



医薬品安全性情報 Vol.14 No.14 (2016/07/14)

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)】

- 抗精神病薬aripiprazole[‘Abilify’][‘Abilify Maintena’][‘Aristada’]:新たな衝動制御障害のリスクについてFDAが警告 2
- 2015年10～12月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要 4

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 慢性閉塞性肺疾患(COPD)治療用吸入ステロイド薬:肺炎リスクに関するEMAのレビューが完了 6

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2016
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル(levetiracetam) 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.14 (2016) No.14 (07/14) R01

【 米FDA 】

●抗精神病薬 aripiprazole [‘Abilify’][‘Abilify Maintena’][‘Aristada’]:新たな衝動制御障害のリスクについて FDA が警告

FDA warns about new impulse-control problems associated with mental health drug aripiprazole (Abilify, Abilify Maintena, Aristada)

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2016/05/03

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm498823.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要約

FDAは、抗精神病薬のaripiprazole ([‘Abilify’][‘Abilify Maintena’][‘Aristada’]), およびジェネリック製品)の使用に関連して、賭博、過食、買い物、性行動への強迫性または制御不能の衝動が報告されているため、注意を喚起する。Aripiprazoleの使用を中止、または用量を減量した後にこれらの制御不能の衝動が消失したと報告されている。これらの衝動制御障害が発現することはまれではあるが、衝動制御障害として意識されなかった場合、患者や他の人々に害をもたらす可能性がある。

現行のaripiprazoleの製品表示には、病的賭博は市販後に報告された副作用として記載されているが、その記載内容はFDAが特定した衝動制御障害のリスクの特性を十分反映しているとはいえない。さらにFDAは、aripiprazoleの使用に関連して、強迫性の過食、買い物、性行動など、他の強迫性行動も検出した。これらの強迫性行動はaripiprazoleの使用者の誰にでも起こり得る。そのためFDAは、aripiprazoleの全製品の添付文書およびMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)に、これらの強迫性行動すべてに関する新たな警告を追加する。

◇背景

Aripiprazoleは、統合失調症、双極性障害、トゥレット病、自閉性障害に伴う興奮性などの精神障害の治療に用いられる。抗うつ薬と組み合わせてうつ病の治療にも用いられる。Aripiprazoleは、幻覚、および他の精神病症状(支離滅裂な思考など)を低減する効果がある。気分を安定させ、うつ病を改善し、トゥレット病のチックを軽減する効果もある。

◇勸告

医療従事者はaripiprazoleの処方時に、これらの制御不能衝動のリスクについて、患者および介護者に知らせるべきである。特に患者に対して、aripiprazoleによる治療中、新たな衝動や衝動の増悪が生じていないか訊ねるべきである。衝動制御障害のリスク因子を有する患者では、制御不能衝動が新たに生じていないか、あるいは増悪していないか、注意深くモニターすべきである。リスク因子は、患者本人または家族での、強迫性障害、衝動制御障害、双極性障害、衝動型パーソナリティ、アルコール症、薬物乱用、その他の嗜癖行動の既往などである。賭博、過食、買い物、性行動への強迫性または制御不能の衝動が生じた場合、aripiprazoleの用量減量か使用中止を検討すること。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

2002年11月(最初のaripiprazole製品[‘Abilify’]の承認時)～2016年1月半ばまでの期間について、FDA有害事象報告システム(FAERS)^Aデータベースと医学文献を検索した結果、aripiprazoleの使用と衝動制御障害との関連を示す報告が184例(FAERSで167例、医学文献で17例)見出された。報告された衝動制御障害の内訳は、病的賭博(164例)、強迫性性行動(9例)、強迫性購買(4例)、強迫性過食(3例)、および複数の衝動制御障害(4例)であった。

FAERSの167例のすべてで、強迫性行動に至る衝動はaripiprazoleの使用開始後に初めて発現し、167人の患者全員が、aripiprazoleの用量減量または使用中止後数日～数週間以内に強い衝動は消失したと報告していた。167人中のいずれも、aripiprazoleの治療開始前には、病的賭博、強迫性性行動、強迫性過食、あるいは強迫性購買の既往はなかった。さらに、167人中のいずれも、衝動制御障害の発現時に、薬物乱用障害(アルコール摂取障害を含む)や躁病症状(早口、誇大妄想、睡眠欲求の減少など)を同時に呈してはいなかった。報告に記載されていたaripiprazoleの使用理由は、統合失調症、統合失調感情障害、双極性気分障害、大うつ病、不安障害などであった。

医学文献で発表されていた17例のうち、全症例でaripiprazoleの使用中止により強迫性行動が完全に消失したという情報が記載されており、また4例ではaripiprazoleの再開により強迫性行動が再発したと報告されていた。これらの4例では、aripiprazoleの開始から性欲過剰(3例)または病的賭博(1例)の発現までが数日以内～数週間以内と、密接な時間的關係が報告されていた。性欲過剰を発現した患者は、aripiprazoleの使用を初めて開始した時に性欲過剰の発現に気づき、aripiprazoleの使用中止後に性欲過剰は消失し、その後aripiprazoleの使用を再開したところ性欲過剰が再発した。病的賭博の症例では、患者はaripiprazoleの使用開始後、賭博行為がエスカレートした。その患者はaripiprazoleの使用中止後、賭博行為を大幅に低減することができたが、aripiprazoleの使用再開後、賭博への制御不能の衝動が再発した。

^A FDA Adverse Event Reporting System

関連資料

- 1) IMS Health, National Prescription Audit (NPA) and Total Patient Tracker (TPT), Y2015, Extracted APR 216

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>

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.14 No.02 (2016/01/28) (Aripiprazoleの使用と病的賭博および性欲過剰のリスク)

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

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

【米FDA】

●2015年10～12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 October 1, 2015 to December 31, 2015

Surveillance

通知日: 2016/04/14

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm509580.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。この安全性評価は、製品が広く一般に使用されるよ

^A New Drug Application

^B Biologics License Application

うになった現時点で、製品開発中に特定されなかった新たな重篤な有害事象が生じていないか、既知の副作用であっても異常に多く報告されていないか、あるいは新たな安全性の懸念が生じていないかを判断するために行う。2007年のFDA改革法 (Food and Drug Administration Amendments Act: FDAAA) 第IX編915条にもとづき、これらの市販後評価は医薬品の承認から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う。

◇新たな安全性問題が特定された医薬品^C

製品の販売名(有効成分)剤型 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
Brintellix (vortioxetine) フィルムコーティング錠 NDA 204447(NME) ^D September 30, 2013	大うつ病の治療	体重増加の潜在的シグナルが特定された。	FDAは規制措置が必要か否か判断するため、左記の安全性検討事項 ^E の評価を継続する。

◇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^C

製品の販売名(有効成分)剤型 NDA/BLA番号 承認年月日
Duavee (結合型エストロゲン/bazedoxifene配合剤)フィルムコーティング錠 NDA 022247 (NME) October 3, 2013
Luzu (Iuliconazole) 1%外用クリーム NDA 204153 (NME) November 14, 2013
Zoledronic acid静注用注射剤 NDA 203231 August 2, 2013
Zorvolex (diclofenac)カプセル NDA 204592 October 18, 2013

^C 原文では1つの表であるが、ここでは「新たな安全性問題が特定された医薬品」および「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)

^D New Molecular Entity: 新有効成分

^E potential safety issue

薬剤情報

◎Vortioxetine [ボルチオキセチン臭化水素酸塩, Vortioxetine Hydrobromide, 多重作用メカニズム型抗うつ薬] 国内:Phase III (2016/05/10現在) 海外:発売済

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

【 EU EMA 】

●慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療用吸入ステロイド薬:肺炎リスクに関する EMA のレビューが完了

EMA completes review of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease

Referral

通知日:2016/04/29

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Inhaled_corticosteroids_for_chronic_obstructive_pulmonary_disease/human_referral_prac_000050.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Inhaled_corticosteroids_Article_31/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500205528.pdf

EMAのレビューの結果、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)^A治療用の吸入ステロイド薬に伴う肺炎リスクに関して、製品間に程度の差はみとめられなかった。



EMAは、COPDの治療用に吸入ステロイド薬を使用している患者での肺炎のリスク(このリスクは既に知られている)に関するレビューを完了した。COPDは、気道や肺胞に損傷あるいは閉塞が生じ、呼吸が困難となる慢性の肺疾患である。吸入ステロイド薬はEUでCOPDの治療に広く使われており^B、肺炎は同薬の使用に伴ってよくみられる副作用である。

このレビューで、吸入ステロイド薬の使用に伴う肺炎のリスクが確認された。この肺炎のリスクは何年も前から知られており、よくみられる副作用である(吸入ステロイド薬を使用するCOPD患者100人あたり1~10人に発現する可能性あり)。レビューでは、このリスクに関して製品間で差があることを示す決定的エビデンスは見出されなかった。

全体として、COPD治療用の吸入ステロイド薬は引き続きベネフィットがリスクを上回っており、使

^A chronic obstructive pulmonary disease

^B COPD 治療用吸入ステロイド薬として EU で承認されているのは、beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone propionate, および fluticasone furoate である。

用方法に関する変更はない。しかしながら、COPD患者と担当医は、肺炎の臨床的特徴と増悪したCOPDの症状には重なる部分があることを念頭に置き、肺炎の徴候・症状に警戒すべきである。

このレビューはEMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Cが実施した。PRACは、この肺炎のリスクに関する最新の知見を十分反映させるため、COPD治療用吸入ステロイド薬の製品情報を改訂するよう勧告した^D。PRACの勧告は医薬品委員会 (CHMP)^Eに提出され、CHMPが今回EMAとしての見解を採択した。

◇医療従事者向け情報

- EMAは、入手可能なデータをレビューした結果、COPD患者での吸入ステロイド薬使用に伴う肺炎のリスクを確認した。吸入ステロイド薬の製品間で、リスクの程度の差を示す決定的な臨床エビデンスはない。
- ステロイドの用量増量に伴い肺炎のリスクが高まることを示すいくつかのエビデンスはあるが、すべての研究で一貫して決定的なエビデンスが示されているわけではない。
- このクラスのすべての医薬品の製品情報は、肺炎リスクに関する最新の知見を反映させて改訂される。
- 医療従事者は、肺炎の臨床的特徴と増悪したCOPDの症状には重なる部分があるため、COPD患者が肺炎を発症していないか、引き続き警戒すべきである。
- 患者に対し、呼吸困難の増悪や感染が疑われる他の症状があれば報告するよう、助言すべきである。
- EMAのレビューは、無作為化比較臨床試験の公表データ、いくつかのメタアナリシス、観察研究などにもとづいて行われた。吸入ステロイド薬の使用に伴う肺炎のリスクを直接比較した臨床試験はないため、メタアナリシス/システムティックレビューや観察研究による間接比較のみ可能である。この方法では、臨床データのばらつきが大きく、また研究方法について不明確な点が多々あるため、クラス内におけるリスクの差に関して決定的なエビデンスは得られていない。

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.7 No.17 (2009/08/20), Vol.5 No.26 (2007/12/26)

^C Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^D このレビューは、指令 2001/83/EC 第 31 条にもとづき、EC の要請により 2015 年 5 月 7 日に開始され、2016 年 3 月 18 日にレビューの結果 (下記サイトを参照) が発表された。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002491.jsp

^E Committee for Medicinal Products for Human Use

薬剤情報

- ◎Beclometasone〔ベクロメタゾンプロピオン酸エステル, Beclometasone Dipropionate (JP), 吸入ステロイド喘息治療薬, アレルギー性鼻炎治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
※Beclomethasone は USP 表記。
- ◎Budesonide〔ブデソニド, 吸入ステロイド喘息治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Flunisolide〔フルニソリド, 副腎皮質ステロイド〕国内: 販売中止 海外: 発売済
- ◎Fluticasone〔フルチカゾンプロピオン酸エステル, Fluticasone Propionate, 吸入ステロイド喘息治療薬, アレルギー性鼻炎治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Fluticasone Furoate〔フルチカゾンフランカルボン酸エステル, 吸入ステロイド喘息治療薬, アレルギー性鼻炎治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

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

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル (levetiracetam)

Signal (levetiracetam)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2016

通知日: 2016/04/21

http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter2_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についてWHOに報告された情報のうち、これまで知られていなかったか、エビデンスが不十分であったものである。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)^B 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^C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1,200万件以上収載されている。

^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 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.25)を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter2_16.pdf?ua=1

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre (UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、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^E。



◇Levetiracetamと腎機能障害

Levetiracetamは新世代の抗てんかん薬の1つである。

◇要 約

Levetiracetamと急性腎不全との関連が、小児用医薬品の迅速なシグナル検出プロセス"sprint"により潜在的シグナルとして特定された。本評価の開始時点では小児集団(17歳以下)における急性腎不全が対象であったが、このシグナルは、全年齢集団の報告、および間質性腎炎の報告も対象となった。

VigiBaseには、急性腎不全および/または間質性腎炎とlevetiracetamとの関連が示唆される報告が150例以上収載されていた。このうち重複例等を除き、39例の報告を詳細に評価した結果、levetiracetamと腎機能障害、とりわけ間質性腎炎との間に因果関係が存在する可能性を支持する報告を見出した。Levetiracetamの製品表示には、腎機能障害やその関連イベントは副作用として記載されていない。これらのイベントの発現はまれであるとはいえ、levetiracetamが腎機能を低下させる可能性があることを臨床医に知らせることは有益と考えられる。

◇VigiBaseに収載されているlevetiracetam関連の腎機能低下のICSR

- **小児での腎不全**の報告については、重複例を除き、14例を詳細に評価した。このうち6例で、levetiracetamが唯一の被疑薬として報告されていた。うち3例でpositive dechallenge^Fがみられた(表1, 症例1~3)。1日あたりの用量は9例で記載されており、54 mg(生後6週の未熟児)~2000 mg(17歳)であった。
- **成人(年齢不詳を含む)での腎不全**については、90例の報告が収載されており、報告内容が十分であった12例を解析対象とした。このうち5例でlevetiracetamが唯一の被疑薬として報告されていた。Positive dechallengeがみられた3例を表1に示す(症例4~6)。
- **小児および成人での間質性腎炎**の報告は49例あったが、重複例を除き、13例を評価した。このうち6例で、levetiracetamが唯一の被疑薬として報告されていた。Positive dechallengeがみられた3例を表1に示す(症例7~9)。
- 全体として、副作用発現までの期間が算定できた報告の多くで、時間的関連があると考えるのが合理的であった。発現までの期間は、関連の可能性を支持していた9例で、1日~2カ月

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

^E 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>

^F positive dechallenge: 被疑薬の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること。(訳注)

であった。2カ月というのは、2カ月かけて用量を増量した症例(1例)であった。

表1: Levetiracetamが唯一の被疑薬であった腎不全および間質性腎炎の報告: positive dechallenge^Fがみられた9例

症例番号	年齢/性別	被疑薬(S)*または併用薬(C)*	適応	用量/日	副作用(WHO-ART ^G 基本語)	発現までの期間	Dechallenge後の転帰
1	17/女	Levetiracetam (S)	痙攣	500 mg	急性腎不全, 腹痛, 下痢, 疲労, 間質性腎炎, 蒼白, 腎機能異常, 嘔吐。 薬剤の使用中止後, 背部痛, 尿道狭窄, および水腎症が診断された。	10日	薬剤の使用中止と副腎皮質ステロイドによる治療後, 副作用は軽減した。
2	12/女	Levetiracetam (S)	てんかん	-	急性腎不全, アシドーシス, 錯乱, 薬剤濃度増加, 呼吸困難, EEG異常, 脳症, 薬効欠如, 不随意性筋収縮, 傾眠, 振戦	-	薬剤の使用中止後, 患者はベースライン状態に戻った。
3	6週/女	Levetiracetam (S)	痙攣発作	54 mg	急性腎不全	16日	薬剤の使用中止後, 副作用は軽減した。
4	73/男	Levetiracetam (S) Gliclazide, losartan, aspirin (いずれもC)	てんかん	-	急性腎不全, 腎炎	1日	薬剤の使用中止後, 副作用は軽減した。
5	21/男	Levetiracetam (S)	てんかん	250 mgを数週間, その後500 mgに増量	急性腎不全	~20日	薬剤の使用中止後, 副作用は軽減した。
6	60/女	Levetiracetam (S)	小発作てんかん	500 mg	急性腎不全	4日	薬剤の使用中止後, 副作用は軽減した。
7	20/男	Levetiracetam (S)	-	750 mgおよび1000 mg	間質性腎炎	-	薬剤の使用中止後, 副作用は軽減した。
8	45/女	Levetiracetam (S)	てんかん	1000 mg	間質性腎炎, 尿細管性アシドーシス	-	薬剤の使用中止後, 副作用は軽減した。
9	45/男	Levetiracetam (S) Dexamethasone, temozolomide (いずれもC)	痙攣発作の予防	1000 mgから開始し, 2カ月かけて3000 mgに増量	間質性腎炎, 急性腎不全	2カ月	薬剤の使用中止後, 副作用は軽減した。

*S: suspected drug C: concomitant drug

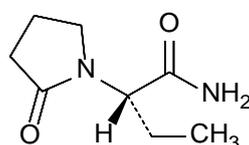
^G World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO 副作用用語集)。(訳注)

◇結 論

評価した症例の大半は、腎機能障害について他の説明がつけられていた。例えば、併用薬、未熟児などの交絡因子、DRESS症候群^Hや横紋筋融解症に続発して起こった、など。しかしながら、9例については、levetiracetamと腎機能障害との間に因果関係があるという仮説を裏付けるものであった。

薬剤情報

◎Levetiracetam〔レベチラセタム, シナプス小胞タンパク(SV2A)結合性グルタミン酸遊離阻害剤, 抗てんかん薬〕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 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応)