

医薬品安全性情報 Vol.12 No.26 (2014/12/18)

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

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

- 抗血小板薬による長期治療: ベネフィットもあるが, 心血管系以外の原因による死亡リスクが上昇(臨床試験の予備的データより) 2
- OTC薬に関する消費者向け注意: 乗り物の運転に影響する可能性 5
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年10月) 7

【カナダHealth Canada】

- Galantamine hydrobromide [‘Reminyl ER’]: 重篤な皮膚反応のリスクに関する新たな安全性情報 9
- Sulfamethoxazole-Trimethoprim: 薬剤性の免疫性血小板減少症のリスク 11

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2014
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル 14

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.26(12/18) R01

【 米FDA 】

- 抗血小板薬による長期治療:ベネフィットもあるが、心血管系以外の原因による死亡リスクが上昇
(臨床試験の予備的データより)

FDA reviews long-term antiplatelet therapy as preliminary trial data shows benefits but a higher risk of non-cardiovascular death

Drug Safety Communication

通知日:2014/11/16

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm423079.htm>

FDAが評価中の臨床試験の予備的データから、抗血小板薬2剤併用による30カ月間の抗凝固療法では、12カ月間に比べ、心臓発作とステント血栓形成のリスクは低下したものの、死亡の全体的リスクが上昇したことが示された。この臨床試験では、薬剤溶出型冠動脈ステント留置後の患者において、aspirinにclopidogrel[‘Plavix’]もしくはprasugrel[‘Effient’]のいずれかを併用した抗血小板薬2剤併用療法を30カ月間行った場合と、12カ月間行った場合とが比較された。薬剤溶出型ステントは、薬剤をコーティングした小型のチューブで、狭窄した冠動脈に挿入して血管を拡げ、心臓への血流を確保する。Clopidogrelとprasugrelは、心臓発作、脳卒中、その他の血栓関連疾患の予防に用いられる重要な医薬品である。

FDAは、clopidogrel[‘Plavix’]とprasugrel[‘Effient’]による治療のベネフィットは、承認適応で使用した場合、依然としてリスクを上回ると考えている。患者はこれらの医薬品の使用を中止すべきではない。中止した場合、心臓発作、血栓、脳卒中、その他の重大な心疾患障害のリスクが高まる可能性があるためである。現時点で、医療従事者はこれらの医薬品の処方を変更すべきではない。

2014年11月16日に、Dual Antiplatelet Therapy(DAPT)試験の結果が*New England Journal of Medicine*誌に発表された¹⁾。FDAは、この臨床試験の結果をまだレビューしておらず、試験から得られた知見にもとづき何らかの結論に達したわけではない。本安全性情報を通知するとともに、引き続きこの臨床試験の結果や他の入手可能なデータの評価を行っている。FDAの評価が完了した時点で、最終的な結論や勧告を通知する予定である。

DAPT試験は、ステント留置後に用いる抗血小板薬の最適な治療期間を検討するため、官民共同で実施されている試験である¹⁻²⁾。試験では、薬剤溶出型冠動脈ステントを留置した患者約1万人での抗血小板薬2剤併用療法の効果を、12カ月と30カ月の治療期間で比較した。30カ月間治療群では、12カ月間治療群に比べ、ステント血栓症と心臓発作のリスクが低減した。しかし、30カ月治療群では死亡率の上昇がみられた。死亡率の上昇は概して、心血管系以外の原因(主に癌と外傷)での死亡の増加によるものであった。長期治療での死亡リスク上昇は、clopidogrel投与群でみられ、prasugrel投与群ではみられなかった。Clopidogrelの他の心血管疾患への影響を検討した過去の

大規模試験では、心血管系以外の原因による死亡の増加が報告されていないことは注目すべきである。

◇データの要約

DAPT試験は、無作為化プラセボ対照二重盲検臨床試験であり、ステント留置を伴う経皮的冠動脈インターベンションを施行した患者での抗血小板薬2剤併用療法 (aspirin + clopidogrel, または aspirin + prasugrel) について検討された。試験担当医師が患者に投与する抗血小板薬を選択し、患者の約3分の2にclopidogrel, 約3分の1にprasugrelが投与された。患者の多く(86%)は薬剤溶出型ステントを、14%はベアメタルステントを留置されていた。患者全員が抗血小板薬2剤併用療法を12カ月間受け、その後の18カ月間、2剤併用療法を継続する群(30カ月治療群)と、aspirin + プラセボを投与する群(12カ月治療群)のいずれかに無作為に割り付けられた。被験者全員が計33カ月間追跡された。

薬剤溶出型ステントの患者では、主要エンドポイント2項目が達成された。すなわち、ステント血栓症のリスク(30カ月治療群で0.4% vs. 12カ月治療群で1.4%; HR 0.29, $p < 0.001$)、および主要心血管・脳血管事象(全死因死亡、心筋梗塞、および脳卒中からなる複合エンドポイント)のリスクが低減した(30カ月治療群4.3% vs. 12カ月治療群5.9%; HR 0.71, $p < 0.001$)。主要心血管・脳血管事象のリスクが低減したのは、非致死性心筋梗塞の発生率が低下したためであったが、心血管死と脳卒中については発生率に差はなかった。

しかしながら、薬剤溶出型ステントの患者において、抗血小板薬2剤併用療法の30カ月治療群では、12カ月治療群に比べ、全死因死亡率が高く(それぞれ、2.0% vs. 1.5%)、これは心血管系以外の原因での死亡率が高かったことによる(1% vs. 0.5%; HR 2.2, $p = 0.002$)。心血管系以外の死因として最も多かったのは癌(34例 vs. 17例)、および外傷(8例 vs. 2例)であった。全死因死亡率の上昇はclopidogrel使用群でみられたが(2.2% vs. 1.5%)、prasugrel使用群ではみられなかった(1.6% vs. 1.6%)。Clopidogrelに関する他の大規模試験では、心血管系以外の原因による死亡のリスク上昇がみられていないことは注目すべきである。ベアメタルステント留置患者での転帰については、まだ評価中である。

FDAはこの試験から得られた情報や入手可能な他のデータを引き続き評価し、評価が完了した時点で改めて通知する予定である。

文献

- 1) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014 Dec 4;371(23):2155-66.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1409312>
- 2) Mauri L, Kereiakes DJ, Normand ST, et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double-blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous

coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *American Heart Journal* 2010; 160: 1035-1041.

関連情報

•FDAの抗血小板薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm423175.htm>

参考情報

※DAPT試験結果の論文発表を受け、2014年11月18日付でHealth Canadaからも同様の情報提供が行われている。

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42265a-eng.php>

薬剤情報

◎Acetylsalicylic Acid〔アセチルサリチル酸, Aspirin, アスピリン(JP), NSAID, 抗血小板薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

※Acetylsalicylic AcidはINNではなくWHOのATC分類による。

◎Clopidogrel〔Clopidogrel Sulfate, クロピドグレル硫酸塩(JP), チェノピリジン誘導体, 抗血小板薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

◎Prasugrel〔Prasugrel Hydrochloride, プラスグレル塩酸塩, チェノピリジン誘導体, 抗血小板薬〕

国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.12(2014) No. 26(12/18)R02

【 米FDA 】

●OTC 薬に関する消費者向け注意:乗り物の運転に影響する可能性

Caution: Some Over-the-Counter Medicines May Affect Your Driving

Consumer Health Information

通知日:2014/10/07

<http://www.fda.gov/downloads/forconsumers/consumerupdates/ucm417501.pdf>

疾患や症状の治療のためにOTC薬を使用する場合には、眠気を引き起こしたり乗り物の運転・操作に影響することのない有効成分(1つまたは複数)のOTC薬を探すべきである。



(抜粋)

自動車、バス、列車、航空機、船舶など、どんな種類であれ乗り物を運転する人は、OTC薬^Aには、眠気を引き起こし、安全な運転・操作に影響を及ぼし得るものがあることを認識する必要がある。

OTC薬とは、購入の際に処方箋が不要な医薬品^Bを指す。それぞれのOTC薬には製品表示(Drug Facts)があり、OTC薬を選択する際の目安として使用者の安全を守るのに役立つ。OTC薬は厳格に扱うべき医薬品であり、慎重に選択しなかった場合や、製品表示の指示通りに使用しなかった場合、リスクが高まる可能性がある。

FDAの医務官(medical officer)であるAli Mohamadi医師は、「OTC薬には、服用後、運転に短時間影響するものや、その影響が数時間持続するものもある。また、場合によっては、OTC薬が重大な『二日酔いのような作用』を引き起こし、翌日の運転にも影響することもある」と述べている。睡眠不足の状態、眠気を催す副作用のある医薬品を服用した場合、既にあった眠気や疲労が増す可能性がある。運転中に眠気を催すことは危険であり、運転能力が低下するおそれがある。

◆安全な選択と使用

OTC薬の使用前に、製品表示のすべての項目に目を通すべきである。また、運転する必要があることが分かっている場合、次のような簡単な手順に従うことが特に重要である。

- 最初に、「有効成分」の項を読み、現在使用中の他の医薬品すべてと見比べる。同じ有効成分を含む医薬品を2品目以上服用していないか確認する。さらに、製品表示の「薬効分類」と「効能・効果」の項が、治療しようとしている症状に適合しているか確かめる。
- 次に、「警告」の項の説明すべてを注意深く読む。その医薬品を使用すべきでない症状に該当していないか、使用の可否について医療従事者に相談すべきかを確認する。その医薬品を絶

^A over-the-counter medicine

^B 非処方箋薬(nonprescription medicine)ともいう。

対使用すべきでない場合や、使用を中止すべき場合を示す警告がないか確認する。

- ・「使用上の注意」の項では、医薬品を使用した場合にどのような気分になる可能性があるかが説明されており、眠気や運転能力低下に関する警告が記載されている。
- ・「眠くなる可能性がある」、「著しい眠気が生じる」、「自動車の運転や機械の操作をする場合には注意すること」、「本製品の使用時には自動車の運転や機械の操作を行わないこと」などの記載がないか確かめる。
- ・製品表示には、アルコール、鎮静薬、精神安定薬など他の製品と共に使用した場合に生じる反応や、そのOTC薬が及ぼし得る他の影響などについても記載されていることがある。

◆眠気を起こしたり運転能力を低下させる可能性のある、最も一般的なOTC薬

◇抗ヒスタミン薬

鼻水、くしゃみ、鼻やのどのかゆみ、眼のかゆみや涙目などの治療に用いられる。感冒による咳の緩和用に販売されているものや、一時的不眠の緩和用に販売されている抗ヒスタミン薬もある。咳、鼻詰まり、痛み、発熱などを緩和する他の有効成分に抗ヒスタミン薬が配合されていることもある。[‘Benadryl’]^cの有効成分である diphenhydramine など、一部の抗ヒスタミン薬は眠気、集中力の低下、反応力の鈍化を引き起こすことがある。

◇止瀉薬

止瀉薬、すなわち下痢の治療や症状管理のための医薬品の中には、眠気を引き起こして運転に影響するものがある。[‘Imodium’]の有効成分である loperamide はその1例である。

◇制吐薬

制吐薬、すなわち乗り物酔いに伴うむかつき、吐き気、およびめまいの治療薬も、眠気を引き起こして運転に影響する可能性がある。

以下のサイトで、運転とOTC薬に関する詳細な説明や、製品表示の読み方に関する動画やスライドを見ることができる。

‘Over-the-Counter Medicines and Driving’

www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm402791.htm

薬剤情報

◎Diphenhydramine [ジフェンヒドรามин (JP), Diphenhydramine Hydrochloride, ジフェンヒドรามин 塩酸塩 (JP), Diphenhydramine Salicylate, ジフェンヒドรามин サリチル酸塩, Diphenhydramine Laurylsulfate, ジフェンヒドรามин ラウリル硫酸塩, 抗ヒスタミン薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

^c 睡眠改善薬 (訳注)

※日本でも、かぜ薬、鼻炎用内服薬、鎮咳去痰薬、アレルギー用内服薬、鎮量薬(乗り物酔い防止薬)、睡眠改善薬などのOTC薬に含有されている。

◎Loperamide〔ロペラミド, Loperamide Hydrochloride, ロペラミド塩酸塩, 止瀉薬〕

国内:発売済 海外:発売済

※日本でも、OTCの止瀉薬として販売されている。

Vol.12(2014) No. 26(12/18)R03

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年10月)

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

FDA MedWatch

通知日:2014/11/17, 2014/12/16(更新日)

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm422591.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
Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Capsules	○					
Mircera (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta)	○	○	○	○		
Dilatrate SR (isosorbide dinitrate) Sustained Release Tablets		○		○		
Dutoprol (metoprolol succinate extended release/hydrochlorothiazide) tablets		○	○	○	○	
Monoket (isosorbide mononitrate) Tablets		○		○		

^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。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Nitro-Dur (nitroglycerin) Transdermal Infusion System		○		○		
Nitroglycerin 5 Percent in Dextrose for Injection		○		○		
Oralair (Sweet Vernal, Orchard, Perennial Rye, Timothy, and Kentucky Blue Grass Mixed Pollens Allergen Extract) Tablet for Sublingual Use		○	○	○		
Xiaflex (collagenase clostridium histolyticum)		○	○	○	○	MG
Agrylin (anagrelide hydrochloride) Capsules			○	○		
Aldactazide (spironolactone/hydrochlorothiazide) Tablets			○			
Aldactone (spironolactone) Tablets			○			
Ambien (zolpidem tartrate)			○	○		
BreathID System 13C-Urea Breath Test			○	○		
Docefrez (docetaxel) Injection			○	○		
Eligard (Leuprolide Acetate for Injectable Suspension)			○	○		
Eylea (aflibercept) Injection			○	○		
Ilaris (canakinumab)			○	○		
Istodax (romidepsin) lyophilized powder			○	○		
Keppra (levetiracetam) Injection			○	○		
Lincocin (lincomycin hydrochloride injection, USP) Sterile Solution			○	○		
Minocin (minocycline for injection) Intravenous			○			
Saphris (asenapine) sublingual tablets			○	○		
Teriflunomide (Aubagio)			○	○		
Velcade (bortezomib) for Injection			○	○		
Xeloda (capecitabine) Tablets			○	○		
Zetonna (ciclesonide) Nasal Aerosol			○	○		
Zoladex (Goserelin acetate) Implant			○	○		
Aciphex (rabeprazole sodium) Delayed-Release Tablets				○		
Diflucan (fluconazole) Tablets and Powder for Oral Suspension				○		
Naftin (naftifine hydrochloride) gel, cream				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Topamax (topiramate) Sprinkle Capsules				○		
Candidas (caspofungin acetate) Injection					○	
Chantix (varenicline) Tablets					○	MG PCI
Flomax (tamsulosin hydrochloride) Capsules					○	PCI
Lialda (mesalamine) delayed-release tablets					○	
NuvaRing (etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring)						MG

Vol.12 (2014) No. 26 (12/18) R04

【カナダ Health Canada】

●Galantamine hydrobromide[‘Reminyl ER’]:重篤な皮膚反応のリスクに関する新たな安全性情報

New safety information regarding the risk of serious skin reactions associated with the use of REMINYL ER (galantamine hydrobromide)

Recalls & alerts

通知日:2014/11/18

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42235a-eng.php>

◇Janssen社からの医療従事者向け情報

Janssen社は、Health Canadaとの協議の下、galantamine hydrobromide[‘Reminyl ER’]の使用に伴う重篤な皮膚反応のリスクに関し、新規の重要な安全性情報を提供する。本安全性情報は、galantamineのジェネリック製品にも適用される。この新たな安全性情報を患者に提供するためのPublic Communication(PC)も、Janssen社およびHealth Canadaのウェブサイト^Aに掲載されている。

Galantamine hydrobromide[‘Reminyl ER’]は、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者の対症療法を適応とする。[‘Reminyl ER’]に関して、6カ月を超える長期比較臨床試験は行われていない。同薬の処方、アルツハイマー病の診断・管理の経験が豊富な臨床医が行うか、そのような臨床医と相談した上で行うべきである。

- [‘Reminyl ER’]の使用患者で、スティーブンス・ジョンソン症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、多形紅斑など、重篤な皮膚反応の症例がごくまれに報告されている。
- [‘Reminyl ER’]の製品モノグラフの「警告および使用上の注意」、「副作用」、「消費者向け

^A <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42237a-eng.php>

情報」の項が改訂され、この新たな安全性情報が記載された。

- 医療従事者はこれらの重篤な皮膚反応の徴候について患者や介護者に知らせ、皮疹が最初に発現した時点で[‘Reminyl ER’]の使用を中止すべきである。

[‘Reminyl ER’]の最新の製品モノグラフは、Janssen Canada社およびHealth Canadaのウェブサイト^Bで入手できる。

参考情報

※2014年12月8日付で豪TGAからも、galantamine ([‘Reminyl’]とそのジェネリック製品)について、重篤な皮膚反応への新たな使用上の注意を盛り込み、製品情報(Product Information:PI)を改訂したことが報告されている。

<http://www.tga.gov.au/alert/galantamine>

薬剤情報

◎Galantamine [Galantamine Hydrobromide, ガランタミン臭化水素酸塩, AChE阻害作用, ニコチン性アセチルコリン受容体増強作用, アルツハイマー型認知症治療薬] 国内:発売済 海外:発売済

※国内ではER錠は承認されていない。

^B モノグラフの検索サイト: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

Vol.12(2014) No 26(12/18) R05

【カナダHealth Canada】

●Sulfamethoxazole-Trimethoprim:薬剤性の免疫性血小板減少症のリスク

Sulfamethoxazole-Trimethoprim - Risk of Drug-induced Immune Thrombocytopenia

Summary Safety Reviews

通知日:2014/11/18

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/sulfam-trimeth-eng.php>

Sulfamethoxazoleおよび/またはtrimethoprim (SMX-TMP)を含有する医薬品の使用により薬剤性の免疫性血小板減少症が発生するリスクに関し、入手可能な情報を評価するため安全性レビューが行われた。この安全性レビューは、SMX-TMP含有医薬品に関する情報について現在実施中の評価、および米国FDAから[‘Bactrim’]と[‘Bactrim DS’](いずれもSMX-TMP含有医薬品)の処方情報改訂が発表された^Aことが契機となり、実施されたものである。



◇背景

◇カナダでのsulfamethoxazole-trimethoprimの承認適応

Sulfamethoxazole (SMX)とtrimethoprim (TMP)は異なる抗菌薬で、単剤または合剤として使用される。Sulfamethoxazoleとtrimethoprimは、単剤で使用した場合、静菌作用を示すだけであるが、合剤は殺菌作用があるため、患者に良好な転帰をもたらす可能性がある。SMX-TMP含有医薬品は、膀胱感染、肺感染、耳感染など、さまざまな感染の治療に用いられている。SMX-TMP含有医薬品は、カナダでは1973年から販売されている。

◇血小板減少症

血小板減少症は、血中の血小板数が減少する疾患である。血小板は血液の凝固において重要な役割を果たしている血球である。血中の血小板が減少すると、重度の出血が起こるおそれがある。医薬品はさまざまな機序により、血小板減少症を引き起こすことがある。例えば、医薬品へのアレルギー反応(過敏反応と呼ばれる)によって血小板減少症が発現する場合がある。SMX-TMPの使用が免疫異常を引き起こし、血小板を破壊する抗血小板抗体が産生されることがある。これは薬剤性の免疫性血小板減少症と呼ばれる。

◇目的

SMX-TMP含有医薬品の使用に伴い、薬剤性の免疫性血小板減少症が発現するリスクに関して、入手可能なエビデンスをレビューすることを目的とした。検討したエビデンスは、SMX-TMPの使用に伴い血小板減少症を発現したカナダでの患者報告、医学文献、科学文献、カナダ国内外

^A 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.19(2013/09/12)

でSMX-TMP含有医薬品の使用に関して得られている知見などである。医療従事者向け、および患者向けの製品情報のレビューなどを通して、リスク最小化のため現在行っている対策も検討した。

◇主な検討結果

◇カナダでのSMX-TMPの使用状況^B

SMX-TMP含有医薬品は、カナダで広く使用されている。Health Canadaはレビュー時点で、SMX-TMP含有医薬品の過去6年間の処方件数を約100万件/年と推定した。

◇SMX-TMPの使用に伴う血小板減少症のカナダでの症例報告

レビュー時点でHealth Canadaは、SMX-TMP含有医薬品の使用に伴う血小板減少症の有害反応報告を130例受けていた。このうち半数以上は、他の血液障害を伴わない血小板減少症の報告であった。症例のうち12例では致命的転帰が報告された。

◇科学文献での症例報告

SMX-TMPの使用に伴う血小板減少症の症例報告が、この数年でいくつか公表されている。医学文献を検索したところ、住民ベースの研究3報を特定した。これらの研究の解析から、SMX-TMPの使用による血小板減少症のリスク上昇が示された。このリスクは、後天性免疫不全症候群(AIDS)^C患者など、一部の患者では高くなるようである。

諸研究や症例報告を考慮すると、一部の患者で、SMX-TMPが薬剤性の免疫性血小板減少症発現に関与している可能性が考えられる。総体的に、この有害反応の発生率はごく低いようにみえる。

◇カナダ国外でのデータ

米国の添付文書には、免疫性血小板減少症のリスクに対する警告と、SMX-TMPに対してアレルギーのある患者や薬剤性血小板減少症の既往のある患者に対しては禁忌であることが記載されている。

◇結論と対策

血小板減少症のリスクに関するエビデンス、SMX-TMPによる免疫性血小板減少症について考えられる機序、カナダでのSMX-TMP含有医薬品の広範な使用を勘案して、Health Canadaは現在、製造業者と共同で、SMX-TMP含有医薬品の処方情報の改訂に取り組んでいる。改訂の目的は、医療従事者および患者に対し、SMX-TMP含有医薬品の使用に伴う薬剤性免疫性血小板減少症のリスクを知らせることである。この処方情報には、薬剤性免疫性血小板減少症の既往など、過敏

^B IMS Health Canada 社のデータ。

^C Acquired Immune Deficiency Syndrome

反応のあることが分かっている患者ではSMX-TMP含有医薬品を使用すべきでないとする新たな禁忌が盛り込まれる予定である。

文献および関連資料^D

- 1) Garbe E, Andersohn F, Bronder E, et al. Drug-induced immune thrombocytopaenia: results from the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68(5):821-32.
- 2) Ten Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a population study. *Drug Saf* 2006;29(8):713-21.

薬剤情報

- ◎Trimethoprim〔トリメトプリム, ジアミノピリミジン系抗菌薬〕海外:発売済
- ◎Sulfamethoxazole〔スルファメトキサゾール(JP), Acetylsulfamethoxazole, アセチルスルファメトキサゾール, Sulfamethoxazole Sodium, スルファメトキサゾールナトリウム, 合成抗菌薬〕
国内:発売済 海外:発売済
- ◎Trimethoprim/sulfamethoxazole〔トリメトプリム/スルファメトキサゾール, 合成抗菌配合薬〕
国内:発売済 海外:発売済

^D この文献リストはすべてを網羅しているわけではない。推奨する参考文献を抜粋したものであり、安全性レビュー実施時点での最新情報を反映している。

Vol.12(2014) No. 26(12/18)R06

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2014

通知日:2014/11/03

http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter5_14..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^C。VigiBase は、WHO に代わり Uppsala Monitoring Centre (UMC)^D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
Febuxostat	高尿酸血症, 痛風の治療	心不全

◇WHOによるシグナル検出の概要

- VigiBaseに、2013年12月3日時点で心不全の報告14例あり。その他に、うっ血性心不全8例、急性心不全2例、心筋症4例、心筋炎1例あり。

^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.5(2014), p.26〕を参照。(訳注)

^C Uppsala Monitoring Centre による2014年10月26付の通知を参照。(訳注)

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

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

- ・心不全の報告14例^Eでは、有害事象発現までの期間は、febuxostat使用開始当日～半年であった。
- ・4例が「回復した」または「回復中」、2例が「回復せず」と報告された。回復した患者のうち3例は、退薬後に回復していた。
- ・3例の致死例があった。1例では心不全が原因かについての情報がなく、2例ではそれぞれ非代償性心不全、心不全で死亡したことが記載されていた。
- ・9例で因果関係の評価がなされ、うち6例が「関連あり」または「関連する可能性あり」、3例が「関連する可能性が低い」、「関連しない」、「評価できず」であった。
- ・9例で併用薬が報告されていた。
- ・高齢で心血管系疾患の既往のある患者での報告例が多かった。

◇MAH(製造販売承認取得者)^Fの回答

実施中の心血管系に関する複数の安全性研究により、心血管系事象とfebuxostatによる治療との因果関係について重要な示唆が得られる見込みであるが、現時点でも緊密なモニタリングを行っており、同薬のベネフィット/リスク・プロファイルが変化した場合には対処する予定である。

◆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
Pamidronic acid	腫瘍に伴う高カルシウム血症, 溶骨性病変などの治療	視神経炎

◇WHOによるシグナル検出の概要

- ・VigiBaseに、2013年10月1日時点で11例の報告あり。
- ・11例中7例で、pamidronic acidが単独の被疑薬と考えられ、4例では他のビスホスホネート系薬(zoledronic acid)も被疑薬として記載されていた。
- ・6例で併用薬が3～28種類報告されていた。
- ・2例のみが有害事象発現までの期間を報告しており、pamidronic acid使用の当日、および使用1日後であった。
- ・転帰が報告されていた10例中、4例が「回復した」、「回復中」、「回復したが後遺症あり」、2例が「回復せず」と報告された。残る4例は致死例であった。
- ・致死例(4例)中、3例では癌の進行など多くの有害反応が記載されており、これらが死因である可能性が高かった。
- ・Pamidronic acidの製品情報では、他の眼炎症(結膜炎など)と関連する可能性についての

^E 以下の記載もこの14例に関するものである。

^F marketing authorisation holder

記載があり、視神経炎と関連する可能性があっても意外ではない。

◆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
Fingolimod	多発性硬化症の治療	心電図 T 波逆転

◇WHOによるシグナル検出の概要

- VigiBaseに、2012年2月～2013年12月に27例の報告あり。うち26例でfingolimodが単独の被疑薬であった。
- 2011年末に患者1人がfingolimodの初回投与後24時間以内に原因不明で死亡した例を受け、米国と欧州の規制当局は、同薬による治療開始前の心電図検査実施および初回投与後のモニタリングを勧告した。
- 27例中18例で併用薬が報告され、このうち16例では心障害を引き起こすことが知られている医薬品を併用していた。
- 20例が有害事象発現までの期間を報告しており、fingolimod使用当日～5カ月であった。
- 14例が退薬し、うち5例が回復し、3例は報告時点で回復しておらず、残り6例は不明であった。
- 7例は治療を変更せず、うち3例は回復し、他の4例は転帰不明であった。
- Fingolimodは、心拍数に影響することが知られている(治療初期に徐脈やAVブロックを引き起こす可能性がある)。

◇MAH(製造販売承認取得者)の回答

前臨床データからMAH所有の安全性データベースの個別症例安全性報告まで、利用可能な全エビデンスを徹底して解析した結果、T波逆転とfingolimodによる治療の因果関係は示されなかった。

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子