



医薬品安全性情報 Vol.14 No.08 (2016/04/21)

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)】

- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2016年2月FDA承認分) 2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関するPRACの勧告—2016年2月8～11日PRAC会議での採択分..... 4

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

- Drug Safety Update Volume 9, Issue 8, March 2016
 - Trametinib[‘Mekinist’]:消化管穿孔と大腸炎のリスク 6

【カナダHealth Canada】

- Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬:胎児への有害性について評価 8

「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.08 (04/21) R01

【 米FDA 】

- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2016年2月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes – February 2016

FDA MedWatch

通知日:2016/03/14

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm489329.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

米国販売名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Fluorescein (fluorescein injection)		○	○	○	○	
Gilenya (fingolimod) Capsules		○	○	○		
Vistaril (hydroxyzine pamoate) Capsules and Oral Suspension		○		○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Atacand (candesartan cilexetil) Tablets			○	○		
Avalide (irbesartan/hydrochlorothiazide) Tablets			○	○	○	
Cimzia (certolizumab pegol) Lyophilized Powder and Solution for Subcutaneous Use			○	○	○	
Fosrenol (lanthanum carbonate) Chewable Tablets and Oral Powder			○	○	○	
Invirase (saquinavir mesylate) Capsules and Tablets			○	○		
Tecfidera (dimethyl fumarate)			○	○		

^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ページにアクセスできる。詳細情報ページには、改訂された項目名や、枠組み警告、禁忌、警告の項に新たに追加または改訂された安全性情報の文言、および改訂済み処方情報へのリンクが記載されている。

	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Atacand HCT (candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide)				○		
Atripla (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets				○		
Complera (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets				○	○	
Depakene (valproic acid) Capsules Depakene (valproic acid) Oral Solution Depakote (divalproex sodium) Delayed Release Tablets Depakote Sprinkle Capsules Depacon (valproate sodium) Injection Depakote ER (divalproex sodium) Extended Release Tablets				○	○	
Stribild (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets				○		
Truvada (emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) Tablets				○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Anoro Ellipta (umeclidinium and vilanterol inhalation powder), for Oral Inhalation					○	
Breo Ellipta (fluticasone furoate/vilanterol) Inhalation Powder					○	
Effexor XR (venlafaxine Extended-Release) Capsules					○	
Opsumit (macitentan) Tablets					○	
Simponi Aria (golimumab) Injection					○	
Zostavax (Zoster Vaccine, Live)					○	

Vol.14 (2016) No.08 (04/21) R02

【 EU EMA 】

●シグナルに関するPRACの勧告—2016年2月8～11日PRAC会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 8-11 February 2016

Signal management

通知日:2016/02/25

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/02/WC500202306.pdf

(Web掲載日:2016/03/07)

(抜粋)

本記事は、2016年2月8～11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。

PRACからMAH^B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。規制措置(製品情報改訂など)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)^Cへ承認を得るため提出され^D、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)^Eへ情報提供のため提出される^F。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることになる。

シグナル評価の後に提出する変更 (variation) についてPRACが勧告した期限は、別段の定めがあるものを除き、先発品とジェネリック製品の双方に適用される。



^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

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

^C Committee on Medicinal Products for Human Use

^D 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(2016年2月22～25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。

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

^F 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。

1. 製品情報改訂の勧告が行われたシグナル

一般名 (INN表記)	安全性シグナルが特定された有害事象	MAH ^B への勧告内容
Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬: Imatinib; dasatinib; nilotinib; bosutinib; ponatinib	B型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化	Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬の使用開始前にHBV感染の有無を検査すべきこと等を追加して製品表示を改訂するよう勧告。MAHは変更 (variation) を2カ月以内に提出すること。また、MAHはDHPC ^G を配布すること。
Levodopa/carbidopa合剤 (腸ゲル剤)	腸重積症	入手可能なエビデンス、および levodopa/carbidopa合剤 (腸ゲル剤) と腸重積症に関して知られている関連を考慮し、製品表示改訂を勧告。MAHは変更 (variation) を2カ月以内に提出すること。
Mitotane	性ホルモン障害、および卵巣大嚢胞の発現	Mitotane [‘Lysodren’] のMAHから提出された改訂案を検討し、閉経前の女性でのリスク等を記載して製品表示を改訂するよう勧告。MAHは変更 (variation) を60日以内に提出すること。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル

一般名 (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
Rivaroxaban	特発性脊髄血腫	次回のPSUR ^H で評価。2016年11月24日までに提出。

3. その他の勧告が行われたシグナル

一般名 (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) ^I および溶血性貧血 (HA) ^J	通常 of ファーマコビジランス活動で対応すること。
Alogliptin; linagliptin	関節痛	リスク管理計画 (RMP) ^K を改訂し、PSURでモニターすること。
Peginterferon alfa-2a	後天性血友病	PSURでモニターすること。

^G direct healthcare professional communication (医療従事者向け通知)

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

^I autoimmune haemolytic anaemia

^J haemolytic anaemia

^K risk management plan

Sofosbuvir	B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化	検討中
Ustekinumab	類天疱瘡	通常のファーマコビジランス活動で対応すること。

関連情報

- EMAが行っている医薬品安全性シグナルの管理システムについて、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.14 (2016) No.08 (04/21) R03

【 英MHRA 】

- Trametinib [‘Mekinist’]: 消化管穿孔と大腸炎のリスク

Trametinib (Mekinist▼): risk of gastrointestinal perforation and colitis

Drug Safety Update Volume 9, Issue 8, March 2016

通知日: 2016/03/10

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/506629/March_2016.pdf.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/trametinib-mekinist-risk-of-gastrointestinal-perforation-and-colitis>

Trametinibは、単独またはdabrafenibとの併用で承認を受けている抗悪性腫瘍薬であるが、消化管穿孔のリスク因子のある患者での使用は慎重に行うこと。



◇医療従事者向け助言

- Trametinibは、単独またはdabrafenibとの併用で承認を受けているが、消化管穿孔のリスク因子(消化管へのがんの転移、憩室炎、消化管穿孔を引き起こす可能性のある医薬品の併用など)のある患者では、trametinibの使用は慎重に行うこと。
- 上記の患者では、消化管穿孔の徴候・症状について注意を払うこと。重度の腹痛が発現した場合には緊急に医師の診察を受けるよう、患者に伝えておくべきである。
- Trametinibの使用との関連が疑われる有害作用は、Yellow Card^Aを介して報告すること。

Trametinib [‘Mekinist’]は、単独またはdabrafenibとの併用で、BRAF V600変異陽性で切除不

^A Yellow Card Scheme副作用報告システムのサイト <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

能または転移性の悪性黒色腫の成人患者の治療を適応として承認を受けている。

◇消化管穿孔と大腸炎のリスク

EUの医薬品規制機関が、臨床試験、および副作用疑い症例(医療従事者からの報告、文献での報告)をレビューした結果、trametinibには消化管穿孔や大腸炎を引き起こす可能性があるとの結論された。レビューでは2015年11月19日までのすべての症例が評価され、trametinibによる治療中に消化管穿孔で死亡した患者4人が特定された。

◇症例報告

Trametinibの使用(単独、またはdabrafenibとの併用)と因果関係のあった可能性が高いと考えられる症例では、消化管穿孔の報告が多く(19例中13例)、消化管穿孔と大腸炎(3例)、および大腸炎のみ(3例)も、少数の報告があった。消化管穿孔の症例の多くは、消化管への転移、憩室炎、あるいは消化管穿孔を引き起こす可能性のある医薬品(非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイドなど)の使用など、リスク因子のあったことが報告に記載されていた。

症例の多くは、trametinibとdabrafenibとの併用療法を受けていた患者で発生していた。消化管穿孔や大腸炎の発現リスクは、trametinib単独療法、dabrafenibとの併用療法のいずれも、trametinibの使用開始後2カ月以内が最も高いと思われる。

Trametinibの臨床試験(単独療法として)によると、大腸炎または消化管穿孔の発現率は、およそ200人に1人である。

◇考えられる作用機序

Trametinibによる血管新生阻害作用と、消化管上皮細胞増殖阻害作用が、消化管穿孔の発現に関与すると考えられている。また、消化管への転移のある患者では、trametinibとdabrafenibとの併用療法の効果により腫瘍が急速に縮小し、その結果転移部位で腸管穿孔が生じる、という機序も考えられる¹⁾。

文 献

- 1) Kass SL, Linden AF, Jackson, PG. Bowel perforation associated with robust response to BRAF/MEK inhibitor therapy for BRAF-mutant melanoma: a case report. *Melanoma Manag* 2015; 2: 115–20.

参考情報

※英文タイトルの**Mekinist**▼のように▼(black triangle)のマークが付いた医薬品は、MHRAと英国医薬品委員会(Commission on Human Medicines:CHM)が集中的な安全性モニタリングを行っている新規承認医薬品である。これらの医薬品については、British National Formulary(英国医

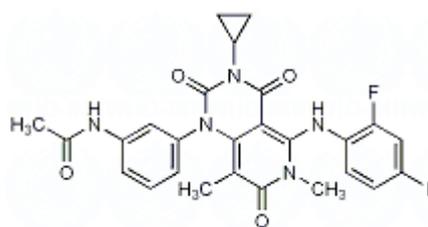
薬品集), 広告等において販売名の横に▼のマークが付される。原則として新規有効成分を含む有する医薬品が対象となる。詳しくは下記サイトを参照:

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/396808/Black_Triage_Scheme_-_new_medicines_and_vaccines_subject_to_EU-wide_additional_monitoring.pdf

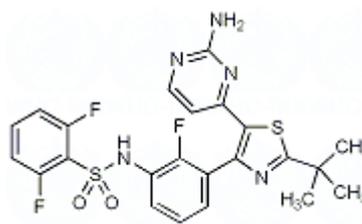
薬剤情報

◎Trametinib〔トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物, Trametinib Dimethyl Sulfoxide, MEK (Mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase:マイトジェン活性化細胞外シグナル関連キナーゼ)阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:承認取得済 海外:発売済

◎Dabrafenib〔ダブラフェニブメシル酸塩, Dabrafenib Mesilate, BRAF阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:承認取得済 海外:発売済



trametinib



dabrafenib

Vol.14(2016) No.08(04/21) R04

【カナダHealth Canada】

●Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬:胎児への有害性について評価

Summary Safety Review - Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitors - Assessing the Potential Harm to the Fetus

Safety Reviews

通知日:2016/03/02

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

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬は、血液のがんの治療に用いられる。Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬が胎児に有害作用をもたらす可能性は知られており、カナダの製品表示に記載されている。製品表示にはさらに、治療中の女性は有効な避妊法を用いることと記載されている。

- Health Canadaは、製造業者から受けた追加の安全性情報にもとづき、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬の使用が胎児に有害作用を及ぼすリスクについてさらに評価するため、安全性レビューを実施した。
- 安全性レビューの完了後、製造業者はimatinib[‘Gleevec’]の処方情報を改訂し、医師は治療開始前に女性患者が妊娠していないことを妊娠検査で確認することと記載した。

◇安全性レビュー^Aの結果

- Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬の使用による胎児での有害作用について、Canada Vigilance Programを介したカナダの症例報告は受けていない。
- レビュー時点で、imatinib[‘Gleevec’]を使用した妊婦に関し、世界全体で計27の研究や症例報告が科学文献で見出された。これらの研究や症例報告によれば、転帰として最も多かったのは「全体的に健康な乳児(overall healthy baby)」(50.2%)、次いで「選択的妊娠中絶」(30.7%)、「自然流産」(10.6%)、「先天性欠損」(8.4%)であった。
- 科学文献を含めレビューした情報から、dasatinib[‘Sprycel’]、nilotinib[‘Tasigna’]、およびbosutinib[‘Bosulif’]については、妊娠転帰に及ぼす影響に関して新たな知見は得られなかった。

◇結論および措置

- レビュー時点で、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬の処方情報には、先天性欠損、自然流産を含め、胎児への有害性に関する記載があった。また、治療中の女性は有効な避妊法を用いることと記載されている。
- この安全性レビューを受け、製造業者はimatinib[‘Gleevec’]の処方情報を改訂し、医師は治療開始前に女性患者が妊娠していないことを妊娠検査で確認することと記載した。他のチロシンキナーゼ阻害薬については、胎児への有害性が高まるエビデンスがないことおよびimatinibとは作用機序が異なることから^B、処方情報の改訂は勧告されなかった。
- レビューでは、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬を父親が使用した場合について、胎児に関する新たな安全性懸念は見出されなかった。Health Canadaは、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬を父親が使用した場合のリスクに関し、カナダの処方情報にすでに記載されている警告を改訂する必要はないと結論した。

薬剤情報

©Imatinib [イマチニブメシル酸塩, Imatinib Mesilate, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬]

^A 本安全性レビューは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の有害反応報告、カナダ国内外でのBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬の使用に関する知見などにもとづいて行った。

^B Imatinibは、Bcr-Ablチロシンキナーゼの他にも、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)やKitチロシンキナーゼを阻害するのに対し、他のチロシンキナーゼ阻害薬はBcr-Ablに対する選択性が高い。(訳注)

国内:発売済 海外:発売済

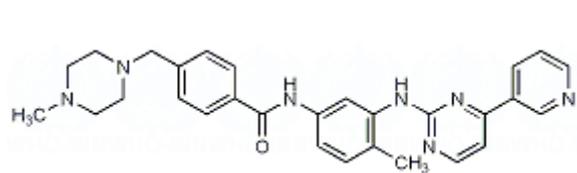
◎Dasatinib〔ダサチニブ水和物, Dasatinib Hydrate, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕

国内:発売済 海外:発売済

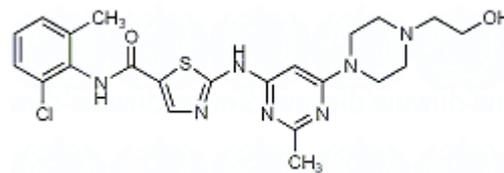
◎Nilotinib〔ニロチニブ塩酸塩水和物, Nilotinib Hydrochloride Hydrate, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕国内:発売済 海外:発売済

◎Bosutinib〔ボスチニブ水和物, Bosutinib Hydrate, チロシンキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬〕

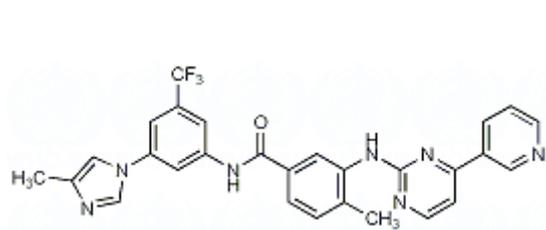
国内:発売済 海外:発売済



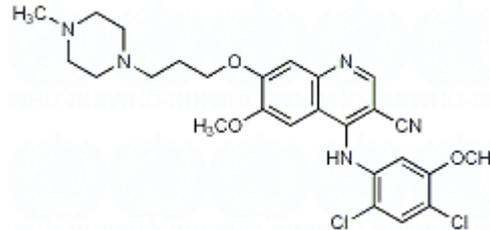
Imatinib



Dasatinib



Nilotinib



Bosutinib

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子