



医薬品安全性情報 Vol.13 No.26 (2015/12/24)

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)】

- 2015年11月時点でのFDA有害事象報告システム (FAERS) の集計 2
- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要 (2015年10月FDA承認分) 6

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2015年10月5～8日 PRAC 会議での採択分 8

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2015
 - VigiBaseで特定された安全性シグナル 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.26(12/24) R01

【 米FDA 】

●2015年11月時点でのFDA有害事象報告システム(FAERS)の集計

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Statistics

Surveillance

通知日:2015/11/24

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm070093.htm>

FDA有害事象報告システム(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)には、900万件以上の有害事象報告が含まれており、1969年から現在までのデータを反映している。FDAは2012年8月28日に、長年使用してきた旧システム(AERS)からFAERSにデータを移行した。

本記事では、FAERSからのデータの概要を集計して示す。この概要はこの10年間に受領したデータを対象としている。これらのデータは個別報告レベルで提示しているため、報告件数には、1つの症例について複数の追跡調査報告が行われた場合や、同一患者の症例を複数の人が報告した場合等による重複が含まれている。FDAでは四半期ごとにこれらのデータを更新する。このため、最新年度には部分的なデータのみが含まれている。

◇年度別の受領報告件数とFAERS登録報告件数

図1は、医薬品と治療用生物製剤に関して受領した総報告件数と、FAERSデータベースに登録された件数を示す。FDAが医薬品と治療用生物製剤に関して受領した報告のすべてが、FAERSデータベースに登録されるわけではない。現在、下記の種類の報告を登録している。

- 直接FDAに報告されたもの(製造業者を介さないもの)
- 製造業者によって書式3500A(またはCIOMS)で報告されたもの(3つのカテゴリーがある)
 - ・ 緊急報告
 - ・ 重篤な有害事象の非緊急報告
 - ・ 新有効成分^A含有医薬品(FDA承認から3年以内の製品)についての非重篤かつ非緊急の報告
- 製造業者から電子的に報告されるもの(上記のカテゴリーを問わない)

製造業者からの緊急報告とは、現在の添付文書に記載がなく、患者の転帰が重篤であった事象が少なくとも1件含まれているものを指す。製造業者からの非緊急報告とは、緊急報告の基準に該当しなかった報告を指す。製造業者は、新医薬品(FDA承認後3年以内のもの)では四半期ごとに、それ以降は1年ごとに、非緊急報告を提出する。

^A new molecular entity:NME

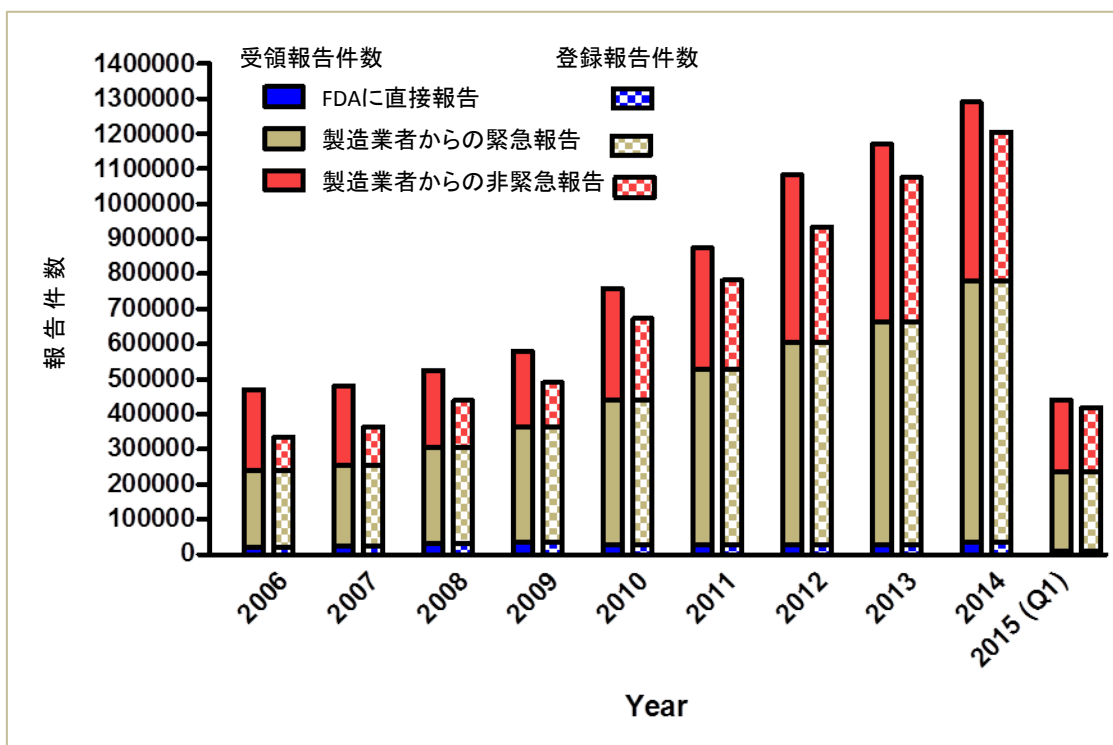


図1:FAERSに受領および登録された種類別の報告件数(2006~2015年第1四半期)

◇年度別の米国内および米国外からの登録件数

図2は米国内からの報告, 米国外からの報告, 報告元不明を示す。

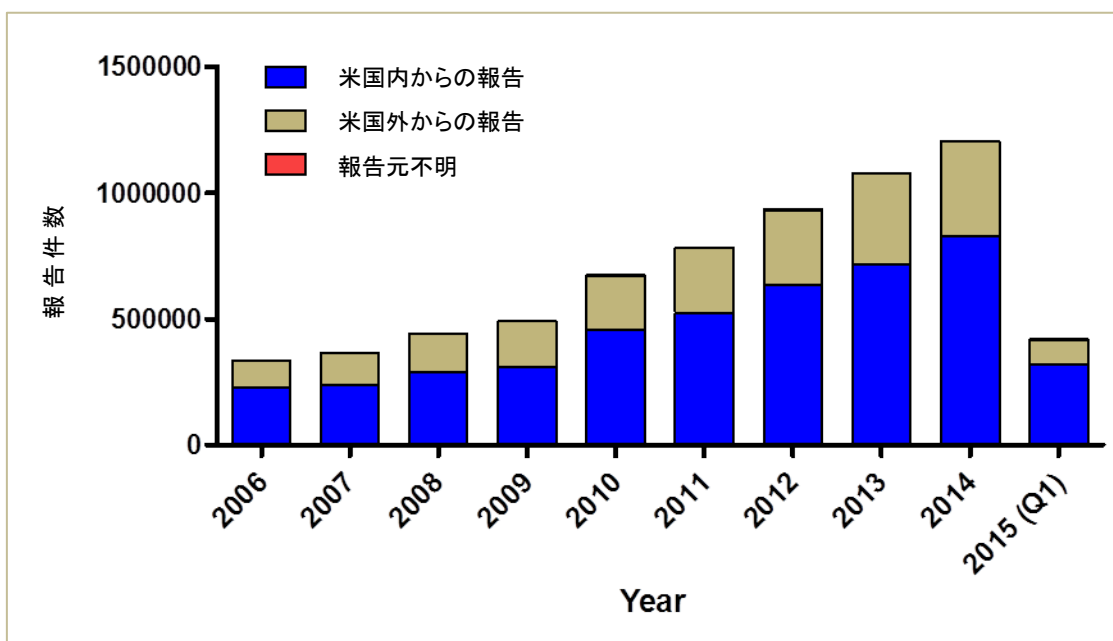


図2:FAERSに登録された米国内および米国外からの報告件数(2006~2015年第1四半期)

◇年度別の報告者別登録件数

図3は、FDAへの報告者の内訳である。報告者とはFDAに報告した人、あるいは製造業者に報告した人(その製造業者からFDAに報告が送られる)をいう。医療従事者からの報告では、医師や薬剤師によるものが最も多い。その他の医療従事者としては、看護師、歯科医などが含まれる。消費者とは、報告者欄に医療従事者と書かれていない報告者のことを指す。図3では報告者情報が明らかであったデータのみ集計している。1つの有害事象報告を複数の報告者が行っている場合もある。

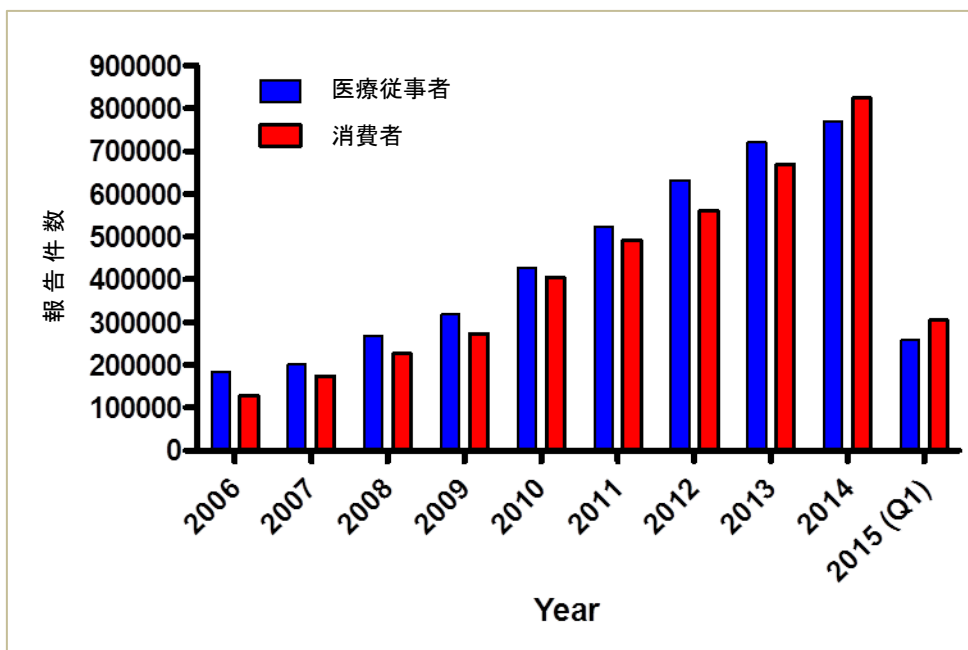


図3:FDAへの報告者の内訳(2006~2015年第1四半期)

◇年度別の患者転帰別登録件数

図4は、米国報告規則(U.S. reporting regulations, 21 CFR 310.305, 314.80, 314.98, 600.80)およびFDAの書式 3500, 3500A (MedWatch書式)において規定された患者転帰の報告数を示す。重篤とは、報告の中に以下に述べる転帰、すなわち死亡、入院、生命を脅かすもの、重大な障害や機能不全、先天異常、および/または他の重篤な転帰が1つ以上記載されていることを示す。報告書にこれらの転帰が記載されていたとしても、被疑薬として記載された製品が必ずしもその転帰の原因であるというわけではない。

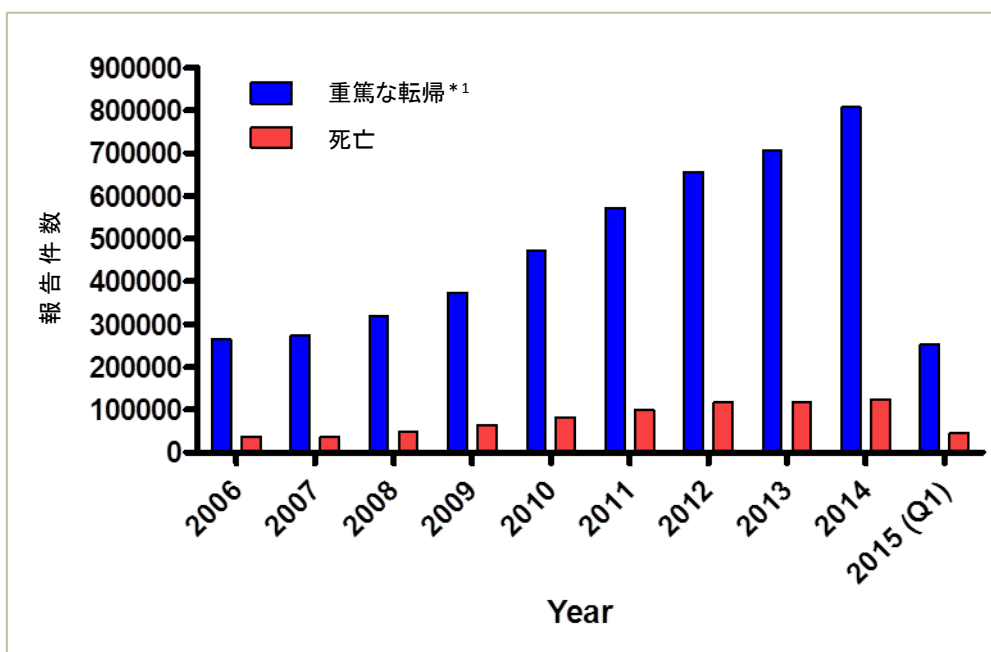


図4:FAERSに登録された重篤な転帰数および死亡数(2006~2015年第1四半期)

*1死亡, 入院, 生命を脅かすもの, 重大な障害や機能不全, 先天異常, およびまたは他の重篤な転帰を指す。

参考情報

※FDAの原文には各図に対応した集計表が掲載されているが、ここでは省略した。

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.19(2014/09/11)

Vol.13(2015) No.26(12/24) R02

【 米FDA 】

●医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2015年10月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes—October 2015

FDA MedWatch

通知日:2015/11/18

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm471840.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):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
Atropine Sulfate Injection		○				
Picato (ingenol mebutate) Gel		○	○	○	○	
Technivie (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir) Tablets		○	○	○	○	PCI
Viekira PAK (ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir tablets; dasabuvir tablets), Co-packaged for Oral Use		○	○	○	○	PCI
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Biaxin Filmtab (clarithromycin tablets, USP) Biaxin XL Filmtab (clarithromycin extended-release tablets) Biaxin Granules (clarithromycin for oral suspension, USP)			○	○		
Eloxatin (oxaliplatin) Injection, for Intravenous Use			○	○	○	
INOmax (nitric oxide) for Inhalation			○	○		

^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。(訳注)

Jadenu (deferasirox) Tablets			○	○	○	
Letairis (ambrisentan) Tablets			○	○	○	
Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system)			○	○	○	
Myfortic (mycophenolic acid) Delayed-release Tablets			○	○	○	
Nicoderm CQ (nicotine transdermal system)			○			
Opdivo (nivolumab) Injection			○	○		
Ortho Evra (norelgestromin and ethinyl estradiol transdermal patch)			○	○		
Ortho-Novum Tablets (norethindrone/ethinyl estradiol) Tablets and Modicon 28 Tablets (norethindrone/ethinyl estradiol)			○			
Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) Capsules			○	○		
Yervoy (ipilimumab) Injection			○	○		
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Adderall (Dextroamphetamine Saccharate, Amphetamine Aspartate, Dextroamphetamine Sulfate and Amphetamine Sulfate) Tablets				○	○	
Bloxiverz (neostigmine methylsulfate injection)				○		
Cefazolin For Injection USP and Dextrose Injection USP in Duplex Container, for Intravenous Use				○		
Coumadin (warfarin sodium) Tablets, for Oral Use Coumadin (warfarin sodium) for Injection, for Intravenous Use				○		
Olysio (simeprevir) Capsules, for Oral Use				○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Cimzia (certolizumab pegol) for Injection, for Subcutaneous Use Cimzia (certolizumab pegol) Injection, for Subcutaneous Use					○	
Sodium Iodide I-131 Therapeutic Solution and capsules					○	
Tobi Podhaler (tobramycin inhalation powder), for Oral Inhalation Use					○	
Tobi (tobramycin) Solution for Inhalation					○	

Vol.13 (2015) No.26 (12/24) R03

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2015 年 10 月 5～8 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals – Adopted at the PRAC meeting of 5-8 October 2015

通知日: 2015/10/22

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2015/10/WC500195857.pdf

(Web掲載日: 2015/11/03)

(抜粋)

本記事は、2015年10月5～8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。

PRACからMAH^Cに補足情報提出の勧告があった場合、MAHは直接その勧告に対応する。製品情報改訂などの規制措置が勧告された場合、中央承認薬のシグナルではPRACの勧告内容がCHMP (医薬品委員会)^Dへ提出されて承認を受け^E、各国承認薬のシグナルでは勧告内容がCMDh (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Fへ提出されて情報が提供される^G。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^B

なし。

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
Adalimumab	自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) ^H および溶血性貧血 (HA) ^I	2015年12月9日までに補足情報を提出。

^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10月19～22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。

^H autoimmune haemolytic anaemia

^I haemolytic anaemia

Alogliptin; Linagliptin	関節痛	2015年12月9日までに補足情報を提出。
Carbidopa/levodopa合剤	腸重積症	2015年12月9日までに補足情報を提出。
Ibrutinib	末梢性ニューロパチー	次回のPSUR ^J で評価。2016年1月21日までに提出。
Mitotane	性ホルモン障害, および卵巣大嚢胞の発現	2015年12月9日までに補足情報を提出。
Peginterferon alfa-2a	後天性血友病	2015年12月9日までに補足情報を提出。
Ustekinumab	類天疱瘡	2015年12月9日までに補足情報を提出。

3. 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
Adalimumab	痙攣	対応不要。
Boceprevir	低ナトリウム血症	PSUR ^J でのモニタリングで対応。
フルオロキノロン系薬: ciprofloxacin; enoxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin	網膜剥離	現段階では対応不要。
Sitagliptin	腸閉塞	PSURでのモニタリングで対応。

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

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

Vol.13(2015) No.26(12/24) R04

【WHO】

●VigiBase で特定された安全性シグナル

Signal

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2015

通知日:2015/10/22

<http://www.who.int/entity/medicines/publications/pharmnewsletter6-2015.pdf>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて^A

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に存在する可能性のある因果関係(これまでその因果関係について知られていなかったか記録されたデータが不十分であったもの)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、不明確であり、かつ予備的な性格をもつ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)^BデータベースであるVigiBaseに収載されたICSRから得られた情報にもとづいている。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がルーチンに行っているシグナル検出プロセスに従い、定期的に解析されている^D。



◆Dextromethorphanの小児での使用と重篤な神経学的障害のシグナル

Dextromethorphanは、世界中で販売されている咳・感冒・インフルエンザ様症状治療用OTC薬の多くに含有されている。英国では6歳を超える小児・成人、米国では4歳を超える小児・成人での使用が承認されている。

^A 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。(訳注)

^B Individual Case Safety Report.

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.5, 2015 p.31(以下のサイト)]を参照。(訳注)

<http://www.who.int/entity/medicines/publications/pharmnewsletter6-2015.pdf>

^C <http://www.who-umc.org/>

^D UMCが行っているシグナル検出に関する説明は以下のサイトを参照。(訳注)

<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=115096&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7613&mn4=7616>

● WHOによるシグナル検出の概要

- VigiBaseの検索範囲を、WHO-ART^Eの器官別大分類(SOC)の「神経学的障害」に分類されるすべての医薬品有害反応(ADR)^Fとしたところ、数例の重篤なADRを見出した。「神経学的障害」のSOC全体では、2015年2月時点で、6歳未満の小児での症例が110例収載されていた。
- 報告されていた疾患名は、運動失調、痙攣、ジスキネジア、昏睡などであった。
- WHO-ARTの高位語(HLT)レベルの「運動失調」では29例、HLTの「昏睡」では10例の報告が収載されていた(昏睡はすべて2歳以下の小児での症例)。小児(18歳未満)全体については、HLTの「運動失調」が51例、HLTの「昏睡」が19例報告されていた。
- 2008/2009年に英国のMHRAおよびCHM(医薬品委員会)^Gは、6歳未満の小児にdextromethorphan含有のOTC鎮咳・感冒薬を使用しないよう勧告した^Hが、2009年以降も、dextromethorphanの使用に関連した6歳未満の小児での重篤な神経学的障害(SOCレベル)のADRが引き続き報告されている(最新の報告は2014年)。これらの症例報告の過半数では、dextromethorphanの偶発的摂取や過量使用は記載されていなかった。低年齢児でのdextromethorphanの適応外使用に関連した重篤な神経学的ADRの報告が続いていることから、dextromethorphanのリスク/ベネフィット・バランスについて親がよく理解していないことが示唆される。

◆ Olanzapineと小児による偶発的摂取のシグナル

Olanzapineの小児・青少年での使用は、安全性・有効性データが不足しているため、適応とされていない。

● WHOによるシグナル検出の概要

- 2015年3月時点で、6歳未満の小児での縮瞳の症例が8例報告されていた。
- 縮瞳の徴候は、olanzapineの抗コリン作用を反映している。
- 症例報告を評価したところ、8例中6例の報告に、WHO-ART^EのPT(基本語)の「子供の偶発的薬剤摂取」「偶発的過量投与」、または「投薬関連過誤」が記載されていた。
- 検索範囲をHLTの「投薬過誤関連問題」まで拡大したところ、6歳未満の小児でolanzapineに関する20例の報告が見出された(重複の疑いがある2例を除く)。これらの症例報告の半数以上は、偶発的薬剤摂取(製品への小児の偶発的曝露または小児への偶発的な過量投与)であった。

^E World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO 副作用用語集)。最上位語であるSOC(System Organ Class: 器官別大分類)から、HLT(High Level Term: 高位語)、PT(Preferred Term: 基本語)の順に階層構造をとっている。(訳注)

^F adverse drug reaction

^G Commission on Human Medicines

^H 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.7 No.07(2009/04/02)参照。

- 小児でのolanzapineの偶発的過量投与は、公表された症例報告(そのうちいくつかはVigiBaseにも収載)を含め、文献にも記載されている。
- 有害となり得る医薬品に小児が触れる可能性があるという問題が続いているため、さらに注意喚起することが本Newsletterの狙いである。この医薬品に適応のある親に処方する場合、リスクへの意識が低くなりがちであるため、特に留意することが重要である。低年齢児を持つ親にとって、PTP包装¹があればそれを選択することが望ましい、ということ強く主張する*¹。

◆ Temozolomideと食道炎のシグナル

Temozolomideは放射線療法と組み合わせ、神経膠芽細胞腫の第一選択治療として用いられる経口アルキル化剤である。

● WHOによるシグナル検出の概要

- 2014年10月時点でVigiBaseには、temozolomideの使用に伴う食道炎が、重複例を除き、9例収載されていた。
- 副作用発現までの期間は2例で報告されており、19日、31日であった。いずれも、食道炎以外の副作用も同時に報告されていた。
- Temozolomideが唯一の被疑薬であったのは3例であった。また、temozolomide が唯一の報告薬であったのは1例のみであった。ただし、この症例は報告内容が不十分であったため、併用薬があった可能性は否定できない。
- 4例で使用が中止されていたが、そのうち2例は転帰不明、1例は回復(すなわちpositive dechallenge)、もう1例は回復せずと報告されていた。使用再開により再発した(positive rechallenge)症例の報告はなかった。
- 1例を除き、すべての報告例は重篤とみなされた。2例で患者は死亡した。
- これらの報告症例からは、結論を引き出すことは困難である。
- 薬理的な説明がエビデンスとして最も有力であると考えられる。抗癌薬の多くは、細胞周期に作用して細胞の増殖を阻止するが、その作用は特に増殖の速い組織で顕著である。抗癌薬にとって、投与経路、用法、曝露時期によっては、口内炎、食道炎、胃炎、小腸炎は連続して発現する症状となることが考えられる。Temozolomideの副作用として口内炎、嚥下障害、胃腸炎が既に製品表示に記載されていることから、食道炎も副作用として起こり得ると考えられる。

¹ PTP (press through pack) 包装とは、錠剤やカプセルをプラスチックとアルミで挟んだシート状の包装である。プラスチック部分を強く押すことでアルミが破れ中の薬を取り出すことができる。(訳注)

参考情報

*1:国内でも2015年12月18日付で、厚生労働省および消費者安全調査委員会から、小児による医薬品誤飲に関して、以下の通知が出されている。

・「子どもによる医薬品誤飲事故の防止対策について」:

<http://www.pmda.go.jp/files/000208938.pdf>

・「子供による医薬品誤飲事故」:

<http://www.caa.go.jp/csic/action/index5.html#m07>

薬剤情報

◎ Dextromethorphan [デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物, Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate (JP), 鎮咳薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※国内でもOTC薬として販売されている。

◎ Olanzapine [オランザピン, チエノベンゾジアゼピン系, 非定型抗精神病薬] 国内: 発売済
海外: 発売済

◎ Temozolomide [テモゾロミド, イミダゾテトラジン誘導体, 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