

# 医薬品安全性情報 Vol.12 No.23 (2014/11/06)

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

### I. 各国規制機関情報

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

- 小児集団でのファーマコビジランスに関するEMAのワークショップ .....2
- Valproate: 女性での使用制限の強化をPRACが勧告 .....5
- Testosterone製品: PRACのレビューで心臓障害のリスク上昇は確認されず一承認適応で引き続き使用可能であると勧告 .....7
- Ponatinib[‘Iclusig’]: 血管閉塞リスクを最小化するための方策をPRACが勧告 .....9

#### 【オランダ Lareb】

- ベンゾジアゼピン系薬: 自殺念慮および自殺既遂のリスク .....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.23(11/06) R01

【 EU EMA 】

●小児集団でのファーマコビジランスに関する EMA のワークショップ

**Report on the EMA workshop of pharmacovigilance in the paediatric population**

通知日:2014/08/18

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/08/WC500171787.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/08/WC500171787.pdf)

(Web掲載日:2014/08/28)

2014年4月28日に、小児集団でのファーマコビジランスに関するワークショップが欧州EMAで初めて開催された。このワークショップでの資料をまとめた報告がこのほど公表されたので、スライド資料を含め、概要を抜粋して紹介する。【安全情報部】



### ◇はじめに

このワークショップの目的は、小児の安全性に関するEMAの現在の取り組みの概要を示すこと、および、小児に対する積極的なファーマコビジランスに向けた改善の可能性と、医薬品の販売承認段階での調査に関する能動的な(proactive)計画について検討することであった。

このワークショップは、EMAの小児用医薬品部<sup>A</sup>が企画し、EMAで開催された。

### ◇小児でのファーマコビジランスに関する背景情報

●EudraVigilanceでの小児と成人の医薬品有害反応(ADR)の比較に関する説明の概要<sup>B</sup>

小児でのADRは、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系」、「皮膚および皮下組織障害」、「感染症および寄生虫症」<sup>C</sup>に該当する報告がより多いと考えられた。成人での安全性プロファイルが、必ずしも小児での安全性プロファイルに反映されているわけではない。

●小児の安全性問題に関するファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)の視点<sup>D</sup>

小児集団でのファーマコビジランスに関する固有の課題に取り組むには、さらに進展が必要であるとの概説がなされた。ファーマコビジランスに関する法制上のツールによりシステムが強化され、小児集団での害が最小化される可能性があるが、小児では臨床試験集団と実生活での使用との間にずれがあり、知見に大きなギャップがある。また、小児集団の問題はファーマコビジランスのサ

<sup>A</sup> Paediatric Medicines Office

<sup>B</sup> ワークショップでのスライド資料:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2014/05/WC500166901.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/05/WC500166901.pdf)

<sup>C</sup> いずれも MedDRA の器官別大分類(SOC)での区分。(訳注)

<sup>D</sup> ワークショップでのスライド資料:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2014/05/WC500166903.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/05/WC500166903.pdf)

イクルの全段階<sup>E</sup>で考慮する必要がある。

#### ◇小児に対するファーマコビジランスでEMAが用いているツールと方法論

##### ・小児における通常のシグナル検出と統計のツール<sup>F</sup>

小児などの脆弱な集団でのシグナル検出を検討するため、現在、層別解析が行われている。また、小児などの脆弱な集団のモニタリング方法に焦点を置いたシグナル検出の方法論的ガイダンスの作成にも取り組んでいる。加えて、小児での医薬品有害反応(ADR)の優先リストとeRMR<sup>G</sup>のスクリーニングのためのPRR(報告割合の比)などの必要性が強調された。未熟児に対するファーマコビジランスを強化すべきである。小児集団のなかでも新生児がより脆弱であることを反映して、データでは新生児に関する症例の報告数が多く、このサブグループを緊密にモニターする必要がある。小児でのADRのスクリーニングを小児以外のADRと別個に行うことにより、小児集団での特に投薬関連過誤のモニタリングが強化される可能性がある。販売承認の適応内での使用か否かにかかわらず、医薬品使用による害はすべて報告するよう奨励すべきである。投薬関連過誤による害の報告によって、今後小児での治療を最適化するために、リスクを最小化するための規制対策(製品表示や情報の改善など)がとられることになる。小児では、用量に関する情報が特に重要な場合がある。

---

<sup>E</sup> 医薬品のベネフィット/リスクのバランスに関する問題を「検出」、「評価」し、改善策を「策定」、「実行」し、その結果を「モニタリング/見直し」するプロセスのこと。脚注 D のスライド資料を参照。(訳注)

<sup>F</sup> ワークショップでのスライド資料:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2014/05/WC500166906.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2014/05/WC500166906.pdf)

<sup>G</sup> Electronic Reaction Monitoring Report(有害反応モニタリング電子報告):欧州の有害反応疑い症例報告システムである EudraVigilance から抽出したデータで、一定期間分の個別症例の概要がわかる。(訳注。以下の EMA 資料 SOP/J/3065 を参照)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Standard\\_Operating\\_Procedure\\_-\\_SOP/2009/09/WC50002962.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC50002962.pdf)

参考情報

※上記のワークショップでのスライド資料<sup>D)</sup>によれば、最近、小児での使用の安全性に関して検討された(referral<sup>H)</sup>が行われた)医薬品としては、以下のものがある。

(ワークショップでのスライドおよびEMAの他の資料にもどづき、安全情報部が作成)

医薬品名	有害事象	ReferralでのPRAC <sup>I)</sup> の結論 <sup>J)</sup>	参考: 医薬品安全性情報
鎮痛用 codeine	CYP2D6の ultra-rapid metaboliser <sup>K)</sup> で のモルヒネ毒性	2013年6月14日勧告(リスク最小化策)—特定の手術を受けた小児には使用すべきでないなどとする使用制限(呼吸抑制のリスクを抑えるため)	【EU EMA】Vol.11 No.15 (2013/07/18)
Octocog alfa	抗体発現—第VIII因子製剤の種類による違い	2013年12月6日勧告—他の第VIII因子製剤より高い抗体発現リスクは認められず	【EU EMA】Vol.12 No.02 (2014/01/16)
Domperidone	心臓リスク	2014年3月7日勧告—悪心・嘔吐の症状緩和のため低用量・短期間で使用した場合は引き続きベネフィットがリスクを上回る	【EU EMA】Vol.12 No.07 (2014/03/26)
Sodium valproate	妊娠中の使用に伴う出生児の成長障害	2014年10月10日勧告(リスク最小化策)—妊婦や妊娠する可能性のある女性ではてんかん、双極性障害の治療に使用すべきではない、また妊娠中の女性は片頭痛の予防に使用してはならないとする使用制限	【EU EMA】Vol.12 No.23 (2014/11/06) (本号)
咳止め・かぜ薬のcodeine	CYP2D6の ultra-rapid metaboliser <sup>K)</sup> で の毒性リスク	評価中	【英MHRA】Vol.8 No.23 (2010/11/11) (英国での状況について)
Ambroxol/ bromhexine	重篤な皮膚反応のリスク	評価中	【EU EMA】Vol.12 No.10 (2014/05/08)
Testosterone	心血管リスク	2014年10月10日勧告—性腺機能低下症の男性での心臓障害リスク上昇について、一貫性あるエビデンスは見出されず。テストステロン欠乏が確認された場合のみ使用すべき	【EU EMA】Vol.12 No.23 (2014/11/06) (本号)
Hydroxyzine	心血管リスク	評価中	【EU EMA】Vol.12 No.13 (2014/06/19)

また、小児での医薬品使用に関する最近のシグナルには以下のようなものがある。

安全性問題	データソース
Paracetamol—妊娠中の使用	公表研究
Cinacalcet—低カルシウム血症	臨床試験 <sup>L)</sup>
Dexmedetomidine—無呼吸	EudraVigilance
Somatropin—痙攣	EudraVigilance
Sertraline—成長遅延	公表研究
Fentanylパッチ—偶発的曝露	米国FDAの通知 <sup>M)</sup>

<sup>H)</sup> Referral とは、欧州での医薬品の安全性やベネフィット/リスク・バランスに関する懸念などの問題に対処するための手続きであり、この referral を経て当該医薬品の安全性に関して欧州で調和した見解が形成される。(訳注)

<sup>I)</sup> ファーマコビジランス・リスク評価委員会

<sup>J)</sup> PRAC の結論については、ワークショップ資料の他、EMA の referral のサイトおよび諸通知を参照した。(訳注)

<sup>K)</sup> Codeine をモルヒネに変換する速度が速く変換割合も高い人。(訳注)

<sup>L)</sup> 米 FDA からの関連通知は、医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.11 No.07 (2013/03/27)を参照。

<sup>M)</sup> 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.11 No.22 (2013/10/24)

**Vol.12(2014) No.23(11/06) R02**

**【 EU EMA 】**

**●Valproate: 女性での使用制限の強化を PRAC が勧告**

**PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls**

**Press release**

通知日: 2014/10/10

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/10/WC500175208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175208.pdf)

(抜粋)

女性に対し、妊娠中のvalproateの使用に伴うリスクについて十分な情報を提供すべきである。



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、母体内でvalproateに曝露された小児に奇形や発達障害が生じるリスクがあるため、valproate製品の使用制限を強化するよう勧告した。

女児、および妊婦または妊娠する可能性のある女性では、他の治療薬が無効または忍容性がない場合を除き、valproateをてんかんや双極性障害の治療に使用すべきではない。他の治療法を試みた後でvalproateが唯一の選択肢であるとされた女性患者では、効果的な避妊法を行い、てんかんや双極性障害の治療経験が豊富な医師の監督下で治療を開始すべきである。

Valproateを処方されている女性は、自己判断で使用を中止せず、まず担当医に相談すべきである。

Valproate製品が片頭痛の予防薬として承認されている国では、妊娠中の女性は片頭痛の予防にvalproateを使用してはならない。女性は、片頭痛の治療の開始前に妊娠していないことを確認すべきであり、効果的な避妊法を用いるべきである。

またPRACは、valproateを処方する医師は女性患者に対し、valproateの使用に伴うリスクを確実に認識させ、意思決定の助けとなるよう、十分な情報を提供するよう勧告した。

これらの勧告は、valproateの母体内曝露による影響に関して入手したデータをレビューした結果、行われたものである。レビューでは、PRACは専門家や専門医のグループだけでなく、valproateが適応となる疾患の患者と家族の代表にも意見を求めた。

最近行われた研究で、母体内でvalproateに曝露された就学前の小児の最大30～40%に、歩行や言葉の遅れ、記憶障害、会話・言語障害、知能の低下などの発達障害が生じるリスクがあることが示された。

データからはさらに、出生時での奇形(神経管欠損、口蓋裂など)のリスクが、一般集団の小児では2～3%であるのに対し、母体内でvalproateに曝露された小児では約11%であることが示されて

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

いる。入手したデータからはまた、母体内でvalproateに曝露された小児は、自閉症スペクトラム障害のリスクが高く(一般集団より約3倍高い)、小児自閉症のリスクも高い(一般集団より約5倍高い)ことが示されている。母体内でvalproateに曝露された小児は注意欠如/多動性障害(ADHD)<sup>B</sup>を発現するリスクが高い可能性を示すデータもわずかにある。

PRACは、これらのリスクを知らせるための教育資料を、EU内のすべての医療従事者、およびvalproateを処方された女性に提供するよう勧告した。今後医師は、思春期の女兒や妊娠を計画している女性では、治療を定期的に見直すよう求められる。女性は自己判断でvalproateの使用を中止せず、まず担当医に相談すべきであると、PRACは強く助言している。

EUでの医療従事者向け、および患者向けの製品情報は、最新の情報と勧告を盛り込んで改訂される予定である。

PRACの勧告は今後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>に提出され、CMDhが最終的な立場(final position)を採択する予定である。その間、現在valproateを使用中で、治療について疑問のある女性は、担当医に相談すべきである。

---

#### 参考情報

※Valproate製品についての説明は、レビュー開始を通知した記事[医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.24 (2013/11/21)]を参照。

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.24 (2013/11/21)、【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)、Vol.9 No.15 (2011/07/21)、【豪TGA】Vol.12 No.22 (2014/10/23)ほか

#### 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, 双極性障害治療薬, 片頭痛治療薬]国内:発売済 海外:発売済

---

<sup>B</sup> attention deficit hyperactivity disorder

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

Vol.12(2014) No.23(11/06) R03

【 EU EMA 】

- **Testosterone 製品:PRAC** のレビューで心臓障害のリスク上昇は確認されず一承認適応で引き続き使用可能であると勧告

**PRAC review does not confirm increase in heart problems with testosterone medicines**

**Press release**

通知日:2014/10/10

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/10/WC500175207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175207.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/10/news\\_detail\\_002187.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002187.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

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、testosterone製品に関するEU全体でのレビューを完了した<sup>B</sup>。レビューは、心臓発作を含め、心臓および血管への重篤な副作用に対する懸念を受けて実施されたものである。PRACのレビューでは、テストステロンを十分産生できない(性腺機能低下症)男性が使用した場合に心臓障害のリスクが高まるという一貫性あるエビデンスは見出されなかった。PRACは、testosterone製品のベネフィットは引き続きリスクを上回るとしたが、テストステロンの欠乏が徴候・症状、および臨床検査で確認された場合にのみtestosterone製品を使用するよう勧告した。



Testosterone製品が心臓に及ぼす重篤な副作用のリスクについては、一貫性あるエビデンスが示されていない。最近公表された3つの研究<sup>1,2,3</sup>)を含めたいくつかの研究では、testosterone製品を使用している男性では、使用していない男性と比べ、心臓障害のリスクが上昇することが確かに示唆されているものの、これらの研究には限界があった。他の研究では心臓障害のリスクが確認されなかった<sup>4,5</sup>)。またPRACは、テストステロンの欠乏自体が心臓障害のリスクを高める可能性があることも指摘した。そのためPRACは、テストステロンの欠乏が徴候・症状、および臨床検査で確認された場合にのみtestosterone製品を使用するよう勧告した。すべてのtestosterone製品のEUでの製品情報は、この勧告とともに、重度の心臓、肝臓、または腎臓の障害を有する男性では使用しないこととする警告を盛り込んで改訂すべきであるとした。65歳を超える患者での安全性および有効性のデータは限られていること、またテストステロン値は年齢とともに低下するが年齢別のテストステロンの基準値が存在しないことも、製品情報で強調される予定である。

Testosterone製品の安全性は引き続きモニターすべきである。特に、いくつかの研究がまだ進行中であり、その結果はtestosterone製品の将来の定期的なベネフィット/リスク評価で考慮される予定である。

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

<sup>B</sup> Testosterone 製品のレビューは、心臓に関する副作用報告を懸念したエストニアからの要請を受けて、指令 2001/83/EC 第 31 条にもとづき、2014 年 3 月 27 日に開始された。

PRACの勧告は今後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>に提出され、最終的な立場 (final position) が採択される。

#### ◇Testosterone製品について

Testosterone製品は、すべてのEU加盟国において各国レベルで承認されており、さまざまな製品名で販売されている。経口カプセル剤、皮下埋め込み型製剤、皮膚に貼付/塗布するパッチ、ゲル、液剤など、さまざまな剤型がある。

Testosterone製品は、性腺機能低下症の男性でのtestosterone補充療法に用いられている。健康な高齢男性でのtestosteroneの使用は、EUでは承認適応ではない。

テストステロンは、男性生殖能の発達に関与するホルモンで、アンドロゲンと呼ばれる。性腺機能低下症の男性では、テストステロン値が異常に低く、正常な性発育が阻害される。Testosterone製品は、欠乏したテストステロンを補充することにより、正常な性発育が可能なレベルまでテストステロン値を回復させる効果を有する。性腺機能低下症の徴候・症状として、性発育不全、性機能の低下、不妊症、疲労、抑うつ気分、軽度の貧血、筋肉量と筋力の低下、体脂肪増加などがみられることがある。

#### 文 献

- 1) Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med.* 2013;11:108.
- 2) Vigen et al. “Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels” *JAMA.* 2013 Nov 6;310 (17):1829-1836.
- 3) Finkle et al. “Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men.” *PLoS One.* 2014 Jan 29;9(1):e85805.
- 4) Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, Lin Y-l, Goodwin JS. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014; 48(9):1138-1144.
- 5) Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori A, Mannucci E, Maggi M. Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and metaanalysis. *Exp Opin Drug Safety* 2014 Oct;13(10):1327-51.

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.05 (2014/02/27)

---

<sup>c</sup> Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

## 薬剤情報

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

Vol.12 (2014) No.23 (11/06) R04

【 EU EMA 】

●Ponatinib [‘Iclusig’]: 血管閉塞リスクを最小化するための方策を PRAC が勧告

**PRAC recommends further measures to minimise risk of blood vessel blockage with Iclusig**

**Press release**

通知日: 2014/10/10

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/10/WC500175206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175206.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/10/news\\_detail\\_002188.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002188.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

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、白血病治療薬であるponatinib [‘Iclusig’]のベネフィット/リスクに関するレビューを完了した。このレビューの目的は、動脈または静脈の血栓形成や閉塞のリスクを調査検討し、このリスクを最小化するためにさらに措置が必要かを評価することであった。

Ponatinibは、慢性骨髄性白血病 (CML)<sup>B</sup>および急性リンパ芽球性白血病 (ALL)<sup>C</sup>の患者で、同じクラス(チロシンキナーゼ阻害薬)の他の治療薬を使用できないか忍容性がない患者での使用を適応としている。PRACは、ponatinibのベネフィットは依然としてリスクを上回っているものの、警告を強化するために患者および医療従事者向けの製品情報を改訂し、特に動脈での血栓形成と閉塞のリスクに関する強い警告を盛り込むべきであると勧告した。

PRACは、動脈または静脈の血栓形成や閉塞の性質、頻度、および重症度について、入手可能なデータを評価した。このリスクは用量依存性である可能性が高いが、低用量でのponatinibの使用を正式に推奨するにはデータが不十分であること、低用量では、すべての患者での有効性の低下や、長期治療での有効性の低下のリスクがあることを指摘した。そのため、ponatinibの推奨開始用量は従来通り45 mgを1日1回とすべきであるとした。しかし、「慢性期」のCMLを有し、治療が十分奏効しており、かつ特に血管閉塞リスクが高い患者について、医療従事者が用量減量を検討したいと考えた場合に備え、製品情報を改訂して医療従事者に最新のエビデンスを提供するよう勧告

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

<sup>B</sup> chronic myeloid leukaemia

<sup>C</sup> acute lymphoblastic leukaemia

した。さらに、医療従事者は、治療開始後3か月間効果がみられなかった場合にはponatinibの使用を中止すべきであり、また患者に高血圧や心臓障害の徴候がないかモニターすべきであるとした。

慢性期のCML患者において、ponatinibの用量を減量した場合に、血栓形成や血管閉塞のリスクが低下し、かつ有益な効果が維持されるかを明らかにするため、ponatinibの安全性とベネフィットに関する新たな研究が計画されている。

PRACの勧告は今後CHMP(医薬品委員会)<sup>D</sup>に提出され、CHMPが最終的見解を採択する予定である<sup>E</sup>。

#### ◇Ponatinib[‘Iclusig’]について

Ponatinibは、以下のタイプの白血病を有する成人患者の治療に用いられる抗がん薬である。

- 慢性骨髄性白血病(CML)
- フィラデルフィア染色体陽性(Ph+)の急性リンパ芽球性白血病(ALL)

Ponatinibは、dasatinib, nilotinib(いずれも別の白血病治療薬)に忍容性がないか反応を示さず、それらの白血病治療薬を使用した後でのimatinibによる治療は不適であるとみなされている患者で用いられる。Ponatinibは、「T315I変異」と呼ばれる遺伝子変異を有する患者にも用いられる。T315I変異は、imatinib, dasatinib, nilotinibのいずれの治療にも抵抗性をもたらす。

Ponatinib[‘Iclusig’]の有効成分は、チロシンキナーゼ阻害薬と呼ばれる薬剤クラスに属する。Ponatinibは、Bcr-Ablと呼ばれるチロシンキナーゼ(酵素)を阻害することで作用する。Bcr-Ablはがん細胞の一部に見られ、がん細胞を刺激して細胞を無秩序に増殖させることに関与している。Ponatinibは、Bcr-Ablを阻害することにより、白血病細胞の増殖と浸潤を抑制する。

Ponatinibは、EUでは2013年7月にオーファンドラッグ(希少疾患治療薬)として承認を受けた。

#### 関連情報

- Ponatinib[‘Iclusig’]のEPAR(欧州公開医薬品審査報告書)<sup>F</sup>:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/human\\_med\\_001656.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/human_med_001656.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.03(2014/01/30), Vol.11 No.24(2013/11/21),

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

---

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

<sup>E</sup> EMAは2014年10月24日付で、PRACの勧告を支持するCHMPの最終的見解が採択されたことを通知した。  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/10/WC500176331.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500176331.pdf)

<sup>F</sup> European public assessment report

## 薬剤情報

◎Ponatinib〔ポナチニブ塩酸塩, Ponatinib Hydrochloride, BCR/ABLチロシンキナーゼ阻害薬, 白血病治療薬〕国内:開発中(Phase I/II;2014/08/26現在) 海外:発売済

Vol.12(2014) No.23(11/06) R05

【オランダ Lareb】

●ベンゾジアゼピン系薬:自殺念慮および自殺既遂のリスク

**Benzodiazepines and suicidal ideation and completed suicide**

**Quarterly report 2014-2**

通知日:2014/05/22

<http://www.lareb.nl/getmedia/54605301-ec45-4ff8-8814-c7f5ae00b41f/2014-2-LQR.pdf>

(Web掲載日:2014/09/05)

(抜粋)<sup>A</sup>

### ◆背景

オランダで販売されているベンゾジアゼピン系薬は, alprazolam〔‘Xanax’<sup>1)</sup>〕, bromazepam<sup>2)</sup>, chlordiazepoxide<sup>3)</sup>, clobazam〔‘Frisium’<sup>4)</sup>〕, clorazepate〔‘Tranxène’<sup>5)</sup>〕, diazepam〔‘Stesolid’〕, 〔‘Diazemuls’〕および錠剤のジェネリック製品<sup>6,7)</sup>, lorazepam〔‘Temesta’〕, 〔‘Dormonoc’<sup>8,9)</sup>〕, oxazepam〔‘Seresta’<sup>10)</sup>〕, prazepam〔‘Reapam’<sup>11)</sup>〕, flunitrazepam<sup>12)</sup>, flurazepam〔‘Dalmadorm’<sup>13)</sup>〕, lormetazepam〔‘Noctamid’<sup>14)</sup>〕, midazolam〔‘Dormicum’<sup>15)</sup>〕, nitrazepam〔‘Mogadon’<sup>16)</sup>〕, temazepam〔‘Normison’<sup>17)</sup>〕, およびbrotizolam〔‘Lendormin’<sup>18)</sup>〕である。

ベンゾジアゼピン系薬は, 病的な不安および緊張の治療を適応としている<sup>1-5,7,8,10,11)</sup>。睡眠障害の(短期)治療も適応としている<sup>7,9,10,12-18)</sup> B。

自殺念慮および自殺行為は, 精神科救急医療で対応するケースとして最も重大かつ一般的である。自殺は世界全体で死亡原因の第10位を占める。しかし, 自殺は実際よりも過少報告されている可能性がある。法的, 社会的な不名誉や, 死亡届に関する手続き上の問題などから, 別の分類とされることがあるためである。自殺のリスクを高める要因は, 精神障害, 絶望および衝動性, 自殺企図や自殺予告の前歴, 婚姻歴, 健康, 小児期の逆境体験, 家族歴および遺伝的素因, 抗うつ薬の使用など, さまざまである。自殺のリスクは年齢とともに上昇するが, 若年成人の方が高齢者よ

<sup>A</sup> 原文は長いため, 「考察・結論」を中心に, 安全情報部で抜粋, 編集した。

<sup>B</sup> Lareb〔Netherlands Pharmacovigilance Centre(オランダ医薬品安全性監視センター)〕のデータベースでは, ベンゾジアゼピン系薬は ATC N05BA(抗不安薬), および ATC N05CD(不眠症薬および催眠薬)という2つの別個の ATC-5 コードに分類されている。本解析ではどちらの ATC コードも検討対象とした。各薬剤のオランダにおける適応の詳細は, オランダの製品概要(SmPC)〔原文の文献 1)~18)〕を参照。

り自殺企図の頻度が高い。女性の自殺企図は男性の4倍高いが、自殺既遂は男性の方が3倍高い<sup>19)</sup>。

#### ◆報告の概要および結論

Larebは2002年10月25日～2014年2月4日に、ベンゾジアゼピン系薬の使用に関連した自殺既遂、自殺企図、自殺念慮の報告を計30例受けており、自殺既遂が6例<sup>C</sup>、自殺企図が8例<sup>D</sup>、自殺念慮が16例<sup>E</sup>であった(表1)。患者30人のうち、11人は男性、19人は女性であり、年齢は9～71歳とさまざま、平均44.8歳であった(SD:16.1歳)。多くの症例で、抗うつ薬が、併用薬または別の被疑薬として報告されていた<sup>F</sup>。ベンゾジアゼピン系薬に関連したこれらの報告症例では、うつ病はベンゾジアゼピン系薬の適応として報告されていなかった。報告症例での適応として最も多かったのは、ストレス、不安、および睡眠障害であった。報告された適応のうち、境界性パーソナリティ障害などでの使用は自殺行為のリスクを高めるおそれがあり<sup>25)</sup>、抗てんかん薬などの被疑薬/併用薬の使用も自殺行為との関連がみられている<sup>26)</sup>。

発現までの期間は1時間～数年とさまざまであったが、16例では、数時間～9日と報告されていた。6例は致命的転帰をたどった。また、6例では、患者はベンゾジアゼピン系薬の使用を中止した後回復した(すなわちpositive dechallengeがみられた)。3例では、患者はベンゾジアゼピン系薬の使用を中止したが、報告時点では回復していなかった。

表1:ベンゾジアゼピン系薬の使用に関連した自殺および自傷行動の報告(Larebデータベース)

MedDRA高位語	医薬品	報告数	ROR[95%CI]
自殺および自傷行動	Temazepam	4	4.8 [1.8～12.9]
	Lormetazepam	1	-
	Alprazolam	11	21.3 [11.3～40.1]
	Oxazepam	8	8.1 [4.0～16.5]
	Clobazam	3	10.3 [3.2～33.3]
	Bromazepam	1	-
	Lorazepam	4	9.1 [3.3～25.0]
	Diazepam	2	-
	Nitrazepam	2	-
	合計	36	8.8 [6.3～12.4]

2014年1月30日時点で、Larebのデータベースには、ベンゾジアゼピン系薬の使用に関連した自殺念慮、自殺企図、自殺既遂(自殺および自傷行動はこれらの上位語)の報告30例が記載されていた。1例の報告に複数の被疑薬が記載されている場合があるため、報告総数は36である。ROR(報告オッズ比)は、いずれも有意に高い。

<sup>C</sup> alprazolam (3例), oxazepam (2例), clobazam (1例)

<sup>D</sup> clobazam (2例), oxazepam (3例), lorazepam (2例), nitrazepam (1例), temazepam (1例), diazepam (2例)

<sup>E</sup> alprazolam (9例), oxazepam (4例), bromazepam (1例), lormetazepam (1例), temazepam (2例), nitrazepam (1例)

<sup>F</sup> 15例では、症例との関連が疑われた医薬品として、ベンゾジアゼピン系薬に次いで、抗うつ薬または抗精神病薬が被疑薬もしくは併用薬として報告されていた。4例では、患者は抗てんかん薬の carbamazepine, phenytoin, topiramate, levetiracetam, lacosamide も使用していた。

ベンゾジアゼピン系薬と自殺念慮もしくは自殺行為との関連は、LarebおよびWHOのデータベースにおいて報告オッズ比(ROR)が有意に高いことで支持される(表2)。

オランダで販売されているベンゾジアゼピン系薬のほとんどすべての製品概要(SmPC)<sup>G</sup>では、4.4項「特別な警告および使用上の注意」に、自殺/自殺念慮を引き起こすおそれがあるため、うつ病またはうつ病に関連した不安の治療にベンゾジアゼピン系薬を単剤で使用すべきではない、との警告が記載されている<sup>1-4,6,8,9,11,13-18</sup>。一部の製品のSmPCにはさらに、4.8項「医薬品有害反応(Adverse Drug Reaction:ADR)」に、ベンゾジアゼピン系薬の使用中に潜在していたうつ病が顕在化することがあるとの記載や、うつ病への言及もなされている<sup>3,6-9,9-11,15-18</sup>。このADRは重篤で生命を脅かすおそれがあることから、すべてのベンゾジアゼピン系薬の4.8項に自殺念慮と自殺行為について記載すべきである。

- すべてのベンゾジアゼピン系薬のSmPCに、自殺念慮および/または自殺行為について記載すべきである。

#### ◆Larebでのベンゾジアゼピン系薬に関連した自殺念慮/自殺行為のインデックス症例(4例)

##### ◇患者A

薬剤師からの重篤な有害事象の自発報告で、51～60歳の女性の症例。不安のためalprazolamの使用を開始して3日後に、不安の増悪、自殺傾向、および健忘が発現した。約1年半前からfluvoxamineを使用しており、alprazolamは追加で処方されていた。患者はalprazolamを5日にわたり徐々に減量しながら中止し、回復したが、まだ健忘症の症状が残っていた。併用薬は、formoterol, losartan, fluvoxamine, およびciclesonideであった。患者の既往歴にはうつ病があった。

##### ◇患者B

一般使用者からの重篤な有害事象の自発報告で、51～60歳の女性の症例である。緊張のためbromazepamを使用してから4日後に、自殺念慮と攻撃性が発現した。患者の夫は、精神病のような症状と表現した。患者は精神科病院に入院した。Bromazepamの使用を中止し、回復した。併用薬は報告されていなかった。

##### ◇患者C

一般使用者からの重篤な有害事象の自発報告で、31～40歳の女性の症例である。パニック反応のためalprazolamを使用してから5日後に、激越、自傷、自殺念慮、および攻撃的反応が発現した。患者は回復した。併用薬は、oxazepam, venlafaxine, levomepromazine, およびolanzapineであった。Olanzapine以外はすべて長期間使用していた。Olanzapineは、alprazolamと同日に使用を開始した。Olanzapineの方は2週間早く使用を中止していたが、患者が回復したのはalprazolamを中止した後であった。ストレスも付加的要因として挙げられていた。

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

◇患者D

一般使用者からの重篤な有害事象の自発報告で、70歳以上の男性の症例である。睡眠障害のためlorazepamの使用を開始して5時間後に、精神病、失語症、および自殺企図が発現した。Lorazepamの使用は3日後に中止した。患者はhaloperidolによる治療を受け、回復した。併用薬は抗菌薬(製品名不明)とprednisoloneで、いずれもlorazepamの3日前から使用を開始していた(適応症は不明)。Lorazepamの使用を中止して2週間後に、これらの併用薬の使用も中止した。この患者が以前lorazepamを使用した時、夢不安障害が発現していた。

表2: ベンゾジアゼピン系薬の使用に関連した自殺既遂<sup>H</sup>の報告  
(WHOおよびEudravigilanceデータベース)(抜粋)

データベース	MedDRA基本語	医薬品	報告数	ROR[95%CI]
WHO	自殺既遂	Alprazolam	2256	47.5[45.4~49.7]
		Clonazepam	1214	37.5[35.3~39.9]
		Oxazepam	46	4.7[3.5~6.2]
		Lorazepam	786	18.7[17.4~20.1]
		Diazepam	1138	25.9[24.1~27.5]
		Chlordiazepoxide	89	20.6[16.1~24.8]
		Nordazepam	22	24.9[16.1~38.3] <sup>I</sup>
		Bromazepam	26	2.4[1.6~3.5]
		Temazepam	342	33.7[30.1~37.7]
		Flurazepam	66	15.5[12.1~19.8]
		Nitrazepam	6	1.3[0.6~2.8]
		Lormetazepam	5	1.7[0.7~4.1]
		Flunitrazepam	9	1.2[0.6~2.4]
		合計		5605
Eudravigilance	自殺既遂	Alprazolam	1443	29.0[27.4~30.7]
		Clonazepam	1015	21.6[20.2~23.1]
		Oxazepam	44	3.5[2.6~4.7]
		Lorazepam	602	12.2[11.2~13.3]
		Diazepam	886	17.6[16.4~18.8]
		Chlordiazepoxide	82	49.4[38.5~63.4]
		Nordazepam	14	8.0[4.7~13.6]
		Bromazepam	41	1.9[1.4~2.6]
		Temazepam	241	34.5[30.0~39.7]
		Flurazepam	40	15.4[11.1~21.3]
		Nitrazepam	13	2.6[1.5~4.6]
		Lormetazepam	11	2.5[1.4~4.6]
		Flunitrazepam	43	3.0[2.2~4.0]
		合計		4475

ROR: 報告オッズ比。ほとんどの薬剤で有意に高い。

<sup>H</sup> 原文には、自殺企図、自殺念慮に関するデータも記載されているが、ここでは報告数が最も多く、また最も重大と考えられる自殺既遂のデータのみ示した。自殺既遂、自殺企図、自殺念慮を合わせた報告数および報告オッズ比[95%CI]は、原文の表によると WHO データベースで 11,042 例、17.2[16.8~17.5]、Eudravigilance で 8,543 例、15.0[14.6~15.4]であった。(訳注)

<sup>I</sup> 表中の数字は著者に確認の上訂正済。

◆文献からの情報

カナダのサスカチュワン州保健局のデータベースを用いて、ベンゾジアゼピン系薬を処方された患者225,796人について、同薬使用後における自殺企図のリスクを検討する研究が行われた。対照群は、ベンゾジアゼピン系薬を処方されなかった97,862人であった。ベンゾジアゼピン系薬使用群を抗うつ薬の使用者と非使用者に層別すると、抗うつ薬非使用者群で、自殺企図とベンゾジアゼピン系薬の使用との有意な関連がみられた(オッズ比=6.2)。この研究では、ベンゾジアゼピン系薬の使用と自殺企図との関連は、抗うつ薬の非併用者、若年者、および男性で特に高いと結論している<sup>22)</sup>。

YoussefおよびRichによるレビュー<sup>23)</sup>では、鎮静薬/催眠薬使用者のうち少数(5%程度)では、鎮静薬/催眠薬により抑制作用および/または脱抑制作用が生じるという考慮すべきエビデンスがあると結論している。しかし、うつ病初期の短期使用で自殺リスクが高まるという明確なエビデンスはなく、また、自殺の毒性学的データは、自殺者の大半は鎮静/催眠物質(アルコールを含む)の影響下にあったことを示しているとしている。

◆オランダにおけるベンゾジアゼピン系薬処方データ

表3:オランダでのベンゾジアゼピン系薬使用患者数(2008~2012年)

医薬品	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
<b>ATCコードN05BA</b>					
Diazepam	376,210	69,034	76,293	78,907	75,242
Chloordiazepoxide	14,252	5,300	5,111	5,185	4,388
Oxazepam	626,430	108,930	121,310	130,570	132,740
Clorazepate	25,719	9,805	10,297	10,263	10,162
Lorazepam	73,526	27,719	31,967	35,231	37,930
Bromazepam	35,191	7,218	7,498	7,579	7,474
Clobazam	11,689	7,726	7,859	8,069	8,231
Prazepam	3,872	989	913	855	806
Alprazolam	79,297	23,351	25,706	27,978	28,051
<b>ATCコードN05CD</b>					
Flurazepam	20,098	7,523	7,623	7,263	6,833
Nitrazepam	62,222	10,378	10,153	9,950	9,567
Flunitrazepam	6,944	2,179	2,183	2,042	1,980
Lormetazepam	70,240	16,486	17,095	17,398	17,116
Temazepam	498,840	78,829	85,350	91,682	92,384
Midazolam	43,746	20,620	22,924	25,877	27,807
Brotizolam	7,031	1,174	1,121	1,160	1,159
Loprazolam	8,937	1,267	1,301	1,335	1,311

◆機序

ベンゾジアゼピン系薬は脱抑制を引き起こす可能性がある。脱抑制とは、衝動制御障害や逆説反応<sup>J</sup>を含み、自殺衝動を誘発するおそれがある。感受性の高い患者では、攻撃性を他者に向ける場合があるが、特にうつ病患者では自己に向けることがある。しかし、すでにうつ病を有する患者では、ベンゾジアゼピン系薬による治療は不適切であるとも考えられる。というのは、ベンゾジアゼピン系薬は中枢神経系に作用する抗うつ薬であるため、基礎疾患としてのうつ病を悪化させる可能性があるためである。自殺症例の約50%は大うつ病の既往があり、うつ病を有することは自殺の主要な因子とみなされている<sup>22)</sup>。

文献および関連資料

- 1)～18) (オランダにおける各薬剤のSmPC)は、原文pdfのP.11を参照。
- 19) Schreiber, J. and Culpepper, L. Suicidal ideation and behavior in adults. (version date: 2014, access date: 30-1-2014)  
<http://www.uptodate.com/contents/suicidal-ideation-and-behavior-in-adults>
- 20) Lagas JS, Wilhelm AJ, Vos RM, van den Dool EJ, van der Heide Y, Huissoon S, Beijnen JH, Brandjes DP. Toxicokinetics of a dipyridamole (Persantin) intoxication: case report. *Hum.Exp.Toxicol.* 2011;30(1):74-8.
- 21) Wijnandts PR, van der Sloot JAP, Lagrand WK. Osborn Waves in hypothermia Case report and clinical images. *NETH J CRIT CARE* 2010;14(2):111-2.
- 22) Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann.Epidemiol.* 1997;7(8):568-74.
- 23) Youssef NA, Rich CL. Does acute treatment with sedatives/hypnotics for anxiety in depressed patients affect suicide risk? A literature review. *Ann.Clin.Psychiatry* 2008;20(3):157-69.12
- 24) College for Health Insurances. GIP database. (version date: 15-5-2012, access date: 3-2-2014)  
<http://www.gip databank.nl/index.asp?schermscherm=tabellenFrameSet&infoType=g&tabel=01-basis&item=J01FF>.
- 25) Yen S, Gagnon K, Spirito A. Borderline personality disorder in suicidal adolescents. *Personal.Ment.Health* 2013;7(2):89-101.
- 26) Britton JW, Shih JJ. Antiepileptic drugs and suicidality. *Drug Healthc.Patient.Saf* 2010;2:181-9.

<sup>J</sup> paradoxical (原文は paradoxal) reaction: ベンゾジアゼピン系薬使用者の一部でみられる、鎮静作用とは逆の不穏や興奮などの反応。(訳注)

参考情報

表:オランダで販売されているベンゾジアゼピン系薬の日本での適応の一覧【安全情報部】

一般名	国内承認での適応*
アルプラゾラム (Alprazolam)	心身症(胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症)における身体症候ならびに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害
ブロマゼパム (Bromazepam)	神経症における不安・緊張・抑うつ及び強迫・恐怖 うつ病における不安・緊張 心身症(高血圧症、消化器疾患、自律神経失調症)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ及び睡眠障害 麻酔前投薬
クロルジアゼポキシド (Chlordiazepoxide)	神経症における不安・緊張・抑うつ うつ病における不安・緊張 心身症(胃・十二指腸潰瘍、高血圧症)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ
クロバザム (Clobazam)	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかんの下記発作型における抗てんかん薬との併用 部分発作 単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作 全般発作 強直間代発作、強直発作、非定型欠伸発作、ミオクロニー発作、脱力発作
クロラゼパム (Clorazepate Dipotassium)	神経症における不安・緊張・焦躁・抑うつ
ジアゼパム (Diazepam)	神経症における不安・緊張・抑うつ うつ病における不安・緊張 心身症(消化器疾患、循環器疾患、自律神経失調症、更年期障害、腰痛症、頸肩腕症候群)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ 下記疾患における筋緊張の軽減 脳脊髄疾患に伴う筋痙攣・疼痛 麻酔前投薬
ロラゼパム (Lorazepam)	神経症における不安・緊張・抑うつ 心身症(自律神経失調症、心臓神経症)における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ
フルニトラゼパム (Flunitrazepam)	不眠症、麻酔前投薬
フルラゼパム (Flurazepam)	不眠症、麻酔前投薬
ロルメタゼパム (Lormetazepam)	不眠症
ミダゾラム (Midazolam)	麻酔前投薬 全身麻酔の導入及び維持 集中治療における人工呼吸中の鎮静 歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静
ニトラゼパム (Nitrazepam)	不眠症 麻酔前投薬 異型小発作群 點頭てんかん、ミオクロヌス発作、失立発作等 焦点性発作 焦点性痙攣発作、精神運動発作、自律神経発作等
ブロチゾラム (Brotizolam)	不眠症、麻酔前投薬

上記表で   は抗不安薬,   は睡眠薬,   は抗てんかん薬。

\*日本の添付文書より抜粋

※Oxazepam , prazepamは国内では販売中止, temazepamは国内未承認。

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子