



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)】

- 2014年10～12月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要 2
- FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2015年4月) 4

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 医薬品安全性モニタリング:EMAが400の有効成分グループに関する医学文献モニタリングサービスを開始 8

【カナダHealth Canada】

- Sevoflurane[‘Sevorane AF’]:ダウン症候群の小児での使用と高度徐脈 11

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2015
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル 13

「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.13 (07/02) R01

【 米FDA 】

●2014年10～12月に終了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from October – December 2014
Surveillance

通知日:2015/04/29

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>

(抜粋)

本サイトでは、新薬承認申請(NDA)^Aおよび生物製剤承認申請(BLA)^Bについて2007年9月27日以降に承認された医薬品に関し、FDAに寄せられた有害事象報告の進行中および完了した市販後安全性評価の概要を提供している^C。

◇規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品^D

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応	評価結果の概要	規制措置および進行中の監視活動
Quillivant XR (methylphenidate HCl) 経口懸濁液用散剤 NDA 202100 09/27/2012	注意欠如・多動性 障害(ADHD) ^E の 治療	薬効欠如が新たな潜在的 問題として特定され た。	規制措置が必要かを判 断するため、薬効欠如 の潜在的リスクについて 評価を継続している。

◇新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品

製品の販売名 (有効成分) NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応
Gablofen (baclofen注射剤) NDA 022462 11/19/2010	成人および4歳以上の小児での脳性および脊髄性 の重度痙直の管理

^A New Drug Application

^B Biologics License Application

^C 市販後安全性評価は、承認から18カ月後、または使用者が1万人に達した時のいずれか遅い方で行われる。詳細は医薬品安全性情報【米FDA】Vol.9 No.01 (2011/01/07)を参照。(訳注)

^D 原文では1つの表であるが、ここでは「規制措置が行われた医薬品や監視活動が進行中の医薬品」と、「新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が要求されない医薬品」を分けて別の表とした。また、原文にはワクチンに関する情報も掲載されているが、ここでは省略した。(訳注)

^E Attention Deficit Hyperactivity Disorder

<p>Kazano (alogliptin/metformin合剤)錠剤 NDA 203414 01/25/2013</p>	<p>2型糖尿病の成人患者における血糖コントロール改善のため、食事・運動療法の補助薬として使用</p>
<p>Linzess (linaclotide)カプセル NDA 202811 (NME)^F 08/30/2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・便秘を伴う過敏性腸症候群の治療 ・慢性特発性便秘の治療
<p>Luvox (fluvoxamine maleate)錠剤 NDA 021519 12/20/2007</p>	<p>強迫性障害の治療</p>
<p>Oseni (alogliptin/pioglitazone合剤)錠剤 NDA 022426 01/25/2013</p>	<p>2型糖尿病の成人患者における血糖コントロール改善のため、食事・運動療法の補助薬として使用</p>
<p>亜硝酸ナトリウム注射剤 NDA 203922 02/14/2012</p>	<p>生命を脅かす状態と判断された急性シアン中毒の治療で、チオ硫酸ナトリウムと組み合わせて使用</p>
<p>チオ硫酸ナトリウム注射剤 NDA 203923 02/14/2012</p>	<p>生命を脅かす状態と判断された急性シアン中毒の治療で、亜硝酸ナトリウムと組み合わせて使用</p>
<p>Xeljanz (tofacitinib)錠剤 NDA 203214 (NME) 11/06/2012</p>	<p>Methotrexateが十分奏効しないか忍容性のない中等度～重度の活動性関節リウマチの成人患者の治療。単独で、あるいはmethotrexateもしくは他の非生物学的DMARD^Gと併用して用いられる。</p>

^F New Molecular Entity: 新有効成分

^G disease-modifying anti-rheumatic drug (疾患修飾性抗リウマチ薬)

Vol.13 (2015) No.13 (07/02) R02

【 米FDA 】

●FDA/CDERによる安全性に関する表示改訂の概要(2015年4月)

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

FDA MedWatch

通知日:2015/05/13

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm446032.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,

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
Pomalyst (pomalidomide) Capsules	○		○	○	○	
Sporanox (itraconazole) Capsules and Oral Solution	○	○		○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Adcirca (tadalafil) Tablets		○				
Bidil (isosorbide dinitrate/hydralazine hydrochloride) Tablets		○		○		
Revatio (sildenafil) Tablets, Single Use Vials for Injection, and Oral Suspension		○				
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Actonel (risedronate sodium) Tablets <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		

^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)

Actonel with Calcium (risedronate sodium tablets with calcium carbonate tablets, USP) <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Arthrotec (diclofenac sodium/misoprostol) Oral Tablets			○		○	
Atelvia (risedronate sodium) Delayed-release Tablets <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Binosto (alendronate sodium) Effervescent Tablets for Oral Solution <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Boniva (ibandronate sodium) Injection <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Boniva (ibandronate sodium) Tablets <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Didronel (etidronate disodium) Tablets <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Edarbyclor (azilsartan medoxomil/chlorthalidone)			○	○		
Erbitux (cetuximab)			○	○		
Fosamax (alendronate sodium) Tablets and Oral Solution <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Fosamax Plus D (alendronate sodium/cholecalciferol) Tablets <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Flucelvax (Influenza Vaccine)			○	○	○	
Herceptin (trastuzumab)			○	○		

Lotrel (amlodipine besylate and benazepril hydrochloride) Capsules			○	○		
Olysio (simeprevir) Capsules			○	○	○	
Prolia (denosumab) <i>*risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) with the concomitant use of bisphosphonates and angiogenesis inhibitors</i>			○	○		
Selzentry (maraviroc)			○	○		
Sutent (sunitinib malate)			○	○		
Tudorza Pressair (aclidinium bromide inhalation powder)			○	○		
Votrient (pazopanib) Tablets			○	○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Dolophine (methadone) Tablets				○		
Phoslyra (calcium acetate) Oral Solution				○		
Primaquine (primaquine phosphate) Tablets				○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Adderall (mixed salts of a single-entity amphetamine product) Tablets <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Adderall XR (dextroamphetamine mixed salts of a single entity amphetamine product) Capsules <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Concerta (methylphenidate HCl) Extended-release Tablets <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Daytrana (methylphenidate transdermal system) <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Desoxyn (methamphetamine hydrochloride) Tablets <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Dexedrine (dextroamphetamine sulfate) Spansule Sustained Release Capsules <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Duac (clindamycin phosphate and benzoyl peroxide) Gel					○	

Focalin (dexmethylphenidate HCl) Tablets <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Focalin XR (dexmethylphenidate HCl) Extended-release Tablets <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Invirase (saquinavir mesylate) Capsules and Tablets					○	
Janumet (sitagliptin and metformin HCl) Tablets					○	
Janumet XR (sitagliptin and metformin extended release) Tablets					○	
Januvia (sitagliptin) Tablets					○	
Metadate CD (methylphenidate HCl) Extended-Release Capsules <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Methylin (methylphenidate) Chewable Tablets <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Methylin (methylphenidate) Oral Solution <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Opsumit (macitentan) Tablets					○	
Quillivant XR (methylphenidate hydrochloride) Extended-release Oral Suspension <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Reclast (zoledronic acid) Injection					○	
Ritalin (methylphenidate hydrochloride) Tablets <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Ritalin LA (methylphenidate hydrochloride) Extended-Release Capsules <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Ritalin SR (methylphenidate hydrochloride) Sustained-Release Tablets <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Strattera (atomoxetine hydrochloride) Capsules <i>*rhabdomyolysis</i>					○	
Stivarga (regorafenib) Tablets					○	
Temodar (temozolomide) for Injection					○	
Vyvanse (lisdexamfetamine dimesylate) Capsules <i>*rhabdomyolysis</i>					○	

Vol.13 (2015) No.13 (07/02) R03

【 EU EMA 】

- 医薬品安全性モニタリング: EMA が 400 の有効成分グループに関する医学文献モニタリングサービスを開始

Safety monitoring of medicines: EMA to screen medical literature for 400 active substance groups

News

通知日: 2015/05/12

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/05/news_detail_002325.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

医薬品の安全性モニタリングを強化し、企業のファーマコビジランス活動を簡略化する新たなサービスをEMAが開始する。



EMAは、新たな医学文献モニタリング^Aサービスの対象となる有効成分^{*1}と参照文献^{*2}のリストを公表した。このサービスは、2015年7月1日に限定数の有効成分について開始され、2015年9月に全面展開される予定である。手引^B、トレーニング用ビデオ^C、および文献スクリーニングに用いる採用基準と除外基準の説明文書^Dも、専用のウェブサイトで見ることができる。

医学文献は、医薬品との関連が疑われる有害反応報告に関する重要な情報源である。EMAは、欧州連合 (EU) のファーマコビジランス法^{*3}にもとづき、医薬品に使用されている特定の有効成分に関する主要な医学文献^{*2}をモニタリングし、医薬品との関連が疑われる有害反応報告が特定された場合、それをEudraVigilanceに登録する責務を負っている。EudraVigilanceは、EUにおける医薬品有害反応の収集・管理システムである^{*4}。

本サービスの目的は、EudraVigilanceに報告されるデータの質と一貫性を高めることによって、医薬品の安全性モニタリングを強化することである。これは企業へのサービスとして提供するもので、企業は今後、このサービスの対象となった有効成分と文献については、有害反応疑い症例に関する情報をEudraVigilanceに入力する義務はなくなる。文献から得られた個別有害反応疑い症例を製造販売承認取得者 (MAH)^Eが入手できるようになり、それらを自社の安全性データベースに登録し、欧州経済地域 (EEA)^F以外での報告義務を果たすことができる。

^A このモニタリングサービスの詳細は下記サイトを参照:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp&mid=WC0b01ac05808ce84c

^B http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500186731

^C https://www.youtube.com/playlist?list=PL7K5dNgKnawYMKedvHvS2ge_CHab9sU_p

^D http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500186733

^E marketing-authorisation holder

^F European Economic Area

EMAは計400の有効成分グループをモニタリングする予定である。特に、多数の医薬品に含有されている有効成分をモニタリングする予定で、4,000社以上の企業が恩恵を受ける見込みである。

EMAは、本サービスの運営を支援する契約業者を、公共調達の手続きに従って選定した。

各製薬企業は、自社の製品がサービスの対象に含まれているかを、本日発表された文書^Gで確認すべきである。

2015年7月1日時点で本サービスの対象となるのは上位50の有効成分グループ (ID 1～ID 50) ^{*5}で、これらは本日発表された文書^Gに記載されている。これらの有効成分のいずれかを含有する医薬品の製造企業は、2015年7月1日からEMAのサービスの恩恵を受けることができるため、それに合わせて社内業務プロセスを変更する必要がある^{*6}。モニタリング対象リストに記載されたハーブの有効成分を含め、他のすべての有効成分は、2015年9月からEMAのサービスの対象となる予定である。

EMAは、この医学文献モニタリングサービスの実施に関する最新情報を、ファーマコビジランス担当者、ならびに製薬業界団体に提供する予定である。

また、専用ウェブページを定期的に更新する予定である。

参考情報

*1: 新たな医学文献モニタリングサービスの対象となる有効成分については下記サイトを参照:

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500186735

*2: モニタリングを行う医学文献については下記サイトを参照:

Monitoring of medical literature and the entry of relevant information into the EudraVigilance database by the European Medicines Agency – Description of the Journal/Reference databases used

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/05/WC500186732.pdf

*3: 新たなファーマコビジランス法については下記サイトを参照:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>

*4: EudraVigilanceについては、医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.12 No.12 (2014/06/05)を参照。

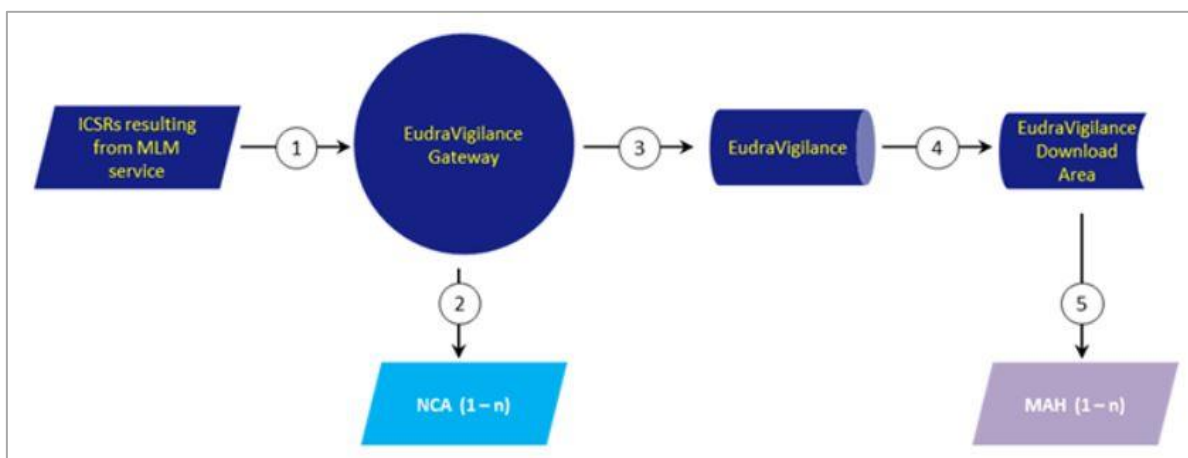
*5: 例としてID 1～10の有効成分を示す (ID順通り): Paracetamol, Hydrochlorothiazide, Ibuprofen, Omeprazole, Amlodipine, Simvastatin, Diclofenac, Ciprofloxacin, Pantoprazole, Lidocaine

*6: Monitoring of medical literature and entry of adverse reaction reports into EudraVigilance (医学文献モニタリングと、EudraVigilanceへの有害反応報告の登録)より、業務プロセスに関する図1a, 1bを引用して紹介する。

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000633.jsp&mid=WC0b01ac05808ce84c

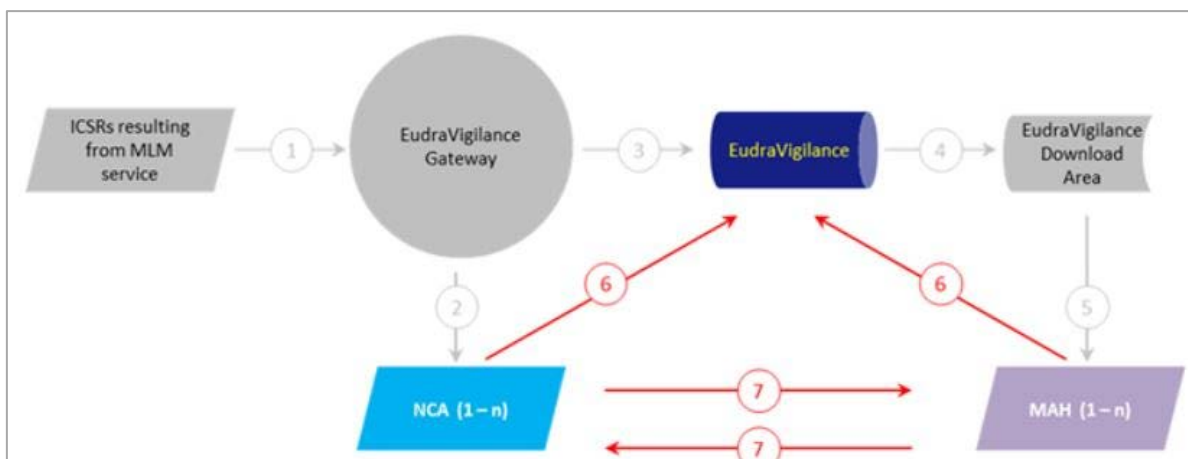
^G http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500186735

図1a: 新たな医学文献モニタリングの業務プロセス—医学文献モニタリングサービスで特定されたICSRがEEA各国の規制当局へ電子送信されるプロセス(②)と, MAHがEudraVigilanceのダウンロードサイトからICSRをダウンロードするプロセス(⑤)が, 今回新設される主なステップである。



ICSR: Individual Case Safety Report (個別症例安全性報告)
 MLM: medical literature monitoring (医学文献モニタリング)
 NCA: national competent authority (各国規制当局)
 MAH: marketing-authorisation holder (製造販売承認取得者)

図1b: これまで各国規制当局およびMAHが行ってきた業務プロセスで今後廃止されるもの—EMA運営の医学文献モニタリングサービスで特定されたICSRの電子送信に関し, 赤色部分(⑥, ⑦)が今後廃止される。



◆ 関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.12 No.12 (2014/06/05)

Vol.13 (2015) No.13 (07/02) R04

【 カナダ Health Canada 】

●Sevoflurane [‘Sevorane AF’]: ダウン症候群の小児での使用と高度徐脈

SEVORANE AF (sevoflurane) - Severe low heart rate in children with Down syndrome

Safety Reviews

通知日: 2015/05/13

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

◇ **重要なメッセージ**

- Sevofluraneは、外科手術中に用いられる全身麻酔薬である。
- Health Canadaは、sevofluraneの処方情報について、ダウン症候群の小児で重度の心拍数低下(高度徐脈)が発現するリスクに関する記載が製造業者により異なっている点に着目した。Health Canadaはこの問題を詳細に評価するため、安全性レビューを開始した。
- Sevofluraneに曝露されたダウン症候群の小児で徐脈が生じていることを強調するため、[‘Sevorane AF’]の商品名で販売されているsevoflurane製品のカナダでの処方情報が改訂された。同薬のジェネリック製品の製造業者も、それぞれの製品情報を改訂しているところがある。

◇ **概要**

ダウン症候群の小児において、心拍数の重度の低下(高度徐脈と呼ばれる病状)と全身麻酔薬のsevoflurane([‘Sevorane AF’], およびジェネリック製品)の使用とが関連する可能性を評価するため、安全性レビューが開始された。この問題は、製造業者から提供された安全性情報をHealth Canadaが定期的にレビューする中で特定された。

◇ **カナダでの使用状況**

- Sevofluraneは、成人および小児の外科手術中に用いられる全身麻酔薬である。全身麻酔薬は病院で使用され、専門の訓練を受けた者のみが投与する。
- カナダでは、sevofluraneは最も広く用いられている全身吸入麻酔薬である。その使用量は、この5年間にわたり一定している。
- Sevofluraneは気化器を用いてマスクにより投与され、肺に吸入される(吸入麻酔薬)。
- カナダでは1995年から販売されている。

◇ **安全性レビューの検討結果**

- 徐脈は、心拍数が基準値下限(年齢集団に応じて異なる)を下回っている症状と定義される。高度徐脈の場合、心拍数低下から心停止に至る場合がある。高度徐脈は、心拍数を正常化するための薬物投与やインターベンションによって治療することが可能である。麻酔の合併

症はどの患者集団でも起こり得るが、ダウン症候群の小児では、心臓の先天性欠陥および/または神経筋障害のため、徐脈など一部の合併症のリスクが他の集団よりも高い。

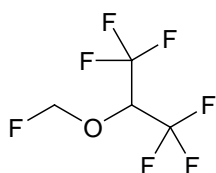
- レビューした時点で、sevoflurane製品のカナダでの処方情報には、小児での徐脈の発現については記載されていた。処方情報では、ダウン症候群の小児での高度徐脈のリスクには直接触れていないものの、神経筋疾患のある/ない脆弱な小児でのリスクについては記載されており、これにダウン症候群の小児が含まれると考えられる。
- レビューした時点で、Health Canadaは、ダウン症候群の小児でのsevoflurane関連徐脈の症例報告は受けていなかった。Sevofluraneの先発品の製造企業から、sevofluraneとの関連が疑われるカナダ国外でのダウン症候群の小児での高度徐脈が報告されている。
- 文献レビューの結果、ダウン症候群の小児でのsevoflurane関連徐脈をトピックとして扱った論文がいくつか特定された。これらの論文は、症例報告の数と質のいずれの点でも限界があったが、ダウン症候群の小児でsevoflurane関連徐脈が発現する可能性があることについて強調していた。レビュー時点で、カナダの処方情報は、脆弱な小児集団、特に神経筋障害のある小児集団での徐脈のリスクに関して、米国および欧州の処方情報とほぼ同じであった。

◇結論と措置

- すべての小児について、sevofluraneの使用に伴う徐脈のリスクを考慮すべきである。Sevofluraneの処方情報では、健康な小児、および神経筋障害のある小児での徐脈のリスクに言及している。処方情報は、ダウン症候群の小児での徐脈の発現について記載するため、改訂中である。
- Health Canadaは今後も、カナダ市場で販売されているすべての健康関連製品と同様、潜在的有害反応を特定・評価するため、sevofluraneに関わる有害反応情報のモニタリングを継続する。このリスクに関して新たな情報が特定された場合には、適切な措置をタイムリーに講ずる予定である。

薬剤情報

◎Sevoflurane〔セボフルラン、ハロゲン化エーテル系全身吸入麻酔剤〕国内：発売済 海外：発売済



Vol.13 (2015) No.13 (07/02) R05

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2015

通知日:2015/05/04

http://www.who.int/entity/medicines/publications/Pharm_Newsletter2_2015.pdf?ua=1

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOの定義によるシグナルとは、ある有害事象とある医薬品との間の因果関係(その関連についてこれまで知られていないか報告が不十分なもの)の可能性について報告された情報のことである。有害事象の重篤度や情報の質にもよるが、通常、シグナルの生成には2件以上の報告が必要である。シグナルとは、データと論拠を伴った仮説であり、不明確であるばかりでなく、予備的な性質のものであることに留意すべきである。

本Newsletterに記載されているシグナルは、WHOの国際的な個別症例安全性報告(ICSR)^A データベースであるVigiBaseに収載されたICSR^Bにもとづいている。このデータベースには、WHO国際医薬品モニタリングプログラムに参加している各国のファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応の報告が1,000万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre(UMC)^Cが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCが現在行っている通常のシグナル検出プロセスに従って定期的に解析されている。



◇Brentuximab vedotinと肝障害のシグナル^D

Brentuximab vedotinは、抗CD30モノクローナル抗体薬物複合体である。再発または難治性の全身性未分化大細胞悪性リンパ腫(T細胞型)、および再発または難治性のホジキンリンパ腫の治療を適応とする。

● WHOによるシグナル検出の概要

- VigiBaseで、brentuximabが被疑薬として報告された肝胆道系障害が55例特定された(重複例を除く)。Brentuximabの使用と関連していないと考えられる症例(15例)を除き、内訳は下記の通りであった。

^A Individual Case Safety Report

^B ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、UMCの“Caveat document”[WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2015 p.37](以下のサイト)を参照。(訳注)

http://www.who.int/entity/medicines/publications/Pharm_Newsletter2_2015.pdf?ua=1

^C <http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73296&mn1=5806>

^D 原則として、日本国内で発売済みまたは開発中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)

- 肝の有害反応(詳細不明)が10例(死亡6例)
- 肝トランスアミナーゼ値上昇が15例(死亡1例)
- 肝トランスアミナーゼ値上昇(他の肝機能異常を伴う)が13例(死亡3例)
- 胆汁うっ滞性肝炎が2例(死亡例0)
- Brentuximabは極めて重症の患者を適応とするため、死亡例では、敗血症や適応疾患進行が死因であった可能性もある。Brentuximabの使用と関連していた「可能性がある」と評価できた死亡例は1例のみであった。
- **MAH(製造販売承認取得者)^Eの回答**
 - MAHはbrentuximab vedotin と肝胆道系障害との潜在的因果関係は否定できないことを認め、医師や患者にリスクを知らせるために製品表示の改訂を進めている。
 - Fluconazoleとの薬物相互作用も否定できないため、定期的なファーマコビジランス活動でモニタリングを行っている。
 - 肝障害に的を絞った質問票による報告症例の追跡調査や、医薬品安全性情報のグローバルデータベースの月毎の解析、FAERS^F、VigiBaseのデータの四半期毎のレビューなど、安全性調査を強化した。
 - 再発/難治性ホジキンリンパ腫の患者、または再発/難治性全身性未分化大細胞型リンパ腫の患者へのbrentuximab vedotinによる治療のベネフィット/リスク・プロファイルは全体的に良好であり、肝毒性の潜在的リスクによる影響はない。
 - 今後も定期的なファーマコビジランスにより、肝毒性や肝機能異常に関するすべての報告を緊密にモニターしていく。

◇DesloratadineとQT延長のシグナル

Desloratadineは、長時間作用型の選択的ヒスタミンH1受容体拮抗薬であり、アレルギー性鼻炎および蕁麻疹に伴う症状の緩和を適応とする。

- **WHOによるシグナル検出の概要**
 - VigiBaseには2014年10月時点で、desloratadineに関連したQT延長の症例が9例報告されていた(重複例を除く)。うち8例ではpositive dechallenge^Gがみられ、回復していた。1例は転帰不明であった。
 - 有害反応発現までの期間が報告されていた症例(6例)のうち、使用当日に発現した症例が3例、他は約2カ月、3カ月、21カ月であった。
 - Desloratadineの使用に関連して、トルサード ド ポアントの症例はVigiBaseに報告されていない。

^E marketing authorisation holder

^F FDA Adverse Event Reporting System (FDA 有害事象報告システム)

^G positive dechallenge: 被疑薬の使用中止により有害反応が消失すること。(訳注)

- DesloratadineがQT延長を引き起こしたという報告はないが、親化合物であるloratadineは、amiodaroneとの併用でQT延長やトルサード ポイントを引き起こしたことが報告されている。
- 2例でibuprofenが併用されていたが、ibuprofenには催不整脈作用がある可能性が示されている。別の1例ではmoxifloxacinとの相互作用が疑われた。
- Desloratadineの代謝に関与する酵素はまだ明らかになっていないため、併用薬との相互作用も完全には否定できない。

◇Golimumabと片頭痛のシグナル

Golimumabはヒト型モノクローナル抗体で、可溶性および膜結合型のTNF- α に結合することにより、TNF- α がその受容体と結合することを阻害する。

潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎の治療、およびmethotrexateとの併用で関節リウマチの治療を適応とする。

• WHOによるシグナル検出の概要

- VigiBaseには2014年9月1日時点で、golimumabの使用と関連した片頭痛の症例が19例、片頭痛の増悪が1例報告されていた(重複例を除く)。
- Golimumabが単独の被疑薬であったのは20例中15例であった。残りの5例は他の被疑薬も報告されており、そのうち2例ではadalimumabも被疑薬とされていた。
- 有害作用発現までの期間は5例で報告されており、使用当日～8カ月後(中央値:4週間)であった。他の2例では1カ月以内と考えられた。
- 片頭痛の転帰は9例で記載されていた。このうち6例で患者は回復し、残りの3例は報告時点で回復していなかった。
- VigiBaseには、etanerceptと関連した片頭痛が785例、adalimumabとの関連で683例、infliximabとの関連で224例、certolizumabとの関連で65例の報告が収載されている^H。このことから、片頭痛はTNF- α 阻害薬のクラス効果である可能性が考えられる。
- TNF- α は片頭痛との関連が知られているため、TNF- α 阻害薬が片頭痛発現に関与する可能性が考えられる。

• MAHの回答

- MAHのグローバル安全性データベース、臨床試験データベース、文献、VigiBase、米国FAERSデータベースのデータをレビューした結果、片頭痛とgolimumabの使用には関連がないと考えられる。Golimumabの製品表示/処方情報の改訂は現時点で不要であり、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、関節リウマチの患者のgolimumabによる治療のベネフィット/リスク・バランスは、引き続き良好である。

^H これらの4薬剤は、いずれもTNF- α 阻害作用のある生物製剤である。(訳注)

◇Vemurafenibと敗血症のシグナル

Vemurafenibは、変異BRAF蛋白を阻害するセリン/スレオニンプロテインキナーゼ阻害剤であり、BRAF V600E変異陽性で切除不能または転移性の悪性黒色腫の治療を適応とする。

• WHOによるシグナル検出の概要

- 2014年8月時点の評価で、VigiBaseには、vemurafenibとの関連が報告された敗血症が22例記載されていた(重複例なし)。
- 敗血症の発現までの期間は10例で記載があり、6～132日(中央値:17日)であった。
- 敗血症の転帰が報告されていた18例のうち、6例は回復、1例は回復中、1例は回復せず、9例は死亡、残りの1例は敗血症が関与したと考えられる死亡であった。
- 19例のICSRでvemurafenibが単独の被疑薬として報告され、10例ではvemurafenib以外に併用薬は報告されていなかった。
- 転移性黒色腫自体が敗血症のリスク因子であり、またこれらのICSRの患者の多くは感染症にかかりやすい他の要因も有していたが、VigiBaseでの症例報告、および想定される作用機序から、vemurafenibと敗血症との関連がシグナルであることが示唆される。

• MAHの回答

- 転移性黒色腫患者での敗血症の発生率は、米国の民間の保険請求データベースであるMarketScanでは、1000人・年あたり23.6であったが、MAHの2014年8月26日までのグローバル安全性データベースでは、1000人・年あたり2.2で、大幅に低かった。
- MAHはこの患者集団での敗血症の潜在的リスクを考慮し、敗血症をシグナルとして認め、今後も敗血症を含め、感染症のモニタリングを継続する。

薬剤情報

- ◎Brentuximab vedotin [{ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え), Brentuximab Vedotin (Genetical Recombinatin)}, 抗CD30モノクローナル抗体薬物複合体, 抗悪性腫瘍薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Desloratadine [デスロラタジン, 持続性選択H₁受容体拮抗剤] 国内開発中 (Phase III:2015/05/21 現在) 海外: 発売済
- ◎Golimumab [{ゴリムマブ(遺伝子組換え), Golimumab (Genetical Recombination)}, 抗TNF alfaモノクローナル抗体, 抗リウマチ薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Vemurafenib [ベムラフェニブ, BRAFキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 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