

# 医薬品安全性情報 Vol.11 No.18 (2013/08/29)

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)】

- 抗マラリア薬 mefloquine hydrochloride: 重篤な精神系・神経系の副作用リスクのため添付文書改訂をFDAが承認.....2
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2013年6月).....5

#### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Zolpidem含有医薬品: レビューを開始.....8
- ヒドロキシエチルデンプン含有輸液: 英国の要請により新たなレビューを開始.....10
- Metoclopramide: EMAが用法の変更を勧告.....12
- EudraVigilance－ヒト用医薬品 2011年度年次報告書.....16
- EudraVigilance－2012年度年次報告書.....20

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.18 (08/29) R01

### 【 米FDA 】

- 抗マラリア薬 **mefloquine hydrochloride**: 重篤な精神系・神経系の副作用リスクのため添付文書改訂をFDAが承認

**FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects**

#### **Drug Safety Communication**

通知日: 2013/07/29

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362232.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362227.htm>

FDAは、抗マラリア薬のmefloquine hydrochlorideについて、神経系および精神系の副作用に関する警告を強化するため改訂したことを一般に通知する。枠組み警告が添付文書に追加された。FDAは、処方時に患者に配布するMedication Guide(患者向け医薬品ガイド)およびwallet card(患者向けカード)を改訂し、上記の情報と、持続性または永続性の神経系副作用が起こる可能性について記載した。神経系副作用としては、浮動性めまい、平衡感覚の喪失、耳鳴などが生じる可能性がある。精神系副作用としては、不安感、不信感、抑うつ、幻覚などが生じる可能性がある(副作用に関する詳細は、患者向け追加情報を参照)。

神経系の副作用は、mefloquineの服用中いずれの時点でも生じる可能性があり、服用中止後も数カ月間～数年間持続するか、永続性となるおそれがある。患者、介護者および医療従事者は、これらの副作用に注意すべきである。患者がマラリア予防用にmefloquineを服用し、神経系または精神系の症状を呈した場合には、同薬の服用を中止し、別の治療薬を使用すべきである。Mefloquineを服用中に神経系または精神系の症状を呈した場合、患者は同薬を処方した医療従事者に連絡すべきである。患者は、担当の医療従事者に症状に関して事前に相談することなしに同薬の服用を中止すべきではない。

マラリアは、マラリア原虫に感染している蚊がヒトを刺すことで引き起こされる重篤な疾患である。マラリアは世界全体では主要な死因のひとつであるが、米国ではそれほど一般的ではない。マラリアは主として、温暖な気候の発展途上国で問題となっている。これらの国に旅行する人はマラリア感染リスクがあるため、このリスクを回避または軽減するためにマラリア予防薬を服用すべきである。マラリアに感染すると、発熱、悪寒、インフルエンザ様症状を呈することが多い。感染した場合は治療薬を服用しなければならないが、その医薬品には副作用の可能性がある。

FDAは、mefloquineの安全性評価を継続し、追加情報を入手次第、再度情報提供する予定である。

- …… Mefloquine hydrochloride)について ……………
- 抗マラリア薬で、mefloquineに感受性の熱帯熱マラリア原虫<sup>A</sup>や三日熱マラリア原虫<sup>B</sup>による軽度～中等度の急性マラリアの治療を適応とする。
  - また、熱帯熱マラリア原虫(chloroquine耐性の熱帯熱マラリア原虫を含む)や三日熱マラリア原虫によるマラリア感染の予防を適応とする。
  - 以前は[‘Lariam’]という商品名で販売されていたが、この製品は現在販売されていない。米国ではジェネリック製品のmefloquineが入手可能である。
- ……………

#### ◇患者向け追加情報

- Mefloquineは浮動性めまい、平衡感覚障害、耳鳴を引き起こすことがある。これらの症状は、mefloquineの服用中いずれの時点でも生じる可能性があり、服用中止から数カ月間～数年間持続するか、永続性となるおそれがある。
- Mefloquineを服用し、下記の徴候・症状のいずれかが発現した場合は、直ちに医療従事者に連絡すること。Mefloquineの服用を中止してマラリア予防のために別の医薬品の服用を要する場合もあるが、担当の医療従事者への相談なしにmefloquineの服用を中止しないこと。
  - 浮動性めまい
  - 自分自身や周囲の物が動いている、または回転している感覚(回転性めまい)などの平衡感覚障害
  - 耳鳴
  - 痙攣または発作
  - 不眠症
- 現在、既に下記のような精神的症状がある場合、直ちに担当の医療従事者に連絡すべきである。
  - 不安
  - 他人への不信感(妄想症)
  - 実在しないものを見たり聞いたりすること(幻覚)
  - 抑うつ
  - 落ち着きのなさ
  - 錯乱
  - 通常とは異なる行動
- Mefloquineの処方時に渡されるMedication Guideとwallet cardを注意深く読むこと。
- Mefloquineに関する質問や懸念があれば、担当の医療従事者に相談すること。

#### ◇医療従事者向け追加情報

- 患者に対し、神経系や精神系の症状が発現した場合には連絡するよう促すこと。

---

<sup>A</sup> *P.falciparum*

<sup>B</sup> *P.vivax*

- ・ 患者が処方時に**Medication Guide**を確実に受け取るようにすること。
- ・ **Mefloquine**服用患者では神経系および精神系の有害反応が発現する可能性に留意すること。  
患者がマラリア予防のため**mefloquine**の服用中に神経系や精神系の症状が発現した場合、同薬の服用を中止し、別の抗マラリア薬への切り替えを行うべきである。
- ・ 小児では、神経系や精神系の症状の確認が困難なことがある。
- ・ **Mefloquine**に関連する有害反応は、FDAの**MedWatch**プログラムに報告すること<sup>c</sup>。

#### ◇データの要約

**Mefloquine**の添付文書には、重大な精神障害または発作の既往のある患者ではマラリア予防用に**mefloquine**を処方すべきではないとの記載が既にある。添付文書改訂により、同薬の服用中止後も神経系(耳の前庭)の有害作用が持続する可能性、および永続的な前庭障害となる可能性について、より明確に記載された。

FDAは**mefloquine**の服用に伴う前庭の有害反応の評価にあたり、FDA有害事象報告システム(**FAERS**)<sup>d</sup>からの有害事象報告と公表文献をレビューし、浮動性めまい、平衡感覚喪失、耳鳴、回転性めまいなどの前庭症状を1つ以上報告した患者を特定した。前庭の有害反応を報告した患者らは、マラリア予防のため**mefloquine**を服用する前には健康で重大な医学的問題もなかった。一部の患者は、症状が**mefloquine**によるものと考えず、症状発現後も同薬を引き続き服用していた。

多くの症例で、**mefloquine**による治療の初期に上記の症状が発現しており、1, 2回服用後に発現した場合もあった。浮動性めまい、平衡感覚喪失、耳鳴、または回転性めまいが、**mefloquine**の服用中止後数カ月間～数年間持続し、一部の症例は永続性の前庭障害と診断されていた。これらの症状により患者の日常活動や作業能力が阻害されていた。前庭機能検査での異常値や前庭障害との診断を記載した症例もあった。一部の症例では、**mefloquine**の服用により前庭障害が引き起こされたと考えられた。**Mefloquine**を2回目に服用した際に、精神症状や前庭症状が再発したことを報告した患者もいた。前庭症状を呈した患者では、通常、不安、錯乱、妄想症、抑うつのような精神症状も伴っていた。**Mefloquine**の服用を中止後、数カ月間～数年間持続した精神症状もあった。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.3 No.04 (2005/02/24), 【米FDA】Vol.1 No.15 (2003/07/18)ほか

#### 薬剤情報

◎**Mefloquine**〔メフロキン塩酸塩, **Mefloquine Hydrochloride** (JP), 抗マラリア薬]国内: 発売済  
海外: 発売済

---

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

<sup>d</sup> FDA's Adverse Event Reporting System

Vol.11 (2013) No.18 (08/29) R02

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2013年6月)

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

FDA MedWatch

通知日:2013/07/12

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm359843.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<sup>A</sup>。

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
Depacon (valproate sodium) Injection, Depakene (valproic acid) Capsules and Oral Solution	○		○	○		
Depakote (divalproex sodium) Delayed Release and Depakote ER (Extended Release) Tablets, Depakote Sprinkle Capsules (divalproex sodium coated particles in capsules)	○		○	○		
Elaprase (idursulfase) injection, for intravenous use	○		○	○	○	
Immune Globulin Products (Human) intravenous, subcutaneous, and intramuscular	○					
Stavzor (valproic acid) Delayed Release Capsules	○	○	○	○		
Aldactone (spironolactone) Tablets		○	○	○	○	
Aldactazide (spironolactone/HCTZ) Tablets		○	○	○	○	
Exelon (rivastigmine) Patch		○	○	○		
Mozobil (plerixafor) injection, subcutaneous		○	○	○	○	
Urso and Urso Forte (ursodiol) tablets		○	○	○	○	PCI

<sup>A</sup> 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
Adderall XR (mixed amphetamine salts) capsules <i>*Raynaud's phenomenon</i>			○	○		PCI/MG
Concerta (methylphenidate HCl) Extended-Release tablets <i>*Raynaud's phenomenon</i>			○	○		MG
Daytrana (methylphenidate) transdermal system <i>*Raynaud's phenomenon</i>			○	○		PCI/MG
Dexedrine (dextroamphetamine sulfate) Spansule, sustained release capsules <i>*Raynaud's phenomenon</i>			○	○		MG
Focalin (dexmethylphenidate hydrochloride) Tablets and Focalin XR (Extended-Release) Capsules <i>*Raynaud's phenomenon</i>			○	○		MG
Fycompa (perampanel) Tablets			○	○		
Jentaduetto (linagliptin and metformin hydrochloride) tablets			○	○	○	PCI
Lamisil (terbinafine hydrochloride) Tablets			○	○	○	
Lamisil (terbinafine hydrochloride) Oral Granules			○	○	○	
Metadate CD (methylphenidate HCl) Extended-Release Capsules <i>*Raynaud's phenomenon</i>			○	○		MG
Methylin (methylphenidate HCl) Oral Solution and Chewable tablets <i>*Raynaud's phenomenon</i>			○	○		MG
Ritalin (methylphenidate hydrochloride) Tablets, Ritalin SR (Extended-Release Tablets), and Ritalin LA (Extended-Release Capsules) <i>*Raynaud's phenomenon</i>			○	○		MG
RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent) Oral Solution			○	○		
Suprenza (phentermine hydrochloride) orally dissolving tablets			○	○		
Tradjenta (linagliptin) tablets			○	○	○	PCI
Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets			○	○		
Tykerb (lapatinib) tablets			○	○		PCI
Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate) capsules <i>*Raynaud's Phenomenon</i>			○	○		PCI/MG
Welchol (colesevelam) Tablets and Oral Suspension			○	○	○	
Azactam (aztreonam injection) in GALAXY Plastic Container and Azactam (aztreonam) for injection				○		
Complera (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) fixed dose combination (FDC) tablets				○		

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Edurant (rilpivirine) tablet				○		
Eylea (aflibercept) Injection				○		
Istodax (romidepsin) lyophilized powder				○		
Nordette (levonorgestrel/ethinyl estradiol) tablets				○		
Tasigna (nilotinib) capsules				○		MG
Abraxane Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound particles (albumin-bound)) for injectable suspension					○	
Cordran SP (flurandrenolide) Cream and Cordran Ointment					○	
Isentress (raltegravir potassium) tablet and chewable tablet					○	PI
Lovenox (enoxaparin sodium) injection					○	
Nexavar (sorafenib tosylate) tablet					○	
Sprycel (dasatinib) Tablets					○	
Taxotere (docetaxel) Injection Concentrate					○	
Zoladex (goserelin acetate) Implant					○	

### 参考情報

*\*Raynaud's phenomenon*

表中のADHD治療用の中枢神経刺激薬について、末梢血管障害(レイノー現象など)との関連が警告等に追加された。

**Vol.11 (2013) No.18 (08/29) R03**

**【 EU EMA 】**

**●Zolpidem 含有医薬品:レビューを開始**

**Review of zolpidem-containing medicines started**

**Referral**

通知日:2013/07/12

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Zolpidem-containing\\_medicinal\\_products/Procedure\\_started/WC500145745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zolpidem-containing_medicinal_products/Procedure_started/WC500145745.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing_medicines/human_referral_prac_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

EMAは、zolpidem含有医薬品のレビューを開始した。Zolpidemは短時間型の不眠症治療薬である。一部の患者ではzolpidemを服用した翌日も傾眠状態や反応の遅れが生じ、注意力を要する活動(車の運転など)の最中に事故が起こるリスクが高まる可能性が懸念されたことから、このレビューが開始された。

Zolpidemを服用した翌日に傾眠状態が生じる可能性は、不眠症治療薬に伴うリスク、特に服用後に十分に睡眠を取らなかった患者のリスクとして知られており、EUではzolpidemの製品情報に、このリスクに対する警告が既に記載されている。2013年6月にEMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC<sup>A</sup>)は、zolpidemを服用した患者での運転に支障をきたした報告や交通事故の報告に関する情報を検討した。PRACは、EUでの製品情報を直ちに改訂する必要性はないとしたものの、zolpidemの用量を減量することで、服用翌日の注意力低下や運転能力の支障を改善できる可能性があるか否か、また、特定の患者で用量減量を考慮すべきかを検討した。この点について判断するには、低用量での有効性についての情報など、zolpidemのベネフィット/リスクに関する追加情報を含めた、より詳細なレビューと解析が必要であるとPRACは結論した。今回、イタリアの医薬品規制機関(AIFA)から、EU全域でzolpidem含有医薬品の販売承認を変更すべきか判断するためのレビューが要請された。

レビュー結果が出されるまでの間、懸念のある患者は担当の医師または薬剤師に相談すること。

**◇Zolpidemについて**

Zolpidemは、睡眠不足のため生活に苦痛や支障のある場合に用いられる、短時間型の不眠症治療薬である。Zolpidemは、神経細胞上にあるベンゾジアゼピン受容体のサブタイプ $\omega 1$  ( $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>受容体に相当)に選択的に結合し、刺激することで作用する。この受容体は、通常は神経伝達物質である $\gamma$ アミノ酪酸(GABA)に応答して脳の活動を抑制し、弛緩や眠気を生じさせる脳神経系の一部をなす。Zolpidemは、その受容体を刺激することで、この作用を増強し、睡眠を促す。

Zolpidemは、EU全加盟国において、各国レベルで承認されている。

<sup>A</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

#### ◇レビューの手続きについて

Zolpidem含有医薬品のレビューは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、イタリアの要請により開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRACがこのレビューを実施中であり、一連の勧告を行う予定である。Zolpidem含有医薬品はすべて各国レベルで承認されているため、PRACの勧告はCMDh<sup>B</sup>(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)に送られ、最終的な立場 (final position) が決定される。CMDhはEU加盟各国の医薬品規制機関を代表する団体であり、各国レベルで承認された医薬品の安全性基準をEU全域で調和させる役割を担っている。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.11 No.13 (2013/06/20), Vol.11 No.03 (2013/01/31)

#### 薬剤情報

◎Zolpidem〔ゾルピデム酒石酸塩, Zolpidem Tartrate (JP), ω1 (BZD1) 受容体作用薬, 不眠症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>B</sup> Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human

**Vol.11 (2013) No.18 (08/29) R04**

**【 EU EMA 】**

●ヒドロキシエチルデンプン含有輸液:英国の要請により新たなレビューを開始

**New review of hydroxyethyl starch-containing solutions for infusion started**

**Referrals**

通知日:2013/07/12

[http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl\\_star ch-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_star ch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Hydroxyethyl\\_starc h-containing\\_medicines\\_107/Procedure\\_started/WC500145752.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Hydroxyethyl_starc h-containing_medicines_107/Procedure_started/WC500145752.pdf)

EMAは、2013年6月27日に英国でヒドロキシエチルデンプン(HES<sup>A</sup>)含有輸液の使用が一時停止されたことを受け、HES含有輸液の新たなレビューを開始した。

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC<sup>B</sup>)は、入手可能なデータを評価した結果、HES含有輸液のベネフィットは腎障害や死亡のリスクを上回っていないと結論し、2013年6月にEU内で同輸液の使用を一時停止するよう勧告した\*<sup>1</sup>。しかし、いくつかの製造販売承認取得者が法的権利を行使して同勧告の再検討を請求したため、PRACの勧告をEU全域で実施するための手続きはまだ開始されていなかった。

その間、一部の加盟国では、国内でのHES含有輸液の販売または使用を、一時停止または制限する措置を取っていた。この種の措置が取られた場合、現在、EUの法律によれば、レビュー手続きの実施が求められる。そのため、英国はPRACにこの手続きの開始を要請した。PRACは、2013年6月に発した勧告の再検討と並行して、この手続きを行う予定である。

EMAは、今回のレビュー手続きに関連性のあるデータを提出するよう関係者(医療従事者、患者団体、一般市民など)に呼び掛けている。

◇HES含有輸液について

HES輸液は、血液量減少症(脱水や失血による血液量減少)や血液量減少性ショック(血液量減少による急激な血圧低下)で喪失した血液量を補充するために用いられる血漿増量剤である。敗血症、熱傷、外傷性損傷などにより危篤状態に陥った患者や、外科手術中の患者に用いられる。HES輸液は点滴静注される。

HES含有輸液は膠質液(colloid)クラスに属する。血漿増量剤は、晶質液(crystalloid)と膠質液に大別される。膠質液はデンプンなどの高分子を含むが、晶質液(生理食塩水など)はより小さい分子を含んでいる。EUでは、HES含有輸液は各国レベルで承認されている。

<sup>A</sup> hydroxyethyl starch

<sup>B</sup> Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

#### ◇レビューの手続きについて

今回のHES含有輸液の新たなレビューは、指令2001/83/EC第107条*i*(EUでの緊急の手続き)にもとづき、英国の医薬品規制機関であるMHRAの要請により開始された。

ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するPRACがこのレビューを実施中であり、一連の勧告を行う予定である。HES含有医薬品はすべて各国レベルで承認されているため、PRACの勧告は今後CMDh<sup>c</sup>(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)に送られ、最終的な立場(**final position**)が決定される。CMDhはEU加盟各国の医薬品規制機関を代表する団体であり、各国レベルで承認された医薬品の安全性基準をEU全域で調和させる役割を担っている。

2013年6月にPRACは、指令2001/83/EC第31条にもとづき、HES輸液に関する勧告を採択した。いくつかの製造販売承認取得者が同勧告の再検討を請求している。

---

#### 参考情報

※1:EMAは2013年6月14日付で、HES含有輸液の販売承認を一時停止することを勧告したPRACのレビュー結果を通知した。

・医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.11 No.15(2013/07/18)参照。

※Health Canadaは2013年7月18日付で、敗血症、重度肝疾患、または乏尿や無尿を伴う腎障害(血液量減少症と関係のないもの)を有する患者には、今後HES含有輸液を禁忌とする通知を行った。

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34697a-eng.php>

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.15(2013/07/18), Vol.11 No.01(2013/01/08), 【米FDA】Vol.11 No.15(2013/07/18)

#### 薬剤情報

◎Hydroxyethylstarch[ヒドロキシエチルデンプン, Hydroxyethylated starch(JAN), 代用血漿・体外循環希釈剤] 国内:発売済 海外:発売済

※Hydroxyethyl starch はINN表記ではなく、WHOのATC分類による表記。

※PMDA「製薬企業からの医薬品の適正使用に関するお知らせ」に下記が掲載されている。

[http://www.info.pmda.go.jp/iyaku\\_info/file/kigyoo\\_shirase\\_201307\\_2.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyoo_shirase_201307_2.pdf)

---

<sup>c</sup> Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

**Vol.11 (2013) No.18 (08/29) R05**

**【 EU EMA 】**

**●Metoclopramide:EMA が用法の変更を勧告**

**European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide**

**Press release**

通知日:2013/07/26

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001854.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146614.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146614.pdf)

Metoclopramideの用法変更の主な目的は、神経学的副作用のリスク低減である。



EMAのCHMP<sup>A</sup>(医薬品委員会)は、EU内におけるmetoclopramide含有医薬品の用法変更を勧告した。変更点は、同薬との関連が知られている神経学的副作用(重篤となり得る)のリスクを最小化するために用量と使用期間を制限することなどである。

Metoclopramide含有医薬品は、EU加盟国において各国レベルで承認されており、適応は多様な原因による悪心・嘔吐(例えば、癌の化学療法や放射線療法の後、外科手術後、片頭痛に伴うもの)、消化管運動障害などであるが、承認された適応は国により異なっている。

Metoclopramideのレビューは、副作用と有効性への懸念が続いたことから、フランスの医薬品規制機関(ANSM)の要請により実施された。ANSMはCHMPに対し、全年齢層でのmetoclopramide含有医薬品のベネフィットとリスクを検討し、EU全域での適応の統一化を勧告するよう依頼した。CHMPによるレビューで、短期的な錐体外路障害、筋痙縮など一群の不随意運動障害(頭部や頸部に主に発現)、遅発性ジスキネジア<sup>\*1</sup>など、同薬との関連がよく知られている神経学的副作用のリスクが確認された。急性の(短期的な)神経学的副作用のリスクは小児で高く、遅発性ジスキネジアのリスクは高齢者で高いこと、また用量の増加や治療の長期化に伴いリスクが高まることが報告されている。長期治療を要する症状の場合、これらのリスクはmetoclopramideのベネフィットを上回ることがエビデンスから示された。また、非常にまれではあるが、心臓や循環系への重篤な副作用が特に注射での投与後にみられてきた。

CHMPは、化学療法後の遅発性悪心・嘔吐の予防や術後の悪心・嘔吐(PONV<sup>B</sup>)の治療にmetoclopramideを使用する場合、短期間(最長5日間)のみの処方とすること、1歳未満の小児には使用すべきでないこと、1歳以上の小児では第二選択治療として(他の治療法を検討したか試みた後に)のみ使用することを勧告した。成人では、化学療法、放射線療法、および外科手術に伴う悪心・嘔吐の予防と治療、ならびに片頭痛の管理に用いることができるとした。さらに、成人および小

<sup>A</sup> Committee on Medicinal Products for Human Use

<sup>B</sup> post-operative nausea and vomiting

児での最大推奨用量を制限し、高力価製剤を市場から回収するよう勧告した。

CHMPの勧告は今後EC(欧州委員会)へ提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される。

#### ◇医療従事者向け情報

- 神経学的およびその他の有害反応のリスクを最小化するため、metoclopramideは短期間(最長5日間)のみの処方とすべきである。胃不全麻痺、消化不良、胃食道逆流症などの慢性疾患の治療、および外科的処置やX線検査での補助剤としては、今後使用すべきではない。
- 成人では、PONVの予防、放射線療法誘発性の悪心・嘔吐の予防、遅発性の(急性ではない)化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防、および急性片頭痛などに伴う悪心・嘔吐の対症療法(この場合、経口鎮痛薬の吸収促進のために用いることもある)は、引き続きmetoclopramideの適応となっている。
- 小児では、metoclopramideは遅発性の化学療法誘発性悪心・嘔吐の予防と、既に生じているPONVの治療に、第二選択治療としてのみ用いることができる。1歳未満の小児への使用は禁忌である。
- 成人、小児とも、24時間での最大用量は体重1 kgあたり0.5 mgである。成人では、通常の製剤(投与経路を問わない)の常用量は1回10 mgを1日最大3回である。小児への推奨用量は体重1 kgあたり0.1~0.15 mgで、1日最大3回である。小児用量早見表が製品情報に記載される予定である。
- 経口服液剤は、特に小児での過量摂取がみられてきた。1 mg/mlを超える濃度の経口服液剤は市場から回収される予定であり、他の経口服液剤は、正確な用量となるよう、適切なデザインの目盛付き経口注射器で投与すべきである。
- 5 mg/mlを超える濃度の静注製剤と、20 mgを含有する坐薬も回収される。
- 静注の場合、有害作用のリスクを低減するため、3分以上かけてゆっくりボラス投与すべきである。
- 非常にまれではあるが、metoclopramideの使用に伴い、重篤な心血管系有害反応が(特に静注に伴い)報告されているため、高齢患者、心伝導障害のある患者、電解質失調または徐脈を治療していない患者、QT間隔を延長することが知られている他の薬剤を使用している患者など、高リスクと考えられる集団には、特に注意を払うべきである。
- 現在metoclopramideを常用している患者については、通常の(緊急ではない)予約診察時に治療の見直しをすべきである。

EMAの勧告は、すべての適応、集団に関するmetoclopramide含有医薬品のベネフィット/リスクのレビュー結果にもとづいている。レビューでは、metoclopramideの有効性に関する公表文献やメタアナリシス、医薬品との関連が疑われる有害反応報告の解析などが検討された。

- 急性の化学療法誘発性悪心・嘔吐 (CINV<sup>C</sup>) にmetoclopramideを使用した場合のデータは限られていたが、この限られたデータにより、metoclopramideは5-HT<sub>3</sub>受容体遮断薬に比べて効果が劣るため高用量を必要とし、そのことが有害作用の大幅なリスク上昇に関連することが示唆されている。遅延性のCINVにmetoclopramideを用いた場合、5-HT<sub>3</sub>受容体遮断薬と同等の効果があることについては、より一貫したエビデンスがあった。放射線療法誘発性悪心・嘔吐への有効性を示すエビデンスも多少あるが、この場合も有効性は5-HT<sub>3</sub>受容体遮断薬ほどではないようである。術後の悪心・嘔吐に対するmetoclopramide静注については、承認されている他の治療薬と同程度に有効であることがエビデンスで示されている。
- 急性片頭痛に伴う悪心・嘔吐への有効性もエビデンスから示されているが、用量が10 mgを超えると効果はそれ以上高まらないようであった。このような急性症状では、metoclopramideを鎮痛薬と併用して経口投与した場合、腸の運動性に有効な作用を及ぼすと考えられる。
- 胃不全麻痺、胃食道逆流症、消化不良では、一貫性あるベネフィットを示すエビデンスはなかった。それらはすべて長期治療を要する慢性疾患であり、そのため患者には慢性的な神経学的副作用のリスクがある。外科的処置やX線検査での補助剤としての有用性を裏付けるエビデンスもなかった。
- 製造業者のデータベースでは、自発報告された有害作用すべての中で、錐体外路障害が半数近くを占めていた(2011年12月までで4,005例中1,749例)。錐体外路障害の報告率は、小児では成人の6倍高い数値を示した。ただ、年齢層による使用状況の違いでは正確に説明することはできなかった。錐体外路障害は、一般に治療の開始後早期に発現するが、metoclopramideでは何回か使用した後に発現する可能性が高く、metoclopramideの静注では注入速度が遅いほど発現する可能性は低かった。高齢患者は、治療期間が長期になるほど、不可逆性となり得る遅発性ジスキネジアの発現リスクが高くなる傾向がみられた。小児については、過量摂取もかなり多く報告されており、経口服液剤では特にそうであった。
- Metoclopramideの使用に伴う心血管系有害反応の報告は非常にまれであると考えられ、主として既に心疾患リスクのある患者に静注剤が投与された場合に関連していた。心血管系有害反応は、低血圧、ショック、失神、徐脈、房室ブロック、心停止などであった。

神経学的副作用やその他の有害作用のリスク(特に小児や若年者)が知られていることから、metoclopramideの適応について、短期使用で、最大用量は体重1 kgあたり0.5 mg/日とし、有効性について十分なエビデンスがある場合に限定するとCHMPは結論した。製品情報は然るべく改訂される予定であり、各国レベルで処方者にさらに通知が送られる。

#### ◇Metoclopramideについて

Metoclopramideは、脳幹の消化管中枢に作用することで、制吐薬として働く。また、胃、および腸管上部の運動を亢進し、内容物の腸管通過を促す。さまざまな適応で承認を受けているが、適

<sup>C</sup> chemotherapy-induced nausea and vomiting

応は加盟国間で異なり、剤型も注射剤（静注または筋注）、経口剤（錠剤、液剤）、および坐薬がある。Metoclopramide含有医薬品は全EU加盟国において各国レベルで承認されており、さまざまな商品名で長年販売されている。

#### ◇レビューの手続きについて

Metoclopramide含有医薬品のレビューは、指令2001/83/EC第31条に則って、フランスの要請により2011年12月に開始された。これは、Paediatric Regulation（小児用医薬品に関する規則）1901/2006第45条に従い、EU加盟国において小児でのmetoclopramide含有医薬品のレビューが行われ、2010年に神経学的副作用のリスクが特定されていくつかのリスク最小化策が勧告されたことを受けたものである。2011年に、フランスの医薬品規制機関がフランス国内で小児対象にレビューを行い、さまざまなリスク最小化策が長年にわたり実施されてきたにもかかわらず、依然として副作用報告が続いていることが明らかになった。そのため、フランスの医薬品規制機関はCHMPに対し、全集団、とりわけ小児と高齢者でのベネフィット/リスク・バランスを評価するよう依頼していた。

CHMPの勧告は今後ECへ提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択される予定である。

---

#### 参考情報

##### \*1: 遅発性ジスキネジア

抗精神病薬の長期使用で発現することのある不随意運動で、制吐剤などの消化管薬剤によって起こる場合もある。ほとんどの症例で頸や顔の筋肉から症状が始まる（繰り返し唇をすぼめる、舌を左右に動かす、口をもぐもぐさせるなど）。その後、上下肢に症状が広がることもある。

詳しくは、日本のPMDAによる「重篤副作用疾患別対応マニュアル」参照。

<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905003.pdf>

※英国も2013年8月7日付Drug Safety Update Vol. 7, No.1で、このCHMPのレビューとEMAからの勧告について通知している。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con300408.pdf>

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【カナダHealth Canada】Vol.9 No.17 (2011/08/18), 【米FDA】Vol.7 No.9 (2009/04/30),

【WHO】Vol.5 No.12 (2007/06/14)

#### 薬剤情報

©Metoclopramide [メトクロプラミド (JP), {塩酸メトクロプラミド, Metoclopramide Hydrochloride} (JAN), ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断薬, 制吐剤, 消化管運動改善薬] 国内発売済 海外: 発売済

Vol.11 (2013) No.18 (08/29) R06

【 EU EMA 】

●EudraVigilance—ヒト用医薬品 2011 年度年次報告書

2011 EudraVigilance-Human Annual Report

通知日:2013/06/12

[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/06/WC500144560.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/06/WC500144560.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/06/WC500144561.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144561.pdf)

(Web掲載日:2013/06/19)

EMA が 2013 年 6 月 12 日に公表した EudraVigilance に関する年次報告 (2011 年度) から、医薬品の安全性シグナルに関する部分を抜粋して紹介する。【安全情報部】



◆Explanatory noteより

EMAは、規則(EC)No 726/2004にもとづき、ヒト用医薬品の安全性を継続的にモニターしている。安全性モニタリングの一環としてEMAがスクリーニングしたデータソースから、いわゆる安全性シグナルが検出される場合がある。データソースとしては、EudraVigilance中の自発報告<sup>A</sup>、臨床試験、科学文献などがある。

安全性シグナルとは、医薬品が原因となった可能性があり、さらに調査の必要な有害事象(新たに確認されたか確認が不十分なもの)に関する情報である<sup>B</sup>。シグナルは、医薬品と有害事象との因果関係が確認されたことを示しているわけではない。その有害事象は、患者が有する別の疾患の症状である可能性や、別の医薬品が原因となった可能性がある。安全性シグナルの評価は、ファーマコビジランスの通常業務の一環であり、規制当局が医薬品のベネフィットとリスクに関する最新情報を保持する上で必須の活動である。

2011年には、中央審査方式の承認薬すべてについて、EudraVigilanceデータの解析を月1回以上行った。一部の医薬品<sup>C</sup>については、より頻回に(2週に1回以上)解析した。

<sup>A</sup> EudraVigilance に関する詳細情報は次の URL を参照。

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000239.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000239.jsp&mid=WC0b01ac05800250b5)

<sup>B</sup> シグナルとは「単一あるいは複数のデータソース(観察研究及び試験)から得られた情報であり、それらは、介入と事象の関係(有害事象もしくは有用な事象)の中での新たな潜在的な因果関係や、既に知られている関係での新たな側面を示すものであり、検証するに足りる十分な可能性がある」と判断されるものである。(Report of the CIOMS working group VIII, Practical Aspects of Signal Detection in Pharmacovigilance, Geneva 2010)

<sup>C</sup> 集中モニタリング(intensively monitored)対象製品。最近2年以内に承認された新有効成分を1種類以上含有する医薬品、最近2年以内に新たな患者集団への適応が承認された医薬品、安全性懸念のある医薬品、または患者曝露が少ないため安全性情報が限られている医薬品などが該当する。

今回の2011年度報告に、妥当性が検証された安全性シグナル<sup>D</sup>の詳細について初めて掲載した(表参照)。

EMAは、安全性シグナルが特定されたことが、医薬品(または有効成分)が有害事象の原因となったことを示していると解釈すべきではないことを強調したい。すべての入手データについて詳細な検討と科学的評価を行って初めて、医薬品のベネフィットとリスクに関して確固とした結論を導き出すことができる。リスクが確定した場合やリスクと医薬品との関連性が強いとみなされた場合には、規制措置が必要となることがあり、通常は製品概要(SmPC)や添付文書の改訂という形がとられる。ごく少数例であるが、シグナルから、製品情報改訂以上の規制措置を必要とする安全性懸念が確認される場合があり、このような規制措置の例としては、リスク管理計画の変更、ベネフィット/リスク・バランスが良好な患者集団のみに使用を制限すること、リスクを明らかにするために新たなデータソース(観察研究、レジストリなど)からさらにデータを収集することなどがある。

EMAは、処方者が、今回の報告に掲載したシグナルのリストにもとづいて患者への処方を変更すべきではないことを強調したい。同様に、患者は、医療従事者に相談することなく医薬品の使用を中止、変更すべきではない。医薬品に関する懸念がある場合は、医師や薬剤師に相談すべきである。

### 1.3 新たな安全性シグナルの概要

下表では、本報告が対象とする期間中に特定した新たな安全性シグナルの概要を示す。

#### 1.3.1 集中モニタリング対象製品<sup>C</sup>における新たなシグナル

医薬品名	問題	規制措置/アウトカム
Abiraterone - Zytiga	貧血	次回の適切な規制手続き(PSUR <sup>E</sup> )でMAH <sup>F</sup> がレビューすべきシグナル
Bevacizumab - Avastin	腫瘍崩壊症候群	次回の適切な規制手続き(PSUR)でMAHがレビューすべきシグナル
Dabigatran - Pradaxa	急性損傷患者での重篤および致死性の出血(神経系を含む)	次回の適切な規制手続き(現在進行中のFUM <sup>G</sup> )でMAHがレビューすべきシグナル
Dronedarone - Multaq	EudraVigilanceでの急性肝不全、および肝不全の一時的なシグナル	次回の適切な規制手続き(現在進行中の第20条referral手続き)でMAHがレビューすべきシグナル
Dronedarone - Multaq	再生不良性貧血 / 骨髄機能不全	次回の適切な規制手続き(PSUR)でMAHがレビューすべきシグナル
Dronedarone - Multaq	重篤および重度のアレルギー反応	添付文書改訂を要請
Dronedarone - Multaq	重篤および重度のアレルギー反応	次回の適切な規制手続き(PSUR)でMAHがレビューすべきシグナル
Human normal immunoglobulin-Flebogammadif, Kiovig, Privigen, Hizentra	新生児壊死性腸炎	Rapporteurによりシグナルが確認されず

<sup>D</sup> 原文では「妥当性が検証されて CHMP の rapporteur(担当者)に通知したシグナル」(validated signal which communicated to CHMP rapporteurs)である。(訳注)

<sup>E</sup> Periodic Safety Update Report(定期的安全性最新報告)

<sup>F</sup> marketing authorisation holder(医薬品製造販売承認取得者)

<sup>G</sup> follow-up measures(フォローアップ策)

Human papilloma virus vaccine - Gardasil	血管炎 (SMQ Narrow)	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビュー (累積的レビュー) すべきシグナル
Liraglutide - Victoza	血管浮腫	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Mercaptopurine - Novapurine	肝脾T細胞リンパ腫	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Natalizumab - Tysabri	自己免疫性肝炎	次回の適切な規制手続きでレビューすべきシグナル
Pandemic influenza vaccine (H1N1) - Pandemrix	特発性血小板減少性紫斑病	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Pantoprazole - Pantoloc Control など	Aspirinによる治療を受けた心筋梗塞初発患者での心血管系事象リスク上昇の可能性	MAHに累積的レビューを要請
Pantoprazole - Pantozol Control	肺炎	PhVWP <sup>H</sup> が評価すべきシグナル
Pioglitazone - Actos など	間質性肺炎	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Pirfenidone - Esbriet	無顆粒球症/発熱性好中球減少症	MAHに累積的レビューを要求
Prasugrel - Efiect	Clopidogrelとの交差反応性の可能性のある重篤な血管浮腫	添付文書改訂を要求
Ranibizumab - Lucentis	高血圧クレーゼ	MAHに累積的レビューを要求
Rituximab - Mabthera	腸閉塞	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Rituximab - Mabthera	皮膚黒色腫	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Rituximab - Mabthera	横断性脊髄炎	MAHに累積的レビューを要求
Romiplostim - Nplate	過敏反応	次回のPSURでMAHがレビュー (累積的レビュー) すべきシグナル
Sitagliptin - Januvia, Xelevia, Tesavel, Ristaben	間質性肺炎	次回の適切な規制手続き (renewal) でMAHがレビューすべきシグナル
Sorafenib - Nexavar	白血球破砕性血管炎	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Sumatripan - Sumatripan Perrigo	心室細動/トルサード ド ポアント/ QT 延長	PhVWPが扱うべきシグナル
Sunitinib - Sutent	多形紅斑/ ステイブンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死症	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Tolvaptan - Samsca	塩化ナトリウムとの薬物相互作用による高ナトリウム血症に続発した重度の神経合併症	添付文書改訂を要求
Tolvaptan - Samsca	低ナトリウム血症の急激な補正による重篤症例, 致死性の場合もあり	MAHに累積的レビューを要求
Varenicline - Champix	難聴/突発難聴	MAHに累積的レビューを要求
Vinflunine - Javlor	可逆性後白質脳症症候群 (RPLS)	添付文書改訂を要求

<sup>H</sup> Pharmacovigilance Working Party (ファーマコビジランス作業部会)

### 1.3.2 通常モニタリング対象製品<sup>1</sup>における新たなシグナル

医薬品名	問題	規制措置/アウトカム
Adalimumab - Humira, Trudexa	自己免疫性肝炎	MAHに累積的レビューを要求
Arsenic trioxide - Trisenox	トルサード ド ポアント	Rapporteurによりシグナルが確認されず
Biphosphonates incl. zoledronate, pamidronate, ibandronate and alendronate - Zometa/Aclasta, Aredia, Bondronat, Fosamax	心臓弁膜障害	MAHに累積的レビューを要求
Busulfan - Busilvex	早発閉経	MAHに累積的レビューを要求
Capecitabine - Xeloda	皮膚エリテマトーデス	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Clopidogrel - Plavix, Iscover	Ticlopidineとのアレルギー性交差反応	PhVWPが評価すべきシグナル
Erlotinib - Tarceva	ブドウ膜炎	添付文書改訂を要求
Etanercept - Enbrel	急速進行性糸球体腎炎	MAHに累積的レビューを要求
Hydroxycarbamide - Siklos	皮膚筋炎	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Hydroxycarbamide - Siklos	間質性肺疾患	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Hydroxycarbamide - Siklos	手掌・足底発赤知覚不全症候群	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Ibandronic acid - Bonviva など	アナフィラキシーショック	添付文書改訂を要求
Ibandronic acid - Bonviva など	失神	Rapporteurによりシグナルが確認されず
Interferon beta-1A - Avonex, Rebif	自己免疫性甲状腺炎	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Lenalidomide - Revlimid	P-糖タンパク基質とtemsirolimus [‘Torisel’]の相互作用	添付文書改訂を要求
Olanzapine - Zyprexa など	低ナトリウム血症/SIADH	MAHに累積的レビューを要求
Orlistat - Xenical, alli	急性腎不全	MAHに累積的レビューを要求
Orlistat - Xenical, alli	低カリウム血症	MAHに累積的レビューを要求
Orlistat - Xenical, alli	失神	Rapporteurが妥当性を確認しなかったシグナル
Paclitaxel - Paxene, Abraxane	黄斑浮腫	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Ranolazine - Ranexa	Simvastatinとの薬物相互作用による横紋筋融解症	添付文書改訂を要求
Ranolazine - Ranexa	Tacrolimusとの相互作用	次回の適切な規制手続き (FUM) で MAHがレビューすべきシグナル
Rituximab - Mabthera	関節リウマチでの遅発性の好中球減少症	添付文書改訂を要求
Sevelamer - Renagel, Renvela	嚥下障害/息詰まり/誤嚥	次回の適切な規制手続き (PSUR) で MAHがレビューすべきシグナル
Sildenafil - Viagra	陰茎出血/血精液症	添付文書改訂を要求
Voriconazole - Vfend	骨膜炎	MAHに累積的レビューを要求

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.18 (2012/08/29) 本号, Vol.10 No.14 (2012/07/05) ほか

<sup>1</sup> 集中モニタリング対象製品以外の医薬品で、月1回以上レビューされる。

Vol.11 (2013) No.18 (08/29) R07

【 EU EMA 】

●EudraVigilance—2012 年度年次報告書

First Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission

通知日:2013/07/26

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2013/07/WC500146607.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146607.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001853.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001853.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMA が 2013 年 7 月 26 日に公表した EudraVigilance に関する年次報告 (2012 年度) から, 概要その他を抜粋して紹介する。【安全情報部】



◆Newsより

2012年12月31日までに, EudraVigilanceデータベースには計3,867,243件(個別症例数として2,224,670例)の有害反応報告が収載された。

2012年に, EudraVigilanceデータベースは承認医薬品に関する有害反応の緊急報告<sup>A</sup>を1カ月あたり約7万件受領し, 処理を行った。これらのデータは, EMAおよび加盟国の医薬品規制機関によるシグナル検出やデータ解析に用いられた。

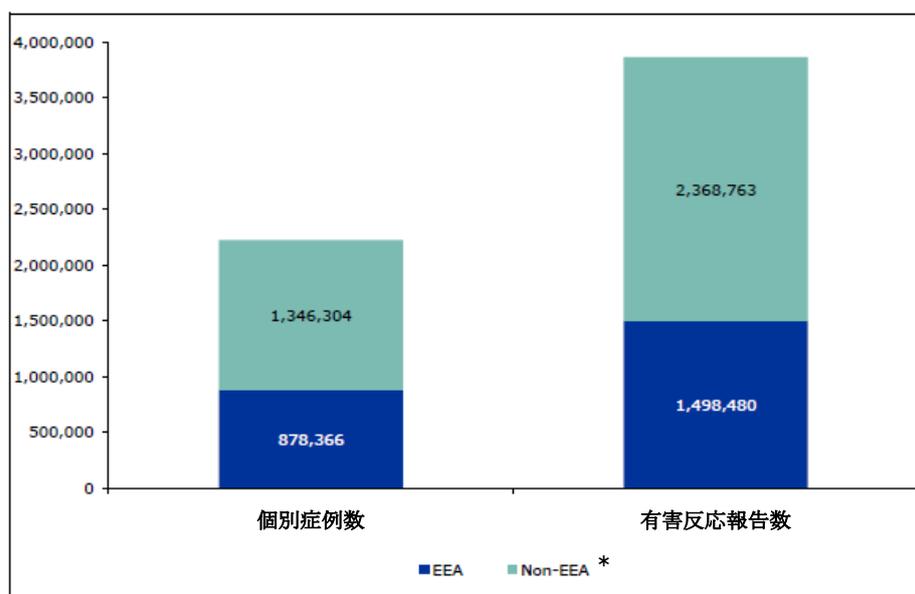


図: EudraVigilance収載の個別症例/有害反応報告の総計(2012年12月31日時点)<sup>B</sup>

\* EEA: 欧州経済地域内からの報告 Non-EEA: 欧州経済地域外からの報告

<sup>A</sup> expedited adverse reaction report

<sup>B</sup> EudraVigilance 2012 年度年次報告書 p.12 の図 4

## ◆EudraVigilance 2012年度年次報告書より

### ◇データ収集とデータの質

新たな法令の成果のひとつ<sup>C</sup>として、EUで承認された全医薬品について、製造販売承認取得者(MAH)による中核データセットの電子提出に焦点が置かれた。

また新たな法令の下で、全加盟国での患者および消費者による有害反応の直接報告が初めて導入されることとなり、報告範囲も拡大され、市販後研究、投薬関連の過誤、適応外使用、職業上の曝露まで含まれることになった。

### ◇データ解析

新たな法令では、EUでのシグナルの検出と管理についての責務を明確に定義している。EUの規制ネットワークの活動として、EMAと各国規制当局は、医薬品の新たなリスクが存在するか、リスクに変化があるか、それらのリスクが医薬品のベネフィット/リスク・バランスに影響を及ぼすかを判断するため、EudraVigilanceの利用可能データやその他のデータソースを継続的にモニターする。安全性シグナルとは、ある医薬品により引き起こされた可能性のある(単一または複数の)有害反応に関する情報で、さらに調査が必要な情報を指す。EudraVigilanceのデータは、新たな安全性シグナルの検出において重要なデータソースである。その他のデータソースには、臨床試験データ、PSUR(定期的安全性最新報告)、RMP(リスク管理計画)、その他の医療データ、科学文献などがある。

EudraVigilanceは、EUでの新たなシグナル管理プロセスを運用するための主要なツールである。EMAは中央審査方式で承認された製品(CAP)<sup>D</sup>について、また各国規制当局はCAP以外について、安全性シグナルの検出と最初の検証を主導的に行う。

新たに設立されたファーマコビジランス・リスク評価委員会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee:PRAC)は、ヒト用医薬品のリスク管理のあらゆる側面を評価することを責務とする。シグナルの最初の解析および優先順位づけ、有害反応リスクの評価、最小化、情報伝達などの責務がある。また、承認後の安全性研究およびファーマコビジランスの監査のデザインと評価も担当する。

PRACは、2012年7月の創立会議から12月の会議までに、新たなシグナル36件(検出・検証をEMAが行ったシグナル21件、加盟国が行ったシグナル15件)を検討した<sup>E</sup>。

### ◇結論

EudraVigilanceは、EUでのファーマコビジランス活動と公衆衛生保護を支える中心的な柱である。EudraVigilanceのデータは、特に以下の活動で活用されている。

<sup>C</sup> 規則(EC)726/2004 第57条(2)後段

<sup>D</sup> centrally authorised product

<sup>E</sup> PRACが評価したシグナルは、PRACが公開する議題(meeting agenda)および議事録(minutes)に掲載されている。  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/document\\_listing/document\\_listing\\_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000353.jsp&mid=WC0b01ac05805a21cf)

- ・EMAおよび加盟国による医薬品の継続的な安全性モニタリング
- ・緊急手続き<sup>F</sup>を含むreferral(付託)手続き
- ・PRACおよびその他のEMAの科学委員会による、最良のエビデンスにもとづいた意思決定
- ・有害反応報告の透明性および情報伝達の強化
- ・EUで承認された全医薬品の包括的なリスト作成(このリストはEMAおよびEU規制ネットワークによるファーマコビジランス実施の核となる)

新たな法令下で、EMAと各国規制当局との協力によるデータ収集・管理には大幅な進展がみられた。透明性および情報伝達が強化された。新たなシグナル管理プロセスが開始された。これらすべての活動は、医薬品の安全性モニタリングおよびリスク管理をさまざまな面から評価するPRACの業務を支援するものであった。



#### ◇付属資料

#### ◇EudraVigilance関連の活動

表: EudraVigilance関連の活動実績

実施活動	状況
EMAと加盟国の協力によるEudraVigilanceの運用管理 〔法的根拠: 規則(EC) 726/2004第24条〕	2012年を通じて継続
EudraVigilanceのデータの質のレビューおよび重複の管理 〔法的根拠: 規則(EC) 726/2004第24条(3)〕	2012年を通じて継続
EudraVigilanceにおける、EUで承認された全医薬品の中核データセットの収集 〔法的根拠: 規則(EC) 726/2004第57条(2)後段〕	2012年を通じて継続
EudraVigilanceのデータにもとづく新たなシグナル管理プロセスの運用〔中央審査方式以外での承認医薬品について、主導的な加盟国(lead Member State)にe-RMRを毎月提供することを含む〕 〔法的根拠: 規則(EC) 726/2004第28条(a), 指令2001/83/EC第107条(h), 欧州委員会実施規則(EU) 520/212第21条〕	2012年7月に開始, 2012年を通じて継続
中央審査方式での承認医薬品について、EudraVigilanceの有害反応データへのアクセス <a href="http://www.adrreports.eu/">http://www.adrreports.eu/</a> 〔法的根拠: 規則(EC) 726/2004第24条〕	完成(2012年5月に開始)

#### ◇シグナル検出

定期的シグナル検出のための新たなツール(e-RMR)の試験的使用が2011年に開始された。2012年にはツールが拡大され、重篤性、年齢層、投与経路、医師による確認済みの報告、非自発的な報告、文献報告、投薬関連過誤および薬物乱用の情報までが含まれた。また、e-RMRはPROTECT医薬品有害反応データベースとも相互にリンクしている。

2012年に、レビューしたシグナルの総計は2011年と比較して約40%増加した。これは、EudraVigilanceが受けたICSR<sup>G</sup>の数の増加などと並行して起こっている。

<sup>F</sup> urgent union procedure

<sup>G</sup> Individual Case Safety Report (個別症例安全性報告)

	2012	2011	2010	2009	2008
計	2,213	1,586	2,054	1,704	1,327
前年との差	627	-468	350	377	—
差 %	39.5%	-22.8%	20.5%	28.4%	—

全体として、潜在的シグナルの96.3%がEudraVigilanceからのものであり、他のソースとしては、2.3%が文献、1.4%が世界各国の他の規制機関から通知を受けたものである（FDAから1件、Health Canadaから1件、日本の厚生労働省/PMDAから30件）。

2,213件の潜在的シグナルのうち52件が、新たな安全性シグナルとして特定され、rapporteur（担当者）に通知された。これらのシグナルのうち3件は、2011年にEMAのシグナル検証チームのモニタリングを受けており、5件は科学文献から、6件は他の規制当局から受けた情報からのシグナルであった。

#### ◇新たなシグナルの概要

2012年7月のPRAC創設に伴い、新たなシグナル管理プロセスが実施されることとなった<sup>H</sup>。現在では、シグナルはPRACメンバーに伝えられ、メンバーが新たな法令およびGVPのモジュールIX（シグナル管理）<sup>I</sup>に沿ってシグナルの検証作業を行う。検証された安全性シグナルは、優先順位づけと解析を行うためPRACに伝送される。ファーマコビジランスにおける透明性と情報伝達の強化という新法令の目標に従い、PRACの議題や議事録は（シグナルに関する同委員会の勧告も含め）公開されている。

新たな安全性シグナル（52件）の概要を、2013年1月31日時点での規制状況も含めて下表に示す。

#### 集中モニタリング対象製品<sup>J</sup>における新たなシグナル

医薬品名	問題	規制措置/アウトカム
Adalimumab – Humira	皮膚筋炎	添付文書改訂を勧告
Atazanavir - Reyataz	血管浮腫	製品情報の変更 (variation) との関連で累積的レビューを勧告
Dabigatran - Pradaxa	血管浮腫	次回のPSURでの累積的レビュー: 添付文書改訂
Dabigatran - Pradaxa	Dronedarone, amiodaroneとの薬物相互作用	添付文書改訂 (併用禁忌)
Dabigatran - Pradaxa	脾臓の塞栓症と梗塞	次回のPSURでの累積的レビュー
Denosumab - Prolia, Xgeva	低カルシウム血症 (持続性/遅発性の重度かつ生命を脅かす場合のあるリスク)、痙攣、QT延長のリスク	現在進行中の変更 (variation) との関連でDHPC <sup>K</sup> に情報を記載

<sup>H</sup> 2012年7月までは、シグナルはCHMPのrapporteurに伝えられていた。

<sup>I</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices: Module IX – Signal management.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129138.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129138.pdf)

<sup>J</sup> 集中モニタリング (intensively monitored) 対象製品。最近2年以内に承認された新有効成分を1種類以上含有する医薬品、最近2年以内に新たな患者集団への適応が承認された医薬品、安全性懸念のある医薬品、または患者曝露が少ないため安全性情報が限られている医薬品などが該当し、2週に1回以上レビューされる。

<sup>K</sup> Direct Healthcare Professional Communication (医療従事者向け通知)

Docetaxel - Taxotere	CYP3A4が関与した重篤かつ致死性の薬物相互作用	添付文書改訂
Docetaxel - Taxotere	血栓性微小血管症	累積的レビュー
Dronedarone - Multaq	スタチン系薬(simvastatin)との薬物相互作用	添付文書改訂
Dronedarone - Multaq	免疫抑制薬(tacrolimus, sirolimus, everolimus, ciclosporin)との薬物動態学的な相互作用	添付文書改訂
Duloxetine - Cymbalta	Aripiprazoleとの相互作用 - セロトニン症候群	累積的レビュー:通常のパフォーマンスを継続
Erlotinib - Tarceva	脳血管発作	累積的レビュー
Erlotinib - Tarceva	血管炎	次回のPSURでの累積的レビューを勧告:通常のパフォーマンスを継続
Exenatide - Byetta, Bydureon and liraglutide - Victoza	胃腸の狭窄と閉塞	製品情報の変更(variation)との関連で累積的レビューを勧告
Fingolimod - Gilenya	痙攣	累積的レビュー:通常のパフォーマンスを継続
Fingolimod - Gilenya	ブドウ膜炎	シグナルが確認されず - 次回のPSURでレビュー実施予定
Human papillomavirus vaccine [types 6,11, 16, 18] - Gardasil	腕神経叢障害, 神経痛性筋委縮症, 上腕の神経根炎	累積的レビュー:通常のパフォーマンスを継続
Ipilimumab - Yervoy	アナフィラキシー反応	今回のPSURで累積的レビューを勧告:通常のパフォーマンスを継続
Meningococcal group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine - Menveo	蜂巣炎	添付文書改訂
Pantoprazole - Controloc Control	Methotrexateとの相互作用	添付文書改訂
Pioglitazone - Actos	汎血球減少症	シグナルが確認されず - 今回のPSURで扱う問題
Rituximab - Mabthera	毛細血管漏出症候群	累積的レビュー:通常のパフォーマンスを継続
Rituximab - Mabthera	生殖毒性	添付文書改訂を勧告
Sitagliptin - Januvia	横紋筋融解症	今回のPSURでの累積的レビューを勧告:潜在的リスクとしてRMPに追加
Sirolimus - Rapamune	B型肝炎またはC型肝炎のウイルス再燃	次回のPSURでの累積的レビュー
Sunitinib - Sutent	胆嚢炎	承認後の対策として累積的レビューを勧告:添付文書改訂
Sunitinib - Sutent	食道炎	添付文書改訂
Telaprevir - Incivo	急性腎不全	次回のPSURでの累積的レビュー
Ticagrelor - Brilique, Possia	グレープフルーツジュースとの薬物・食物相互作用	添付文書改訂を勧告
Tolvaptan - Samsca	利尿薬との相互作用の関与が考えられる重度の脱水	累積的レビュー:添付文書改訂
Vemurafenib - Zelboraf	睇炎	次回のPSURでの累積的レビューを勧告

通常モニタリング対象製品<sup>L</sup>における新たなシグナル

医薬品名	問題	規制措置/アウトカム
Agomelatine - Valdoxan	血管浮腫	製品情報の変更 (variation) との関連で累積的レビューを勧告
Aripiprazole - Abilify	セロトニン症候群	今回のPSURでの累積的レビューを勧告: 添付文書改訂
Busulfan - Busilvex	内分泌系の晩期障害	シグナルが確認されず
Busulfan - Busilvex	性腺機能低下	累積的レビュー: 添付文書改訂
Capecitabine - Xeloda	間質性肺疾患	累積的レビュー
Capsaicin - Qutenza	重度の熱傷	現在進行中のPSURの手続きの中で添付文書改訂を勧告
Cetuximab - Erbitux	サイトカイン放出症候群	累積的レビューを勧告
Cinacalcet - Mimpara	QT延長と心室性不整脈	添付文書改訂を勧告: PRACから変更 (variation) の助言あり - CHMPから“positive”との見解あり
Clopidogrel - Plavix	好酸球性肺炎	添付文書改訂を勧告
Codeine - n/a	CYP2D6 ultra-rapid metaboliserでの致死性または生命を脅かす薬物毒性	第31条referralを開始(2013年4月に結果が得られる見込み)
Filgrastim - Neupogen and pegfilgrastim - Neulasta	毛細血管漏出症候群, サイトカイン放出症候群	承認後の対策として累積的レビューを勧告
Leflunomide - Arava	筋炎	承認後の対策として累積的レビューを勧告
Paclitaxel - Abraxane	アナフィラキシー反応	添付文書改訂
Palivizumab - Synagis	RSウイルス診断検査への干渉および免疫原性	添付文書改訂
Somatropin - NutropinAq, Omnitrope, Valtropin	痙攣	承認後の対策として累積的レビューを勧告
Somatropin - NutropinAq, Omnitrope, Valtropin	肥大型心筋症	累積的レビュー: 通常のパフォーマンスを継続
Sugammadex - Bridion	徐脈および心停止	累積的レビューを勧告: MAHが添付文書改訂のための変更 (variation) を提出
Temozolomide - Temodal	肝不全	承認後の対策として累積的レビューを勧告
Thalidomide - Thalidomide Celgene	可逆性後白質脳症症候群	今回のPSURでの累積的レビューを勧告
Varicella-zoster virus vaccine (live, attenuated) - Zostavax	類天疱瘡	次回のPSURでの累積的レビュー
Voriconazole - Vfend	薬物濃度減少, 薬物濃度治療量以下	今回のPSURでの累積的レビュー

◆ 関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.18 (2012/08/29) 本号, Vol.10 No.14 (2012/07/05) ほか

<sup>L</sup> 集中モニタリング対象製品以外の医薬品で, 月1回以上レビューされる。

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:天沼 喜美子, 青木 良子