



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)】

- 統合失調症治療薬clozapine: 好中球減少症のモニタリング方法を変更し, clozapineの全製品を対象とした新たなshared REMSプログラムをFDAが承認..... 2
- 鎮痛薬tramadol: 17歳以下の小児でのリスクをFDAが評価中..... 5

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2015年9月7～10日PRAC会議での採択分..... 7

【カナダHealth Canada】

- 多発性硬化症治療薬fingolimod[‘Gilenya’]: 皮膚癌および進行性多巣性白質脳症のリスクに関する最新の安全性情報..... 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.23 (11/19) R01

【 米FDA 】

- 統合失調症治療薬 clozapine: 好中球減少症のモニタリング方法を変更し, clozapine の全製品を対象とした新たな shared REMS プログラムを FDA が承認

FDA modifies monitoring for neutropenia associated with schizophrenia medicine clozapine; approves new shared REMS program for all clozapine medicines

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日: 2015/09/15

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm462229.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM462193.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461853.htm>

(抜粋)

◆ MedWatch Safety Information

◇ 要 点

FDAは、統合失調症治療薬clozapineの使用に伴う重度好中球減少症に関し依然として安全性が懸念されていることから、現時点での知見を反映させるため、clozapineのモニタリング、処方、調剤、および受け取りに関する要件を変更する。重度好中球減少症は、感染防御を担っている白血球である好中球が、危険なレベルまで減少した症状である。重度好中球減少症は生命を脅かすおそれがある。

Clozapine治療に関する要件の変更は2項目ある。FDAはまず、患者の好中球モニタリングとclozapine治療の管理方法が記載されているclozapineの処方情報を明確化し、強化した。次に、Clozapine REMSプログラム^Aと呼ばれるclozapine製品に共通のリスク評価・軽減対策(shared REMS)^Bを新たに承認した。改訂された処方情報とClozapine REMSプログラムにより、重度好中球減少症患者のモニタリングと管理の改善を図る。また、shared REMSにより、clozapineの製品ごとに別々のレジストリが存在することで生じている負担や混乱が低減されることも期待される。今後、clozapine製品すべてのモニタリング、処方、調剤、および受け取りに関する要件は、Clozapine REMSプログラムに組み込まれて一本化される。

◇ 背 景

Clozapineは抗精神病薬であり、標準的な抗精神病薬では症状コントロール不良の統合失調症患者の治療に用いられる。統合失調症や統合失調感情障害の患者において、自殺行為の反復リ

^A Clozapine REMSプログラムのサイト <https://www.clozapinerems.com/>

^B 共通のリスク評価・軽減対策: shared risk evaluation and mitigation strategy

スクの低減にも用いられる。

◇推 奨

現在clozapineによる治療を受けている患者は、自動的にClozapine REMSプログラムに移行する。処方者および薬局がclozapineを処方・調剤するためには、2015年10月12日開始の特別な移行スケジュールに従って、Clozapine REMSプログラムの認定を受ける必要がある。

◆Drug Safety Communication

Clozapine製品のそれぞれの製造業者が管理する既存の6つのclozapineレジストリに代わり、今後はClozapine REMSプログラムを用いる。Shared REMSにより、処方者、薬局、および患者は、一元化された単一プログラムに登録することが求められる。

Clozapine治療を原因とする好中球減少症のモニタリングについて、推奨内容が変更された。Clozapineは、血中好中球数を減少させることがあり、症例によっては重度好中球減少症に至ることがある。改訂されたclozapineの処方情報とClozapine REMSプログラムに記載されているように、好中球減少症のモニタリングは好中球絶対数(ANC)^Cのみによって行う。さらに、Clozapine REMSプログラムではANCに関する要件が変更され、ANCが低値の患者もclozapine治療を継続できる。この変更により、治療の継続が認められる患者が増えることになる。また、良性民族性好中球減少症(BEN)^Dの患者は、これまでclozapine治療に不適格とされていたが、今後はclozapineを使用できるようになる。改訂された処方情報により、特にclozapineが最後の治療手段となるような患者で、精神疾患のリスクの方が重度好中球減少症の再発リスクより高いと処方者が判断した場合、患者一人一人に合わせた治療判断がしやすくなる。

◇Clozapineについて

- Clozapineの製造承認を受けている業者には、HLS Therapeutics USA社、Jazz Pharmaceuticals社、Sun Pharmaceutical Industries社、Teva Pharmaceuticals USA社、Mylan Pharmaceuticals社などがある。また、clozapineは[‘Clozaril’]、[‘FazaClo’]、[‘Versacloz’]などの製品名で販売されている。
- 2015年10月12日から、clozapineはClozapine REMSプログラムを通じてのみ入手可能となる。Clozapineによる治療は、幻聴、幻覚、猜疑心、引きこもりなど、統合失調症の症状の改善に役立つと考えられている。またclozapineは、自殺行為の反復リスクの低減にも効果を示す。
- 2014年に米国の外来薬局で、約9万人の患者がclozapineの処方・調剤を受けたと推定されている¹⁾。

^C absolute neutrophil count

^D benign ethnic neutropenia

◇処方者向け追加情報

- Clozapineについて、好中球減少症のモニタリングと治療アルゴリズムに関する主たる重要な変更は以下のとおりである。
 - 好中球減少症のモニタリングのためClozapine REMSプログラムが認めている検査項目は好中球絶対数(ANC)^Cのみである。
 - 外来患者の場合、clozapine調剤を行う前にANCをClozapine REMSプログラムに報告しなければならない。
 - 入院患者の場合、直近の採血から7日以内にANCを報告しなければならない。
 - 良性民族性好中球減少症(BEN)^Dの患者は、今後、clozapineによる治療が可能となる。
 - ANCモニタリングのアルゴリズムには、一般集団の患者(BEN患者以外)向けとBEN患者向けの2種類がある。
 - これまで、clozapineによる治療中に重度好中球減少症を発現した患者には、re-challenging^Eは推奨されていなかった。改訂された処方情報では、精神疾患のリスクの方が重度好中球減少症の再発リスクより高いと処方者が判断した場合、より柔軟に患者一人一人に合わせた治療判断ができるようになる。

文献および関連資料

- 1) Source: IMS Health, Total Patient Tracker (TPT), Y2014, Extracted AUG2015.
- 2) Dunk LR, Annan LJ, and Andrews DC. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:255-263.

関連情報

・FDAの非定型抗精神病薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094303.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.4 No.02 (2006/01/26), 【カナダHealth Canada】Vol.7 No.12 (2009/06/11)ほか

薬剤情報

©Clozapine〔クロザピン, 非定型抗精神病薬, 治療抵抗性統合失調症治療薬〕国内: 発売済 海外: 発売済

^E 医薬品の使用中止後、使用を再開すること。(訳注)

Vol.13 (2015) No.23 (11/19) R02

【 米FDA 】

●鎮痛薬 tramadol: 17歳以下の小児でのリスクを FDA が評価中

**FDA evaluating the risks of using the pain medicine tramadol in children aged 17 and younger
MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication**

通知日: 2015/09/21

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm463499.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM463471.pdf>

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm462991.htm>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要約

FDAは、鎮痛薬tramadolの17歳以下での使用に関し、調査・検討している。Tramadolの使用に伴い、まれではあるが重篤な呼吸緩慢または呼吸困難のリスクがあるためである。扁桃摘出術とアデノイド切除術のいずれかまたは両方を受けた後の疼痛をtramadolで治療した小児で、このリスクが高い可能性がある。FDAは入手可能なすべての情報を評価中であり、レビューの完了後、最終的な結論と推奨を公表する予定である。

Tramadolの小児での使用はFDAから承認されていない。しかしながら、tramadolが小児集団に「適応外」使用されていることがデータから示されている。医療従事者はこの事を認識し、小児にはFDAの承認を受けた別の鎮痛薬を処方することを検討すべきである。

◇背景

体内に入ったtramadolは、肝で活性体である*O*-desmethyltramadolに変換される。一部の人はtramadolの活性体への変換速度が通常よりも速く、変換される量も多い。このような遺伝的変異を有する人はultra-rapid metabolizerと呼ばれる。Ultra-rapid metabolizerは、tramadolの使用後、血中の活性体の量が通常よりも多くなりやすく、そのため致死性となり得る呼吸困難に陥ることがある。最近フランスで、5歳児が扁桃およびアデノイドの切除術を受けた後の疼痛緩和のため処方量のtramadol経口液を1回服用したところ、緊急介入と入院を要する重度の呼吸緩慢と呼吸困難に陥った¹⁾。この小児はultra-rapid metabolizerであることが後で判明し、体内の*O*-desmethyltramadolが高濃度になっていた。

◇推奨

親や介護者は、tramadolを使用している小児に呼吸緩慢や浅呼吸、呼吸困難や喘鳴 (noisy breathing)、錯乱、異常な眠気などの徴候をみとめた場合、tramadolの使用を中止し、救急外来へ

連れて行くか救急車を呼び、直ちに医師の診察を受けさせること。親や介護者は、小児が使用しているtramadol,あるいは他の鎮痛薬について質問や懸念がある場合は、小児の担当医や薬剤師に相談すべきである。

◆Drug Safety Communication

小児での疼痛治療は、回復を早め、合併症を減らすことができるため、重要である。疼痛を治療しなかった場合、長期にわたり身体的、心理的影響を及ぼすおそれがある。FDAが小児での使用を承認しており、tramadolの使用に伴う呼吸緩慢や呼吸困難のような副作用がない、別の鎮痛薬が利用可能である。

Tramadolは麻薬性のオピオイドであり、成人での中等度～やや重度の疼痛の治療薬として承認されている。[‘Ultram’], [‘Ultram ER’], [‘Conzip’]の各製品やジェネリック製品が販売されている。Tramadolは、別の鎮痛薬であるacetaminophenとの合剤([‘Ultracet’]およびジェネリック製品)としても販売されている。

文 献

- 1) Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Lorient MA, Broly F, Garabedian EN. A case of respiratory depression in a child with ultrarapid CYP2D6 metabolism after tramadol. *Pediatrics* 2015;135:e753-5.

関連情報

・FDAのtramadol関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm462997.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【豪TGA】Vol.13 No.19 (2015/09/24)

薬剤情報

◎Tramadol [トラマドール塩酸塩, Tramadol Hydrochloride, オピオイド系鎮痛薬, がん疼痛・慢性疼痛治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

Vol.13 (2015) No.23 (11/19) R03

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2015 年 9 月 7～10 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals — Adopted at the PRAC meeting of 7-10 September 2015

通知日: 2015/09/24

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/09/WC500193943.pdf

(Web掲載日: 2015/10/06)

(抜粋)

本記事は、2015年9月7～10日のファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aの会議で、シグナルについてPRACが採択した勧告の概要である^B。

MAH^Cに対する補足情報提出の勧告があった場合、PRACは関係するMAHに直接連絡して提出を指示する。製品情報改訂などの規制措置が勧告された場合、PRACはその勧告内容を、中央承認薬のシグナルではCHMP^D(医薬品委員会)へ提出して承認を受け^E、各国承認薬のシグナルではCMDh^F(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)へ^G提出して情報を提供する。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることになる。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
ビスホスホネート系薬: Alendronic acid; Alendronic acid/colecalciferol 合剤; Clodronic acid; Etidronic acid; Ibandronic; Neridronic acid; Pamidronic acid; Risedronic acid; Tiludronic acid; Zoledronic acid	外耳道骨壊死	臨床試験のエビデンス、公表文献、自発報告を検討の上、左記の各医薬品のMAHに製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B 訳文では、原則として日本で承認されている医薬品または開発中の医薬品を対象とした。(訳注)

^C marketing authorisation holder (製造販売承認取得者)

^D Committee on Medicinal Products for Human Use

^E 中央承認薬については、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の会議(2015年9月21～24日)で承認が得られている。この勧告にもとづきMAHが提出する製品情報改訂のための変更 (variation) 申請については、CHMPが評価することになる。

^F Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human

^G 各国承認薬については、当該加盟国の関係当局が、シグナルに関するPRACの勧告が遵守されるよう監督する責務を負う。

Leflunomide	肺高血圧症	EudraVigilance, 文献, およびMAH提出データからのエビデンス, ならびにleflunomideと間質性肺疾患について知られている関連を考慮の上, leflunomide含有医薬品のMAHに, 製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告。
Thioctic acid	インスリン自己免疫症候群	EudraVigilanceおよび文献からのエビデンスを検討の上, thioctic acid含有医薬品のMAHに, 製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告。
Trabectedin	毛細血管漏出症候群	EudraVigilanceの症例報告, およびMAH提出データのエビデンスから, trabectedinと毛細血管漏出症候群との間に因果関係があると合理的に考えられると判断し, MAHに, 製品情報改訂のための変更 (variation) を2カ月以内に提出するよう勧告。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Bcr-ablチロシンキナーゼ阻害薬	B型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化	2015年11月11日までに補足情報を提出。
Clozapine	心筋炎	2015年11月11日までに補足情報を提出。
Daptomycin	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) ^H	次回のPSUR ^I で評価。2015年11月20日までに提出。
Lenalidomide	肺胞出血	次回のthalidomide, lenalidomide, およびpomalidomideのPSURで評価。2015年12月18日までに提出。
Levetiracetam	脳症	次回のPSURで評価。2016年2月28日までに提出。
Methotrexate	進行性多巣性白質脳症 (PML) ^J	2015年11月11日までに補足情報を提出。

^H acute generalised exanthematous pustulosis

^I Periodic Safety Update Report: 定期的安全性最新報告

^J progressive multifocal leukoencephalopathy

Paracetamol, Phenylephrine	薬物動態学的相互作用：paracetamolとの同時投与でphenylephrineの生物学的利用率が上昇。	2015年11月11日までに補足情報を提出。
Peginterferon alfa-2a	ギラン・バレー症候群	2015年11月11日までに補足情報を提出。
Pemetrexed	強皮症	Pemetrexedの3年毎のPSUSA ^K で評価(2015年10月31日までに提出)。
Regorafenib	急性膵炎	進行中のPSURで評価。2015年8月10日付の予備的PSUR評価報告で要請されたように、2015年9月10日までに提出。
Regorafenib	溶血	進行中のPSURで評価。2015年8月10日付の予備的PSUR評価報告で要請されたように、2015年9月10日までに提出。

2. その他の勧告が行われたシグナル

医薬品名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAHへの勧告内容
Amikacin	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS症候群)	PSURでのモニタリングで対応。
Denosumab	外耳道骨壊死	リスク管理計画 (RMP) ^L を改訂。
Digoxin	心房細動患者での死亡	対応不要。
ホルモン補充療法薬 (エストロゲン単独, またはエストロゲン+プロゲステロゲン配合剤) ; Bazedoxifene/結合型エストロゲン配合剤	卵巣癌のリスク上昇	PRACの製品情報の変更案に意見を述べること。
Liraglutide	甲状腺髄様癌	PSURでのモニタリングで対応。
Sunitinib	腸壁気腫症	進行中のPSUSA ^K で対応。
Tamsulosin	尿失禁	PSURでのモニタリングで対応。

^K PSUR Single Assessment Procedure (PSUSA) : 同一有効成分を含有する医薬品に関するPSURの統一評価手続き。

^L risk management plan

関連情報

- シグナルに関するPRACの勧告について詳しくは下記サイトを参照：

Questions and Answers on signal management

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/09/WC500150743.pdf

Vol.13 (2015) No.23 (11/19) R04

【カナダHealth Canada】

- 多発性硬化症治療薬fingolimod[‘Gilenya’]:皮膚癌および進行性多巣性白質脳症のリスクに関する最新の安全性情報

Information Update - Multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod): Safety information on the risk of skin cancer and a rare brain infection

Recalls & alerts

通知日:2015/09/30

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/55160a-eng.php>

Health Canadaは、多発性硬化症 (MS)^A治療薬fingolimod[‘Gilenya’]の製品表示(製品モノグラフ)が、進行性多巣性白質脳症 (PML)^B(脳のまれな感染症)および皮膚癌のリスクに関する新たな安全性情報を盛り込んで改訂されたことを、カナダ国民に通知する。



Fingolimod[‘Gilenya’]は再発寛解型のMSの治療において、発作(再発)の頻度を抑え、身体的障害の進行を遅らせるために用いられる処方箋薬である。Fingolimodは特に、他のMS治療薬が奏効しなかったか忍容性のない患者で用いられる。

Fingolimodは、免疫系に作用してリンパ球の脳や脊髄への移行を阻止し、MSによる脳・脊髄の損傷やMSの再発頻度を低減する。Health Canadaによる安全性レビューで、fingolimodは、他の免疫抑制薬と同様に、リンパ腫およびその他の癌(特に皮膚癌)のリスクを高める可能性のあることが示された¹⁾。

免疫系を抑制する医薬品はまた、感染に対する生体防御能を低下させることが知られている。Fingolimodの使用に関連してPML(JCウイルス^Cが引き起こすまれな感染症)の症例が報告されており、その中には報告時やそれ以前に他の免疫抑制薬や免疫調節薬を使用していなかった患者も含まれていた。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、免疫能が低下した患者でPMLを引き起こすことがある。重度の場合、身体障害や死に至ることがある。

^A multiple sclerosis

^B progressive multifocal leukoencephalopathy

^C John Cunningham virus

Fingolimodの製品表示にはすでに、リンパ腫のリスクに関する情報、およびfingolimodが感染防御能を低下させる機序に関する警告が記載されている。今回の改訂は特に皮膚癌とPMLに関するリスクを記載し、それらの症状に警戒するよう患者や医療従事者に助言するために行われた。

◇患者向け情報

- 皮膚癌は早期の発見と治療が重要である。Fingolimodの使用開始前にすでにほくろや開放創があった患者は、ほくろの大きさ、形、色に変化していないか、治療開始後数週間以内に治癒しない開放創がないかに注意すべきである。これらは皮膚癌の徴候の可能性があり、担当医に相談すべきである。
- Fingolimodの使用に伴い最も多く報告されている皮膚癌は基底細胞癌(BCC)^Dである。皮膚の結節(光沢のある真珠様の結節など)、皮膚の色素斑、数週間以内に治癒しない開放創など、BCCの徴候に気付いた場合、担当医に相談すること。
- MSが増悪していると感じた場合、PMLの徴候である可能性があるため、できるだけ早く担当医に相談すること。PMLの徴候とは、脱力の新たな発現もしくは増悪、四肢のぎこちなさ、思考・記憶・視力・バランスの変化などである。
- Fingolimodと同時に、免疫抑制や免疫調節作用のある他の治療薬や治療法を使用すべきではない。感染症およびPMLのリスクが高まる可能性があるためである。
- 現在受けているMSの治療について疑問や懸念があれば、担当医に相談すること。自己判断でfingolimodの使用を中止せず、まず担当医に相談すべきである。

◇医療従事者向け追加情報

- 医師は皮膚癌を念頭に置いて警戒すべきである。
- 医師は、PMLを示唆するような臨床症状やMRI所見がないか警戒すべきである。臨床症状の発現前に、MRI検査でPMLの徴候が現れることがある。
- PMLが疑われた場合、PMLが除外診断されるまで、fingolimodによる治療を中断すること。

関連情報

- 1) 2015年9月14日付でHealth Canadaから、fingolimodの使用と新生物(主にリンパ腫と皮膚癌)のリスクに関してSummary Safety Reviewが発行された。
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/gilenya-eng.php>
- 2) 2012年8月にHealth Canadaから、fingolimodの使用と心疾患リスクに関して、一般向け、および医療従事者向けの通知が発行された。
<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/14795a-eng.php>
<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/14794a-eng.php>
・医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.10 No.20 (2012/09/27)

^D basal cell carcinoma

3) 製品モノグラフが検索できるDrug Product Databaseのサイト:

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>

◆関連する医薬品安全性情報

FingolimodとPMLのリスクについて:

【米FDA】Vol.13 No.19 (2015/09/24), Vol.11 No.20 (2013/09/26)

薬剤情報

◎Fingolimod〔フィンゴリモド塩酸塩, Fingolimod Hydrochloride, 多発性硬化症治療薬〕

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