

医薬品安全性情報 Vol.10 No.24 (2012/11/22)

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>

I. 各国規制機関情報

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

- 2012年4～6月期にAERSで特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について.....2
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2012年9月).....3

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID):心血管系の安全性に関するレビューを終了.....8
- Referral procedure(付託手続き)一更新情報.....10

【英 MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol. 6, No. 3, 2012
 - 小児への0.18%食塩液/4%ブドウ糖液(低張電解質輸液)静注:致死性の低ナトリウム血症の報告—専門医の監視下にある患者を除き,16歳以下の小児に使用禁止.....13

【カナダ Health Canada】

- Methotrexate:プロトンポンプ阻害薬との相互作用.....15

注1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注2) 医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用。

I. 各国規制機関情報

Vol.10(2012) No.24(11/22) R01

【 米 FDA 】

● 2012年4～6月期に AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報について
Potential signals of serious risks/new safety information identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between April - June 2012

Surveillance

通知日:2012/10/18

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm324020.htm>

表は、FDA の有害事象報告システム(AERS)データベースを用いて2012年4～6月期に特定した重篤なリスクのシグナルや新たな安全性情報および製品名を示したものである。FDA は、本表に医薬品を掲載したことにより、表中で示したリスクがあると結論したわけではない。すなわち本掲載は、FDA がその医薬品に関して安全性検討事項(potential safety issue)を特定したことを示しているが、当該医薬品と表中で示したリスクとの因果関係を特定したことを意味しているわけではない。FDA は、さらに評価を行ってその医薬品とリスクとの間に関連性があると判断した場合に、添付文書の改訂要求、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, リスク評価・軽減対策)策定の要求、リスクの特徴を明らかにするためのさらなるデータ収集などさまざまな措置を取ることがある。

FDA は、医薬品とその安全性検討事項の一覧をウェブサイト上に掲載することにより、医療従事者がその医薬品を処方しないよう、あるいは患者が使用を中止するよう指示しているわけではないことを強調したい。本表に掲載された医薬品の使用について質問のある患者は、担当医に相談すること。FDA は、個々のシグナルや新たな安全性情報の評価を完了した時点で、必要に応じて一般向けに追加の情報提供を行う。

表:AERS で特定された重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報(2012年4～6月)

製品名:一般名[‘販売名’] または薬剤クラス	重篤なリスクのシグナル/ 新たな安全性情報	追加情報 (2012年8月1日時点)
Cetirizine HCl [‘Zyrtec’]	眼球回転発作	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Codeine sulfate	CYP2D6 ultra-rapid metabolizer ^A の小児での死亡に至る呼吸抑制 や呼吸停止	FDA Drug Safety Communication 参照* ¹ 。 FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Docetaxel	死亡に至る dronedarone HCl との 相互作用	FDA は、入手情報にもとづき現時点では措置は不要と判断した。

^A CYP2D6 ultra-rapid metabolizer とは、CYP2D6 を介した代謝活性が遺伝的に亢進している患者を指す。このような患者では、摂取した codeine が急速に morphine に変換され、毒性が強くなる。(訳注)

フルオロキノロン系薬	網膜剥離	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Levetiracetam [‘Keppra’]	薬物の乱用, 誤用, 依存の可能性	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Mefloquine HCl [‘Lariam’]	前庭障害	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
Olmesartan medoxomil [‘Benicar’]	重度の下痢と体重減少に至る吸収不良	FDA は現行の添付文書(下痢に関する記載あり)が適切かを判断するため、本件の評価を継続している。
プロトンポンプ阻害薬 (PPI)	肺炎	FDA は何らかの規制措置がさらに必要かを判断するため、本件の評価を継続している。

*1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.18 (2012/08/30) 参照。

Vol.10 (2012) No.24 (11/22) R02

【 米 FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2012 年 9 月)

2012 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—September

FDA MedWatch

通知日: 2012/10/26

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm323036.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): 患者用情報,

PCI (Patient Counseling Information): 患者カウンセリング情報

^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サイトにアクセスできる。詳細情報サイトでは、改訂された項目と小見出しや、枠組み警告、禁忌、警告の項での新規または更新された安全性情報の記載を見ることができる。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Exjade (deferasirox) Tablets	○	○	○	○	○	
Accupril (quinapril hydrochloride) 5 mg, 10 mg, 20 mg and 40 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Accuretic (quinapril HCL/hydrochlorothiazide) 10/12.5 mg, 20/12.5 mg and 20/25 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Arcapta Neohaler (indacaterol maleate) Inhalation Powder 75 mcg		○	○	○	○	MG
Avapro (irbesartan) 75 mg, 150 mg, and 300 mg tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Azor (amlodipine/olmesartan medoxomil) 5/20 mg, 5/40 mg, 10/20 mg and 10/40 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Benicar (olmesartan medoxomil) 5 mg 20 mg and 40 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Benicar HCT (olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide) 20/12.5 mg, 40/12.5 mg and 40/25 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Cozaar (losartan potassium) 25 mg, 50 mg and 100 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Doxil (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion, single dose vial: 20 mg/10 mL and 50 mg/25 mL		○				
Exforge (amlodipine/valsartan) 5/160 mg, 10/160 mg, 5/320 mg, and 10/320 mg Tablets		○	○	○	○	PPI
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets		○	○	○	○	PCI
Hyzaar (losartan potassium/HCTZ) 50/12.5 mg, 100/25 mg, and 100/12.5 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Juvisync (sitagliptin/simvastatin) Tablets, 100mg/10mg, 100 mg/20 mg, 100mg/40mg, 50mg/10mg, 50 mg/20 mg, and 50mg/40mg		○	○	○	○	MG
Lotensin (benazepril HCl) 5 mg, 10 mg 20 mg and 40 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Lotensin HCT (benazepril HCl and hydrochlorothiazide) 5/6.25 mg, 10/12.5 mg 20/12.5 mg and 20/25 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Mavik (trandolapril) 1 mg, 2 mg and 4 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Multaq (dronedaron hydrochloride) 400 mg Tablets		○	○	○	○	MG

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Ozurdex (dexamethasone intravitreal implant) 0.7 mg		○			○	
Tarka (trandolapril/verapamil hydrochloride) 2/180 mg, 1/240 mg, and 4/240 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Teveten (Eprosartan Mesylate) 400 mg and 600 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Teveten HCT (eprosartan mesylate hydrochlorothiazide) 600/12.5 mg and 600/25 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Tribenzor (olmesartan medoxomil amlodipine/hydrochlorothiazide) 20/5/12.5 mg, 40/5/12.5 mg, 40/5/25 mg 40/10/12.5 and 40/10/25 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Uniretic (moexipril hydrochloride/hydrochlorothiazide) 7.5/12.5 mg, 15/12.5 mg and 15/25 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Vaseretic (enalapril maleate/hydrochlorothiazide) 10/25 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Vasotec (enalapril maleate) 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, and 20 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Univasc (moexipril hydrochloride) 7.5 mg and 15 mg Tablets <i>*Dual Blockade of the RAS</i>		○		○		
Abraxane for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension) (albumin-bound), 100 milligram vial			○	○	○	PCI
Aggrenox (aspirin/extended release dipyridamole) 25 mg/200 mg Capsules			○	○	○	
Cefepime for Injection USP and Dextrose Injection USP in the Duplex Container Cefepime Injection in the GALAXY Container for intravenous use			○	○	○	
Dexilant (dexlansoprazole) Delayed-release Capsules <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i>			○	○		
Foradil Aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder) 12 mcg			○	○	○	MG
Lovaza (omega 3-acid ethyl esters) Capsules			○	○		PPI
Maxipime (cefepime hydrochloride) for Injection			○	○	○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Nexium (esomeprazole magnesium) Delayed-Release Capsules, 20 mg and 40 mg; For Delayed-Release Oral Suspension, 10 mg, 20 mg, and 40 mg <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i>			○	○		
Nexium I.V. (esomeprazole sodium) For Injection <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i>			○	○		
Prevacid (lansoprazole) Delayed-Release Capsules, 15 mg and 30 mg and Delayed-Release Orally Disintegrating Tablets, 15 mg and 30 mg <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i>			○	○		
Prilosec (omeprazole) Delayed-Release Capsules, 10 mg, 20 mg and 40 mg; For Delayed-Release Oral Suspension, 2.5 mg and 10 mg <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i>			○	○		
Protonix (pantoprazole sodium) For Injection <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i>			○	○		
Rotarix (Rotavirus Vaccine, Live, Oral)			○	○	○	
Trilipix (fenofibric acid) Delayed Release Capsules			○	○	○	
Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) Delayed Release Tablets <i>*Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)</i>			○	○		
Xgeva (denosumab)			○	○		
Xyzal (levocetirizine dihydrochloride) 5mg tablets and 2.5mg/5ml solution			○	○	○	PCI
Zomig (zolmitriptan) tablets Zomig-ZMT (zolmitriptan) orally disintegrating tablets			○	○		
Glyset (miglitol) Tablets, 25 mg, 50 mg and 100 mg				○	○	
Voltaren Ophthalmic (diclofenac sodium ophthalmic solution) 0.1%				○	○	
Cayston (aztreonam for inhalation solution)					○	
Singulair (Montelukast Sodium) 10 mg Tablets, 5 mg and 4 mg Chewable Tablets, and 4mg Oral Granules					○	
Tradjenta (linagliptin) tablets, 5 mg					○	
Ventolin HFA (albuterol sulfate) Inhalation Aerosol					○	

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Xopenex (levalbuterol HCl) Inhalation Solution Concentrate, 1.25 mg/0.5 mL					○	
Zytiga (abiraterone acetate) Tablets					○	
AndroGel (testosterone gel) 1.62%						MG
CellCept (mycophenolate mofetil) Capsules, Tablets, Oral Suspension and CellCept (mycophenolate mofetil hydrochloride) for Injection						MG
Clobex (clobetasol propionate) Spray, 0.05%						PPI
Micardis (telmisartan) 20, 40, and 80 mg Tablets						PPI
Myfortic (mycophenolic acid) delayed-release tablets						MG
Prolia (denosumab)						MG

参考情報

**Dual Blockade of the RAS^B*

レニン-アンジオテンシン系阻害薬(アンジオテンシン受容体拮抗薬, ACE阻害薬, aliskiren)の2剤併用は, 単剤に比べて, 低血圧, 高カリウム血症, 腎機能変化(急性腎不全を含む)などのリスク上昇に関連することが, 薬物相互作用の項に追加された。

また, 禁忌の項が改訂され, 糖尿病患者における表中のアンジオテンシン受容体拮抗薬や ACE 阻害薬と aliskiren の併用は, 禁忌とされた。

**Increased risk of Clostridium Difficile Associated Diarrhea (CDAD)*

表中のプロトンポンプ阻害薬使用に伴う Clostridium difficile 関連下痢症 (CDAD) のリスク上昇に関する警告を含む表示改訂。

^B Renin-angiotensin system

Vol.10(2012) No.24(11/22) R03

【 EU EMA 】

- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID):心血管系の安全性に関するレビューを終了

European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs

Press release

通知日:2012/10/19

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/10/human_pha_detail_000067.jsp&mid=

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/10/WC500134090.pdf

PRAC^A(ファーマコビジランス・リスク評価委員会)は、diclofenacに関する治療上の助言を改訂する必要があるかを追加のレビューで検討する予定である*¹。



EMAは、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の心血管系の安全性に関して最近公表された情報をレビューしていたが、その最終結果を報告した*²。

EMAのCHMP^B(医薬品委員会)は、臨床試験や観察研究のメタアナリシスなど、新たに公表されたデータソースから得られたエビデンスと、「非ステロイド性抗炎症薬の安全性」(SOS)プロジェクト^Cの結果にもとづいたレビューにより、2005年と2006年に行った前回のレビューの結果が確認されたと結論した。

データのほとんどは、最も広く使用されている3剤のNSAID(diclofenac, ibuprofen, naproxen)に関するものであった。Naproxenとibuprofenに関しては、現行の治療上の助言にこの両薬の安全性と有効性に関する知見が十分反映されているとCHMPは考えている。

Diclofenacについては、最新のエビデンスによれば、他のNSAIDに比べ、心血管系副作用のわずかなリスク上昇が一貫して示されているようにみえる。これは別の鎮痛薬クラスであるCOX-2阻害薬に伴うリスクと同等である。EMAの新たな委員会であるPRACは、今回のレビューを受け、治療上の助言を改訂する必要があるかを検討するため、diclofenacに関して入手可能なすべてのデータ(公表、非公表とも)を追加のレビューで評価する予定である。

◇前回のレビューが新たな研究につながった

CHMPは2005年と2006年に、NSAIDと血管系のリスク、胃腸系の副作用、および重篤な皮膚反

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

^C SOS: Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. NSAID クラスの医薬品の心血管系の安全性に関する EU 出資の独立した研究プロジェクト。(訳注)

応との関連についてレビューを行った。その際にCHMPは、NSAIDの全体的なベネフィット・リスクバランスは依然として良好であると結論しつつも、心血管系リスクのわずかな上昇は否定できないとした。当時は入手可能なデータが限られていたこと、それまでの研究には方法上の限界があったこと、また各NSAIDに対して患者や医療従事者が有していた安全性情報がEU加盟国間で異なっていたことなどから、確固たる結論に達するのが困難であったこともCHMPは認めている。

CHMPが意思決定に必要とする頑健なエビデンスを得るために、CHMPは、第7次研究枠組計画を通して、NSAIDの安全性に関する独立した疫学研究をEC(欧州委員会)が助成することを提案していた。

その結果、NSAIDの心血管系および胃腸系の有害事象リスクの評価と比較を目的として、SOSプロジェクトが創設された。CHMPは、公表研究から蓄積された結果とSOSプロジェクトの結果の両方にもとづきレビューを行い、上記の結論に達した。

Diclofenacのレビューの正式な手続きは、2012年10月29～31日に開かれるPRACの次期会議で開始される。

注:

1. 「非ステロイド性抗炎症薬の安全性(SOS)」プロジェクトは、ロッテルダムのエラスムス大学の主導で進められている。SOSプロジェクトの詳細は下記サイトを参照。

<http://www.sos-nsaids-project.org/>

2. 非選択的NSAIDに関する欧州のレビューは、規則(EC)No 726/2004の第5条3にもとづき、正式なレビュー(2011年10月19日に英国MHRAの要請により開始)に則って行われた。このレビューの対象には、各国レベルで承認されたdiclofenac, etodolac, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meloxicam, nabumetone, naproxen, nimesulide, piroxicamなどの医薬品が含まれる。
3. 非選択的NSAIDは、重症度や症状がさまざまな疼痛と炎症の緩和を適応とする。適応症状の例は、関節疾患(関節リウマチ, 変形性関節症, 強直性脊椎炎, 急性の痛風など), 急性の筋骨格系障害[関節周囲炎(凍結肩など), 腱炎, 腱鞘炎, 滑液包炎など], および外傷による他の疼痛(骨折, 腰痛, 捻挫, 肉離れ, 脱臼, 整形外科手術, 歯科手術, 他の小手術など)である。
4. 非選択的NSAIDに関連した胃腸系, 心血管系の安全性, および重篤な皮膚反応について行われたレビューに関する2005年10月17日付プレスリリースは, EMAの下記サイトを参照。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000190.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

※医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.3 No.21(2005/11/04)参照。

5. 非選択的NSAIDに関連した心血管系の安全性について行われたレビューに関する2006年10月24日付プレスリリースは, EMAの下記サイトを参照。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000190.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

tail.000752.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true

※医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.4 No.22 (2006/11/02) 参照。

参考情報

*1:2012年10月31日付で、EMAはdiclofenac含有薬のレビュー開始を通知した。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Diclofenac-containing_medical_products/Procedure_started/WC500134472.pdf

*2:2012年11月12日付で、NSAIDの心血管系リスクに関する報告書が公開された。

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/11/WC500134717.pdf

薬剤情報

◎Diclofenac〔ジクロフェナクナトリウム, Diclofenac sodium (JP), NSAID〕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

◎Naproxen〔ナプロキセン (JP), NSAID〕国内:発売済 海外:発売済

Vol.10 (2012) No.24 (11/22) R04

【 EU EMA 】

● Referral procedure (付託手続き) — 更新情報

Referral procedures

通知日:2012/8/30

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0

EMA のウェブサイトより, referral に関する最新の解説を紹介する。【安全情報部】



Referral (付託) とは、医薬品あるいは薬剤クラスの安全性やベネフィット/リスク・バランスに関する懸念などの問題を解決するために適用される手続きである。

EMA は referral により、EU (欧州連合) を代表して特定の医薬品または薬剤クラスの科学的評価の実施要請を受ける。当該の医薬品または薬剤クラスは EMA に「refer (付託)」され、EMA は EU

内での調和を図るため推奨を行うことができる。

Referral が開始される理由は、ある薬剤クラスに対する安全性の懸念や、医薬品使用に関する EU 加盟国間での意見の不一致などさまざまである。

- 安全性関連のreferralについては、ファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aが評価した後、医薬品委員会 (CHMP)^B、またはEU各国で承認された医薬品の場合には相互認証方式および分散審査方式の調整グループ (CMDh)^Cが評価する。
- ヒト用医薬品に関するその他のすべての referral については、CHMP のみが評価する。

欧州委員会 (EC)、各加盟国、または当該医薬品の販売企業が referral の開始を要請できる。

Referral の大半では、EMA の推奨を実施するための措置を示した決定事項を EC が全加盟国に通知する。

◇Referral の種類

EUでの医薬品の承認やモニタリングの方法を定めた法規中に、全種類の referral に関する説明がある。

<u>安全性問題</u>	
第 107 条 i 手続き	ある加盟国または EC が、 <u>安全性問題</u> に対する緊急措置が必要と考えた場合、このタイプの手続きが開始される。手続きの内容としては、医薬品の販売承認の一時停止または取り消しの検討、医薬品の供給禁止、販売承認の大幅な変更(たとえば適応削除、推奨用量の減量、禁忌追加)などがある。この手続きは薬剤クラスに関する安全性問題にも適用される。
<u>安全性、品質、製造、有効性の問題</u>	
第 20 条 手続き	中央審査方式 (centralised procedure) ^{*1} で承認された医薬品について <u>製造または安全性</u> の問題がある場合、このタイプの手続きが開始される。
第 31 条 Referral	ある医薬品または薬剤クラスの <u>品質、安全性、または有効性</u> に対する懸念が生じ、それが共同体の利益に影響を及ぼす場合、このタイプの referral が開始される。
<u>小児用医薬品の問題</u>	
第 29 条 小児用医薬品	指令 2001/83/EC にもとづき承認された製品について、 <u>小児に使用</u> するための新たな適応、新たな剤型、または新たな投与経路を申請する場合、製造販売承認取得者によりこのタイプの手続きが開始される。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

^C Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

調和(ハーモナイゼーション), 相互認証方式(mutual recognition procedure)および分散審査方式(decentralised procedure)* ¹	
第 13 条 Referral	相互認証方式または分散審査方式で承認された医薬品について, EU 加盟国間で <u>変更(variation)</u> (タイプ II)に関する意見の不一致がある場合, このタイプの referral が開始される。
第 29 条 4 項 Referral	相互認証方式または分散審査方式で評価中の医薬品について, <u>公衆衛生上の重篤なリスク</u> の可能性に関して加盟国間で意見の不一致がある場合, このタイプの referral が開始される。
第 30 条 Referral	一部の医薬品について, 長年, 加盟国により異なる決定(異なる適応, 禁忌, 用量など)が採択されており, EU 内で <u>調和</u> を図る必要がある場合, このタイプの referral が開始される。

EMAの長官(Executive Director), ECあるいは加盟国も, ヒト用医薬品の評価に関連した科学的事項についての見解をまとめるようCHMPに要請することができる^D。

欧州の法律の改訂により, 下記のタイプのreferralは今後適用されない^E。

・第 5 条 11 項, 第 6 条 12, 13 項, 第 36 条, 第 107 条(第 107 条 i に置き換えられた)

参考情報

*1: 中央審査方式(centralised procedure):

企業が承認申請を直接EMAに提出し, 全EUに適用される単一の販売承認を取得する方式

分散審査方式(decentralised procedure):

EU内のいずれの国でも承認されておらず, 中央審査方式での申請が義務付けられていない医薬品について, 企業が複数のEU加盟国に同時に申請を行い, それぞれの国での承認を取得する方式

相互認証方式(mutual recognition procedure):

あるEU加盟国で承認取得した医薬品の製造企業が, この承認をEUの他の国でも認証されるよう申請し, それらの国での承認を取得する方式。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.08 No.18(2010/09/02) (2010年8月時点での referral に関する情報)

^D 詳細情報は, 第 5 条 3 項「見解(opinions)」を参照。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000316.jsp&mid=WC0b01ac0580225ca9

^E これらの referral の内容は, 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.08 No.18(2010/09/02)を参照。(訳注)

Vol.10(2012) No.24(11/22) R05

【 英MHRA 】

- 小児への **0.18%食塩液/4%ブドウ糖液(低張電解質輸液)** 静注:致死性の低ナトリウム血症の報告—専門医の監視下にある患者を除き, **16歳以下の小児に使用禁止**

Intravenous 0.18% saline/4% glucose solution ('hypotonic saline') in children: reports of fatal hyponatraemia – do not use in children aged 16 years or less, except in specialist settings under expert medical supervision

Drug Safety Update Vol. 6, No. 3, 2012

通知日:2012/10/30

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199559>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con199577.pdf>

4人の小児が、低張電解質輸液(0.18%食塩液/4%ブドウ糖液)を病院で静注された後、血清ナトリウム値が著しく低下して脳浮腫となり、死亡している。この輸液は、腎臓、心臓、肝臓の専門ユニットやHDU^A・ICU^Bなど、小児科専門設備の整った環境で専門医の監督下にある小児を除き、小児への投与は今後禁忌とする。



低張電解質輸液(0.18%食塩液/4%ブドウ糖液)は、体液・電解質を正常に維持するため、あるいは体液が大量に失われた場合や継続的に失われている場合に補給のため、静注される。

英国における小児3例での低張電解質輸液静注後の死亡例(低ナトリウム血症が発現し、続発した脳浮腫で死亡)を主として検討する公的調査が再開された後、MHRAの医薬品委員会(CHM:Commission on Human Medicines)は先頃、この輸液を小児に用いた場合のベネフィット/リスクに関するあらゆるデータをレビューした。

◇レビューの結果

低張電解質輸液の使用に伴う医原性低ナトリウム血症により、小児に永続的な神経系損傷や死亡が起こった例が世界各地で50件以上報告されている。それまで健康であった小児が通常の待機手術を受けた際に発生した例も多かった。さらに、公表されたいくつかの研究やレビューで、0.18%食塩液/4%ブドウ糖液などの低張液の静注と低ナトリウム血症発現との関連が示されている¹⁻⁴⁾。

CHMは、レビューから得たエビデンスにより、腎臓、心臓、肝臓の専門ユニットやHDU・ICUなど、

^A High Dependency Unit (高度看護病棟)

^B Intensive Care Unit (集中治療室)

Child Health 49: 9 – 14

- 3) Kannan et al (2010). Intravenous fluid regimen and hyponatraemia among children: a randomized controlled trial. *Paediatr Nephrol* 25: 2303 – 2309
- 4) Drysdale et al (2010). The impact of the National Patient Safety Agency intravenous fluid alert on iatrogenic hyponatraemia in children. *Eur J Paediatr* 169 (7): 813 – 817

関連情報

※MHRAから本件についての詳細な報告が発表されている。

“Intravenous 0.18% saline/4% glucose solution (‘hypotonic saline’): do not use in children except in specialist settings under expert supervision October 2012“

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con199555.pdf>

Vol.10 (2012) No.24 (11/22) R06

【カナダ Health Canada】

• Methotrexate: プロトンポンプ阻害薬との相互作用

New Safety Information: Interaction of Proton Pump Inhibitors (PPIs) with Methotrexate Advisories and Warnings

通知日: 2012/10/24 (更新)

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_157-eng.php

Health Canadaは、methotrexateとプロトンポンプ阻害薬(PPI)との相互作用の可能性に関する情報を記載するため、両薬の添付文書を改訂中であることを、カナダの国民と医療従事者に通知する。この追加情報は、methotrexateとPPIの添付文書の「警告および使用上の注意」の項に記載される。

Methotrexateは、高用量で癌の治療、はるかに低用量で自己免疫疾患の治療に用いられる。PPIは胸やけや胃酸消化障害の治療に用いられる胃酸分泌抑制薬である。

患者がmethotrexate (高用量)とPPIを同時に使用した場合、methotrexateの血中濃度が上昇して副作用が生じる可能性がある。起こり得る有害反応は、腎不全、赤血球数減少、消化管の炎症、心拍変調、筋肉痛、感染症、下痢などである。

PPIの使用とmethotrexateの血中濃度上昇との関連は確定していないが、PPIとmethotrexateとの相互作用の可能性を示唆する研究がいくつかある。Methotrexateの副作用リスクが上昇する可能性が高いため、Health Canadaはこの添付文書改訂について、カナダの国民と医療従事者に通知を行うこととした。

Health Canadaは、新たな科学的エビデンスを引き続き評価し、必要に応じて適切な措置を講ず

る予定である。

患者は、担当の医療従事者から指示された場合を除き、医薬品の使用を中止すべきではない。PPIとmethotrexateを使用中の患者は、自身の健康状態や両薬について懸念があれば、担当医に相談すべきである。

PPIは一般に、治療中の疾患に必要な最低用量、最短期間で処方すべきであることに、医療従事者は留意すべきである。医薬品の添付文書に記載されている通り、高用量methotrexateで治療中の患者では、PPIの一時的中止を医療従事者が検討する場合がある。

医薬品の添付文書（「製品モノグラフ」ともいう）には、医療従事者向け、および患者向けの重要な処方情報や安全性情報が記載されており、Health Canadaの医薬品データベース^Aで検索することができる。

◇現在カナダで市販されているPPI

下記のPPIがカナダで市販されている：

- Dexlansoprazole [‘Dexilant’]
- Esomeprazole ([‘Nexium’] およびそのジェネリック製品)
- Omeprazole ([‘Losec’] およびそのジェネリック製品)
- Lansoprazole ([‘Prevacid’] およびそのジェネリック製品)
- Pantoprazole ([‘Pantoloc’], [‘Panto IV’], およびそれらのジェネリック製品)
- Pantoprazole magnesium [‘Tecta’]
- Rabeprazole ([‘Pariet’] およびそのジェネリック製品)

PPIは、他の医薬品との合剤も販売されている（例：esomeprazoleとnaproxenの合剤である[‘Vimovo’]）。

参考情報

※FDAは2011年12月12日付のSafety Informationで、methotrexateとPPIとの薬物相互作用に対する警告を盛り込んだ表示改訂を通知している。

医薬品安全性情報【米FDA】Vol.10 No.2 (2012/01/19) 参照。

薬剤情報

◎Methotrexate [メトトレキサート, 葉酸代謝拮抗剤 (抗癌剤, 抗リウマチ剤)] 国内: 発売済
海外: 発売済

◎Dexlansoprazole [デクスランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: Phase II
(2012/07/30現在) 海外: 発売済

^A Drug Product Database <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

- ◎Esomeprazole〔エソメプラゾールマグネシウム水和物, Esomeprazole Magnesium Hydrate (JAN) プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Omeprazole〔オメプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Lansoprazole〔ランソプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Pantoprazole〔パントプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 海外: 発売済
- ◎Pantoprazole magnesium〔パントプラゾール, プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 海外: 発売済
- ◎Rabeprazole〔ラベプラゾールナトリウム, Rabeprazole Sodium (JAN), プロトンポンプ阻害薬 (PPI)] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Naproxen〔ナプロキセン (JP), NSAID] 国内: 発売済 海外: 発売済
※国内では, esomeprazole/naproxenの合剤は販売されていない。

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子