

医薬品安全性情報 Vol.12 No.18 (2014/08/28)

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> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 小児用医薬品委員会による小児臨床試験計画の評価の要約を初めて公表2
- シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 7 月 7～10 日 PRAC 会議での採択分4

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Ofatumumab[‘Arzerra’]:重篤で致死性の infusion reaction のリスクに対する注意喚起6

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Volume 24, No.3, 2014
 - Cisplatin:大動脈血栓症のリスク8
 - Hydroxychloroquine:低血糖症のリスク10

【デンマークDHMA (Danish Health and Medicines Authority)】

- Nalmefen[‘Selincro’]:精神系有害反応の報告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.12 (2014) No.18 (08/28) R01

【 EU EMA 】

●小児用医薬品委員会による小児臨床試験計画の評価の要約を初めて公表

European Medicines Agency publishes first public summaries of Paediatric Committee evaluations of paediatric investigation plans

News

通知日:2014/07/31

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002150.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

欧州では、2007年のPaediatric Regulation (小児用医薬品に関する規則)^A施行以降、原則としてすべての新薬について小児用医薬品の開発が製薬企業に義務付けられた。小児用医薬品委員会 (Paediatric Committee: PDCO) が、小児臨床試験計画 (paediatric investigation plan: PIP) の科学的評価を担当しているが、この程、このPIP評価の要約が初めて公表されたので紹介する。

【安全情報部】

~~~~~  
医薬品情報の透明性と公開性を強化する新たな取り組みが始まった。



EMAは、PIP (小児臨床試験計画)<sup>B</sup>およびPIPのwaiver (免除)<sup>C</sup>の申請に対して小児用医薬品委員会が行った評価の要約を、初めて一般に公開した。2014年7月31日に公開された要約は、非外傷性骨壊死を治療するための細胞療法に関するPIP\*<sup>1</sup>、アトピー性皮膚炎の新治療薬に関するPIP\*<sup>2</sup>、および眼疾患治療薬に関するwaiver\*<sup>3</sup>の各申請に対する評価に関するものである。

EMAは今後も、PIPもしくはfull waiver (全面的な免除)の申請をPDCOが評価する度に、このような要約を公表する予定である。要約では、小児用医薬品の開発に関する申請者からの提案、小児集団で同薬が使用される可能性に関するPDCOの結論、評価の完了時点でPDCOと申請者が合意に達した計画 [partial waiver (部分的な免除) や deferral (延期) も含め]、および今後の手順が記載されている。

この新たなタイプの文書が加わることにより、まだ開発段階の医薬品の評価について、EUでの承認前にEMAから公表される一般向け情報の量が増える。この要約は、欧州公開医薬品審査報

<sup>A</sup> 小児用医薬品に関する規則については下記参照:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000068.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8b)

<sup>B</sup> paediatric investigation plan

<sup>C</sup> Waiver (full waiver, partial waiver) については本記事で後述されている。(訳注)

告書(European public assessment report:EPAR)<sup>D</sup>, リスク管理計画(risk management plan)<sup>E</sup>, およびオーファンドラッグ指定に関する見解(opinions on orphan designation)<sup>F</sup>の要約など, 既にEMAが公開している一般向け情報を補完するものである。

2007年にEUで小児用医薬品に関する規則(Paediatric Regulation)が施行されて以降, 製薬企業は, waiverが認められない限り, すべての新薬について, 承諾を得たPIPに従い, 成人用だけでなく小児用の医薬品も開発する法的義務を負うこととなった。

PDCOは, PIPおよびwaiverの申請をすべて審査し, 臨床試験, 剤型, および小児で実施しなければならないテストに対して見解を表明する。この臨床試験は, 小児で臨床試験を実施する前に成人での臨床試験が必要であるとPDCOが判断した場合などには, 延期(deferral)されることがある。またPDCOは, 小児向けの医薬品を開発する義務を全面的に免除(full waiver), または部分的に免除(partial waiver)することができる。Waiverが認められるのは, 対象疾患が小児では存在しない, 対象医薬品が小児にベネフィットをもたらす可能性が低い, 対象医薬品の小児での使用は安全ではない, などの場合である。これは不必要な小児臨床試験を回避するのに役立つ。

## 関連情報

- \* 1: Public summary of the evaluation of the proposed paediatric investigation plan – Human autologous bone marrow-derived osteoblastic cells for treatment of non-traumatic osteonecrosis  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/07/WC500170266.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170266.pdf)
- \* 2: Public summary of the evaluation of the proposed paediatric investigation plan – Dupilumab for treatment of atopic dermatitis  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/07/WC500170267.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170267.pdf)
- \* 3: Public summary of the evaluation of the proposed product-specific waiver – Aflibercept for the treatment of branch retinal vein occlusion and for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathologic myopia  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/07/WC500170265.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170265.pdf)

---

## ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.08 (2013/04/11), Vol.5 No.21 (2007/10/18)

---

<sup>D</sup> EPAR の検索サイト:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>E</sup> リスク管理計画については下記参照:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000360.jsp&mid=WC0b01ac058067a113](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000360.jsp&mid=WC0b01ac058067a113)

<sup>F</sup> オーファンドラッグ指定については下記参照:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)

Vol.12 (2014) No.18 (08/28) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 7 月 7～10 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 7-10 July 2014

通知日:2014/07/29

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/07/WC500170205.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500170205.pdf)

本記事は、2014年7月7～10日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>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<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(医薬品委員会)<sup>C</sup>の会議(2014年7月21～24日)で合意が得られており、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を負う。

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)

| 医薬品名 (INN) | 有害事象   | MAH <sup>D</sup> への勧告内容 <sup>E</sup>                                                                                              |
|------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bupropion  | 汎血球減少症 | MAHから提出されたデータを評価した結果、positive de-challenge <sup>F</sup> およびpositive re-challenge <sup>G</sup> の報告症例が因果関係を明確に示していると判断し、製品情報の改訂を勧告。 |

2. 補足情報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。

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

<sup>B</sup> 訳文では、原則として日本国内で発売済の医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

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

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

<sup>E</sup> 勧告内容は抜粋、要約している。(訳注)

<sup>F</sup> 製品の使用中止に伴い有害事象が消失すること。(訳注)

<sup>G</sup> 製品の使用再開に伴い有害事象が再発すること。(訳注)

| 医薬品名 (INN)  | 有害事象      | MAHに求められる対応                                |
|-------------|-----------|--------------------------------------------|
| Rivaroxaban | 脾自然破裂/出血  | 次回のPSUR <sup>H</sup> で評価(2014年11月24日までに提出) |
| Sildenafil  | 黒色腫のリスク上昇 | 補足情報の提出(2014年9月6日までに提出)                    |

### 3. その他の勧告が行われたシグナル(医薬品一有害事象)

| 医薬品名 (INN)                        | 有害事象                                 | MAHに求められる対応                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Azithromycin                      | 致命的となり得る心臓の有害事象                      | 市販後安全性研究(PASS) <sup>I</sup> の提出(2014年8月31日までに提出) |
| ビスホスホネート系薬,<br>Strontium ranelate | 心臓弁障害                                | 現段階では対処の必要なし                                     |
| Buprenorphine経皮<br>パッチ            | 皮膚色素脱失                               | PSURでのモニタリング                                     |
| カルシウムチャンネル<br>遮断薬                 | 乳癌のリスク                               | 利用可能なエビデンスからは因果関係が支持されない。MAHは対処の必要なし             |
| Tacrolimus,<br>Febuxostat         | 全身用tacrolimusとfebuxostatとの薬物相互作用の可能性 | PSURでのモニタリング                                     |

<sup>H</sup> 定期的安全性最新報告

<sup>I</sup> Post-Authorisation Safety Study

Vol.12 (2014) No.18 (08/28) R03

【 英MHRA 】

●Ofatumumab[‘Arzerra’]:重篤で致死性の infusion reaction のリスクに対する注意喚起

**Ofatumumab (Arzerra): reminder of risk of serious and fatal infusion reactions**

**Information sent to healthcare professionals in July about the safety of medicines**

通知日:2014/07/25

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/drugsafetymessage/con439848.pdf>

(Web掲載日:2014/07/31)

◆GlaxoSmithKline社からの医療従事者向け情報

GlaxoSmithKline (GSK)社は、EMAおよびMHRAとの合意の下、以下の情報を提供する。

◇要 旨

71歳の男性の慢性リンパ性白血病 (CLL)<sup>A</sup>患者において、ofatumumabの初回投与中に致死性の infusion reaction (注入部位反応)が発現した。この患者について、既知の心疾患歴はなかった。

◇勸 告

- Ofatumumabは、抗癌治療の経験が豊富な医師の監督下で、かつinfusion reactionのモニタリングと治療が可能な医療施設でのみ、投与すべきである。
- Ofatumumabの製品概要 (SmPC)<sup>B</sup>に記載されたプロトコルに従い、ofatumumabの投与時には毎回、30分～2時間前に、前投薬を行うべきである。
- 前投薬を行った場合でも、infusion reactionが発現することがある。重度のinfusion reactionの場合、直ちにofatumumabの注入を中止して対症療法を施さなければならない。

◇詳細情報

Ofatumumabは、fludarabineおよびalemtuzumabによる治療が無効であった難治性CLL患者での治療を適応とする。Ofatumumabの静注は、致死性となり得るinfusion reactionのリスクとの関連が示されている。

医療従事者は患者に対し、ofatumumabの注入に伴い致死性となり得るinfusion reactionのリスクがあることを知らせるべきである。Infusion reactionは、前投薬を行った場合でも発現することがあり、特に初回注入中に起こる可能性が高い。

前投薬レジメンに関する推奨に変更はないものの、すべての医療従事者は下記に留意すること。

- 患者への投与時には毎回、30分～2時間前に以下の前投薬を行うべきである：

<sup>A</sup> chronic lymphocytic leukaemia

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

- Paracetamol (acetaminophen) 1000 mg (またはその等価用量)の経口投与, および
- 抗ヒスタミン薬 (diphenhydramine 50 mgもしくはcetirizine 10 mg, またはその等価用量)の経口投与または静注, および
- 副腎皮質ステロイド (prednisolone 100 mgまたはその等価用量)の静注

重度のinfusion reactionが発現した場合, 直ちにofatumumabの注入を中止して対症療法を施さなければならない。

肺機能障害の既往のある患者は, 重度のinfusion reactionにより肺合併症のリスクが上昇する可能性があるため, ofatumumabの注入中, 緊密にモニターすべきである。

---

### 参考情報

※本件に関連して, 2014年8月7日付の英国Drug Safety Update Vol.8 No.1でも注意を呼びかけている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con444311.pdf>

※2014年8月6日付でHealth Canada (カナダ)からも同様の通知が行われている。

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/40851a-eng.php>

### 薬剤情報

◎ Ofatumumab [{オファツムマブ (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.12 (2014) No.18 (08/28) R04**

**【 カナダ Health Canada 】**

**• Cisplatin: 大動脈血栓症のリスク**

**Cisplatin and aortic thrombosis**

**Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol. 24, No. 3, 2014**

通知日: 2014/07/31

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v24n3-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n3-eng.php)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v24n3-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n3-eng.pdf)

(抜粋)

◇ 要 点

- Cisplatinによる治療を開始した癌患者での大動脈血栓症の症例が、カナダ国内で6例報告されており、またカナダ国外での症例が公表文献中に15例ある。
- これらの患者の多くは、抗凝固療法や手術により症状の安定または消失がみられた。
- 大動脈血栓症を早期に検出、管理することにより、良好な転帰が得られる可能性が高くなる。



Cisplatin (白金製剤) は、カナダでは1979年から販売されているDNA修飾性の抗癌薬である。Cisplatinは、精巣癌、膀胱癌、卵巣癌などの泌尿生殖器癌の治療を適応とする<sup>1-5)</sup>。

大動脈血栓症は、大動脈内の血栓形成を特徴とし、生命を脅かす可能性のあるまれな疾患である。アテローム動脈硬化性プラークがみられない状態で、このような大血管で血栓が自然に形成されることはまれである<sup>6,7)</sup>。大動脈血栓症は、遺伝性または後天性の凝固亢進状態や、血栓形成を亢進する要因(癌、妊娠、最近の手術、外傷、不動状態、特定の医薬品や薬物の使用、敗血症、赤血球増加症、自己免疫疾患、血管炎、喫煙など)に関連している可能性がある<sup>6,7)</sup>。

Health Canadaは2014年4月30日までに、cisplatinによる治療を開始した癌患者での大動脈血栓症例について、カナダ国内の報告6例(公表文献中の5症例を含む)を受けている<sup>8,9)</sup>。カナダでの直近の症例は2011年のものである。

カナダ国内の6症例中、5例では患者が抗凝固薬による治療を受け、1例では手術を要した(大動脈の血栓除去と大動脈-両側大腿動脈グラフト)。3例では、cisplatinの最終投与後に血栓が認められた。残りの症例では、cisplatinによる治療の継続状況は不明である。これらの症例における大動脈血栓症の潜在的な交絡因子は、癌に伴う凝固亢進状態、およびその他の要因として喫煙(4例に報告あり)、肥満(1例に言及あり)、血管疾患の既往(1例に一過性脳虚血発作の言及あり)などがあった。さらに、13の公表文献で、cisplatinに関連した大動脈血栓症を報告した15例のカナダ国外の症例が特定された<sup>7,10-21)</sup>。



Cisplatinの製品モノグラフには、大動脈血栓症の記載がない<sup>1-5)</sup>、<sup>A</sup>。しかしモノグラフには、cisplatinと他の抗癌薬の併用時に発現した、臨床的にさまざまな血管毒性の症例がまれに報告されていることが、記載されている。これらの事象としては、心筋梗塞、脳血管発作、血栓性微小血管症(溶血性尿毒症症候群)、脳動脈炎などがある。Cisplatinの使用に伴う血管毒性の正確な発現機序は不明である。

医療従事者は、cisplatinによる治療を受けている患者に大動脈血栓症の症例がみられていることに留意すべきである。大動脈血栓症を早期に検出することにより、予後が改善される可能性がある<sup>17)</sup>。医療従事者に対し、cisplatinとの関連が疑われる大動脈血栓症の症例はすべてHealth Canadaに報告するよう奨励する。

[執筆者: David Duguay, PhD; Josephine Djulus, MD;  
Pascale Springuel, BPHarm, DESS, Health Canada]

#### 文献など

- 1) *Cisplatin injection* [product monograph]. Montreal (QC): Hospira Healthcare Corporation; 2007.
- 2) *Cisplatin injection* [product monograph]. Toronto (ON): Teva Canada Limited; 2013.
- 3) *Cisplatin injection* [product monograph]. Boucherville (QC): Sandoz Canada Inc.; 2011.
- 4) *Cisplatin injection* [product monograph]. Markham (ON): Accord Healthcare Inc.; 2010.
- 5) *CISplatin injection* [product monograph]. Etobicoke (ON): Mylan Pharmaceuticals ULC; 2014.
- 6)～21)は、下記 URL の References を参照。

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v24n3-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n3-eng.php)

---

#### 薬剤情報

©Cisplatin〔シスプラチン(JP), 抗癌性腫瘍薬(白金錯体)]国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>A</sup> カナダの product monograph (製品モノグラフ)は、次の URL から製品名、有効成分名で検索できる。(訳注)  
<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

Vol.12 (2014) No.18 (08/28) R05

【 カナダ Health Canada 】

●Hydroxychloroquine: 低血糖症のリスク

Hydroxychloroquine and hypoglycemia

Canadian Adverse Reaction Newsletter, Vol. 24, No.3, 2014

通知日: 2014/07/31

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v24n3-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n3-eng.php)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v24n3-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v24n3-eng.pdf)

#### ◇背景

Hydroxychloroquine[‘Plaquenil’]は、関節リウマチ、円板状エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスの治療、およびマラリアの急性発症時の治療と抑制を適応とする<sup>A, 1)</sup>。

低血糖症は一般的に、(a)低血糖症と一致する症状がある、(b)血糖値が低い(空腹時血糖値の下限は通常約3.9 mmol/L)、および(c)血糖値が上昇するとこれらの症状が軽減することと定義されている<sup>2)</sup>。低血糖症の臨床症状は、神経低糖症の症状(例えば、錯乱、疲労、痙攣発作、意識消失、さらに低血糖症が重症化して長引いた場合には死亡)や、神経性症状(例えば、発汗、空腹、動悸、振戦、不安)などである。糖尿病治療を受けていない患者では、低血糖症の発生はまれである。

#### ◇要約

Hydroxychloroquineには抗糖尿病薬の血糖降下作用を強める可能性があることは既に知られている<sup>1)</sup>。Health Canadaには2013年12月31日までに、hydroxychloroquineとの関連が疑われる低血糖症が2例報告されている。2例とも、インスリンもしくはmetforminと併用した場合に有害反応が生じたと報告されている。

しかし、文献では、hydroxychloroquineの使用に関連した低血糖症で、血糖降下薬が併用されていなかった症例が報告されている<sup>3,4,5)</sup>。この中には、意識消失や入院を伴う重篤な症例が含まれており、hydroxychloroquineの使用と低血糖症の発症との因果関係を支持する十分なエビデンスが示されている。

#### ◇対応策

抗糖尿病薬との併用如何にかかわらず、hydroxychloroquineの使用は低血糖症に関連することを、医療従事者は認識しておくべきである。[‘Plaquenil’]のカナダ製品モノグラフには現在、「警告および使用上の注意」の項に、低血糖症のリスクが記載されている<sup>1)</sup>。

<sup>A</sup> 本記事の目的上、[‘Plaquenil’]の適応は簡約した。詳細は最新の[‘Plaquenil’]のカナダ製品モノグラフを参照。製品モノグラフの検索サイト: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

- Hydroxychloroquineによる治療を受けている患者に対し、低血糖症とそれに伴う臨床的徴候・症状への注意を促すべきである。症状の発現に気付き、対処できるようにするためである。
- 低血糖症が疑われるような症状を発現した患者では、血糖値を測定し、場合によっては、hydroxychloroquineによる治療の必要性を見直すべきである。
- 重度の低血糖症の場合、hydroxychloroquineによる治療を中止し、代替の治療法を検討すべきである。
- 抗糖尿病治療を受けている患者がhydroxychloroquineを使用する場合、インスリンまたは抗糖尿病薬の用量の減量が必要となることがある。

[執筆者:David Duguay, PhD, Health Canada]

## 文 献

- 1) *Plaquenil (hydroxychloroquine sulfate)* [product monograph]. Laval (QC): sanofi-aventis Canada Inc.; 2014.
- 2) Cryer PE, Davis SN. Chapter 345. Hypoglycemia. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2012.
- 3) Cansu DU, Korkmaz C. Hypoglycaemia induced by hydroxychloroquine in a non-diabetic patient treated for RA. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):378-9.
- 4) Ünübol M, Ayhan M, Guney E. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a patient treated for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011;17(1):46-7.
- 5) Winter EM, Schrandt-van der Meer A, Eustatia-Rutten C, et al. Hydroxychloroquine as a glucose lowering drug. *BMJ Case Rep* 2011; Oct 28.

---

## 薬剤情報

©Hydroxychloroquine [ヒドロキシクロロキン硫酸塩, Hydroxychloroquine Sulfate (JAN), 抗マラリア薬, リウマチ治療薬] 国内:承認申請中(2014/08/08) 海外:発売済

Vol.12 (2014) No.18 (08/28) R06

【デンマーク DHMA】

●Nalmefen[‘Selincro’]:精神系有害反応の報告

Nalmefen (Selincro) and psychiatric adverse reactions

News

通知日:2014/07/14

<http://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2014/danish-pharmacovigilance-update-may-2014>

◇デンマーク保健医薬品局(DHMA)<sup>A</sup>への報告

デンマーク保健医薬品局は2014年5月に、nalmefen[‘Selincro’]18 mgを服用して数時間後に不眠症、不安、自殺念慮、および思考化声を発現した男性に関する医薬品有害事象(ADR)<sup>B</sup>報告を受けた。

男性には精神症状の既往はなかった。これらの症状は1日続いたが、現在男性は回復し、[‘Selincro’]の使用は中止している。

【‘Selincro’】の使用者数とADR報告数

| 年                 | 2013年 | 2014年4月30日まで |
|-------------------|-------|--------------|
| 報告数               | 5例    | 28例          |
| 使用者数 <sup>†</sup> | 743人  | —            |

<sup>†</sup> 使用者数は、[‘Selincro’]の処方調剤を1回以上受けた人の数である\*<sup>1</sup>。[‘Selincro’]は2013年から販売されている。

DHMAは2014年4月30日までに[‘Selincro’]に関連した報告を28例受けており、そのうち4例は重篤であった\*<sup>2</sup>。重篤な報告症例のうち3例で、[‘Selincro’]との関連が疑われた有害反応として、不安などの精神症状が記載されていた。

◇医師が認識すべきこと

- 臨床試験では、錯乱と、まれに幻覚および解離が報告されている。これらの有害反応の大半は軽度～中等度で、[‘Selincro’]の使用開始と関連があり、症状は短期間であった(数時間～数日間)。これらの有害反応のほとんどは治療の継続中に解消し、使用を繰り返しても再発しなかった(製品概要を参照)。
- これらの症状は短期間であったものの、アルコール精神病、アルコール離脱症候群、または既に有していた精神疾患の症状であった可能性がある。

<sup>A</sup> Danish Health and Medicines Authority

<sup>B</sup> adverse drug reaction

- [‘Selincro’]について、症状の不安定な精神障害を有する患者を対象とした試験は行われていない。中等度～重度のうつ病などの精神疾患を有する患者に[‘Selincro’]を処方する場合、慎重に行うべきである。
- [‘Selincro’]を処方する際は必ず、治療へのアドヒアランスと飲酒量低減に力点を置いた継続的な心理社会的サポートも併せて行うべきである。
- [‘Selincro’]は初回診断後、2週間継続してアルコール摂取量の多かった患者のみに、処方すべきである。

DHMAは引き続き、[‘Selincro’]に関連した有害反応を緊密にモニターする予定である。[‘Selincro’]は2013年2月から販売されたため、より厳格なモニタリングの対象となる医薬品のリストに含まれている。すなわち、医師は同薬との関連が疑われる有害反応をすべて報告する義務を負う。DHMAのウェブサイト「医師、歯科医師、獣医師向けのより厳格な報告義務のある医薬品」<sup>c</sup>を参照すること。

#### ◇Nalmefen[‘Selincro’]の適応

[‘Selincro’]は、アルコール摂取量が多いが身体的な離脱症状はなく、直ちに解毒を必要としない成人アルコール依存症患者での飲酒量低減を適応とする。

#### 関連情報

- \*1: 医薬品使用に関する解析は、National Institute for Health Data and Disease Control (Statens Serum Institut: SSI) のData Delivery and Medicinal Product Statisticsとの協力の下で行われている。
- \*2: 重篤な報告とは、有害反応のうち1つ以上が重篤であった場合をいう。ヒト用医薬品によって引き起こされた重篤な有害反応とは、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの、永続的または重大な障害もしくは機能不全に至るもの、または先天異常/先天性欠損をいう。

---

#### 薬剤情報

©Nalmefen[オピオイド受容体拮抗薬, 減酒薬] 国内: 開発中 海外: 発売済

---

<sup>c</sup> <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/safety/side-effects/medicines-with-stricter-reporting-requirements>

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子