



医薬品安全性情報 Vol.13 No.16 (2015/08/12)

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)】

- 2015年1～3月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要 2

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

- Prescriber Update Vol.36 No.2
 - 薬剤性の急性間質性腎炎 5

【デンマーク DHMA】

- Danish Pharmacovigilance Update, May 2015
 - Pregabalin: 乱用の可能性 8

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2015
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル 11

「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.16 (08/12) R01

【米FDA】

●2015 年 1～3 月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from January - March 2015

Surveillance

通知日: 2015/06/29

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>

(抜粋)

本サイトでは、2007年9月27日以降に新薬承認申請(NDA)^Aおよび生物製剤承認申請(BLA)^Bにもとづき承認された医薬品に関し、FDAが受けた有害事象報告について、進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供している^C。

◇規制措置が行われた医薬品, および監視活動が進行中の医薬品^D

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応	評価結果の概要	規制措置および進行中の監視活動
Nesina (alogliptin)錠剤 NDA 022271 (NME) ^E January 25, 2013	2型糖尿病の成人患者における血糖コントロール改善のため、食事・運動療法の補助薬として使用	下痢, 便秘, 悪心, イレウスの有害事象報告を特定。	規制措置が必要かを判断するため, 左記の潜在的安全性問題について評価を継続している。
Tecfidera (dimethyl fumarate)遅効性カプセル NDA 204063 (NME) March 27, 2013	再発型多発性硬化症の成人患者の治療	以下の4項目の安全性問題を特定: - 急性膵炎(有害事象報告および文献での報告) - 急性腎不全(有害事象報告) - 胃腸の出血, 潰瘍, 穿孔, および閉塞(有害事象報告) - 過少投与, および投与回数ミス(投薬関連過誤および文献での報告)	規制措置が必要かを判断するため, 左記の安全性問題すべてについて引き続き評価する。

^A New Drug Application

^B Biologics License Application

^C 市販後安全性評価は、承認から18カ月後、または使用者が1万人に達した時の、いずれか遅い時点で行われる。詳細は医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。(訳注)

^D 原文では1つの表であるが、ここでは「規制措置が行われた医薬品, および監視活動が進行中の医薬品」と「新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品」を分けて別の表とした。(訳注)

^E New Molecular Entity: 新有効成分

Votrient (pazopanib hydrochloride) 錠剤 NDA 022465 (NME) October 19, 2009	- 進行腎細胞癌 (RCC)^F患者の治療 - 化学療法の治療歴のある進行軟部組織肉腫 (STS)^G患者の治療 <u>使用制限:脂肪肉腫, および消化管間質性腫瘍 (GIST)^Hの治療での[‘Votrient’]の有効性は示されていない。</u>	以下の5項目の潜在的安全性問題を有害事象報告から特定: - 網膜剥離 - 間質性肺疾患 - 急性腎不全 - 心嚢液貯留 - 甲状腺機能亢進症	製薬企業は、市販後報告の項に網膜剥離を追加するため、製品表示を改訂した。他の4項目の潜在的安全性問題については、規制措置が必要かを判断するため評価を継続している。
--	---	---	--

◇新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応
Abilify Maintena (aripiprazole) 注射剤 NDA 202971 February 28, 2013	統合失調症
Adrenalin (epinephrine) 注射剤 NDA 204200 December 7, 2012	- アナフィラキシーを含む I 型アレルギー反応の緊急処置 - 眼内手術中の散瞳の導入および維持
Eliquis (apixaban) 錠剤 NDA 202155 (NME) December 28, 2012	- 非弁膜症性心房細動患者での脳卒中および全身性塞栓症のリスク低減 - 人工股関節/膝関節置換術後の深部静脈血栓症 (DVT)^Iの予防 - DVT の治療 - 肺塞栓症 (PE)^Jの治療 - DVT および PE の再発リスクの低減
Makena (hydroxyprogesterone caproate) 注射剤 NDA 021945 February 3, 2011	単胎児を自然早産した経験のある単胎妊婦での早産リスクの低減

^F renal cell carcinoma

^G soft tissue sarcoma

^H gastrointestinal stromal tumor

^I deep vein thrombosis

^J pulmonary embolism

Nithiodote (亜硝酸ナトリウム, チオ硫酸ナトリウム五水和物) 注射剤 NDA 201444 January 14, 2011	生命を脅かす状態と判断された急性シアン中毒の治療で 2 剤を組み合わせ使用
Osphena (ospemifene) 錠剤 NDA 203505 (NME) February 26, 2013	閉経による中等度～重度の性交疼痛(外陰部/膣の萎縮症による)の治療
Phenylephrine Hydrochloride (phenylephrine hydrochloride) 10 mg/ml 輸液 NDA 203826 December 20, 2012	主に血管拡張術による臨床重要な低血圧の成人患者で昇圧薬として使用
Provenge (sipuleucel-T) ^K 静注液 BLA 125197 April 29, 2010	無症候性またはほぼ無症候性の転移性去勢抵抗性(ホルモン抵抗性)前立腺癌の治療
Skyla (levonorgestrel 子宮内放出システム) NDA 203159 January 9, 2013	最長 3 年間の避妊
Suclear (硫酸ナトリウム/硫酸カリウム/硫酸マグネシウム配合経口液剤; および PEG-3350/塩化ナトリウム/重炭酸ナトリウム/塩化カリウム配合経口液剤) NDA 203595 January 18, 2013	成人での結腸内視鏡検査の前処置として腸管洗浄に使用
Topicort (desoximetasone) 外用噴霧剤 0.25% NDA 204141 April 11, 2013	18 歳以上の尋常性乾癬患者の治療に用いる副腎皮質ステロイド
Uceris (budesonide) 徐放剤 NDA 203634 1/14/2013	軽度～中等度の活動性潰瘍性大腸炎の患者で寛解導入のために使用
Vimpat (lacosamide) 経口液 NDA 022255 April 20, 2010	部分発作起始患者への単独療法または補助療法として使用

^K 自家細胞免疫療法の 1 つ (訳注)

Xarelto (rivaroxaban) 錠剤 NDA 202439 November 4, 2011	• 非弁膜症性心房細動患者での脳卒中および全身性塞栓症のリスクの低減 • 深部静脈血栓症 (DVT)^I および肺塞栓症 (PE)^J の治療, ならびに DVT および PE の再発リスクの低減 • 人工股関節/膝関節置換術患者でのDVT (PEを引き起こす可能性がある)の予防
---	--

Vol.13 (2015) No.16 (08/12) R02

【NZ MEDSAFE】

●薬剤性の急性間質性腎炎

Keeping it Renal: Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis

Prescriber Update Vol.36 No.2

通知日: 2015/06/10

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2015.pdf

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2015/June2015AcuteInterstitialNephritis.htm>

◇重要なメッセージ

- 急性間質性腎炎 (AIN)^Aは, 急性腎障害の重要な原因となる。
- AINの症例の3分の2以上は, 薬剤性である。
- 薬剤性AINとの関連が最も多くみられている医薬品は, 抗菌薬, 非ステロイド性抗炎症薬, およびプロトンポンプ阻害薬である。
- 主な治療は, 被疑薬を迅速に特定して使用を中止することである。



◇背 景

AINは, 急性腎障害の原因として, 腎前性の急性腎障害, 急性腎尿細管壊死に次ぎ, 三番目に多い¹⁾。AINの症例は, 3分の2以上が薬剤性であり, 5～10%は感染症による²⁾。

◇急性間質性腎炎 (AIN)を引き起こす可能性のある医薬品

薬剤性AINとの関連が最もよくみられている薬剤は, 抗菌薬と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)^Bである²⁾。最近では, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)^Cの関与も注目されている³⁾。AINとの関連がよくみられる医薬品を表1に示す。

^A acute interstitial nephritis

^B non-steroidal anti-inflammatory drug

^C proton pump inhibitor

表1:急性間質性腎炎と関連する医薬品¹⁾

薬剤 クラス	医薬品の例
抗菌薬	β-ラクタム系抗菌薬*, フルオロキノロン系薬*, rifampicin*, サルファ剤*, vancomycin, minocycline, ethambutol, erythromycin, chloramphenicol
鎮痛薬	非ステロイド性抗炎症薬*(diclofenacなど), 選択的COX-2阻害薬(celecoxibなど)
消化器 系薬	プロトンポンプ阻害薬*(omeprazoleなど), H ₂ 受容体拮抗薬(ranitidineなど)
抗ウイルス薬	aciclovir, abacavir, indinavir, atazanavir
抗てん かん薬	phenytoin*, phenobarbital, carbamazepine
その他	allopurinol*, 5-アミノサリチル酸類*(mesalazine, sulfasalazineなど), captopril, interferon, ciclosporin, 血管新生阻害薬〔チロシンキナーゼ阻害薬(sunitinibなど)〕, 利尿薬(furosemideなど)

* 原因薬として最も多くみられるもの

医薬品の使用開始から腎障害の発現までの平均期間は10日である⁴⁾が, 発現までの期間は, ある抗菌薬ではわずか1日後と短く, NSAIDでは数カ月後と長いことがある⁴⁾。

PPIについては, 発現までの期間は10～11週が最も多いが, 1週間後から9カ月後まで幅がある²⁾。

◇臨床像

通常, 急性腎障害患者で以下の症状を呈した場合に, 臨床的にAINが疑われる²⁾。

- 全身症状
 - 倦怠感
 - 食欲不振
 - 悪心
 - 関節痛
- 過敏反応
 - 軽度の発熱
 - 皮疹
 - 好酸球増加症
- AINに典型的な尿検査所見
 - 顕微鏡的血尿
 - ネフローゼ症候群を伴わない蛋白尿 (NSAID関連AINの患者の一部では, ネフローゼ症候群の症状すべてを呈することがある)。
 - 白血球尿

急性腎障害患者でAINの診断を行う際、無菌性膿尿と白血球円柱が重要な決め手となる²⁾。症状が乏しい症例もかなりある。皮疹、発熱、好酸球増加症という3つの典型的症状は、以前の報告に比べ、あまりみられなくなっている。

過敏反応が発現していないこと、および尿沈渣が正常であることは、急性腎尿細管壊死をAINから除外するための重要な特徴である²⁾。AINの診断は難しい。最終的には、診断確定のため、腎生検が必要である。

◇治 療

主な治療は、被疑薬を迅速に特定して使用を中止することである²⁾。

副腎皮質ステロイドによる早期治療(発症後5日以内)により、尿細管間質線維化の進行を抑制し、腎機能が不完全にしか回復しない事態を避けられる場合がある^{1,2)}。しかしながら、副腎皮質ステロイドの使用については未だ論議が行われており、薬剤性AINの治療における副腎皮質ステロイドの有効性を確認するには、さらに研究が必要である²⁾。

◇ニュージーランドでの症例

CARM(有害反応モニタリングセンター)^{D)}には、189例のAINの症例が報告されているが、症例の一部では、被疑薬が2つ以上報告されている。

最も多く報告されていたのは、omeprazole, diclofenac, flucloxacillin, およびamoxicillinを含有する医薬品であった。

医薬品の使用開始後AINが発現するまでの平均期間は、数日以内から1年以上後まで、幅があった。これは文献で報告された期間と一貫性がある。

189例のうち170例で、被疑薬の使用が中止されていた。この170例のうち、108例では明確な改善がみられ、50例では結果が不明であった。これらの報告のうち、副腎皮質ステロイドによる治療が行われた症例があったかは不明である。

医療従事者は、薬剤性AINを含め、医薬品に伴う有害事象はすべてCARMに報告すること。報告は文書またはオンライン^{E)}で提出可能である。

文 献

- 1) Perazella M. 2014. Diagnosing drug-induced AIN in the hospitalized patient: a challenge for the clinician. *Clinical Nephrology* 81(6): 381–388.
- 2) Praga M, Sevillano A, Auñon P, et al. 2014. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* doi: 10.1093/ndt/gfu326 (accessed 1 April 2015).
- 3) Medsafe. 2011. Proton pump inhibitors and interstitial nephritis. *Prescriber Update* 32(3): 25.

^{D)} Centre for Adverse Reactions Monitoring

^{E)} <https://nzphvc.otago.ac.nz/>

URL: www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/ProtonPumpSept2011.htm (accessed 19 May 2015).

・医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.22 (2011/10/27)

4) Praga M, González E. 2010. Acute interstitial nephritis. *Kidney International* 77(11): 956–961.

◆関連する医薬品安全性情報

・PPIとAINとの関連:

【豪TGA】Vol.10 No.01 (2012/01/06), 【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.22 (2011/10/27)

・NSAIDと腎障害:

【NZ MEDSAFE】Vol.11 No.16 (2013/08/01), 【英MHRA】Vol.7 No.14 (2009/07/09)

Vol.13 (2015) No.16 (08/12) R03

【デンマーク DHMA】

●Pregabalin: 乱用の可能性

Pregabalin and abuse potential

Danish Pharmacovigilance Update, May 2015

通知日: 2015/06/09

<http://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2015/~media/F33037FBE2784234B7AA10837CF044EA.ashx>

DHMA^Aは、pregabalin (製品名は[‘Lyrica’]など)の乱用または乱用の疑いに関する有害反応報告を、2004年の上市以来、計13件受けている。これらの報告には、pregabalinへの嗜癖および/または離脱症状が記載されている。

Pregabalinのデンマークでの使用者数は、販売以来、急増している(図1)。

そのため、DHMAはこの問題に対して警戒しており、デンマーク中毒ホットライン(Danish Poison Control Hotline)とこの問題について協議中である。同ホットラインは、乱用と自殺企図に関する通話記録をすべてレビューしている。DHMAは、Aalborg大学病院と協力の下、pregabalinに関する綿密な文献レビューを実施する予定であり、pregabalinの乱用の可能性について詳細に評価し、デンマークでのpregabalinの使用状況を分析する予定である。製品概要(SPC)^Bの推奨用量よりも多量に服用する患者の特徴を明らかにすることに焦点が置かれる予定である。

これらの調査・検討は、必要に応じて実施される規制措置の根拠として用いられ、リスク集団に関する医師の意識を高めることを目的としている。

^A Danish Health and Medicines Authority (デンマーク保健医薬品局)

^B summary of product characteristics

デンマークでは, pregabalinは神経障害性疼痛, てんかん, および全般性不安の治療を適応として承認されている。

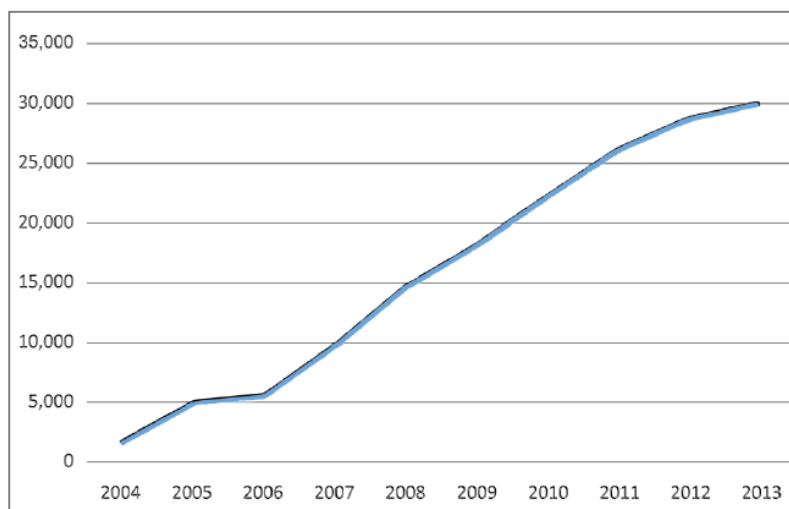


図1: デンマークでpregabalinを1年間に少なくとも1回処方された患者の数

◇DHMAから医師への助言: pregabalinの製品概要(SPC)に記載された「警告および使用上の注意」に留意すること

Pregabalinの使用に伴う耐性の発現, 用量増量, および薬物探索行動に関する有害反応報告を受け, pregabalinのSPCには, 誤用, 乱用の可能性, および依存についての警告が記載されている。そのため, 薬物乱用歴のある患者の治療は慎重に行う必要があり, 誤用, 乱用, あるいは依存の症状が現れていないか, 患者をモニターすべきである。

['Lyrica']のSPC^Cを参照すること。

◇DHMAへの有害反応報告: pregabalinの乱用または乱用の疑いが記載されている報告のレビュー

有害反応報告13件のうちの6件で, 薬物依存が記載されていた。1件の報告では, 患者は用量を増量し, 気分動揺や多幸感が発現したと記録されている。別の報告では, pregabalinが患者にベンゾジアゼピン系薬と同じ影響を及ぼしたと記載されている。また別の報告は, 薬物およびアルコールの乱用歴があり, さまざまな医薬品の誤用経験のある患者に関する報告で, この患者はpregabalinを鼻から吸い込んだ時でさえ, 何の影響も発現することがなかった。

3件の有害反応報告は, 主治医以外に別の医師からもpregabalinを処方されていた患者や, 合法的に他の手段で入手していた患者についての報告であった。1件の報告では, 報告した医師

^C http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf

の評価によれば、患者の1日あたりの総使用量は[‘Lyrica’]8.5 gに相当していた(最大1日用量は600 mg)。

4件の報告では、患者はアルコール、コカイン、および[‘Ritalin’]^D, [‘Seroquel’]^Eを含む他のさまざまな薬物を乱用していたと記載されていた。

6件の報告では、用量の減量後または断薬時に、離脱症状が現れたと記載されている。その症状として、服薬予定時刻の2, 3時間前になると精神的な落ち着きのなさや不安発作が起こり始め、pregabalinを服用すると症状が消失したと記録されていた。別の報告では、断薬しようとした際の離脱症状が、精神的不快感や疼痛の増悪として記載されていた。

関連情報

- 本記事で取り上げた症例はすべてDHMAの医薬品有害反応データベースに収載されたものである。

薬剤情報

©Pregabalin〔プレガバリン, 抗てんかん薬, 神経因性疼痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済

^D methylphenidate: 中枢神経興奮薬, ADHD 治療薬。(訳注)

^E quetiapine fumarate: MARTA (多元受容体作用抗精神病薬), 非定型抗精神病薬。(訳注)

Vol.13 (2015) No.16 (08/12) R04

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2015

通知日:2015/06

http://www.who.int/medicines/publications/Pharm_Newsletter3_2015.pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOの定義によるシグナルとは、ある有害事象とある医薬品との間に因果関係(その関連についてこれまで知られていなかったか報告が不十分であったもの)が存在する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2件以上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、不明確であり、かつ予備的な性格をもつことに留意すべきである。

本Newsletterに記載されているシグナルは、WHOの国際的な個別症例安全性報告(ICSR)^AデータベースであるVigiBaseに収載されたICSR^Bから得られた情報にもとづいている。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1,000万件以上収載されている。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。



◇Vemurafenibと血小板減少症のシグナル^D

Vemurafenibは、BRAF蛋白の変異型を阻害するプロテインキナーゼ阻害剤であり、BRAF V600E変異陽性で切除不能または転移性の悪性黒色腫の治療を適応とする。

● WHOによるシグナル検出の概要

- 評価した時点(2015年3月)で、VigiBaseにはvemurafenibと関連した血小板減少症が28例収載されていた(重複を除く。23例が重篤、3例が致死例^E)。そのうち、vemurafenibと血小板減少症との因果関係について、1例では因果関係が「確実である」、4例では「可能性が高

^A Individual Case Safety Report

^B ICSR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.3, 2015 p.34](以下のサイト)を参照。(訳注)

^C http://www.who.int/entity/medicines/publications/Pharm_Newsletter3_2015.pdf?ua=1

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

^E 原則として、日本国内で発売済みまたは開発中の医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

^E 原文の後半での「転帰について記載されていた19例」では、「死亡は2例」となっている。(訳注)

い」ことが示唆され、14例では「可能性がある」と評価された。6例では他の有害反応も同時に報告されており、血小板減少症の孤発症例というよりは、より広範な骨髄抑制が発現したことを示している。

- 28例中21例ではvemurafenibが単独の被疑薬であった。そのうち14例では報告されていた薬剤がvemurafenibのみで、他の7例では併用薬も報告されていた。残りの7例では、血小板減少症が潜在的有害作用であることが知られている他の薬剤も被疑薬として報告されていた。
- 有害反応発現までの期間は12例で報告され、3～225日（中央値20日）であった。
- 12例で、血小板減少症の発現後にvemurafenibの使用を中止していた。そのうち8例では使用中止後に症状が軽減し、1例では軽減せず、残りの3例では使用中止後の転帰が報告されていなかった。
- 血小板減少症の転帰について19例で記載があり、うち7例は回復、4例は回復中、6例は回復せず、2例は死亡であった。残りの9例では転帰が不明と記載されていた。
- この症例集積から得られたデータは、vemurafenibと血小板減少症との関連を示すシグナルの存在を強く示唆している。Vemurafenibが血小板減少症を引き起こす機序について提唱されている説^Fも、まだ推論の域を出ないが、シグナルであることを支持している。

● MAH(製造販売承認取得者)^Gの回答

- MAHの安全性データベースには2015年3月24日時点で、vemurafenibの使用に伴う血小板減少症関連の有害事象が45例報告されており、そのうち3分の2は重篤と評価されていた。
- 医学的レビューにより、この45例のうち6例がvemurafenibと因果関係のある可能性が高いと評価された。Vemurafenibの患者への推定累積曝露を17,729人・年として、6例の血小板減少症は1000人・年あたり0.67例という粗発生率に相当し、45例の血小板減少症は1000人・年あたり2.54例に相当する。これらの発生率は、転移性黒色腫の患者集団に予想される発生率に比べ、大幅に低い。
- MAHは、WHOが見出した血小板減少症をシグナルとして認める。骨髄毒性はvemurafenibの潜在的リスクであり、vemurafenibのリスク管理計画(RMP)に含まれている。血小板減少症の評価については、骨髄抑制に関する二血球減少症または汎血球減少症の評価の一環として、現在MAHが臨床試験を行っている。

薬剤情報

◎Vemurafenib〔ベムラフェニブ、BRAFキナーゼ阻害薬、悪性腫瘍治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

^F Vemurafenibは細胞内情報伝達系のRAS-RAF-MEK-ERK経路を遮断する。この経路は造血前駆細胞の産生と分化に関与しているため、vemurafenibの使用により骨髄抑制が生じ、血小板減少症に至る、とする説。

^G marketing authorisation holder

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子