

医薬品安全性情報 Vol.12 No.11 (2014/05/22)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目 次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html> ←過去の情報はこちらへ

各国規制機関情報

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

- Accelerated approval 方式で承認されたヒト用の処方箋医薬品および生物製剤の製品表示—企業向けガイダンス(案)2
- 2013年10～12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.....4
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年3月).....5

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- プロピレングリコール:小児用医薬品の添加物としての安全性.....7

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

- Early Access to Medicines Scheme (医薬品早期アクセス制度)について11

【カナダ Health Canada】

- Belimumab[‘Benlysta’]:全身性エリテマトーデス患者での使用に伴う進行性多巣性白質脳症の報告13

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。

各国規制機関情報

Vol.12(2014) No.11(05/22) R01

【米FDA】

●Accelerated approval 方式で承認されたヒト用の処方箋医薬品および生物製剤の製品表示—企業向けガイダンス(案)^A

Guidance for Industry — Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products Approved Under the Accelerated Approval Regulatory Pathway (DRAFT GUIDANCE)

通知日:2014/03/24

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM390058.pdf>

米国には、重篤疾患患者の新薬入手を早める制度^Bのひとつとしてaccelerated approvalがある^C。Accelerated approvalは、臨床検査値などの代替エンドポイント^Dを主に根拠とする承認であり、市販後の確認試験で臨床ベネフィットを確認することが承認条件とされる。このようにaccelerated approvalは、エビデンスレベルが通常承認の場合より低いと考えられるが、従来の製品情報には、必ずしも承認形式やエビデンスの違いが明確に記載されていない。FDAは本ガイダンス(案)により、accelerated approval方式で承認された医薬品の製品情報には、accelerated approvalであることを明示するよう推奨しようとしている。以下に抜粋して記載例とともに紹介する。【安全情報部】



このガイダンスは、代替エンドポイントや、死亡や不可逆性疾患以外の臨床エンドポイント^Eにもとづくaccelerated approval^F方式で承認された医薬品について、製品表示の「効能・効果」の項をどのように記載するかに焦点を置いている。

Accelerated approvalでは、代替エンドポイントと臨床ベネフィットとの関係や、観察された臨床エンドポイントと最終転帰との関係が不明確である場合、当該医薬品の臨床ベネフィットを検証・説明するため、申請者が追加の市販後臨床試験を実施する義務がある^G。通常、当該医薬品が臨床上意義のある治療効果、すなわち患者の症状や機能、生存率への効果が市販後臨床試験で示さ

^A このガイダンスは、FDAの医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research:CDER)の新薬審査部(Office of New Drugs)が、生物製剤評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research:CBER)と協力して作成した。

^B 重篤疾患患者が新薬を速やかに入手できるようにするための米国の制度(accelerated approvalなど)の説明は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.08 No.19(2010/09/16)を参照。(訳注)

^C Accelerated approvalは「迅速承認」と訳すことができるが、米国FDAにおいては単に迅速な承認を行う制度というのではなく、後に続く一文のように定義されていることに注意。(訳注)

^D surrogate endpoint(サロゲート・エンドポイント)

^E 死亡や不可逆性疾患の罹患といった臨床エンドポイントより短期間で効果を評価できる臨床エンドポイント。(訳注)

^F FD&C法(連邦食品医薬品化粧品法:Federal Food, Drug and Cosmetic Act)の506条(c)

^G FD&C法の506条(c)(2)(A)、21 CFR(連邦規則)314.510および21 CFR 601.41

れた場合に、臨床ベネフィットが検証されたことになる^H。

Accelerated approval方式で承認された医薬品の製品表示は、通常の承認による医薬品の表示と多くの点で同じである。しかし、ある医薬品について代替エンドポイントにもとづくaccelerated approvalが行われた場合には、連邦規則 § 201.57(c) (2) (i) (B)に言及されているように^I、製品表示の「効能・効果」の項に、「当該医薬品の有用性の限界と、期待される臨床ベネフィットの不確実性に関する簡潔な説明、および、利用可能なエビデンスに関する考察について『臨床試験』の項への言及」を含めるものとする。

A. Accelerated approval方式で承認された適応

Accelerated approval方式で承認された医薬品の「効能・効果」の項には、通常、次の3つの要素を情報に含めるべきである。

1. 適応
2. 有用性の限界と臨床ベネフィットの不確実性
3. 承認の継続

3つの要素のうち2.の詳細な説明を以下に例とともに示す^J。

2. 有用性の限界と臨床ベネフィットの不確実性

Accelerated approvalが行われた医薬品の製品表示には、その医薬品の有用性の限界と、期待される臨床ベネフィットの不確実性に関する簡潔な説明、および、利用可能なエビデンスに関する考察について「臨床試験」の項を参照するようとの指示を含める。

当該医薬品の有用性の限界と、期待される臨床ベネフィットの不確実性に関する説明は、まず accelerated approvalの根拠となった代替エンドポイントまたは臨床エンドポイントを記載し、次に、まだ確立されていない特定の臨床ベネフィットを記載することで明確に伝えることができる。

Accelerated approvalの医薬品を頻繁に処方する医療従事者にとっては、“accelerated approval”の語が効能・効果の記載中に含まれていると、情報として有益である。この承認方式の医薬品のみにみられる、適応に関するその他の記載要素に、枠組みと理論的根拠が与えられるためである。

有用性の限界と臨床ベネフィットの不確実性に関する記載例を次に示す。

 この適応は、腫瘍の奏効率にもとづいてaccelerated approval方式で承認されている[「臨床試験14.1」を参照]。生存率や疾患関連症状の改善は確立されていない。

^H 企業向けガイダンス(案)「重篤疾患のための速やかな承認のプログラム (Expedited Programs for Serious Conditions — Drugs and Biologics)」を参照。このガイダンスの最終版は、この問題に関するFDAの現在の考え方を示すものとなるであろう。最新の版は、医薬品ガイダンスに関するFDAのwebページを参照。

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

(上記ページでガイダンスを検索できる。訳注)

^I FDAは、この規定が、代替エンドポイントにもとづいて承認された医薬品のみならず、死亡または不可逆性の疾患以外の臨床エンドポイントへの効果にもとづく承認医薬品にも適用されると解釈している。

^J 1.と3.の説明は省略した。(訳注)

Vol.12(2014) No.11(05/22) R02

【米FDA】

●2013年10～12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 2013**
Surveillance

通知日:2014/04/21

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm391572.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、2013年10～12月期に特定した重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報およびその製品名を示したものである^B。

表: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 (2014年3月1日時点)
血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)阻害作用を有する一部のキナーゼ阻害薬: Lapatinib[‘Tykerb’], Pazopanib[‘Votrient’], Sorafenib[‘Nexavar’], Sunitinib[‘Sutent’]	スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) および中毒性表皮壊死症 (TEN)など、水疱性の皮膚症状	FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。
一部の methylphenidate hydrochloride 徐放錠 ([‘Concerta’]のジェネリック製品)	治療効果の欠如 (製品の品質問題に関係していることが考えられる)	FDAは何らかの規制措置が必要かを判断するため、本件の評価を継続している。

^A FDA Adverse Event Reporting System

^B 重篤なリスクのシグナル/新たな安全性情報に関する説明は、医薬品安全性情報【米FDA】Vol.11 No.11 (2013/05/23)を参照。(訳注)

Vol.12 (2014) No.11 (05/22) R03

【 米FDA 】

●FDA/CDER による安全性に関する表示改訂の概要 (2014 年 3 月)

2014 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—March

FDA MedWatch

通知日:2014/04/11

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm392205.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
Stavzor (Valproic acid) Delayed Release Capsules	○		○	○	○	
Xarelto (rivaroxaban) Tablets, 10 mg	○		○	○		
Diflucan (fluconazole) Injection and Powder for Oral Suspension		○	○	○		
Evamist (estradiol transdermal spray)		○	○	○	○	
Sodium Iodide I-131 Therapeutic Solution		○			○	
Azulfidine (sulfasalazine tablets, USP) and Azulfidine EN-Tablets (sulfasalazine delayed release tablets, USP)			○	○	○	
Erwinaze (asparaginase Erwinia chrysanthemi)			○	○		
Herceptin (trastuzumab)			○	○		
Jevtana (cabazitaxel) Injection			○	○	○	
Miacalcin (calcitonin-salmon) Nasal Spray and Injection, Synthetic			○	○	○	

^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
Nexium (esomeprazole sodium) for Intravenous Injection, Delayed-Release Capsules, and Delayed-Release Oral Suspension			○	○		
Prilosec (omeprazole) Delayed-Release Capsules and Oral Suspension			○	○		
Selzentry (maraviroc) Tablets			○	○		
Revatio (sildenafil) Tablets, Injection and Oral Suspension			○	○		
Ultane (sevoflurane) and Ultane NovaPlus (sevoflurane) volatile liquid for inhalation			○			
Viagra (sildenafil citrate) Tablets			○	○		
Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) Delayed-Release Tablets			○	○		
Xeljanz (tofacitinib) Tablets			○	○		
Xifaxan (rifaximin) Tablets			○	○		
Caprelsa (vandetanib)				○		
Diovan (valsartan) Tablets and Capsules				○	○	
Diovan HCT (valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets				○	○	
Exforge (amlodipine/valsartan) Tablets				○	○	
Exforge HCT (amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide) Tablets				○	○	
Spectazole (econazole nitrate) cream				○		
Clarinx D 12-HOUR and 24-HOUR Extended Release Tablets					○	
Keppra (levetiracetam) Tablets, Extended Release Tablets, Oral Solution and Injection					○	
ProQuad Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live					○	
Proscar (finasteride) tablets					○	
Varivax Varicella Virus Vaccine Live					○	

Vol.12 (2014) No.11 (05/22) R04

【 EU EMA 】

●プロピレングリコール:小児用医薬品の添加物としての安全性

Propylene glycol in medicinal products for children

Assessment report

通知日:2014/03/20

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/03/WC500163989.pdf

(Web掲載日:2014/03/27)

医薬品添加物としてのプロピレングリコールの乳児に対する安全性懸念から, EMAで評価が行われ報告書が発表されたので, 背景情報を中心に抜粋して紹介する。これまで得られているデータには限界があるため明確な結論には至っていないが, 原文にはEMAが評価した文献の概要が一覧表として掲載されており, 現時点で最もまとまったプロピレングリコールの安全性レビューと考えられる。

【安全情報部】



◇**手続きに関する背景情報**(抜粋)

医薬品添加物のプロピレングリコールについて, 代謝能の低い乳児などに有害作用を及ぼす可能性が懸念されている。EMAは小児用医薬品委員会(PDCO)^Aからの注意喚起を受け, 2011年9月, 規則(EC)No.726/2004第5条(3)に従い, 医薬品委員会(CHMP)^Bに対して下記の事項について見解を示すよう要請した。

1. CHMPは, 小児臨床試験計画(PIP)^Cから得られたデータを用いて, 静注製剤に添加物として含有されたプロピレングリコールの短期使用における安全性を判断できるか? また, このデータが, 4歳未満での使用に対してどのような影響を及ぼすかに関してコメントできるか?
2. CHMPは, 現在承認済みの製品によるプロピレングリコールへの曝露に関するデータを用いて, 今後のプロピレングリコール含有製品で許容可能と考えられる曝露量に関し, PDCOに助言できるか?
3. CHMPが許容曝露量を用いてプロピレングリコールの安全な使用について見解を示すことができない場合, この決定プロセスを進めるためどのような追加データが必要かについてCHMPは助言できるか?

◇**科学的考察**

◇**緒言**

^A Paediatric Committee

^B Committee for Medicinal Products for Human Use

^C Paediatric Investigation Plan

プロピレングリコール(PG)は無色透明の水溶性アルコール(1,2-プロパンジオール)で、水に溶けにくい活性物質(phenobarbital, phenytoin, diazepamなど)を含有する経口・非経口製剤の共溶媒¹⁾として用いられる(EMEA/CHMP/PEG/194810/2005)²⁾。

またPGは、化粧品や食品の保水剤(E1520)、食品保存料などに用いられ、また食品香料の溶剤としてエタノールより優先的に使用されている。米FDAが一般に安全とみなしている^D食品添加物のリストに掲載されている(NTP-CERHR, 2004)。

世界保健機関(WHO)は、PGの食品添加物としての1日あたりの最大許容摂取量を、体重1 kgあたり25 mgと定めている(FAO/WHO, 1974)。PGの食品添加物としての使用は一般に安全とみなされているとはいえ、PGの潜在的有害作用(アルコールの影響/蓄積)に伴う懸念や、医薬品の含有成分として曝露された幼児での酸性代謝物に関する懸念が報告されてきた³⁾。

成人では、添加物として摂取されたPGの使用に伴って以下の有害事象が報告されているため、全身性の有害作用の可能性は低いという説に疑念が生じている^{4,5)}。

- 高浸透圧, 乳酸アシドーシス, 浸透圧ギャップ
- 腎機能障害, 急性腎不全
- 心毒性(不整脈, 低血圧, 心肺停止)
- 中枢神経系毒性(うつ病, 昏睡, 痙攣発作)
- 呼吸抑制, 呼吸困難
- 肝機能障害
- 溶血反応, ヘモグロビン尿

成人では、PGの約45%が腎臓で除去され、55%は肝臓で乳酸、ピルビン酸、あるいはアセトンに代謝される。成人での平均半減期は 2.3 ± 0.7 時間である。肝臓や腎臓の機能障害のある患者では、PGによる有害作用のリスクが高い。PGは局所投与された場合、皮膚や粘膜からも吸収される⁵⁾。PGは蛋白結合能が高くないため、血液透析で除去することができる。

幼児では肝機能や腎機能の発達が不十分なため、PGの有害作用の可能性が高まると考えられる。4歳未満の幼児は代謝能(アルコール脱水素酵素)が低いため、PGが蓄積する可能性がある。PGの半減期は、成人では5時間であるのに対し、新生児では長い(16.9時間)ことが知られている(EMEA/CHMP/PEG/194810/2005)。

PGの多量投与は、特に新生児と小児において、有害事象との関連がみられており、中枢神経系の有害事象が最も多い⁶⁾。

PGの薬物動態モデルが公表されており、それによって個々の薬物動態の予測が可能となっているため、年齢など患者の特性を考慮した上でのPGの蓄積/有害作用の潜在的リスクがさらに解明されるものと期待されている⁷⁾。しかし、現時点では、PGの医薬品添加物としての使用について、成人、小児のいずれの集団についても許容曝露量は定められていない⁵⁾。

とはいえ、PGの使用に関して、下記のように、ガイドラインでさまざまな推奨が示されている。

^D generally regarded as safe (GRAS)

- ・「ヒト用医薬品の添付文書および患者用リーフレットでの添加物の記載に関するガイドライン」^E(Notice to Applicants, Vol.3B, Guidelines, July 2003) :

1日用量が小児での使用で200 mg/kg, 成人での使用で400 mg/kgを超えるPGを含有する非経口・経口医薬品の患者用リーフレットに、「アルコール様症状を引き起こす可能性がある」という警告を記載するよう求めている。しかし、これらの閾値^Fは、別段の定めがある場合を除き、医薬品に含有された状態で摂取した場合の当該添加物の1日最大用量として表される。

- ・リフレクションペーパー「小児集団に最適な製剤」^G(EMA/CHMP/PEG/194810/2005) :

「高濃度のプロピレングリコールを含有する製品は4歳未満の小児患者に投与すべきではない」と勧告している。中枢神経系の抑制が主な有害作用と考えられている。幼児では代謝能が低いためPGが蓄積する可能性のあることが、この勧告の根拠となっている。しかし「高濃度のPG」とはどの程度なのか、具体的には示されていない。

2000年にEMAの安全性作業部会(SWP)^Hは、PGを550 mg/ml含有する[‘Agenerase’]経口液剤の安全性に関する見解をCHMPから求められた。4歳以上の小児に推奨されている[‘Agenerase’]経口液剤の1日最大用量がamprenavirとして2400 mg/日であり、amprenavir液の濃度が15 mg/ml, PG含有量が550 mg/mlであることから、処方剤に含有されるPG摂取量は1日あたり計88 g^Iとした(CPMP/SWP/123/00)。

SWPは、PG以外の製品を使用するか、PGの量を可能な限り減量する、もしくは安全性が示されている量まで減量するよう、助言した。

同様の理由により、FDAは、PGの有害作用リスクのため、4歳未満の小児での[‘Agenerase’]経口液剤の使用を禁忌とした。4～12歳の小児(および体重50 kg未満の13～16歳の小児)での[‘Agenerase’]の最大推奨用量は、1日あたりPGを1650 mg/kgとすると製品情報に記載されている。

小児(幼児)での安全性プロファイルに関する疑念や重篤な有害事象が発現する可能性から、エタノールやPGを含む[‘Kaletra’](lopinavir/ritonavir)経口液剤の安全性について米国や欧州の規制機関が問題視するようになったのは、ごく最近のことである^J。

CHMPは、提起された問題に対処するため、文献から入手可能な品質データおよび臨床・非臨床データを詳細にレビューした。また、今回の科学的評価の中で検討するため、PIPに従って実施された試験の最終解析結果を試験責任医師と共有した。

(**考察**と、評価した論文22報の概要をまとめた**表**、**結論**は省略した)

^E Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use

^F ここでの閾値とは、それと同じかそれを超えた量では、上記の情報の記載が必要となる量である。

^G Formulations of Choice for the Paediatric Population

^H Safety Working Party

^I 4歳児の体重を16 kgとすると、5500 mg/kgという高用量となる。(訳注)

^J 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.08 (2011/04/14) 参照。

◇全体的結論

CHMPは、小児用医薬品の添加物としてのプロピレングリコールに関する規則（EC）No.726/2004第5条(3)にもとづく手続きについて、提起された問題それぞれについて検討した。

入手可能な品質データおよび臨床・非臨床データが全体的に限られており、CHMPの検討結果は以下ようになった。

- 現時点で入手可能なデータからは、プロピレングリコールの安全な用量を推奨することはできない。
- PGへの曝露、患者の特性、および報告された有害事象との相関関係は確立されていない。
- 幼児において1日あたり数百mg/kgを超える用量のプロピレングリコールについて安全性懸念が高まりつつあるが、入手可能なデータに限られているため、明確な結論を出すには至らない。

したがってCHMPは、小児でのプロピレングリコールの安全性をさらに解明するため、プロピレングリコールへの曝露の安全性を検討することを目的とし、かつ期間と量の面で通常の臨床使用を反映させた、適切なデザインの臨床試験が必要であると結論した。適切な動物種・齢の集団でプロピレングリコールを反復投与した場合の毒性と薬物動態を評価する非臨床の幼若動物試験から得られる追加情報は、プロピレングリコール含有製剤に伴う安全性リスク（特に中枢神経系への有害作用）を評価する上で、有用と考えられる。

文 献

- 1) *Arbour R, Esparis B.*, “Osmolar Gap Metabolic Acidosis in a 60-Year-Old Man Treated for Hypoxemic Respiratory Failure”, *Chest* 2000;118; p545-546;
- 2) CHMP Reflection Paper on Formulations of Choice for the Paediatric Population (EMA/CHMP/PEG/194810/2005), 28 July 2008;
- 3) *Rowe R et al.* Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition
- 4) *Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, Farber HW*, “Propylene Glycol Toxicity: A Severe Iatrogenic Illness in ICU Patients Receiving IV Benzodiazepines: A Case Series and Prospective, Observational Pilot Study” *Chest* 2005;128;1674-1681
- 5) *Zar T, Graeber C, Perazella MA.* ”Recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity.” *Semin Dial.* 2007, May-Jun;20(3):217-9.
- 6) *Nelsen J, Haas C, Habtemariam B, Kaufman D, Partridge A, Welle S and Forrest A*; “A Prospective Evaluation of Propylene Glycol Clearance and Accumulation During Continuous-Infusion Lorazepam in Critically Ill Patients” *J Intensive Care Med* 2008 23: 184
- 7) *De Cock RFW, Knibbe CAJ, Kulo A, de Hoon J, Verbesselt R, Danhof M, Allegaert K.* ”Developmental pharmacokinetics of propylene glycol in preterm and term neonates.” *Br J Clin Pharmacol.* 2013 Jan;75(1):162-71.

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.08 (2013/04/11), 【米FDA】Vol.9 No.08 (2011/04/14)

薬剤情報

◎Propylene Glycol〔プロピレングリコール(JP), 溶解補助剤, 軟膏基剤〕国内:発売済 海外:
発売済

※Propylene GlycolはINNによる表記ではなく, Ph. Int., BPなどによる表記。

国内でもプロピレングリコールは医薬品添加物として汎用されており, 一部の小児用細粒剤,
シロップ剤などにも含有されている。

Vol.12 (2014) No.11 (05/22) R05

【 英MHRA 】

●Early Access to Medicines Scheme (医薬品早期アクセス制度) について

Early Access to Medicines Scheme

Press release

通知日:2014/04/07

<http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/PressReleaseSP/CON404193>

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con397532.pdf>

(抜粋)

◆医薬品早期アクセス制度 (EAMS)^A—申請を歓迎

(Early Access to Medicines Scheme - applications now welcome)

MHRAは2014年4月7日から, 製薬企業や研究組織からのEarly Access to Medicines Scheme (医薬品早期アクセス制度:EAMS)の申請の受付を開始した。

本制度は, 生命を脅かす疾患や重篤な衰弱性疾患の患者が, 既承認の適切な治療薬がない場合に, まだ販売承認を受けていない医薬品を入手できるようにすることを目的としている。

本制度には2つの段階がある。第I段階は, 有望な革新的医薬品 (PIM)^Bの指定であり, 臨床データの評価後に指定が行われ, ある特定の製品がEAMSの適用となる可能性を早期に示すものである^C。

第II段階では, 当該医薬品のベネフィット/リスク・プロファイルにもとづいて科学的見解が示される。医師と患者が治療上の決定を行う際に役立つように, また医師と患者に当該医薬品のリスクとベネフィットについて知らせるため, 肯定的な科学的見解^DがMHRAのウェブサイト上で公表される。

^A EAMS の詳細は次の URL を参照。

<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Innovation/EarlyaccesstomedicinesschemeEAMS/index.htm>

^B promising innovation medicine

^C 第 I 段階の詳細は次の URL を参照。

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con392849.pdf>

^D positive scientific opinion

◆EAMS申請のガイダンス—第II段階

(Guidance for Applicants for the Early Access to Medicines Scheme (EAMS) - Step II)

EAMSは主に、第III相試験を完了した医薬品を対象としているが、例外的状況の下では、第II相試験を完了した医薬品にも適用される場合がある。

EAMSは任意のものであり、EAMSでのMHRAの見解は、通常の医薬品承認手続きに代わるものではない。本制度は適切な臨床開発に代わるものではなく、英国で実施可能であれば、適切にデザインされた臨床研究に患者を登録することが依然望ましい。EAMSでの科学的見解では、医薬品のベネフィットとリスクについて説明され、承認前にその医薬品を使用することについて処方医と患者が判断を行う際に役立つであろう。General Medical Council(総合医療委員会)のガイダンスには、他の未承認医薬品と同様、これらの医薬品を使用する患者には、これらの医薬品がまだ販売承認を受けていないことを知らせるべきであり、患者は使用にあたりインフォームド・コンセントを提出すべきであると述べられている。これらの医薬品は、患者の医療上の必要性に応えるため、処方医の責任下で処方される。

第II段階の申請をサポートするものとして、一連の適切なファーマコビジランス活動に関する概要を含めたリスク管理計画(RMP)^Eを提出すべきである。RMPには、薬剤に関するレジストリを含めることが多いと考えられ、また、要求された場合には、肯定的見解が発出される前に詳細なプロトコールについて当局の同意を得ることが必要となる。RMPには、一般人向けの要約を含めるべきである。この要約では、疾患の疫学的な説明、治療ベネフィット(とベネフィットについての不明点)、重要なリスクとその回避可能性、不足情報、ファーマコビジランス活動計画(レジストリなど)について簡潔に概要を示す。追加のリスク最小化ツール(DVD、患者カード、チェックリストなど)についても説明すべきである。

EAMSの科学的見解は、当初1年間有効であり、1年後または販売承認時に無効となる。更新申請は、失効日の2カ月以上前に行う。

^E Risk Management Plan

Vol.12(2014) No.11(05/22) R06

【カナダHealth Canada】

●Belimumab[‘Benlysta’]:全身性エリテマトーデス患者での使用に伴う進行性多巣性白質脳症の報告

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) reported in patients receiving BENLYSTA (belimumab) for Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Recalls & alerts

通知日:2014/04/25

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39189a-eng.php>

◇GlaxoSmithKline社からの医療従事者向け情報

GlaxoSmithKline社は、Health Canadaと協議の上、belimumab[‘Benlysta’]の使用に関する重要な新規の安全性情報を提供する。Belimumab[‘Benlysta’]は、活動性で自己抗体陽性の全身性エリテマトーデス(SLE)^Aの成人患者における疾患活動性を抑制するため、標準療法に上乗せしての使用を適応とする。

- SLEの治療のため、belimumabと他の免疫調節薬を併用していた患者で、2例の進行性多巣性白質脳症(PML)^Bが「市販後に」報告されている。1例は致死例であった。
- 医療従事者は、belimumabの使用患者すべてにおいて、認知機能、会話機能、または眼の機能の障害もしくは低下、および/または運動・歩行の障害の新規発症がみられた場合、PMLの診断を検討すべきである。痙攣発作が発現することもある。
- PMLが疑われた場合、神経科医または他の適切な専門医が直ちに診断すべきである。PMLの疑いが除外されるまで、必要に応じて、belimumabなどの免疫抑制薬の使用を中断すべきである。

PMLは日和見感染による重篤な脳症で、進行性の神経機能低下を引き起こす。PMLはJCウイルス^Cの感染または活性化によって引き起こされ、重度の障害や死亡に至る場合がある。

市販後、belimumabは推定1万5千人以上のSLE患者に使用されてきたが、そのうち成人女性患者2例のPMLが自発報告されている。両患者はmycophenolate mofetil(MMF)とprednisoneも使用していた。患者のうち1名は死亡した。

PMLが疑われた場合、患者は直ちに神経科医または他の適切な専門医の診察を受けるべきである。PMLの可能性が除外されるまで、必要に応じて、belimumabの使用、および他の免疫抑制療法を中断すべきである。

Belimumabの製品モノグラフは改訂され、PMLのリスクが追加された。

^A systemic lupus erythematosus

^B progressive multifocal leukoencephalopathy

^C John Cunningham virus

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.10 No.21 (2012/10/11) (他の免疫調節薬によるPMLのリスク)

薬剤情報

◎Belimumab〔ベリムマブ(遺伝子組換え), Genetical Recombination (JAN), ヒト型抗BLyS IgG1 λ モノクローナル抗体, 免疫抑制剤〕国内:開発中(Phase III:12014/02/07現在) 海外:発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子