

医薬品安全性情報 Vol.12 No.24 (2014/11/20)

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

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

- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年9月)2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- ポリミキシン系抗菌薬:EMA がレビューを完了一標準的な抗菌薬に耐性の重症感染症での安全使用について勧告 6

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

- Drug Safety Update Vol.8, No. 3, 2014
 - Basiliximab:適応は腎移植のみ一心臓移植での有効性と安全性は示されていない9

【オランダLareb】

- Rivastigmine:悪夢や異常な夢 10

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2014
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル 13

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.24 (11/20) R01

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年9月)

2014 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—September

FDA MedWatch

通知日:2014/10/16

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm417235.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^A。

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), PI (Patient Information): 患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information): 患者カウンセリング情報

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Lumizyme (aglusidase alfa)	○		○	○	○	PCI
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	○	○	○	○		MG
Revlimid (lenalidomide) Capsules 2.5, 5, 10, 15, 20, and 25 mg	○		○	○		PCI
Xylocaine Viscous (lidocaine HCl) Solution, 2 percent	○		○	○		
Arthrotec (diclofenac sodium/misoprostol) Oral Tablets		○	○	○	○	
Halcion (triazolam) tablets, 0.25 mg		○	○	○		
Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) 0.7 mg		○	○	○		MG
Aloxi (palonosetron hydrochloride) Injection <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI
Aloxi (palonosetron hydrochloride) Oral Capsules <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI
Anzemet (dolasetron mesylate) injection, 20 mg/mL <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI

^A 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。表中の*は、複数の製品で同じ表示改訂があったことを示す。(訳注)

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Anzemet (dolasetron mesylate) tablets, 50 mg and 100 mg <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI
Chantix (varenicline) Tablets; 0.5 mg and 1 mg			○	○	○	
Clolar (clofarabine) Injection, 1 mg/mL			○	○	○	
Docetaxel Injection Concentrate, 20 mg/1 mL, 80 mg/4 mL, and 140 mg/7 mL			○	○	○	
Genotropin (somatropin [rDNA origin] for injection)			○	○		
Hyzaar (losartan potassium/hydrochlorothiazide) 50/12.5 mg, 100/12.5 mg, and 100/25 mg Tablets			○	○		
Latisse (bimatoprost ophthalmic solution), 0.03 percent			○	○	○	PCI
Lexiscan (regadenoson) Injection			○	○	○	PCI
Lumigan (bimatoprost ophthalmic solution), 0.03 percent			○	○		
Lumigan (bimatoprost ophthalmic solution), 0.01 percent			○	○	○	
MembraneBlue (trypan blue ophthalmic solution) 0.15 percent			○	○		
Minivelle (estradiol transdermal system) 0.025 mg/day, 0.0375 mg/day, 0.05 mg/day, 0.075 mg/day, and 0.1 mg/day			○	○	○	
Norditropin Cartridges (somatropin [rDNA origin] injection)			○	○		
Sancuso (granisetron) <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI
Vibramycin (doxycycline hyclate) Intravenous			○			
Vibramycin Monohydrate (doxycycline monohydrate) for Oral Suspension Vibramycin (doxycycline hyclate) Capsules Vibramycin Calcium (doxycycline calcium oral suspension) Syrup Vibra-Tabs (doxycycline hyclate) Film Coated Tablets			○			
Xolair (omalizumab)			○	○		MG
Zofran (ondansetron hydrochloride) Injection <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI
Zofran (ondansetron hydrochloride) Tablets <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI
Zofran (ondansetron hydrochloride) Oral Solution <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Zofran ODT (ondansetron) Orally Disintegrating Tablets <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI
Zuplenz (ondansetron) oral soluble film <i>*Serotonin Syndrome</i>			○	○		PCI
Azor (amlodipine/olmesartan medoxomil) 5/20 mg, 10/20 mg, 5/40 mg, and 10/40 mg Tablets <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Benicar (olmesartan medoxomil) 5 mg, 20 mg, and 40 mg Tablets <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Benicar HCT (olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide) 20/12.5 mg, and 40/12.5 mg, and 40/25 mg Tablets <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Cozaar (losartan potassium) 25 mg, 50 mg, and 100 mg Tablets				○		PI
Diovan (valsartan) 80 mg and 160 mg Capsules <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Diovan (valsartan) 40 mg, 80 mg, 160 mg, and 320 mg Tablets <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Emsam (Selegiline Transdermal System) 6 mg/24 hours, 9 mg/24 hours, and 12 mg/24 hours				○		PCI
Exforge (amlodipine/valsartan) 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg, and 10/320 mg Tablets <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) 5/160/12.5 mg, 10/160/12.5 mg, 5/160/25 mg, 10/160/25 mg, and 10/320/25 mg Tablets <i>*RAS Dual Blockade</i>				○		
Fosrenol (lanthanum carbonate) chewable tablets 500 mg, 750 mg and 1000 mg				○		
Namenda XR (memantine hydrochloride extended-release) Capsule, 7 mg, 14 mg, 21 mg, and 28 mg				○	○	
Nulojix (belatacept)				○		
Olysio (simeprevir), 150 mg capsules				○		
Qsymia (phentermine and topiramate extended-release) capsules				○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Tasigna (nilotinib) capsules, 150 and 200 mg				○		
Tegretol (carbamazepine) Tablets, Chewable Tablets, Oral Suspension, Tegretol-XR (carbamazepine extended-release)				○	○	
Tribenzor (olmesartan /medoxomil / amlodipine / hydrochlorothiazide) 20/5/12.5 mg, 40/5/25 mg, 40/10/12.5 mg, and 40/10/25 mg Tablets * RAS Dual Blockade				○		
Velphoro (sucroferric oxyhydroxide) Chewable Tablets, 500 mg Iron				○		PCI
Zoloft (sertraline hydrochloride) 20mg/mL Oral Concentrate				○		
Clozaril (clozapine) 25 mg and 100 mg tablets					○	
Invanz (ertapenem) Injection, 1 gm					○	
Megace ES (megestrol acetate) oral suspension, 125 mg/mL					○	
Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) 75 and 150 mg Capsules					○	

Vol.12 (2014) No.24 (11/20) R02

【 EU EMA 】

- ポリミキシン系抗菌薬:EMA がレビューを完了—標準的な抗菌薬に耐性の重症感染症での安全使用について勧告

European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines

Press release

通知日:2014/10/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500176334.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/10/news_detail_002194.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAは、抗菌薬のcolistin^Aまたはcolistimethate sodium (いずれもポリミキシン系抗菌薬と呼ばれる)を含有する医薬品の安全性と有効性についてレビューし、標準的な抗菌薬に耐性の重症感染症に対する治療で安全に使用されるよう、製品情報の変更を勧告した。

ポリミキシン系抗菌薬は1960年代から販売されているが、副作用のリスクがより低い抗菌薬が利用できるようになったため、ポリミキシン系抗菌薬の使用は急速に減少した。このように使用が限られていることも一つの理由となり、colistimethate sodiumは、汎用されている抗菌薬に耐性となったいくつかの細菌に対して抗菌活性を保持している。このため近年、他の選択肢がほとんどない患者で、ポリミキシン系抗菌薬の使用が再び増加してきた。しかし、colistimethate sodiumの最近の使用経験から、現行の製品情報、特に用法・用量や、薬物動態に関する箇所を改訂する必要があるのではないかと懸念が生じてきた。そこでEC(欧州委員会)はEMAに、ポリミキシン系抗菌薬に関して入手可能なデータのレビューを求め、製造販売承認を変更すべきか、また製品情報を然るべく改訂すべきかに関して勧告するよう要請した。

EMAの医薬品委員会(CHMP)^Bは、ポリミキシン系抗菌薬の薬物動態、有効性、および安全性に関し、入手可能なデータをレビューした。レビューでは、注射または肺への吸入による全身性のcolistimethate sodium含有医薬品(colistimethate sodiumは生体内で活性物質であるcolistinに変換される)が検討された。経口製剤(colistinを主成分とするためあまり全身吸収されず、腸管内で局所的に作用する)や外用薬はこのレビューの対象外とした。

CHMPは、colistimethate sodiumの注射剤(点滴)は、同薬に感受性の細菌による重症感染症患者で、他の治療選択肢が限られている場合の治療用に確保しておくべきだと結論した。Colistimethate sodiumは、可能な場合、他の適切な抗菌薬と併用すべきである。CHMPは、用量は常に国際単位(IU)で表示すべきであるが、colistimethate sodiumの用量はさまざまな方法で表示されることがあるため、製品情報には換算表を載せるよう勧告した。重症の患者には、体内で抗菌薬が迅速に有効濃度に達するよう、初回投与量を多くすべきである(負荷投与)。データは非常に

^A 別名:ポリミキシン E(訳注)

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

限られていたものの、CHMPは腎障害のある患者や小児での推奨用量を示し、成人患者で髄腔内または脳室内に直接注入する場合の用法・用量についてガイダンスを示した。

CHMPは、嚢胞性線維症の患者で緑膿菌に感染している場合(慢性感染)の治療に、吸入投与またはネブライザーでの投与も可能であるとした。(ドライパウダーとしての吸入剤は用法・用量や体内での分布が異なるため、このレビューの結論の対象外である)。

CHMPの見解は今後ECに提出され、追ってECで最終的な決定が行われる予定である。

◇医療従事者向け情報

EMAの勧告は、入手可能な臨床的、薬理的、薬物動態学的データのレビューにもとづいている。ただし、この勧告を、特に小児や腎障害のある患者など特定の集団での薬物動態に当てはめるには、まだ大きなギャップがある。現在実施中の調査研究から、ポリミキシン系抗菌薬の薬力学や薬物動態に関して今後新たな情報が提供され、用量の推奨の根拠となるエビデンスが強化される可能性があるが、それまでの間、製品情報をEU全体で改訂し、現時点での知見を反映させるべきであるとした。

- 用量は常にcolistimethate sodiumの国際単位 (IU) で表示すべきである。EUと、米国、オーストラリアなど他の地域とでは、colistimethate sodiumとcolistinの力価の表示方法が異なっているため、医学文献の報告中で誤りが生じており、重大な投薬関連過誤を引き起こすおそれがあることから、次のような換算表を製品情報に記載するよう勧告した。

Colistimethate sodium (IU)	Colistimethate sodium (mg)	Colistin塩基換算値 (Colistin-base activity: CBA) (mg)*
12,500	1	0.4
150,000	12	5
1,000,000	80	34
4,500,000	360	150
9,000,000	720	300

* 原薬の公称力価 (12,500 IU/mg^C, または0.424 mg CBA/mg) にもとづく。
IU, mg CBAとも力価を表すが、原薬の量とのおよその関係を示しているに過ぎない。

- Colistimethate sodium **静注液**は、成人、および新生児を含む小児でのグラム陰性好気性菌による重症感染症の治療で、治療選択肢が限られている患者での使用を適応とする。可能な場合は必ず、他の抗菌薬との併用を検討すべきである。
- 用法・用量は、関連する治療ガイドラインに従うべきである。入手可能な限られたエビデンスにもとづいた成人での推奨用量は1日900万 IUで、2~3回に分けて緩徐に点滴静注する。重症の

^C 原文は 12,500IU/mg (訳注)

患者では、負荷用量として900万 IUを投与すべきである。腎障害を有する患者では、クレアチニン・クリアランスに応じて投与量を減量すべきである。

- 小児では、1日75,000～150,000 IU/kgを3回に分けて投与することを提案する。
- Colistimethate sodium静注液は血液脳関門の通過性があまり高くない。必要な場合、成人での脳室内投与では125,000 IUを、髄腔内投与ではそれ以下の用量を推奨する。
- Colistimethate sodium静注液を、腎毒性や神経毒性のリスクのある他の薬剤と併用する場合、細心の注意を払うべきである。
- Colistimethate sodium吸入剤は、成人および小児の嚢胞性線維症患者で、緑膿菌による慢性肺感染症の管理に使用することができる。成人での推奨用量は100万～200万 IUを1日2～3回、小児では50万～100万 IUを1日2回投与し、症状の重症度と奏効性に依りて調節する。

並行して実施中の別のレビューで、colistimethate sodium製品の品質や力価の測定・検査法が検討されており、レビューの結果を受けて、製品情報がさらに改訂される可能性がある。

◇ポリミキシン系抗菌薬について

ポリミキシン系抗菌薬はcolistinやcolistimethate sodium(体内でcolistinに変換されるプロドラッグ)を含む抗菌薬グループで、EUでは1960年代から、ポリミキシン系抗菌薬に感受性の細菌による感染症の治療薬として販売されてきた。現在、colistimethate sodium含有医薬品の注射剤や吸入剤(溶解液をネブライザーで噴霧)がさまざまな商品名で承認されている。販売されている国は、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、および英国である。また、EUでは、colistimethate sodiumの吸入用ドライパウダー[‘Colobreathe’]も承認されている。

薬剤情報

◎ Colistin [{ コリスチン硫酸塩, Colistin Sulfate } (JP), 塩基性ポリペプチド系抗生物質] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内で現在販売されているのは外用薬のみ。

◎ Colistimethate Sodium [{ コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム, Colistin Sodium Methanesulfonate } (JP), 塩基性ポリペプチド系抗生物質] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内で現在販売されているのは内服薬と外用薬のみであるが、多剤耐性緑膿菌感染症の治療薬として、注射剤の製造販売承認申請中(2014/08/13現在)。

日本での使用に関しては、日本化学療法学会により「コリスチンの適正使用に関する指針」が公表されている。http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/colistin_guideline.pdf

Vol.12 (2014) No.24 (11/20) R03

【 英MHRA 】

●Basiliximab:適応は腎移植のみ—心臓移植での有効性と安全性は示されていない

Basiliximab indicated for renal transplantation only; efficacy and safety not shown in heart transplantation

Drug Safety Update Vol. 8, No. 3, 2014

通知日:2014/10/14

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con465961.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON462304>

Basiliximab[‘Simulect’]は、新規に腎移植を受けた患者の急性拒絶反応の予防のみを適応としている。

欧州の規制機関によるレビューで、適応外である心臓移植でのbasiliximabの使用の安全性と有効性が調査検討された。このレビューは、スウェーデンで心臓移植の際にbasiliximabを投与された患者で原因不明の死亡が3例あったことが契機となって行われた。3例すべてで、血栓塞栓症や心障害が疑われる徴候・症状が発現していた。

同レビューでは、心臓移植でのbasiliximabの使用に関し、十分な検出力のある無作為化試験は見出されなかった。心臓移植に関して実施された臨床試験では、basiliximabの有効性は証明されなかった。その上、basiliximab使用群では、他の導入療法を使用した群と比べ、心停止、心房粗動、動悸など、心臓への重篤な副作用が多くみられた。そのため、basiliximabの製品情報に、心臓移植での安全性・有効性は証明されていない旨を記載した新たな警告が追加された (basiliximabの製品概要を参照)。

関連情報

- Basiliximabの製品概要 (summary of product characteristics : SmPC) :
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12889>
- Letter sent to healthcare professionals in September 2014 (製造業者からの医療従事者向け情報) :
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/drugsafetymessage/con465930.pdf>

薬剤情報

©Basiliximab[{バシリキシマブ(遺伝子組換え), Basiliximab (Genetical Recombination)}, 抗インターロイキン-2受容体モノクローナル抗体(抗CD25モノクローナル抗体), 腎移植における急性拒絶反応抑制薬], 国内:発売済 海外:発売済

Vol.12(2014) No.24(11/20) R04

【オランダ Lareb】

●Rivastigmine:悪夢や異常な夢

Rivastigmine and nightmares and abnormal dreams

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)^A

◆背景

Rivastigmine ([‘Exelon’], [‘Permente’])は、コリンエステラーゼ阻害薬クラスに属し、コリン作動性神経から放出されたアセチルコリンの分解を遅らせることで、コリン作動性神経伝達を促進すると考えられている。オランダでは1998年5月に販売承認を受け、アルツハイマー型認知症や特発性パーキンソン病患者での認知症の対症療法を適応としている¹⁾。

アルツハイマー型認知症治療に用いられるコリンエステラーゼ阻害薬として、オランダでは、rivastigmine以外にdonepezilとgalantamineが販売されている²⁾。

睡眠は、ノンレム^B睡眠とレム^C睡眠の2種類に分けられる³⁾。ノンレム睡眠では神経の興奮と活動が低下しているが、レム睡眠では脳は活動状態を示す。したがって、夢は主にレム睡眠中に見ると一般に考えられているが、最近の文献では、レム睡眠中でも夢を見ないことがあり、またその逆もあり得るというエビデンスがある^{4,5)}。

アルツハイマー型認知症は、脳内のコリン作動性神経機能の低下が関わっていると考えられてきた。アルツハイマー型認知症患者では、認知症の程度に応じてレム睡眠が減少し、睡眠障害が生じる⁶⁾。いくつかの研究で、コリンエステラーゼ阻害薬がアルツハイマー型認知症患者の睡眠に及ぼす効果が検討されている⁷⁻¹⁰⁾。同薬による治療で、アルツハイマー型認知症患者のレム睡眠、レム密度、最初のレム睡眠の持続時間が改善され、レム潜時が短縮されている^{10,11)}。

◆報告の概要および結論

Lareb^Dには、アルツハイマー型認知症またはパーキンソン病による認知症の患者でのrivastigmineの使用に関連して、悪夢^Eが2例、異常な夢^Eが1例、報告されている。2人の患者はrivastigmineの使用中止後、回復した。1人の患者は用量の減量後に回復した(用量依存性の医薬品有害反応であることが示唆される)。レム睡眠行動障害は、パーキンソン病やレビー小体型認知

^A 原文は長いため、「考察・結論」を中心に、安全情報部で抜粋、要約した。

^B non-REM: non-rapid eye movement

^C REM: rapid eye movement

^D Netherlands Pharmacovigilance Centre (オランダ医薬品安全性監視センター)

^E 悪夢: nightmare, 異常な夢: abnormal dream, 悪夢/異常な夢: 悪夢や異常な夢

症などの神経変性疾患と関係している²⁷⁾とはいえ、Larebへの報告症例では、悪夢/異常な夢^Fの発現とrivastigmineの使用開始とに強い時間的関連がみられることから、因果関係が示唆される。WHOのデータベースでは、rivastigmineの使用と関連した異常な夢/悪夢の報告オッズ比が有意に高い(表1)。

Rivastigmineは、レム睡眠中にコリン作動性の求心性神経に影響し、視覚連合野の活動が亢進して、異常な夢/悪夢を引き起こすと考えられている^{10,11,23)}。文献には、他のコリンエステラーゼ阻害薬が関与している症例報告がいくつか公表されている^{7,19-21)}。

異常な夢/悪夢の発現は、rivastigmineの使用との関連が懸念される新たなシグナルである。販売承認取得者がさらに調査する必要がある。

- シグナルを強化するには、販売承認取得者およびオランダ以外の国の機関によるさらなる調査が必要である*¹。



◆データベースの解析結果

表1: 2014年1月9日時点でLareb, WHO, EMAのデータベースに収載されていたrivastigmine関連の異常な夢/悪夢の報告^F

医薬品	報告数(悪夢/異常な夢)	ROR[95%CI]
Rivastigmine	Lareb: 3 (2/1)	1.3 [0.4~4.0]
	WHO: 52 (34/18)	1.5 [1.2~2.0]
	Eudravigilance: 47 (34/13)	1.4 [1.1~1.9]

◆Larebに報告されたrivastigmineに関連した悪夢/異常な夢の症例

◇ 症例A

老年病専門医から報告された男性患者(年齢: 61~70歳)の症例で、アルツハイマー病のため rivastigmine 6 mgを1日2回使用後、夜間における悪夢、過剰な発汗、および落ち着きのなさ、ならびに間欠的な悪心が発現した(薬剤の使用開始からこれらの症状の発現までの日数は不明)。併用薬は、carbasalate calcium(100 mgを1日1回)、metoprolol(100 mgを1日1回)、rosuvastatin(20 mgを1日1回)、およびquinapril(2.5 mgを1日1回)であった。Carbasalate calciumとmetoprololは上記の有害反応発現の5年前から使用していた。Rosuvastatinとquinaprilの使用開始日は不明である。4.5 mgを1日2回に減量した後は、悪夢の回数が減少した。Rivastigmineの退薬後、患者は完全に回復した。

^F なお、オランダでrivastigmineの処方を受けた患者数は、年間約11,000~16,000人(2008~2012年)である。

◇ 症例B

薬剤師から報告された男性患者(年齢:61~70歳)の症例で、疼痛のためのgabapentinと、パーキンソン病による認知症のためのrivastigmineを投与された後、悪夢が発現した。Gabapentin 300 mgを1日1回の使用開始と同時にrivastigmine 6 mgを1日2回に増量した後、悪夢を見るようになった。Rivastigmineは6週間早く開始していた。併用薬は、levothyroxine (0.125 mgを1日1回)、tamsulosine (0.4 mgを1日1回)、ropinirol (2 mgを1日1回)、carbasalate calcium (100 mgを1日1回)、levodopa/benserazide (100/25 mgを1日1回)、およびisosorbide mononitrate (25 mgを1日1回)であった。これらの併用薬は、悪夢が発現する3~6年間前から使用していた。Rivastigmine 4.5 mgを1日2回に減量した後は、この有害反応が軽減した。患者の薬歴調査によれば、gabapentinも減量されたか、または患者の服薬コンプライアンスが不良であった。Gabapentin 300 mgを1日1回という当初の用量は変わっていなかった。

◇ 症例C

老年病専門医から報告された男性患者(年齢:70歳以上)の症例で、アルツハイマー病のためrivastigmine経皮パッチ9.5 mg/24時間を使用して12日後に異常な夢が発現した。Rivastigmineの使用を中止して11日後に患者は回復した。併用薬は、valsartan (80 mgを1日1回)、paracetamol (1000 mgを1日4回)、glimepiride (1 mgを1日1回)、simvastatin (20 mgを1日1回)、tamsulosin (0.4 mgを1日1回)、acetylsalicylic acid (80 mgを1日1回)、およびmetformin (500 mgを1日2回)であった。

参考文献

・下記のリンクのp.16~17を参照。

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

参考情報

*1: 医薬品安全性シグナルが検出されると、そのシグナルをより確実なものにするために、文献、報告、その他のデータベース等からさらに情報が収集され、解析、評価が行われる。

薬剤情報

©Rivastigmine [リバスチグミン, AChE 阻害作用, アルツハイマー型認知症治療薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.12 (2014) No.24 (11/20) R05

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2014

通知日:2014/09/29

http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsNo4_2014.pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆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^A(個別症例安全性報告)^Bデータベースである 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 1000 万件以上収載されている*¹。VigiBase は、WHO に代わり Uppsala Monitoring Centre (UMC)^C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。



◆VigiBase で特定された安全性シグナル

医薬品名	適応, 医薬品の種類	安全性シグナル
Dronedarone	心房細動の治療	多発ニューロパチー

◇WHOによるシグナル検出の概要

- ・7例中3例のみが有害事象発現までの期間を報告しており、5週、7カ月、2.5年であった。
- ・4例では、dronedaroneの使用中止後に回復した。1例では、使用を継続し、転帰として「回復せず」と報告された。使用再開についての報告はなかった。
- ・2例で、ニューロパチーや錯覚に関連する併用薬は報告されていなかった。5例では、錯覚との関連が示されている医薬品を少なくとも1種類併用しており、うち2例ではスタチン系

^A Individual Case Safety Report

^B 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.4(2014), p.37〕を参照。(訳注)

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

薬(ごくまれにニューロパチーの原因となる)も併用していた。

- Dronedaroneは, amiodarone(ニューロパチーとの関連が示されている)と構造上密接な関係がある。

◇MAH(製造販売承認取得者)^Dの回答

Dronedaroneの市販後, MAHは主にPSUR^Eによる通常のファーマコビジランス活動でニューロパチーを調査している。収集した症例および疫学研究からの最新情報にもとづき, dronedaroneとニューロパチー(視神経症を含む)との因果関係を支持するに足るエビデンスはないとMAHは結論する。

◆VigiBaseで特定された安全性シグナル

医薬品名	適応, 医薬品の種類	安全性シグナル
Finasteride	良性前立腺肥大症, 男性のアンドロゲン性脱毛症, 女性の男性型多毛症の治療など	痙攣

◇WHOによるシグナル検出の概要

- VigiBaseに, 2013年12月3日時点で34例(重複除外後)の報告あり。
- 34例中30例で, finasterideが単独の被疑薬と考えられた。4例では, finasterideに加えて他の被疑薬も報告されていた。
- 3例では, 英国および米国の製品表示に「痙攣」, 「発作」の記載がある抗てんかん薬が併用薬として報告されていた。
- 17例が有害事象発現までの期間を報告しており, 6日~2年であった。
- 6例がてんかん, 1例が発作性障害の診断を受けていた。
- 8例がfinasterideの使用中止後に回復し(positive dechallenge), うち2例では使用再開後に症状が再発し, 1例では再発しなかった。
1例が使用中止後に回復しなかった。
8例が退薬し, うち5例は転帰不明, 3例は回復した。

◆VigiBaseで特定された安全性シグナル

医薬品名	適応, 医薬品の種類	安全性シグナル
Roflumilast	慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの肺の炎症疾患の治療	肺炎

◇WHOによるシグナル検出の概要

- VigiBaseに, 2011年11月~2013年9月に25例(重複除外後)の報告あり。
- 4例の致死例があった。6例は報告時点で「回復中」または「回復した」と報告されていた。

^D marketing authorisation holder

^E 定期的安全性最新報告

・9例が有害事象発現までの期間を報告しており、1日～9カ月であった。

◇MAH(製造販売承認取得者)の回答

Roflumilastの適応拡大のための臨床開発プログラムからのデータ(roflumilastとプラセボとで肺炎の報告割合に不均衡なし)、文献からのエビデンスが不十分なこと、多くの症例報告で交絡がみられることなどから、重度COPD患者での肺炎その他の呼吸器感染と、roflumilastの使用との間に因果関係は示唆されないとMAHは結論する。

参考情報

*1:この報告件数は、2014年10月26日付のUppsala Monitoring Centreによる通知“10 million ICSRs in VigiBase!”を参照した。同通知によれば、VigiBaseに収載された報告は2014年6月に900万件、10月に1000万件を超え、主に中国、フランス、米国からの報告増加が、この急速なVigiBase報告件数の伸びにつながったとしている。

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=105196&mn1=7347&mn2=7489&mn3=7248&newsid=11652>

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子