医薬品安全性情報 Vol.11 No.11（2013/05/23）

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）】

- Tolvaptan［‘Samsca’］:肝障害のリスクのため適応患者と使用期間を**制限**.....2
- Valproate 製品 ： 妊婦の片頭痛予防としての服用は**禁忌**（出生児での IQ スコア低下のリスク）.....5
- 2012 年 10～12 月期, 2013 年 1～3 月期に FAERS 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.....9
- FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要（2013 年 3 月）.....11

【EU EMA（European Medicines Agency）】

- PROTECT プロジェクトが重要な目的を達成.....14
- ENCePP e-Register 収載の市販後研究が 100 報に到達.....16
- 2012 年のファーマコビジランス活動―EMA 年次報告書 2012 より.....18

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.11（2013） No.11（05/23）R01

【 米FDA 】

•Tolvaptan［‘Samsca’］:肝障害のリスクのため適応患者と使用期間を制限

FDA limits duration and usage of Samsca（tolvaptan）due to possible liver injury leading to organ transplant or death

Drug Safety Communication

通知日:2013/04/30

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM350084.pdf

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350062.htm

FDAは，tolvaptan［‘Samsca’］を30日間以上使用すべきでなく，肝臓の基礎疾患を有している患者には使用すべきでないと判断した。肝障害を引き起こす可能性があり，肝移植が必要な状態や死亡に至る場合もあるためである。［‘Samsca’］は低ナトリウム血症の治療に用いられる。常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）[A]患者への［‘Samsca’］の新規適応について評価するため最近行われた大規模な臨床試験で，肝障害リスクの上昇がみとめられた[1)]（「データの要約」参照）。FDAは製薬業者との協力の下，この新たな制限を追加するため［‘Samsca’］の添付文書を改訂した。

［‘Samsca’］の添付文書[B]は，以下の情報を反映させて改訂された。

- ［‘Samsca’］による治療期間を30日に制限すること（「用法および用量」の項と「警告および使用上の注意」の項）。
- 肝硬変（肝障害または長期にわたる肝疾患のため肝臓に瘢痕が形成された状態）患者への適応を削除すること。肝硬変など肝臓の基礎疾患のある患者での［‘Samsca’］の使用は，肝障害からの回復能力が阻害されるおそれがあるため，避けるべきである（「効能・効果」の項と「特定の患者での使用」の項）。
- ADPKD患者を対象とした臨床試験で肝障害が報告されたこと。
- 患者に肝障害の症状が発現した場合に［‘Samsca’］の使用を中止すること。

［‘Samsca’］の製造業者であるOtsuka American Pharmaceutical社は，2013年1月22日に，肝障害のリスクに関する医療従事者向け情報[C]を発行した。FDAはADPKD患者を対象とした臨床試験から得られた情報をレビュー中であり，［‘Samsca’］に伴う肝障害のリスクについて新たな情報が得られた時には，国民一般に更新情報を提供する予定である。

[A] autosomal dominant polycystic kidney disease

[B] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022275s009lbl.pdf

[C] http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM336675.pdf

◇Tolvaptan［‘Samsca’］について

- 選択的バソプレシンV_2-受容体拮抗薬で，心不全や抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH[D]）の患者での低ナトリウム血症を含め，臨床的に重大な低ナトリウム血症（細胞外液量増加，細胞外液量正常のいずれの場合も）の治療を適応とする。臨床的に重大な低ナトリウム血症とは，血清ナトリウム値が125 mEq/L未満またはそれほど著しくない低ナトリウム血症で，症候性であり，水分制限で改善がみられなかったものをいう。
- ［‘Samsca’］は，使用の開始および再開時に病院で血清ナトリウム値の緊密なモニタリングを課す枠組み警告付きで承認された。低ナトリウム血症の急激な補正は，浸透圧性脱髄症候群を引き起こす可能性があり，それにより神経系の異常が起きたり，昏睡や死亡に至ることがある。
- 2009年5月の承認以降2013年2月までに，米国の院外薬局で，tolvaptan［‘Samsca’］の処方約16,000件が調剤され，患者約4,500人が同薬を受け取った[2)]。販売・流通データによれば，この期間内に，院外の小売薬局への販売がtolvaptanの売上の約40%を占め，41%は小売以外の薬局に，18%は通信販売や専門薬局（specialty pharmacy）に卸された[3)]。

◇データの要約

Tolvaptan［‘Samsca’］は，臨床的に重大な低ナトリウム血症（細胞外液量増加，細胞外液量正常のいずれの場合も）の治療を適応として，2009年5月に承認された。［‘Samsca’］による治療の開始および再開は病院で行うべきである。院外薬局で［‘Samsca’］を引き続き受け取るようになる前に，治療効果を評価するためである。

Tolvaptanは別の適応，すなわちADPKDの成人患者で腎疾患進行を遅らせる目的での使用に関する試験が進行中である[1)]。ADPKD患者を対象としたプラセボ対照試験とその非盲検延長試験で，tolvaptanに起因する重篤な肝障害が3例報告され，tolvaptanにより，肝不全に進行し得る肝障害が発現する可能性が示された。また，tolvaptanの使用に伴い，ALTが基準値上限の3倍以上に上昇した患者の割合が増加した〔tolvaptan群で958人中42人（4.4%），プラセボ群で484人中5人（1.0%）〕。肝障害の重篤例はHy’s lawに合致していた。Hy’s lawは，FDAが重度の薬剤性肝障害の可能性を評価する際に用いている予後指標で，通常，肝酵素の大幅な上昇と同時にビリルビンも上昇し，被疑薬以外の原因の可能性が否定されていることをいう。「薬剤性肝障害に関する製薬業界向けガイダンス：市販前臨床評価，最終版，2009年7月発行」（Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, Final, July 2009）[E]を参照。ADPKD試験で重度肝障害が最も早く観察されたのは，tolvaptanを開始して3カ月後であった。

低ナトリウム血症（および心不全患者など他の集団）への適応の裏付けとなった臨床試験では，安全性情報の解析で肝毒性は示されなかった。しかし，低ナトリウム血症に関するこれらの比較試験は，期間が約30日間と短かった。FDAは，tolvaptanを使用中の患者での肝酵素上昇や他の肝

[D] Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone

[E] http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf

事象の自発報告を市販後に受けているものの，これらの報告は解釈が難しい。患者の多くは肝酵素上昇や肝障害を伴い得る基礎疾患（肝硬変，心不全，癌など）を有していたからである。ADPKD試験の被験者で肝障害が報告されたため，FDAは，製薬業者との協力の下，重篤な肝障害のリスクを低減するために，上記情報を反映させて［‘Samsca’］の添付文書を改訂した。

文　献

1）Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, *NEJM* 2012; 367: 2407-18.

2）SDI, Vector One®: National（VONA）and Total Patient Tracker（TPT）Databases. May 2009-February 2013. Extracted April 9, 2013.

3）IMS Health, IMS National Sales Perspectives™ Database. May 2009-February 2013. Extracted April 9, 2013.

関連情報

・FDAのTolvaptan［‘Samsca’］関連情報サイト:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022275s009lbl.pdf

---

参考情報

※2013年4月23日付で，国内でも大塚製薬からtolvaptanの添付文書改訂の通知が行われ，「重大な副作用」の項に肝機能障害が追加された。
http://www.otsuka-elibrary.jp/di/prod/product/news/MD0502.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.05（2013/02/28），【英MHRA】Vol.10 No.12（2012/06/07）

薬剤情報

◎Tolvaptan〔トルバプタン，バソプレシンV_2-受容体拮抗薬，利尿薬〕国内:発売済　海外:発売済

Vol.11（2013） No.11（05/23）R02

【 米FDA 】

•Valproate 製品：妊婦の片頭痛予防としての服用は禁忌（出生児での IQ スコア低下のリスク）

Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children

Drug Safety Communication

通知日：2013/05/06

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm

米国FDAは，抗てんかん薬のvalproate sodiumとその関連製品（valproic acid，divalproex sodium）について，妊婦が片頭痛予防薬として服用することは禁忌であり，服用すべきでないことを医療従事者および女性一般に勧告する。最近行われた研究からの情報にもとづくと，妊娠中にこれらの医薬品を服用した母親から出生した小児では，IQスコアが低下する可能性を示すエビデンスがある[1)]。これらの医薬品の添付文書について，妊娠中の服用に対する警告が強化される予定であり，片頭痛に対するvalproateの服用に関し，胎児危険度分類（pregnancy category）をD（妊婦への当該薬の服用でベネフィットが得られる可能性があるため，リスクの可能性があるにもかかわらず服用が許容される場合がある）からX（妊婦への当該薬の服用に伴うリスクはいかなるベネフィットをも明らかに上回る）に変更する予定である。

てんかんまたは双極性障害の妊婦には，他の治療薬が有効でない場合や忍容性がない場合にのみ，valproate製品を処方すべきである。てんかん，および双極性障害に伴う躁病エピソードの治療薬としては，valproate製品の胎児危険度分類を今後もDとする。

現在妊娠していない妊娠可能年齢の女性については，いかなる疾患についても病状管理に必須でない限りvalproateを服用すべきではない。現在妊娠していない妊娠可能年齢の女性でvalproate製品を服用している場合は，効果的な避妊を必ず行うべきである。

Valproate製品には，以下のものが含まれる。Valproate sodium［‘Depacon’］，divalproex sodium（［‘Depakote’］，［‘Depakote CP’］，［‘Depakote ER’］），valproic acid（［‘Depakene’］，［‘Stavzor’］），およびそれらのジェネリック製品。

今回の警告は，NEAD（Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs）研究の最終結果にもとづいている。この研究の最終結果では，妊娠中にvalproate製品を服用した母親からの出生児では，他の抗てんかん薬を服用した母親からの出生児と比較して，6歳時のIQが低いことが示された（「データの要約」参照）[1)]。Valproateに曝露された小児と，他の抗てんかん薬に曝露された小児の平均IQの差は，比較する抗てんかん薬により異なり，8～11ポイントであった。

FDAは，2011年6月のDrug Safety Communication[A]でこのリスクに関する最初の知見について情報伝達した。またFDAは，NEAD研究の中間結果で，valproateに曝露された小児では他の抗てん

[A] 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.9 No.15（2011/07/21）参照。

かん薬に曝露された小児と比較して3歳時の認知テストスコアが低いことが示されたこと[2)]を受け，valproateの製造企業と協力してこれらの医薬品の添付文書改訂にあたっていた。

Valproateを服用している妊婦は，服用を中止すべきではないが，ただちに担当の医療従事者に相談すべきである。Valproateによる治療を急に中止すると，妊婦や胎児に重篤で生命を脅かすような医学的問題が生じる可能性がある。

Valproateへの曝露で認知機能に悪影響が生じるような妊娠中の特定の時期があるかは不明である。同様に，小児のIQ低下リスクが比較的低いと考えられるような妊娠中の曝露時期があるかについても知られていない。NEAD研究では，女性患者は妊娠中を通じて抗てんかん薬に曝露されていたため，IQ低下リスクが妊娠中の特定時期における曝露と関連しているかを評価することはできなかった。

FDAはvalproate製品の製造企業との協力の下に，この最新のリスク情報を添付文書に追加する改訂作業を行っている。FDAは，妊娠中のvalproateの服用に伴うリスクに関する情報を引き続き評価し，新たな情報を入手次第，広く通知する予定である。

胎児危険度分類Xとは，動物またはヒトでの研究から胎児へのリスクに確かなエビデンスがあり，妊婦への当該薬の服用に伴うリスクがいかなるベネフィットをも明らかに上回るという分類である。

胎児危険度分類Dとは，ヒトでの研究その他からのデータにもとづき，胎児へのリスクに確かなエビデンスがあるが，妊婦への当該薬の服用でベネフィットが得られる可能性があるため，リスクの可能性があるにもかかわらず服用が許容される場合があるという分類である。

◇Valproateについて

・Valproate製品は，特定の型のてんかんや，双極性障害に伴う躁病エピソードの治療，および片頭痛の予防を適応として承認されている。また，特に他の精神疾患など，適応外の症状にも使用されている。

・Valproate製品には，以下のものが含まれる。Valproate sodium［‘Depacon’］，divalproex sodium（［‘Depakote’］，［‘Depakote CP’］，［‘Depakote ER’］），valproic acid（［‘Depakene’］，［‘Stavzor’］），およびそれらのジェネリック製品。

・2012年に院外薬局で，約150万人の患者に対し，valproic acidとその関連製品の処方が調剤され，うち約22%（34万1,000人の患者）が妊娠可能年齢の女性（13～45歳）であった[3)]。2012年の開業医の調査データによれば，妊娠可能年齢の女性へのvalproic acidとその関連製品の使用全体のうち，57%が気分障害エピソード，10%が統合失調症，9%が片頭痛，9%がてんかんと反復性発作の診断に関連していた[4)]。

◇医療従事者向け追加情報

・妊婦の片頭痛予防に，valproate製品を使用すべきではない。

・てんかんまたは双極性障害の妊婦には，他の治療薬で十分な症状コントロールができなかった場合や忍容性がない場合にのみ，valproate製品を処方すべきである。

・妊娠可能年齢の女性に，valproate製品に胎内曝露された出生児ではIQ低下のリスクが上昇することを知らせること。
・妊娠可能年齢の女性には，病状管理に必須でない限りvalproate製品を使用すべきではない。このことは，永続的な傷害や死亡に通常関連しないと考えられる症状（片頭痛など）に対してvalproateの使用を検討する際，特に重要である。
・妊娠を計画している女性には，妊娠中のvalproateの使用に伴うリスク/ベネフィットについて助言し，他の治療選択肢を検討すべきである。
・IQへの有害作用が，妊娠中のvalproateへの曝露の時期や期間とどのように関連するかは不明である。したがって，妊娠中いかなる時期のvalproate曝露も，小児のIQ低下を引き起こす可能性があると考えるべきである。
・Valproateを服用している妊娠可能年齢の女性には，妊娠中に同薬を服用した場合に，IQ低下の他にも重大な構造的・機能的な先天異常，特に神経管欠損のリスクが上昇することについて，引き続き助言すること。
・妊娠前および妊娠早期の葉酸補給により胎児の神経管欠損リスクが低下することが一般集団を対象とした研究で示されているため，valproateを服用している患者には，妊娠前および妊娠中に日常的に食事により葉酸を補給するよう推奨すべきである。
・Valproateへの胎内曝露の影響に関する情報を収集するため，医師は，valproate製品を服用している妊娠患者にNorth American Antiepileptic Drug（NAAED）Pregnancy Registry（北米抗てんかん薬妊娠登録システム）[B]への登録を勧めるべきである。
・Valproate製品に関わる有害事象は，FDAのMedWatchプログラムに報告すること[C]。

◇データの要約

NEAD研究は，4種類の抗てんかん薬（lamotrigine，carbamazepine，phenytoin，valproate製品）のうち1種類を単剤で服用しているてんかんの母親を対象とした研究であった[1, 2]。NEAD研究では，抗てんかん薬に胎内曝露された小児について，6歳時のIQテスト結果の比較が行われた。3歳時およびその他の時点でも認知機能の中間評価が行われた。下表（Meadorらのデータ[1]による）に示すように，valproate製品に胎内曝露された小児では，他の抗てんかん薬単剤の胎内曝露を受けた小児と比較して，6歳時のIQスコアが低かった。Valproate単剤治療と，他の抗てんかん薬単剤治療との差は，すべて統計的に有意であった。

医薬品名	Valproate	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenytoin
小児の数	62	94	100	55
平均IQ［95%信頼区間］	97［94～101］	105［102～108］	108［105～110］	108［104～112］

[B] 詳細情報は次のサイトを参照。http://www.aedpregnancyregistry.org/
[C] MedWatch Online のサイト https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm

母親が妊娠前後に葉酸を摂取したことが報告されている小児の群では，葉酸を摂取しなかった母親の小児と比較して平均IQが高かった[1)]。妊娠前後における葉酸摂取の影響はNEAD研究の主要評価項目ではなく，葉酸摂取の有無や摂取量に関する情報は患者登録時に後向きに収集されたため，この結果は慎重に解釈し，予備的結果とみなすべきである。

NEAD研究の結果は，公表されたその他の疫学研究の結果と一貫しており，これらの結果はいずれも，valproateに胎内曝露された小児では，他の抗てんかん薬に胎内曝露された小児または抗てんかん薬の胎内曝露のなかった小児と比較して，IQスコアが低いことを示している。

Valproate製品の服用に伴う重篤な先天異常，特に二分脊椎などの神経管欠損のリスク上昇は以前から知られている。このリスクについては既に，valproate製品の添付文書に詳細に記載されている。

文 献

1）Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years（NEAD study）: a prospective observational study. *Lancet Neurology* 2013; 12（3）: 244-252.

2）Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360:1597-605.

3）IMS, Total Patient Tracker（TPT）. July 2009 – June 2012. Extracted February 2013.

4）Encuity Research, LLC, Physician Drug & Diagnosis Audit（PDDA）with Pain Panel. 2012. Extracted March 2013.

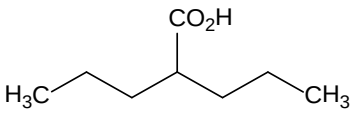
◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.7 No.26（2009/12/24），【豪TGA】Vol.7 No.10（2009/05/14），【NZ MEDSAFE】Vol.7 No.8（2009/04/16）（いずれも妊婦でのvalproate使用に伴う先天異常のリスクについて）

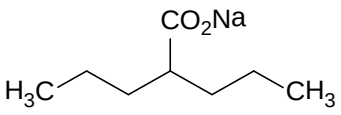
薬剤情報

◎Valproic Acid〔{バルプロ酸ナトリウム，Sodium Valproate（JP）}，Valproic Acid（BAN，USP），Valproate Sodium（USAN），抗てんかん薬，片頭痛治療薬〕国内：発売済 海外：発売済

※INN 分類では valproic acid と valproate sodium を区別していない。

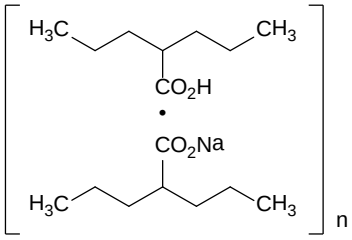


Valproic Acid



Valproate Sodium

◎Valproate Semisodium〔Divalproex Sodium（USAN），抗てんかん薬〕海外：発売済
※Divalproex sodiumはvalproic acidとvalproate sodiumとが1対1で配合された製剤



Valproate Semisodium

Vol.11（2013） No.11（05/23）R03

【 米FDA 】

•2012 年 10～12 月期，2013 年 1～3 月期に FAERS 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 FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）between October – December 2012, January – March 2013

Surveillance

通知日：2013/04/30，2013/05/16

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm349375.htm

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm351864.htm

表は，FDA 有害事象報告システム（FAERS）[A]データベースを用いて，2012 年 10～12 月期，2013 年 1～3 月期に特定した重篤なリスク/新たな安全性情報のシグナルおよびその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。

[A] FDA Adverse Event Reporting System

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 1：FAERS 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 10～12 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（2013 年 3 月 1 日時点）
Acetaminophen 含有製品	重度の皮膚反応	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。
Anagrelide HCl［‘Agrylin’］	トルサード ド ポアント	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。
Fingolimod［‘Gilenya’］	血球貪食症候群	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。

表 2：FAERS 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（2013 年 1～3 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（2013 年 5 月 1 日時点）
Metoprolol succinate 徐放性製剤	治療効果の欠如（製品の品質問題と関連している可能性）	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。
セロトニン-3（5-HT3）受容体拮抗薬（［‘Aloxi’］，［‘Kytril’］，［‘Zofran’］，［‘Zuplenz’］）	セロトニン症候群	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。

Vol.11（2013） No.11（05/23）R04

【 米FDA 】

•FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要（2013年3月）

2013 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER－March

FDA MedWatch

通知日：2013/04/15（更新：2013/05/14）

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm346535.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），PI（Patient Information）：患者用情報，
PCI（Patient Counseling Information）：患者カウンセリング情報

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/MG**
Brilinta（ticagrelor）Tablets		○	○	○		
Carafate（sucralfate）Suspension		○			○	
Carafate（sucralfate）Tablets		○		○	○	
Wellbutrin（bupropion hydrochloride）Tablets and Wellbutrin SR（bupropion hydrochloride）Sustained-Release Tablets		○			○	
Anaprox, Anaprox DS（naproxen sodium tablets）			○			
Avastin（bevacizumab）			○	○	○	
Clozaril（clozapine）Oral Tablets			○		○	
Coly-Mycin M Parenteral Solution（colistimethate sodium, USP）			○			
EC-Naprosyn（naproxen delayed-release tablets）			○			
Erbitux（cetuximab）			○	○	○	

[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**
Firmagon（degarelix for injection）			○	○		
Geodon（ziprasidone HCl）Capsules and Oral Suspension Geodon（ziprasidone mesylate）Injection			○	○		
Humalog（insulin lispro [rDNA origin] injection） **Use of TZDs in combination with insulin*			○	○		PPI
Humalog Mix 50/50（50% insulin lispro protamine suspension/50% insulin lispro [rDNA origin] injection） **Use of TZDs in combination with insulin*			○	○		PPI
Humalog Mix 75/25（75% insulin lispro protamine suspension/25% insulin lispro [rDNA origin] injection） **Use of TZDs in combination with insulin*			○	○		PPI
INOmax（nitric oxide）for Inhalation			○	○	○	
Levemir（insulin detemir [rDNA origin] injection） **Use of TZDs in combination with insulin*			○	○		PPI
Lopressor（metoprolol tartrate）50 mg / 100 mg Tablets Lopressor（metoprolol tartrate）5 mg / 5 ml injection			○	○		
Maxipime（cefepime hydrochloride, USP）for Injection			○	○	○	
Merrem I.V.（meropenem for injection）			○	○		PCI
Naglazyme（galsulfase）			○	○		
Naprosyn（naproxen tablets）			○			
NovoLog（insulin aspart [rDNA origin] injection） **Use of TZDs in combination with insulin*			○	○		PPI
NovoLog Mix 50/50（50% insulin aspart protamine suspension and 50% insulin aspart [rDNA origin] injection） **Use of TZDs in combination with insulin*			○	○		PPI
NovoLog Mix 70/30（70% insulin aspart protamine suspension and 30% insulin aspart [rDNA origin] injection） **Use of TZDs in combination with insulin*			○	○		PPI
Remicade（infliximab）			○	○	○	
Rythmol（propafenone HCl）Tablets			○	○		
Silvadene（silver sulfadiazine）Cream			○			

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Tegretol（carbamazepine） Tablets, Chewable Tablets, Oral Suspension, and Tegretol-XR（carbamazepine extended-release） Tablets			○	○		
Vectibix（panitumumab）			○	○		
Arthrotec（diclofenac sodium/misoprostol） Oral Tablets				○		
Carbatrol（carbamazepine） Extended Release Capsules				○	○	
Cerebyx（fosphenytoin sodium） Injection				○		
Dilantin-125（phenytoin） Oral Suspension				○		
Dilantin（phenytoin sodium, USP） Injection				○		
Toradol（ketorolac tromethamine） Oral Tablets				○		
Visicol（sodium phosphate monobasic monohydrate, USP and sodium phosphate dibasic anhydrous, USP） Tablets				○		
ADDERALL XR（dextroamphetamine mixed salts of a single-entity amphetamine product） Capsules					○	
Mirapex（pramipexole dihydrochloride） Tablets and Mirapex ER（pramipexole dihydrochloride） Extended Release Tablets					○	
Multaq（dronedarone hydrochloride） Tablets					○	
Noroxin（norfloxacin） Tablets					○	
Rapamune（sirolimus） Oral Solution and Tablets					○	
Saphris（asenapine） Sublingual Tablets					○	PCI
Trelstar（triptorelin pamoate for injectable suspension）					○	
VESIcare（solifenacin succinate） Tablets					○	
Voraxaze（glucarpidase）					○	
Cozaar（losartan potassium） Tablets						PI
Humulin 70/30（70% human insulin isophane suspension/30% insulin human injection, rDNA origin） **Use of TZDs in combination with insulin*						PPI
Humulin N NPH（human insulin isophane suspension [rNDA origin]） **Use of TZDs in combination with insulin*						PPI
Humulin R（insulin human injection, USP [rDNA origin]） **Use of TZDs in combination with insulin*						PPI

米国商品名（一般名）	改訂された項目					
	BW	**C**	**W**	**P**	**AR**	**PPI/ MG**
Hyzaar（losartan potassium/HCTZ） Tablets						PI
Novolin 70/30（70% NPH, human insulin isophane suspension and 30% regular human insulin [rDNA origin]） Injection **Use of TZDs in combination with insulin*						PPI
Novolin N（NPH, human insulin isophane suspension [rDNA origin]） Injection **Use of TZDs in combination with insulin*						PPI

参考情報

**Use of TZDs in combination with insulin*

表中のインスリンアナログ製剤とチアゾリジン系薬（TZD）との併用による心不全のリスクに関する表示改訂。

Vol.11（2013） No.11（05/23）R05

【 EU EMA 】

•PROTECT プロジェクトが重要な目的を達成

The PROTECT project on pharmacovigilance achieves key objectives

News

通知日：2013/02/12

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/02/news_detail_001713.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

PROTECTプロジェクト[A]は，医薬品安全性監視および薬剤疫学における革新的な手法を開発する取り組みであり，EMAの調整による官民パートナーシップの下で行われている。当プロジェクトは，医薬品安全性監視活動と薬剤疫学研究の重要なデータリソースへのアクセスを提供する2つのデータベースの運用開始という重要な段階に達した。

その1つ目である医薬品使用データベース[B]は，欧州での医薬品使用に関する構造化された包括的な情報源である。このデータベースは，欧州における外来・入院患者の医薬品使用のデータ

[A] Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium project http://www.imi-protect.eu/index.shtml

[B] Drug Consumption Database http://www.imi-protect.eu/frameworkRep.shtml

ソースに関する知見を検討，蓄積，更新した成果である。現時点で利用可能な情報は，EU17カ国（ベルギー，ブルガリア，チェコ共和国，デンマーク，フィンランド，フランス，ドイツ，ハンガリー，イタリア，ラトビア，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，スペイン，スウェーデン，オランダ，英国）での2012年10月までのデータである。利用可能なデータを拡張するための作業が進行中である。

2つ目はPROTECT ADR（医薬品有害反応）データベース[C]であり，EUで中央審査方式により承認された医薬品について，製品概要（SmPC）の4.8項に記載されたすべての医薬品有害反応を収載したものである。このデータベースはMedDRA用語にもとづいて記録されている。このデータベースの目的は，SmPCに記載のある/ない医薬品有害反応の迅速な特定およびフィルタリングやフラグ付けを可能にすることにより，医薬品有害反応の検出プロセスを効率化することである[*1]。このデータベースは6カ月毎に更新され，現時点では2012年6月30日までの情報が収載されている。

◇PROTECTについて

PROTECTの目的は，革新的な手法の開発により，欧州での医薬品のベネフィット/リスクに関するモニタリングを強化することである。PROTECTの革新的手法のねらいは以下の通りである。

・さまざまなデータソース（臨床試験，自発報告，観察研究）からの医薬品有害反応の早期検出と評価を向上させること。

・ベネフィットとリスクに関するデータの統合と提示を可能にすること。

PROTECTは，革新的医薬品イニシアティブ[D]を通じて欧州共同体の第7次枠組み計画[E]（FP7/2007-2013）から助成を受けている。EMAがこのプロジェクトの調整を行い，学術団体，規制機関，企業など33の参加団体からなる多国籍コンソーシアムを管理する。

注：

PROTECT 医薬品有害反応データベースは，欧州の医薬品有害反応疑い報告データベース[F]（医薬品の副作用疑い症例に関係するデータベース）とは異なる。

参考情報

＊1：PROTECT ADR（医薬品有害反応）データベースのHPの説明によれば，医薬品有害反応のシグナル検出において，有害作用が医薬品の製品概要（SmPC）に既に記載されているか否かの確認に多大な時間を要するため，情報が容易に検索できるデータベースが必要とされた。
http://www.imi-protect.eu/adverseDrugReactions.shtml

[C] http://www.imi-protect.eu/methodsRep.shtml

[D] Innovative Medicine Initiative http://www.imi.europa.eu/#&panel1-2

[E] Seventh Framework Programme

[F] European database of suspected adverse reaction reports http://www.adrreports.eu/EN/index.html
このデータベースについての説明は，医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.14（2012/07/05）を参照。（訳注）

Vol.11（2013） No.11（05/23）R06

【 EU EMA 】

•ENCePP e-Register 収載の市販後研究が 100 報に到達

ENCePP e-register reaches 100 post-authorisation studies

News

通知日：2013/04/15

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001763.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

ENCePP（ファーマコビジランス・薬剤疫学センター欧州連合ネットワーク）[A]のe-Register of Studies[B]に，100報目の研究がアップロードされた。

このe-Register of Studiesは，ENCePPとEMAが2010年11月に創設したもので，無償でアクセスできる医薬品の市販後研究レジストリを公開している。その目的は以下の通りである。

- 透明性を高め，出版バイアスを低減する。
- 研究者間の情報交換や協力を促進する。
- 研究の無用な重複を回避することで，関連する専門知識が最大限に活用されるよう支援する。

ENCePPのe-Register of Studiesに収載された研究の大半は観察研究である。観察研究は市販後の医薬品安全性監視において重要な役割を果たしている。ENCePPが観察研究に特化したリソースの必要性を認識したのは，利用可能な他の研究レジストリでは臨床試験に比重が置かれているためである。収載された研究が100報に達したことは，ENCePPのe-Registerの成功における重要な節目である。

このe-Registerには，EU（欧州連合）内外において，大学や病院をベースとした研究センターが実施した研究に加え，製薬会社が着手，管理，あるいは出資した研究も収載されている。収載された100報の研究のうち，50報は規制機関の要請により実施されたものである。

また，ENCePPのe-Register of Studiesは現在，医薬品安全性監視の基準（Good pharmacovigilance practice，GVP）のモジュールVIII「市販後安全性研究（PASS）[C]」でEU PAS Register[D]と呼ばれているレジストリとしての役割も果たしている。PASSは，ある医薬品の安全性に関してさらに具体的な情報を得るため，あるいはリスク管理対策の有効性を測定するために，規制

[A] European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance

[B] http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp

[C] post-authorisation safety study
http://www.emea.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500129137

[D] http://www.encepp.eu/encepp_studies/indexRegister.shtml

機関が要請することができる。2010年のファーマコビジランス法[E]の規定にもとづき，PASSのプロトコールと結果の要約を公表する必要がある。

◇ENCePPについて

ENCePPは，170以上の研究センター，既存のネットワーク，および保健医療データの提供機関からなるネットワークで，EMAが調整役を務めている。ENCePPの目標は，欧州において利用可能な研究関連の専門知識を活用し，安全性とベネフィット/リスク・バランスに重点を置いた多施設共同研究を独立して実施しやすいよう便宜を図ることによって，医薬品の市販後監視を強化することである。したがって，公衆衛生にベネフィットをもたらす規制判断の裏付けとなる頑健なエビデンスを得る上で，ENCePPは中心的な役割を果たすと考えられている。

ENCePPは，PASSの着手，契約締結，プロトコール案の作成から結果報告に至るまでのPASSの実施基準とガイドラインの作成に寄与してきた。この内容は先頃公表されたGVPモジュールVIII「市販後安全性研究（PASS）」[C]に反映されている。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.16（2012/08/02）

[E] http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d

Vol.11（2013） No.11（05/23）R07

【 EU EMA 】

•2012 年のファーマコビジランス活動―EMA 年次報告書 2012 より

Pharmacovigilance and maintenance activities

Annual Report 2012

通知日：2013/04/16

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annual_report/2013/04/WC500142077.pdf

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001765.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EMAの2012年の年次報告書から，ファーマコビジランスに関する部分を抜粋して紹介する。

【安全情報部】

ファーマコビジランスが取り扱う範囲は，医薬品有害反応（ADR）やその他の医薬品関連の問題の検出，評価，理解，予防に関する科学と活動である。ファーマコビジランスの例として，医薬品承認前・承認後の ADR 疑い症例の管理，定期的安全性最新報告（PSUR），シグナル検出，リスク管理計画（RMP），承認後の安全性・有効性研究などがある。

2012年にEMAが受けたADR報告の総数は，2011年と比較して34%増加し，特に，欧州経済地域（EEA）外の国から寄せられた中央審査方式での承認薬（CAP）に関する報告数が増加したことは重要である（60%の増加）**（図1）**。このEEA外からのADR報告の増加は，新たなファーマコビジランス法で打ち出されたADR報告範囲の拡大，特に報告要件の拡大（重篤な予想外の有害反応に加えてすべての重篤な有害反応を報告対象としたこと）と，患者や消費者からの直接的な（医療従事者が確認を行っていない）報告を自発報告に含めたことに関係している。

有害事象報告の全般的な増加は，関係者があらゆる利用可能データの提供にますます尽力していることの表れである。

◇シグナル検出 （図2）

シグナル検出とは，ある医薬品の安全性プロファイルに関して新たな（new and emerging）情報を自発報告から特定・評価することであり，EMAのファーマコビジランス活動の一環である。

2012年に，計2,213件の安全性検討事項（potential safety issue）[A]が検出され，うち52件のシグナルの妥当性が確認された。妥当性が確認されたシグナルとは，そのシグナルが当該医薬品と因果関係があると考えられ，さらに検討する必要があることを示している。妥当性が確認されたすべてのシグナルは，当該医薬品のrapporteur（担当者）に報告され，rapporteurがさらに検討を行った。

[A] ここではシグナルを意味する。（訳注）

◇リスク管理計画 （図3）

ピアレビューを受けたリスク管理計画の数は大幅に増加した。初回承認申請審査時のリスク管理計画の数は24%の増加，承認後のリスク管理計画の数は2倍以上の増加を示しており，新たなファーマコビジランス法の効果が明らかにみられている。

◇Referral procedure（付託手続き）

Referral procedure（付託手続き）は，医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスへの懸念や，医薬品の使用に関する加盟国間の不一致を解消するために適用される。Referralでは，EMAがEUに代わり，ある特定の医薬品や医薬品クラスに関する科学的評価を行い，EU全体で調和のとれた推奨への合意を目指すことになる。さらにこの推奨に関し，EC（欧州委員会）においてEU全域で法的拘束力のある決定が採択される。

・2012年7月のEUファーマコビジランス法の施行により，新たな種類のreferral procedureが導入された[B]。

・また2012年7月以降，ファーマコビジランス関連の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）[C]が評価し，次いで医薬品委員会（CHMP）[D]，または各国承認薬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）[E]が評価する。ヒト用医薬品に関するその他すべてのreferralについては，CHMPのみが評価する。2012年末までに，ファーマコビジランスに関連した6件の第31条referral procedureが，PRACにおいて開始された。

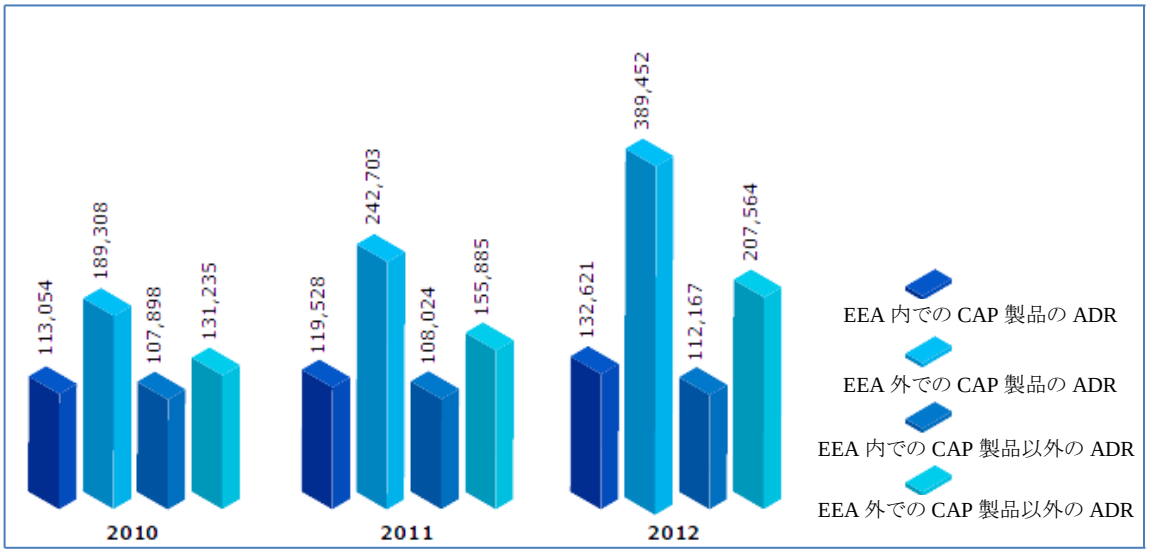


図1：EEA内およびEEA外からの医薬品有害反応（ADR）報告（2010～2012年）

CAP：Centrally Authorised Product 中央審査方式で承認された製品
non-CAP：中央審査方式によらない承認製品

[B] 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.24（2012/11/22）を参照。（訳注）
[C] Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
[D] Committee for Medicinal Products for Human Use
[E] Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

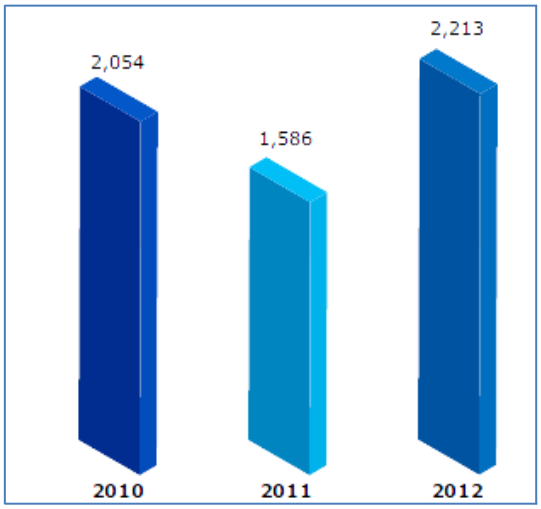


図2：シグナル検出（2010～2012年）

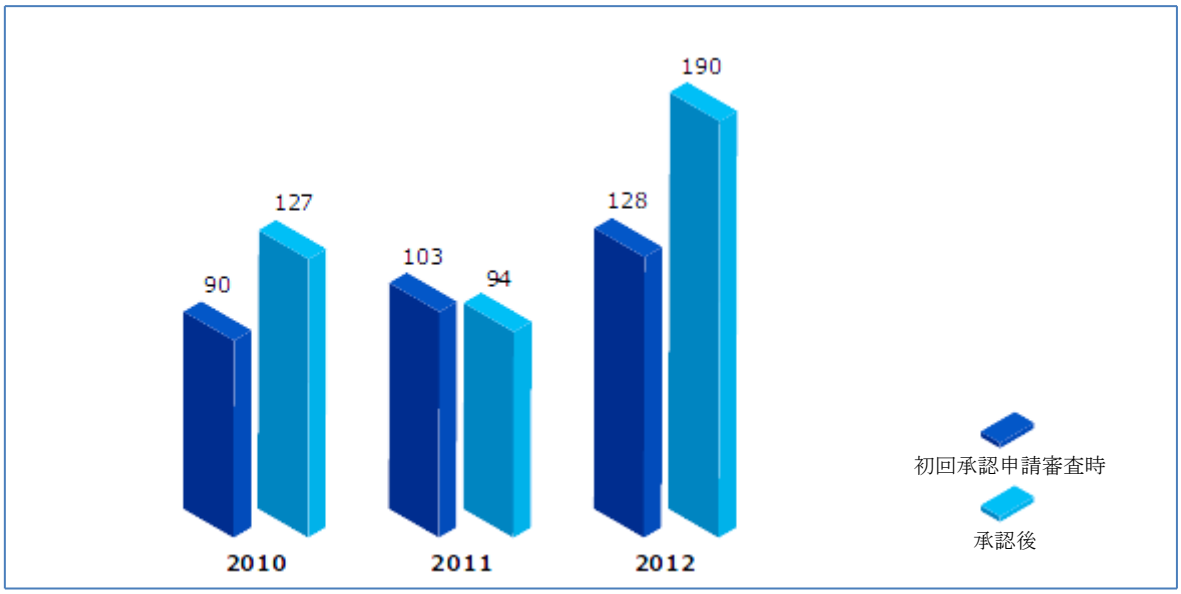


図3：初回承認申請審査時および承認後の評価の一環としてピアレビューを受けたリスク管理計画（2010～2012年）

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.8 No.18（2010/09/02）

以上

連絡先

安全情報部第一室：天沼　喜美子，青木　良子