



## 医薬品安全性情報 Vol.13 No.11 (2015/06/04)

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)】

- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2015年3月) ..... 2

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

- Ibuprofen: 高用量での使用に関する推奨の改訂 ..... 6
- Ibuprofen: 高用量での使用に関する推奨の改訂(続報) ..... 9
- シグナルに関するPRACの勧告—2015年3月9～12日PRAC会議での採択分..... 11

##### 【カナダHealth Canada】

- ADHD治療薬: 自殺念慮・自殺行為のリスク ..... 13

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

- 最近6カ月間にMedsafeが発出したモニタリング通知 ..... 17

「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.11 (06/04) R01

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2015年3月)

**2015 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—March**

**FDA MedWatch**

通知日:2015/04/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm441224.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<sup>A</sup>。

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
Bydureon (exenatide extended-release) for Injectable Suspension	○		○	○		
Estrasorb (estradiol) topical emulsion	○	○	○	○	○	
Feraheme (ferumoxytol) Injection	○	○	○	○	○	PCI
Tanzeum (albiglutide) Injection, for Subcutaneous Use	○		○	○		
Trulicity (dulaglutide) Injection, for Subcutaneous Use	○		○	○		
Victoza (liraglutide [rDNA origin]) injection) Solution for Subcutaneous Use	○		○	○		

<sup>A</sup> 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)

	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Atelvia (risedronate sodium) Delayed-release Tablets Actonel with Calcium (risedronate sodium tablets with calcium carbonate) Tablets Actonel (risedronate sodium) Tablets		○			○	
Avandaryl (rosiglitazone maleate and glimepiride) Tablets		○	○	○	○	
Cenestin (Synthetic Conjugated Estrogens, A) Tablets		○	○	○		
Duetact (pioglitazone hydrochloride and glimepiride) Tablets		○	○	○	○	
Edex (alprostadil) for Injection		○				
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Amturnide (aliskiren/amlodipine besylate/hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)</i>			○	○	○	
Aptivus (tipranavir) Capsules, Oral Solution <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		
Breo Ellipta (fluticasone furoate and vilanterol) inhalation powder			○	○		PCI
Cardizem LA (diltiazem hydrochloride) Extended Release Tablets			○	○		PCI
Cefobid (sterile cefoperazone) Injection			○		○	
Cordarone (amiodarone hydrochloride) Tablets			○	○		
Crixivan (indinavir sulfate) Capsules <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		
Dovonex (calcipotriene cream) Cream and Ointment			○		○	
Ella (ulipristal acetate) Tablets			○	○		
Erbitux (cetuximab) Injection for Intravenous Infusion			○	○	○	
Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) Fixed-dose Combination Tablet			○	○	○	
Invirase (saquinavir mesylate) Capsules, Tablets <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		

Kaletra (lopinavir/ritonavir) Oral Solution, Tablets, Capsules <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		
Keppra (levetiracetam) Tablets, Oral Solution, Extended-release Tablets			○	○	○	
Kyprolis (carfilzomib) for Injection			○	○		
Lamictal (lamotrigine) Tablets, Chewable Dispersible Tablets, Orally Disintegrating Tablets, Extended-release Tablets			○	○	○	MG
Lexiva (fosamprenavir calcium) Tablets, Oral Suspension <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		
Minocin (minocycline hydrochloride) Pellet-filled Capsules			○			
Nexterone (amiodarone) Premixed Injection			○	○	○	
Norvir (ritonavir) Capsules, Oral Solution, Tablets <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		
Pegasys (peginterferon alfa-2a) Injection, for Subcutaneous Use			○	○	○	
Prezista (darunavir) Tablets, Oral Suspension <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		
Reyataz (atazanavir) Capsules, Oral Powder <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		
Sovaldi (sofosbuvir) Tablet			○	○	○	
Tekamlo (aliskiren/amlodipine besylate) Tablets <i>*Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)</i>			○	○	○	
Tekturna (aliskiren) Tablets <i>*Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)</i>			○	○	○	
Tekturna HCT (aliskiren/hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)</i>			○	○	○	
Vectibix (panitumumab) Injection for Intravenous Infusion			○	○		
Viagra (sildenafil citrate) Tablets, for Oral Use			○	○		
Viracept (nelfinavir mesylate) Oral Powder, Tablets <i>*HIV protease inhibitor drug-drug interactions</i>			○	○		

Votrient (pazopanib) Tablets			○	○	○	
Xeloda (capecitabine) Tablets			○	○	○	
Ziagen (abacavir sulfate) Tablets, Oral Solution			○	○		
	<b>BW</b>	<b>C</b>	<b>W</b>	<b>P</b>	<b>AR</b>	<b>PPI/ MG</b>
Aceon (perindopril erbumine) Tablets				○		
Caduet (atorvastatin/amlodipine) Tablets				○	○	
Claforan (cefotaxime) Injection Claforan (cefotaxime sodium) Sterile IM/IV				○		
Kalydeco (ivacaftor) Tablets				○		
Kepivance (palifermin) Injection				○		
Neoral (cyclosporine) Soft Gelatin Capsules, Oral Solution				○	○	
Norvasc (amlodipine besylate) Tablets				○	○	
Norvir (ritonavir) Tablets, Oral Solution, Soft Gelatin Capsules				○		PI
Precose (acarbose) Tablets				○		
Sandimmune (cyclosporine injection) Injection, Oral Solution, Soft Gelatin Capsules				○	○	
Sustiva (efavirenz) Capsules, Tablets				○		
Xopenex HFA (levalbuterol tartrate) Inhalation Aerosol				○		
	<b>BW</b>	<b>C</b>	<b>W</b>	<b>P</b>	<b>AR</b>	<b>PPI/ MG</b>
Boniva (ibandronate sodium) Tablets					○	
Coartem (artemether/lumefantrine) Tablets					○	
Depakene (valproic acid) capsules, oral solution, delayed release tablets Depakote Sprinkle Capsules (divalproex sodium) delayed release capsules Depacon (valproate sodium) Injection Depakote ER (divalproex sodium) extended release tablets					○	
Didronel (etidronate disodium) Tablets					○	
Invokamet (canagliflozin and metformin HCl) Tablets					○	
Invokana (canagliflozin) Tablets					○	

Lipitor (atorvastatin calcium) Tablets					○	
Rapamune (sirolimus) Oral Solution, Tablets					○	MG
Rebif (interferon beta-1a) Injection					○	
Saphris (asenapine) Sublingual Tablets					○	
Xeloda (capecitabine) Tablets					○	

**Vol.13 (2015) No.11 (06/04) R02**

**【 EU EMA 】**

**•Ibuprofen: 高用量での使用に関する推奨の改訂**

**PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen**

**Referral**

通知日: 2015/04/13

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/04/WC500185426.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/04/WC500185426.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ibuprofen\\_and\\_dexibuprofen\\_containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000045.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ibuprofen_and_dexibuprofen_containing_medicines/human_referral_prac_000045.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

(抜粋)

2,400 mg/日以上の使用で心血管リスクがやや上昇することをレビューで確認。



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ibuprofenに関するレビュー<sup>B</sup>を完了した。レビューにより、高用量のibuprofen (2,400 mg/日以上)を使用している患者で、心臓発作、脳卒中などの心血管障害のリスクがわずかに上昇することが確認された。また、高用量ibuprofenの使用に伴うリスクは、COX-2阻害薬やdiclofenacなど、他の一部の非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)<sup>C</sup>について知られているリスクと同程度であることが明らかになった。

1,200 mg/日以下の用量でのibuprofenでは、心血管系リスクの上昇はみられなかった。1,200 mg/日はEUにおいて、経口OTC<sup>D</sup>薬で一般的に用いられている最大用量である。

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

<sup>B</sup> Ibuprofenのレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、英国医薬品庁 (MHRA) の要請により2014年6月9日に開始された。高用量のibuprofenに、COX-2阻害薬やdiclofenacと同様の心血管リスクがあるのではないかという懸念から、レビューが要請された。医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.12 No.14 (2014/07/03) 参照。

<sup>C</sup> non-steroidal anti-inflammatory drug

<sup>D</sup> over-the-counter

PRACは、**ibuprofen**のベネフィットはリスクを上回っていると結論付けたが、心血管リスクを最小化するため、高用量の**ibuprofen**に関し、使用上の注意を改訂するよう勧告した。心臓や循環器の重篤な基礎疾患(心不全、心疾患、循環器障害など)を有する患者、および心臓発作や脳卒中の既往のある患者では、高用量の**ibuprofen**(2,400 mg/日以上)の使用を避けるべきである。

さらに医師は、**ibuprofen**による長期治療、特に高用量を要する長期治療を開始する際には、患者が心疾患や循環器疾患のリスク因子を有していないか、あらかじめ慎重に評価すべきである。心疾患や循環器疾患のリスク因子には、喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症などがある。

PRACは、多くの臨床試験を用いた統合解析(メタアナリシス)、住民ベースの研究など、いくつかの公表文献から得られた**ibuprofen**に関するデータをレビューした結果、今回の勧告に至った。

またPRACは、**ibuprofen**と、心臓発作・脳卒中のリスク低減のために用いられる低用量**aspirin**との相互作用に関するデータもレビューした。PRACは、**ibuprofen**が**aspirin**の抗凝固作用を阻害した実験データを把握している。しかしながら、臨床現場で**ibuprofen**を長期使用した場合に、低用量**aspirin**のベネフィット(心臓発作・脳卒中の予防効果)を低下させるか否かは、依然として不明である。**Ibuprofen**を不定期に使用する場合は、低用量**aspirin**のベネフィットに影響しないと考えられる。

PRACは、**ibuprofen**の製品情報に、高用量の**ibuprofen**の心血管リスクに関し、使用上の注意を改訂して記載するとともに、**ibuprofen**と**aspirin**との相互作用に関して得られたエビデンスの情報も盛り込むよう勧告した。

**Ibuprofen**に関する勧告は、**ibuprofen**の類似薬である**dexibuprofen**にも適用される。高用量の**dexibuprofen**とは、1,200 mg/日以上用量を指す。

**Ibuprofen**および**dexibuprofen**に関する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>E</sup>に提出され、最終的な立場(position)が採択される。CMDhは、EU加盟国、およびアイスランド、リヒテンシュタイン、ノルウェーを代表する機関である。

#### ◇NSAIDの安全性について

EUの各規制当局は、**ibuprofen**を含め、NSAIDの安全性をこの数年間定期的にレビューしてきた。2005年、2006年、および2012年に実施されたレビューで、NSAIDは薬剤クラスとして、特に心臓や循環器の基礎疾患のある患者や特定の心血管リスク因子のある患者で、また特に高用量で使用した場合に、動脈血栓塞栓事象のリスクのわずかな上昇と関連することが確認されている。

このリスクはクラス全体に対する警告としてすでに記載されており、**ibuprofen**を含めすべてのNSAIDの製品情報では、NSAIDを症状管理に必要な最小有効量を最短期間使用するよう勧告している。

今回のレビューでは、高用量で使用した場合の**ibuprofen**と心血管リスクとの関連、および**ibuprofen**(用量は問わない)と**aspirin**との相互作用に関し、蓄積されてきたエビデンスを検討した。

<sup>E</sup> Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

### 参考情報

※カナダでも2015年4月23日付で同様の警告を通知し、カナダでのibuprofen含有医薬品の処方情報が改訂される予定であると伝えている。

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53055a-eng.php>

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

### ◆関連する医薬品安全性情報

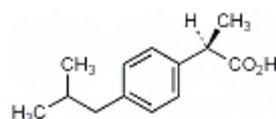
【EU EMA】Vol.12 No.14 (2014/07/03) , Vol.10 No.25 (2012/012/06)ほか。Aspirinとの併用については【米FDA】Vol.4 No.19 (2006/09/21)

### 薬剤情報

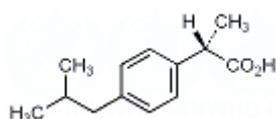
◎Ibuprofen〔イブプロフェン(JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

※国内での成人の適応量は、医療用で600 mg/日、OTC薬では450 mg/日。

◎Dexibuprofen〔NSAID〕海外:発売済



ibuprofen



dexibuprofen

Vol.13 (2015) No.11 (06/04) R03

【 EU EMA 】

●Ibuprofen: 高用量での使用に関する推奨の改訂(続報)

Updated advice on use of high-dose ibuprofen

Press release

通知日: 2015/05/22

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/05/WC500187108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/05/WC500187108.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/05/news\\_detail\\_002337.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/05/news_detail_002337.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

本記事は、2015年4月13日付のEMAの通知(高用量ibuprofenの使用に関するPRAC<sup>A</sup>の勧告<sup>B</sup>)の続報である。PRACの勧告を受けて審議したCMDh<sup>C</sup>が、医療従事者向けの具体的な助言、ならびに根拠となるエビデンスを示しているため、抜粋して紹介する。【安全情報部】



(抜粋)

◇医療従事者向け情報

- メタアナリシスや疫学研究のデータから、高用量ibuprofen (2,400 mg/日以上)の使用に伴い、心血管事象(心筋梗塞, 脳卒中など)のリスクが上昇することが示されている<sup>1,4)</sup>。
- 高用量ibuprofenのリスクは、COX-2阻害薬やdiclofenacなど、他の一部の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)<sup>D</sup>について知られているリスクと同程度である。Diclofenacのリスクは、1年間で患者1,000人あたり主要血管イベント約3例の増加に相当すると推定されている。
- 心血管疾患[コントロール不良の高血圧, うっ血性心不全(NYHA心機能分類のII度またはIII度<sup>E</sup>), 確定診断された虚血性心疾患, 末梢動脈疾患, 脳血管疾患など]のある患者では、高用量ibuprofenの使用を避けるべきである。
- 心血管事象のリスク因子(高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 喫煙など)のある患者に高用量ibuprofenによる治療を行う場合は、あらかじめ慎重に検討すべきである。
- Ibuprofenによる治療期間が心血管リスクに及ぼす影響は明らかになっていない。
- Dexibuprofenの使用に伴う心血管リスクについては、具体的データが得られていないものの、高用量のdexibuprofenを用いた場合(1,200 mg/日以上)<sup>F</sup>, 高用量ibuprofenと同様の心血管リスクが予想される。

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

<sup>B</sup> 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.13 No.11 (2015/06/04) (本号)R02参照。

<sup>C</sup> Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

<sup>D</sup> non-steroidal anti-inflammatory drug

<sup>E</sup> NYHA (New York Heart Association) 心機能分類: 軽度のI度から最も重度のIV度まで4段階に分類。(訳注)

<sup>F</sup> Dexibuprofen 1,200 mg/日は ibuprofen 2,400 mg/日と等価用量である。

- 実験データより, ibuprofen/dexibuprofenの長期使用は, 低用量aspirin(通常75 mg/日)の心血管事象予防効果を低下させる可能性が示されている。これは, ibuprofenが低用量aspirinの血小板凝集作用を競合的に阻害することによると考えられる。Ibuprofenを不定期に使用した場合には, 臨床的に重要な影響が生じる可能性は低いと考えられる。

## 文 献

- 1) Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
- 2) Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011;89:855-66.
- 3) Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-63.
- 4) Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients--a nationwide study. *PloS one* 2013;8:e54309

## ◆関連する医薬品安全性情報

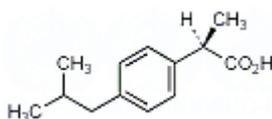
【EU EMA】Vol.13 No.11 (2015/06/04) 本号R02

## 薬剤情報

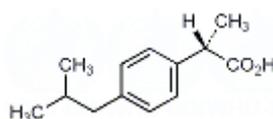
◎Ibuprofen〔イブプロフェン(JP), NSAID〕国内: 発売済 海外: 発売済

※国内での成人の適応量は, 医療用で600 mg/日, OTC薬では450 mg/日。

◎Dexibuprofen〔NSAID〕海外: 発売済



ibuprofen



dexibuprofen

Vol.13 (2015) No.11 (06/04) R04

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2015 年 3 月 9～12 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals — Adopted at the PRAC meeting of 9-12 March 2015

通知日: 2015/03/27

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2015/03/WC500185158.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/03/WC500185158.pdf)

(Web掲載日: 2015/03/31)

本記事は、2015年3月9～12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である<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 (2015年3月23～26日) で合意が得られており、製品情報改訂に付随する変更 (variation) の申請についてCHMPによる評価が行われることになっている。

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

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAH <sup>D</sup> への勧告内容 <sup>E</sup>
Aripiprazole	攻撃性およびその関連事象	<p>PRACは、文献および個別症例安全性報告から得たエビデンスにもとづき、aripiprazole含有医薬品のMAHに対し、製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告。</p> <p>またPRACは、[‘Abilify’]と[‘Abilify Maintena’]のMAHに対し、aripiprazoleの過量投与と、攻撃性およびその関連事象のリスクに関する累積的レビューを次回のPSUR<sup>F</sup>で提出するよう勧告。</p>

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

<sup>B</sup> 訳文では、原則として日本で承認されている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> Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)

## 2. 補足情報提出が勧告されたシグナル

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、患者が有していた別の疾患の症状であったか、あるいは患者が使用していた別の医薬品が原因であった可能性がある。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には、安全性シグナルを評価する必要がある。

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Adalimumab	痙攣	2015年5月9日までに補足情報を提出
Amiodarone	膵炎	2015年5月9日までに補足情報を提出
ビスホスホネート系薬 Alendronic acid; Alendronic acid/ coleciferol合剤; Etidronic acid; Ibandronic; Neridronic acid; Pamidronic acid; Risedronic acid; Tiludronic acid; Zoledronic acid; Denosumab	外耳道の骨壊死	2015年5月9日までに補足情報を提出
Donepezil hydrochloride	横紋筋融解症	2015年5月9日までに補足情報を提出
Fingolimod	進行性多巣性白質脳症 (PML) が1例発生	2015年4月6日までに補足情報を提出。医療従事者向け通知 (DHPC) <sup>G</sup> を発行。
Infliximab	横紋筋融解症	2015年5月9日までに補足情報を提出

## 3. その他の勧告が行われたシグナル

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Aflibercept	硝子体内注射後の全身曝露量がranibizumabより高い。	PASS <sup>H</sup> のための試験プロトコルを2015年7月11日までに提出

<sup>G</sup> direct healthcare professional communication

<sup>H</sup> post-authorisation safety study (市販後安全性研究) (訳注)

組換え型第VIII因子 抗血友病因子(組 換え型); Moroctocog alfa; Octocog alfa	使用歴のない患者でのイン ヒビター発現	現段階では対応不要
ナトリウム含有の発泡 性, 分散性, 可溶性の 薬剤	心血管系事象	現段階では対応不要
Sorafenib	急性汎発性発疹性膿疱症	通常 of フェーマコビジランス
Warfarin	骨密度減少	現段階では対応不要

#### 関連情報

- シグナルに関するPRACの勧告について詳しくは下記サイトを参照:

Questions and Answers on signal management

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf)

Vol.13 (2015) No.11 (06/04) R05

【カナダ Health Canada】

- ADHD 治療薬:自殺念慮・自殺行為のリスク

**ADHD drugs may increase risk of suicidal thoughts and behaviours in some people; benefits still outweigh risks**

**Recalls & alerts, Safety Reviews**

通知日: 2015/03/30

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/52759a-eng.php>

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

#### ◆Recalls & alerts (抜粋)

注意欠如・多動性障害 (ADHD)<sup>A</sup>の管理に用いられている医薬品の処方情報に、自殺念慮および自殺行為のリスクに関する強化・明確化された警告が盛り込まれる。

新たな警告では、ADHD治療薬の使用患者で自殺関連事象が報告されていることに注意を喚起している。報告症例には、自殺念慮、自殺企図、およびごく少数の自殺既遂が含まれている。治療期間中のさまざまな時点での発現が報告されているが、特に用量の変更開始時や変更期間中、および使用中止後での事象が報告されている。

<sup>A</sup> Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ADHD治療薬にはさまざまな種類があり、自殺念慮・自殺行為のリスクに関するエビデンスもさまざまである。ADHD治療薬の1つであるatomoxetine[‘Strattera’]についてはこのリスクがすでに知られており、2005年にリスクが処方情報に記載され、通知されている<sup>B</sup>。

それ以降、自殺念慮・自殺行為のリスクが他のすべてのADHD治療薬にも当てはまる可能性を示唆する新たな情報が明らかになった。これらのADHD治療薬が自殺念慮・自殺行為を引き起こすことを立証するエビデンスは少ないものの、リスクと関連する可能性が考えられる。

ADHD患者は、自殺念慮・自殺行為のリスクがすでにやや高い可能性があることに留意すべきである。自殺リスクの上昇と関連する他の精神疾患(うつ病、双極性障害など)の患者が、ADHDに罹患していることもある。

すべてのADHD治療薬の処方情報は、自殺念慮・自殺行為のリスクに関し、入手可能なエビデンスを追加し、標準化した警告を盛り込むため、現在改訂中である。ただし、atomoxetine[‘Strattera’]のモノグラフは、すでにこのリスクに関し詳細な安全性情報が記載されているため、改訂されない。

ADHD治療薬は処方箋薬としてのみ入手可能で、成人および6歳を超える小児での使用が承認されている。カナダでは以下のような商品名の製品およびジェネリック製品がある。

- [‘Adderall XR’](mixed salts amphetamine徐放製剤)
- [‘Biphentin’](methylphenidate放出制御製剤)
- [‘Concerta’](methylphenidate徐放製剤)
- [‘Dexedrine’](dextroamphetamine sulfate)
- [‘Intuniv XR’](guanfacine徐放製剤)
- [‘Ritalin’](methylphenidate)
- [‘Ritalin SR’](methylphenidate徐放製剤)
- [‘Strattera’](atomoxetine)
- [‘Vyvanse’](lisdexamfetamine dimesylate)

#### ◆Methylphenidateに関するHealth Canadaの安全性レビュー<sup>C</sup>(抜粋)

##### ◇安全性レビューの検討結果

- Methylphenidate製品はカナダでは小児でよく使用されている。
- ADHD治療のためのmethylphenidate使用に伴う自殺傾向の症例が、カナダ国内<sup>D</sup>および海外で報告されている。
- 自殺念慮・自殺行為のリスクが高まる可能性のある他の精神疾患を有している患者が、ADHDに罹患していることもある。

<sup>B</sup> 医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.3 No.20(2005/10/20) 参照。

<sup>C</sup> 今回の安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外での副作用報告、およびカナダ国内外でのmethylphenidate製品の使用に関する知見が検討された。

<sup>D</sup> カナダ国内での報告は次のCanada Vigilance Online Databaseサイトで検索できる。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

- カナダでの報告症例の多くは自殺念慮であるが、自殺企図や自殺も少数報告されている。全体として、カナダでの症例を検討した結果、methylphenidate製品の使用は、他の精神疾患の併存の有無を問わず、一部のADHD患者で自殺念慮・自殺行為に関与している可能性が示唆されている。

#### ◇結論および措置

- ADHD治療のためのmethylphenidate製品の使用に伴い、自殺傾向の症例が報告されている。しかしながら、methylphenidate製品が自殺傾向の原因であったことを示すエビデンスは限られている。
- Methylphenidate製品の先発品およびジェネリック製品のカナダにおける処方情報は改訂される予定である。これは、methylphenidate製品の使用患者において、まれながら自殺傾向の症例報告があることをカナダ国民に知らせるとともに、自殺傾向の徴候が現れていないか患者をモニターするよう勧告し、精神的な苦痛や気分の落ち込みを感じた場合には担当の医療従事者に報告するよう患者に促すためである。
- Health Canadaは、methylphenidate製品の使用に関連した自殺傾向のリスクについてカナダ国民に知らせるため、情報を通知した。
- Health Canadaは今後もmethylphenidate製品の使用に関連した自殺傾向のリスクについてモニタリングと評価を継続し、カナダ国民に情報提供を続けるとともに、新たな安全性情報が特定された場合は、必要に応じて措置を講ずる予定である。

#### 関連情報

- Atomoxetine and suicidal behaviour: update (Canadian Adverse Reaction Newsletter, June 2008)  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcej\\_v18n3-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcej_v18n3-eng.php)  
・医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.06 No.21 (2008/09/04)
- New Information Regarding Uncommon Psychiatric Adverse Events for all ADHD Drugs (Information Update, September 2006)  
<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2006/13140a-eng.php>
- Strattera (atomoxetine) and the potential for behavioral and emotional changes, including risk of self-harm: Health Professional Communication and Public Communication (September 2005)  
<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/14368a-eng.php>  
<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/14178a-eng.php>  
・医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.03 No.20 (2005/10/20)

---

#### 参考情報

※Health Canadaは2015年3月30日付Summary Safety Reviewで、ADHD薬としてのamphetamine

製品と自殺念慮・自殺行為との関連についても、安全性レビューの結果を通知している。

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

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.11 No.23 (2013/11/07), 【英MHRA】Vol.7 No.10 (2009/05/14), 【カナダHealth Canada】Vol.6 No.18 (2008/09/04), 【米FDA】Vol.3 No.20 (2005/10/20)

薬剤情報

- ◎Amphetamine [Amphetamine (USP), 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬] 海外: 発売済
- ◎Methylphenidate [{メチルフェニデート塩酸塩, Methylphenidate Hydrochloride}, 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬, ナルコレプシー治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Dexamfetamine [Dextroamphetamine Sulfate (USP), 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬]  
海外: 発売済
- ◎Guanfacine [{グアンファシン塩酸塩, Guanfacine Hydrochloride}, ADHD治療薬] 国内: 開発中  
(申請準備中 2015/05現在) 海外: 発売済
- ◎Atomoxetine [{アトモキセチン塩酸塩, Atomoxetine Hydrochloride}, ADHD治療薬] 国内: 発売済  
海外: 発売済
- ◎Lisdexamfetamine [Lisdexamfetamine Dimesylate (USAN), 中枢神経刺激薬, ADHD治療薬]  
国内: 開発中 (Phase III 2015/05現在) 海外: 発売済

**Vol.13 (2015) No.11 (06/04) R06**

**【NZ MEDSAFE】**

**●最近 6 カ月間に Medsafe が発出したモニタリング通知<sup>A</sup>**

**Monitoring Communications Issued in the Last Six Months**

**Trans-Tasman Early Warning System—Monitoring Communications**

通知日:2015/04/07

<http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/monitoring-communications.asp>

(Webアクセス日:2015/04/23)

Medsafeは、医薬品の安全性懸念が特定された場合、その直後に「モニタリング通知」(Monitoring Communication)として情報提供するとともに、最近半年分の「モニタリング通知」を一覧にして公表している<sup>A</sup>。

2015年4月7日時点での一覧を、表形式に抜粋・要約して<sup>B</sup>紹介する。【安全情報部】



モニタリング通知における安全性懸念については、まだ十分な調査・検討がなされていない。これらの通知は、潜在的な安全性懸念を示すものである。モニタリング通知の公表は、Medsafeによる医薬品の安全性モニタリングの能動的な(proactive)アプローチの一環である。

患者はモニタリング通知の対象となっている医薬品の使用を自己判断で中止すべきではないことを、Medsafeは強調したい。使用中の医薬品に関して何らかの懸念がある患者は、担当の医療従事者に相談すべきである。モニタリング通知は、その医薬品が有害事象を引き起こしていることを示すものではない。



<sup>A</sup> モニタリング通知の詳細は、医薬品安全性情報【ANZTPA】Vol.11 No.14(2013/07/04)を参照。

<sup>B</sup> 原文を要約して表を作成した。原則として日本で承認されている医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

通知日:2015/04/07

医薬品名	適応	特定された安全性懸念
Guaifenesin (単一成分製品または咳止め・かぜ薬の含有成分, OTC薬あり)	・鎮咳去痰薬	耳鳴
<p>・最近CARM<sup>C</sup>はguaifenesinの使用に伴う耳鳴の報告を2件受けた。</p> <p>・Guaifenesin使用に伴う耳鳴, 難聴, しびれ感に関する文献上の報告はない。</p> <p><u>追加情報</u></p> <p>・現行のデータシートの有害事象の項には, 耳鳴は記載されていない。</p> <p>・Guanifenesinの全体的なベネフィット/リスク・バランスは依然として良好である。</p> <p><u>規制措置</u></p> <p>・Medsafeはこの安全性懸念をM<sup>2</sup>モニタリング計画<sup>D</sup>の対象とし, この潜在的有害反応に関する情報をさらに収集する。</p>		

更新日:2015/02/09 (前回通知日:2014/07/08<sup>E</sup>)

医薬品名	適応	特定された安全性懸念
ビスホスホネート系薬 ・Alendronic acid (alendronate) ・Etidronic acid (etidronate) ・Pamidronic acid (pamidronate) ・Risedronic acid (resedronate) ・Zoledronic acid (zoledronate)	・骨粗鬆症の予防と治療 ・腫瘍による高カルシウム血症の治療	視神経炎
<p><u>更新情報</u></p> <p>・この安全性懸念はM<sup>2</sup>モニタリング計画<sup>D</sup>の対象とされたが, 強化モニタリング中に新たに報告された症例はなかった。ビスホスホネート系薬と視神経炎に関連はないと判断した。同薬のベネフィット/リスク・バランスは依然として良好であり, 追加措置の必要はない。</p>		

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子

<sup>C</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

<sup>D</sup> M<sup>2</sup>モニタリング計画については, 医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.09 (2011/04/28)を参照。

<sup>E</sup> 医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.12 No.25 (2014/12/04)参照。(訳注)