

# 医薬品安全性情報 Vol.12 No.17 (2014/08/14)

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)】

- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年6月) .....2

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

- Bromocriptine: PRAC が乳汁分泌予防・抑制を目的とした日常的使用の制限を勧告 .....5
- Levonorgestrel および ulipristal: 体重にかかわらずすべての女性が使用できる緊急避妊薬であることを EMA が確認.....7
- シグナルに関する PRAC の勧告—2014年6月10～13日 PRAC 会議での採択分.....9

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

- Yellow Card Scheme (Yellow Card 有害反応報告システム)の概要 .....12

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.12(2014) No.17(08/14) R01

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2014年6月)

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

FDA MedWatch

通知日:2014/07/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm402776.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
Sporanox (itraconazole) Capsules	○	○	○	○	○	○
Sporanox (itraconazole) Oral Solution	○	○	○	○	○	○
Alsuma (sumatriptan) injection		○	○	○		
Androderm (testosterone) transdermal system <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
AndroGel (testosterone) gel 1% and 1.62% <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
Avalide (irbesartan and hydrochlorothiazide) tablets			○	○		
Aveed (testosterone undecanoate) injection <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
Axiron (testosterone) topical solution <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
Cleocin Phosphate (Clindamycin injection, USP) and (clindamycin injection in 5 percent dextrose)			○	○	○	
Cleocin HCL (clindamycin hydrochloride) Capsules			○	○	○	
Complera (emtricitabine, rilpivirine, tenofovir disoproxilfumarate) tablets, for oral use			○	○		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。表中の\*は、複数の製品で同じ表示改訂があったことを示す。(訳注)

米国商品名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Delatestryl (testosterone enanthate) injection <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
Ella (ulipristal acetate) tablet			○	○		
Fortesta (testosterone) gel <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
Gazyva (obinutuzumab) Injection			○	○		
Herceptin (trastuzumab) Intravenous Infusion			○	○	○	
Lupron Depot (leuprolide acetate) for depot suspension			○	○		
Nutropin AQ (somatropin [rDNA origin]) for injection <i>*neoplasms</i>			○	○		
Prolia (denosumab) Injection			○	○		
Saizen (somatropin [rDNA origin]) for injection <i>*neoplasms</i>			○	○		
Serostim (somatropin [rDNA origin] for injection) <i>*neoplasms</i>			○	○		
Striant (testosterone) buccal system <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
Sutent (sunitinib malate) capsules, oral			○	○		
Symlin (pramlintide acetate) injection			○	○	○	
Testim (testosterone) gel <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
Testosterone gel <i>*thromboembolic events</i>			○		○	
Thalomid (thalidomide) capsules			○	○		
Trileptal (oxcarbazepine) film-coated tablets and oral suspension			○	○		
Xgeva (denosumab) injection for subcutaneous use			○	○		
Zestril (lisinopril) tablets			○	○	○	
Benicar (olmesartan medoxomil) tablets, for oral use <i>*Increased Risk of CV Death and *Lithium Interaction</i>				○	○	
Benicar HCT (olmesartan medoxomil-hydrochlorothiazide) tablets <i>*Increased Risk of CV Death and *Lithium Interaction</i>				○	○	
Caverject (alprostadil for injection)				○		
Caverject Impulse Dual Chamber System (alprostadil for injection)				○		
Cerebyx (Fosphenytoin Sodium Injection)				○		
Comtan (entacapone) Tablets				○		
Hycamtin (topotecan) capsules				○		

米国商品名 (一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Jetrea (ocriplasmin) Intravitreal Injection, 2.5 mg/mL				○		
Ravicti (glycerol phenylbutyrate) Oral Liquid				○		
Tev-Tropin (somatropin [rDNA origin]) for injection <i>*neoplasms</i>				○		
Tribenzor (olmesartan medoxomil, amlodipine, hydrochlorothiazide) Tablets <i>*Increased Risk of CV Death and *Lithium Interaction</i>				○	○	
Votrient (pazopanib) tablets				○		
Adagen (pegademase bovine) Injection					○	
Azor (amlodipine and olmesartan medoxomil) tablets, for oral use <i>*Olmesartan medoxomil: information on "ROADMAP" study</i>					○	
Depakene (valproic acid) Capsules Depakene (valproic acid) Oral Solution Depakote (divalproex sodium) Delayed Release Depakote Sprinkle Capsules (divalproex sodium coated particles in capsules) Depacon (valproate sodium) Injection Depakote ER (divalproex sodium) Extended Release Tablets					○	
Gattex (teduglutide [rDNA origin]) for subcutaneous injection					○	
Increlex (mecasermin [rDNA origin]) injection					○	
Micronor (norethindrone) Tablets					○	
NuvaRing (etonogestrel/ethinyl estradiol) vaginal ring					○	
Vistaril (hydroxyzine pamoate) capsules and oral suspension					○	
Alli (orlistat) capsules						PI
Lamictal (lamotrigine) tablets Lamictal (lamotrigine) chewable dispersible tablets Lamictal ODT (lamotrigine) orally disintegrating tablets Lamictal XR (lamotrigine) extended-release tablets						MG

Vol.12 (2014) No.17 (08/14) R02

【 EU EMA 】

●**Bromocriptine**:PRAC が乳汁分泌予防・抑制を目的とした日常的使用の制限を勧告

**PRAC recommends restricted use of bromocriptine for stopping breast milk production**

**Referral**

通知日:2014/07/11

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Bromocriptine\\_31/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500169746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bromocriptine_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500169746.pdf)

出産後の乳汁分泌予防・抑制を目的とした**bromocriptine**の日常的使用は、行うべきではない。



EMAは、出産後の女性の乳汁分泌予防・抑制を目的とした**bromocriptine**含有医薬品の使用に関するEU全体でのレビューを完了した。

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、この目的での**bromocriptine**の使用(力価は2.5 mg以下とする)は、乳汁分泌を止めざるを得ない医学的理由がある場合、例えば分娩中もしくは出産直後の乳児の死亡後にさらなる苦痛を緩和するため、あるいは母親がHIV感染のため授乳すべきでないなどの場合に限りよう勧告した。**Bromocriptine**は、乳汁分泌予防・抑制や、出産後の乳房の痛み・張りの症状緩和を目的として、日常的に使用すべきではない。このような症状は、乳房圧迫帯を使用する、氷で冷やす、必要に応じて鎮痛薬を使用するなどの方法で対処可能である。

PRACはさらに、血圧を上昇させるような疾患や重度の精神障害を有する女性など、重篤な副作用が発現するリスクの高い女性には**bromocriptine**を使用してはならないと結論した。副作用の徴候を早期に検出して直ちに**bromocriptine**の使用を中止できるよう、血圧をモニターすべきであるとした。

**Bromocriptine**のレビューは、フランスの医薬品規制機関 (ANSM) の要請によるもので、まれではあるが重篤あるいは致死性となる可能性のある副作用、特に心血管系の副作用(心臓発作、脳卒中など)、神経系の副作用(痙攣発作など)、および精神系の副作用(幻覚、躁病エピソードなど)の報告がフランス国内で増加していることに懸念が生じたため行われた。授乳を止めれば乳汁分泌はいずれ自然に止まること、また他の対処法が利用できることから、これらの副作用のリスクは許容できないとANSMは考えた。

したがってPRACは、勧告を行うにあたり、乳汁分泌予防・抑制を目的とした**bromocriptine**含有医薬品の安全性と有効性を、入手可能なエビデンスによって慎重に評価した。入手したエビデンスから、**bromocriptine**は出産後の乳汁分泌予防・抑制に有効であることが確認されたものの、**bromocriptine**の使用と、心臓発作、脳卒中、痙攣発作、精神障害などの事象との関連を否定することはできなかった。

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

PRACの勧告は今後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<sup>C</sup>。

#### ◇Bromocriptineについて

Bromocriptineは、出産した女性の乳汁分泌を予防または抑制するため用いられる。出産後の女性は、死産、母体のHIV感染、あるいは個人的選択などさまざまな理由から、必ずしも授乳するとは限らない。乳汁分泌はいずれ止まるとはいえ、止まるまでの間に、乳房うっ滞、乳汁漏出、不快感、疼痛などが生じることがある。

Bromocriptineはドパミン受容体作動薬である。乳汁分泌を制御しているのはプロラクチンというホルモンで、ドパミンはプロラクチンの分泌を調節している。Bromocriptineはそのドパミンの受容体を活性化することにより、プロラクチンの分泌を抑制し、その結果、乳汁分泌を予防・抑制する。

Bromocriptineは、高プロラクチン血症やパーキンソン病など、他の症状の治療にも用いられるが、これらの適応は今回のレビューの対象外である。

Bromocriptine含有医薬品は、EUにおいて各国レベルでさまざまな適応について承認されている。承認している加盟国は、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、リトアニア、ルクセンブルク、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国、およびノルウェーである。処方箋薬として経口用の錠剤とカプセルがあり、ジェネリック製品を含め、さまざまな商品名(['Parlodel']など)で販売されている。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.21 (2013/10/10)

#### 薬剤情報

◎Bromocriptine〔ブロモクリプチンメシル酸塩, Bromocriptine Mesilate (JP), ドパミンD<sub>2</sub>受容体作動薬, 乳汁分泌抑制薬, 高プロラクチン血症治療薬, パーキンソン病治療薬〕国内: 発売済  
海外: 発売済

---

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

<sup>C</sup> Bromocriptine の販売企業は、PRAC の勧告を受け取ってから 15 日以内にその勧告の再検討を請求する権利を有しており、再検討が請求された場合、レビュー完了の予定時期が遅れることがある。

Vol.12 (2014) No.17 (08/14) R03

【 EU EMA 】

●Levonorgestrel および ulipristal: 体重にかかわらずすべての女性が使用できる緊急避妊薬であることを EMA が確認

**Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight**

**Press release**

通知日: 2014/07/24

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/07/WC500170056.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/07/WC500170056.pdf)

(抜粋)

EMAは、levonorgestrelまたはulipristal acetateを含有する緊急避妊薬に関するレビューで結論に達した。EMAは同薬について、高体重の女性では、避妊措置を講じなかった性交の後や避妊に失敗した後に予定外妊娠を回避する効果が減弱するか否かを評価するため、レビューを行っていた。EMAの医薬品委員会(CHMP)<sup>A</sup>は、これらの緊急避妊薬のベネフィットはリスクを上回っていると考えられるため、従来通り体重にかかわらずすべての女性が使用できるとの推奨を行う。

2013年11月、levonorgestrelを含有する緊急避妊薬[‘Norlevo’]について、体重75 kg以上の女性では避妊効果が低く、80 kgを超える女性では効果がみられないことを示した2つの臨床研究の結果にもとづき、各国レベルでの手続きの後に製品情報が改訂された。その後、levonorgestrelを含有する他の緊急避妊薬、および[‘ellaOne’]<sup>6)</sup>(ulipristal acetateを含有する緊急避妊薬)の製品情報にも同様の情報を記載すべきかを評価するため、EU全体でのレビューが開始された<sup>B</sup>。

CHMPは、緊急避妊薬の効果に関する入手可能なすべてのエビデンスを評価した結果、[‘Norlevo’]製品情報に記載されているように、高体重の場合では避妊効果が減弱すると明確に結論するには、データが限られており頑健でないと考えた。Levonorgestrel含有製品については、高体重の女性での効果減弱を示唆した臨床試験もあるが、体重増加に伴う効果減弱の傾向が観察されなかった研究もあった。Ulipristal acetateでも同様に、限られた臨床試験データから避妊効果減弱の傾向が示唆されてはいるが、明確に結論するにはデータが少なく十分な正確さを欠いている。CHMPは、これらの試験結果を緊急避妊薬の製品情報に記載し、一方、現行の[‘Norlevo’]製品情報に含まれている体重の影響に関する記述は削除するよう勧告した。

CHMPは、緊急避妊薬の副作用は一般に軽度で、安全性プロファイルが良好であるため、今後も体重にかかわらず使用できると判断した。緊急避妊薬は、避妊措置を講じない性交の後にできるだけ早急に使用すべきである。緊急避妊薬には通常の避妊法と同様の効果はないため、「応急」措置としてのみ用いるべきである。

CHMPの見解は今後EC(欧州委員会)に提出され、EU全域で法的拘束力のある決定が採択さ

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

<sup>B</sup> 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.12 No.05 (2014/02/27) 参照。

れる予定である。

#### ◇医療従事者向け情報

Levonorgestrel含有の緊急避妊薬について、EMAは以下のデータを検討した。

- 2つの公表試験<sup>1,2)</sup>を用いたメタアナリシス。主に白人女性を対象とした試験で、体重またはBMIの増加に伴い、避妊効果の減弱が観察された[BMIが18.5～25の女性で妊娠率0.96% (信頼区間[0.44～1.82])、BMIが25～30の女性で2.36% [1.02～4.60]、BMIが30以上の女性で5.19% [2.62～9.09]]。
- 3つのWHO試験<sup>3,4,5)</sup>を用いたメタアナリシス。主にアフリカ系およびアジア系の女性を対象とした試験。この解析の結果は上記の結果と異なり、体重/BMIの増加に伴う効果減弱の傾向は示されていない[BMIが18.5～25の女性で妊娠率0.99% (信頼区間[0.70～1.35])、BMIが25～30の女性で0.57% [0.21～1.24]、BMIが30以上の女性で1.17% [0.24～3.39]]。

いずれのメタアナリシスも、適応外使用(避妊措置を講じない性交から72時間以上経過後の使用など)は対象としていない。

Ulipristal acetateについて、EMAは以下のデータを検討した。

- [‘ellaOne’]の販売承認申請の一環として提出された4つの臨床試験<sup>6)</sup>のメタアナリシス。体重またはBMIの増加に伴い避妊効果が減弱する傾向が示唆されるが、信頼区間に重なりがある[BMIが18.5～25の女性で妊娠率1.23% (信頼区間[0.78～1.84])、BMIが25～30の女性で1.29% [0.59～2.43]、BMIが30以上の女性で2.57% [1.34～4.45]]。

#### 文 献

- 1) Creinin MD et al. *Obstet Gynecol* 2006;108: 1089–97.
- 2) Glasier A et al. *Lancet* 2010; 375: 555–62.
- 3) von Hertzen H et al. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
- 4) von Hertzen H et al. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.
- 5) Dada OA et al. *Contraception* 2010; 82: 373–378.
- 6) HRA2914-507試験, HRA2914-508試験, HRA2914-509試験, HRA2914-513試験

(これらの試験の詳細情報は、CHMPの[‘ellaOne’]評価報告を参照。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf) )

---

#### 参考情報

※本件に関し、英国MHRAからもDurg Safety Updateにより通知が行われている。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON444287>



## 薬剤情報

- ◎Levonorgestrel〔レボノルゲストレル, 黄体ホルモン剤, 経口避妊薬, 緊急避妊薬〕国内:発売済  
海外:発売済
- ◎Ulipristal〔Ulipristal acetate (USAN), 子宮筋腫治療薬, 緊急避妊薬〕国内:PhaseII(2014/07/03  
現在) 海外:発売済

---

## Vol.12(2014) No.17(08/14) R04

### 【 EU EMA 】

#### ●シグナルに関する PRAC の勧告—2014 年 6 月 10～13 日 PRAC 会議での採択分 PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 10-13 June 2014

通知日:2014/06/26

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/07/WC500169486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/07/WC500169486.pdf)

(Web掲載日:2014/07/01)

(抜粋, 要約)

本記事は, 2014年6月10～13日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)<sup>A</sup>の会議で, シグナルについてPRACが採択した勧告の概要を示している<sup>B</sup>。

中央審査方式での承認医薬品については, この概要の公表時には, PRAC からの製品情報改訂の勧告に関し CHMP (医薬品委員会)<sup>C</sup>の会議(2014年6月23～26日)で合意が得られており, それに伴う変更 (variation) については CHMP による評価が行われる予定である。

各国レベルでの承認の場合, シグナルに関するPRACの勧告が遵守されているかについて, 各加盟国の関係当局が監督する責務を負う。

---

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

<sup>B</sup> 訳文では, 原則として日本国内で発売済の医薬品のみを対象とした。またワクチンは省略した。(訳注)

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

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAH <sup>D</sup> への勧告内容 <sup>E</sup>
Dexmedetomidine	乳児無呼吸発作	MAHが提出した追加データにもとづき、製品表示〔製品概要 (SmPC) <sup>F</sup> , 添付文書〕の改訂を勧告。
Enzalutamide	筋肉痛	EudraVigilanceの症例報告33例, 入手可能な学術文献, MAHが提出した累積的レビューの検討にもとづき, SmPCの改訂を勧告。
全身用フルオロキノロン系薬	網膜剥離	疫学研究のなかには有意なリスク上昇を示したものもあり, 加えて非臨床試験データではフルオロキノロン系薬の眼への毒性の可能性が支持されること, 同薬と網膜剥離との関連の可能性を示す自発報告が少数ながらあることから, 製品情報 (SmPC, 添付文書)の改訂を勧告。
Mycophenolate mofetil	気管支拡張症および低γグロブリン血症	MAHが提供した情報および症例の累積的レビューにもとづき, 製品情報 (SmPC, 添付文書)の改訂を勧告。 また, 追加のリスク最小化策として医療従事者向け情報 (DHPC) <sup>G</sup> の提供も勧告。
Vildagliptin, Vildagliptin/metformin	間質性肺疾患	EudraVigilanceのデータおよびMAHが提供した安全性データの累積的レビューにもとづき, 製品情報 (SmPC, 添付文書)の改訂を勧告。
Vildagliptin, Vildagliptin/metformin	横紋筋融解症	EudraVigilanceで見出された横紋筋融解症8例および筋肉痛12例, および第I相用量範囲探索試験とサルでの毒性試験の結果から, 製品情報 (SmPC, 添付文書)の改訂を勧告。

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

<sup>E</sup> 勧告内容は抜粋, 要約している。(訳注)

<sup>F</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>G</sup> Direct Healthcare Professional Communication

## 2. 補足情報提出が勧告されたシグナル(医薬品—有害事象)

安全性シグナルが特定されたとしても、そのことがすなわち、ある医薬品が報告された有害事象を引き起こしたことを意味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、患者が服用する別の医薬品が原因となった可能性がある。ある医薬品と報告された有害事象との間に**因果関係**があるか否かを確認するため、安全性シグナルを評価する必要がある。

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
Chlorhexidine	未熟児の皮膚消毒に使用した際の熱傷などの化学的損傷 <sup>H</sup>	補足情報の提出 (2014年7月12日までに提出)
Ipilimumab	可逆性後白質脳症症候群	次回のPSUR <sup>I</sup> で評価 (2014年12月3日までに提出)

## 3. その他の勧告が行われたシグナル(医薬品—有害事象)

医薬品名 (INN)	有害事象	MAHに求められる対応
Lansoprazole	溶血性貧血	現段階では対処の必要なし

<sup>H</sup> 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.12 No.16 (2014/07/31) 参照。

<sup>I</sup> 定期的安全性最新報告

Vol.12(2014) No.17(08/14) R05

【 英MHRA 】

●Yellow Card Scheme (Yellow Card 有害反応報告システム)の概要

Yellow Card Scheme

通知日:2013/05/20(更新日)

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/index.htm>

欧州全体での医薬品安全性監視の重要なツールとして、EudraVigilance と呼ばれる医薬品有害反応自発報告システムが近年充実してきているが、英国には従来から Yellow Card 有害反応 (ADR)<sup>A</sup>報告システム<sup>B</sup>があり、現在も効果的に運用されている。MHRA の Yellow Card の情報サイトでは(上記 URL)、その歴史、患者向け・医療従事者向けの解説、報告方法、安全対策に役立つ例などが整理され、詳しく紹介されている。本稿では、このサイトから Yellow Card の概要を抜粋して紹介する。【安全情報部】



Yellow Card Schemeは、英国での主要な医薬品有害反応報告システムである。Thalidomide禍<sup>C</sup>により、医薬品の日常的モニタリングの整備が急務であることが浮き彫りにされた後、1964年にこの Yellow Card Schemeが導入された。同システムでは、医療従事者や患者から、医薬品やワクチンなどによる副作用の可能性のある症例報告を毎年約2万5千件受けている(図1)<sup>\*1</sup>。

Yellow Card Schemeへの報告者は当初、医師のみに限られていたが、長年の間に薬剤師、看護師、歯科医、検視官、および最近になって患者も報告者に加えられた<sup>D</sup>。

<sup>A</sup> adverse drug reaction

<sup>B</sup> 医薬品有害反応(ADR:adverse drug reaction)(=副作用)は、医薬品の使用により生じる事象を指す語であり、Yellow Card や EudraVigilance の報告システムは、医薬品との因果関係が必ずしも明らかでない症例報告を収集しているため、正確には「医薬品有害反応が疑われる(suspected)症例の報告システム」である。しかし本記事では簡潔に記述するため「疑われる」の語を省略した。(訳注)

<sup>C</sup> 1950年代に世界各国で催眠・鎮静薬として販売された thalidomide について、妊娠中に服用した母親からの出生児に先天異常がみられたとの報告が相次いだ。対応は遅れ、多くの症例が生じた後によろやく 1960年代に各国で同薬の販売中止となった。(訳注)

<sup>D</sup> 患者が MHRA に ADR を直接報告する試験的システムが、2005年1月に開始された。

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/Historyofthescheme/index.htm>

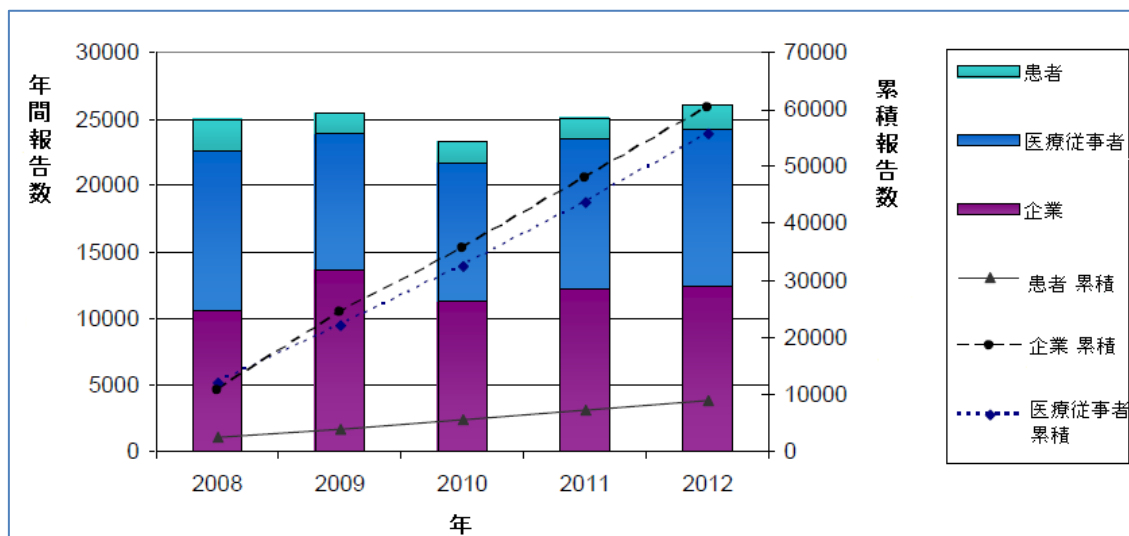


図1: 2008~2012年のADR自発報告(報告元別)<sup>E</sup>

#### ・シグナル検出<sup>F</sup>

医療従事者、患者、および製薬企業からの報告はすべて、MHRAのADRデータベースに収載され、医薬品の新たな潜在的な安全性問題を特定するために使用される(「シグナル検出」<sup>G</sup>)。シグナル検出は、医薬品、ワクチン、血液製剤<sup>H</sup>に関してこれまで認識されていなかった安全性懸念を特定するために継続的に行うレビューである。

MHRAが定義した基準に適合したシグナルは、報告された有害反応<sup>I</sup>と医薬品との因果関係の可能性について、安全性の専門家チームがさらに評価する。

#### ・詳細情報の評価とフォローアップ

当該医薬品について、医師、薬剤師、ベネフィット/リスクの評価についての知識を有する専門家チームがYellow Card報告を評価する。

<sup>E</sup> MHRA が公表した“Trends in UK spontaneous Adverse Drug Reaction (ADR) reporting between 2008 – 2012”からの抜粋。原文は次の URL を参照。(訳注)

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con408250.pdf>

<sup>F</sup> ここからの原文は主に次の URL を参照。(訳注)

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/UsingYellowCarddatatoprotectpublichealth/WhathappensoaYellowCard/index.htm>

<sup>G</sup> シグナルとは、一般的に次のように定義される。「ある有害事象とある医薬品との間に、これまで確認されていないか確認の不十分な因果関係がある可能性についての報告情報である。情報の質にもよるが、通常、シグナルの生成には複数の報告が必要である。シグナルは、確定した有害反応ではない」。原文は次の URL を参照。(訳注)

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/UsingYellowCarddatatoprotectpublichealth/LookingforpotentialdrugssafetyissuesinYellowCarddata/index.htm>

<sup>H</sup> Yellow Card Scheme は医薬品、ワクチン、血液製剤、ハーブ等さまざまな製品を報告対象としているが、本記事では基本的に、これらを「医薬品」の一語で表している。(訳注)

<sup>I</sup> 正確には「有害反応の疑いのある報告」。脚注 B を参照。(訳注)

重要な点は、この段階で、報告された有害反応<sup>1</sup>と医薬品との因果関係の検討と、リスク因子(年齢, 基礎疾患, 遺伝的素因など)の特定のために、他の情報源も検討するという点である。検討する情報源には、文献中の症例報告, 製薬企業からの情報, 市販前や市販後の臨床試験, 疫学研究, 他の医薬品規制当局からのデータ, 国際規模のADRデータベースからのデータなどがある。

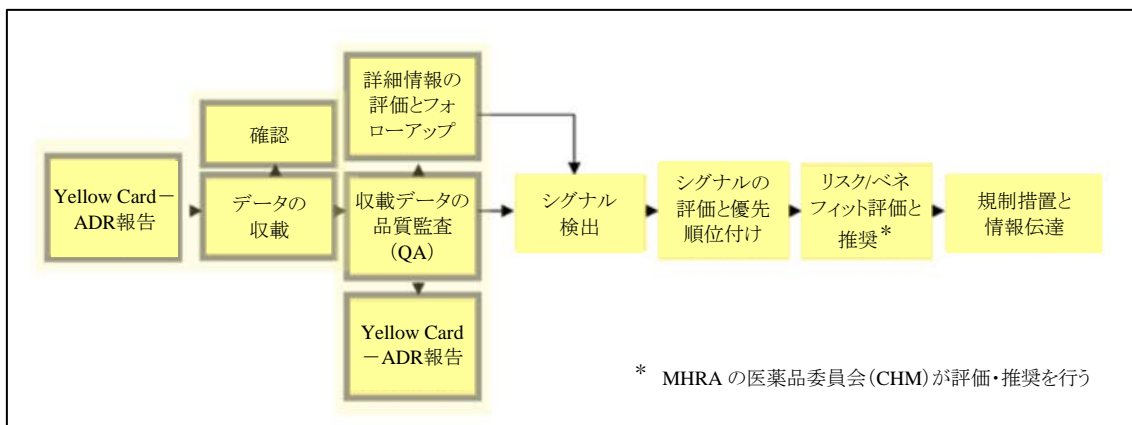


図2: Yellow Card Schemeにおける潜在的な安全性懸念(シグナル)の検出から規制措置までの流れ<sup>F</sup>

・規制措置と情報伝達

新たに確定した有害作用のリスクを最小化するための措置としては、いくつかの選択肢がある。まれに、ある医薬品のリスクがベネフィットを上回ると考えられた場合、販売中止とすることがある。通常の措置としては、副作用リスクを回避・軽減するために、適応制限, 推奨用量の減量, 治療期間の変更, 警告および使用上の注意の追加などを行う。下表は、Yellow Card報告の活用により医薬品安全性問題が特定され、規制措置に至った例である。

表:安全性問題の特定にYellow Card報告が役立った事例(2012年分を抜粋)<sup>J</sup>

医薬品名	有害反応	MHRAによる措置または助言
Simvastatin	薬物相互作用	新たな警告と禁忌, および最高用量に関する推奨
Dabigatran[‘Pradaxa’]	重篤な出血	禁忌の明確化, および腎機能モニタリングへの注意喚起
Tacrolimus経口製品	Tacrolimusの他製品への切り替えによる毒性と移植片拒絶反応	いつも同じ経口tacrolimus製品を処方・調剤するよう推奨
プロトンポンプ阻害薬	低マグネシウム血症	長期使用に対する警告とマグネシウム値の測定
青色色素(リンパ節造影での使用)	重篤なアレルギー反応	警告, および使用后と術後のモニタリングの推奨
スタチン系薬	高血糖と糖尿病	警告およびモニタリングの推奨

<sup>J</sup> 原文(下記 URL)の表には、1995 年以降にシグナルから特定された安全性問題が掲載されている。(訳注)  
<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Howwemonitorthesafetyofproducts/Medicines/TheYellowCardScheme/UsingYellowCarddatatoprotectpublichealth/ImpactoftheYellowCard/index.htm>

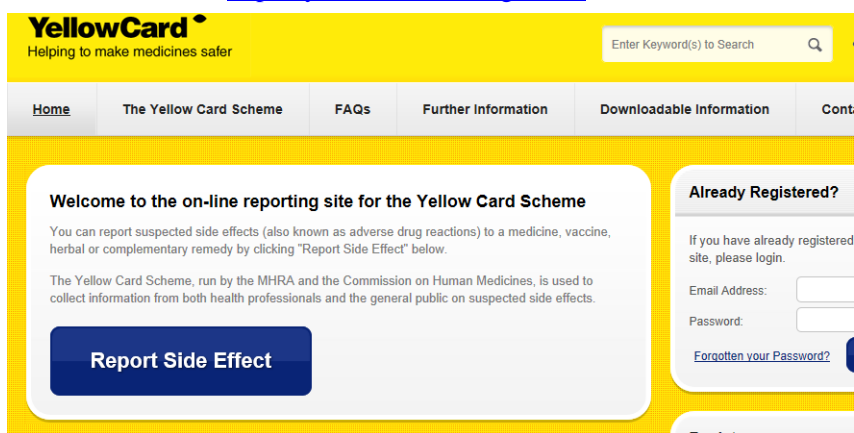
・データの提供

別の重要な機能として、匿名化されたYellow Cardデータの提供がある。MHRAは、製薬企業が安全性分析を実施できるよう、匿名化された症例の詳細を提供している。

また、すべてのADR疑い症例を、Drug Analysis Print (DAP)と呼ばれる累積リストとしてMHRAのサイト上で公開している\*2。

参考情報

\*1: Yellow Card Schemeでは、医療従事者、患者とも下図のサイトからオンライン報告を行うことができる。  
<https://yellowcard.mhra.gov.uk/>



\*2: Drug Analysis Print (DAP)とは、一つの有効成分についてすべてのADR疑い症例を集計したものである。下図のsimvastatinのDAPでは、ミオパチー関連の症例報告が多いことがわかるが、このミオパチーのリスクは2012年などに警告対象となった。

**Drug Analysis Print**  
**Drug name: SIMVASTATIN**

Drug name:	SIMVASTATIN	Report type:	Spontaneous
Report run date:	29-May-2014	Report origin:	UNITED KINGDOM
Data lock date:	28-May-2014 19:00:07	Route of admin:	ALL
Period covered:	01-Jul-1963 to 28-May-2014	Reporter type:	ALL
Earliest reaction date:	01-Dec-1988	Reaction:	ALL
MedDRA version:	MedDRA 17.0	Age group:	ALL

Reaction Name	Single active constituent		Multiple active constituent		Total unique reports*	
	All	Fatal	All	Fatal	All	Fatal
<b>Muscle &amp; tissue disorders cont'd</b>						
SOC						
HLT						
PT						
Musculoskeletal stiffness	59	0	1	0	60	0
Posture abnormal	2	0	0	0	2	0
Sensation of heaviness	9	0	0	0	9	0
Spinal pain	2	0	0	0	2	0
Weight bearing difficulty	1	0	0	0	1	0
<b>Myopathies</b>						
Compartment syndrome	6	0	0	0	6	0
Muscle necrosis	5	0	0	0	5	0
Myopathy	130	2	0	0	130	2
Myopathy toxic	1	0	0	0	1	0
Rhabdomyolysis	339	23	1	0	340	23
<b>Osteoarthropathies</b>						



[http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_2340230156085034.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_2340230156085034.pdf)

※Yellow Card報告促進のため貼付するポスターが、MHRAのサイトからダウンロードできるようになっている。

<https://yellowcard.mhra.gov.uk/downloadable-information/posters/yellow-card-poster/>

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.11 No.06 (2013/03/14), Vol.7 No.07 (2009/04/02)ほか

以上

---

連絡先

安全情報部第一室:青木 良子, 天沼 喜美子