



医薬品安全性情報 Vol.14 No.01 (2016/01/14)

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)】

- パーキンソン病治療薬entacapone: FDAのレビューで心血管リスクは上昇しないと結論 2
- Clopidogrel[‘Plavix’]: FDAのレビューで長期使用による死亡リスクは上昇も低減もしないと結論 4

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

- Drug Safety Update Vol. 9, No. 05, 2015
 - Mycophenolate mofetilおよびmycophenolic acid: 女性および男性への新たな避妊勧告 9

【カナダHealth Canada】

- Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧(2015年7月1日～2015年11月30日分) 12

「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.14(2016) No.01(01/14) R01

【米FDA】

●パーキンソン病治療薬 entacapone: FDA のレビューで心血管リスクは上昇しないと結論

FDA review found no increased cardiovascular risks with Parkinson's disease drug

entacapone

Drug Safety Communication

通知日: 2015/10/26

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM468863.pdf>

本通知は、2010年8月20日付Drug Safety Communication^Aの更新情報である。



パーキンソン病治療薬entacaponeに関するFDAの安全性レビューで、同薬の使用に伴い心臓発作、脳卒中、その他の心血管事象のリスクが上昇することを示す明確なエビデンスは見出されなかった。したがって、[‘Comtan’](entacapone)および[‘Stalevo’](entacapone/carbidopa/levodopa 配合剤)の添付文書での使用上の推奨事項は変更されない。患者は疑問があれば担当の医療従事者に相談すること。



Entacapone含有製品である[‘Comtan’]および[‘Stalevo’]は、パーキンソン病の症状(筋硬直、振戦、痙縮、筋コントロール不良など)の治療に有効であることが示されている。Entacapone/carbidopa/levodopa 配合剤である[‘Stalevo’]は、entacapone 単独治療やcarbidopa/levodopa 2剤併用治療に比べ、パーキンソン病患者で次回服用前に効果が消退する“wearing-off”^B現象の改善効果が大きいことが示されている。

FDAは患者および医療従事者に対し、2010年8月発行のDrug Safety Communication^Aで、[‘Stalevo’]の使用に伴い心血管事象と死亡のリスクが上昇する可能性に関して警告した。STRIDE-PD^C試験¹⁾、および15の臨床試験([‘Stalevo’]とcarbidopa/levodopaとを比較)の心血管関連の結果を統合したメタアナリシス^Aから、この潜在的な安全性懸念が見出された。Carbidopaとlevodopaは広く用いられており、心血管リスク上昇はこれまで示されていない。FDAは、対照薬には含まれていなかったentacaponeが[‘Stalevo’]には含まれていたため、entacaponeがこれらの心血管リスクの原因ではないかと懸念した。

^A <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223060.htm>

医薬品安全性情報【米FDA】Vol.8 No.19(2010/09/16)「[‘Stalevo’]: 心血管リスク上昇の可能性(進行中の安全性レビュー)」

^B パーキンソン病治療薬の効果持続時間が短縮し、薬物濃度の変動とともに症状が変動する現象。(訳注)

^C Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease

STRIDE-PD試験やメタアナリシスの結果の意味をさらに明らかにするため、FDAは[‘Stalevo’]の製造業者であるNovartis社に対し、同薬に含まれるentacaponeの使用に伴う心血管リスクの可能性について調査・検討するよう要請した。このFDA要請研究の結果とともに、別の研究³⁾も併せて検討し、entacaponeの使用に伴う心血管有害事象のリスク上昇は示されていないとFDAは結論した。当時のメタアナリシスで示された結果は、1つの試験(STRIDE-PD試験)の結果の影響が大きかった^Dが、STRIDE-PD試験はそもそも、心血管リスクを評価するためにデザインされたものではなかった。FDAは、メタアナリシスおよびSTRIDE-PD試験の結果は偶然もたらされたものであり、entacaponeによりリスクが真に上昇したわけではないと考える。

Novartis社の研究では、18～64歳のパーキンソン病患者におけるentacaponeの使用と心筋梗塞が関連する可能性について、民間保険の電子的データベースのデータを用いて評価が行われた²⁾。Entacapone使用患者では、他のパーキンソン病治療薬の使用患者に比べ、非致死性の心筋梗塞のリスクに有意な上昇はみられなかった。両群とも、心筋梗塞で死亡した患者はいなかった。心筋梗塞患者が少数であったため、entacapone使用との関連を評価することが困難であったなど、この研究には限界があった。

Grahamらにより行われた研究³⁾では、Medicareに加入している65歳以上のパーキンソン病患者において、entacaponeの使用患者を他のパーキンソン病治療薬の使用患者と比較し、心筋梗塞、脳卒中、および死亡のリスクを評価した。同研究の結果は、entacaponeの使用と心血管リスク上昇との関連を支持しなかった。

FDAは、これら2つの最近の研究で得られた結果から、entacapone含有製品である[‘Comtan’]と[‘Stalevo’]のいずれの使用についても、心筋梗塞、脳卒中、およびその他の心血管事象のリスク上昇を示すエビデンスを見出さなかった。したがって、製品表示は変更されない。

FDAは患者および医療従事者に対し、[‘Comtan’]および[‘Stalevo’]に関わる副作用をFDAのMedWatchプログラム^Eに報告するよう要請する。

文 献

- 1) Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, Barone P, Lang AE, Olanow CW. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol* 2010 Jul; 68(1):18-27.
- 2) Final Study Report, “The risk of incident myocardial infarction in Parkinson’s disease patients with add-on entacapone to levodopa/DDCI compared to other add-on Parkinson’s disease therapy without entacapone”. A retrospective cohort study using data from MarketScanTM; February 2014.
- 3) Graham DJ, Williams JR, Hsueh YH, Calia K, Levenson M, Pinheiro SP, MaCurdy TE, Shih D, Worrall C, Kelman JA. Cardiovascular and mortality risks in Parkinson’s disease patients treated with entacapone. *Mov Disord* 2013;28:490-497.

^D 2010年にFDAが実施したメタアナリシスでは、STRIDE-PD試験が含まれた場合の相対リスクは2.46、95%CI[1.19～5.09]であったが、STRIDE-PD試験を含まない場合は1.67、95%CI[0.77～3.61]であった。(訳注)

^E MedWatch副作用オンライン報告システムのサイト <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>

関連情報

- FDAの[‘Stalevo’](entacapone/carbidopa/levodopa配合剤)関連情報サイト:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm206513.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.8 No.19 (2010/09/16)

薬剤情報

- ◎Carbidopa〔カルビドパ水和物, carbidopa hydrate (JP), 脱炭酸酵素阻害作用, パーキンソン病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Levodopa〔レボドパ(JP), ドパミン前駆体, パーキンソン病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
 - ◎Entacapone〔エンタカポン, 末梢COMT(カテコール-Oメチルトランスフェラーゼ)阻害薬, パーキンソン病治療薬〕国内:発売済 海外:発売済
- ※国内にも, carbidopa/levodopa/entacaponeの配合剤がある。

Vol.14(2016) No.01(01/14) R02

【米FDA】

- Clopidogrel[‘Plavix’]:FDA のレビューで長期使用による死亡リスクは上昇も低減もしないと結論

FDA review finds long-term treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death

Drug Safety Communication

通知日:2015/11/06

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM471586.pdf>

本通知は, 2014年11月16日付Drug Safety Communication^Aの更新情報である。

(抜粋)

^A <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm423079.htm> 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.12 No.26 (2014/12/18)
この2014年11月16日付のDrug Safety Communicationは, DAPT試験の予備的結果(文献1)の発表と同日に発出された。文献1を引用し, 長期抗血小板療法により非心血管死のリスクが上昇する可能性について注意喚起している。

◆安全性について

抗血小板薬clopidogrel[‘Plavix’]に関するFDAのレビューで、心疾患患者、または心疾患リスクのある患者による同薬の長期使用は、全体的な死亡リスクを上昇も低減もしないと結論された。Dual Antiplatelet Therapy (DAPT)¹⁾試験、および他のいくつかの臨床試験をFDAが評価した結果から、clopidogrelの使用による癌のリスク、あるいは癌死亡のリスクが上昇することは示唆されなかった。

患者は、clopidogrelまたは他の抗血小板薬の使用を中止すべきではない。中止により心臓発作や血栓症のリスクが上昇する可能性があるためである。Clopidogrelに関して疑問や懸念のある患者は、担当の医療従事者に相談すること。医療従事者は、治療を開始する前に、使用可能な抗血小板薬のベネフィット/リスクを検討すべきである。



DAPT試験で示された、clopidogrelの使用に伴う死亡および癌関連死亡のリスク上昇に関して調査・検討するため、FDAはDAPT試験の結果、およびclopidogrelに関する他の大規模長期臨床試験(死亡率、癌死亡率、あるいは有害事象として報告された癌の発生率に関するデータが得られるもの)²⁻¹³⁾の結果を検討した。

DAPT試験の結果は、2014年11月に*New England Journal of Medicine*誌で発表された¹⁾。DAPT試験では、薬剤溶出型冠動脈ステントを留置した患者での抗血小板薬2剤併用療法(clopidogrel[‘Plavix’]+aspirin、またはprasugrel[‘Effient’]+aspirin)の効果を、治療期間12カ月と30カ月で比較した。Clopidogrelの30カ月間治療群では、clopidogrelの12カ月間治療群に比べ、心臓発作とステント血栓症のリスクが低減したが、死亡率の上昇がみられた。死亡率の上昇は主に癌と外傷によるものであった。

FDAは、全死因死亡率に及ぼすclopidogrelの影響を評価するため、他のいくつかの長期臨床試験についてメタアナリシスを行った。その結果、clopidogrel+aspirinの抗血小板薬2剤併用療法による長期治療(12カ月以上)では、clopidogrel+aspirin、もしくはaspirin単独の短期治療(6カ月以内)に比べ、全死因死亡リスクは変化しなかった。また、長期治療による癌関連死亡や癌関連有害事象のリスク上昇もみられなかった。

下表はFDAが行った今回のメタアナリシスの結果を示したものである^{B)}。

	組み入れた患者の数	Clopidogrel+ aspirin併用長期治療	Clopidogrel+ aspirin併用短期治療, または aspirin単独短期治療
全死因死亡リスクの検討	56,799		
全死因死亡率		6.7%	6.6%
癌有害事象リスクの検討	37,835		
癌有害事象発生率		4.2%	4.0%
癌死亡リスクの検討	40,855		
癌死亡の発生率		0.9%	1.1%

^{B)} 安全情報部で、見やすいように改変した。

◆データの要約 (抜粋)

FDAは、DAPT試験で示された死亡リスク上昇と癌関連死亡のリスク上昇のシグナルを調査・検討するため、DAPT試験を評価するとともに、死亡率、癌死亡率、または癌有害事象発生率に関するデータが得られる他の長期大規模試験について、臨床試験レベルのメタアナリシスを実施した。このメタアナリシスは、clopidogrel + aspirin群(12カ月以上の長期)、および対照群としてaspirin単独治療群またはclopidogrel + aspirin短期治療群(6カ月以下)を含み、計画された追跡期間が1年以上である試験を対象とした。

◇全死因死亡率上昇のシグナルの検討

DAPT試験では、clopidogrel + aspirinの長期治療は、死亡リスクの有意な上昇(30カ月治療群 2.2%、12カ月治療群 1.5%)との関連が示されたが、prasugrel + aspirin治療ではリスク上昇がみられなかった(30カ月治療群 1.6%、12カ月治療群 1.6%)。

FDAが行った臨床試験レベルのメタアナリシスには、clopidogrelの使用が全死因死亡率に及ぼす影響を調べるため、12試験²⁻¹³⁾(患者56,799人)を組み入れた。全死因死亡率は、clopidogrel + aspirinの長期治療群で6.7%、対照群では6.6%で(表)、Mantel-Haenszel法によるリスク差(MH RD)^C = 0.04%、95%信頼区間(CI)^D [-0.35% ~ 0.44%]であった。

この12試験のうち、冠動脈疾患患者または冠動脈疾患リスクのある患者を対象とした9試験(患者45,374人)から成るサブセットで実施した同様のメタアナリシスにおいても、全死因死亡リスクに差はなかった(MH RD = -0.07%、95%CI [-0.43% ~ 0.29%])。

◇癌死亡リスク上昇のシグナルの検討

◇DAPT試験の詳細な解析

DAPT試験では、有害事象として報告された癌のリスクは、試験組み入れ後(試験の0~33カ月後)に報告された癌について検討した場合、clopidogrel使用患者での30カ月治療群(2.4%)と12カ月治療群(2.3%)で差はみられなかった。FDAは、癌の有害事象に関するデータについて、新規の癌^Eや、癌の発生部位別での解析など、いくつかの解析を行った。Clopidogrel使用患者での30カ月治療群と12カ月治療群を比較した場合の癌の相対リスクは、解析に応じて0.95~1.2の幅があった。癌の有害事象が最初に報告されるまでの期間に関する解析では、癌全体についてはハザード比1.06、95%CI [0.80~1.41]、新規の癌については0.95、95%CI [0.70~1.28]であった。Prasugrel使用患者について行った同様の解析では、癌関連の有害事象の相対リスクは1.4~1.6、癌全体についてのハザード比1.51、95%CI [0.97~2.36]、新規の癌については1.51、95%CI [0.96~2.40]であった。報告された癌の部位のパターンからは、部位特異的な影響は示唆されなかった。

^C Mantel Haenszel Risk Difference

^D confidence interval

^E 癌の既往のない患者での癌発生、あるいは癌の既往のある患者での別の部位での癌発生

DAPT試験では、clopidogrel使用患者の30カ月治療群で、12カ月治療群に比べ、癌関連有害事象のリスク上昇はみられなかったものの、癌関連死亡のリスクは上昇していた(30カ月治療群 0.7%、12カ月治療群 0.2%)。それに対し、prasugrel使用患者の30カ月治療群では、12カ月治療群に比べ、癌の有害事象のリスクが高まる傾向がみられたが、癌死亡のリスクは両群で同じであった(いずれも0.4%)。これらの結果に整合性を見出すことは難しい。

◇癌の有害事象に関するDAPT試験以外の試験のメタアナリシス

FDAは、clopidogrelの使用に伴う癌のシグナルをDAPT試験以外の臨床試験から探るため、臨床試験レベルの2つのメタアナリシスを行った。1つは、癌の有害事象に関する情報が含まれており、clopidogrel + aspirinの長期治療と、aspirin単独またはclopidogrel + aspirinの短期治療とを比較した4つの臨床試験²⁻⁵⁾(患者37,835人)の癌関連有害事象の解析であった。癌の有害事象の発生率は、clopidogrel + aspirinの長期治療群で4.2%、対照群で4.0%であった(表)。癌の有害事象の発生率は、4試験全体で、clopidogrel + aspirinの長期治療群と対照群とで差はみられなかった(MH RD= 0.19%, 95%CI[-0.2%~0.59%])。

◇癌関連死亡に関するDAPT試験以外の試験のメタアナリシス

もう1つの臨床試験レベルのメタアナリシスは、癌関連死亡を評価するため実施され、癌死亡の情報のある5試験(患者40,855人)を組み入れた²⁻⁶⁾。癌死亡の発生率は、clopidogrel + aspirinの長期治療群で0.9%、対照群で1.1%であった(表)。5試験全体で、clopidogrel + aspirinの長期治療群と対照群とで癌死亡の発生率に差はみられなかった(MH RD= -0.14%, 95%CI[-0.33%~0.06%])。

◇結果のまとめ

DAPT試験における癌関連有害事象に関する結果(prasugrel長期治療群で増加、clopidogrel長期治療群で増加なし)、および癌関連死亡に関する結果(clopidogrel長期治療群で増加、prasugrel長期治療群で増加なし)は、他の無作為化比較臨床試験についてFDAが行った解析では観察されなかった。DAPT試験が示唆したシグナルを評価するために他の試験についてFDAが行った臨床試験レベルのメタアナリシスでは、clopidogrelによる長期治療に伴い、癌の有害事象、癌関連死亡のいずれについてもリスクが上昇することは示されなかった。

◇結論

FDAのレビューにおいて、冠動脈疾患患者および冠動脈疾患リスクのある患者でのclopidogrelの使用に関し、全死因死亡率を上昇させるエビデンスも低下させるエビデンスも見出されず、癌についても同様であった。

文 献

1) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Eng J Med* 2014;371:2155-2166.

2)～13)のclopidogrelに関する他の長期臨床試験の文献は、下記URLのReferenceを参照。

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM471586.pdf>

関連情報

・FDAの抗血小板薬関連情報サイト:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm423175.htm>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.12 No.26 (2014/12/18)

薬剤情報

◎Clopidogrel〔クロピドグレル硫酸塩, Clopidogrel Sulfate (JP), チエノピリジン誘導体, 抗血小板薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Prasugrel〔プラスグレル塩酸塩, Prasugrel Hydrochloride, チエノピリジン誘導体, 抗血小板薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Acetylsalicylic Acid〔アセチルサリチル酸, {Aspirin, アスピリン (JP, USAN)}, NSAID, 抗血小板薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

※Acetylsalicylic AcidはINNではなくWHOのATC分類による。

Vol.14(2016) No.01(01/14) R03

【 英MHRA 】

●Mycophenolate mofetil および mycophenolic acid: 女性および男性への新たな避妊勧告

Mycophenolate mofetil, mycophenolic acid: new pregnancy-prevention advice for women and men

Drug Safety Update Vol. 9, No. 05, 2015

通知日: 2015/12/14

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/mycophenolate-mofetil-mycophenolic-acid-new-pregnancy-prevention-advice-for-women-and-men>

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/485099/Drug_Safety_Update_Dec_2015.pdf

Mycophenolate mofetilおよびその活性代謝物であるmycophenolic acidは、重篤な先天性欠損の発生率上昇、および自然流産のリスク上昇と関連している。



◇医療従事者向けの最新の重要な安全性情報:

- Mycophenolate mofetilまたはmycophenolic acidは、移植拒絶反応の予防薬として他の適切な治療法のない場合を除き、妊娠中に使用すべきではない。
- 医師は、mycophenolate mofetilまたはmycophenolic acidを使用中の女性および男性が、以下について理解しているか確認すべきである。
 - 胎児に有害作用が生じるリスクがあること
 - 効果的な避妊法を行う必要があること
 - 妊娠は計画的に行い、必要ならば治療を変更する必要があること
 - 妊娠した可能性のある場合には直ちに医師に相談する必要があること
- 妊娠する可能性のある女性では、妊娠中の偶発的曝露を予防するため、妊娠検査が陰性であるとの結果が確認された場合にのみmycophenolate mofetilまたはmycophenolic acidによる治療を開始すべきである。
- 妊娠する可能性のある女性へのmycophenolate mofetilまたはmycophenolic acidの処方は、効果の高い避妊法を行っている場合にのみ行うべきである。
- 女性は、mycophenolate mofetilまたはmycophenolic acidの使用および使用中後6週間、効果的な避妊法を2種類用いるべきである。
- Mycophenolate mofetilまたはmycophenolic acidを使用する男性(精管切除術を受けた男性も含む)は、同薬の使用および使用中後少なくとも90日間、コンドームを使用すべきである。Mycophenolate mofetilまたはmycophenolic acidには遺伝毒性があるため、予防的対策としてこの助言を行う。
- Mycophenolate mofetilまたはmycophenolic acidにより治療中の男性患者のパートナーの女性

は、男性の治療中、および最終投与後90日間、効果の高い避妊法を用いるべきである。

Mycophenolate mofetil(商品名[‘CellCept’], mycophenolic acidのプロドラッグ)^Aは、腎臓、心臓、あるいは肝臓の移植患者で、急性の移植拒絶反応を予防するため、ciclosporinおよび副腎皮質ステロイドと組み合わせて用いられる免疫抑制薬である。

◇先天性欠損と自然流産のリスク

Mycophenolate mofetilは催奇形作用のあることが知られている。最も多く報告されている先天奇形は耳の奇形である。妊婦中でのmycophenolate mofetilへの曝露後に発現した先天奇形について世界全体での症例をレビューしたところ、mycophenolate mofetilがヒトで強い催奇形作用のあることが確認され、他の免疫抑制薬と比べ、先天奇形および自然流産の発生率が高いことを示すエビデンスが見出された。

- Mycophenolate mofetilに曝露された妊婦の45～49%で自然流産が報告されていた。それに対し、他の免疫抑制薬では12～33%であった。
- 文献での報告によれば¹⁻³⁾、妊娠中にmycophenolate mofetilに曝露された女性の生産児^Bの23～27%に異常がみとめられた。それに対し、世界人口全体では異常がみとめられたのは生産児の2～3%であり、また他の免疫抑制薬を使用した移植患者の生産児では約4～5%であった。
- これまでは耳の奇形のみが認識されていたが、前向き研究で収集したデータから、現在ではさまざまな障害が明らかになっている。耳以外では以下の奇形(複数の奇形を含む)が特に多く報告されている。
 - 心房中隔欠損症、心室中隔欠損症などの先天性心疾患
 - 口唇裂、口蓋裂、小顎症、両眼隔離症などの顔面の奇形
 - 眼の異常
 - 手指の奇形
 - 気管食道の奇形
 - 二分脊椎などの神経系の奇形
 - 腎臓の異常

◇妊娠検査に関する最新の助言

妊娠する可能性のある女性は、mycophenolate mofetilによる治療の開始前に、胎児への偶発的曝露を予防するため、妊娠検査が陰性であるとの結果を確認しなければならない。

血清または尿による妊娠検査(検出感度が少なくとも25 mIU/mL)を2回行うことを推奨する。2回目の検査は1回目の8～10日後で、かつmycophenolate mofetilの使用開始直前に行うべきである。

^A 今回の勧告は、[‘CellCept’]に関するレビューの結果実施されたものである。他のmycophenolate mofetil製品、およびmycophenolic acid製品の製品情報も、追って同様に改訂される予定である。

^B live birth

臨床的に必要な場合には(避妊の中断時期のあったことが報告された場合など), 妊娠検査を繰り返し行うべきである。すべての妊娠検査の結果について, 患者と話し合うべきである。

妊娠が判明した患者に対しては, 治療を中止するよう指示するのではなく, 担当医に相談するよう指示すべきである。

文献

- 1) Sifontis NM, et al. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82: 1698–702.
- 2) Coscia LA, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Cos Clin Transpl* 2009: 103–22.
- 3) Hoeltzenbein M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 588–96.

関連情報

- 2015年11月5日付で発行された医療従事者向けレター“Mycophenolate mofetil (CellCept): pregnancy-prevention advice”
https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/566aefec40f0b6036600002d/Cellcept_II-121_DHPC_UK_1_LETTER_PROOF_3_.pdf

参考情報

※他の規制機関からも同様の通知が発行されている。

- 2015年10月23日付のEMAの通知:
“EMA recommends additional measures to prevent use of mycophenolate in pregnancy”
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500195985.pdf

同通知には, 妊娠への警告に加えて, mycophenolateの使用患者は同薬の使用中小および使用中中止後6週間は献血しないこと, 男性患者では同薬の使用中小および使用中中止後90日間は精子提供を行わないことという助言や, 患者および医療従事者向けの啓蒙資料が作成される予定であることが記載されている。

- 2015年12月21日付の豪TGAの通知:
<http://www.tga.gov.au/alert/mycophenolate-mofetil>

◆関連する医薬品安全性情報

【米FDA】Vol.7 No.07 (2009/04/02), Vol.6 No.13 (2008/06/26), Vol.5 No.25 (2007/12/13), Vol.5 No.23 (2007/11/15), 【英MHRA】Vol.5 No.25 (2007/12/13)

薬剤情報

◎Mycophenolic Acid [ミコフェノール酸モフェチル, Mycophenolate Mofetil (JAN, USAN), プリン拮抗薬, 免疫抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
 ※米国ではMycophenolate Mofetil, Mycophenolic Acid両成分の製品が販売されている。
 国内での販売はMycophenolate Mofetilのみである。

Vol.14 (2016) No.01 (01/14) R04

【カナダHealth Canada】

●Health Canada が開始した安全性レビューの一覧(2015年7月1日～2015年11月30日分)

New Safety Reviews

Safety Reviews

通知日: 2015/12/23

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

下表は、各期間にHealth Canadaが開始した安全性レビューの一覧である。ある医薬品がこれらの表に記載されたことは、Health Canadaの市販後安全性監視^Aにより安全性検討事項 (potential safety issue) が特定されたことを意味しているが、その医薬品と表中に記載されたリスクとの間に因果関係が特定されたことを意味しているわけではない。

安全性レビューが完了すると、レビューの結果およびHealth Canadaがとった措置についてカナダ国民に通知するため、「安全性レビューの概要」(summary safety review)^Bが公表される。

◇2015年11月1日～11月30日に開始された安全性レビュー

なし

◇2015年10月1日～10月31日に開始された安全性レビュー

製品名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
Forxiga, Invokana, Jardiance (SGLT2阻害薬クラス)	dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin	骨密度減少による、骨折リスクの上昇

^A Health Canadaが行っている市販後医薬品安全性監視については、医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.13 No.20 (2015/10/08)を参照。

^B これまでに公表された「安全性レビューの概要」(summary safety review)については下記サイトを参照：
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/ssr-rei-eng.php>

Avonex, Betaseron, Extavia, Plegridy, Rebif (インターフェロン ベータ)	interferon beta	肺動脈性肺高血圧症のリスク
---	-----------------	---------------

◇2015年7月1日～9月30日に開始された安全性レビュー

製品名または薬剤クラス	有効成分	特定された安全性検討事項
非定型抗精神病薬: Abilify, Clozaril, Invega, Latuda, Risperdal, Seroquel, Zeldox, Zyprexa	aripiprazole, clozapine, paliperidone, lurasidone, risperidone, quetiapine, ziprasidone, olanzapine	尿閉
Bexsero	B群髄膜炎菌 (<i>Neisseria meningitidis</i>)	高齢患者でのワクチン接種の安全性
Digoxin, Apo-Digoxin, Lanoxin, PMD-digoxin, Toloxin	digoxin	死亡率上昇
Dimetane Expectorant DC, Tussionex, PMS-hydrocodone, Novahistine, Dalmacol, Hycodan, Novahistex DH, Ratio-calmydone, Tramacet, Zytram, Tridural, Ralivia, Ultram, Durela, tramadolのジェネリック医薬品	hydrocodoneおよびtramadol含 有医薬品	小児での生命を脅かす呼吸抑制
エストロゲン単独ホルモン補充 療法剤 (C.E.S., Climara, Divigel, Estrace, Estradot, Estragyn, Estring, Estrogel, Oesclim, Premarin, Vagifem) エストロゲン/プロゲステロゲン併 用ホルモン補充療法剤 (Activelle, Angeliq, Climara Pro, Estalis, Estrogel Propak, FemHRT, Prefesta, Premplus) エストロゲン補充療法剤と併用 するためのプロゲステロゲン単 剤 (Prometrium, Provera) エストロゲンと選択的エストロゲ ン受容体モジュレーター の合剤 (Duavive) 選択的エストロゲン受容体モ ジュレーター (Evista)	17β-estradiol, conjugated estrogens, estrone, ethinyl estradiol drospirenone, progesterone, levonogestrel, medroxyprogesterone, norethindrone, norgestimate bazedoxifene raloxifene	閉経期女性での卵巣癌
Exelon	rivastigmine hydrogen tartrate	死亡率上昇

Gilenya	fingolimod	進行性多巣性白質脳症
Gilenya	fingolimod	悪性腫瘍, 新生物
Havrix	不活化A型肝炎ウイルス	免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP)
Intuniv	guanfacine hydrochloride	レイノー現象
Kepra	levetiracetam	Methotextrateとの薬物-薬物相互作用
Proscar, Propecia	finasteride	痙攣(痙攣発作)
Soliris	eculizumab	B群髄膜炎菌ワクチン接種と同時にSolirisを使用 ^C
Yondelis	trabectedin	毛細血管漏出症候群

^C Eculizumab[‘Soliris’]の日本の添付文書には、「本剤の投与により、髄膜炎菌感染症を発症することがあり、海外では死亡例も認められている。原則、本剤投与前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種すること。」と記載されている。(訳注)

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子