



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)】

- 抗精神病薬olanzapine (['Zyprexa'], ['Zyprexa Zydis'], ['Zyprexa Relprevv'], ['Symbyax']): 重篤な皮膚反応がまれに発現するリスクについてFDAが警告 2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- Riociguat ['Adempas']: 特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症の患者には使用しないこと 5
- 安全性モニタリングおよびReferral手続き—EMA年次報告書2015より 7
- シグナルに関するPRACの勧告—2016年4月11～14日PRAC会議での採択分 12

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

- Drug Safety Update Volume 9, Issue 10, May 2016
 - Pomalidomide ['Imnovid']: B型肝炎ウイルス再活性化のリスク 14

「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.15 (07/28) R01

【 米FDA 】

- 抗精神病薬 olanzapine ([‘ Zyprexa ’], [‘ Zyprexa Zydis ’], [‘ Zyprexa Relprevv ’], [‘ Symbyax ’]) : 重篤な皮膚反応がまれに発現するリスクについて FDA が警告

FDA warns about rare but serious skin reactions with mental health drug olanzapine (Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa Relprevv, and Symbyax)

MedWatch Safety Information, Drug Safety Communication

通知日 : 2016/05/10

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm500123.htm>

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM499603.pdf>

(抜粋)

◆MedWatch Safety Information

◇要約

抗精神病薬のolanzapineの使用により、まれではあるが、重篤な皮膚反応が発現し、進行した場合に身体の他の部位へ拡大する可能性があることをFDAは警告する。FDAは、すべてのolanzapine含有医薬品の製品表示に、この重度の皮膚症状(好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応:DRESS症候群)^Aについて記載した新たな警告を追加する。

FDA有害事象報告システム(FAERS)^Bデータベースの検索により、1996年(最初のolanzapine含有医薬品の承認時)以降、olanzapineの使用に関連したDRESS症候群の症例報告が、世界全体で23例特定された。FAERSにはFDAに提出された報告のみ収載されているため、FDAが把握していない症例がそれ以外にも生じている可能性が高い。Olanzapine使用患者でDRESS症候群を発現して死亡した症例が1例あったが、この患者は複数の医薬品を使用しており、それらも死因に関与していた可能性があった。

DRESS症候群は発疹から始まり、全身に拡大する可能性がある。発熱とリンパ節腫脹を伴い、また顔部腫脹が生じることもある。DRESS症候群により好酸球数が増加して、炎症や腫脹が引き起こされることがある。DRESS症候群は、肝臓、腎臓、肺、心臓、膵臓などの臓器に損傷をもたらし、死亡に至る可能性がある。DRESS症候群は致死性となり得る薬物有害反応であり、死亡率は最大10%である。

◇ ◇ ◇

^A Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

^B FDA Adverse Event Reporting System

◇患者向け助言

Olanzapine含有医薬品を使用している患者は、発熱とともに発疹、リンパ節腫脹、顔部腫脹などが生じた場合、直ちに医師の診察を受けるべきである。DRESS症候群では通常、このような複数の症状が同時にみられる。質問や懸念があれば、担当医に相談すること。担当医に相談せず、自己判断でolanzapineの使用中止や用量変更を行ってはならない。担当医から直接指示を受けずにolanzapineの使用を急に中止した場合、患者に害が及ぶ可能性がある。

◇医療従事者向け助言

DRESS症候群が疑われた場合、olanzapineによる治療を直ちに中止すべきである。現時点で、DRESS症候群に対する治療法はない。DRESS症候群を管理する上で重要なのは、DRESS症候群を早期に発見すること、原因薬物の使用をできるだけ早く中止すること、および支持療法を行うことである。多臓器に拡大した場合には、全身性副腎皮質ステロイドによる治療を検討すべきである。Olanzapineを処方する際、患者に重度の皮膚反応の徴候・症状について説明し、どのような場合直ちに診察を受けるべきか伝えること。

◆Drug Safety Communication

◇Olanzapineについて

- Olanzapineは、統合失調症および双極性障害の治療に用いられる非定型抗精神病薬である。双極性障害の治療では、olanzapineは単独で、または他の薬剤と組み合わせて用いられる。
- Olanzapineは幻覚、およびその他の精神病症状(支離滅裂な思考など)を改善する効果がある。Olanzapineは双極1型障害の躁症状を改善する効果もある。
- Olanzapineは、[‘Zyprexa’], [‘Zyprexa Zydis’], [‘Zyprexa Relprevv’], [‘Symbyax’]の各製品と、ジェネリック製品が販売されている。
- 双極1型障害のうつ症状の治療と、他の治療が奏功しなかったうつ病の治療用に、olanzapineとfluoxetineとの合剤である[‘Symbyax’]、およびジェネリック製品も販売されている。
- Olanzapineの使用に伴いよくみられる副作用は、眠気、疲労、体重増加、食欲亢進、低血圧、浮動性めまい、筋硬直、落ち着きのなさ、便秘、口内乾燥、振戦、身震いである。
- 2015年に米国の院外薬局では、olanzapine経口剤の処方が約410万件調剤され、約84万9千人の患者が処方・調剤されたolanzapine経口剤を受け取った¹⁾。

◇データの要約

FDA有害事象報告システム(FAERS)^Bデータベースの検索により、1996年(最初のolanzapine含有製品の承認時)以降、olanzapineの使用に関連したDRESS症候群の症例報告が、世界全体で23例特定された。Olanzapineの使用とDRESS症候群との関連を支持していた23例中、1例が死亡例であった。23例で報告されていた発現するまでの期間(中央値)は、olanzapineによる治療開始後19日であり、olanzapineによる治療期間(中央値)は2カ月であった。報告されていたolanzapineの

用量(中央値)は20 mg/日であったが、5 mg/日という低い用量でもDRESS症候群が報告されていた。

DRESS症候群発現後に死亡した1例では、剖検の結果、死因はolanzapineの使用に関連した急性心不全とされた。患者は入院中にDRESS症候群を新たに発現し、その後DRESS症候群が再発した。

22例の非致死例すべてで重篤な転帰が報告されており、そのうち18例は入院を要した。1例ではolanzapineの使用再開後にDRESS症候群を再発したと報告されていた。9例では、olanzapineの使用中止後、症状が完全に消失したと報告されていた。また6例は、DRESS症候群がolanzapineに特異的な反応かを確認する試験で陽性の結果を示していた症例であった。試験とは、薬剤リンパ球刺激試験、パッチテスト、リンパ球幼若化試験、および他のアレルギー精密検査などである。Olanzapineと、DRESS症候群を引き起こすことが知られている他の薬剤(構造がolanzapineに類似しているもの)との間で、交差反応が起こる可能性がある。

DRESS症候群は致死性となり得る薬物有害反応であり、死亡率は最大10%である。DRESS症候群の病因は明らかになっていないが、薬剤の代謝経路での解毒機能欠損など、遺伝的因子と免疫性因子の組み合わせによって発症し、有毒な代謝物の生成や免疫反応が引き起こされると考えられている。ウイルス〔ヘルペスウイルス(HHV-6, HHV-7)やEpstein-Barrウイルス(EBV)]による感染症でのウイルス再活性化も、免疫反応の誘導または増幅に関与している可能性がある²⁾。

文献および関連資料

- 1) Source: IMS Health, National Prescription Audit (NPA) and Total Patient Tracker (TPT), Extracted April 2016. Prescription and Patient data do not include injectable formulations of olanzapine.
- 2) Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):709.e1-9.

薬剤情報

©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

Vol.14 (2016) No.15 (07/28) R02

【 EU EMA 】

●Riociguat[‘Adempas’]:特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症の患者には使用しないこと

Adempas not for use in patients with pulmonary hypertension caused by idiopathic interstitial pneumonia

Press release

通知日:2016/06/24

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/06/news_detail_002558.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症の患者を対象とした[‘Adempas’]の臨床試験が早期中止されたことを受け、EMAが勧告を行った。



EMAは、riociguat[‘Adempas’]を、特発性間質性肺炎に伴う肺高血圧症(以下、PH-IIP^A)の症状を呈している患者では使用しないよう勧告した。[‘Adempas’]をPH-IIP患者で使用することは承認されていない。第II相臨床試験のRISE-IIP試験が早期中止されたことを受けて、この勧告が行われた。RISE-IIP試験は、PH-IIP患者集団での[‘Adempas’]の効果を調査・検討していた。予備的結果で、[‘Adempas’]使用群では、プラセボ群に比べ、死亡数、および呼吸障害や肺感染を含む重篤な有害事象の症例数が多いことが示された。入手したデータから、PH-IIP患者での[‘Adempas’]による治療について、臨床的に意味のあるベネフィットは示されていない。

[‘Adempas’]の製品情報は、同薬がPH-IIP患者で使用されることがないように、PH-IIPには禁忌である旨を追加して改訂される予定である。[‘Adempas’]が現在適応となっている患者集団は、RISE-IIP試験に組み入れられた患者集団とは異なっている。適応内使用では、[‘Adempas’]のベネフィットは引き続きリスクを上回っている。

◇医療従事者向け情報

- RISE-IIP試験の早期中止、および同試験からの予備的データにもとづき、[‘Adempas’]の処方情報に、PH-IIP患者では禁忌である旨が記載される予定である。
- 中止された臨床試験には145人のPH-IIP患者が組み入れられ、[‘Adempas’]かプラセボのいずれかの使用群に分けられた。主要評価項目は、26週間の治療後における6分間歩行距離の改善であった。
- 試験を中止するに至った中間評価の時点で、21例の死亡が観察され、そのうち17人は[‘Adempas’]、4人はプラセボを使用していた。重篤な有害事象(多くは呼吸器疾患または肺感染)も、[‘Adempas’]使用群で多くみられた。

^A pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonia

- 予備的データから、PH-IIP患者での[‘Adempas’]による治療について、臨床的に意味のあるベネフィットは示されなかった。
- PH-IIPでの[‘Adempas’]の使用は承認されていない。適応内使用での[‘Adempas’]のベネフィット/リスク・バランスは引き続き良好である。
- PH-IIP患者が[‘Adempas’]による治療を受けている場合、この治療を中止し、患者の臨床状態を注意深くモニターすべきである。
- EMAの勧告を伝達するための医療従事者向け通知が送付される予定である。

◇Riociguat[‘Adempas’]について

Riociguat[‘Adempas’]は、2014年3月27日にEUで承認された。以下のタイプの肺高血圧症の成人患者で、身体活動能力を改善するため用いられる。

- 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)^B
- 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)^C。PAHに関しては、特発性(原因不明)もしくは遺伝性のPAH、または結合組織病を原因とするPAHで、有効性が示されている。

◇手続きについて

[‘Adempas’]に関する勧告は、安全性シグナルのレビューの結果、行われた。安全性シグナルとは、医薬品によって引き起こされた可能性がある有害事象で、さらなる調査・検討を必要とする、新規の、またはエビデンスの不十分な有害事象に関する情報である。

安全性シグナルのレビューは、ヒト用医薬品の安全性問題の評価を担当するファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Dが実施した。この件では、シグナルの評価の結果、中央承認薬の規制措置(すなわち、新たな禁忌を記載するための製品情報の改訂)に関する勧告となったため、PRACによる勧告はEMAのヒト用医薬品委員会 (CHMP)^Eに提出され、CHMPの承認を得た。

[‘Adempas’]の販売業者はこの勧告に沿った措置を講ずる見込みである。

薬剤情報

◎Riociguat[リオングアト, 可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase:sGC) 刺激薬, 肺高血圧症治療薬]国内:発売済 海外:発売済

^B chronic thromboembolic pulmonary hypertension
^C pulmonary arterial hypertension
^D Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
^E Committee for Medicinal Products for Human Use

Vol.14 (2016) No.15 (07/28) R03

【 EU EMA 】

●安全性モニタリングおよび Referral 手続き—EMA 年次報告書 2015 より

Safety monitoring, Referral procedures

Annual Report 2015

通知日:2016/05/20

http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500206482

EMAの2015年の年次報告書から、ファーマコビジランスに関する部分を抜粋して紹介する。

【安全情報部】



(抜粋)

3.1.4 安全性監視活動

EMAおよびEU加盟各国は、EUの医薬品安全性モニタリング、すなわち‘ファーマコビジランス’システムの調整役を務めている。これらの国々の規制機関はEUのネットワークを通じて医薬品の安全性を常にモニタリングし、医薬品の承認以降に安全性プロファイルやベネフィット/リスク・バランスに変化が見られた場合、何らかの対策を講じる。EMAのファーマコビジランス・リスク評価委員会 (PRAC)^Aは、EUの医薬品安全性監視の中心的役割を担っている。PRACの活動は、医薬品の安全性モニタリングとリスク管理の全ての面に及ぶ。

◆EudraVigilance — 医薬品有害反応

医薬品の安全性モニタリングでのEMAの主要な責務は、欧州のファーマコビジランスシステムの調整、医薬品の安全かつ有効な使用に関する情報の提供、EudraVigilanceシステムの運用管理などである。EMAおよびEU加盟国の医薬品規制機関は、EudraVigilanceに報告された医薬品有害反応 (ADR)^Bデータを継続的にモニタリングし、新規のリスクか、既知のリスクに変化があったのか、また、ある医薬品の全体的なベネフィット/リスク・バランスにそのリスクが影響を及ぼすかを判断するよう、法令により求められている。

- 2015年に120万件以上のADR報告がEudraVigilanceに収載され、2014年と比較して8.5%の増加であった。これは主に欧州経済地域 (EEA)^C外の国から寄せられた中央審査方式での承認薬 (CAP)^Dに関する副作用報告数が増加したことによる (図1)。
- EEA内の患者からの報告は4万8千件以上あり、2014年と比較して30%増加した (図2)。これは、患者が経験した副作用を自ら報告しようとする意欲の高まりを示す好ましい傾向である。

^A Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

^B adverse drug reaction

^C European Economic Area

^D centrally authorised product

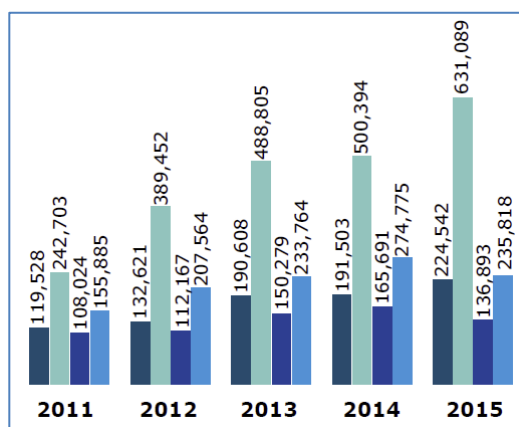


図1: 報告地域別(EEA内または外)のADR報告(2011~2015年)

■ EEA内でのCAPのADR報告 ■ EEA外からのCAPのADR報告 ■ EEA内でのNAPのADR報告
 ■ EEA外からのNAPのADR報告
 (EEA: 欧州経済地域 CAP: 中央審査方式で承認された医薬品 NAP: 各国審査方式で承認された医薬品
 ADR: 医薬品有害反応)

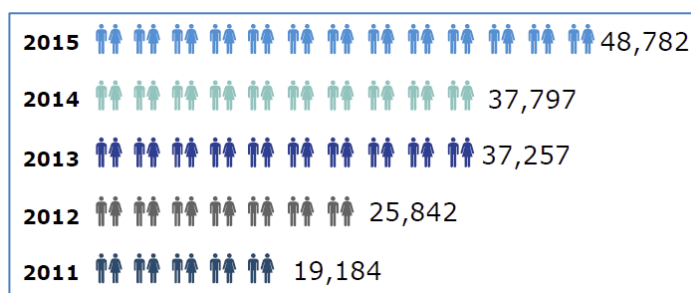


図2: 患者からのADR報告(2011~2015年)

◆シグナル検出

安全性シグナルとは、医薬品によって引き起こされた可能性のある有害事象で、新たに見出されたか、またはエビデンスが不十分なもの、さらに調査・研究する必要があるものを指す。シグナルは、有害反応の自発報告、臨床研究、学術文献など、さまざまな情報源から生成される。安全性シグナルの評価は「通常のファーマコビジランス活動」^Eとして行われ、報告された有害事象と医薬品との間の因果関係の有無を判断する。因果関係が確立されたか因果関係がある可能性が高いと判断された場合には規制措置が必要となることがある。規制措置は通常SmPC^F(製品概要)やPL^G(添付文書)の改訂という形をとる。

- 2015年に、2,372の潜在的シグナルがEMAによってレビューされ、そのうちの88%がEudraVigilanceデータベースのモニタリングで検出された。
- 2015年に、合計で102の確定したシグナルがPRACによって優先順位付けされ、分析された。
- これらのシグナルのうち、61件はEMAにより詳細な評価のため検証され、41件のシグナルはEU加盟国により検出されて検証された。
- PRACによって評価されたシグナルの3つに1つは、製品情報改訂(重要で新たな安全性情報を処方者に注意喚起するためのDHPC^Hレターの配布、4件^Iを含む)の勧告に直接結びついていた。
- シグナルのうち1つは詳細な評価を必要としたため、referral手続きの対象となった^J。

^E routine pharmacovigilance activities

^F summary of product characteristics

^G package leaflet

^H direct healthcare professional communication

^I C型肝炎治療薬のdaclatasvirなどと不整脈、fingolimodとPML、paliferminと感染症など(訳注)

^J SGLT2阻害薬のcanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozinと糖尿病性ケトアシドーシス(訳注)

- 5つのシグナルは、RMP^K改訂や臨床研究実施の勧告など、別の規制措置が取られることとなった^L。
- 検証されたシグナルの3分の1は追加データを必要としたため、2015年末の時点でまだPRACによるレビュー中であった。
- 検証されたシグナルの約4つに1つはレビューが完了し、通常のパーマコビジランス活動でフォローアップするよう勧告された。

◆ 定期的安全性最新報告 (PSUR)^M

製造販売承認取得者 (MAH)^Nは、医薬品の承認後、ベネフィット/リスク・バランスの評価に関する報告書を予め規定されたスケジュールに従い定期的に規制当局に提出するよう求められている。この報告書は医薬品のベネフィットとリスクに関するデータを要約したものであり、当該医薬品を用いて行ったすべての臨床試験のデータを考慮に入れている (承認適応および未承認適応の両方に関する試験を含む)。EMAは、CAPおよび複数の加盟国で承認されている医薬品について、これらの報告書の解析を支援するための手続きを担当する。この報告書は定期的安全性最新報告 (PSUR)^Mと呼ばれるが、評価が同一有効成分を含有する複数の医薬品を対象とする場合、この手続きを、定期的安全性最新報告の統一評価手続き (PSUSA)^Oと呼ぶ。

- 2015年に、PRACによるPSURおよびPSUSAの評価にもとづき633件の勧告が通知された。これは、2014年に比べ、35%の増加であった。
 - 2015年に、EMAは各国承認薬 (NAP)^Pにのみ含有されている有効成分の統一評価を開始した。これらは2015年に評価が完了した医薬品全体の約30%を占めていた (表1)。
- 5回の評価あたり1回強で、患者が医薬品を安全かつ効果的に使用できるよう、製品表示の改訂が行われている。

表1: 作成されたPSURおよびPSUSAの数

	2012	2013	2014	2015
PSUR (CAPのみ)	20	430	426	470
PSUSA	0	6	45	163
PSUSA (CAPとNAP)	0	6	45	27
PSUSA (NAPのみ)	0	0	0	136
全体	20	436	471	633

^K risk management plan (リスク管理計画)

^L nalmefene と自殺念慮, sildenafilと小児の適応外使用での肺出血, teriparatideと非尿毒症性のカルシフィラキスなど (訳注)

^M periodic safety update report

^N marketing authorisation holder

^O periodic safety update single assessment

^P nationally authorised product

表2: PRACによるPSURおよびPSUSAの評価結果

	2012	2013	2014	2015
現状維持	17	360	383	500
CHMP/CMDh ^Q からの変更の指示	3	76	88	133
販売停止	0	0	0	0
承認取り消し	0	0	0	0
全体	20	436	471	633

◆市販後安全性研究(PASS)^Rと市販後有効性研究(PAES)^S

市販後安全性研究(PASS)は、医薬品承認後に安全性に関する追加情報を得るため、またはリスク管理対策の有効性を評価するために実施する研究である。PASSは承認後の義務の一環としてMAHに課せられることがある。EMAのPRACは、MAHに課せられたPASSについて、プロトコルや研究結果を評価する責任を負う。

- 2015年にPRACは、医薬品の安全性に関する追加情報を得るためMAHに課したPASSのプロトコルを、20件評価した。

市販後有効性研究(PAES)は、医薬品が販売承認を受けた後に実施される。その目的は、医薬品の販売後に初めて調査が可能な、承認適応でのベネフィット面に関するデータを収集するためである。

- 実生活の場で患者が使用している医薬品のベネフィットに関する追加データを収集するため、23件のPAESがCHMPによりMAHに課せられた。

◆承認取り消しの通知

2014年以降、MAHは、いずれかの加盟国で医薬品の販売を中止した場合、すべての加盟国で同じ措置が行われるよう、各国規制機関に報告するよう求められている。EMAは、これらの規制措置についてEU全体での調整役を務めている。

- EMAは2015年に、市場から撤退した医薬品に関する通知を160件受けた。2014年は132件であった。

^Q Co-ordination Group for Mutual-recognition and Decentralised Procedures – Human (相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)

^R post-authorisation safety study

^S post-authorisation efficacy study

3.1.5 Referral procedure (付託手続き)^T

Referral procedure (付託手続き)は、医薬品の安全性またはベネフィット/リスク・バランスへの懸念や、医薬品の使用に関する加盟国間での不統一に対処するために用いられる。Referralでは、EMAがEUを代表して、ある特定の医薬品や医薬品クラスに関する科学的評価を実施し、EU全体で調和した方針をとるための勧告を決定するよう求められる。勧告はその後、欧州委員会によって、また頻度は低いものの各国承認薬のみが関わる場合に限りCMDh^Qによって、EU全体で法的拘束力のある決定が採択される。

- 2015年には21件のreferral procedureが開始された(図4)。
- このうち、5件がファーマコビジランス関連(ファーマコビジランス法の第31条、第20条または第107i条にもとづく)であった(図4)。
- 残りの16件のreferral procedureは、医薬品の有効性もしくは品質への懸念に対処するため、またはEU全体で製品情報を調和させる必要があるため、あるいは相互認証方式および分散審査方式において加盟国間で相違が生じたため、開始された。

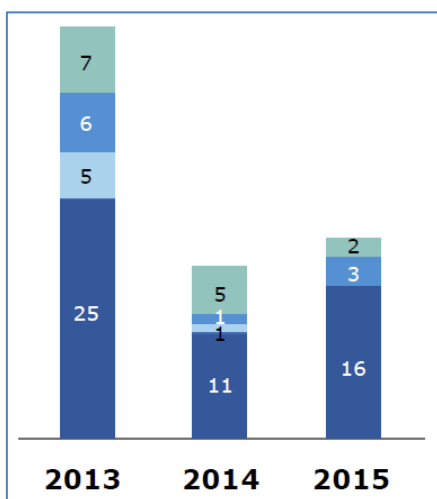


図4: ヒト用医薬品に関して2013~2015年に開始されたarbitrationおよびreferral

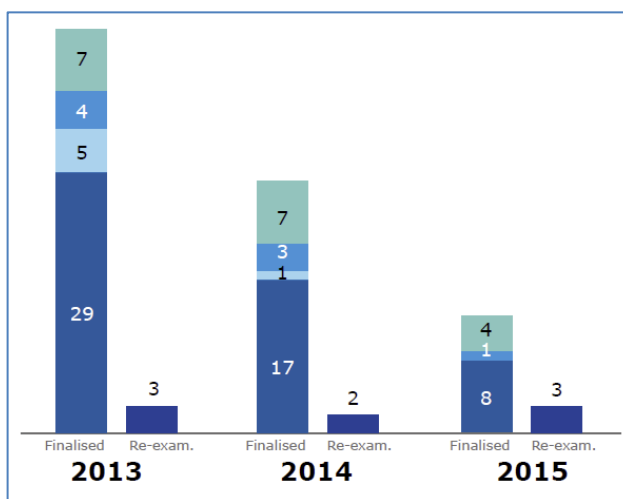


図5: ヒト用医薬品に関して2013~2015年に完了またはre-examinationとなったarbitrationおよびreferral

■ 第31条関連のreferral ■ 第20条関連のreferral ■ 第107i条関連のreferral ■ その他のreferral ■ Re-examination

◆ 関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.11 No.11 (2013/05/23), Vol.08 No.18 (2010/09/02)

^T Referral procedureやファーマコビジランス法の第31条、第20条または第107i条に関しては、医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.10 No.24 (2012/11/22) 参照。

Vol.14(2016) No.15(07/28) R04

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2016 年 4 月 11～14 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 11-14 April 2016

Signal management

通知日:2016/04/28

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/04/WC500205237.pdf

(Web掲載日:2016/05/10)

(抜粋)

本記事は、2016年4月11～14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。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)^Dへ承認を得るため提出され^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へ情報提供のため提出される^G。その後、PRACの勧告に従った対応をMAHが取ることが見込まれる。



1. 製品情報改訂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 ^C への勧告内容
olanzapine ^H	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS症候群) ^I	EudraVigilanceの症例報告や文献で公表された症例報告のエビデンスにもとづき、DRESS症候群についての記載を追加して製品表示を改訂すること。変更 (variation) を2カ月以内に提出。

^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(2016年4月25～28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 医薬品安全性情報【米FDA】本号p.2参照。

^I drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

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
adalimumab	急性熱性好中球性皮膚症(スウィート症候群)	2016年6月30日までに補足情報を提出すること。
cobicistat 含有製品: cobicistat; cobicistat/atazanavir sulfate; cobicistat/darunavir; cobicistat elvitegravir/ emtricitabine/tenofovir alafenamide; cobicistat/elvitegravir/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	副腎皮質ステロイドとの相互作用により副腎抑制を引き起こす。	2016年6月30日までに補足情報を提出すること。
fulvestrant	エストラジオールアッセイに干渉してエストラジオール検査値の誤測定を引き起こす。	2016年6月30日までに補足情報を提出すること。
iomeprol	溶血	2016年6月30日までに補足情報を提出すること。

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
canagliflozin ; canagliflozin/metformin	下肢切断のリスク ^J が上昇する可能性がある。	医療従事者向け通知 (DHPC) ^K の配布； canagliflozinについて、規則 (EC) No 726/2004第20条にもとづく手続き内でさらに対策を講じること。
C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬: daclatasvir ; dasabuvir ; ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ; simeprevir ; sofosbuvir ; sofosbuvir/ledipasvir	肝細胞癌の予想外の早期再発。	C型肝炎治療用の直接作用型抗ウイルス薬について、規則 (EC) No 726/2004 第20条にもとづく手続き内で対策を講じること。
flucloxacillin, および他のベータラクタマーゼ耐性型ペニシリン: cloxacillin ; dicloxacillin ; nafcillin ; oxacillin	paracetamolとの併用で flucloxacillinを投与後の代謝性アシドーシス。	通常のパーマコビジランス活動で対応すること。

^J 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.12 (2016/06/16) 参照。

^K Direct Healthcare Professional Communication

組換え型第 VIII 因子： 抗血友病因子（組換え型）； moroctocog alfa； octocog alfa	使用歴のない患者でのイン ヒビター発現。	製品情報に常に最新の知見を 取り入れるため、インヒビター発 現に関して発表された研究をモ ニターすること。
---	-------------------------	--

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.15(07/28) R05

【 英MHRA 】

- Pomalidomide[‘Imnovid’]: B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク

Pomalidomide (Imnovid▼): risk of hepatitis B reactivation

Drug Safety Update Volume 9, Issue 10, May 2016

通知日: 2016/05/10

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/pomalidomide-imnovid-risk-of-hepatitis-b-reactivation>

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/522189/pdf_May_2016.pdf

Pomalidomide[‘Imnovid’]▼^Aによる治療の開始前に、すべての患者でB型肝炎ウイルス感染の有無を検査で確定すること。



◇医療従事者向け助言

- Pomalidomideによる治療の開始前に、B型肝炎ウイルス感染の有無を検査で確定すべきである。
- 検査結果で陽性であった患者は、B型肝炎治療の専門医の診察を受けることが推奨される。
- 既往感染者では、pomalidomideによる治療期間を通して、ウイルス再活性化の徴候・症状が現れないか注意深くモニターすべきである。
- Pomalidomideの使用との関連が疑われる有害反応は、Yellow Card^Bを介して報告すること。

^A ▼ (black triangle) のマークについては、医薬品安全性情報【英MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)を参照。(訳注)

^B 英国のYellow Card Scheme 副作用報告システムについては下記サイトを参照：
<https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

Pomalidomideは、再発または難治性の多発性骨髄腫の成人患者において、lenalidomideおよびbortezomibによる治療を含む2種類以上のレジメンによる治療歴があり、直近の治療で増悪を示した場合にdexamethasoneとの併用治療が承認されている。

◇B型肝炎ウイルス再活性化のリスク

EUの医薬品規制機関が、臨床試験や、医療従事者の報告および文献^{1,2)}から得られた医薬品有害反応の疑い症例をレビューした結果、pomalidomideはB型肝炎ウイルスの再活性化を引き起こす可能性がある結論した。

レビューでは、2015年8月7日までの世界全体での症例が評価され、pomalidomideによる治療中にB型肝炎ウイルスが再活性化した患者を5例特定した。2例は急性肝不全に至り、そのうち1例は致命的転帰を辿った。4例はpomalidomideの使用開始後1カ月以内に再活性化が起こった。

文 献

- 1) Yang JD, et al. Hepatitis B reactivation in patients with multiple myeloma and isolated positive hepatitis B core antibody: a call for greater cognizance. *Ann Hepatol* 2014;13: 461–65.
- 2) Danhof S, et al. Long-term disease control by pomalidomide-/dexamethasone-based therapy in a patient with advanced multiple myeloma: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2015; 8: 189–95.

関連情報

- 2016年4月22日付で、製薬企業から医療従事者向け通知が発行された。

https://assets.digital.cabinet-office.gov.uk/media/5731b28be5274a037b000003/DHPC_Imnovid_final_proof_UK.pdf

薬剤情報

◎Pomalidomide〔ポマリドミド, サリドマイド誘導体, 多発性骨髄腫治療薬, 悪性腫瘍治療薬〕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