



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.19 (2017/09/21)

### 目 次

#### 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—2015年および2016年サマリーレポート.....2

##### 【カナダHealth Canada】

- Natalizumab [‘Tysabri’]: 妊娠中の使用と新生児での血液学的異常に関する安全性レビュー.....4

##### 【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2017
  - VigiBaseで特定された安全性シグナル(ibrutinibと間質性肺炎, pregabalinと色覚障害, SGLT2阻害薬と陰部そう痒症).....6

「NIHS 医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から発信された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○○○は当該国における販売名を示し、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。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちら

## 各国規制機関情報

Vol.15 (2017) No.19 (09/21) R01

## 【 米FDA 】

## ●臨床試験スナップショット—2015 および 2016 年サマリーレポート

**Drug Trials Snapshots Summary Report (2015 and 2016)****Drug Approvals and Databases**

Web掲載日:2017/02/15

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/InformationOnDrugs/UCM541327.pdf>

FDAの医薬品評価センター(CDER)<sup>A</sup>は毎年、製薬企業から提出された臨床試験データの安全性・有効性の評価項目についてレビューし、それにもとづき新薬の承認を行っている。これらの臨床試験の参加者は種々さまざまであり、また参加者が10人に満たない試験もあれば、数千人規模の試験もある。近年、女性、人種的マイノリティグループなど、特定のサブグループから参加者が選択されることが、一般の人々の大きな関心を引くようになった。2012年のFDA安全性・イノベーション法(Food and Drug Administration Safety and Innovation Act, FDASIA 907)の一環として、米国連邦議会はFDAに対し、臨床試験の参加者がどの程度多様であったか、また安全性・有効性データが人口統計学的要素(性別、年齢、人種など)にどの程度依存していたかを報告するよう求めた。CDERは、臨床試験の参加者について、一般に公開されている情報が少ないことを認識し、透明性を高めるための新たなイニシアチブである臨床試験スナップショット(Drug Trials Snapshots)の試行を開始した。

スナップショットとは、新薬[新有効成分(NME)または生物学的製剤(BLA)]の承認後に、標準化されたフォーマットでウェブ上に掲載されたデータであり、新薬承認のため用いられた主要な(pivotal)臨床試験にどのような患者が参加したかを、性別、人種、年齢で層別して示している。さらに、スナップショットでは、承認時点において、人口統計学的サブグループ別で安全性・有効性に差がみられたか否かの説明も添えられる。CDERは、2015年1月以降、各新薬の臨床試験スナップショットを、正式に承認された日から1カ月以内に公開している。

FDAによるサマリーレポートの作成は、医薬品開発プロセスに関する透明性と理解を高めるためのコミットメントの1つである。サマリーレポートでは、臨床試験スナップショットプログラム開始からの2年間(2016年および2015年)の概要を年別に示している。年別に人口統計学的グループ別の平均を示し(図1, 図2)、さらに、臨床試験ごとに参加者の性別、人種別、年齢別の割合の詳細を図表に示している<sup>B</sup>。臨床試験スナップショットの開始後、25万人以上がこのウェブサイトを閲覧した。

FDAは、この情報をきっかけに、臨床試験においてさまざまなサブグループから参加者を適正に選択することについての議論が促進されるよう希望しており、また一般の人々からのフィードバック

<sup>A</sup> Center for Drug Evaluation and Research

<sup>B</sup> 原文には、2015年および2016年に発売されたすべての新薬について、主要な臨床試験の参加者に占める女性、アフリカ系アメリカ人、アジア人、白人、その他の人種、65歳以上の高齢者(2015年は75歳以上、80歳以上のデータを含む)の割合が表にまとめられている。(訳注)

クを歓迎する。

図1: 2016年の人口統計学的サブグループ

人口統計学的サブグループ	女性	アフリカ系アメリカ人	アジア人	白人	その他*	65歳以上の高齢者
参加者の割合(平均)	48%	7%	11%	76%	7%	21%

\* 「アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民 (AI/AN)」<sup>C</sup>, 「ハワイ先住民または他の太平洋諸島の住民 (NH/OPI)」<sup>D</sup>, および「不明/報告なし」はごく少数であったため, 本報告では合計数を「その他」に入れた。

図2: 2015年の人口統計学的サブグループ

人口統計学的サブグループ	女性	アフリカ系アメリカ人	アジア人	白人	その他*	65歳以上の高齢者	75歳以上の高齢者**	80歳以上の高齢者**
参加者の割合(平均)	40%	5%	12%	79%	4%	37%	15%	6%

\* 「アメリカンインディアンまたはアラスカ先住民 (AI/AN)」, 「ハワイ先住民または他の太平洋諸島の住民 (NH/OPI)」, および「不明/報告なし」はごく少数であったため, 本報告では合計数を「その他」に入れた。

\*\*この2つのサブグループは特別にGeriatrics Report (老年医学報告)の一部として算定されたもので, 臨床試験スナップショットでは通常, この区分は設けていない。

#### ◆関連するNIHS 医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.14 No.07 (2016/04/07)

<sup>C</sup> American Indian or Alaska Native

<sup>D</sup> Native Hawaiian or Other Pacific Islander

**Vol.15 (2017) No.19 (09/21) R02**

**【 カナダ Health Canada 】**

**●Natalizumab[‘Tysabri’]:妊娠中の使用と新生児での血液学的異常に関する安全性レビュー  
Summary Safety Review - TYSABRI (natalizumab) - Blood (hematological) Abnormalities in  
Newborns whose Mothers were treated with Tysabri During Pregnancy  
Safety Reviews**

通知日:2017/06/22

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-assessing-potential-risk-blood-abnormalities-newborns-whose-mothers-treated-tysabri-during-pregnancy.html>

◇重要なメッセージ

- Natalizumab[‘Tysabri’]は、再発寛解型の多発性硬化症 (MS)<sup>A</sup>患者の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている。
- Health Canadaは、妊娠中に[‘Tysabri’]を使用した母親の新生児での貧血、血小板減少症、白血球増加症の症例が発表されたことを受け、これらの血液学的異常が発現するリスクについてレビューを行った。
- Health Canadaの安全性レビューで、妊娠中に[‘Tysabri’]を使用した母親の新生児に血液学的異常が発現する可能性がある結論された。本レビューの完了後、カナダでの[‘Tysabri’]の製品情報が改訂され、新生児で血液学的異常が発現するリスクについて記載された。

◇背景

Health Canadaは、妊娠中に[‘Tysabri’]を使用した母親の新生児で血液学的異常が発現するリスクについてレビューを行った。レビューでは、製造業者から提供された報告、公表論文などが検討された。成人患者では[‘Tysabri’]の使用に伴う血液学的異常が報告されており、これは既に製品情報に記載されている。

◇カナダでの使用状況

- [‘Tysabri’]は、再発寛解型の多発性硬化症 (MS)患者の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている。[‘Tysabri’]は一般に、他の治療法が十分奏効しなかったか不耐容であるMS患者に推奨されている。
- [‘Tysabri’]はモノクローナル抗体製剤であり、活性化された免疫細胞が中枢神経系に到達するのを阻害することでMSの症状(中枢神経内での炎症や神経障害)の発現を抑制する。
- [‘Tysabri’]はカナダでは2006年に上市された。[‘Tysabri’]は静注製剤で、処方箋薬のみ販売されている。

---

<sup>A</sup> multiple sclerosis

- 本レビューの実施時点で、カナダでの[‘Tysabri’]の製品情報には、成人患者での血液学的異常のリスクが記載されている。

#### ◇安全性レビュー<sup>B</sup>の結果

- 本レビューの実施時点で、Health Canadaには、妊娠中に[‘Tysabri’]による治療を受けた母親の新生児における血液学的異常の症例15例が、製造業者から報告されていた。
- この15例のうち14例では、新生児の血液学的異常は母親の[‘Tysabri’]の使用に関連する可能性があるかと判断された。残りの1例は情報不足のため評価することができなかった。これらの血液学的異常は、貧血、血小板減少症、白血球増加症などである。
- 15例のうち3例では、新生児の臍帯血から[‘Tysabri’]が検出されたと報告されていた。このことから、[‘Tysabri’]は母親の血液から胎児に移行し、新生児に血液学的異常を引き起こす可能性のあることが示唆される。

#### ◇結論および措置

- Health Canadaの安全性レビューで、妊娠中に[‘Tysabri’]による治療を受けた母親の新生児には、血液学的異常が発現する可能性があるかと結論された。
- 本レビューの完了後、カナダでの[‘Tysabri’]の製品情報が改訂され、新生児での血液学的異常の発現リスクについて記載された。
- Health Canadaは、すべての健康関連製品について行っているように、[‘Tysabri’]に関しても潜在的な有害反応を特定・評価するため、安全性情報を引き続きモニタリングする。新たな安全性リスクが見出された場合には、適切な措置を迅速に行う予定である。

---

#### 薬剤情報

◎Natalizumab[{ナタリズマブ(遺伝子組換え), Natalizumab (Genetical Recombination)}, ヒト化抗ヒト $\alpha$ 4インテグリンモノクローナル抗体, 多発性硬化症治療薬, クローン病治療薬] 国内: 発売済  
海外: 発売済

---

<sup>B</sup> 本安全性レビューでは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の情報、カナダ国内外での[‘Tysabri’]の使用に関する知見などが検討された。

Vol.15 (2017) No.19 (09/21) R03

【WHO】

●VigiBaseで特定された安全性シグナル (ibrutinibと間質性肺炎, pregabalinと色覚障害, SGLT2阻害薬と陰部そう痒症)

Signal (ibrutinib, pregabalin, SGLT2阻害薬)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 3, 2017

通知日:2017/06/19

[http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals\\_Newsletter\\_No3\\_2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No3_2017.pdf?ua=1)

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、有害事象と医薬品との間の因果関係(これまで知られていなかったか根拠不十分であった)を示唆する情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説であり、未確定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<sup>A</sup>。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOのVigiBase<sup>B</sup>に収載された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得ている。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム<sup>C</sup>の参加国それぞれ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1,500万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre (UMC)<sup>D</sup>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。



◇Ibrutinibと間質性肺炎

◇編集者より

このシグナルの評価完了後、間質性肺炎<sup>E</sup>の近縁語である間質性肺疾患 (ILD)<sup>F</sup>が、EUのSmPC(製品概要)に副作用として記載された。したがって、UMCが特定したこのシグナルが、規制機関およびMAHによって確定された。ILDに関する患者の適切なモニタリングや、ILDを発現した患者への臨床的対応に関する助言もSmPCに追加された。

<sup>A</sup> WHOのシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

<sup>B</sup> 個別症例安全性報告 (individual case safety report: ICSR) を収載した WHO の世界規模のデータベース。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.26) を参照。

[http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals\\_Newsletter\\_No3\\_2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No3_2017.pdf?ua=1)

<sup>C</sup> WHO Programme for International Drug Monitoring

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

<sup>E</sup> pneumonitis

<sup>F</sup> interstitial lung disease

### ◇Ibrutinibについて

Ibrutinibは、プロテインキナーゼ阻害薬(PKI)<sup>G</sup>クラスに属する抗悪性腫瘍薬である。

適応症は、マンテル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ワルデンストローム・マクログロブリン血症などである。

PKIクラスの他の医薬品の多くでは、間質性肺炎やそれに類する呼吸器系有害反応との因果関係が知られており、製品表示にも記載されている。

### ◇VigiBaseでの報告<sup>H</sup>

2016年5月時点で、ibrutinibの使用に関連した間質性肺炎がVigiBaseに39例収載されていた。これらは、米国(20例)、イタリア(14例)、ドイツ(3例)、および英国(2例)の各ファーマコビジランスセンターからの報告症例であった。

間質性肺炎は気付かないうちに発現していることが多いため正確な発現日が報告されていると期待することはできないが、症状の発現/診断/入院までの期間が報告されていた32人について得られたデータによれば、2週間～14.5カ月(中央値:6カ月未満)の範囲であった。このうち8例では症状の発現/診断/入院までの期間は2カ月以内、3例では9カ月以上であった。

転帰については5例の死亡例があったが、その多くでは、報告された有害事象(複数の場合あり)と基礎疾患の両方が死因であったと、報告者が判断したか、または報告書から結論された。これは治療していた疾患から予想されることであった。

16例では回復前にdechallenge<sup>I</sup>があったと報告されていた。他の4例ではnegative rechallenge<sup>J</sup>に関する報告があり、ibrutinibを同じ用量で(一部の患者では減量して)再開したところ間質性肺炎は再発しなかったこと、また一部の患者では再開時にステロイド治療も受けていたと報告されていた。

報告症例のうち、ibrutinibが唯一の報告薬であったのは11例、ibrutinibが唯一の被疑薬であったのは22例であった。

### ◇Ibrutinibと間質性肺炎との関連について

間質性肺炎の症例報告39例のパターンおよび病歴には、ibrutinibと間質性肺炎との因果関係を裏付けるに足る一貫性が示されている。

入手した情報、および症例報告に記載された有害反応のパターンに一貫性があったこと、またPKIクラスの医薬品は間質性肺炎や間質性肺疾患を引き起こす可能性のあることが知られていることから、ibrutinibについても間質性肺炎との間に因果関係が存在する可能性がある」と結論した。

[執筆者:Dr Birgitta Grundmark, Uppsala Monitoring Centre]

<sup>G</sup> protein kinase inhibitor

<sup>H</sup> 原文の表 1 (p.17)に、ibrutinibの使用に伴う間質性肺炎の報告 39 例のうち、因果関係の根拠が十分示されている患者 12 人の症例が説明されている。

<sup>I</sup> 薬剤の使用を中止すること(訳注)

<sup>J</sup> 薬剤の使用再開後に有害反応が再発しなかったこと。(訳注)



## ◇Pregabalinと色覚障害

## ◇Pregabalinについて

Pregabalinは2004年にEUおよび米国で承認され、神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛<sup>K</sup>、糖尿病性末梢性ニューロパチー、線維筋痛、てんかん、および全般性不安障害の治療を適応としている。

Pregabalinは $\gamma$ アミノ酪酸(GABA)<sup>L</sup>の類縁物質であり、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットと結合し、神経シナプスにおけるカルシウム流入を阻止し、神経伝達物質の放出を抑制することで、効果を発揮する。

## ◇VigiBaseでの報告

VigiBaseには、pregabalinの使用と色覚変化との関連が記載されたICSR<sup>B</sup>が25例収載されていた。このうち、症例報告で用いられていたMedDRA PT<sup>M</sup>が「色覚異常(colour blindness)」であった報告は8例、「色視症(chromatopsia)」であった報告は13例であった<sup>N</sup>。

## ◇Pregabalinと色覚障害との関連について

有害反応発現までの期間に関する情報が得られた症例では、有害反応はpregabalinの使用開始後、数時間～数日以内という早期に発現していた。

7例ではpositive dechallenge<sup>O</sup>が示され、pregabalinの使用中止後に、薬剤による有害反応から回復している。色覚異常はさまざまな原因(鎌状赤血球貧血、糖尿病、黄斑変性など)で起こり得る。Pregabalinは糖尿病性末梢性ニューロパチーの治療も適応としているため、糖尿病が色覚障害の原因であった可能性がある。しかしながら、今回の症例集積では、pregabalinを使用した適応が糖尿病性末梢性ニューロパチーであったと明確に記載されていたのは1例のみであり、この1例も患者はpregabalinの使用中止後に回復していることから、適応による交絡は除外される。今回の症例のうち、pregabalin以外の原因によるものと考えられるのは少数である。

文献では、vigabatrinやtiagabineの使用と色覚異常について報告されている。この作用は、vigabatrinやtiagabineのGABA作動性効果が網膜に及ぼすと考えられている。PregabalinはGABAの類縁物質であるため、おそらく同じ機序により色覚異常を引き起こすのではないかと考えられる。

[執筆者: Dr Linda Härmark, the Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb]

<sup>K</sup> 原文では‘postherpetic neuralgia’となっているが、次号(WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2017)で‘postherpetic neuralgia’に訂正された。(訳注)

<sup>L</sup>  $\gamma$ -aminobutyric acid

<sup>M</sup> preferred term (基本語)

<sup>N</sup> 原文の表1 (p.20)にこの計21例の各症例報告の詳細がまとめられている。表では、眼に関する医薬品有害反応(ADR)のみ記載され、眼以外のADRは省略されている。

<sup>O</sup> 薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること。(訳注)



## ◇SGLT2阻害薬と陰部そう痒症

## ◇SGLT2阻害薬について

SGLT2<sup>P</sup>阻害薬は比較的新しい経口抗糖尿病薬クラスである。現在このクラスでは3品目 (dapagliflozin, canagliflozin, およびempagliflozin)が、単独で、あるいは他の医薬品との併用で、2型糖尿病の治療用に販売されている。

陰部そう痒症は、このクラスの医薬品によくみられる非重篤有害反応であり、承認時点で認識されていた。

SGLT2阻害薬の主な安全性懸念の1つは、作用機序から考えると、尿中のグルコース濃度が高値となるため性器感染症のリスクが上昇することである。この性器感染症はよくみられるもので、臨床試験でも観察されており、かなり解析が進んでいる。性器感染症は主に真菌によるもので、女性では真菌性外陰炎、男性では真菌性亀頭炎として発現する。この感染症はSGLT2阻害薬の使用患者の5～10%に生じると推定されており、閉経前の女性、性器感染症の既往のある患者、肥満の患者では発生率が高めである。臨床試験では、性器感染症と尿糖値との関係を示すエビデンスは示されなかった。また、感染症の発現率は、治療開始後の数カ月間が最も高かった。

## ◇VigiBaseでの報告

2016年11月時点で、VigiBaseにおいて、dapagliflozin, canagliflozin, およびempagliflozinに関する報告で陰部そう痒症が記載されていたICSRが計99例特定された。

陰部そう痒症の報告のうち、48例(48.5%)はdapagliflozin, 31例(31.3%)はcanagliflozin, 20例(20.2%)はempagliflozinに関する報告であった。

報告のうち、女性でのイベントは67.7%, 男性は28.3%であった。

症例の40.4%はアメリカ大陸, 36.4%は欧州, 23.2%はアジアからの報告であった。

## ◇SGLT2阻害薬と陰部そう痒症との関連について

今回の通知の目的は、臨床試験では非重篤事象と報告されることがあっても、市販後に、医薬品の使用を中止せざるを得ないほど患者の生活の質に影響する重度のイベントが発現する可能性のあることに注意を促すためである。

また、医薬品の使用によりベネフィットが得られる患者が服薬コンプライアンスを維持できるよう、医薬品の開発業者や規制当局は、これらの有害作用の管理方法について追加のガイダンスを示す必要があると考えられる。

[執筆者: Dr Rebecca E Chandler, Uppsala Monitoring Centre]

---

<sup>P</sup> sodium glucose cotransporter-2

---

薬剤情報

- ◎Ibrutinib〔イブルチニブ, ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎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
- ◎Vigabatrin〔ビガバトリン, GABA-T特異的阻害剤, 抗てんかん薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Tiagabine〔タイアガビン, 抗てんかん薬〕海外: 発売済
- ◎Dapagliflozin〔ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物, Dapagliflozin Propylene Glycolate Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Canagliflozin〔カナグリフロジン水和物, Canagliflozin Hydrate, SGLT2阻害薬, 2型糖尿病治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Empagliflozin〔エンパグリフロジン, SGLT2阻害剤, 2型糖尿病治療薬〕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