



## 医薬品安全性情報 Vol.13 No.17 (2015/08/27)

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)】

- Codeine含有の鎮咳・感冒薬：小児での使用に伴う潜在的リスクをFDAが評価中 ..... 2
- 非アスピリンNSAID：心臓発作・脳卒中のリスク上昇に関する警告をFDAが強化 ..... 4
- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要 (2015年6月FDA承認分) ..... 9

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

- シグナルに関するPRACの勧告—2015年6月8～11日PRAC会議での採択分 ..... 11

##### 【デンマークDHMA (Danish Health and Medicines Authority)】

- Danish Pharmacovigilance Update, June 2015
  - Aripiprazole, amisulpride, risperidone：死亡の有害反応報告 ..... 13

「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.17 (08/27) R01

### 【 米FDA 】

●Codeine 含有の鎮咳・感冒薬:小児での使用に伴う潜在的リスクを FDA が評価中

**FDA evaluating the potential risks of using codeine cough-and-cold medicines in children**

**Drug Safety Communication**

通知日:2015/07/01

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM453228.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm453125.htm>

FDAは、18歳未満の小児に鎮咳・感冒薬としてcodeine含有医薬品を使用することによる潜在的リスクを調査・検討している。呼吸緩慢や呼吸困難など、重篤な副作用が発現する可能性があるためである。FDAは入手可能な情報すべてを評価中であり、また、これらの安全性問題について討議するため諮問委員会を招集し、外部の専門家からも助言を得る予定である。レビューの完了後、FDAは最終結論を通知する予定である。

親や介護者は、小児に呼吸緩慢や浅呼吸、呼吸困難や喘鳴(**noisy breathing**)、錯乱、異常な眠気の徴候をみとめた場合、codeineの使用を中止し、救急外来へ連れて行くか救急車を呼び、直ちに医師の診察を受けさせること。

親や介護者は、医薬品の製品表示に必ず目を通してcodeineが含まれていないか確認し、質問や懸念があった場合は、小児の担当医や薬剤師に相談すべきである。医療従事者は、小児にcodeine含有の鎮咳・感冒薬を処方・推奨する際、引き続き製品表示に記載されている推奨に従い、慎重に行うべきである。



Codeineは麻薬性のオピオイドであり、軽度～中等度の疼痛の治療に用いられるが、鎮咳薬としても使用される。Codeineは通常、鎮咳・感冒薬の処方箋薬およびOTC薬に他の医薬品とともに配合されている。Codeineは、脳内での痛みの伝達を抑制したり、脳の咳中枢の活動を抑制することで作用する。

Codeineは体内で、オピオイドであるモルヒネに変換される。一部の人はcodeineのモルヒネへの変換速度が通常よりも速く、変換される量も多い。そのため、血中モルヒネ濃度が高くなる。モルヒネ濃度が高いと、致死性となる可能性のある呼吸困難などの問題を引き起こすことがある。

小児では呼吸障害がある場合は特に、これらの重篤な副作用を発現しやすい可能性がある。FDAは2013年に、小児において、扁桃摘出術もしくはアデノイド切除術または両方を受けた後にcodeineを使用しないよう警告した<sup>A</sup>。

<sup>A</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm339112.htm> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.06 (2013/03/14) 参照。

一方, EU EMAは2015年4月に, 12歳未満の小児にはcodeineを鎮咳・感冒薬として使用してはならないこと, 呼吸障害(喘息, その他の慢性的呼吸障害など)のある12~18歳の小児および青年にはcodeineを推奨しないことを発表した<sup>B</sup>。

FDAはこの安全性問題の評価を今後も継続し, EMAの勧告について検討する予定である。FDAはこれらの問題を討議するため公的な諮問委員会を招集し, FDAによる追加措置が必要かに関する情報を提供する予定である。FDAは, Federal Register(連邦官報)<sup>C</sup>および諮問委員会のウェブページ<sup>D</sup>にこの会議についての会告を掲載する予定である。

FDAは医療従事者, 親, および介護者に対し, codeineに関わる副作用をFDAのMedWatchプログラム<sup>E</sup>に報告するよう, 強く要請する。

## 関連情報

・FDAのcodeine関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118108.htm>

---

## ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.13 No.09 (2015/05/07), 【米FDA】Vol.11 No.06 (2013/03/14), ほかに

## 薬剤情報

◎Codeine [{コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate} (JP), 麻薬性鎮咳薬, 鎮痛薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

※Codeineは, INN表記ではなく, WHOのATC分類による表記。

---

<sup>B</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine\\_containing\\_medicinal\\_products\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_cough\\_and\\_cold\\_in\\_paediatric\\_patients/human\\_referral\\_prac\\_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)  
医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.13 No.09 (2015/05/07) 参照。

<sup>C</sup> <https://www.federalregister.gov/>

<sup>D</sup> <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/default.htm>

<sup>E</sup> MedWachオンライン報告サイト: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

Vol.13 (2015) No.17 (08/27) R02

【 米FDA 】

●非アスピリン NSAID: 心臓発作・脳卒中のリスク上昇に関する警告を FDA が強化

**FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes**

**Drug Safety Communication**

通知日: 2015/07/09

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM453941.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>

非アスピリンNSAID<sup>A,B</sup>の使用に伴う心臓発作や脳卒中のリスクについて、FDAは、製品表示に既に記載されている警告を強化する作業を行っている。FDAは、新たな安全性情報を包括的にレビューした結果、すべてのNSAID処方箋薬の製品表示を強化するよう要求している。OTC薬のNSAIDについても、製品表示に既に記載されている心臓発作と脳卒中のリスクに関する警告の強化を求める予定である。



NSAID処方箋薬の製品表示は以下の情報を盛り込んで改訂される予定である。

- NSAIDの使用に伴う心臓発作や脳卒中のリスクは、使用開始後早くも数週間以内に上昇することがある。NSAIDを長期に使用するほど、このリスクは高くなると考えられる。
- 高用量ほどこのリスクは高まる傾向がある。
- 以前には、どのNSAIDのリスクも同程度であると考えられていた。新たな情報から、心臓発作や脳卒中のリスクがすべてのNSAIDで同程度かは、曖昧になっている。しかしながら、NSAIDの中でどれが他よりもリスクが明らかに高いか(または低い)かをFDAが判断するには、この新たな情報は不十分である。
- NSAIDは、心疾患やそのリスク因子のある患者、ない患者のいずれにおいても、心臓発作や脳卒中のリスクを高める可能性がある。多数の研究によりこの見解が支持されている。推定されているリスク上昇の程度は、研究対象の医薬品や用量によりさまざまである。
- 一般に、心疾患やそのリスク因子のある患者は、これらのリスク因子のない患者に比べ、ベースラインでのリスクが高いことから、NSAIDの使用後に心臓発作や脳卒中が発現する可能性も高い。
- 最初の心臓発作後にNSAIDで治療を受けた患者は、最初の心臓発作後にNSAIDで治療を受けなかった患者に比べ、その心臓発作から1年以内に死亡する率が高かった。
- NSAIDの使用に伴い、心不全のリスクが上昇する。

<sup>A</sup> nonsteroidal anti-inflammatory drug (非ステロイド性抗炎症薬)

<sup>B</sup> 以下、「非アスピリンNSAID」を、原文に「non-aspirin NSAID」と記載されている場合も含め、単に「NSAID」と記載する。本記事の「NSAID」はすべて、「非アスピリンNSAID」のことである。(訳注)

## ◇背景

NSAIDの使用に伴う心臓発作や脳卒中(いずれも致死性となり得る)のリスクは、2005年に、処方箋薬の製品表示「枠組み警告」および「警告および使用上の注意」の項に初めて記載された。その後、NSAIDの処方箋薬およびOTC薬に関するさまざまな新たな安全性情報についてFDAはレビューを行い、2014年2月10～11日に行われたArthritis Advisory Committee(関節炎諮問委員会)とDrug Safety and Risk Management Advisory Committee(医薬品安全性・リスク管理諮問委員会)との合同会議<sup>C</sup>でも討議された。

## ◇推奨

患者および医療従事者は、NSAIDを使用している全期間中、心臓関連の副作用に対する警戒を怠らないようすべきである。NSAIDを使用中の患者は、胸痛、息切れや呼吸困難、身体のある部位や片側の脱力、不明瞭発語などの症状が発現した場合、直ちに医師の診察を受けるべきである。



## ◇NSAIDについて

- NSAIDクラスの医薬品は、処方箋薬とOTC薬が販売されている。NSAIDは最もよく使われている鎮痛薬クラスの一つである。
- NSAIDは、関節炎、月経痛、頭痛、感冒、インフルエンザなどの疾患による疼痛・発熱の治療に用いられる。
- NSAIDには、ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxibなどがある。非アスピリンNSAIDの一覧は表1を参照。

## ◇データの要約

FDAは、NSAIDの使用に伴う心血管事象および上部消化管事象に関する無作為化臨床試験のメタアナリシスをレビューした。このメタアナリシスは、オックスフォード大学のClinical Trial Service and Epidemiological Studies UnitsのCoxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration<sup>2)</sup>により実施された。FDAは、観察研究、および他の医学論文<sup>1)</sup>もレビューした。これらの研究の結果は、2014年2月10～11日に行われたArthritis Advisory Committee(関節炎諮問委員会)とDrug Safety and Risk Management Advisory Committee(医薬品安全性・リスク管理諮問委員会)との合同会議で討議された<sup>D</sup>。

FDAの包括的レビュー、および諮問委員会の助言にもとづき、以下の結論を盛り込むため、

<sup>C</sup> <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm380871.htm>

<sup>D</sup> この安全性レビューの詳細、背景情報、およびこの会議の議事録は下記サイトを参照:

<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/ucm380874.htm>

FDAは製品表示の改訂を求めている。

- NSAIDが重篤な血栓性心血管事象のリスクを上昇させる可能性があることは、多数の研究により支持されている。推定されたリスク上昇の程度はさまざまである。相対リスクの上昇は、研究対象の医薬品や用量に応じて、10～50%以上と推定されている。
- いくつかの観察研究では、NSAIDの使用開始後数日～数週間以内に、有意な心血管リスクの上昇がみられている。また、一部のデータは、NSAIDによる治療期間が長期になるほどリスクが高まることを示している。
- 観察研究のデータで、NSAIDの使用による血栓性心血管リスクが用量依存性であることを示すデータがある。Celecoxibの臨床試験にも、この用量反応効果を示すエビデンスがある。
- 一部の観察研究、およびCNTのメタアナリシスから、naproxenは他のNSAIDに比べ、血栓性心血管事象のリスクが低い可能性があることが示唆された。しかしながら、これらの観察研究と、CNTメタアナリシスで用いられた間接的な比較<sup>E</sup>には限界があり、解釈に影響を及ぼす可能性があった。妥当な比較を行うためには、患者のリスク因子、併存疾患、併用薬や薬物相互作用、使用量、治療期間などにおけるばらつきも、考慮に入れる必要がある。重要なことは、これらの研究が、あるNSAIDが他のNSAIDより安全性が高いことを示すためにデザインされたものではなかったことである。
- 患者は、健康そうであっても、NSAIDの使用に伴い心血管リスクが上昇するというエビデンスが示されている。CNTメタアナリシス、個々の無作為化比較試験、および観察研究のデータから、NSAID使用に伴う血栓性心血管リスクのベースラインからの相対的な上昇は、既知の心血管疾患またはそのリスク因子のある患者、ない患者で同程度であることが示されている。しかしながら、既知の心血管疾患またはそのリスク因子のある患者では、血栓性心血管事象のベースライン発生率が高かったため、血栓性心血管事象の過剰絶対リスクが高かった。
- CNTメタアナリシスでは、COX-2選択的阻害薬のNSAID、非選択的NSAID<sup>\*1</sup>のいずれを使用した場合でも、心不全による入院が約2倍増加したことが示された。心不全患者に関するデンマークの全国的レジストリによる研究では、NSAIDの使用により、心筋梗塞、心不全による入院、および死亡のリスクが上昇した。

PRECISION試験<sup>F</sup>は、心血管リスクの高い患者をcelecoxib, naproxen, ibuprofenのいずれかに無作為に割り付けて心血管事象の発生率を比較する大規模な無作為化安全性試験であり、現在も進行中である。この試験も2014年2月の諮問委員会の会議で検討されたが、今後さらに新たな安全性情報が得られることが期待されている。

<sup>E</sup> COX-2選択的阻害薬と非選択的NSAID<sup>\*1</sup>によるリスクの比較を行うため、間接的な比較が行われた。

<sup>F</sup> Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen

表1:非アスピリンNSAID一覧 【参考情報として、日本に関する欄を安全情報部にて追加】

米 国		日 本		
医薬品名	製品名	医薬品名 JAN(JP)	販売状況	
			医療用	OTC
celecoxib	Celebrex	セレコキシブ	○	×
diclofenac	Cambia, Cataflam, Dyloject, Flector, Pennsaid, Solaraze, Voltaren, Voltaren-XR, Zipsor, Zorvolex, Arthrotec (misoprostolとの合剤)	ジクロフェナクナトリウム JP16	○	○
diflunisal	現在販売されている製品はない	ジフルニサル	×	×
etodolac	現在販売されている製品はない	エトドラク JP16	○	×
fenoprofen	Nalfon	フェノプロフェンカルシウム	×	×
flurbiprofen	Ansaid	フルルビプロフェン JP16	○	×
ibuprofen*	Advil, Caldolor, Children's Advil, Children's Elixsure IB, Children's Motrin, Ibu-Tab, Ibuprohm, Motrin IB, Motrin Migraine Pain, Profen, Tab-Profen, Duexis (famotidineとの合剤), Reprexain (hydrocodoneとの合剤), Vicoprofen (hydrocodoneとの合剤)	イブプロフェン JP16	○	○
indomethacin	Indocin, Tivorbex	インドメタシン JP16 (Indometacin; INN)	○	○
ketoprofen	現在販売されている製品はない	ケトプロフェン JP16	○	○
ketorolac	Sprix	ケトララク トロメタモール (Ketorolac Trometamol)	×	×
mefenamic acid	Ponstel	メフェナム酸 JP16	○	×
meloxicam	Mobic	メロキシカム	○	×
nabumetone	現在販売されている製品はない	ナブメトン JP16	○	×
naproxen*	Aleve, Anaprox, Anaprox DS, EC-Naprosyn, Naprelan, Naprosyn, Treximet (sumatriptanとの合剤), Vimovo (esomeprazoleとの合剤)	ナプロキセン JP16	○	×
oxaprozin	Daypro	オキサプロジン JP16	○	×
piroxicam	Feldene	ピロキシカム JP16	○	○
sulindac	Clinoril	スリンダク JP16	○	×
tolmetin	現在販売されている製品はない	トルメチン, トルメチンナトリウム	×	×

\* 多くのOTC薬に含有されているNSAID

○…日本で現在販売されている。

×…日本で現在販売されている製品はない。

## 文献および関連資料

- 1) Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring, MD. FDA Briefing Information for the February 10-11, 2014 Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. Available from:  
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM383180.pdf>. Accessed December 23, 2014.
- 2) Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, 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.

## 関連情報

- FDAのNSAID関連情報サイト:  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103420.htm>
- FDA Strengthens Warning of Heart Attack and Stroke Risk for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (FDAのNSAIDに関する消費者向け最新情報):  
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm453610.htm>

---

## 参考情報

\*1: COX-2選択的阻害薬(コキシブ系薬), 非選択的NSAID:

NSAIDはステロイド以外の抗炎症・鎮痛・解熱作用を持つ医薬品の総称で、一般に、プロスタグランジン産生に関与する酵素cyclooxygenase (COX)を阻害することにより、作用を発揮する。COXには2つのアイソザイム(COX-1とCOX-2)があり、COX-1は消化管粘膜保護や止血等に関係するプロスタグランジン, COX-2は炎症反応に関係するプロスタグランジンの産生に関与する。COX-1とCOX-2の両方を阻害する従来のNSAIDは、COX-1の阻害により胃腸への有害作用(潰瘍, 出血等)を起こすことがある。そのためCOX-2を選択的に阻害するよう開発されたのがCOX-2選択的阻害薬(コキシブ系薬)であり、胃腸への有害作用が少ないとされている。

COX-2選択的阻害薬(コキシブ系薬)に対して、COX-1とCOX-2の両方を阻害するNSAID (Diclofenac, naproxenなど)は、非選択的NSAIDと呼ばれる。

## ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.13 No.11 (2015/06/04), Vol.11 No.15 (2013/07/18), ほか



Vol.13 (2015) No.17 (08/27) R03

【 米FDA 】

●医薬品の安全性に関する表示改訂の概要 (2015年6月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes – June 2015

FDA MedWatch

通知日: 2015/07/14

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm453965.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
Enjuvia (synthetic conjugated estrogens, B) Tablets	○	○	○	○	○	
Hycamtin (Topotecan) Injection	○					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Capoten (captopril) Tablets		○	○			
Jevtana (cabazitaxel) Injection		○	○	○		
Rocephin (ceftriaxone sodium) for Injection		○	○		○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Angeliq (drospirenone and estradiol) Tablets			○	○		
Banzel (rufinamide) Oral Tablets and Oral Suspension			○	○	○	
Beyaz (drospirenone/ethinylestradiol/levomefolate calcium) Tablets			○	○		

<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。(訳注)

Cardura XL (doxazosin mesylate extended release tablets)			○	○	○	
Doryx (doxycycline delayed release) Tablets			○	○		
Keytruda (pembrolizumab) Injection			○	○	○	
Nexium 24HR (esomeprazole magnesium) Delayed-release Capsules (OTC)			○			
Omeprazole Delayed Release Tablets (OTC)			○			
Prevacid 24HR (lansoprazole) Delayed Release Capsules (OTC)			○			
Safyral (drospirenone/ethinylestradiol/levomefolate calcium) Tablets			○	○		
Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) Delayed-Release Tablets			○	○	○	
Xeljanz (tofacitinib) Tablets			○	○		
Xgeva (denosumab)			○	○		
Yasmin (drospirenone/ethinylestradiol) Tablets			○	○		
Yaz (drospirenone/ethinylestradiol) Tablets			○	○		
Zegerid (omeprazole, 20 mg and sodium bicarbonate, 1100mg) Capsules (OTC)			○			
Zometa (zoledronic acid) Injection			○	○	○	
	<b>BW</b>	<b>C</b>	<b>W</b>	<b>P</b>	<b>AR</b>	<b>PPI/MG</b>
Cerebyx (fosphenytoin sodium) Injection				○		
Crestor (rosuvastatin) Tablets				○		
Cymbalta (duloxetine hydrochloride) Capsules				○	○	
Depo-Provera (medroxyprogesterone acetate) Injectable Suspension				○	○	
Eliquis (apixaban) Tablets				○		
Kaletra (lopinavir/ritonavir) Capsules, Film-coated Tablets, Oral Solution				○		MG
Stiolto Respimat (tiotropium bromide and olodaterol) Inhalation Spray				○		
	<b>BW</b>	<b>C</b>	<b>W</b>	<b>P</b>	<b>AR</b>	<b>PPI/MG</b>
Xenazine (tetrabenazine) Tablets					○	

Vol.13 (2015) No.17 (08/27) R04

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2015 年 6 月 8～11 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals — Adopted at the PRAC meeting of 8-11 June 2015

通知日:2015/06/25

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2015/06/WC500188996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/06/WC500188996.pdf)

(Web掲載日:2015/06/30)

(抜粋)

本記事は、2015年6月8～11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6月22～25日) で合意が得られており、製品情報改訂のための変更 (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、各加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう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

なし

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
anakinra	血小板減少症	2015年8月8日までに補足情報を提出。

<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または開発中の医薬品を対象とした。(訳注)

<sup>C</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use

フルオロキノロン系薬: ciprofloxacin; enoxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin	網膜剥離	2015年8月8日までに補足情報を提出。
nalmeffene	自殺念慮	進行中のPSUR <sup>D</sup> で評価 (2015年8月12日までに提出)。
oxybutynin	精神障害	2015年8月8日までに補足情報を提出。
pregabalin	低ナトリウム血症, および抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) <sup>E</sup>	進行中のPSUSA <sup>F</sup> で評価 (2015年8月12日までに提出)。

### 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
非定型抗精神病薬: aripiprazole; asenapine; clozapine; lurasidone; olanzapine; paliperidone; quetiapine; risperidone; sertindole; ziprasidone; zotepine	急性腎不全	PSURでモニタリング。
canagliflozin: canagliflozin/metformin配合剤; dapagliflozin; dapagliflozin/metformin配合剤; empagliflozin; empagliflozin/metformin配合剤	糖尿病性ケトアシドーシス	医療従事者向け通知 (DHPC) <sup>G</sup> , および第20条 referral手続き。
clopidogrel; prasugrel	抗血小板薬2剤併用療法の安全性	対応不要。

<sup>D</sup> Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)

<sup>E</sup> syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

<sup>F</sup> PSUR Single Assessment Procedure (PSUSA): 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR (Periodic Safety Update Report: 定期的安全性最新報告)の統一評価手続き

<sup>G</sup> Direct Healthcare Professional Communication

HMG-CoA還元酵素阻害薬： atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin	苔癬様薬疹	PSURでモニタリング。
ホルモン補充療法薬 (エストロゲン単独, またはエスト ロゲン+プロゲステロゲン配合 剤); bazedoxifene/結合型エストロゲン 配合剤	卵巣癌のリスク上昇	現段階では対応不要。
pertuzumab	急性腎不全	進行中のPSURで評価。
teriparatide	狭心症	通常のパーマコビジランス で対応。

#### 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.17 (08/27) R05

##### 【デンマーク DHMA】

- **Aripiprazole, amisulpride, risperidone: 死亡の有害反応報告**

**Aripiprazole, amisulpride, risperidone and ADR reports of deaths**

**Danish Pharmacovigilance Update, June 2015**

通知日: 2015/07/14

[https://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2015/~/\\_media/036C2B0382574B30A92AC422D27451D5.ashx](https://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2015/~/_media/036C2B0382574B30A92AC422D27451D5.ashx)

デンマーク保健医薬品局 (DHMA)<sup>A</sup> のファーマコビジランス活動の中で、とりわけ重点を置いているのが抗精神病薬である。

DHMAは、aripiprazole, amisulpride, およびrisperidoneとの関連が疑われる死亡例が記載された有害反応報告を19件受けている。その内訳は、aripiprazoleが7件、amisulprideが1件、risperidoneが11件であった。この有害反応報告19件のうち8件は最近5年間に受けており、最も新しい報告は2014年11月であった。

Danish Pharmacovigilance Update本号では、aripiprazole, amisulpride, またはrisperidoneの3種

<sup>A</sup> Danish Health and Medicines Authority

の抗精神病薬による治療を受けていた患者での死亡例に関する有害反応報告について、以下に概要を示す。



◇Aripiprazole, amisulpride, およびrisperidoneによる治療に関連した死亡報告19件のレビュー

● 年齢および性別の分布

- 性別
  - 女性(11人)
  - 男性(6人)
  - 性別未公開(2人)
- 年齢
  - 年齢不明(3人)
  - 19～40歳(6人)
  - 41～60歳(6人)
  - 61歳以上(4人)

◇患者19人について報告されていた死因

死 因	Aripiprazole	Amisulpride	Risperidone
予想外の突然死(原因不明)	2		3*
薬物中毒	2		2
肺塞栓症			2
悪性症候群			1
全身性強直性間代性発作			1*
気管支肺炎に起因する可能性のある心停止			1
小脳出血および敗血症(過量処方)			1*
急性心不全		1	
自殺	1		
不明	2		

\*患者は数種類の抗精神病薬(clozapine, quetiapine, olanzapine, risperidoneなど)による治療を受けていたため、この19件の有害反応報告のうち4件は、「Clozapineと死亡の有害事象」、「Olanzapineと死亡の有害事象」、「Quetiapineと死亡の有害事象」の各記事でも言及されている<sup>B, \*1</sup>。

◇患者19人でのaripiprazole, amisulpride, およびrisperidoneの使用について報告されていた適応

- 統合失調症(10人)
- 精神病(2人)
- 躁病(1人)

<sup>B</sup> それぞれ, Danish Pharmacovigilance Update 2015年4月号, 5月号, 3月号に掲載されている。(訳注)

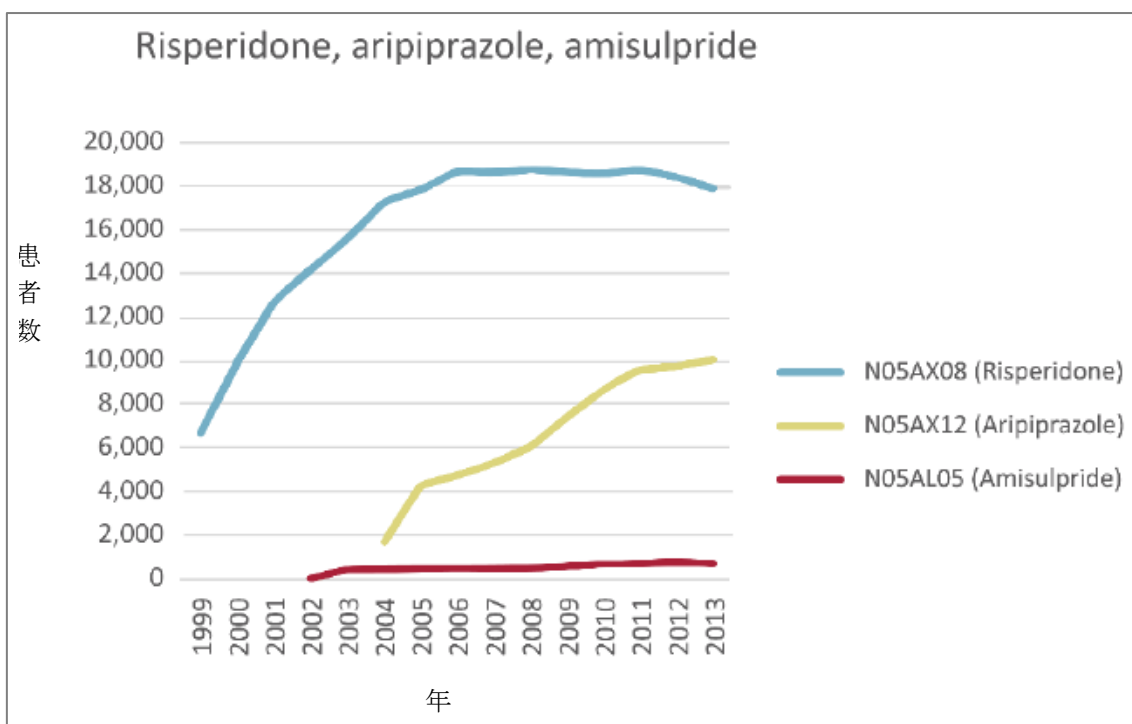
- 双極性障害(1人)
- 幻覚(1人)
- パーソナリティ障害(1人)
- 記載なし(3人)

◇抗精神病薬の多剤併用治療

死亡した19人のうち7人は、数種類の医薬品による治療を受けていた。7人は2種類以上の抗精神病薬による治療を受けており、6人はベンゾジアゼピン系薬を併用していた。

◇Aripiprazole, amisulpride, およびrisperidoneの使用者数

一次医療でrisperidoneの治療を受けていた患者数は、2005年以降18,000人前後で比較的安定している(2005年は17,921人, 2013年は17,937人)。Aripiprazoleの使用患者数は、2004年の1,743人から2013年の10,093人へと増加した。Amisulprideの使用患者は、他の2剤に比べ少数であるが、2004年の475人から2013年の755人に増加している。



1999～2013年にaripiprazole, amisulpride, risperidoneの治療を受けた患者数 (Medstat, 一次医療データ)

◇結論

Aripiprazole, amisulpride, またはrisperidoneによる治療に関連した死亡患者の3分の1以上は、2種類以上の抗精神病薬を併用していた。ベンゾジアゼピン系薬と併用していた患者もいた。このような使用は抗精神病薬治療に関する現行のガイドラインに反している。これは既に知られている間

題であり、統合失調症と診断された成人の薬物治療に関するDHMAの報告書<sup>C</sup>でも取り上げられている。この報告書は包括的な調査にもとづいて作成されたもので、患者の多くが2種類以上の抗精神病薬を使用していたことを示している。抗精神病薬の多剤併用に関する科学的エビデンスは限られているが、併用例の多くでは、単剤治療に比べ、有効性の向上はみられていない。抗精神病薬の多剤併用治療は、有害反応のリスク上昇に関連する可能性がある。

◇DHMAの現行ガイドライン<sup>D</sup>に従い医師が特に認識すべきこと:

- 急性期(1~2週間)以降は、他の抗精神病薬やベンゾジアゼピン系薬との併用治療を避けること。併用治療により重篤な有害反応のリスクが高まるためである。
- 複数の抗精神病薬の併用治療により有効性が高まることを示すエビデンスはない。逆に、多剤併用治療により有害反応の発現が増加する。

治療の開始時および開始から2, 4, 8, 12週後に、また長期治療では少なくとも年1回は、患者に対し下記の検査を実施し、モニターすべきである。

◇処方者は下記の検査が確実に実施されるよう留意すること:

- 身長と体重の計測
- BMIの計測
- 腹囲の計測
- 血圧測定
- HbA1cおよび脂質の測定
- 心電図検査

各モニタリングの実施後、患者の担当医は、ガイドラインの基準に照らして薬剤治療を継続するか否かを判断しなければならない。Danish Society of CardiologyおよびDanish Psychiatric Societyは、向精神薬に起因する不整脈や突然死のリスクを低減するためのアルゴリズムを作成した<sup>E</sup>。

◇Risperidoneの適応

- 統合失調症の治療
- 双極性障害に伴う中等度～重度の躁病エピソードの治療
- 非薬物療法的アプローチが奏効しない中等度～重度アルツハイマー病患者において、自身や他者に危害を及ぼすリスクがある場合の持続的攻撃性の短期治療(最大6週間)
- DSM-IV<sup>F</sup>の診断基準により知的機能が同年齢の平均より低いかまたは精神遅滞と診断された

<sup>C</sup> <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/~media/9339ED5583434660A2AF39081889ED19.ashx>  
(2014年10月8日付。デンマーク語のみ。)

<sup>D</sup> <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=163024> (2014年5月6日付。デンマーク語のみ。)

<sup>E</sup> [http://dpsnet.dk/wp-content/uploads/2014/12/vejledning\\_1-2011-arytmi-dec2011.pdf](http://dpsnet.dk/wp-content/uploads/2014/12/vejledning_1-2011-arytmi-dec2011.pdf)(デンマーク語のみ)

<sup>F</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (精神疾患の診断・統計マニュアル, 第4版)



5歳以上の小児および青年における素行症/素行障害で、攻撃的行動またはその他の破壊的行動が薬物治療を要するほど重症である場合の持続的攻撃性の短期対症療法(最大6週間)。

#### ◇Aripiprazoleの適応

- 成人および15歳以上の青少年での統合失調症の治療
- 双極1型障害における中等度～重度の躁病エピソードの治療, および主として躁病エピソードを発現しその躁病エピソードに aripiprazole による治療が奏効した経験のある成人患者での新規躁病エピソードの予防。
- 13歳以上の青少年での双極1型障害における中等度～重度の躁病エピソードの治療(最大12週間)。

#### ◇Amisulprideの適応

- 急性および慢性の統合失調症の治療
  - 妄想, 幻覚, 思考障害, 敵意, 偏執性妄想などの陽性症状
  - 情動鈍麻, 感情的引きこもり, 社会的引きこもりなどの陰性症状
- Amisulprideは, 二次性の陰性症状や, うつ病などの感情障害のコントロールにも使用される。

#### 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。

---

#### 参考情報

\*1:2015年4月10日付Danish Pharmacovigilance Update, March 2015

‘Quetiapine and ADR reports of deaths’

<https://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2015/~media/B3DFBBEC31894370B20822B061540DE4.ashx>

2015年5月8日付Danish Pharmacovigilance Update, April 2015

‘Clozapine and reports of deaths’

<https://sundhedsstyrelsen.dk/en/news/2015/~media/079BA9F5869D430BB3B0D5CAE835DC55.ashx>

2015年6月9日付Danish Pharmacovigilance Update, May 2015

‘Olanzapine and ADR reports of deaths’

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

※ニュージーランドMedsafeは2015年6月10日付Prescriber Update 2015年6月号で, clozapineと致死性の有害作用について報告している。

[http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate\\_June2015.pdf](http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2015.pdf)

※オーストラリアTGAは2015年6月10日付Medicines Safety Update 2015年8月号で、認知症の高年齢者でのrisperidoneの使用と脳血管有害事象のリスクについて報告している。

<http://www.tga.gov.au/file/8027/download>

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.13 No.06 (2015/03/25), 【英MHRA】Vol.10 No.13 (2012/06/21), Vol.7 No.09 (2009/04/30), 【米FDA】Vol.6 No.15 (2008/07/24), ほか

薬剤情報

- ◎ Aripiprazole [アリピプラゾール, {アリピプラゾール水和物, Aripiprazole Hydrate}, DSS (Dopamine System Stabilizer), 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Amisulpride [非定型抗精神病薬] 海外: 発売済
- ◎ Risperidone [リスペリドン, SDA (serotonin-dopamine antagonist), 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子