



医薬品安全性情報 Vol.13 No.10 (2015/05/21)

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)】

- 統合失調症治療薬olanzapine pamoate筋注剤[‘Zyprexa Relprevv’]:死亡2例の原因を調査するための試験をFDAがレビュー.....2

【カナダHealth Canada】

- 腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬:神経膠芽細胞腫(脳腫瘍)との関連性.....4

【NZ MEDSAFE (New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority)】

- Prescriber Update Vol. 36 No.1
 - ニューージーランドの2014年有害反応報告.....6

【デンマーク DHMA】

- Danish Pharmacovigilance Update, February 2015
 - Isotretinoin:ざ瘡治療での使用に関してDHMAはモニタリングを継続.....8

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における商品名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

各国規制機関情報

Vol.13(2015) No.10(05/21) R01

【 米FDA 】

- 統合失調症治療薬 olanzapine pamoate 筋注剤[‘Zyprexa Relprevv’]: 死亡2例の原因を調査するための試験をFDAがレビュー

FDA review of study sheds light on two deaths associated with the injectable schizophrenia drug Zyprexa Relprevv (olanzapine pamoate)

Drug Safety Communication

通知日:2015/03/23

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM439343.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439147.htm>

(抜粋)

FDAは、2013年6月18日付Drug Safety Communication^Aで、持効性の統合失調症治療薬である olanzapine pamoate[‘Zyprexa Relprevv’]^Bの筋肉内投与を受けた患者での死亡2例について、調査中であることを報告した。本通知は、そのDrug Safety Communicationの更新情報である。



FDAは、死亡した2人の患者において、持効性の統合失調症治療薬 olanzapine pamoate [‘Zyprexa Relprevv’]筋注剤の血中濃度が上昇していた原因を調査するため実施された試験をレビューしていたが、このほどレビューを完了した。同試験の結果は結論を出すには至らなかった。FDAは、筋肉内投与後、薬剤が持効性であるが急速に血中に入ったため死亡に至った可能性を除外できないと考えている。同試験から、薬剤濃度の上昇は主に死亡後に起こった可能性が示唆された。適正用量の olanzapine pamoate[‘Zyprexa Relprevv’]の筋肉内投与を受けて3～4日後に死亡した2人の患者から極めて高濃度の薬剤が検出されたのは、同試験結果により説明できる可能性がある。レビューしたすべての情報により、現時点では、[‘Zyprexa Relprevv’]筋注剤の現行の処方情報や用法の改訂は推奨しない。患者は自己判断で使用を中止せず、必ず担当の医療従事者に相談すべきである。

医療従事者は引き続き、 olanzapine pamoate[‘Zyprexa Relprevv’]の患者治療プログラム^C REMS(リスク評価・軽減対策)^Dの要件と現行の製品表示の推奨に従うべきである。

^A 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.14(2013/07/04)参照。

^B [‘Zyprexa Relprevv’]は持効性注射剤で、日本では販売されていない。日本で販売されているジプレキサは、速効性注射剤である。(訳注)

^C Patient Care Program

^D Risk Evaluation and Mitigation Strategy

◇データの概要

2人の患者が[‘Zyprexa Relprevv’]の筋肉内投与を受けて数日後に原因不明で死亡したこと、またそれに関連して、死亡後のolanzapineの血中濃度が極めて高かったという結果を受け、FDAはEli Lilly社に対し、olanzapineを筋肉内投与した場合、死亡後に再分布が起これ、そのため死亡後の血中濃度が高くなる可能性があるか否か評価するため、動物試験を実施するよう要請した。死亡した2人の患者について、[‘Zyprexa Relprevv’]筋注から3時間以上後に生じた高濃度olanzapineによる注射後譫妄鎮静症候群(PDSS)^{*1}で死亡した可能性が懸念されているが、もし死亡後にolanzapineの再分布が起こることが示された場合、死亡患者の血中で高濃度のolanzapineが検出されたことはこの再分布により説明できる可能性がある。

筋注後のolanzapineの再分布について試験するため、試験担当者はolanzapineとそのN-oxide代謝物の濃度を生前と死亡直前の動物サンプルで測定し、死亡後に採取したサンプルの濃度と比較した。

死亡後に採取した全血中のolanzapineの濃度は、濃度上昇のタイミングと上昇度にはばらつきがあったものの、死亡前の7倍も高いことが分かった。Olanzapineとは対照的に、N-oxide代謝物は死亡後低下する傾向が示された。N-oxide代謝物は死亡後に変換されてolanzapineに戻る可能性があり、このような変換が死亡後のolanzapineの濃度上昇に関与した可能性がある。同試験の結果からはまた、さまざまな組織が貯蔵庫の働きをし、それが死亡後の全血中のolanzapineの濃度上昇に関与した可能性のあることを示している。

結論として、このデータから、同薬を筋注した動物では死亡後にolanzapineの再分布が起こる可能性が示された。死亡後のolanzapineの血中濃度上昇には、さまざまな組織からのolanzapineの再分布が関係していると考えられる。

関連情報

・FDAの非定型抗精神病薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094303.htm>

参考情報

*1:PDSS(Post-injection delirium sedation syndrome)は、筋肉内投与後に薬剤が急速に血中に入り、血中濃度が急激に上昇して著しい鎮静(昏睡の場合もある)および/または譫妄を伴う重篤な症状である。このリスクを最小化するため、REMSの要件として、[‘Zyprexa Relprevv’]投与はREMS認定の医療施設で行い、注射後3時間以上患者のモニタリングを行うよう定めている。医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.14(2013/07/04)を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.14(2013/07/04)

薬剤情報

◎ Olanzapine [オランザピン, 非定型抗精神病薬 (MARTA ; multi-acting receptor-targeted antipsychotics), 統合失調症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内ではオランザピンの持効性筋注剤は販売されていない。

※Olanzapine pamoateはUSAN表記である。

Vol.13(2015) No.10(05/21) R02

【カナダHealth Canada】

●腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬:神経膠芽細胞腫(脳腫瘍)との関連性

Tumour necrosis factor (TNF) blockers - Glioblastoma (brain tumour)

Safety Reviews

通知日:2015/03/18

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/reviews-examens/tnf-fnt-eng.php>

◇重要なメッセージ

- 腫瘍壊死因子(TNF)^A阻害薬は、関節リウマチ、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎など)、乾癬などの炎症性疾患の治療に用いられている薬剤クラスである。
- TNF阻害薬の安全性に関しHealth Canadaが継続して行っているモニタリングの一環として、安全性レビューを実施した。
- 今回のレビューの時点で入手可能なエビデンスからは、TNF阻害薬使用後における神経膠芽細胞腫のリスク上昇は見出されなかった。

◇概要

TNF阻害薬使用後に、神経膠芽細胞腫または多形性神経膠芽細胞腫と呼ばれる癌性(悪性)脳腫瘍のリスクが高まる可能性に関し、現在入手可能な情報を評価するため、安全性レビューを実施した。この潜在的な安全性問題は、Health Canadaが継続的に行っている安全性情報(他の規制機関と共有)のモニタリングの中で特定された。

^A tumour necrosis factor

◇カナダでの使用状況

- TNF阻害薬は、関節リウマチ、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎など)、乾癬など、特定の炎症性疾患の治療に用いられている。
- 本レビューを実施した時点で、カナダでは以下のTNF阻害薬が市販されていた。
 - Certolizumab[‘Cimzia’](カナダでは2009年に上市)
 - Etanercept[‘Enbrel’](カナダでは2001年に上市)
 - Adalimumab[‘Humira’](カナダでは2004年に上市)
 - Infliximab[‘Remicade’](カナダでは2001年に上市)
 - Golimumab[‘Simponi’](カナダでは2009年に上市)

◇安全性レビューの主な結果

- 神経膠芽細胞腫は、最も一般的なタイプの脳腫瘍である。TNF阻害薬の使用と関連する神経膠芽細胞腫について、カナダ国内外での報告件数は、一般集団での神経膠芽細胞腫の予測症例数の範囲内かそれを下回る^B。
- これまでに発表されたメタアナリシスでは、TNF阻害薬の使用に関連した神経膠芽細胞腫や他の癌のリスク上昇は示されなかった。
- 大規模な住民ベースのデータベースを用いた観察研究では、TNF阻害薬の使用に関連した神経膠芽細胞腫や他の癌のリスク上昇は見出されなかった。

◇結論と措置

- 本レビューを実施した時点での入手可能なエビデンスによれば、TNF阻害薬使用後における神経膠芽細胞腫のリスク上昇は見出されなかった。
- Health Canadaは今後も、カナダ市場で販売されているすべての健康関連製品と同様、TNF阻害薬に関わる有害反応情報のモニタリングを継続し、潜在的有害反応を評価する予定である。
- Health Canadaはカナダ国民に今後も情報を提供し、新たな情報が特定された場合、必要に応じて措置を講ずる予定である。

◇追加情報

本安全性レビューで検討した解析には、科学文献や医学文献、カナダ国内外の有害反応報告、カナダ国内外でのTNF阻害薬の使用に関する知見などが含まれている。

^B カナダでの報告は下記の Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database のサイトで公開されている。
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.9 No.26(2011/12/22)ほか(癌のリスク)

薬剤情報

- ◎Infliximab[{インフリキシマブ(遺伝子組換え), Infliximab(Genetical Recombination)}, 抗ヒト TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Etanercept[{エタネルセプト(遺伝子組換え), Etanercept(Genetical Recombination)}, 可溶性 TNF alfa/LT alfa レセプター製剤, 抗リウマチ薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Adalimumab[{アダリムマブ(遺伝子組換え), Adalimumab(Genetical Recombination)}, 抗ヒト TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬, クロウン病治療薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Certolizumab Pegol[{セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え), Certolizumab Pegol(Genetical Recombination)}, PEG化抗TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬]国内:発売済 海外:発売済
- ◎Golimumab[{ゴリムマブ(遺伝子組換え), Golimumab(Genetical Recombination)}, 抗TNF alfa モノクローナル抗体, 抗リウマチ薬]国内:発売済 海外:発売済

Vol.13(2015) No.10(05/21) R03

【NZ MEDSAFE】

●ニュージーランドの2014年有害反応報告

Adverse Reaction Reporting in New Zealand—2014

Prescriber Update Vol.36 No.1

通知日:2015/03/05

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2015AdverseReactionReportingNZ2014.htm>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20March%202015.pdf>

MedsafeおよびCARM(有害反応モニタリングセンター)^Aは、2014年に医薬品の有害反応疑い報告を提出したすべての人に感謝する^B。これらの報告は、ニュージーランドの医薬品安全性に重要な貢献をしている。報告から特定された安全性問題については、場合により以下のように対処する。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

^B Medsafe および CARM は、有害反応疑い症例をすべて報告するよう奨励する。以下のような報告方法がある。オンライン報告フォーム(<https://nzphvc.otago.ac.nz/report/>)、yellow card、電話、電子メール(carmnz@otago.ac.nz)、GP(一般開業医)用ソフトウェアを利用、iPhone または iPad のアプリを利用。

- ・ M² モニタリング計画においてさらに調査する
- ・ MARC (医薬品有害反応委員会)^Cに助言を求める
- ・ *Prescriber Update*で注意喚起する
- ・ データシートを改訂する
- ・ 早期警告システムでの通知対象とする

2014年にCARMは、医療製品との関連が疑われる有害反応報告を計5,079件受けた。報告の内訳は、医薬品関連3,563件、ワクチン関連1,505件、補完代替医療製品 (CAM)^D関連11件であった。これらの報告の要約は、Medsafeウェブサイト上の「医療製品との関連が疑われる有害反応の検索」(SMARS)^Eのページで公開されている。

報告全体の 27%は重篤とみなされた。医薬品の報告の 37%、ワクチンの報告の 4%、CAMの報告の 73%が重篤症例の報告であった。

看護師からの報告がこれまでと同様に最も多い(図 1)。

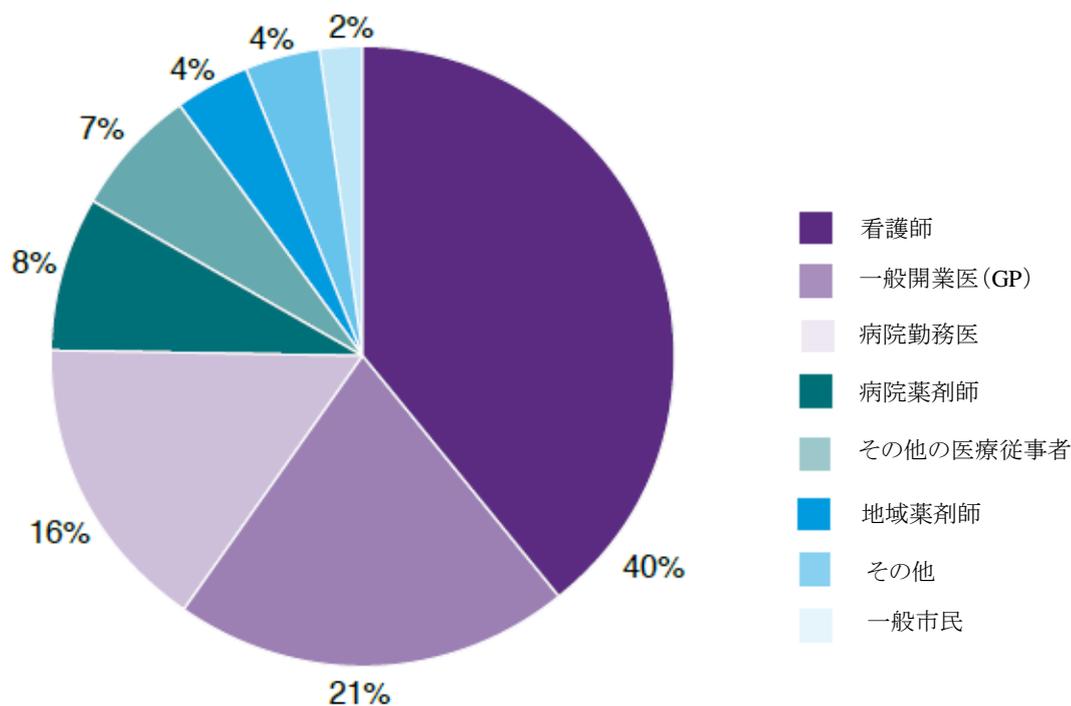


図1: ニュージーランドでの2014年有害反応報告者(医療従事者, 市民等)の内訳

^C Medicines Adverse Reactions Committee

^D complementary or alternative medicine

^E Suspected Medicine Adverse Reactions Search 以下のサイトで検索できる:

<http://www.medsafe.govt.nz/Projects/BI/ADRDisclaimer.asp>

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.12 No.09 (2014/04/24), Vol.11 No.09 (2013/04/25)

Vol.13(2015) No.10(05/21) R04

【デンマーク DHMA】

●Isotretinoin:ざ瘡治療での使用に関して DHMA はモニタリングを継続

DHMA keeps watch on isotretinoin for acne treatment

Danish Pharmacovigilance Update, February 2015

通知日:2015/03/16

<http://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2015/~media/2D8B01D232124E1DB1B21378AEDAE5EE.ashx>

2014年10月のデンマークのRational Pharmacotherapy誌に掲載されたisotretinoinに関する推奨により, isotretinoin含有医薬品の使用パターンが変わり, isotretinoinによる治療を受ける患者が増加する可能性がある。これに対応し, デンマーク保健医薬品局 (DHMA)^Aは, isotretinoinの使用パターン, およびisotretinoin製品の使用との関連が疑われる有害反応の報告へのモニタリングを強化・継続する予定である。



Rational Pharmacotherapy誌では, ざ瘡治療について, 抗菌薬耐性, および抗菌薬の使用抑制方法に重点を置いて記載されている。抗菌薬の全身治療は可能な限り短期間とすべきであり, 局所治療を併用すべきことが強調されている。さらに同誌では, isotretinoin治療は早期に, また可能ならば低用量で開始するよう推奨しており, それにより抗菌薬による長期治療を大幅に削減できるとしている。

◇出産可能年齢の女性の治療で特に注意すべき点

この推奨により使用パターンが変化し, その結果, 出産可能年齢の女性も含め, isotretinoin使用患者が増加する可能性がある。Isotretinoinには催奇形性があり, そのため, 避妊プログラムに記載されているすべての予防措置に従わない限り, 出産可能年齢の女性では禁忌となっている。

このため, DHMAはisotretinoinの使用パターンについて, 出産可能年齢の女性に特に重点を置き, モニターする予定である。

^A Danish Health and Medicines Authority

- **最近, isotretinoinを使用する出産可能年齢の女性が増加**

2年前に比べ, 15~39歳の女性にisotretinoinの使用者が増加している。2013年には, この年齢層の女性1,083人にisotretinoinが1回以上処方されている^B。これは前年比10%の増加である。

- **Isotretinoinと催奇形作用に関する有害反応報告**

DHMAは, 妊娠後最初の数週間にisotretinoinゲル剤を使用した女性での, isotretinoin使用との関連が疑われる催奇形性の有害反応報告を1例受けている。この症例では, 妊娠後期に胎児の脳奇形が確認された。

さらにDHMAは, isotretinoin使用との関連が疑われる染色体異常の有害反応報告を1例受けている。Isotretinoinによる治療を受けていた男性を父親として, 染色体異常をもつ小児が出生した症例であった。しかしながら, isotretinoinを使用している男性を父親とする小児に影響が及ぶことは, これまで知られていない(下記参照)。

◇**医師が留意すべき点**

- 経口レチノイド薬は先天奇形との関連がみられている。
- Isotretinoinを推奨用法に従って局所使用した場合, 全身吸収量は無視可能なレベルである。
- しかしながら, 局所用であっても, 他製品の使用, 皮膚のバリア能など, 他の要因が全身曝露に関係する可能性があるため, リスクを除外することはできない。したがって, 妊娠中の女性, または妊娠可能年齢の女性で有効な避妊法を使用していない場合, 局所用のisotretinoinも推奨されない。
- 男性によるisotretinoin使用が, 男性の生殖能やその男性を父親とする小児に影響を及ぼすことは示唆されていない。しかしながら, 男性患者は, 自分が使用している医薬品を他の人々, 特に女性と共用しないよう注意すべきである。

また, isotretinoinの製品概要(SmPC)^Cには, 避妊プログラムについて記載されている。

◇**Isotretinoinの適応**

全身用および局所用抗菌薬による標準治療を適正期間行っても奏効しない重症のざ瘡(結節型ざ瘡, 集簇性ざ瘡, あるいは永続的癬痕のリスクを伴うざ瘡など)。

^B Medstat のデータによる。

^C summary of product characteristics

参考情報

※Isotretinoinについて、厚生労働省からも2012年2月3日付通知で注意喚起が出されている。

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kojinyunyu/050609-1b.html>

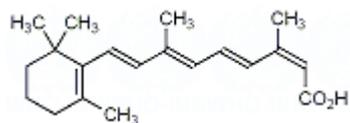
◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.11 No.16(2013/08/01), 【NZ MEDSAFE】Vol.07 No.15(2009/07/23), 【米FDA】
Vol.02 No.23(2004/12/09)ほか

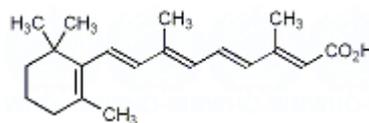
薬剤情報

◎Isotretinoin〔Vitamin A 誘導体, 難治性にきび治療薬〕海外: 発売済

※Isotretinoinは, tretinoinの立体異性体である。Tretinoinは日本で発売済みであるが, ざ瘡治療薬としての適応は承認されていない。



Isotretinoin
(13-cis retinoic acid)



Tretinoin
(all-trans retinoic acid)

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子