



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)】

- 多発性硬化症治療薬dimethyl fumarate[‘Tecfidera’]:進行性多巣性白質脳症に関する警告 .....2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2014年11月3～6日PRAC会議での採択分 .....5

【カナダHealth Canada】

- Zopiclone[‘Imovane’]:服用翌日の活動障害のリスクを最小化するため推奨用量を改訂 .....8
- Ustekinumab[‘Stelara’]:重篤な皮膚障害(剥脱性皮膚炎および乾癬性紅皮症)のリスク .....11

【豪TGA (Therapeutic Goods Administration)】

- Medicines Safety Update, Volume 5, Number 6; 2014
  - Epoetin alfa[‘Eprex’]:皮下投与で赤芽球癆のリスクが上昇 .....13
  - Topiramate:視野欠損のリスク .....15

「医薬品安全性情報」は、安全情報部が海外の主な規制機関・国際機関等から出される医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における商品名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

## 各国規制機関情報

Vol.13(2015) No.01(01/15) R01

### 【米FDA】

●多発性硬化症治療薬 dimethyl fumarate[‘Tecfidera’]:進行性多巣性白質脳症に関する警告  
FDA warns about case of rare brain infection PML with MS drug Tecfidera (dimethyl fumarate)

#### Drug Safety Communication

通知日:2014/11/25

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM424634.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm424625.htm>

(抜粋)

FDAは、多発性硬化症(MS)<sup>A</sup>治療薬dimethyl fumarate[‘Tecfidera’]による治療を受けていたMS患者が進行性多巣性白質脳症(PML)<sup>B</sup>(まれではあるが重篤な脳感染症)を発症し、その後死亡したことに対して注意を喚起する。そのため[‘Tecfidera’]の製品表示に、このPMLの症例に関する情報が追加される。[‘Tecfidera’]を使用中の患者は、脱力の新規発現もしくは増悪、四肢のぎこちなさ、思考・視力・筋力・バランスの変化など、気懸りな徴候が発現した場合、直ちに担当の医療従事者に連絡すべきである。PMLが疑われた場合、医療従事者は[‘Tecfidera’]による治療を中止すべきである。

[‘Tecfidera’]は再発型MSの患者にベネフィットのあることが示されている。この病型のMSは発作や再発(急性増悪期)を伴う。

死亡した患者は、免疫系に作用する医薬品や、PMLに関連するとみなされている医薬品を併用していなかった。これは、まれで重篤なこの脳感染症が[‘Tecfidera’]の使用患者で報告された唯一の確定症例である。

PMLはJCウイルス<sup>C</sup>によって引き起こされる、まれではあるが重篤な脳の感染症である。JCウイルスは、ほとんどの人にとっては無害なありふれたウイルスであるが、免疫能が低下した人ではPMLを引き起こすおそれがある。PMLの症状は多様であり、身体の片側の進行性の脱力、四肢のぎこちなさ、視力障害、錯乱、思考・人格・記憶力・方向感覚の変化などがある。症状が進行すると、重度の障害や死亡に至ることがある。

製造業者のBiogen Idec社は、このMS患者がPML発症後に死亡したことをFDAに通知した。患者は[‘Tecfidera’]を4年以上使用していた。PMLを発症する前、患者の血液中のリンパ球数は著しく減少していた。リンパ球数が減少すると免疫能が低下することがあり、PMLのリスクが高まる。この患者の場合にリンパ球数減少がPMLの発症に関与していたか、あるいは[‘Tecfidera’]の使用

---

<sup>A</sup> multiple sclerosis

<sup>B</sup> progressive multifocal leukoencephalopathy

<sup>C</sup> John Cunningham virus

患者ではリンパ球数減少がPML発症のリスク因子であるのかは、不明である。

FDAは医療従事者と患者に対し、[‘Tecfidera’]に関連した副作用をFDAのMedWatchプログラム<sup>D</sup>に報告するよう、強く要請する。

…… Dimethyl fumarate[‘Tecfidera’]について ……………

- [‘Tecfidera’]は、再発型多発性硬化症(MS)の治療に用いられている。再発型MSは脳および脊髄の疾患で、患者には脱力、しびれ感、神経系のその他の徴候・症状が多発し、それらの症状の一部またはすべてが、数週間、あるいは数カ月間は寛解する。持続的な症状や障害が徐々に現われることもある。
- MSの臨床試験では、約4,000人の患者が[‘Tecfidera’]による治療を受け、そのうち1,000人が少なくとも4年間治療を受けた。Biogen社の報告によれば、2013年のFDAによる承認以降、世界全体で10万人以上のMS患者が[‘Tecfidera’]を使用している。

#### ◇データの詳細

臨床試験でdimethyl fumarate[‘Tecfidera’]による治療を受けていた54歳の女性MS患者が、PMLを発症後に死亡した。この患者は18年前にMSを発症していたが、PMLを発症しやすい既知の医学的要因はなかった。免疫抑制薬や[‘Tysabri’]の使用歴はなく、[‘Tecfidera’]による治療期間中に、免疫抑制薬や免疫調節薬を併用していなかった。[‘Tecfidera’]の臨床試験登録前に3年間glatiramer acetate[‘Copaxone’]を使用していた。臨床試験では、プラセボを2年間投与され、その後[‘Tecfidera’]を約4.5年間投与された後、PMLを発症した。[‘Tecfidera’]による治療中に重度のリンパ球減少症になり、PML発症前の3.5年間、リンパ球数は常に500/μL未満であった。

死亡の2カ月前に患者はMS再発の疑いで入院し、副腎皮質ステロイドによる治療を受けた。症状が悪化し続けたため、その時点で[‘Tecfidera’]の使用が中止された。診断的評価からPMLが示唆され、検査により脳脊髄液中にJCウイルスのDNAが特定されて、PMLの診断が確定した。患者は嚥下障害から誤嚥性肺炎を発症し、[‘Tecfidera’]の使用中止から約7週間後に死亡した。

FDAは2013年3月に、再発型MS患者の治療を適応として[‘Tecfidera’]を承認した。[‘Tecfidera’]はリンパ球数を減少させることがある。MSに関するプラセボ対照試験では、平均リンパ球数が約30%減少した。[‘Tecfidera’]治療群の6%で、リンパ球数が500/μL未満まで減少した(基準値下限は910/μL)。

承認時点では、FDAに提出された臨床試験データベースにおいて、[‘Tecfidera’]治療群に、PMLなど日和見感染症の発症はみられていなかった。

Dimethyl fumarateを含有する他の医薬品については、これまでに欧州でPMLの症例が報告されている。[‘Tecfidera’]の承認時に、FDAはPMLの症例4例を把握していた。3例は[‘Fumaderm’](dimethyl fumarate、およびmonomethyl fumarateの3種の塩を含む配合剤、ドイツ

<sup>D</sup> MedWatch のオンライン報告サイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/medwatch-online.htm>

で販売)を使用していた乾癬の患者での症例であり、1例はdimethyl fumarateを含む調合剤を使用していた患者であった。これらのうち2例では、患者は以前免疫抑制療法を受けたことがあった。他の2例では、患者はリンパ球減少症が持続し、リンパ球数が500/μL未満であったことが記録されていた。これらの症例において、PML発症へのdimethyl fumarateの関与は不明である。

#### 関連情報

・FDAのDimethyl fumarate[‘Tecfidera’]関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm424806.htm>

---

#### 参考情報

※2014年11月3～6日に開かれた欧州EMAのPRAC会議の議事録で、この死亡例が言及されている。

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2014/12/WC500179045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/12/WC500179045.pdf)

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.13 No.01 (2015/01/15) (本号R02)

#### 薬剤情報

◎Dimethyl Fumarate〔乾癬治療薬, 免疫調節薬, 多発性硬化症治療薬〕国内:開発中 (Phase III)  
海外:発売済

※Dimethyl fumarateはINNではなく、WHOのATC分類

◎Glatiramer Acetate〔グラチラマー酢酸塩, 免疫調節薬, 多発性硬化症治療薬〕

国内:製造販売承認申請中(2014/12/25) 海外:発売済

※Glatiramer acetateはINNではなく、WHOのATC分類

●シグナルに関するPRACの勧告—2014年11月3～6日PRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals—Adopted at the PRAC meeting of 3-6 November 2014

通知日:2014/11/21

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2014/11/WC500177849.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/11/WC500177849.pdf)

(Web掲載日:2014/11/25)

本記事は、2014年11月3～6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11月17～20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。

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	有害事象	MAH <sup>D</sup> への勧告内容 <sup>E</sup>
Dimethyl fumarate <sup>F</sup>	進行性多巣性白質脳症 (PML)	Dimethyl fumarateを長期使用し、重度のリンパ球減少症を長期呈していた患者でのPML初発について詳細に記載された症例、および乾癬治療での fumaric acid estersの使用に関連した EudraVigilance中の症例などを検討した結果、上記の詳細な症例はただちに情報伝達および製品情報改訂を要求するに足るエビデンスであるとPRACは結論した。  MAHは医療従事者向け情報(DHPC) <sup>G</sup> 案を提出すべきである。また、利用可能なエビデンスや、製品情報改訂などのリスク最小化策を評価検討する必要がある。改訂されたリスク管理計画(RMP)を含めた変更(variation)を提出すべきである。

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

<sup>B</sup> 訳文では、原則として日本で承認されている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

<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> 本件に関する米国FDAの措置については、医薬品安全性情報の本号【米FDA】Vol.13 No.01(2015/01/15)を参照。

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

Leuprorelin <sup>H</sup>	投薬関連過誤(薬剤使用過程での誤った手技)	EudraVigilanceのデータ, 文献, MAHによる市販後の報告, 研究結果, このリスクに関する管理計画, および製品情報改訂のためのvariationを検討した結果, PRACは以下のことに同意する。 1. DHPCの配布 2. 器具の改良に関するvariationの提出 3. リスク管理計画改訂の提出(製品情報改訂, ポスター, ビデオ, 医療従事者がこのリスクを認識しているかに関する定期的調査などを含む)
--------------------------	-----------------------	---

## 2. 補足情報提出が勧告されたシグナル(医薬品一有害事象)

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
Aripiprazole	攻撃性および関連事象	補足情報の提出(2015年1月10日までに提出)
Gadodiamide, Gadopentetic acid, Gadoversetamide	急性腎障害患者での腎原性全身性線維症	補足情報の提出(2014年11月21日までに提出)
Infliximab	横紋筋融解症	補足情報の提出(2015年1月10日までに提出)
Methylprednisolone	高用量静注後の肝毒性	次回の PSUR <sup>I</sup> で評価(2015年2月28日までに提出)
Paliperidone およびその他の非定型抗精神病薬: olanzapine, aripiprazole, lurasidone, asenapine, clozapine, risperidone, sertindole, quetiapine, ziprasidone, zotepine	急性腎不全	補足情報の提出(2015年1月10日までに提出)
Pantoprazole	亜急性皮膚エリテマトーデス(SCLE) <sup>J</sup>	補足情報の提出(2015年1月10日までに提出)
Sorafenib	急性汎発性発疹性膿疱症	補足情報の提出(2015年1月10日までに提出)

<sup>H</sup> 前回の勧告内容は, 医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.12 No.22(2014/10/23)を参照。(訳注)

<sup>I</sup> 定期的安全性最新報告

<sup>J</sup> subacute cutaneous lupus erythematosus

Vemurafenib	デュピトラン拘縮	PSURで評価(2015年2月11日までに補足情報を提出)
Vildagliptin; Vildagliptin/metformin	腎不全	次回のPSURで評価(2015年5月29日までに提出)

### 3. その他の勧告が行われたシグナル(医薬品一有害事象)

医薬品名(INN)	有害事象	MAHに求められる対応
ビスホスホネート系薬, strontium ranelate	心臓弁障害	通常のパーマコビジランス
Octocog alfa	治療歴のない患者でのイン ヒビター発現	現段階では対処の必要なし
Sildenafil	黒色腫の発現リスク上昇	通常のパーマコビジランス
Simvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin, lovastatin	免疫性壊死性ミオパチー (IMNM) <sup>K</sup>	現段階では対処の必要なし
Vildagliptin; Vildagliptin/metformin	間質性肺疾患	PSURでのモニタリング

<sup>K</sup> immune-mediated necrotizing myopathy

Vol.13(2015) No.01(01/15) R03

【カナダHealth Canada】

●Zopiclone[‘Imovane’]:服用翌日の活動障害のリスクを最小化するため推奨用量を改訂

New dosage recommendations for IMOVANE (zopiclone) to minimize the risk of next-day impairment

Recalls & alerts, Safety Reviews

通知日:2014/11/19, 2014/11/21

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42253a-eng.php>

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

#### ◆Sanofi-aventis Canada社からの医療従事者向け情報

Sanofi-aventis Canada社はHealth Canadaと協議の上、zopiclone[‘Imovane’]の製品モノグラフに、服用翌日の活動障害のリスクに関連した新たな用量に関し、重要情報が追加されたことについて情報提供する。

Zopiclone[‘Imovane’]は、他の鎮静薬/催眠薬と同様、中枢神経抑制作用があり、服用した翌日に、車の運転など注意力を要する活動が阻害されるおそれがある。本人は十分に覚醒しているつもりでも、活動障害が起こっている場合がある。一部の患者では、zopicloneを指示通りに服用した場合であっても、翌日、活動に支障をきたすほどzopicloneの血中濃度が高いことがある。

- 推奨開始用量が3.75 mg (7.5 mg錠の2分の1)に減量された。Zopicloneは、1晩につき1回のみ就寝直前に服用すべきである。個々の患者にとって最小有効量を用いるべきである。
- 高齢患者、肝障害や腎障害のある患者、強力なCYP3A4阻害作用のある薬剤を使用中の患者には、5 mgを超える用量を処方すべきではない。他の中枢神経抑制剤と併用する場合、用量調整が必要と考えられる。
- 車の運転や、十分な注意力を要するその他の活動に従事するには、服用後少なくとも12時間おくよう患者に指示すべきであり、特に高齢患者や7.5 mg用量を服用している患者ではそうすべきである。

患者に対し、服用翌日に活動障害が起こるリスクがあること、および服用指示に慎重に従わなかった場合にこのリスクが高まることを、知らせるべきである。本人は十分に覚醒しているつもりであっても、活動障害が起こっている場合があることを患者に知らせるべきである。

すべての患者に対し、処方用量を服用した翌日にどのような影響があるかを理解しないまま、車の運転や、十分な注意力を要する危険な作業を行わないよう、助言すべきである。

推奨用量の変更は、zopiclone 7.5 mgに関して得られたデータ(夜服用してから最長11時間後までの評価で、運転能力低下のリスクが高かったことが示されている)が根拠となっている。高齢者や、特に残留血中濃度の高い他の患者集団(肝障害や腎障害のある患者)では、このリスクがさらに高まる。低用量を使用している患者の一部でも、服用翌朝、活動障害を引き起こすほどzopicloneの



血中濃度が高いことがある。したがって、zopicloneを使用しているすべての患者に対し、服用翌日の活動障害のリスクについて注意喚起すべきである。

Zopicloneによる治療は通常、連続7～10日を超えるべきではない。2～3週間を超えて連続使用する場合には、患者を全面的に再評価する必要がある。

['Imovane']の製品モノグラフ改訂版は、Health Canada<sup>A</sup>およびSanofi-aventis Canada社のウェブサイトに掲載されている。

#### ◆Health Canada による安全性レビュー（抜粋）

Zopiclone['Imovane']やそのジェネリック製品を服用した翌日に、自動車事故につながりかねない運転能力低下などの活動障害が生じるリスクに関し、現在入手可能な情報を評価するため安全性レビューを行った。最近の研究結果で、就寝前に催眠薬を（特に推奨用量のうちの高用量で）服用した翌朝の運転能力低下が報告されたことが契機となった。

#### ◇背景

##### ◇カナダで承認されているzopicloneの適応

Zopiclone['Imovane']とそのジェネリック製品は、不眠症（入眠障害、夜間および/または早朝の覚醒を特徴とし、日中の活動に支障をきたす）の成人患者での短期使用（最長で連続7～10日間）を適応として承認を受けている。

現在カナダでは、5 mg錠、7.5 mg錠のzopiclone製品が販売されている。7.5 mg錠は2分割して低用量（3.75 mg）とすることができる。Zopicloneは就寝前に服用する。

#### ◇主な検討結果

##### ◇カナダでのZopiclone製品の使用状況<sup>B</sup>

2008～2013年にカナダの薬局で、zopiclone製品の処方が2,800万件以上調剤され、そのほとんどは7.5 mg錠であった。これらのうち、7.5 mg錠を2分割して使用するよう指示された処方が何パーセントであったかは不明である。Zopicloneは通常、18歳を超える成人に処方される。カナダでzopicloneを処方されている全患者の3分の1以上は65歳以上である。

##### ◇Zopicloneを使用した翌日の活動障害に関するカナダでの報告

Health Canadaには、本レビューの時点でzopicloneの使用との関連が疑われる翌日の活動障害が5例報告されている。これらの症例はいずれも事故には至らなかった。1例では、日中の過剰な傾眠状態と疲労がzopicloneの使用とおそらく関連していると考えられた。残りの4例での有害反応（錯乱、疲労、眠気、傾眠状態など）は、他の要因でも説明可能であった。

<sup>A</sup> カナダの製品モノグラフ検索サイト <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

<sup>B</sup> IMS Health Canada 社のデータ。

#### ◇科学文献

研究から得られたエビデンスにより、健康人において、就寝前にzopiclone 7.5 mgを服用した翌朝に車の運転能力が低下する可能性が示されている。被験者は一般に、このような活動障害が起こり得ることに気付いていない。

#### ◇結論

現在入手可能なエビデンスから、就寝前にzopicloneを服用した翌朝に、事故につながりかねない運転能力低下などの活動障害が起こる可能性が示唆されると結論した。

#### 文献<sup>C</sup>

- 1) Verster JC, Spence DW, Shahid A, et al. Zopiclone as positive control in studies examining the residual effects of hypnotic drugs on driving ability. *Current Drug Safety* 2011;6(4):209-18.
- 2) Leufkens TR, Ramaekers JG, de Weerd AW, et al. Residual effects of zopiclone 7.5 mg on highway driving performance in insomnia patients and healthy controls: a placebo controlled crossover study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(14):2785-98.

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.13 (2014/06/19) (Eszopicloneについて), 【カナダHealth Canada】Vol.7 No.23 (2009/11/12)

#### 薬剤情報

©Zopiclone [ゾピクロン, 非ベンゾジアゼピン系催眠薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

---

<sup>C</sup> この文献リストはすべてを網羅しているものではない。参考のために、安全性レビュー実施時点での最新情報を反映している主な文献を選んでいる。

Vol.13(2015) No.01(01/15) R04

【カナダHealth Canada】

●Ustekinumab[‘Stelara’]:重篤な皮膚障害(剥脱性皮膚炎および乾癬性紅皮症)のリスク

STELARA (ustekinumab) - Risk of Rare Serious Skin Conditions

Recalls & alerts, Safety Reviews

通知日:2014/11/21, 2014/11/24

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/42613a-eng.php>

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

#### ◆Janssen社からの医療従事者向け情報

Janssen社は、Health Canadaと協議の上、ustekinumab[‘Stelara’]の使用に伴う剥脱性皮膚炎および乾癬性紅皮症のリスクに関する新たな重要情報を伝達する。

[‘Stelara’]は、中等度～重度の尋常性乾癬、および活動性乾癬性関節炎の成人患者の治療を適応とする。

- [‘Stelara’]による治療を受けている乾癬患者で、剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症の症例がまれに報告されている。これらの皮膚疾患は、[‘Stelara’]の使用開始後数日以内に起こることがある。重症となって入院に至る場合もある。
- [‘Stelara’]の製品モノグラフは、剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症の有害事象についての記載を追加し、改訂される予定である。詳細な処方情報は[‘Stelara’]の製品モノグラフを参照すること。
- 剥脱性皮膚炎の症状は、乾癬性紅皮症と区別し難いことがある。患者に対し、これらの症状に注意し、報告するよう助言すること。症状が発現した場合は、適切な治療を開始すべきである。医薬品有害反応が疑われた場合は、[‘Stelara’]による治療を中止すべきである。

Ustekinumabを使用している乾癬患者で、まれに<sup>A</sup>剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症の症例が報告されている。剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症はまれではあるが重篤な皮膚疾患で、皮膚に極度の発赤と炎症が発現し、全身の広範囲の皮膚が剥脱するのが特徴である。尋常性乾癬患者は、疾患の自然経過として乾癬性紅皮症を発現する可能性がある。乾癬性紅皮症の症状は剥脱性皮膚炎と臨床的に区別し難いことがある。

医師は、剥脱性皮膚炎の症状に注意すべきである。ほぼ全身の皮膚に発赤と剥脱が発現し、痒みや痛みを伴うことがある。

#### ◆Health Canada による安全性レビュー (抜粋)

Health Canadaは、Ustekinumab[‘Stelara’]と、重篤な皮膚障害(剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症)との関連について評価するため、安全性レビューを行った。レビューの結果、このリスクを緊密にモ

<sup>A</sup> 10,000 人あたり 1 人以上～1,000 人あたり 1 人未満

ニターする必要があると結論した。その後、Health CanadaはEMAから、このリスクと[‘Stelara’]との関連を確認するような新たな情報を得た。

#### ◇主な検討結果

##### ◇カナダでの[‘Stelara’]の使用状況<sup>B</sup>

カナダでの[‘Stelara’]の処方件数は、2010年以降、毎年平均1%増加している。2013年には計約15,094件の処方が調剤されたと推定される。

##### ◇[‘Stelara’]使用に伴う剥脱性皮膚炎のカナダでの症例報告

本レビュー時点までに、Health Canadaには皮膚剥脱5例(重篤例2例, 非重篤例3例)と剥脱性皮膚炎の非重篤例1例が報告されていた。いずれの報告にも、[‘Stelara’]がそれらの皮膚反応を引き起こしたか否か判断するに足る情報は記載されていない。

##### ◇科学文献での症例報告

[‘Stelara’]に関する皮膚関連の副作用報告はごく少数であり、剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症として分類される症例報告はさらに少数であった。

##### ◇世界全体のデータ<sup>C</sup>

世界全体では、[‘Stelara’]の使用に伴う剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症の症例は20例報告されている。この20例のうち12例では、[‘Stelara’]の使用開始後まもなく有害反応が発現しており、そのうち4例では[‘Stelara’]が再度投与された際に同様の有害反応が起こった。しかし、剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症の発現に[‘Stelara’]がどの程度関与したのか、あるいは患者の基礎疾患である乾癬も関与した可能性があったのか、判断することは難しい。

先頃、EUの大規模な患者集団から、新たに46例の情報が得られた。このうち15例で、[‘Stelara’]が剥脱性皮膚炎や乾癬性紅皮症の発現に関与しているとみなされた。

#### ◇結論および措置

Health Canadaは、カナダで販売されているすべての健康関連製品と同様、潜在的リスクを特定・評価するため[‘Stelara’]に関する有害反応情報のモニタリングを実施中であり、今後も継続する。

Health Canadaは製造業者と共同で、カナダの処方情報の改訂に取り組んでいる。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.07 (2014/03/26)

---

<sup>B</sup> IMS Health Canada のデータ。

<sup>C</sup> WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring が提供している WHO の有害反応情報。

## 薬剤情報

◎Ustekinumab [Ustekinumab (Genetical Recombination), ウステキヌマブ (遺伝子組換え), ヒト型抗ヒトIL-12/23p450モノクローナル抗体製剤, 乾癬治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.13 (2015) No.01 (01/15) R05

### 【 豪TGA 】

●Epoetin alfa [‘Eprex’]: 皮下投与で赤芽球癆のリスクが上昇

**Epoetin alfa (Eprex) and increased risk of pure red cell aplasia with subcutaneous administration**

**Medicines Safety update, Volume 5, Number 6; 2014**

通知日: 2014/12/01

<http://www.tga.gov.au/file/6679/download>

<http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-5-number-6-december-2014>

Epoetin alfa [‘Eprex’] の製品情報 (PI)<sup>A</sup> が改訂され、同薬を皮下投与した場合に赤芽球癆のリスクが高まること、慢性腎疾患の患者では特にリスクが高いことに関し、詳細な情報が記載された。



Epoetin alfa (オーストラリアでの商品名: [‘Eprex’]) は遺伝子組換え製品で、赤血球の産生を刺激し、輸血の必要性を低減させる。適応としては、慢性腎不全に伴う、症候性貧血もしくは輸血を必要とする貧血の患者の治療などがある。

Epoetin alfa [‘Eprex’] を皮下投与した場合に、赤芽球癆のリスクが特に慢性腎疾患の患者で高いことが明らかになった。

製品情報 (PI) にはこれまで、赤芽球癆が、まれであるが起こり得る有害事象として市販後に特定されていること、および治療の数カ月～数年後に発現する可能性があることが記載されていた。しかし、赤芽球癆の発現と、慢性腎疾患や投与経路との関連には言及されていなかった。

医療従事者に対し、epoetin alfa の使用に伴う赤芽球癆の症例のほとんどが、同薬の皮下投与を受けていた慢性腎不全の患者で発生したことを伝えるため、PI が改訂された。皮下投与は、静脈内投与が困難な場合にのみ、行うべきである。

### ◇有害事象

TGA は 2001 年 1 月～2014 年 8 月 20 日までの期間に、epoetin alfa の使用に伴う赤芽球癆の症例 41 例の報告を受けており、そのうち 34 例では epoetin alfa が唯一の被疑薬であった。3 例は致死例で

<sup>A</sup> Product Information

あった。

症例報告には、そのうちの何例が慢性腎疾患患者での皮下投与であったかを特定するに足る詳細情報は記載されていなかった。

#### ◇医療従事者向け情報

Epoetin alfaを慢性腎疾患患者に投与する場合、静脈内投与が望ましい。

静脈内投与が困難な場合、epoetin alfaの皮下投与は可能ではあるが、その場合には赤芽球癆のリスクが高まることを念頭に置くべきである。

赤芽球癆と診断された場合、epoetin alfaの投与を直ちに中止しなければならず、抗エリスロポエチン抗体検査を検討すべきである。抗エリスロポエチン抗体が検出された場合、別の赤血球造血刺激薬も使用すべきではない。

Epoetin alfaの使用との関連が疑われる有害事象、特に赤芽球癆が疑われる症例はすべて、TGAに報告すること。

---

#### ◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMEA】Vol.8 No.05 (2010/03/04), 【米FDA】Vol.3 No.24 (2005/12/15),

【カナダHealth Canada】Vol.2 No.02 (2004/1/29)

#### 薬剤情報

◎Epoetin Alfa [epoetin alfa (genetical recombination), エポエチン アルファ(遺伝子組換え), (JP), エリスロポエチン製剤, 赤血球造血刺激薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

**Vol.13 (2015) No.01 (01/15) R06**

**【 豪TGA 】**

**•Topiramate: 視野欠損のリスク**

**Topiramate and visual field defects**

**Medicines Safety update, Volume 5, Number 6; 2014**

通知日: 2014/12/01

<http://www.tga.gov.au/file/6679/download>

<http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-5-number-6-december-2014>

Topiramateのスポンサーは、TGAと協議の上、視野欠損についての注意を製品情報(PI)<sup>A</sup>に追加したことを通知する医療従事者向け情報<sup>B</sup>を発行した。



Topiramateはスルファミン酸置換の単糖である。成人および2歳以上の小児での以下の使用を適応とする。

- てんかんと新たに診断された患者での単剤療法
- てんかん患者での単剤療法への切り替え
- 部分発作起始(二次性全般化発作あり, なし), 一次性全般強直間代発作, あるいはレノックス・ガストー症候群に伴う転倒発作での治療に上乗せして使用

Topiramateは、成人での片頭痛の予防も適応としている。

◇ **新たな情報**

Topiramateの製品情報(PI)に、視野欠損に関する注意が追加された。

Topiramateによる治療を受けている患者で、眼圧上昇と関係のない視野欠損が報告されている。

臨床試験では、視野欠損のほとんどが、topiramateの使用中止後に回復した。しかし、一部の症例では回復しなかった。

市販後報告では、その大半が可逆性に関して不明であった。転帰が報告されていた症例では、ほとんどが可逆的であった。

患者と介護者にこの問題について知らせ、視野欠損の徴候・症状に関する意識を高めるようTGAは勧告する。何か問題が疑われた場合、直ちに医師の診察を受けるよう患者と介護者に指示すること。

Topiramateの使用患者に視覚障害が発現した場合、topiramate治療の中止を検討すること。

<sup>A</sup> Product Information

<sup>B</sup> Dear Healthcare Professional letter

---

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.15 (2022/07/21), 【豪TGA】Vol.6 No.13 (2008/06/26) (いずれも緑内障のリスクについて)

薬剤情報

◎Topiramate [トピラマート, 抗てんかん薬, 片頭痛治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※日本における適応症はてんかんのみ。

以上

---

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子, 天沼 喜美子