



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.12 (2017/06/15)

目 次

各国規制機関情報

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

- Codeine含有処方箋鎮痛・鎮咳薬およびtramadol含有処方箋鎮痛薬: FDAは小児での使用を制限し、授乳婦では使用しないよう勧告.....2

【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Codeine 含有医薬品: 使用に伴うリスクおよび患者アクセスの変更(消費者向け通知)7

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2017
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル(idelalisibと白質脳症, levothyroxineとパニック発作).....11

「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.12 (06/15) R01

【 米FDA 】

●Codeine 含有処方箋鎮痛・鎮咳薬および tramadol 含有処方箋鎮痛薬:FDA は小児での使用を制限し、授乳婦では使用しないよう勧告

Codeine and Tramadol Medicines: Drug Safety Communication - Restricting Use in Children, Recommending Against Use in Breastfeeding Women

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日:2017/04/20

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm554029.htm>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf>

(抜粋)

本通知は、2015年7月1日付のFDA Drug Safety Communication^A(小児でのcodeine含有鎮咳・感冒薬使用に伴う潜在的リスク)、および2015年9月21日付のFDA Drug Safety Communication^B(17歳以下の小児での鎮痛薬のtramadol使用に伴うリスク)の更新情報である。

◆MedWatch Safety Information

◇要約

FDAは、codeine含有医薬品およびtramadol含有医薬品の小児での使用を制限する。Codeineおよびtramadolは、呼吸緩慢や呼吸困難、死亡などの重篤なリスクを伴う。12歳未満の小児ではこれらのリスクがさらに高まると考えられるため、使用すべきではない。12歳以上であっても、特定の小児集団では、codeineおよびtramadolの使用を制限すべきである。Codeineの単一成分製剤、およびすべてのtramadol含有製品は、成人での使用のみがFDAの承認を受けている。FDAはまた、授乳婦はcodeine製品およびtramadol製品を使用しないよう勧告している。母乳栄養児に害を及ぼす可能性があるためである。

このため、FDAは、codeineまたはtramadolを含有するすべての処方箋薬の製品表示について、数箇所の改訂を要求している。2013年にFDAは、18歳未満の小児において扁桃摘出術/アデノイド切除術後の疼痛治療でのcodeineの使用に制限を課した^Cが、この新たな対策によりその使用制限がさらに強化される。製品表示の改訂内容は以下の通りである。

^A <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM453228.pdf>

・NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.17 (2015/08/27)参照。

^B <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM463471.pdf>

・NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.23 (2015/11/19)参照。

^C <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM339116.pdf> (訳注)

・NIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.06 (2013/03/14)参照。

- 12歳未満の小児における鎮痛・鎮咳のためのcodeineの使用および鎮痛のためのtramadolの使用を「禁忌」(FDAの最も強い警告)とし、codeineおよびtramadolの製品表示に追加。
- 18歳未満の小児で、扁桃摘出術/アデノイド切除術後の疼痛治療のためのtramadol使用を新たな「禁忌」とし、tramadolの製品表示に追加。
- 肥満、または閉塞性睡眠時無呼吸症や重度の肺疾患などの症状のある12～18歳の青少年では、重篤な呼吸障害のリスクが高まる可能性があるため、codeineおよびtramadolを使用しないよう勧告する新たな「警告」を、codeineおよびtramadolの製品表示に追加。
- Codeineまたはtramadolを使用している授乳婦は、乳児に重篤な有害反応が発現するリスクがあるため、授乳を推奨しないという強化した「警告」を追加。重篤な有害反応とは、過度の眠気、哺乳困難、あるいは致死性となり得る重篤な呼吸障害などである。

◇背景

Codeineは、疼痛・咳嗽の治療、tramadolは疼痛の治療を適応として承認を受けている。

◇勧告

医療従事者は、tramadol含有医薬品、およびcodeineの単一成分製剤は、成人での使用のみを適応として承認を受けていることに留意すべきである。12歳未満の小児、および18歳未満の青少年、とりわけ、特定の遺伝的要因、肥満、閉塞性睡眠時無呼吸症、その他の呼吸障害のある患者での咳嗽および疼痛の管理には、OTC薬、あるいはFDA承認の他の処方箋薬の推奨を検討すること。咳嗽は、感染症による二次性のもや重篤ではないことが多く、また通常は自然治癒するため、治療が必要ではない場合がある。

介護者や患者は、医薬品にcodeineやtramadolが含有されているか知るため、必ず処方箋薬のボトルの表示を読むべきである。小児の担当医か薬剤師に質問してもよい。Codeineまたはtramadolを使用している小児(年齢を問わず)や、母乳を介してcodeineまたはtramadolに曝露されている乳児では、呼吸障害の徴候が現れていないか注意深く観察すること。呼吸障害の徴候とは、呼吸緩慢や浅呼吸、呼吸困難や喘鳴(noisy breathing)、錯乱、異常な眠気、哺乳困難、筋緊張低下などである。いずれかの徴候に気付いた場合には投薬を中止し、救急外来に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。

◆Drug Safety Communication

◇データの要約

◇Codeineに関する報告

1969年1月～2015年5月のFDA有害事象報告システム(FAERS)^Dデータベースを検索した結果、18歳未満の小児でのcodeine含有医薬品の使用に伴う呼吸抑制の症例が、世界全体で64例(死亡

^D FDA Adverse Event Reporting System

24例を含む)見出された。50例は12歳未満の小児での報告であった。呼吸抑制が発現するまでの投与回数は1~18回(中央値:5回)と幅があった。これらの症例で最も多く報告されているcodeine含有医薬品は、acetaminophen^Eとcodeineを含有する鎮痛薬、およびpromethazineとcodeineを含有する鎮咳・感冒薬(phenylephrine含有/不含を問わず)であった。

死亡が報告された24例のうち、21例は12歳未満の小児であった。これらの症例でのcodeine含有医薬品の使用理由は、扁桃摘出術/アデノイド切除術後の疼痛管理、その他の術後疼痛、全身性疼痛、咽喉痛またはレンサ球菌性咽頭炎による疼痛、ならびに咳嗽、感冒であった。

64例のうち10例で、チトクロムP450のアイソザイム2D6(CYP2D6)遺伝子型について報告されていた。この10例のうち7例では、患者はultra-rapid metabolizerであり、そのうち5人が死亡した。CYP2D6のultra-rapid metabolizerでは、体内で危険となり得る高濃度までcodeineがモルヒネ(codeineの活性代謝物)に急速に変換され、致死性または生命を脅かす呼吸抑制を引き起こすことがある。残りの3人はextensive metabolizer^Fであったが、1人が死亡している。

64例のうち15例で、codeineまたはモルヒネの血中濃度が報告されていたが、残りの49例では報告されていなかった。血中濃度は、13例では治療域を超えており、2例では治療域内であった。血中濃度が治療域内であった患者の1人は、扁桃摘出術/アデノイド切除術後の疼痛管理後に死亡した。

◇Tramadolに関する報告

1969年1月~2016年3月のFDA有害事象報告システム(FAERS)データベースを検索した結果、18歳未満の小児での呼吸抑制の症例が世界全体で9例(死亡3例を含む)見出された。Tramadolによる治療を数日間受けていた15歳の患者1人を除き、投薬開始後24時間以内に呼吸抑制が発現していた。

死亡3例は、米国外の6歳未満の小児での症例であった。3例すべてで、tramadolの血清中濃度の上昇が報告されていた。これらの小児でのtramadolの使用理由は、扁桃摘出術後の疼痛治療、内反足手術後の疼痛治療、および発熱の管理であった。3例すべてでtramadolの経口用滴剤が使用されていたが、これは米国では販売されていない剤型である。

CYP2D6のultra-rapid metabolizerであることが報告されていた1例は、フランスの5歳児での症例で、アデノイド口蓋扁桃摘出術後退院し、その夜tramadolを単回使用した。翌朝、オピオイド中毒で再入院となったが、蘇生した²²⁾。尿検査で、代謝産物の濃度上昇が示された。CYP2D6の遺伝子型検査により、ultra-rapid metabolizerに相当する3つの機能性アレルを有することが判明した。

米国での1例の非致死例は、6歳の小児が手足のニューロパチーのためtramadolを処方された症例であった。3回目の投与後、この患者は呼吸抑制を発現し、無反応となった。患者はnaloxoneを2回投与された後、完全に回復した。

それ以外の4例の非致死例は、筋骨格痛または坐骨神経痛のためtramadolを処方された十代の

^E acetaminophen は JP, USP 表記。INN 表記は paracetamol。(訳注)

^F 通常の代謝活性を有する人(訳注)

小児での症例で、tramadolを1～数回使用後、無反応や傾眠が発現したと報告されていた。いずれの症例も医学的介入を要した。このうち2例は米国での症例であった。

◇授乳婦

Codeineとその活性代謝物のモルヒネは、母乳中に移行する。授乳中のcodeineの使用に関し、関連データを求めて医学文献を検索した結果、呼吸抑制および鎮静の報告(乳児の死亡例1例を含む)が、特にCYP2D6のultra-rapid metabolizerの遺伝子型をもつ母親で、数多く見出された¹⁻¹⁹⁾。

この乳児の死亡例では、母親がCYP2D6のultra-rapid metabolizerであることがわかった。CYP2D6のultra-rapid metabolizerでは、母乳に移行するモルヒネが高濃度となる可能性があり、その結果、母乳栄養児の死亡につながる可能性がある。Codeineとacetaminophenの両剤を使用している授乳婦の乳児とacetaminophenを単独で使用している授乳婦の乳児とで傾眠状態を比較した別の研究で、codeineとacetaminophenの両剤に曝露された群の方が傾眠の発現頻度が高かった。これらの乳児の母親の中には、CYP2D6のultra-rapid metabolizerが含まれていた^{15,16)}。

母親がcodeineのultra-rapid metabolizerである場合、モルヒネの血清中濃度が予想以上に高くなり、乳児にとって危険なレベルを上回る可能性がある。Codeineの代謝が通常である場合、母乳中へのcodeineの移行は少量であり、用量依存性である。

「妊娠中および授乳中の医薬品」⁵⁾によれば、tramadolおよびその薬理的活性代謝物(O-desmethytramadol)のいずれも、母乳中に移行する。100 mgの用量での絶対的バイオアベイラビリティの平均は75%である。したがって、推奨用量を摂取した場合、上記の報告例を上回る量の医薬品が母乳中に移行する可能性がある。この曝露が母乳栄養児に及ぼす影響は明らかになっていない。

文献および関連資料(抜粋)―完全な文献リスト(1～24)は原文を参照

- 1) Halder, et al. Codeine and breastfeeding mothers. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2015. 24(1):5-7.
- 2) Willmann S, Edginton AN, Coboeken K et al. Risk to the breast-fed neonate from codeine treatment to the mother: a quantitative mechanistic modeling study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86:634-43.
- 3) Madadi P, Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1267-84.
- 4) Hale, Thomas, Ph.D. Medications and Mother's Milk: A Manual of Lactational Pharmacology-2017, 17th edition. Hale Publishing, L.P.
- 5) Briggs, G and Freeman, R. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation, 10th ed. Wolters Kluwer, 2015.

関連情報

- FDAのcodeine関連情報サイト
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118108.htm>
- FDAのtramadol関連情報サイト
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm462997.htm>
- FDAのオピオイド系薬関連情報サイト
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>
- 2017年4月20日付でFDA医薬品評価研究センターの規制プログラム担当副センター長 Douglas Throckmorton (M.D.) から発表された、小児および授乳婦でのcodeineおよびtramadolの使用に関する新たな警告に関する声明
<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm553285.htm>
- 消費者向け最新情報:codeineおよびtramadolが小児で呼吸障害を引き起こす可能性について
<https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm315497.htm>
- 授乳婦によるcodeine製品およびtramadol製品の使用に関するQ&A
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118113.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.13 No.23 (2015/11/19), Vol.13 No.17 (2015/08/27), Vol.13 No.09 (2015/05/07), Vol.11 No.06 (2013/03/14), 【豪TGA】Vol.15 No.12 (2017/06/15) (本号), Vol.13 No.19 (2015/09/24), 【NZ MEDSAFE】Vol.13 No.15 (2015/07/30), 【EU EMA】Vol.13 No.09 (2015/05/07), Vol.11 No.15 (2013/07/18), 【英MHRA】Vol.11 No.16 (2013/08/01), ほかに

薬剤情報

- ◎Codeine〔コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), オピオイド系鎮咳薬, 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。
- ◎Dihydrocodeine〔ジヒドロコデインリン酸塩, Dihydrocodeine Phosphate (JP), オピオイド系鎮咳薬, 鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Tramadol〔トラマドール塩酸塩, Tramadol Hydrochloride, オピオイド系鎮痛薬, がん疼痛・慢性疼痛治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Paracetamol〔アセトアミノフェン, Acetaminophen (JP, USP), 非ピリン系解熱鎮痛薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Promethazine〔プロメタジン塩酸塩, Promethazine Hydrochloride (JP), 抗ヒスタミン薬, 制吐薬, 鎮静薬〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.15 (2017) No.12 (06/15) R02

【 豪TGA 】

●Codeine 含有医薬品:使用に伴うリスクおよび患者アクセスの変更(消費者向け通知)

Codeine-containing medicines: Harms and changes to patient access

News & public notices

通知日:2017/04/10

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/consumer-fact-sheet-codeine-containing-medicines-harms-changes-patient-access.pdf>

◇何が変更されるのか

2018年2月1日以降, codeineを含有する医薬品は処方箋なしでは入手できなくなる。

処方箋を必要としない, codeine含有薬に代わる有効な医薬品を選択する際に, 担当の薬剤師の助言を得ることが可能である。強い疼痛または慢性疼痛があるときには担当医の診察を受ける必要があり, 薬物療法を受ける場合には処方箋が必要となるであろう。

◇なぜcodeineへのアクセスが変更されるのか

一部のオーストラリア国民は, codeineに伴うリスクがどのくらい高いのか認識していない。

Codeine含有OTC鎮痛薬のベネフィットは, codeineを含有しないOTC鎮痛薬をわずかに上回るだけであることを, ほとんどのオーストラリア国民は知らない。その一方, codeine含有医薬品は, codeineへの耐性や身体依存が発現するなど, 健康上の高いリスクを伴う。

Codeineはモルヒネに類似のオピオイド系薬であり, モルヒネと同様, ケシを原料としている。Codeineは, オピオイド耐性, 依存, 嗜癖, 中毒を引き起こし, さらに高用量の使用により死に至ることがある。

◇Codeineの使用に伴うリスク

Codeineへの耐性が生じるとcodeineの効力が低下し, 同程度の鎮痛効果を得るには, ますます多くの用量を身体が必要とするようになる。Codeineの使用を中止すると, **重度の離脱症状**が発現することがある。例えば, **頭痛や筋肉痛, 気分動揺, 不眠症, 悪心, 下痢**などである。これらの離脱症状の中には, 例えば頭痛や筋肉痛のように, 低用量codeine製品の適応症に似た症状もあるため, 患者は誤ってcodeineをさらに継続したり, 増量することがある。

オーストラリアで, **codeine中毒**は偶発的, 意図的死亡の両方に関与している。現在OTC薬として販売されているcodeine含有医薬品は通常, paracetamol^Aかibuprofenのいずれかとの配合剤である。Codeine含有医薬品を, 例えば慢性疼痛のため常用した場合, 一部の患者では, 気付かぬうちにcodeineへの嗜癖や耐性が生じることがある。推奨用量を超えて配合剤を摂取した場合, 重篤な副作用が発現する可能性がある。また, 推奨用量での使用は安全と考えられるが, paracetamolを高

^A paracetamol は INN 表記。JP, USP 表記は acetaminophen。(訳注)

用量で長期に使用すると**肝障害**をきたすことがあり、さらに**ibuprofen**の長期使用による最も重大な有害作用には、**重篤な内出血**、**腎不全**、**心臓発作**などがある。

また**codeine**は、咳嗽・感冒の症状を緩和する薬剤にも含まれていることがあるが、咳嗽・感冒の症状緩和には、より安全で有効な医薬品がある。患者にとってどれが最適か、担当の薬剤師または医師に相談して助言を得ること。

◇どのように助言を得るか

Codeineのリスクを最小限に抑える上で薬剤師は重要な役割を担う

薬局で現在販売されている**codeine**含有OTC薬を処方箋なしで入手できるのは、2018年1月31日までである。薬剤師はそれ以降もこれまでと同様、消費者に重要な情報を提供し、助言を行う。

多くの人々では、急性疼痛、咳嗽や感冒の症状は、より安全な医薬品で管理すべきである。急性疼痛については、**paracetamol**または**ibuprofen**を含有する医薬品や、両剤の併用などが考えられる。担当の薬剤師は、患者にとって最適な医薬品について助言することができる。患者が他の医学的症状(胃、腎臓、肝臓、心臓などの問題)がある場合は特に、担当の薬剤師に相談することが重要である。

◇担当医への相談

疼痛が持続している患者は、担当の医師や医療従事者に相談して、**codeine**に代わる、より良い治療法を決めるべきである。代替治療法には、別のOTC薬や処方箋薬、理学療法士などによる非薬物療法、運動やリラクゼーションなどの自己管理ツール、あるいは疼痛治療の専門医やペインクリニックの受診などが考えられる。

理学療法士などによる治療については、**Medicare**による公費助成を受けられる治療であるか担当医に尋ねること。**Chronic Disease Management Plan**または**Team Care Arrangement**の治療計画が一般診療医(**General Practitioner: GP**)により作成された場合、理学療法士などによる治療に対して**Medicare**から助成が受けられる^B。

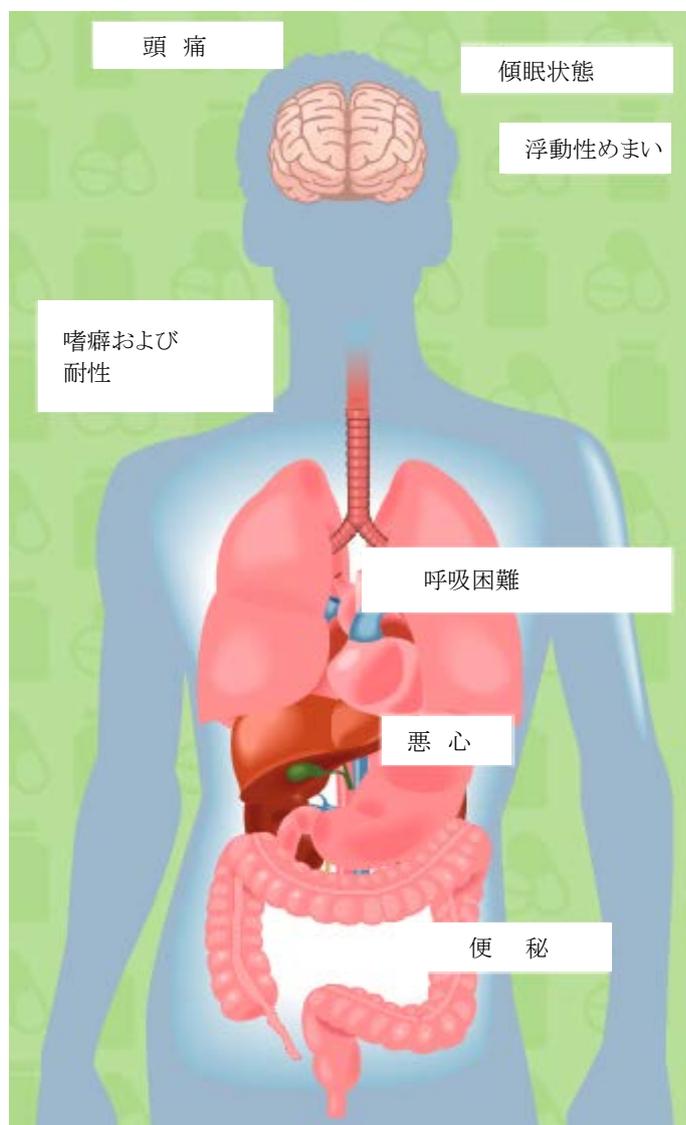
Codeine以外では管理できないと考える患者、および離脱症状が発現した患者は、担当医に相談すること。

^B 詳細は下記サイトを参照:

www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/mbsprimarycare-chronicdisease-pdf-infosheet

◇Codeineの使用により、耐性、依存、嗜癮、中毒、さらには死亡に至る可能性がある

図:主な症状



参考情報

※2016年12月20日付で豪TGAは、codeine含有医薬品の分類をスケジュール2もしくは3^cからスケジュール4(処方箋薬のみ)に変更する決定を行ったことを通知している(施行は2018年2月1日から)。この決定を行う上で、codeine含有OTC医薬品の過量摂取および乱用を原因とする有害

^c オーストラリアでの医薬品のスケジュールとは、医薬品の入手と販売に対する規制のレベルで、Standard for the Uniform Scheduling of Medicines and Poisons (SUSMP)により定められている。スケジュール2は薬局で販売可能、スケジュール3は薬剤師のみが販売可能とされた医薬品を示す。(訳注)

反応に関する有力なエビデンス, ならびに米国, 欧州のほとんどの国, 香港, UAEなどでは既に処方箋なしでの販売を禁止していることが考慮された。

<https://www.tga.gov.au/media-release/update-proposal-rescheduling-codeine-products>

※2017年5月29日付で豪TGAは, codeine含有医薬品への患者アクセス変更に関する情報サイトを開設した。

<https://www.tga.gov.au/community-qa/codeine-information-hub>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.15 No.12 (2017/06/15) (本号), Vol.13 No.17 (2015/08/27), 【豪TGA】Vol.11 No.01 (2013/0108), 【EU EMA】Vol.13 No.09 (2015/05/07), 【英MHRA】Vol.11 No.16 (2013/08/01), ほか

薬剤情報

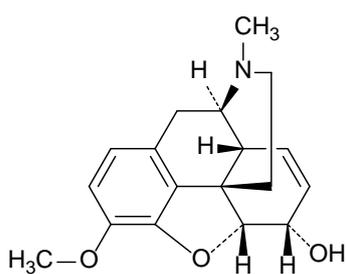
◎Codeine [コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate (JP), オピオイド系鎮咳薬, 鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Codeineは, INN表記ではなく, WHOのATC分類による表記。

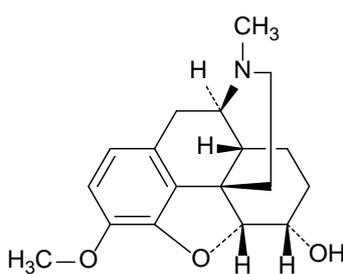
◎Dihydrocodeine [ジヒドロコデインリン酸塩, Dihydrocodeine Phosphate (JP), オピオイド系鎮咳薬, 鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Paracetamol [アセトアミノフェン, Acetaminophen (JP, USP), 非ピリン系解熱鎮痛薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

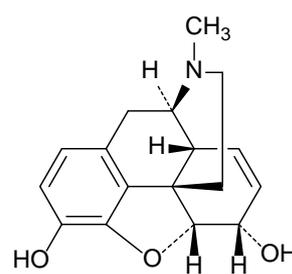
◎Ibuprofen [イブプロフェン (JP), NSAID] 国内: 発売済 海外: 発売済



Codeine



Dihydrocodeine



Morphine

Vol.15 (2017) No.12 (06/15) R03

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル(idelalisib と白質脳症, levothyroxine とパニック発作)

Signal (idelalisib, levothyroxine)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2017

Web掲載日:2017/04/18

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_Pharmaceuticals_Newsletter_No2_2017_Rv.pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、「今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有害事象と医薬品の因果関係の可能性に関する情報」として定義している。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、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に掲載されているシグナルは、WHOのVigiBaseに収載された個別症例安全性報告(ICSR)^Aの情報にもとづいている。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^B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1,400万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre (UMC)^C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^D。



◇Idelalisibと白質脳症

◇Idelalisibについて

Idelalisibは脂質キナーゼの阻害薬として初の医薬品であり、2014年に、再発した慢性リンパ性白血病 (CLL)^Eおよび再発した特定のリンパ腫の治療を適応として、米国および欧州で製造販売承認を受けている。承認適応の根拠には、2つの主要な試験 (pivotal trial) での暫定的結果が含まれていた。Idelalisibは、医薬品への患者の早期アクセスを可能にするための迅速な承認方法が採

^A 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.29)を参照。

http://www.who.int/entity/medicines/publications/pharm_news_no1_2017.pdf?ua=1

^B WHO Programme for International Drug Monitoring

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

^D WHOのシグナルの定義については以下のサイトを参照。(訳注)

<http://who-umc2010.phosdev.se/DynPage.aspx?id=115092&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7614>

^E chronic lymphocytic leukaemia

用されており、継続中の臨床試験の最終結果は市販後に提出されることになっている。

◇VigiBaseでの報告

2016年9月時点で、VigiBaseにはidelalisibの使用に伴う白質脳症の症例報告が計7例収載されていた(臨床試験から4例, 自発報告から3例)。そのうち5例は, JCウイルス^F陽性(PCR検査による)の進行性多巣性白質脳症(PML)^Gであった。

報告国は, 米国(2例), ドイツ, スペイン, ポルトガル, スイス, および英国(それぞれ1例ずつ)であった。

7例中6例で, idelalisibおよびrituximabの両方が被疑薬と考えられていた。そのうち1例では, 併用されていた他の医薬品(fludarabine, cyclophosphamide, benmustine, alemtuzumab, およびibrutinib)も被疑薬と考えられていた。残りの1例では, rituximabの使用歴がなく, 併用療法で使用されていなかったと報告されており, この症例ではobinutuzumabが被疑薬の1つとして挙げられていた。

7例中3例は致命的転帰をたどり, 2例では報告時点で回復中と記載されていた^H。

◇PLMとの関連について

PMLは, 基礎疾患(idelalisibの適応症), およびrituximabの使用(idelalisibはrituximabとの併用で承認を受けている)のいずれとも関連がある。これらの交絡因子があるとはいえ, 市販後まだ間もないことから(市販後の実際の使用者数は公表されていない), idelalisibの使用に伴うPMLの発生率は予想されたより多いと考えられることが, 6例の報告から示唆されている。

また, 6例中2例で, PMLの診断時にrituximabを併用していたとの報告はなく, 1例ではrituximabの使用歴が報告されていなかった。

本シグナルについて通知する目的は, CLL患者においてrituximabにidelalisibを併用することによりPMLのリスクが上昇するのかを明らかにするため, さらなる研究を促すことである。リスク上昇が示された場合, PML発症リスクの高い他の医薬品で実施されているようなリスク最小化策をidelalisibについても検討することが考えられる。

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

※引用文献(1~17)は原文を参照。

◇製造販売承認業者からの回答

現時点でのデータに関するWHO UMCのレビューでは, 市販後の使用者数がまだ少ないことを考慮すると, idelalisibに伴うPMLの症例報告の総数は予想以上に多い可能性があることが示され

^F John Cunningham virus

^G progressive multifocal leukoencephalopathy

^H 原文 p.18 に, 7 例それぞれの症例の詳細(ナラティブ)が記載されている。(訳注)

た。しかしながら、個別症例安全性報告 (ICSR)^A、臨床試験データ、FAERSおよびVigiBaseの各データベースのシグナル解析、医療保険データなど、MAHが入手したデータをレビューした結果からは、CLL患者での治療にidelalisibを追加することにより、抗CD20モノクローナル抗体とPML発現との既知の関連以上にリスクを高めることを示すエビデンスは得られていない。Idelalisibに関してあらゆる安全性情報を引き続き慎重に評価し、医薬品有害反応が特定された場合は早急に処方情報を改訂する。



◇Levothyroxineの使用に伴うパニック発作

◇Levothyroxineについて

サイロキシンは体内の代謝を調節するホルモンである。LevothyroxineはT₄(L-サイロキシン)の合成製剤であり、甲状腺機能低下症の患者で、生涯にわたるホルモン補充療法に用いられる。Levothyroxineは甲状腺腫の治療、および一部のタイプの甲状腺癌の治療にも用いられる。

◇パニック発作について

パニック発作は強い不快感、不安、あるいは恐怖が突然襲ってきて、短時間持続する症状である。胸痛、浮動性めまい、動悸などの身体症状、および死ぬのではないかという恐怖、気が狂うのではないかという恐怖、離人症などの精神症状を伴う。一般人口の最大10%が1年につき1回以上パニック発作を経験すると推定されている。

◇VigiBaseでの報告

2016年11月時点でVigiBaseには、levothyroxineの使用に伴う「パニック発作および障害」¹の症例報告が187例収載されていた。このうち80%ではlevothyroxineが唯一の被疑薬であり、また50%強では唯一の報告薬であった。

報告国は、米国(112例)、オランダ(30例)、英国(14例)、ドイツ(13例)、カナダ(6例)、イタリア(4例)、スウェーデン(3例)、およびオーストリア、スイス、デンマーク、ノルウェー、スペイン(各1例)であった。

注目点の1つは、VigiBaseにおいて、levothyroxineの使用に伴う「パニック発作および障害」の報告の80%が直接患者から提出されていることである(levothyroxineに関する報告全体での患者からの報告は56%、「パニック発作および障害」の報告全体での患者からの報告は56%)。それに対し、医師からの報告は9%のみであった(levothyroxineに関する報告全体での医師からの報告は24%、「パニック発作および障害」の報告全体での医師からの報告は23%)。

別の注目点は、VigiBaseにおいて、levothyroxineの使用に伴う「パニック発作および障害」の報告の26%で動悸も記載されていたことである(levothyroxineの報告全体では10%、「パニック発作および障害」の報告全体では8%)。これは、これらの有害作用報告症例はlevothyroxineの既知の有

¹ MedDRA の高位語での分類

害作用よりも重度であるという我々の説を支持している。

いくつかの報告では、levothyroxineによる治療の中止後、あるいは減量後にパニック発作がなくなったと記載されている。また、少なくとも2例で、levothyroxineの使用再開後にパニック発作が再発している。

オランダからの症例報告30例については、その多くが、ボトルからブリスター包装への変更との関連が疑われた医薬品有害反応報告に含まれていたものである(錠剤の力価は変わっていないが、包装変更により有効成分の保存性が高まり、効力が強まった)。これは、パニック発作は主として治療薬の過量摂取が原因であるという説と一貫性がある。しかしながら、この中のいくつかの症例では、用量減量によっても問題は解消しなかったと報告されている。

◇パニック発作との関連について

パニック発作は、levothyroxineの既知の有害反応(動悸、振戦、時には不安)を考慮すると、治療薬としてのlevothyroxineの過量摂取に伴って予期される有害反応という見方ができる。しかしながら、パニック発作のリスクは、患者向け情報リーフレットには十分明確に記載されていないため、患者は自らに起こった重大な経験を、情報リーフレットに記載された医薬品有害反応と関連付けない可能性がある。

[執筆者:Dr G Niklas Norén and Dr Birgitta Grundmark, Uppsala Monitoring Centre]

薬剤情報

◎Idelalisib〔イデラリスブ, PI3K δ (ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの δ アイソフォーム)阻害剤, 抗悪性腫瘍薬〕国内:開発中(Phase III) 海外:発売済

◎Levothyroxine Sodium〔レボチロキシシンナトリウム水和物, Levothyroxine Sodium Hydrate (JP), 甲状腺ホルモン製剤, 甲状腺機能低下症治療薬〕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