これらの症例には, 過量使用した患者のみならず, 併存疾患のある患者や, 電解質異常やQT延長を引き起こすことが知られている薬剤を併用している患者での症例も含まれている。

Quetiapine ([‘Seroquel’], およびジェネリック製品)は, 統合失調症と双極性障害の治療を適応とする非定型抗精神病薬である。

オーストラリアの製品情報(PI)^Aには心血管疾患, QT延長の家族歴, 先天性QT延長症候群, うつ血性心不全, 心肥大, 低カリウム血症, および低マグネシウム血症のある患者での使用上の注意は記載されているが, トルサード ド ポアント^Bおよび/または突然死のリスクが高まる可能性のある状況では使用を避けるべきであると明記されていなかったことが, TGAの調査により判明した。

^A Product Information

^B 生命を脅かす可能性のある重篤な心調律異常。(訳注)

◇新たな情報

改訂されたquetiapine製品のPIでは、QT延長作用が知られている薬剤(抗精神病薬など)との併用を、特に高齢患者では避けるよう勧告している。下記は、QT延長作用が知られている薬剤の例である。

- クラスIAの抗不整脈薬(disopyramideなど)
- クラスIIIの抗不整脈薬(amiodarone, sotalolなど)
- 抗精神病薬(ziprasidone, chlorpromazine, haloperidolなど)
- 抗菌薬(erythromycinなど)
- その他(citalopram, pentamidine, methadoneなど)

また、改訂されたPIでは、トルサード ド ポアントおよび/または突然死のリスクが高まる可能性のある状況(不整脈の既往、低カリウム血症または低マグネシウム血症、先天性QT延長症候群など)でも、quetiapineを避けるよう勧告している。

さらに、改訂されたPIには下記のリスクの詳細情報も記載された。

- 静脈血栓塞栓症(VTE)^C
- アカシジア^D
- 好中球減少症

◇オーストラリアでの有害事象報告

Quetiapineがオーストラリアで登録された2000年3月以降、2013年8月までの13年間に、TGAは同薬の使用に関連した有害事象報告を計807件受けている。このうち、23件はQT延長に関する報告であった。その半数以上で、QT延長作用のある薬剤が併用されていた。

QT延長に言及している心停止報告が2件あり、QT延長に言及していない致死性心停止報告が1件あった。また、低カリウム血症と低マグネシウム血症に関連したトルサード ド ポアントが1件報告されていた。

◇医療従事者向け情報

Quetiapineの最新のPIを十分検討し、特に「使用上の注意」の項のQT延長、VTE、アカシジア、および好中球減少症に関する新たな情報に目を通すよう、医療従事者に奨励する。

Quetiapine治療と、QT延長作用が知られている薬剤(抗精神病薬など)との併用は、特に高齢患者では避けるべきである。

^C venous thromboembolism

^D 「静座不能」と訳されることもある。強い不安焦燥感や内的不穏を伴う「じっとしてられない、じっと座ってられない」状態を示す。詳しくは、厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル、アカシジア」を参照。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j09.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.03 (2011/02/03), 【英MHRA】Vol.4 No.23 (2006/11/16)

薬剤情報

◎Quetiapine〔クエチアピソフマル酸塩, Quetiapine Fumarate (JP), 非定型抗精神病薬 (MARTA, multi-acting receptor-targeted agents)]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