



目 次

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

I. 各国規制機関情報

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

- 抗不整脈薬amiodarone：sofosbuvirを含むC型肝炎治療薬との併用による重篤な心拍数低下について警告 2
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2015年2月) 6

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Codeine:小児用咳止め・かぜ薬としての使用を制限するようPRACが勧告 10

「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.09 (05/07) R01

【 米FDA 】

●抗不整脈薬 amiodarone:sofosbuvir を含む C 型肝炎治療薬との併用による重篤な心拍数低下について警告

FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug

Drug Safety Communication

通知日:2015/03/24

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM439492.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>

FDAは、抗不整脈薬のamiodaroneとC型肝炎治療薬のledipasvir/sofosbuvir合剤[‘Harvoni’]を併用した場合、あるいはamiodaroneとsofosbuvir[‘Sovaldi’]+他の直接作用型抗ウイルス薬(DAA)^Aを併用した場合、重篤な心拍数低下が発現する可能性があることを警告する。FDAは、[‘Harvoni’]および[‘Sovaldi’]の製品情報に、重篤な心拍数低下(症候性徐脈)に関する情報を追加する。医療従事者に対し、amiodaroneと[‘Harvoni’]、またはamiodaroneと[‘Sovaldi’]+他のDAA(治験薬のdaclatasvir、あるいはsimeprevir[‘Olysio’]など)を併用処方しないよう勧告する。患者は現在使用中のいずれの医薬品も自己判断で中止せず、まず医療従事者に相談すべきである。



[‘Harvoni’]および[‘Sovaldi’]は慢性C型肝炎の治療に用いられている。慢性C型肝炎は、生涯続く可能性のあるウイルス感染症で、肝硬変や肝癌など、重篤な肝疾患に至ることがある。[‘Harvoni’]や[‘Sovaldi’]は、体内でのウイルス増殖を阻害することで、体内のC型肝炎ウイルスの量を減少させる。

FDAが市販後有害事象報告をレビューした結果、amiodaroneと[‘Harvoni’]を併用している患者、またはamiodaroneと[‘Sovaldi’]+他のDAAを併用している患者において、重篤で生命を脅かす症候性徐脈が発現する可能性のあることが明らかになった。市販後報告には、心停止のため死亡した患者1人と、心調律のコントロールのためペースメーカー植込みを必要とした患者3人が含まれていた。他の患者は、C型肝炎治療薬もしくはamiodarone、または両方の使用中止後に回復した(「データの要約」を参照)。これらの事象の原因は不明であった。

重篤な徐脈のリスクに関する情報は、[‘Harvoni’]および[‘Sovaldi’]の製品表示の「警告および使用上の注意」、「薬物相互作用」、「市販後副作用報告」の項に追加された。FDAは今後も、

^A direct acting antiviral

['Harvoni']および['Sovaldi']に伴う重篤な症候性徐脈のリスクをモニターし、amiodaroneとこれらのC型肝炎治療薬との併用により心臓関連の有害事象が発現した理由をさらに究明する予定である。

医療従事者は、amiodaroneと、['Harvoni'], または['Sovaldi']+他のDAAを併用処方すべきではない。しかしながら、他の治療選択肢が利用できない場合には、治療開始後48時間、入院下で心臓モニタリングを行うよう推奨する。その後は、外来で、または患者自身により、治療開始後少なくとも2週間、毎日心拍数をモニターすべきである。

Amiodaroneと['Harvoni']を併用、またはamiodaroneと['Sovaldi']+他のDAAを併用している患者は、以下のような症候性徐脈の徴候・症状が発現した場合、直ちに医師の診察を受けるべきである。

- 失神寸前の状態、または失神
- 浮動性めまい、または頭部ふらふら感
- 倦怠感
- 脱力
- 過度の疲労
- 息切れ
- 胸痛
- 錯乱、または記憶障害

FDAは医療従事者および患者に対し、['Harvoni'], ['Sovaldi'], またはamiodaroneに関わる副作用をFDAのMedWatchプログラム^Bに報告するよう、強く要請する。

◇['Harvoni']および['Sovaldi']について

- Ledipasvir/sofosbuvir合剤['Harvoni']は、C型肝炎ウイルスの体内での増殖を阻害する抗ウイルス薬2剤の合剤で、ジェノタイプ1型慢性C型肝炎の成人患者の治療に用いられる。
- Sofosbuvir['Sovaldi']は、C型肝炎ウイルスの体内での増殖を阻害する抗ウイルス薬である。['Sovaldi']は、他のC型肝炎治療薬と組み合わせて使用すべきであり、['Sovaldi']を単独でC型肝炎の治療に用いるべきではない。
- 患者は、['Harvoni']または['Sovaldi']の使用前に、以下の症状の有無を担当の医療従事者に伝えるべきである。
 - 肝炎以外の肝障害がある、または肝移植を受けている。
 - 腎疾患がある、または透析を受けている。
 - ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に感染している。
- 処方箋薬、OTC薬、ビタミン剤、セイヨウオトギリソウ(St. John's wort)などのハーブ系サプリメントなど、他の医薬品も['Harvoni']または['Sovaldi']の作用に影響を及ぼすことがある。

^B MedWatch オンライン副作用報告サイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

◇医療従事者向け追加情報

- 市販後に、amiodaroneと[‘Harvoni’] (ledipasvirとsofosbuvirの固定用量配合剤)との併用、またはamiodaroneとsofosbuvir[‘Sovaldi’] + 他のDAAであるC型肝炎治療薬(治験薬のdaclatasvir, あるいはsimeprevir[‘Olysio’]など)との併用により、重篤で生命を脅かす症候性徐脈が発現した症例(心停止による死亡1例、ペースメーカー植込みを要した症例を含む)が報告されている。徐脈は、C型肝炎の治療開始後数時間～数日以内に発現すると考えられるが、治療開始後2週間ほどで発現した症例もあった。
- この徐脈の作用機序は不明である。
- [‘Harvoni’]をamiodaroneと併用すべきではない。
- Sofosbuvir[‘Sovaldi’] + 他のC型肝炎治療薬(治験薬のdaclatasvir, あるいはsimeprevir[‘Olysio’]など)を、amiodaroneと併用すべきではない。
- このような症候性徐脈の症例は、[‘Sovaldi’]とribavirin, または[‘Sovaldi’]とペグインターフェロン+ribavirinを併用している患者では報告されていない。
- Amiodaroneを使用している患者で、他の治療選択肢がなく、[‘Harvoni’], または[‘Sovaldi’] + 他のDAAを併用する予定の患者に対し:
 - 医療従事者は、重篤な症候性徐脈のリスクについて助言すべきである。
 - 併用治療開始後48時間、入院下での心臓モニタリングを行うことが推奨されている。その後は外来で、または患者自身により、治療開始後少なくとも2週間、毎日心拍数をモニターすべきである。
- [‘Harvoni’], または[‘Sovaldi’] + 他のDAAを使用しており、他の治療選択肢がないためamiodaroneの使用を開始する必要のある患者にも、上記と同様の心臓モニタリングを行うべきである。
- Amiodaroneは半減期が長いいため、[‘Harvoni’], または[‘Sovaldi’] + 他のDAAの使用開始直前にamiodaroneの使用を中止する患者にも、上記と同様のモニタリングを行うべきである。
- C型肝炎の処方箋薬およびamiodaroneと共に渡される患者用情報リーフレットには、新しい情報が記載されていることがあるため、目を通すよう患者を促すこと。

◇データの要約

FDAは、製造業者のGilead Sciences社から提出された徐脈に関する市販後報告、およびFDA有害反応報告システム(FAERS)^cデータベース収載の報告をレビューした。報告には、amiodaroneとledipasvir/sofosbuvir合剤[‘Harvoni’], またはamiodaroneとsofosbuvir[‘Sovaldi’] + 他のDAA(治験薬のdaclatasvir, あるいはsimeprevir[‘Olysio’]など)を併用していた症例が含まれていた。これらの報告から、amiodaroneとledipasvir/sofosbuvir合剤[‘Harvoni’]との併用、またはamiodaroneとsofosbuvir[‘Sovaldi’] + 他のDAAとの併用により、重度の、あるいは生命を脅かす徐脈が発現する可能性が示されている。

^c FDA Adverse Event Reporting System

重篤な症候性徐脈に関する市販後報告は、徐脈が発現した患者が基礎疾患として心疾患を有していたり、β遮断薬を併用していたり、進行した肝疾患を有していたことから解釈が難しいが、これらの市販後報告症例にみられた以下のような特徴から、因果関係が示唆されている。

- [‘Harvoni’]、または[‘Sovaldi’]+他のDAAの使用開始後から症状発現までの期間が短いこと。
- 使用中により症状が解消したこと。
- 使用再開により症状が再発したこと。

Amiodaroneと[‘Harvoni’]の併用、またはamiodaroneと[‘Sovaldi’]+他のDAAの併用によりこれらの事象が発現する機序は不明である。

Amiodaroneの使用患者9人が、[‘Harvoni’]との併用、または[‘Sovaldi’]+他のDAA(治験薬のdaclatasvir、あるいはsimeprevir[‘Olysio’]など)との併用治療中に、症候性徐脈が起こったと報告している。この9人のうち7人は、β遮断薬も使用していた。

この9人のうち6人は、C型肝炎治療薬の使用開始後24時間以内に症候性徐脈を発症し、残りの3人は2～12日以内に発症していた。1人の患者は心停止のため致命的転帰を辿り、3人の患者はペースメーカー植込みを要した。

患者のうち3人は、amiodaroneの使用を継続しながらC型肝炎治療薬の使用を再開したところ、症候性徐脈が再発した。1人の患者は、amiodaroneの使用を中止し、その8週間後にC型肝炎治療薬の使用を再開したところ、徐脈は再発しなかった。

関連情報

- FDAのamiodarone hydrochloride [‘Cordarone’][‘Pacerone’]関連情報サイト:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm118073.htm>

参考情報

※2015年4月24日付で、EMAからも同様の通知が出ている。この中でEMAは、amiodaroneを使用中の患者で、sofosbuvir/ledipasvir合剤[‘Harvoni’]を使用、もしくはsofosbuvir[‘Sovaldi’]とdaclatasvir[‘Daklinza’]^Dを併用した場合に重度の除脈および心ブロックのリスクの可能性があることを確認し、[‘Harvoni’]、[‘Sovaldi’]、[‘Daklinza’]の製品情報を改訂する予定であるとされている。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002313.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

^D daclatasvir は EU では承認され、販売されている。(訳注)

薬剤情報

- ◎Amiodarone〔{アミオダロン塩酸塩, Amiodarone Hydrochloride} (JP), Kチャンネル遮断薬, 抗不整脈薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Sofosbuvir〔ソホスブビル, HCV NS5Bポリメラーゼ阻害薬(直接作用型抗ウイルス薬:DAA), C型肝炎治療薬〕国内:医薬品製造販売承認取得(2015/03/26) 海外:発売済
※国内での用法はribavirinとの併用
- ◎Ledipasvir〔{レジパスビル アセトン付加物, Ledipasvir Acetonate}, NS5A阻害薬(DAA), C型肝炎治療薬〕国内:医薬品製造販売承認申請中(2014/09/24) 海外:発売済
- ◎Daclatasvir〔{ダクラタスビル塩酸塩, Daclatasvir Hydrochloride}, HCV NS5A複製複合体阻害薬(DAA), C型肝炎治療薬〕国内:発売済 海外:発売済(米国では開発中)
※国内での用法はasunaprevir(HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤)との併用
- ◎Simeprevir〔シメプレビル, {シメプレビルナトリウム, Simeprevir Sodium}, NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬(DAA), C型肝炎治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ◎Ribavirin〔リバビリン, 抗ウイルス薬, C型肝炎治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
※国内での用法はインターフェロン製剤またはsofosbuvirとの併用

Vol.13 (2015) No.09 (05/07) R02

【米FDA】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2015年2月)

2015 Summary view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research CDER—February

FDA MedWatch

通知日:2015/03/11

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm436827.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^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

^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。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
Osphena (ospemifene) Oral Tablets		○			○	
Suprane (desflurane, USP) Volatile Liquid for Inhalation		○	○	○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Apidra (insulin glulisine [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Byetta (exenatide) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Dianeal Peritoneal Dialysis Solution in Plastic Container, Low Calcium Peritoneal Dialysis Solution in ULTRABAG Plastic Container, and Dianeal PD-2 Peritoneal Dialysis Solution in ULTRABAG Plastic Container			○			
Ditropan XL (oxybutynin chloride) Extended Release Tablets			○	○		
Epivir (lamivudine) Tablets and Oral Solution			○	○		
Exelon (rivastigmine tartrate) Capsule and Oral Solution			○	○	○	
Exelon Patch (rivastigmine) transdermal system			○	○	○	
Firmagon (degarelix for injection) Lyophilized Powder for Injection			○	○		
Gablofen (baclofen) Injection			○	○		
Humalog (insulin lispro [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Humalog Mix 75/25 (75% insulin lispro protamine suspension /25% insulin lispro [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Humalog Mix 50/50 (50% insulin lispro protamine suspension /50% insulin lispro [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Humulin 70/30 (70% human insulin isophane suspension/30% insulin human injection, rDNA origin) <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		

Humulin N NPH (human insulin isophane suspension [rDNA origin]) <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Humulin R (insulin human injection, USP [rDNA origin]) <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Lantus (insulin glargine [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Levemir (insulin detemir [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Minipress (prazosin hydrochloride) Capsules			○			
Minocin (minocycline hydrochloride) Oral Suspension			○			
Neupro Patch (rotigotine) Transdermal System			○	○	○	
NovoLog (insulin aspart [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
NovoLog Mix 50/50 (50% insulin aspart protamine suspension and 50% insulin aspart [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
NovoLog Mix 70/30 (70% insulin aspart protamine suspension and 30% insulin aspart [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Novolin N (NPH, human insulin isophane suspension [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Razadyne (galantamine HBr) Tablets, Oral Solution Razadyne ER (galantamine HBr) Extended-Release Capsules			○	○		
Symlin (pramlintide acetate) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
VFEND (voriconazole) Tablets, for Oral Suspension, and for Injection			○	○		
Victoza (liraglutide [rDNA origin]) injection <i>* risk for transmission of blood-borne pathogens</i>			○	○		
Zoladex (goserelin acetate) Implant			○	○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Atacand (candesartan cilexetil) Tablets				○		

Atacand HCT (candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide) Tablets				○		
Binosto (alendronate sodium) Effervescent Tablets for Oral Solution				○		
Feldene (piroxicam) Capsules				○	○	
Ferriprox (deferiprone) Tablets				○		
Isentress (raltegravir) for Oral Suspension, Chewable Tablets, and Film-coated Tablets				○		
Trental (pentoxifylline) 400 mg Extended-Release Tablets				○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Caduet (atorvastatin calcium/amlodipine besylate) Tablets					○	
Casodex (bicalutamide) Tablets					○	
CISplatin Injection, Sterile Aqueous Injection					○	
Kynamro (mipomersen) Injection					○	
Miacalcin (calcitonin-salmon) Injection					○	
Propylthiouracil Tablets					○	
Torisel (temsirolimus) Injection					○	

Vol.13 (2015) No.09 (05/07) R03

【 EU EMA 】

●Codeine:小児用咳止め・かぜ薬としての使用を制限するよう PRAC が勧告

PRAC recommends restrictions on the use of codeine for cough and cold in children

Referral

通知日:2015/03/13

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Codeine_cough_or_cold_in_children/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500184257.pdf

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products_for_the_treatment_of_cough_and_cold_in_paediatric_patients/human_referral_prac_000039.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

(抜粋)

EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aは、codeine含有の小児用咳止め・かぜ薬には呼吸障害など重篤な副作用のリスクがあるため、使用を制限するよう勧告した。

PRACは以下のように勧告した。

- Codeineは12歳未満の小児には使用禁忌とすべきである。この患者集団に使用してはならない。
- 呼吸障害のある12～18歳の小児・青少年には、咳止め・かぜ薬としてのcodeineの使用は推奨しない。
- すべてのcodeineの液剤は、偶発的誤飲を予防するため、小児が開けにくい工夫がされた容器で販売すべきである。

Codeineは、体内でモルヒネに変換されて作用する。一部の人は、codeineのモルヒネへの変換速度が通常よりも速く、血中モルヒネ濃度が高くなる。その結果、呼吸困難などの重篤な有害作用が現れる可能性がある。

PRACは、モルヒネによる副作用はすべての年齢層の患者に生じ得るが、12歳未満の小児では、codeineのモルヒネへの変換の程度は変動しやすく予測できないため、副作用のリスクが特に高いと考えた。さらに、呼吸障害のある小児では、codeineによる呼吸障害がより生じやすいことが考えられる。またPRACは、咳やかぜは、通常は自己限定的な症状であり、小児の咳止めとしてのcodeineの有効性についてエビデンスが限られていることにも着目した。

PRACはさらに、codeineのモルヒネへの変換が通常より速い (ultra-rapid metaboliserである) すべての年齢層の人、および授乳婦 (codeineは母乳を介して乳児に移行する可能性がある) は、codeineを使用してはならないと勧告した。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PRACは、レビュー中にEMAの小児委員会^Bおよび医療従事者団体にも助言を求めた。このレビューは、小児用鎮痛薬としてのcodeineについて前回実施されたレビューを契機として開始された。前回のレビューの結果、ベネフィットがリスクを上回る小児のみに鎮痛薬としてのcodeineを使用するよう、いくつかの使用制限が導入された^C。これらの使用制限の理由は小児用咳止め・かぜ薬としてcodeineを使用する場合にも当てはまるため、咳止め・かぜ薬としてのcodeineについても欧州レベルでのレビューが開始された。その結果PRACが今回勧告することになった咳止め・かぜ薬としてのcodeineの使用制限は、概して鎮痛薬としてのcodeineの使用に関する前回の勧告内容とほぼ同じである。

参考情報

※英国MHRAは、2015年4月30日付のDrug Safety Update Volume 8, Issue 9, April 2015の中で、同様の通知を行っている。

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/codeine-for-cough-and-cold-restricted-use-in-children>

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/424764/Drug_Safety_Update_-_April_2015.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.11 No.16 (2013/08/01), 【EU EMA】Vol.11 No.15 (2013/07/18)ほか

薬剤情報

◎Codeine [{コデインリン酸塩水和物, Codeine Phosphate Hydrate} (JP), 麻薬性鎮咳薬, 鎮痛薬]

国内: 発売済 海外: 発売済

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子

^B Paediatric Committee

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