

医薬品安全性情報 Vol.11 No.17 (2013/08/15)

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)】

- Olmesartan medoxomil:添付文書にスプルー様腸疾患の記載を追加2
- Lenalidomide[‘Revlimid’]:慢性リンパ性白血病に関する臨床試験を中止5
- 2012年7～12月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要7
- 2013年1～3月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要10

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- EMAが医療従事者の作業部会を設置12

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

- Lenalidomide[‘Revlimid’]:骨髄異形成症候群の治療での安全使用に関する重要情報13
- Fentanyl citrate[‘Sublimaze’]:セロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群の発現に対する新たな警告15
- Drug Safety Update Vol. 6, No. 12, 2013
 - Ondansetron 静注液:用量依存性のQT延長のリスクと新たなガイダンス17

【カナダ Health Canada】

- Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.23, No.3, 2013
 - 経口フルオロキノロン系薬:網膜剥離との関連19
 - Health Canadaが2012年に受けた有害反応報告22

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.17 (08/15) R01

【 米FDA 】

●Olmесartan medoxomil:添付文書にスプルー様腸疾患の記載を追加

FDA approves label changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil

Drug Safety Communication

通知日:2013/07/03

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM359496.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm>

FDAは、降圧薬 olmesartan medoxomil ([‘Benicar’], [‘Benicar HCT’], [‘Azor’], [‘Tribenzor’], およびジェネリック医薬品)がスプルー様腸疾患として知られる腸症状を引き起こす可能性について警告する。FDAは、これらの医薬品の添付文書を改訂して上記の懸念事項を記載することを承認した。

スプルー様腸疾患の症状には、大幅な体重減少を伴う重度の慢性下痢などがある。スプルー様腸疾患はolmesartanによる治療の開始後数月から数年で発現する可能性があり、入院を要することがある(「データの要約」参照)。Olmесartan服用患者にこれらの症状が発現し、他に原因がみあたらない場合は、olmesartanの服用を中止して別の降圧薬を服用すべきである。すべての患者について、olmesartanの服用中止でスプルー様腸疾患の臨床的改善がみられた。

Olmесartan medoxomilは、単剤または他の降圧薬との併用による高血圧治療を適応として承認されているアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)であり、市販されている8種類のARBのひとつである。Olmесartan以外のARBでは、スプルー様腸疾患の発現は確認されていない。

FDAは、olmesartan含有製品の安全性を引き続き評価し、さらに情報を入手した場合には再度情報伝達を行う。

…… Olmesartanについて ……………

- Olmesartanは、単剤または他の降圧薬との併用での高血圧治療を適応として2002年4月25日に承認されたアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)である。血圧を低下させることにより、主に脳卒中や心臓発作など、致死性および非致死性の心血管系イベントのリスクを低減させる。
- 2012年に、米国の院外薬局で計約1,060万件のolmesartan含有製品の処方が調剤され、約190万人の患者が同薬を受け取った¹⁾。販売データによれば、この期間内に、olmesartan含有製品の大半は院外の小売薬局に卸された〔81.5%は小売、15%は通信販売/専門薬局 (specialty pharmacy)、3.5%は小売以外²⁾〕。

……

◇医療従事者向けの追加情報

- ・ 担当患者に対し、olmesartan含有製品の服用中に大幅な体重減少を伴う重度の慢性下痢を発現した場合には、症状が数カ月～数年で発現した場合でも医療従事者に連絡するよう伝えること。
- ・ Olmesartanによる治療中、患者に上記の症状が現れた場合は、セリアック病^{*1}など他の病因をまず検討すべきである。他の病因が特定されない場合には、olmesartanによる治療を中止し、別の降圧薬による治療を開始すべきである。
- ・ Olmesartanによる治療開始から数カ月～数年経過後にスプルー様腸疾患が発現する場合がある。
- ・ Olmesartan含有製品に関連する有害事象は、FDAのMedWatchプログラムに報告すること^A。

◇データの要約

現行のolmesartan添付文書には、「副作用」の項に下痢について記載されている。

FDAは有害事象報告システム (FAERS)^Bに収載されている有害事象報告、公表文献(症例集積研究)^{3,4)}、FDAのセンチネル・イニシアティブのミニ・センチネル試験的プロジェクト^Cからの情報、メディケア・メディケイド・サービス・センター (CMS)^Dのメディケア・データベースからの情報を評価した。FDAの評価から、olmesartanとスプルー様腸疾患との関連を示す明確なエビデンスが見出された。

FDAは、遅発性の下痢を報告した23件の重篤症例をFAERSで特定した。これらの症例は大幅な体重減少を伴っており、一部症例では生検で腸管絨毛萎縮が認められた。患者はいずれもolmesartanの服用中止後に臨床上の改善を示し、10例では同薬の服用再開により症状再発 (positive rechallenge) がみられた。

2012年6月にメイヨー・クリニックの研究者らが、olmesartanと関連するスプルー様腸疾患を発現した患者22人の症例集積研究を発表した。これらの患者の臨床所見はFAERSの症例と類似していた。メイヨー・クリニックの症例では、olmesartanによる治療中に下痢、体重減少、絨毛萎縮がみられ、同薬の服用中止により臨床上の改善を示した³⁾。18人の患者はフォローアップの腸生検により、同薬の服用中止後、十二指腸に回復または改善がみられたことが組織学的に確認された。

2013年5月に発表された、セリアック病の血清検査で陰性を示し、絨毛萎縮がみられる患者に関する論文では、病因不明の絨毛萎縮を呈した患者の一部は、分類不能の^Eスプルーを発現していると報告された。これらの患者の中には、後にolmesartanの服用と関連する絨毛萎縮と判明した患者もいた⁴⁾。

Olmesartanの使用に伴うスプルー様腸疾患のシグナルについて、この腸疾患がARBのクラス効果である可能性を能動的サーベイランスデータによりさらに検討した。ミニ・センチネルとCMSのメディケアのデータを用いて、ARB使用後のセリアック病(腸症およびその他の胃腸症状のマーカー

^A MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

^B FDA Adverse Event Reporting System

^C FDA's Mini-Sentinel pilot of the Sentinel Initiative <http://www.mini-sentinel.org/>

^D Centers for Medicare & Medicaid Services

^E unclassified

として)について評価した^F。その結果、2年以上の使用期間(この使用期間は文献や症例報告で見られる腸症の長期の潜伏期間と関連している)で、olmesartan服用者では他のARB使用者よりもセリアック病と診断される割合が高くなることから、医療費請求データおよび行政管理用データから示された。より長期の使用期間ではイベント数が少ないことや、セリアック病のICD-9コードの妥当性が不確実なことから、この結果の解釈には限界があるが、クラス効果ではないことを示唆する他のデータを支持する結果となっている。

Olmesartanに関連するスプルー様腸疾患の機序は不明であるが、症状発現までの潜伏期間が長いこと、リンパ球性大腸炎またはコラーゲン大腸炎の所見があること、HLA-DQ2/8との高い関連性がみられることから、プロドラッグであるolmesartan medoxomilに対して局所性の遅延型過敏症または細胞性免疫応答が生じていることが示唆される。Rubio-Tapiaら³⁾は、腸の恒常性維持における重要なメディエーターであるTGF- β をARBが阻害することが、olmesartanに関連するスプルー様腸疾患発現の機序として考えられることを示唆している。ただし、この作用が他のARBでは観察されない理由は不明としている。

関連資料

- 1) IMS, Vector One: National (VONA) and Total Patient Tracker (TPT) Database. Year 2012. Extracted June 2013.
- 2) IMS Health, IMS National Sales Perspectives Database. MAT August 2012. Extracted June 2013.
- 3) Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87:732-8.
- 4) DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:647-53.

参考情報

*1:セリアック病とは、生涯にわたる遺伝性疾患で、小児および成人が罹患する。セリアック病を有する人がグルテンを含有する食物を摂取すると、免疫性の毒性反応が起こり、小腸が損傷されて食物が適切に吸収されなくなる。その胃腸症状は他の腸疾患と似た症状を呈する。少量のグルテンでも、健康が害される可能性がある。症状がない場合でも小腸の損傷が生じている可能性がある。

(米国の非営利団体Celiac Disease FoundationのHPより:

http://www.celiac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=3&Itemid=9)

^Fhttp://www.mini-sentinel.org/work_products/Assessments/Mini-Sentinel_Modular-Program-Report_MS34_MPR34_ARBs-HCTZ-Atenolol-Amlodipine-Celiac-Disease.pdf

薬剤情報

◎Olmesartan medoxomil [オルメサルタン メドキシミル, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, 高血圧症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R02

【 米FDA 】

●Lenalidomide [‘Revlimid’]: 慢性リンパ性白血病に関する臨床試験を中止

FDA Statement: FDA halts clinical trial of drug Revlimid (lenalidomide) for chronic lymphocytic leukemia due to safety concerns

Drug Safety and Availability

通知日: 2013/07/18

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm361444.htm>

FDAは、重大な安全性懸念のため、抗がん剤lenalidomide [‘Revlimid’] の臨床試験を中止した。この試験は、65歳以上の慢性リンパ性白血病 (CLL^A) 患者を対象に、一次治療として [‘Revlimid’] の新規使用を評価していたORIGIN試験 (NCT00910910) であるが、chlorambucil治療群と比べ、[‘Revlimid’] 治療群で死亡率が高いことが示された。さらにFDAは、無増悪生存期間または全生存期間の延長^Bという同試験の主要目的を達成する可能性が低いと判断した。FDAは試験結果を引き続きレビューし、新たに重要な情報が得られた場合、通知する予定である。[‘Revlimid’] を使用しているCLL患者は、治療選択肢について担当の医療従事者と話し合うべきである。

医療従事者は、[‘Revlimid’] がCLLの治療薬としては承認されていないことを認識すべきである。[‘Revlimid’] を被験薬としたCLLの臨床試験で、腫瘍フレア反応^{*1}が発生している。患者は、[‘Revlimid’] について疑問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談すべきである。

[‘Revlimid’] は、承認されている以下の適応については、引き続き安全で有効であるとみなされている。

- 少なくとも1回の治療歴がある多発性骨髄腫患者でのdexamethasoneとの併用による治療
- 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 (MDS) 患者の治療。このタイプの骨髄異形成症候群の患者は、赤血球数減少のため輸血による治療が必要となる場合がある。

^A chronic lymphocytic leukemia

^B 原文は ‘its main objective to reduce the amount of time for the leukemia to progress or the patient to die’ であるが、ORIGIN 試験の情報 (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00910910>) 等を参考にこのように訳した。(訳注)

- マントル細胞リンパ腫患者で、これまでに2回の治療(そのうち1回はbortezomibを含む)が奏効しなかった、または再発した場合の治療。マントル細胞リンパ腫はリンパ球のがんである。

['Revlimid']の製造会社であるCelgene社から2013年7月11日にFDAに提出された予備的な生存データによれば、['Revlimid']による治療を受けたCLL患者では、chlorambucilによる治療を受けたCLL患者に比べ、死亡リスクが92%上昇した。死亡数は['Revlimid']群で210人中34例、chlorambucil群で211人中18例であり、全生存率(OS)のハザード比(HR)は1.92、95%信頼区間(CI)は[1.08~3.41]であった。

FDAは['Revlimid']およびORIGIN試験に関し、新たな情報が得られた場合、通知する予定である。FDAは医療従事者と患者に対し、['Revlimid']に関わる有害事象をFDAのMedWatchプログラム^cに報告するよう要請する。

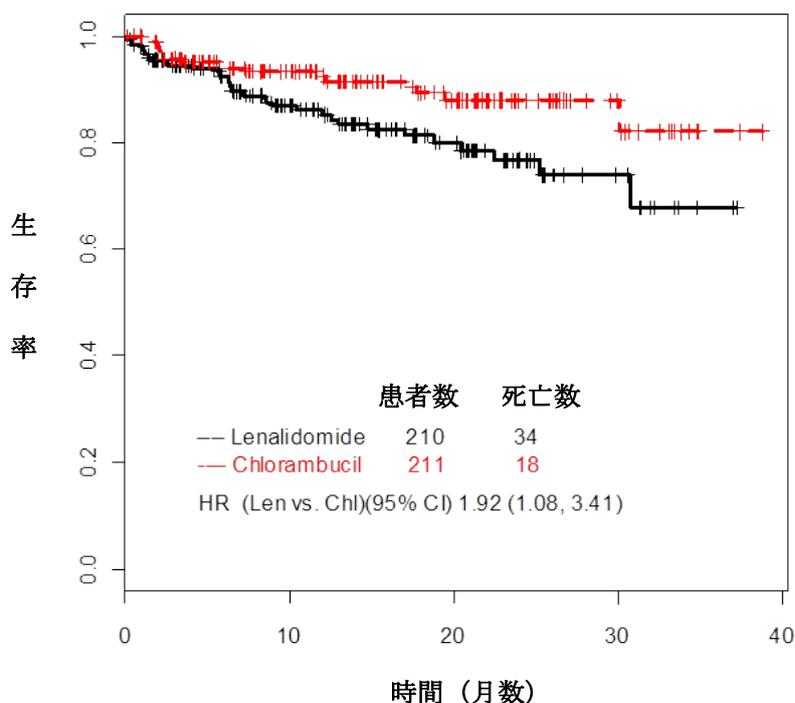


図1:全生存曲線(2013年7月11日にCelgene社がFDAに提出した予備データによる)

参考情報

*1:腫瘍フレア反応(tumor flare reaction)とは、National Cancer Institute in the Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0によれば、治療開始に直接関係して生じる一群の徴候・症状(腫瘍疼痛、腫瘍の炎症、高カリウム血症、骨の痛みなど)のこと。CLLの例では、

^c MedWatch Online のサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

圧痛を伴う進行性のリンパ節症, 発疹, 軽度の発熱, インフルエンザ様症状などがみられている。

Awan FT et al. *Leuk Lymphoma*. 2010 Jan;51(1):27-38 参照

薬剤情報

◎Lenalidomide [レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate (JAN), 抗悪性腫瘍薬, 多発性骨髄腫治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R03

【米FDA】

●2012年7～12月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluation Summaries Completed from July 2012 through December 2012

Surveillance

通知日: 2013/07/03

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm355044.htm>

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>

◇このウェブサイトの目的(抜粋)^A

ここでは, 2007年9月27日以降にNDA (New Drug Applications: 新薬承認申請) およびBLA (Biologics License Applications: 生物製剤承認申請) の承認を受けた医薬品に関してFDAに寄せられた有害事象報告について, 進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供する。

2012年7～12月期から, これらの有害事象報告を2種類の表で示す。1つ目の表には, いかなる形でも以前に米国で承認または合法的な市販のいずれも行われていなかった活性成分(新規化合物), およびすべての生物製剤に関する報告を掲載する。2つ目の表には, その他の全製品に関する報告を掲載する。市販後医薬品安全性評価結果は, 評価中に初めて特定された新たな安全性懸念を掲載しており, 製品の承認以降に特定されたすべての安全性検討事項の概要ではない。

2013年1～3月期以降は, 新たな報告を4半期毎に公表する。

◇2012年7～12月に終了した市販後医薬品安全性評価

^A このウェブサイトに関する詳細は, 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。

新規化合物と生物製剤^B

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Ampyra'] (Dalfampridine) NDA 022250 January 22, 2010	多発性硬化症(MS)患者の 歩行改善	発作と投薬関連過誤の有害 事象報告が特定された。	FDA は、現行の添付文書(「警告と使用上の注意」の項に発作についての記載あり)が適切かを判断するため、発作の報告の評価を継続している。 FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、投薬関連過誤の評価を継続している。
['Firmagon'] (Degarelix) NDA 022201 December 24, 2008	進行性前立腺癌の治療	アナフィラキシーと心血管疾患のリスクに関する有害事象報告が特定された。	2013年3月に添付文書の「警告および使用上の注意」が改訂され、アナフィラキシーなどの過敏反応に関する追加情報が記載された。 FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、心血管疾患リスクに関する報告の評価を継続している。
['Gilenya'] (Fingolimod) NDA 022527 September 21, 2010	再発型の多発性硬化症(MS)における再発頻度の減少と障害の進行の遅延	可逆性後白質脳症症候群(PRES)、中枢神経系の病変/MS 再発/異型 MS、発作、好中球減少症、帯状疱疹感染、網膜静脈閉塞、投薬関連過誤の有害事象報告が特定された。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、左記の有害事象報告の評価を継続している。
['Pradaxa'] (Dabigatran etexilate mesylate) NDA 022512 October 19, 2010	非弁膜症性心房細動患者での脳卒中と全身性塞栓症のリスク低減	出血の有害事象報告(胃腸、脳、直腸の出血報告が最多)が特定された。 投薬関連過誤の有害事象報告が特定された。	FDA Drug Safety Communication 参照*1。 2012年11月に添付文書の「警告および使用上の注意」の項が改訂され、出血リスクに関する追加情報が記載された。 FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、投薬関連過誤の報告の評価を継続している。
['Samsca'] (Tolvaptan) NDA 022275 May 19, 2009	心不全、肝硬変、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)患者での臨床上重大な低ナトリウム血症の治療	浸透圧性脱髄症候群(ODS)の有害事象報告が特定された。	FDA は、現行の添付文書(枠組み警告にODSについての記載あり)が適切かを判断するため、ODS の報告の評価を継続している。
['Stelara'] (Ustekinumab) BLA 125261 September 25, 2009	成人の中等度～重度の尋常性乾癬の治療	心血管系イベントの有害事象報告が特定された。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、心血管系イベントの報告の評価を継続している。

^B 原文では1つの表であるが、ここでは「規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品」と、「重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品」の2つに分けた表とした。(訳注)

['Xgeva'] (Denosumab) BLA 125320 June 1, 2010	固形腫瘍の骨転移のある患者での骨関連イベントの予防	骨痛, 投薬関連過誤の有害事象報告が特定された。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため, 左記の有害事象報告の評価を継続している。
--	---------------------------	--------------------------	--

*1: 医薬品安全性情報【米 FDA】Vol.10 No.25 (2012/12/06) 参照。

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため, 現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名(有効成分)	主たる適応
['Eovist'] (Gadoxetate disodium)	MRI 造影剤
['Lastacraft'] (Alcaftadine ophthalmic solution) 0.25%	アレルギー性結膜炎のそう痒予防
['Natroba'] (Spinosaad)	アタマジラミの駆除
['Teflaro'] (Ceftaroline fosamil)	急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症などの治療
['Viibryd'] (Vilazodone hydrochloride)	大うつ病の治療

その他の全製品^B

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Axiron'] (Testosterone) NDA 022504 November 23, 2010	男性の内因性テストステロン欠乏に関連する症状での補充療法	血栓塞栓症の有害事象報告が特定された。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため, 左記の有害事象報告の評価を継続している。
['Vimpat'] (Lacosamide) 注射液 NDA 022254 October 28, 2008	部分発作患者で経口薬使用が不可能な場合での短期の補助療法	重篤な心臓イベント(房室ブロックなど)の有害事象報告が特定された。	FDA は現行の添付文書(「警告および使用上の注意」の項に心調律異常と心伝導障害に関する記載あり)が適切かを判断するため, 左記の有害事象報告の評価を継続している。

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため, 現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名(有効成分)	主たる適応
['Advil Congestion Relief'] (Ibuprofen 200 mg /phenylephrine hydrochloride 10 mg)	風邪やインフルエンザに関連する頭痛, 発熱などの症状の一時的緩和
['Aricept'] 23 mg (Donepezil hydrochloride)	アルツハイマー型認知症
['Beyaz'] (Drospirenone/ethinyl estradiol/levomefolate calcium and levomefolate calcium)	避妊, 月経前不快気分障害の治療, 中等度の尋常性ざ瘡の治療
['Cefepime'] 静注用注射剤(Cefepime hydrochloride)	肺炎, 尿路感染などの治療, 発熱性好中球減少症患者の経験的治療
['Dulera'] (Mometasone furoate/formoterol fumarate) 吸入エアロゾル	喘息の治療
['Feraheme'] (Ferumoxytol)	鉄欠乏性貧血の治療
['Fusilev'] 注射剤(Levoleucovorin calcium)	葉酸アナログ: 高用量 methotrexate による骨肉腫治療後の救命治療など
['Kombiglyze XR'] (Saxagliptin and metformin hydrochloride) 徐放剤	2 型糖尿病の成人での血糖コントロール改善のための補助療法

['Lo Loestrin Fe'] (Norethindrone acetate and ethinyl estradiol, ethinyl estradiol, ferrous fumarate)	避妊
['Lumigan'] (Bimatoprost) 点眼薬 0.01%	開放隅角緑内障または高眼圧症の患者での眼圧上昇の低減
['Mirapex ER'] (Pramipexole dihydrochloride) 徐放剤	特発性のパーキンソン病の徴候・症状の治療
['Moxeza'] (Moxifloxacin hydrochloride) 点眼薬	細菌性結膜炎の治療
['Nexterone IV'] (Amiodarone hydrochloride)	頻回に再発する心室細動および心室性頻脈の治療
['Generess Fe'] (Norethindrone and ethinyl estradiol and ferrous fumarate) チュアブル錠	避妊
Oxycodone hydrochloride 5 mg capsule	オピオイド鎮痛薬が適切な場合の中等度～重度疼痛の管理
Oxycodone hydrochloride 20 mg/mL liquid	オピオイドに忍容性のある患者での中等度～重度疼痛の管理
['Protonix'] (Pantoprazole sodium)	胃食道逆流症に伴うびらん性食道炎の治療など
['Safyral'] (Drospirenone/ethinyl estradiol/levomefolate calcium および levomefolate calcium)	避妊
['Tekamlo'] (Aliskiren hemifumarate/amlodipine besylate)	降圧薬

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R04

【 米FDA 】

●2013年1～3月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluation Summaries Completed from January 2013 through March 2013

Surveillance

通知日:2013/07/03

http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm#Postmarketing_Summaries

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>

◇2013年1～3月に終了した市販後医薬品安全性評価^A

新規化合物と生物製剤^B

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

^A 原文にはワクチンに関する情報も掲載されているが、ここでは省略した。(訳注)

^B 原文では1つの表であるが、ここでは「規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品」と、「重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品」の2つに分けた表とした。(訳注)

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Edarbi'] (Azilsartan kamedoxomil) NDA 200796 February 25, 2011	高血圧治療に用いるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)	血管浮腫とアナフィラキシーの有害事象報告が特定された。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、左記の有害事象報告の評価を継続している。
['Treanda'] (Bendamustine hydrochloride) NDA 022249 March 20, 2008	慢性リンパ性白血病 (CLL) の治療など	ニューモシスティス肺炎の有害事象報告が特定された。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、左記の有害事象報告の評価を継続している。

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名(有効成分)	主たる適応
['Actemra'] (Tocilizumab)	中等度～重度の活動性関節リウマチの治療
['Berinert'] [C1 エステラーゼ阻害薬(ヒト)]	遺伝性血管浮腫の急性発作の治療

その他の全製品^B

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA 番号 承認年月日	主たる適応	評価結果の概要	規制措置および 進行中の監視活動
['Gralise'] (Gabapentin) NDA 022544 January 28, 2011	帯状疱疹後神経痛の管理	アナフィラキシー反応の有害事象報告を特定した。	FDA は何らかの規制措置が必要かを判断するため、左記の有害事象報告の評価を継続している。

◇重篤な有害事象(添付文書に未記載または予想外の事象)が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名(有効成分)	主たる適応
['Children's Allegra Allergy'], ['Children's Allegra Hives'] (Fexofenadine hydrochloride)	季節性鼻アレルギーなど上気道アレルギーによる症状の一時的緩和など
['Conzip'] (Tramadol hydrochloride) 徐放剤	24 時間継続して長期に治療を必要とする患者での中等度～やや重度の慢性疼痛の管理。
['Docetaxel'] 注射剤, USP	以前の化学療法が奏効しなかった場合の局所進行性または転移性の乳癌の治療など
['Duexis'] (Ibuprofen と famotidine)	関節リウマチや変形性関節症の徴候・症状の緩和など
['Flo-Pred'] (Prednisolone acetate)	アレルギー症状、皮膚・内分泌系・血液・眼・神経系等の疾患の抗炎症薬または免疫抑制薬
['Lotemax'] 眼軟膏 0.5% (Loteprednol etabonate)	眼手術後の炎症や疼痛の治療
['Ofirmev'] 注射剤 (Acetaminophen)	軽度～中等度の疼痛の管理など
['Suboxone'] (Buprenorphine hydrochloride and naloxone hydrochloride) 舌下フィルム	オピオイド依存の維持治療

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R05

【 EU EMA 】

●EMA が医療従事者の作業部会を設置

European Medicines Agency creates Healthcare Professionals' Working Party

News

通知日 : 2013/07/09

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001843.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

(抜粋)

EMAは、医療従事者がEMAの活動にさらに関与するよう、正式な医療従事者作業部会(HCPWP)^Aを設立した。HCPWPの役割は、医薬品に関連して医療従事者が関心のあるすべての問題について、EMAに推奨を行うことである。HCPWPと同様に、患者および消費者については患者・消費者作業部会(PCWP)^Bが設置されている。

HCPWPは、適格基準を満たした医療従事者団体の代表、ヒト用医薬品に関するEMAの各科学委員会の代表および事務局からなる。

HCPWPの会議は、PCWPとの2回の合同会議を含めて年に4回程度開催される予定である。

^A Healthcare Professionals' Working Party

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000032.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd3

HCPWPは、PCWPと共に、CHMP(EMAの医薬品委員会)の常設の作業部会となっている。(訳注)

^B Patients' and Consumers' Working Party

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000017.jsp&mid=WC0b01ac0580028d32

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R06

【 英MHRA 】

●Lenalidomide[‘Revlimid’]:骨髄異形成症候群の治療での安全使用に関する重要情報

Important information on the safe use of Revlimid (lenalidomide) for the treatment of myelodysplastic syndromes (MDS) associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality

Information sent to healthcare professionals in June about the safety of medicines

通知日:2013/06/19

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con289460.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON289458>

(Web掲載日:2013/07/01)

(抜粋)

◆Celgene社からの医療従事者向け情報

Celgene Europe社はEMAおよびMHRAとの合意の下、lenalidomide[‘Revlimid’]の臨床使用の重要な側面に関して情報提供する。Lenalidomide[‘Revlimid’]は下記の適応で承認されている。

- ・5q欠失^Aのみの細胞遺伝学的異常を伴う低～中等度-1リスク^Bの骨髄異形成症候群(MDS)^Cによる輸血依存性貧血で、他の治療では効果が不十分または不適切な患者の治療
- ・少なくとも1回の治療歴がある多発性骨髄腫患者でのdexamethasoneとの併用による治療

リスク管理計画

[‘Revlimid’]の催奇形性リスクと安全性プロファイル[骨髄抑制、血栓塞栓症、急性骨髄性白血病(AML)^Dへの進行のリスクなど]をふまえて、リスク最小化策が保健医療当局により要求され、現在実施されている。この最小化策には特に妊娠回避計画、[‘Revlimid’]使用に伴うリスクのモニタリング活動、および医療従事者や患者への情報提供や教育資料配布などがある*¹。

◇低～中等度-1リスクの骨髄異形成症候群の急性骨髄性白血病(AML)への進行

- ・ ベースラインにおいて、輸血依存性貧血を有し、複雑な細胞遺伝学的異常がみられる患者では、5q欠失異常のみが認められる患者と比較してAMLへの進行のリスクが高いことが臨床試験で示

^A 5 番染色体長腕部欠失

^B IPSS (International Prognostic Scoring System, 国際予後スコア判定システム)による分類。IPSS では MDS のリスクについて、骨髄での芽球、核型、血球減少をスコア化し、low, intermediate-1, -2, high の 4 段階に分類して予後を判定している。(訳注)

^C myelodysplastic syndrome

^D acute myelogenous leukemia

された。AML進行に関する2年間の推定累積リスクは、5q欠失のみの患者で13.8%、5q欠失に加えて別の細胞遺伝学的異常が1種類ある患者で17.3%、複雑な核型異常のある患者で38.6%であった。5q欠失と複雑な細胞遺伝学的異常を伴うMDSの治療における[‘Revlimid’]のベネフィット/リスク比は不明である。したがって、[‘Revlimid’]による治療の対象は、5q欠失のみが認められ、別の細胞遺伝学的異常がない(AMLへの進行のリスクが低いと考えられる)患者に限っている。

- MDS患者への[‘Revlimid’]の使用に関する安全性データを収集するため、市販後安全性研究(PASS)^Eの実施についてCHMP(医薬品委員会)の同意を得ている。具体的な安全性懸念としては、AMLへの進行、および進行に関連するリスク因子などがある。

PASSの実施については現在MHRAと話し合いを行っており、PASSの要件を説明した詳細情報を医療従事者に提供する予定である。PASSに参加する患者については、MDSの治療用に初めてlenalidomideを処方するという決定がなされた後に、研究に登録すべきである。

参考情報

- * 1: 妊娠回避プログラムの詳細は、医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.05 No.15 (2007/07/26), Vol.06 No.20 (2008/10/02)を参照。

◆関連する医薬品安全性情報

- 【米FDA】Vol.10 No.12 (2012/06/07), 【英MHRA】Vol.09 No.26 (2011/12/22)ほか

薬剤情報

- ◎Lenalidomide [レナリドミド水和物, Lenalidomide Hydrate (JAN), 抗悪性腫瘍薬, 多発性骨髄腫治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

^E post-authorisation safety study

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R07

【 英MHRA 】

●Fentanyl citrate[‘Sublimaze’]:セロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群の発現に対する新たな警告

Sublimaze (fentanyl citrate): Introduction of New Warning – Serotonin syndrome may occur with co-administration with serotonergic drugs

Information sent to healthcare professionals in June about the safety of medicines

通知日:2013/06/20

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con289462.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON289458>

(Web掲載日:2013/07/01)

◆Janssen社からの医療従事者向け情報

オピオイド鎮痛薬fentanylを含有する製品([‘Sublimaze’]など)とセロトニン作動薬を併用した場合にセロトニン症候群が発現する可能性について警告するため、情報提供を行う。セロトニン症候群は生命を脅かすおそれがある。

セロトニン症候群が疑われた場合、[‘Sublimaze’]の即時中止を検討すべきである。

Janssen社は、MHRAの同意の下で本情報を提供している。

◇安全性懸念に関する詳細情報および推奨

Janssen社は、同社が承認を取得しているfentanyl含有製品をセロトニン作動薬と併用した場合にセロトニン症候群が発現する可能性について、入手したエビデンスを評価するため、レビューを行った。このレビューの結果および結論にもとづき、[‘Sublimaze’]の製品概要を改訂し、同薬を他のセロトニン作動薬と併用した場合にセロトニン症候群が発現する可能性に対する警告を記載した。

- ・ [‘Sublimaze’]を、セロトニン神経伝達系に作用する医薬品と併用する場合には、注意が必要である。
- ・ [‘Sublimaze’]と下記の医薬品との併用により、生命を脅かすおそれのあるセロトニン症候群が発現する可能性がある。
 - 選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などのセロトニン作動薬
 - セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRI)
 - セロトニンの代謝を阻害する医薬品[モノアミンオキシダーゼ阻害薬(MAOI)など]
- ・ 推奨用量内の使用でもセロトニン症候群が発現する可能性がある。

セロトニン症候群では、次のうち1つ以上の症状が発現する可能性がある。

- ・ 精神状態変化(激越, 幻覚, 昏睡など)
- ・ 自律神経不安定(頻脈, 不安定血圧, 高熱など)
- ・ 神経筋障害(反射亢進, 協調運動障害, 固縮など)
- ・ 胃腸症状(悪心, 嘔吐, 下痢など)

◇詳細情報

セロトニン症候群は, 中枢神経系受容体および末梢のセロトニン受容体が過剰に作動した結果, 精神状態変化, 自律神経亢進, 神経筋障害の3つの臨床病態を示すと説明されることが多い。症状が速やかに発現する可能性があり, 医薬品曝露から数分で発現することが多い。セロトニン症候群が発現した患者の約60%では, 医薬品の使用開始, 過剰な用量の使用, または用量変更の後, 6時間以内に発現している。

(参考:Boyer EW, Shannon M. The Serotonin Syndrome, *N Engl J Med.* 2005; 352: 1112-1120)

['Sublimaze']を, セロトニン症候群との関連が知られている別の医薬品と併用してセロトニン症候群が発現したとの症例が報告されている。これらの症例では, 薬理的なエビデンスがないため, fentanylがセロトニン症候群の発現にどのように関与したかは不明である。一部の動物実験で, fentanylがセロトニン作動性を有することが示唆されている。

['Sublimaze']の単剤使用では, セロトニン症候群との関連は示されていない。報告されたセロトニン症候群の症例は, fentanyl含有製品とセロトニン作動薬を併用した際に生じていた。

参考情報

※['Sublimaze']は注射剤であるが, 2013年7月8日付(web掲載日:8月1日)で, Janssen社は fentanyl経皮吸収型製剤['Durogesic DTrans']についても, 本件と同様の通知を行っている。
<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con300326.pdf>

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.10 No.11 (2012/05/24)

薬剤情報

◎Fentanyl〔フェンタニルケエン酸塩, Fentanyl Citrate (JP), オピオイド性鎮痛薬〕

国内:発売済 海外:発売済

※国内のフェンタニル含有製剤には, 注射剤, 経皮吸収型製剤, 口腔粘膜吸収剤がある。

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R08

【 英MHRA 】

●Ondansetron 静注液:用量依存性の QT 延長のリスクと新たなガイダンス

Ondansetron for intravenous use: dose-dependent QT interval prolongation—new posology

Drug Safety Update Vol. 6, No. 12, 2013

通知日:2013/07/11

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con296410.pdf>

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON296402>

Ondansetron 静注液について、以下の適応に関し、新たなガイダンスが定められた。すなわち、すべての成人での反復投与、75歳以上の患者における化学療法に伴う悪心・嘔吐の予防的投与、および65歳以上の患者への投与の際の希釈法・用法に関する新たなガイダンスである。



Ondansetron (['Zofran'] など) は、癌の化学療法と放射線療法により誘発される悪心・嘔吐の予防と治療、および術後の悪心・嘔吐の予防と治療を適応とする。

QTc延長と不整脈(トルサード ド ポイントを含む)は、ondansetron に伴うリスクとして知られている。MHRA は Drug Safety Update 2012年8月号^Aで、ondansetron により用量依存性のQTc延長が発現することを示した研究結果と、成人に単回静脈内投与する場合の新たな最大推奨用量について通知した。

同研究の結果や他のデータソースをさらに解析することで、用量とQT延長のリスクとの関連についてより深い知見が得られた。その結果、ondansetron 静注液について、すべての成人での反復投与、75歳以上の患者における化学療法に伴う悪心・嘔吐(CINV^B)の予防のための投与、および65歳以上の患者への投与の際の希釈法・用法に関し、より具体的なガイダンスが定められた。

◇医療従事者への助言

◇新たな助言

75歳以上の患者:

- CINVの予防のためondansetronを単回静脈内投与する場合、8 mgを超えてはならない(少なくとも15分以上かけて注入)。

75歳未満の成人患者:

- CINVの予防のためondansetronを単回静脈内投与する場合、16 mgを超えてはならない(少なくとも15分以上かけて注入)。

^A <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON180635>

医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.10 No.20 (2012/09/27) 参照。

^B chemotherapy-induced nausea and vomiting

65歳以上の患者への投与の際の希釈法・用法:

- CINVの予防のため投与される静注液はすべて、50～100 mlの生理食塩水または他の適切な輸液で希釈し、少なくとも15分以上かけて注入すべきである。

すべての成人での反復投与(高齢患者を含む):

- Ondansetron静注液を反復投与する場合、最低4時間の間隔をおくこと。

◇前回の助言(2012年8月号より)

- 先天性QT延長症候群の患者にはondansetronの使用を避けるべきである。
- QT延長や不整脈のリスク因子をもつ患者にondansetronを投与する場合、注意を怠ってはならない。リスク因子には、電解質異常、QT延長作用のある他の医薬品(細胞障害性薬剤など)や電解質異常を引き起こす可能性のある他の医薬品の使用、うっ血性心不全、徐脈性不整脈、心拍数を低下させる医薬品の使用などがある。
- 低カリウム血症や低マグネシウム血症は、ondansetronの投与前に治療しておくべきである。

◇追加情報

以下の状況でondansetronを使用する場合の推奨用量に変更はない。

- 成人(高齢患者を含む)でのCINVの治療のための経口投与または直腸内投与
- 成人(高齢患者を含む)での術後の悪心・嘔吐の予防および治療のための静脈内または経口での投与。この場合の単回経口投与の最大推奨用量は4 mgである。
- 生後6カ月を超える小児へのいずれかの適応における静脈内または経口での投与

詳細は製品概要(Summary of Product Characteristics)^Cを参照すること。BNF^{*1} 4.6項(悪心および回転性めまいに用いられる医薬品)でも情報が得られる。

Ondansetronとの関連が疑われる副作用は、Yellow Card^Dに報告すること。

参考情報

*1: British National Formulary(英国医療用医薬品集)。英国医学会と英国王立薬剤師会の共同編集による医薬品処方集。

OndansetronのBNF 4.6項は <http://www.bnf.org/bnf/search.htm?q=ondansetron> を参照。

※本件に関し、2013年6月28日付(Web掲載日:8月1日)でGlaxoSmithKline社から医療従事者向け情報が出されている。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con300324.pdf>

^C http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Medicinesinformation/SPCandPILs/index.htm?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=%3C%25%3D+nodeId+%25%3E&searchFiled=ondansetron

^D <http://www.mhra.gov.uk/yellowcard>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.01 (2013/01/08), 【英MHRA】Vol.10 No.20 (2012/09/27)ほか

薬剤情報

◎ Ondansetron [オンダンセトロン (JAN), {オンダンセトロン塩酸塩水和物, Ondansetron Hydrochloride Hydrate} (JAN), 5-HT₃受容体拮抗型制吐薬] 国内:発売済 海外:発売済

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R09

【カナダ Health Canada】

●経口フルオロキノロン系薬:網膜剥離との関連

Oral fluoroquinolones and retinal detachment

Canadian Adverse Reaction Newsletter Volume 23, No.3, 2013

通知日:2013/07/09

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n3-eng.php#article1

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n3-eng.pdf

◇要 点

- 薬剤疫学研究で、経口フルオロキノロン系薬の現使用 (current use) と網膜剥離の発症リスク上昇との関連が示された。
- Health Canadaは、経口フルオロキノロン系薬との関連が疑われる網膜剥離の報告を1件受けている。
- Health Canadaは医療従事者に対し、経口フルオロキノロン系薬との関連が疑われる有害作用で、網膜剥離の発症と関係があるものを報告するよう、奨励する。



経口フルオロキノロン系薬は広域スペクトルの抗菌薬で、同薬に感受性の菌株による感染症の治療を適応とする¹⁻⁵⁾。カナダでは、5種類の経口フルオロキノロン系薬が市販されている。すなわち、ciprofloxacin (販売開始:1996年), levofloxacin (1997年), moxifloxacin (2000年), norfloxacin (1986年), およびofloxacin (1990年)である。カナダの経口フルオロキノロン系薬では、いずれの製品モノグラフにも網膜剥離のリスクについて記載されていない。

網膜剥離の特徴は、眼の網膜がその下層組織から剥がれることである⁶⁾。網膜剥離の種類のうち最も多いのは裂孔原性網膜剥離で、硝子体の牽引によって網膜に裂孔が生じることで起こる。網膜剥離との関連がよくみられているリスク因子は、加齢、白内障手術の既往、近視、外傷などである。患者は通常、光視症、飛蚊症、周辺視野の欠損、霧視などの症状を呈する。網膜剥離は重

篤な症状で、一般に緊急の外科的処置を要する^{6,7)}。

ある薬剤疫学研究で、経口フルオロキノロン系薬の現使用と網膜剥離の発症リスク上昇との関連が示された⁷⁾。逆の因果性によるバイアスを避けるため、眼科用フルオロキノロン系薬は研究から除外された。同研究によれば、2000年1月～2007年12月に眼科を受診したブリティッシュ・コロンビア州の患者989,591人からなるコホートで、経口フルオロキノロン系薬の使用と関連した網膜剥離が445例特定された。網膜剥離と経口フルオロキノロン系薬とが関連するか否かについて確認し、作用機序を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

Health Canada は 2012 年 12 月 31 日時点で、経口フルオロキノロン系薬との関連が疑われる網膜剥離の報告を 1 件受けている。これは 52 歳の女性に関する報告で、膀胱感染の治療のため処方された ciprofloxacin を 1 クール使用した後、網膜剥離を発症した。Health Canada への報告数が少ないのは、網膜剥離と経口フルオロキノロン系薬との関連を示すエビデンスが限られているためと考えられる。

Health Canadaは医療従事者に対し、経口フルオロキノロン系薬との関連が疑われる有害反応で、網膜剥離の発症に関係があるものを報告するよう奨励する。有害反応報告には、治療期間、用量、経口フルオロキノロン系薬への現在または以前の曝露等に関する情報とともに、網膜剥離関連症状(光視症、飛蚊症、周辺視野の欠損など)についても記載することが重要である。これらの情報は、経口フルオロキノロン系薬の使用との関連が疑われる網膜剥離の有害反応報告を詳細に評価する際に役立つ。

[執筆者: Alain Beliveau, PhD, Health Canada]

文 献

- 1) *Cipro (ciprofloxacin)* [product monograph]. Toronto (ON): Bayer Inc.; 2012.
 - 2) *Levaquin (levofloxacin)* [product monograph]. Toronto (ON): Janssen Inc.; 2012.
 - 3) *Avelox (moxifloxacin)* [product monograph]. Toronto (ON): Bayer Inc.; 2012.
 - 4) *CO Norfloxacin (norfloxacin)* [product monograph]. Mississauga (ON): Cobalt Pharmaceuticals Company; 2010.
 - 5) *Ofloxacin (ofloxacin)* [product monograph]. Toronto (ON): AA Pharma Inc.; 2010.
 - 6) Gariano RF, Kim CH. Evaluation and management of suspected retinal detachment. *Am Fam Physician* 2004;69(7):1691–8.
 - 7) Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, et al. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA* 2012;307(13):1414–9.
- ・医薬品安全性情報【文献情報】Vol.10 No.12 (2012/06/07)

薬剤情報

- ◎ Ciprofloxacin [シプロフロキサシン (JAN), { 塩酸シプロフロキサシン, Ciprofloxacin Hydrochloride } (JAN), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Levofloxacin [レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Norfloxacin [ノルフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Moxifloxacin [モキシフロキサシン塩酸塩, Moxifloxacin Hydrochloride (JAN), ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Ofloxacin [オフロキサシン, ニューキノロン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.17 (08/15) R10

【カナダ Health Canada】

●Health Canada が 2012 年に受けた有害反応報告

Adverse reaction and incident reporting — 2012

Canadian Adverse Reaction Newsletter Vol.23, No.3, 2013

通知日: 2013/07/09

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n3-eng.php#article2

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/carn-bcei_v23n3-eng.pdf

(抜粋)

Canada Vigilanceプログラム^Aは、健康関連製品(医薬品、バイオテクノロジー製品、血液製剤や生物製剤、自然健康製品^B、放射性医薬品、細胞、組織、臓器)との関連が疑われる有害反応報告を収集している。当プログラムおよびデータベースに関する詳細情報は、MedEffect Canadaのウェブサイト^Cで参照することができる。

◇カナダ国内・国外の有害反応報告

2012年にHealth Canadaはカナダ国内の有害反応報告を53,109件受けた^D。そのうちの79%が重篤^Eと考えられた。製品の種類の国内有害反応報告を表1に示す。これら53,109件の報告は、有害反応症例数としては36,101例であった。1つの症例は、ある時点で1人の患者に発現し、1つ以上の健康関連製品との関連が疑われる有害反応に関する全情報から成る。したがって、有害反応1症例は、初回およびフォローアップの報告を含んでいる。

カナダでは、製造販売承認取得者(MAH)は食品医薬品法および規則^Fに従い、自社が受けた有害反応報告を提出することが求められている。MAHは、カナダ国内で発生した重篤な有害反応報告、およびカナダ国外で発生した重篤かつ予期しない有害反応報告^Gのすべてを、15日以内にCanada Vigilanceプログラムに提出することが求められている。2012年におけるカナダ国内の有害反応報告のうち、84.4%はMAHから提出された。その他の報告は一般市民や病院から直接報告された(表2)。

^A Canada Vigilance プログラムとデータベースに関する詳細情報は、次の URL を参照。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/vigilance-eng.php>

^B natural health products

^C <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

^D Canada Vigilance プログラムのレビュー対象外の製品に関する有害反応報告は、ここから除外している。これらの報告は、適切な有害反応報告プログラムに転送された。

^E Food and Drugs Act and Regulations (食品医薬品法および規則)では、重篤な有害反応について「用量にかかわらず医薬品に対して生じた有害かつ意図しない反応であり、入院または入院の延長を要するもの、先天異常を起こすもの、永続的または重大な障害や機能不全に至るもの、生命を脅かすか死に至るもの」と定義している。

^F Food and Drugs Act and Regulations

^G 食品医薬品法および規則では、重篤かつ予期しない有害反応について「重篤な医薬品有害反応であり、その性質や重症度、頻度といったリスク情報が添付文書に記載されていないもの」と定義している。

2012年のカナダ国内の有害反応報告数は2011年よりも26.7%増加した(図1)。MAHおよびHealth Canadaに報告された国内症例の大半は、医療従事者が原報告者であった(表3)。

2012年に、MAHから提出されたカナダ国外の有害反応報告数は542,052件であった(図2)。これらの国外報告はCanada Vigilanceデータベースに収載していない。

◇性別および年齢

上記36,101例の性別の内訳は、女性58%、男性36%、不明6%であった。年齢別の内訳は、小児(19歳未満)5%、成人(19~64歳)52%、高齢者(65歳以上)26%、不明17%であった。

◇被疑薬^H

有害反応報告の中で特定された被疑薬について、上位10種を表4に掲載した。WHOのATC分類法^Iに従い薬効で分類している。販売期間、使用量、有害反応の周知度、規制措置、データ収集方法(自発報告か組織的なデータ収集システムか)などの要因が、特定の製品や特定の種類の製品についての有害反応報告数に影響を及ぼす可能性がある。たとえば、組織的なデータ収集システム(患者登録、調査、患者サポートプログラムや疾患管理プログラムなど)では、有害反応がより頻繁に報告される可能性があり、報告パターンに影響を及ぼすことがある。有害反応報告数のみにもとづいて製品のリスクを比較することはできない。また、まれで重篤な反応が報告されたからといって、必ずしも有害反応報告数が多いことを意味しない。

◇有害反応

Canada Vigilance Programに報告された有害反応について、表5に上位10種を器官別大分類^Jで示す。最も多く報告された有害反応は「一般・全身障害および投与部位の状態」で、これは複数の身体組織や部位に現れる症状(薬効欠如、疲労、発熱、浮腫、疼痛、投与部位反応など)を指す。次に多く報告された有害反応は、胃腸障害であった。

◇結論

Health Canadaは、Canada Vigilanceプログラムへの協力者すべてに感謝するとともに、今後も有害反応報告による市販後調査への協力を要望する。市販後の自発報告システムの目的は、健康関連製品の新たな安全性情報の特定および解析である。健康関連製品の使用との関連が疑われるいかなる有害反応も、Canada Vigilanceプログラム^Kに報告することができる。

^H 原文は suspect products であるが、有害反応報告中に多く特定された製品の大半が医薬品であるため、ここでは「被疑薬」とした。(訳注)

^I Anatomical Therapeutic Chemical classification system. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

^J 有害反応は、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) の用語を用いてコード化される。この用語集は階層構造になっており、器官別大分類が最も上位の階層にあたる。MedDRA の詳細情報は次の URL を参照。<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/meddra-eng.php>

^K <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>

表 1: 2012 年における製品種別の
カナダ国内の有害反応報告数*

製品の種類	報告数	(%)
医薬品	30,634	(57.7)
バイオテクノロジー製品	20,146	(37.9)
血液製剤, 生物製剤	1,157	(2.2)
自然健康製品	683	(1.3)
放射性医薬品	440	(0.8)
細胞, 組織, 臓器	49	(0.1)
合計	53,109	(100.0)

*: Canada Vigilance は健康関連製品との関連が疑われる有害反応報告について, 初回およびフォローアップの情報を受け付けている。

表 2: 2012 年における報告元別の
カナダ国内の有害反応報告数*

報告元	報告数	(%)
MAH	44,810	(84.4)
一般市民†	6,994	(13.2)
病院	1,256	(2.4)
その他	49	(0.1)
合計	53,109	(100.0)

*: 表 1 に同じ。

MAH: 製造販売承認取得者

†: 消費者, 患者, 医療従事者(病院以外)

表3: 2012年における原報告者別の
カナダ国内の有害反応報告数*

原報告者の種類	報告数	(%)
医療従事者 †	17,947	(33.8)
消費者/その他の 非医療従事者	16,205	(30.5)
医師	13,344	(25.1)
薬剤師	5,544	(10.4)
弁護士	69	(0.1)
合計	53,109	(100.0)

*: 表 1 に同じ。

†: 医師/薬剤師以外の医療従事者,
または職種が特定されていない。

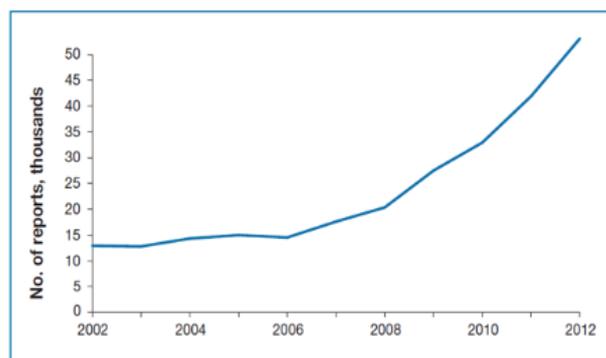


図 1: 2002~2012 年に Health Canada が受けた
カナダ国内の有害反応報告数の推移

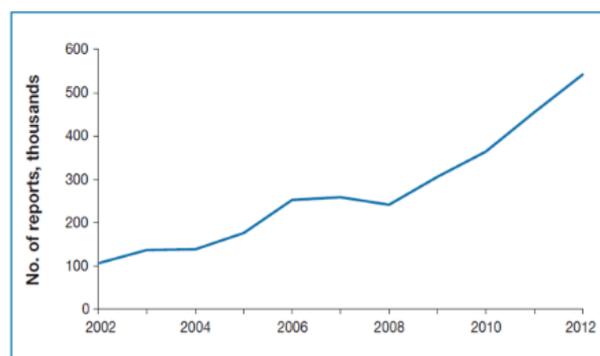


図 2: 2002~2012 年に Health Canada が MAH
から受けたカナダ国外の有害反応報告数

表4: 2012年に最も報告の多かった被疑薬
(ATC分類による区分)* 上位10種

製品の種類 (ATC分類)	報告回数†	(%)
免疫抑制薬 (L04)	12,155	(28.5)
抗悪性腫瘍薬 (L01)	3,755	(8.8)
鎮痛薬 (N02)	1,790	(4.2)
骨疾患治療薬 (M05)	1,764	(4.1)
精神安定薬‡ (N05)	1,716	(4.0)
精神刺激薬‡ (N06)	1,588	(3.7)
抗血栓薬 (B01)	1,493	(3.5)
レニン・アンジオ テンシン系作用薬 (C09)	1,341	(3.1)
全身用抗菌薬 (J01)	1,138	(2.7)
閉塞性気道疾患用 薬 (R03)	1,030	(2.4)

*: 要請による報告や組織的なデータ収集システム(患者登録, 調査, 患者サポートプログラムや疾患管理プログラムなど)が, 特定の製品や特定の種類の製品の報告数に影響を及ぼしている場合がある。

†: 1症例中に2種類以上の被疑薬が記載されている場合がある。症例総数36,101例に対し, 報告された被疑薬の総数は42,669種類であった。

‡: N05 精神安定薬—抗精神病薬, 抗不安薬, 催眠薬, 鎮静薬。
N06 精神刺激薬—抗うつ薬, 覚醒薬, 精神安定薬と精神刺激薬の併用, 認知症治療薬。

表5: 2012年に最も報告の多かった有害反応
(器官別大分類による区分)* 上位10種

器官別 大分類	報告回数†	(%)
一般・全身障害および 投与部位の状態	22,617	(22.4)
胃腸障害	11,183	(11.1)
神経系障害	9,015	(8.9)
臨床検査	6,397	(6.3)
感染症および 寄生虫症	6,075	(6.0)
筋骨格系および結合 組織障害	5,735	(5.7)
皮膚および皮下組織 障害	5,589	(5.5)
精神障害	5,468	(5.4)
呼吸器, 胸郭および 縦郭障害	5,253	(5.2)
傷害, 中毒および処 置合併症	5,169	(5.1)

*: MedDRA用語 version 15.1. PT(基本語)で反応を収録。

†: 1症例中に2種類以上の反応が記載されている場合がある。症例総数36,101例に対し, 報告された有害反応の総数は101,205種類であった。

◆関連する医薬品安全性情報

【カナダ Health Canada】Vol.10 No.17 (2012/08/16)ほか

以上

連絡先

安全情報部第一室: 天沼 喜美子, 青木 良子