



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.03 (2018/02/08)

目次

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- Febuxostat[‘Uloric’]:心関連死のリスク上昇をFDAが評価中2

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2017
 - シグナル: Amitriptylineとドライアイー製品表示で見落とされてきた副作用4
 - シグナル:経口避妊薬使用者でのリビドーの完全な消失の報告7

「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.16(2018) No.03(02/08) R01

【米FDA】

●Febuxostat[‘Uloric’]:心関連死のリスク上昇をFDAが評価中

Uloric (febuxostat): Drug Safety Communication - FDA to Evaluate Increased Risk of Heart-related Death

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2017/11/15, 2018/01/05(更新日)

<https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm585281.htm>

◇要約

Febuxostatの安全性に関する臨床試験結果の予備的解析において、febuxostat[‘Uloric’]の使用群では、allopurinol(別の痛風治療薬)の使用群に比べて心関連死のリスク上昇が示されたことを、FDAは国民一般に注意喚起する。FDAは2009年の[‘Uloric’]の承認時に、製造業者であるTakeda Pharmaceuticalsに今回の安全性試験を実施するよう要請していた。今後、最終解析結果が製造業者から提出された後にFDAは総合的なレビューを実施し、新たな情報が得られれば更新情報を通知する予定である。

Febuxostatの製品表示には、心血管事象に関する「警告および使用上の注意」が既に記載されている。というのは、承認前に行われた臨床試験で、febuxostat治療群ではallopurinol治療群に比べ、心関連事象(心臓発作、脳卒中、心関連死など)の発現率が高いことが示されていたためである。そのため、FDAは、この発現率の差についてさらに知見を得るため、同薬の承認・市販後に、安全性に関する追加の臨床試験を実施するよう求めていたが、その臨床試験が先頃終了した。

この安全性試験は、6,000人以上の痛風患者をfebuxostat治療群とallopurinol治療群のいずれかに割り付けて実施された。主要アウトカムは、心関連死、非致死性心臓発作、非致死性脳卒中、心臓への血液供給不全により緊急手術を要するに至った状態の複合であった。予備的解析では、febuxostat治療群ではallopurinol治療群に比べ、この複合アウトカム全体のリスク上昇は示されなかった。しかしながら、各アウトカムを個別に評価した結果、心関連死および全死亡(原因を問わない)のリスク上昇が示された。

◇背景

Febuxostatは、痛風(関節炎の一種)の成人患者の治療を適応として、FDAの承認を受けている。痛風では、体内で産生された尿酸が蓄積し、1カ所以上の関節で発赤、腫脹、疼痛が突然発生する。Febuxostatは血中尿酸値を下げる作用を有する。

◇勸告

医療従事者は、患者にfebuxostatを処方するか否か、またfebuxostatを使用中の患者で使用を継続するか否かを判断する際に、この安全性情報を考慮すべきである。疑問や懸念のある患者は、担当の医療従事者に相談すべきである。患者は自己判断で使用を中止せず、まず担当の医療従事者に相談すること。

関連情報

- ・同日付で本件に関するDrug Safety Communicationも発行されている。

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM584803.pdf>

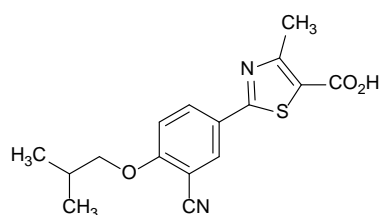
薬剤情報

- ◎Febuxostat〔フェブキソスタット、非プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬、高尿酸血症治療薬〕

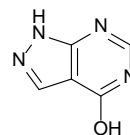
国内：発売済 海外：発売済

- ◎Allopurinol〔アロプリノール (JP)、プリン型キサンチンオキシダーゼ阻害薬、高尿酸血症治療薬〕

国内：発売済 海外：発売済



Febuxostat



Allopurinol

Vol.16 (2018) No.03 (02/08) R02

【WHO】

●シグナル: Amitriptyline とドライアイ—製品表示で見落とされてきた副作用

Signal: Amitriptyline and dry eyes – an ADR overlooked in labelling

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2017

通知日: 2017/10/25

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No5_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、または根拠が不十分であった)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^A。

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の副作用データベースであるVigiBase^Bに収録された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^C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1,600万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(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方法に従い、定期的に解析されている。



◇背景

VigiBase^B内の報告について、UMCとLareb^Eが合同のシグナル検出活動‘sprint’^Fを患者からの報告に重点を置いて実施したところ、amitriptylineとの関連で「ドライアイ」の医薬品有害反応(ADR)^Gが浮かび上がった。

^A 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/>

^B 個別症例安全性報告(individual case safety report: ICSR)を収録したWHOのグローバルデータベース。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.18)を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No5_2017.pdf?ua=1

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

^E オランダ・ファーマコビジランスセンター

^F sprint については下記サイトを参照(訳注)

www.dgda.gov.bd/index.php/who-umc-report-april-2015/file

^G adverse drug reaction

2017年1月時点でVigiBaseには、amitriptylineとの関連でドライアイのADRが40件報告されていた。また、検索範囲を拡げて、同じATC^Hコード[N06AA(非選択的モノアミン再取り込み阻害薬)]の医薬品すべてを対象とした場合、報告数は60件に増加した。

Amitriptylineは三環系抗うつ薬のクラスに属し、うつ病、不安症、および慢性疼痛の治療に用いられる。抗コリン作用があり、中枢・末梢神経系に存在する神経伝達物質のアセチルコリンを阻害する。そのため、自律神経機能のいくつかに影響を及ぼす(唾液分泌量の減少、鼻・喉の粘液分泌量の減少、発汗量の減少、体温の上昇、瞳孔の散大、排便回数の減少など)。これらの影響に加え、涙の分泌量も減少し、ドライアイを引き起こす¹⁾。

米国および英国では、amitriptylineの製品表示に「副作用」として抗コリン作用とその具体例が記載されているが、ドライアイや涙の分泌量の減少については両国とも製品表示に記載されていない^{2,3)}。

同じATC コードのclomipramineとmaprotilineについては、スウェーデンの製品表示の「警告および使用上の注意」の項に、コンタクトレンズの使用者は涙の分泌量の低下により角膜に障害が生じる可能性があることが記載されている。しかしながら、「副作用」の項で、ドライアイや涙の分泌量減少について直接言及してはいない^{4,5)}。

◇VigiBaseの報告

VigiBaseに収載された、amitriptylineに関連したドライアイの報告40件のうち、37件は女性、2件は男性、1件は不明であった。全体の半数は米国、1件はニュージーランド、残りは欧州の様々な国からの報告であった。Amitriptylineとの関連でドライアイが報告された40件のうち、14件ではamitriptylineが唯一の被疑薬として報告されていた。また、positive dechallenge^Iが9件、positive rechallenge^Jが1件報告されていた。1件の報告では、ドライアイのため角膜潰瘍、視力の顕著な低下、眼の長期障害が患者に生じたことが記載されていた。別の1件では、ドライアイが眼の痛みを伴ったと報告されていた。既にドライアイのあった患者がamitriptylineを使用したことにより、ドライアイが増悪した症例もあった。

◇結論

ドライアイが製品表示で見落とされてきた理由の1つとして考えられるのは、ドライアイはamitriptylineの抗コリン作用の結果であることが多くの医療従事者にはよく知られており、また特に「抗コリン作用」の文言が製品表示に記載されていたためであろう。しかしながら、患者にとっては抗コリン作用とドライアイは到底結びつかないため、amitriptylineの患者向け添付文書^KおよびSmPC^Lを改訂してドライアイを副作用として明確に記載することは有用であると考えられる。

^H Anatomic Therapeutic Chemical classification (解剖治療化学分類法)

^I 薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること。

^J 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること。

^K patient information leaflet

^L summary of product characteristics (製品概要)

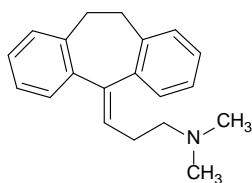
[執筆者: Dr Henric Taavola, Uppsala Monitoring Centre]

文献および関連資料

- 1) Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's Pharmacology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
- 2) US Daily Med: Product label for amitriptyline. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=61d2da8d-b435-4ada-a013-401786f7cace>. Accessed: 24 January 2017.
- 3) Electronic Medicines Compendium: Summary of product characteristics for amitriptyline. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25741>. Accessed: 24 January 2017.
- 4) FASS. Summary of Product Characteristics for klomipramin (synonym for clomipramine, Anafranil®). Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19741004000068>. Accessed: 24 January 2017.
- 5) FASS. Summary of Product Characteristics for maprotilin (synonym for maprotiline, Ludiomil). Available from: <http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19790406000046>. Accessed: 24 January 2017.

薬剤情報

©Amitriptyline [アミトリプチリン塩酸塩 (JP), Amitriptyline Hydrochloride, 三環系抗うつ薬] 国内:
発売済 海外: 発売済



Amitriptyline

Vol.16 (2018) No.03 (02/08) R03

【WHO】

●シグナル: 経口避妊薬使用者でのリビドーの完全な消失の報告

Signal: Complete loss of libido reported for women on systemic hormonal contraceptive

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2017

通知日: 2017/10/25

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No5_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、または根拠が不十分であった)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^A。

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の副作用データベースであるVigiBase^Bに収録された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^C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1,600万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsalaモニタリングセンター(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方法に従い、定期的に解析されている。



◇背景

2016年10月に、2品目の経口避妊薬(desogestrel, およびethinylestradiol/levonorgestrel配合剤)に関するVigiBase^B内の報告について、UMCとLareb^Eが合同のシグナル検出活動‘sprint’^Fを患者からの報告に重点を置いて実施したところ、最初に浮かび上がった有害事象は「リビドー消失」^G

^A 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/>

^B 個別症例安全性報告(individual case safety report: ICSR)を収録したWHOのグローバルデータベース。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.18)を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO-Pharmaceuticals_Newsletter_No5_2017.pdf?ua=1

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

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

^E オランダ・ファーマコビジランスセンター

^F sprintについては下記サイトを参照(訳注)

www.dgda.gov.bd/index.php/who-umc-report-april-2015/file

^G loss of libido

(MedDRAの基本語)であった。経口避妊薬のSmPC^Hおよび患者向け添付文書^Iの多くに、「リビドー減退」^J、「リビドー亢進」^K、「リビドーの変化」^Lは記載されているが、経口避妊薬の使用者でのリビドーの完全な消失の報告に言及されていることはまれである^{1,2)}。

ほとんどの経口避妊薬はリビドーに影響を及ぼす可能性があり、リビドーが完全に消失する場合もあることを多くの医療従事者は認識していると考えられる。しかしながら、経口避妊薬を使用している女性に、リビドーへのこの影響が必ずしも周知されているとは限らない。リビドー減退については患者用添付文書の多くに記載されている。リビドー減退ならば一部の使用者は容認できるかもしれないが、リビドー消失が避妊薬使用の有害反応ならば、容認できる使用者はもっと少なくなるであろう。

◇VigiBaseの報告

2016年10月6日時点で、VigiBaseには経口避妊薬(ATC^Mコード:G03A)に関連したリビドー消失の報告が694件収載されていた。このカテゴリで報告数の多かった上位10品目を表1に示す。

報告国は四大陸にわたっている。報告の多くは18~44歳の年齢層(65%, 分布は均等)であり、これは経口避妊薬を最もよく使用している年齢層と一致している。

VigiBaseでは、経口避妊薬の使用との関連で、「リビドー減退」が1743件、「リビドー亢進」が55件報告されていた。「リビドー減退」および「リビドー消失」は「リビドー亢進」より副作用として実際に頻度が高いのか、また「リビドー減退」および「リビドー消失」の方が深刻な問題であるため患者から報告される割合が高いのかは、このデータからは分からない。

VigiBaseでの694件の報告のうち半数以上では、経口避妊薬の使用を中止したか否かの情報が不足していた。しかしながら、114件では、positive dechallenge^Nまたはpositive rechallenge^Oにより、経口避妊薬とリビドー消失との間の因果関係が明確に示されている。報告のうち112件では、positive dechallengeが記載されており、そのうち2件ではpositive rechallengeも記載されている。112件の報告のうち77件は、消費者/非医療従事者から提出されていた。報告の中で女性達は、リビドーの完全な消失により生活がどのような影響を受けたかを自分自身の言葉で語り^P、また使用していた経口避妊薬がリビドーの完全な消失に関連するとは思っていなかったと述べていた。

◇結 論

女性やカップルのそれぞれでニーズが異なっており、それによってどの避妊法を使用するかの

^H summary of product characteristics (製品概要)

^I patient information leaflet

^J decreased libido

^K increased libido

^L changes in libido

^M Anatomic Therapeutic Chemical classification (解剖治療化学分類法)

^N 薬剤の使用中止で、有害反応が消失または軽減すること。

^O 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること。

^P 女性の言葉の例: “Why use birth control pills if you never want to have sex?” (性行為をしたくなかったら避妊薬は使用しないでしょう?)

決定が左右される。経口避妊薬が使用者のリビドーに影響するリスクについては、処方時に女性に伝える必要がある。それにより、女性はこの問題が起こった場合、避妊法の選択を考え直すことができる。

製造業者は、患者報告への回答の1つとして、「“リビドー減退”は記載されており、“リビドー消失”もそれに含まれると考えられる。」と述べている。

しかしながら、この説明では使用者に十分な情報を与えているとは思われない。

経口避妊薬を使用するとリビドーが消失する使用者にとって、生活の質を維持し、ノンコンプライアンスのリスクを減らすために、避妊法の変更が必要となる場合がある。患者向け添付文書に、リビドー消失の可能性があることをもっと明確に示すことが推奨される。

表1: MedDRA基本語「リビドー消失」に関連する報告数の多かった経口避妊薬(ATCコード:G03A)上位10品目 (VigiBase)

| 医薬品 | 報告数 | IC ₀₂₅ ^Q | 報告国数 |
|----------------------------------|-----|--------------------------------|------|
| Levonorgestrel | 406 | 3.37 | 17 |
| Medroxyprogesterone | 87 | 2.80 | 4 |
| Drospirenone/ Ethinylestradiol | 52 | 1.68 | 9 |
| Etonogestrel | 43 | 2.04 | 7 |
| Ethinylestradiol/ Etonogestrel | 31 | 2.22 | 8 |
| Ethinylestradiol/ Levonorgestrel | 29 | 1.90 | 10 |
| Desogestrel | 23 | 3.84 | 3 |
| Ethinylestradiol/ Norelgestromin | 16 | 0.47 | 3 |
| Ethinylestradiol/ Norgestimate | 9 | 1.11 | 2 |
| Desogestrel/ Ethinylestradiol | 7 | 0.20 | 4 |

[執筆者: Ms Sarah Watson, Uppsala Monitoring Centre]

文献および関連資料

- 1) Electronic Medicines Compendium: Summary of Product Characteristics for systemic hormonal contraceptives. Available from: www.medicines.org.uk/emc/ Accessed: 1 November 2016.
- 2) US DailyMed: Product label for systemic hormonal contraceptives. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/> Accessed: 1 November 2016.
- 3) Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Stat Methods Med Res.* Feb 2013;22(1):57-69.

^Q IC (Information Component) は WHO でのシグナル検出の指標。IC₀₂₅ が正の値であることは、その医薬品について、その副作用の報告数がバックグラウンドデータに比べ、予想された以上に多いことが統計的有意性をもって示されていることを意味する。(訳注)

薬剤情報

- ◎Levonorgestrel〔レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Medroxyprogesterone〔メドロキシプロゲステロン酢酸エステル(JP), Medroxyprogesterone Acetate, 黄体ホルモン剤〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Drospirenone〔ドロスピレノン, 黄体ホルモン剤〕国内:発売済 海外:発売済
※国内ではDrospirenone/Ethinylestradiolの配合剤のみ発売済
- ◎Ethinylestradiol〔エチニルエストラジオール(JP), 卵胞ホルモン剤〕国内:発売済 海外:発売済
※国内ではエチニルエストラジオール単独での適応は抗悪性腫瘍薬のみ
- ◎Etonogestrel〔黄体ホルモン剤〕海外:発売済
- ◎Desogestrel〔デソゲストレル, 黄体ホルモン剤〕国内:発売済 海外:発売済
※国内ではDesogestrel / Ethinylestradiolの配合剤のみ発売済
- ◎Norelgestromin〔黄体ホルモン剤〕海外:発売済
- ◎Norgestimate〔黄体ホルモン剤〕海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子