



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)】

- 臨床試験スナップショット 2
- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要 (2016年1月FDA承認分) 6

【カナダHealth Canada】

- Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧 (2015年12月1日～2016年1月31日分) 8

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2016
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル (vemurafenib) 9

「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.14 (2016) No.07 (04/07) R01

【 米FDA 】

●臨床試験スナップショット

Drug Trials Snapshots

通知日:2015/12/17, 更新日:2016/02/12

<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm412998.htm>

(抜粋)

◇「臨床試験スナップショット」の目的

「臨床試験スナップショット」は、FDAの新薬承認の根拠となった臨床試験にどのような人々が参加したかに関する情報を、消費者に提供するものである。このスナップショットで提供する情報では、性別、人種、年齢の違いにより試験薬のベネフィットや副作用に差がみられたかも示される。臨床試験スナップショットは、人口学的データの公開性と透明性の促進に向けたFDA全体の取り組みの一環である。

◇「臨床試験スナップショット」の使い方^A

各医薬品のスナップショットには、Q&A形式でその医薬品に関する情報が記載されている。スナップショットの各項目の最後にある「MORE INFO」の文字をクリックすると、さらに専門的で詳細なデータが示される。各スナップショットの末尾に、その医薬品の添付文書へのリンクも張られている。

◇「臨床試験スナップショット」の限界

スナップショットは、患者が医薬品のリスクとベネフィットについて担当医と相談する際に、ツールの1つとして利用するためのものである。治療に関する決定は、スナップショットのみに頼って行うべきではない。スナップショットを担当医の助言の代わりに使用してはならない。性別、人種、年齢の違いにより医薬品の有効性と安全性がどのように異なるかについては、必ずしも結論が出せるとは限らない。その理由は多くの場合、ある集団の患者数が少なすぎて他の集団や全体の結果との有意な比較ができないことである。

関連情報

- Who's in Clinical Trials?
<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm475911.htm>
- CDER Conversations: Drug trials snapshots

^A 具体的な使い方は、波線の下安全情報部による補足を参照。(訳注)

<http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm424178.htm>

- FDA Basics Webinar - April 27, 2015: Drug Trials Snapshots
<http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm443930.htm>

以下は安全情報部による補足である。

◇スナップショットの実際の画面の紹介

“Drug Trials Snapshots”のサイト^Bで医薬品名(販売名)をクリックすると、その医薬品のスナップショットのサイトが開く。

Drug ▼	Active Ingredient ◆	Date of FDA Approval ◆	What is it Approved For	Package Insert
ADDYI	flibanserin	August 18, 2015	Treatment of acquired, generalized hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in premenopausal women	Addyi
ALECENSA	alectinib	December 11, 2015	For the treatment of metastatic non-small cell lung cancer	Alecensa
ARISTADA	aripiprazole laurixil	October 5, 2015	Treatment of schizophrenia	Aristada

例えば、抗精神病薬のaripiprazole laurixil[‘Aristada’]をクリックすると、[‘Aristada’]のスナップショットが開き、一般消費者が読みやすい形式で、臨床試験参加者に関するさまざまな情報が得られる。

下記に[‘Aristada’]のスナップショットの一部を紹介する。

◇試験薬の効果の性別、人種、年齢による違い

サブグループ解析を行った結果、

- 性別:男女で同等の効果を示した。
- 人種:人種間で効果は同等であった。
- 年齢:臨床試験参加者の多くは18～66歳であった。65歳未満の患者と65歳以上の患者での効果の違いは確定できなかった。

◇臨床試験中にみられた副作用

最も多くみられた副作用は、アカシジアであった。

^B <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm412998.htm>

表3: [‘Aristada’]治療群の2%以上、かつプラセボ群より高い割合で発現した副作用

Adverse Reaction	Placebo N=207 (%)	ARISTADA	
		441 mg N=207 (%)	882 mg N=208 (%)
General disorders and administration site conditions			
Injection site pain	2	3	4
Investigations			
Increased weight	1	2	2
Increased blood creatine phosphokinase	0	2	1
Nervous system disorders			
Akathisia	4	11	11
Headache	3	3	5

◇副作用の性別, 人種, 年齢による違い

サブグループ解析を行った結果,

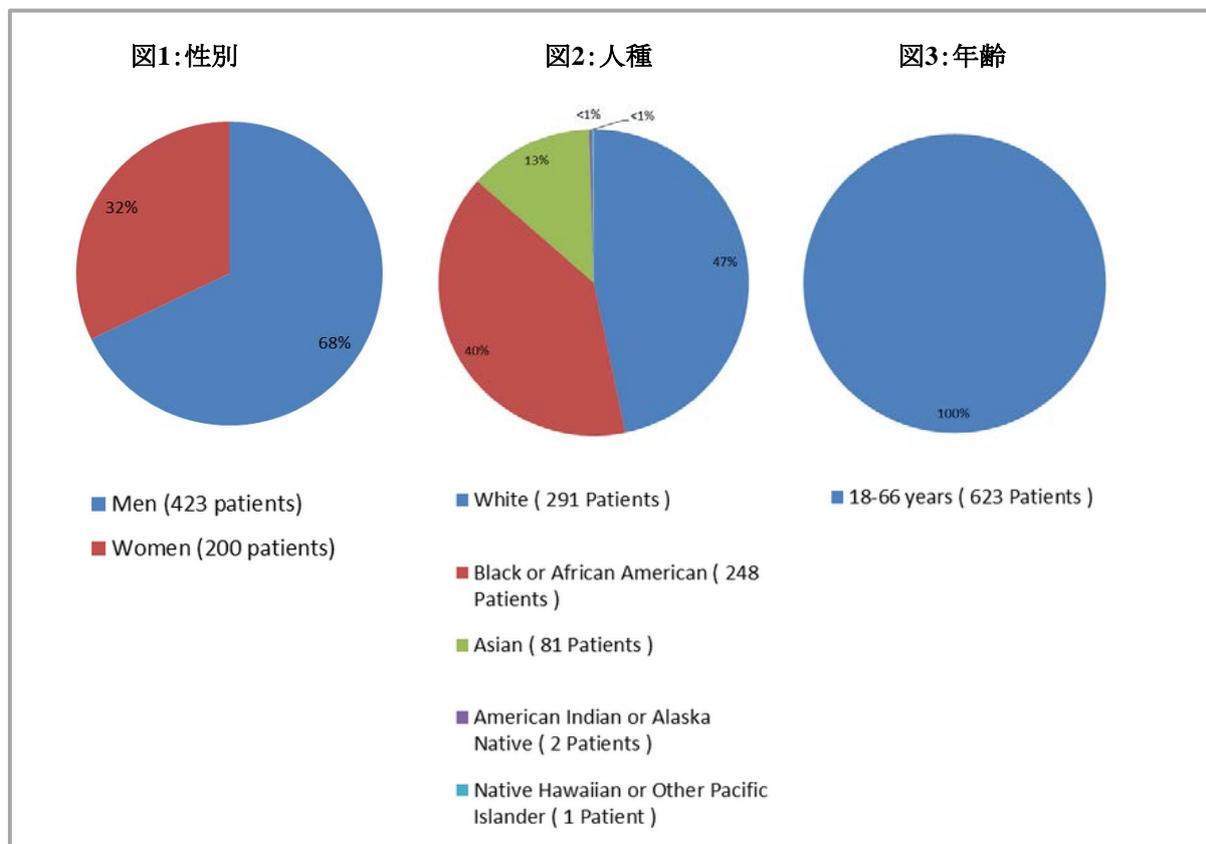
- 性別: アカシジアは, 女性に比べ, 男性の方に多くみられた。
- 人種: アカシジアは, 白人に比べ, 黒人/アフリカ系アメリカ人の方に多くみられた。
- 年齢: 臨床試験参加者の多くは18~66歳であった。65歳未満の患者と65歳以上の患者での副作用の違いは確定できなかった。

表4: アカシジアの有害事象のサブグループ解析

Subgroup	ARISTADA 441mg (N=207) n(%)		ARISTADA 882mg (N=208) n(%)		Placebo (N=207) n(%)	
	x (%)**	Total, n	x (%)**	Total, n	x (%)**	Total, n
Akathisia	24 (11.6)	207	24 (11.5)	208	9 (4.4)	207
Sex						
Male	20 (14.2)	141	21 (14.7)	143	4 (2.9)	138
Female	4 (6.1)	66	3 (4.6)	65	5 (7.3)	69
Race						
White	9 (9.1)	99	8 (8.2)	98	6 (6.4)	94
Black or African American	13 (15.7)	83	14 (17.3)	81	3 (3.6)	84
Asian	1 (4.2)	24	2 (7.1)	28	0 (0)	28
American Indian or Alaska Native	0 (0)	0	0 (0)	1	0 (0)	1
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (100)	1	0 (0)	0	0 (0)	0

X (%)**=number and percentage of patients in that subgroup that had akathisia
Source: Company Trial data

◇臨床試験参加者の人口学的データ



Vol.14 (2016) No.07 (04/07) R02

【 米FDA 】

• 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2016年1月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes – January 2016

FDA MedWatch

通知日: 2016/02/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm485289.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

米国販売名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Gleostine (Lomustine) Capsules	○					
Lotronex (alosetron hydrochloride) Tablets	○					PCI, MG
Propylthiouracil Tablets	○		○	○		
Topotecan Injection	○					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Fanapt (iloperidone) Tablets		○			○	
Orbactiv (oritavancin diphosphate) Lyophilized Powder for Injection		○	○	○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Botox (onabotulinumtoxinA)			○	○		
Epaned (enalapril maleate) 1 mg/mL Powder (reconstituted) for Oral Solution			○	○		

^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ページにアクセスできる。詳細情報ページには、改訂された項目名や、枠組み警告、禁忌、警告の項に新たに追加または改訂された安全性情報の文言、および改訂済み処方情報へのリンクが記載されている。

Halaven (eribulin mesylate) Injection			○	○		
Kyprolis (carfilzomib) for Injection			○	○		
Mavik (trandolapril) Tablets			○	○		
Miostat (carbachol intraocular solution, USP)			○		○	
Simponi (golimumab) Injection			○	○		MG
Simponi Aria (golimumab) Injection, for Intravenous Infusion			○	○		MG
Tarka (trandolapril/verapamil) Tablets			○	○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Hylenex recombinant (hyaluronidase human injection)				○		
Technivie (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir) Tablets				○		
Trental (pentoxifylline) Tablets				○		
Twynsta (telmisartan/amlodipine) Tablets				○	○	PPI
Viekira PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets)				○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Abilify (aripiprazole) Tablets, Orally Disintegrating Tablets, Oral Solution, and Injection for INTRAMUSCULAR USE ONLY Abilify Maintena (aripiprazole) for Extended-release Injectable Suspension, for Intramuscular Use					○	
Cleocin T (clindamycin phosphate) Solution, Lotion, and Gel, 1 Percent					○	
Mirapex (pramipexole) Tablets Mirapex ER (pramipexole) Extended-release Tablets					○	
NeoProfen (ibuprofen lysine) Solution					○	
Orenitram (treprostinil) Extended Release Tablets					○	
Ranexa (ranolazine) Extended-release Tablets					○	

Vol.14 (2016) No.07 (04/07) R03

【カナダHealth Canada】

●Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧(2015年12月1日～2016年1月31日分)

New Safety Reviews

Safety Reviews

通知日:2016/2/23

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

下表は、2015年12月1～31日および2016年1月1～31日にHealth Canadaが開始した安全性レビューの一覧である。ある医薬品がこれらの表に記載されたことは、Health Canadaの市販後安全性監視^Aにより安全性検討事項(potential safety issue)が特定されたことを意味しているが、その医薬品と表中に記載されたリスクとの間に因果関係が特定されたことを意味しているわけではない。

安全性レビューが完了すると、レビューの結果およびHealth Canadaがとった措置についてカナダ国民に通知するため、「安全性レビューの概要」(summary safety review)^Bが公表される。

◇2016年1月1～31日に開始された安全性レビュー

薬剤名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Codeine [codeine含有処方箋薬(鎮痛薬)]	codeine	18歳以下の小児および青年での致死性または生命を脅かす呼吸器系副作用(救急治療を要する著しい呼吸緩徐)
Loratadine	loratadine	QT延長およびトルサード・ポアント(心調律異常)
Phenylephrine	phenylephrine	Phenylephrineのacetaminophenとの薬物相互作用

◇2015年12月1～31日に開始された安全性レビュー

薬剤名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Clozaril, Clozapine	clozapine	血液学的モニタリング(血液疾患/骨髄疾患のモニタリング)
Codeine [codeine含有OTC薬(咳止め・かぜ薬, 解熱鎮痛薬)]	codeine	18歳以下の小児および青年での呼吸抑制のリスク

^A Health Canadaが行っている市販後医薬品安全性監視については、医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.13 No.20(2015/10/08)を参照。

^B これまでに公表された「安全性レビューの概要」(summary safety review)については下記サイトを参照：
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/ssr-rei-eng.php>

Januvia, Janumet, Janumet XR Onglyza, Komboglyze Trajenta, Jentadueto Nesina, Kazano	sitagliptin saxagliptin linagliptin alogliptin	消化管閉塞(消化管における飲食物の通過障害)
Neurontin, Gabapentin	gabapentin	オピオイド非併用時の, 生命を脅かす呼吸抑制(救急治療を要する著しい呼吸緩徐)
Zelboraf	vemurafenib	骨髄毒性/抑制(白血球減少)
Zofran	ondansetron hydrochloride dehydrate	胎児への有害性

Vol.14(2016) No.07(04/07) R04

【WHO】

•VigiBaseで特定された安全性シグナル(vemurafenib)

Signal (vemurafenib)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2016

通知日:2016/02

http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter1_16.pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて^A

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因果関係^BについてWHOに報告された情報である。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, かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である。

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)^CデータベースであるVigiBaseに収載されたICSR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^D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)^Eが維持・管理し, VigiBaseのデータ

^A 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。(訳注)

^B これまで知られていなかったか, これまで報告内容が不十分であったもの

^C Individual Case Safety Report

ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は, “Caveat document”(本記事の原文のp.23)を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter1_16.pdf?ua=1

^D WHO Programme for International Drug Monitoring

^E <http://www.who-umc.org/>

は、UMCがルーチンに行っているシグナル検出プロセスに従い、定期的に解析されている^F。



◇Vemurafenib:心房細動のシグナルが強まった

◇Vemurafenibについて

- Vemurafenibはチロシンキナーゼ阻害薬である。いくつかの変異型BRAFセリン/スレオニンキナーゼ (BRAF V600Eなど) を阻害する。
- FDA承認の検査によりBRAF V600E変異が陽性で、切除不能または転移性の悪性黒色腫を有する患者の治療を適応とする。

◇VigiBaseに収載されているvemurafenib関連の心房細動のICSR

- VigiBaseに、vemurafenibが被疑薬として報告された心房細動症例が29例あり、そのうち27例でvemurafenibが唯一の被疑薬であった。
- 心房細動の発現に関与した可能性のある併用薬として、症例報告に一貫して記載されていた医薬品はなかった。
- 年齢の記載のあった17例中、16例は62～87歳で、心房細動の副作用は高齢患者に最も多く発現していた。また患者の多くは、心房細動のリスクを高める可能性の高い疾患に通常処方されている医薬品も使用していた。
- 死亡例は4例あったが、うち3例には心房細動が直接の死因であることを示すエビデンスはなかった。残りの1例は、心房細動が死亡に関与した可能性はある。

◇Vemurafenibの使用中止 (dechallenge) により回復した7症例^G

- Vemurafenibの使用中止 (dechallenge) により回復したと記録されており、vemurafenib以外の説明が難しい症例が7例あった。そのうち3例では、心房細動発現について他に明確に説明できる根拠がないため、因果関係が最も強く示される。
- 7例中1例では、vemurafenib減量により回復した (用量反応性がある)。
- 7例中4例で、心房細動発現までの期間が19日以内であった。
- 他の1例でも、vemurafenibと相互作用する可能性のあるcarvedilolの追加から19日以内に心房細動が発現した。
- 心房細動の治療のためamiodaroneを使用していた患者 (1例) では、vemurafenib使用開始により心房細動が再発した。
- VemurafenibはCYP3A4およびP-糖蛋白の基質であるため、carvedilol (P-糖蛋白阻害作用あり) やamiodarone (CYP3A4阻害作用あり) との薬物相互作用により、vemurafenibの曝露量が増加する可能性がある

^F UMCが行っているシグナル検出に関する説明は以下のサイトを参照。(訳注)

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=115096&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7616>

^G 本Newsletterの原文にはこの7症例の一覧表がある。(訳注)

◇考察・結論

- 因果関係に関して最も強いエビデンスのある7症例の多くで、発現までの期間が一貫して3週間以内であること、また、用量反応性のエビデンスや、生物学的に起こり得る相互作用のエビデンスが示されていることは、vemurafenibと心房細動に関するシグナルを裏付けている。ただ、これは強いシグナルではないため、さらなる研究・調査の実施が有益であろう。
- これら7症例によれば、vemurafenibの使用開始後1カ月以内が最もリスクが高く、またおそらくは、用量増量後や、相互作用を起こす可能性のある医薬品の処方後も、リスクが高くなる可能性のあることが示唆される。

◇MAH^Hの回答

- MAHの安全性データベースには、2015年5月19日時点で、vemurafenibの使用に伴う心房細動の症例報告が68例収載されている。そのうち27例(40%)は、製薬企業をスポンサーとした介入臨床試験からの症例、41例は他のソースからである。
- その68例について医学的レビューを行った結果、因果関係が否定できない心房細動の症例が5例あるものの、統計的検出力が弱いこと、症例の多くでnegative dechallenge^Iがみられたこと、発現までの期間のばらつきが大きかったこと、妥当性ある作用機序が存在しないことから、全体的評価では、vemurafenibと心房細動との因果関係を支持する確かなエビデンスはみとめられない。
- 本シグナルに関して、通常のパーマコビジランス活動によりモニタリングを継続する。

薬剤情報

©Vemurafenib〔ベムラフェニブ、BRAFキナーゼ阻害薬、抗悪性腫瘍薬〕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

^H marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^I negative dechallenge: 被疑薬の使用を中止しても有害反応が軽減または消失しないこと。