医薬品安全性情報 Vol.13 No.25（2015/12/17）

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）】

- Idarucizumab［‘Praxbind’］:dabigatran［‘Pradaxa’］の初の中和薬としてFDAが承認.....2
- Sodium polystyrene sulfonate［‘Kayexalate’］:薬物相互作用試験をFDAが要求.....4

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

- Drug Safety Update Vol.9, No.03, 2015
  - ○ Mirabegron［‘Betmiga’］:重症高血圧およびそれに伴う脳血管・心イベントのリスク.....6

【NZ MEDSAFE（New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority）】

- Trans-Tasman 早期警告システム（EWS）:モニタリング通知および警告通知について.....8
- 最近 6 カ月間に Medsafe が発出したモニタリング通知.....9

「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.25（12/17）R01

【 米FDA 】

•Idarucizumab［‘Praxbind’］:dabigatran［‘Pradaxa’］の初の中和薬として FDA が承認

FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa

FDA News

通知日:2015/10/16

http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm

FDAは2015年10月16日付で，idarucizumab［‘Praxbind’］をaccelerated approval[A]方式により承認した。［‘Praxbind’］は，抗凝固薬dabigatran［‘Pradaxa’］の使用患者において，dabigatranの抗凝固作用を中和する必要のある緊急事態で用いられる。

「Dabigatranの抗凝固作用は，患者にとっては生命を救うことのある重要な作用であるが，その作用を中和することが医学的に必要な場合がある。今回の承認により，dabigatranの使用患者において，出血がコントロールできない緊急事態や，あるいは生命を脅かすような状況になった場合の重要な管理手段が医学界にもたらされた」とFDAの医薬品評価研究センター[B]の血液学的・腫瘍学的製品局[C]局長であるRichard Pazdur医師は述べた。

FDAは2010年に，dabigatran［‘Pradaxa’］を，心房細動患者における脳卒中および全身性血栓症の予防を適応として，また深部静脈血栓症および肺塞栓症の治療および予防を適応として承認した。［‘Praxbind’］はdabigatranに特異的な初の中和薬として承認された医薬品で，dabigatranに結合してその作用を中和する働きがある。［‘Praxbind’］液は静脈内注射用である。

Idarucizumab［‘Praxbind’］の安全性と有効性は，3つの臨床試験で計283人の健康なボランティアにdabigatranを投与して検討された。Dabigatranを投与された健康なボランティアに［‘Praxbind’］を投与したところ，血中のdabigatranの量が直ちに減少し（非結合dabigatranの血漿中濃度で測定），その効果が少なくとも24時間持続した。この試験で，［‘Praxbind’］の使用に伴い最も多かった副作用は頭痛であった。

Dabigatran使用患者を対象とした別の試験は，コントロール不良の出血のため，あるいは緊急手術を要したため，［‘Praxbind’］を投与された123人を組み入れて行われた。この試験は進行中であり，臨床検査値によれば，患者の89%で，［‘Praxbind’］投与後4時間以内にdabigatranの抗凝固作用が完全に中和された。患者を対象としたこの試験で最も多くみられた副作用は，低カリウム血症，錯乱，便秘，発熱，肺炎であった。

Dabigatranの作用を中和すると，患者は原疾患（心房細動など）による血栓や脳卒中のリスクに

[A] FDA の accelerated approval については，本記事の文末の説明，FDA の下記サイト，および医薬品全性情報【米 FDA】Vol.12 No.11（2014/05/22），Vol.8 No.19（2010/09/16）参照。
http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405447.htm

[B] Center for Drug Evaluation and Research

[C] Office of Hematology and Oncology Products

曝される。［‘Praxbind’］の添付文書では，担当医の判断の下で，患者には医学的に適切な限り早急に抗凝固療法を再開するよう推奨している。

Idarucizumab［‘Praxbind’］はFDAのaccelerated approvalプログラムにより承認された。同プログラムでは，満たされていない医療ニーズ[D]を満たすような重篤疾患の治療薬を，患者への臨床的ベネフィットを予測する可能性が高いと考えることが妥当な[E]代替エンドポイントや中間的な臨床エンドポイントにもとづいた効果を根拠として，FDAは承認することができる。Accelerated approvalプログラムは，効果が期待される新薬を患者が早く入手できるようにすることを目的としているが，製薬会社は承認後に，新薬の臨床的ベネフィットを確認するための追加の臨床情報を提出するよう求められる。

関連情報

- FDAの医薬品承認に関するサイト（Approved Drugs: Questions and Answers）:
  http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm054420.htm
- 革新的医薬品について（Drug Innovation）:
  http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm
- 心房細動，経口抗凝固薬，およびそれらの中和薬について:
  http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm467203.htm
- Dabigatran［‘Pradaxa’］に関する情報:
  http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm248694.htm

参考情報

※EMAも2015年9月25日付のPress releaseで，idarucizumab［‘Praxbind’］の承認手続きをfast trackプログラムを利用して進めていることを通知している。
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/09/news_detail_002399.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

薬剤情報

◎Idarucizumab〔{イダルシズマブ（遺伝子組換え），Idarucizumab (Genetical Recombination)}，dabigatran特異的中和剤〕国内:開発中（Phase III;2015/11/19現在） 海外:発売中
※Idarucizumabは，抗dabigatranヒト化モノクローナル抗体のFabフラグメントである。

[D] unmet medical need
[E] reasonably likely to predict

Vol.13（2015） No.25（12/17）R02

【 米FDA 】

•Sodium polystyrene sulfonate［‘Kayexalate’］:薬物相互作用試験を FDA が要求

Kayexalate (sodium polystyrene sulfonate): FDA Requires Drug Interaction Studies

MedWatch Safety Information

通知日:2015/10/22

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm468720.htm

（抜粋）

FDAはsodium polystyrene sulfonate［‘Kayexalate’］の製造業者に対し，同薬が他の経口薬と結合して併用薬の効果を減弱させる可能性（薬物相互作用）を調査するための試験を実施するよう要求している。

［‘Kayexalate’］の承認時の製品表示には，lithiumとthyroxineの吸収を低下させる可能性について記載されているが，［‘Kayexalate’］の薬物相互作用に関する広範な研究は行われていない。別の高カリウム血症改善薬のpatiromer［‘Veltassa’］に関してFDAがレビューした際に，［‘Veltassa’］が，検討された医薬品の約半数と結合したこと，またその中には高カリウム血症改善薬を必要とする患者がよく服用している医薬品もあったことを見出した。このような結合により，服用した医薬品の効果が減弱する可能性がある。［‘Veltassa’］の製品表示には，同薬の使用後6時間以内に他の経口薬を使用しないことという警告が記載されている。［‘Veltassa’］と同様に，［‘Kayexalate’］も他の経口薬に結合する可能性がある。

［‘Kayexalate’］の製造業者（Concordia Pharmaceuticals社）が実施する試験により，他の医薬品との重大な相互作用が確認された場合，FDAはsodium polystyrene sulfonate製品の製造業者すべてに対し，薬物相互作用に関する情報を盛り込んで製品表示を改訂するよう要求する予定である。

◇背 景

Sodium polystyrene sulfonate［‘Kayexalate’］およびジェネリック製品（［‘Kionex’］，および［‘SPS’］）は，高カリウム血症の治療に用いられる。Sodium polystyrene sulfonate製品は，大腸でカリウムと結合し，体外に排泄させることにより効果を示す。

◇推 奨

処方者および患者は，［‘Kayexalate’］と他の経口薬との服用間隔を少なくとも6時間空けるよう考慮すべきである。医療従事者は，必要に応じ，併用医薬品について患者の血中濃度や臨床反応をモニターすべきである。患者は自己判断で高カリウム血症改善薬の使用を中止せず，まず担当医に相談すべきである。

医療従事者および患者に対し，sodium polystyrene sulfonate製品の使用に関連した有害事象や副作用をFDAのMedWatch安全性情報・有害事象報告プログラム[A]に報告するよう推奨する。

関連情報

・本件に関し，FDAから2015年10月22日付でDrug Safety Communicationも発行されている。
http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468035.htm

薬剤情報

◎Polystyrene sulfonate〔ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，Sodium Polystyrene Sulfonate（JP），陽イオン交換樹脂，高カリウム血症改善薬〕国内：発売済　海外：発売済

※Polystyrene sulfonateはINN表記ではなく，WHOのATC分類による表記

◎Patiromer Calcium〔Patiromer（USAN），カリウム吸着剤，高カリウム血症改善薬〕海外：発売済

[A] MedWatch 副作用オンライン報告システムのサイト　http://www.fda.gov/MedWatch/report

Vol.13（2015） No.25（12/17）R03

【 英MHRA 】

•Mirabegron［‘Betmiga’］:重症高血圧およびそれに伴う脳血管・心イベントのリスク

Mirabegron (Betmiga▼): risk of severe hypertension and associated cerebrovascular and cardiac events

Drug Safety Update Vol 9, No.03, 2015

通知日:2015/10/14

https://www.gov.uk/drug-safety-update/mirabegron-betmiga-risk-of-severe-hypertension-and-associated-cerebrovascular-and-cardiac-events

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/467949/Drug_Safety_Update_-_October_2015_pdf.pdf

Mirabegronは今後，コントロール不良の重症高血圧の患者では禁忌とする。重症高血圧の症例が報告されたため，血圧の定期的モニタリングを推奨する。

◇ ◇ ◇

◇医療従事者向けの重要な最新の安全性勧告

- Mirabegronは，コントロール不良の重症高血圧の患者（収縮期血圧が180 mm Hg以上，もしくは拡張期血圧が110 mm Hg以上，または両方）では禁忌である。
- 治療開始前に血圧を測定し，治療中は定期的に血圧をモニターすべきである。特に高血圧の患者ではそうすべきである。
- Mirabegronとの関連が疑われる副作用はYellow Card[A]を通じて報告すること。

◇ ◇ ◇

Mirabegron［‘Betmiga’］は，過活動膀胱症候群での頻尿，尿意切迫，尿失禁の管理に用いられるβ_3アドレナリン受容体作動薬である。英国では，2012年12月の初回承認以降，約70万パックのmirabegronが処方調剤されている[B]。

◇重症高血圧のリスク

Mirabegronの最新の安全性データを全欧州規模でレビューした結果，重症高血圧のリスクを低減するための新たな対策が決定された。Mirabegronが血圧を上昇させ得ることはすでに知られているが，脳血管イベントおよび心イベント（主に一過性虚血発作または脳卒中）と関連する高血圧クリーゼなど重症高血圧の症例が報告されており，その中にはmirabegronの使用と明らかに時間的関連のある症例も含まれていた。

[A] Yellow Card Scheme のサイト https://www.gov.uk/yellowcard

[B] 2012 年 7 月～2015 年 6 月の IMS Health 社のデータによる。

◇新たな禁忌

Mirabegronは今後，コントロール不良の重症高血圧の患者（収縮期血圧が180 mm Hg以上，もしくは拡張期血圧が110 mm Hg以上，または両方）では禁忌とする。Mirabegronの使用患者，特に高血圧の基礎疾患を有する患者では，血圧の定期的モニタリングが重要である。

◇高血圧ステージ2の患者での使用

高血圧ステージ2（収縮期血圧が160 mm Hg以上，もしくは拡張期血圧が100 mm Hg以上）の患者におけるmirabegronの使用に関しては，データが少ないため，この患者グループでの使用は慎重に行うべきである。

◇その他の患者集団での使用に関する注意点

Mirabegronは，重度の腎機能障害（GFRが15～29 mL/min/1.73 m^2）の患者，あるいはチトクロムP450 3Aを強力に阻害する医薬品（itraconazole，ketoconazole，ritonavir，clarithromycinなど）を使用している中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）[C]の患者での使用は推奨しない。

軽度～中等度の腎機能障害（GFRが30～89 mL/min/1.73 m^2）の患者，あるいはチトクロムP450 3Aを強力に阻害する医薬品を使用している軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）の患者では，mirabegronの用量を1日1回25 mgに減量すべきである。

関連情報

- Mirabegronの製品概要（summary of product characteristics：SmPC）
  http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002388/human_med_001605.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 2015年9月7日付で製造業者から送付された医療従事者向けレター
  https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/561cda83ed915d39bc000011/Betmiga_DHPC_UK_FINAL_MHRA_approved_to_HCPs_04Sept15.pdf

薬剤情報

◎Mirabegron〔ミラベグロン，選択的β3アドレナリン受容体作動薬，過活動膀胱治療薬〕国内：発売済　海外：発売済

[C] Child-Pugh 分類とは肝機能障害度を示す指標であり，肝性脳炎，腹水，血清アルブミン値，プロトロンビン時間，血清総ビリルビン値の 5 項目について，それぞれ 1～3 点で評価する。合計点の低い順に，A（軽度），B（中等度），C（重度）に分類される。（訳注）

Vol.13（2015） No.25（12/17）R04

【NZ MEDSAFE】

•Trans-Tasman 早期警告システム（EWS）：モニタリング通知および警告通知について

Trans-Tasman Early Warning System—Monitoring Communications and alert communications

通知日：2015/06

http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/Audit%20First%2012%20Months%20EWS%20review.pdf

（Web掲載日：2015/10/01）

Trans-Tasman早期警告システム（EWS）[A]について，2015年6月付でMedsafeが開始から1年間の活動報告を行っている。この中から，「モニタリング通知」および「警告通知」について説明している部分を抜粋して紹介する。【安全情報部】

Trans-Tasman早期警告システム（EWS）は，ニュージーランドMedsafeとオーストラリアTGAとの合同プロジェクトとして2013年6月初めに開始された。医薬品の安全性懸念に関する情報を患者や医療従事者に伝達し，十分な情報にもとづき医薬品の使用を決定できるようにすることを意図している。

EWSには，「モニタリング通知（monitoring communication）」と「警告通知（alert communication）」の2種類がある。

潜在的な安全性懸念が新たに特定されると，その情報が「モニタリング通知」で伝達されるとともに，M[2]モニタリング計画の対象に指定される。「モニタリング通知」の時点では，医療従事者や患者への勧告は行わない。「モニタリング通知」の目的は，潜在的な安全性懸念を周知させ，有害反応疑い症例の報告を促すことである。

「警告通知」は，安全性懸念に関するレビューが完了した時点で発出される。したがって，「警告通知」は「モニタリング通知」よりも多くの情報を含んでおり，医療従事者や患者への助言を提供する。

◆関連する医薬品安全性情報

【ANZTPA（Australia New Zealand Therapeutic Products Agency）】Vol.11 No.14（2013/07/04）

[A] Early Warning System

Vol.13（2015） No.25（12/17）R05

【NZ MEDSAFE】

•最近 6 カ月間に Medsafe が発出したモニタリング通知 [A]

Monitoring Communications Issued in the Last Six Months

Trans-Tasman Early Warning System—Monitoring Communications

通知日：2015/07/20

http://www.medsafe.govt.nz/safety/EWS/monitoring-communications.asp

（Web更新日：2015/11/02）

Medsafeは，医薬品の安全性懸念が特定された場合，その直後に「モニタリング通知」（Monitoring Communication）として情報提供するとともに，最近半年分の「モニタリング通知」を一覧にして公表している[A]。

2015年11月2日時点での一覧を，表形式に抜粋・要約して[B]紹介する。【安全情報部】

モニタリング通知における安全性懸念については，まだ十分な調査・検討がなされていない。これらの通知は，潜在的な安全性懸念を示すものである。モニタリング通知の公表は，Medsafeによる医薬品の安全性モニタリングの能動的な（proactive）アプローチの一環である。

患者はモニタリング通知の対象となっている医薬品の使用を自己判断で中止すべきではないことを，Medsafeは強調したい。使用中の医薬品に関して何らかの懸念がある患者は，担当の医療従事者に相談すべきである。モニタリング通知は，その医薬品が有害事象を引き起こしていることを示すものではない。

◇ ◇ ◇

[A] モニタリング通知の詳細は，本号のこの前の記事および医薬品安全性情報【ANZTPA】Vol.11 No.14（2013/07/04）を参照。

[B] 原文を要約して表を作成した。原則として日本で承認または開発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）

通知日：2015/07/20

医薬品名	適応	安全性懸念
Melatonin［‘Circadin’］	・睡眠の質低下を特徴とする55歳以上の患者での原発性不眠症の短期治療	幻覚

・CARM[C]はmelatoninの使用に伴う幻覚の報告を3件受けている。

・幻覚はほとんどの場合，melatonin服用当日の夜に起こっていた。

・3件の報告のうち2件で他薬の記載はなく，3件すべてで服薬中止により症状の改善がみられていた。

追加情報

・現行の［‘Circadin’］のデータシートには，有害事象の項に幻覚は記載されていない。

・Melatoninの全体的なベネフィット/リスク・バランスは依然として良好である。

規制措置

・Medsafeはこの安全性懸念をM^{2}モニタリング計画[D]の対象とし，この潜在的有害反応に関する情報をさらに収集する。

更新日：2015/05/22 （前回通知日：2014/10/20[E]）

医薬品名	適応	安全性懸念
Zoledronic acid（［‘Aclasta’］，［‘Zometa’］）	・骨粗鬆症，骨パジェット病の治療（［‘Aclasta’］） ・骨関連事象の予防，腫瘍による高カルシウム血症の治療（［‘Zometa’］）	腱損傷（腱断裂，腱鞘炎）/腱炎

更新情報

・この安全性懸念はM^{2}モニタリング計画[D]の対象とされたが（2014年10月1日～2015年4月30日），強化モニタリング中に新たにCARMに報告された症例はなかった。調査した結果，zoledronic acidと腱損傷との関連は示されなかった。同薬のベネフィット/リスク・バランスは依然として良好であり，現時点で追加措置の必要はない。

・Medsafeは，追加情報が得られた場合に，この安全性懸念を再度検討する。

[C] Centre for Adverse Reactions Monitoring

[D] M^{2}モニタリング計画については，医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.9 No.09（2011/04/28）を参照。

[E] 医薬品安全性情報【NZ MEDSAFE】Vol.12 No.25（2014/12/04）参照。（訳注）

以上

連絡先
安全情報部第一室：青木　良子