



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5月FDA承認分)2

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- EudraVigilance—2015 年度年次報告書(2015 年 1 月 1 日～12 月 31 日).....8
- シグナルに関する PRAC の勧告—2016 年 5 月 10～13 日 PRAC 会議での採択分.....16

【カナダ Health Canada】

- Chlorhexidine 含有 OTC 外用消毒薬:重篤なアレルギー反応(過敏反応)のリスクに関する評価20

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

- Prescriber Update Vol. 37 No.2
 - スルホニル尿素系薬:心血管疾患リスクの可能性.....22

「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○○○は当該国における販売名を示し、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.16 (08/10) R01

【 米FDA 】

- 医薬品の安全性に関する表示改訂の概要(2016年5月FDA承認分)

Drug Safety Labeling Changes—May 2016

FDA MedWatch

通知日:2016/06/10

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm505586.htm>

この概要では、各医薬品の枠組み警告、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), PI (Patient Information): 患者用情報,
 PCI (Patient Counseling Information): 患者カウンセリング情報

米国での販売名(一般名)	改訂された項目					
	BW	C	W	P	AR	PPI/MG
Anaprox (naproxen) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Ansaid (flurbiprofen) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Arthrotec (diclofenac sodium/misoprostol) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○	○	○	○	○	PCI, MG
Caldolor (ibuprofen) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Cambia (diclofenac potassium) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG

^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。表中の*は、複数の薬剤について同じ表示改訂があったことを示す(p.7の参考情報を参照)。(訳注)

Cataflam (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Celebrex (celecoxib) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Daypro (oxaprozin) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Daypro Alta (oxaprozin) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Duexis (ibuprofen and famotidine) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○	○	○	○	○	PCI, MG
Dyloject (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Fanapt (iloperidone)	○		○	○		
Feldene (piroxicam) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Flector (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Indocin Capsules (indomethacin) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Indocin SR (indomethacin) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Indocin Suppositories (indomethacin) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Indocin Suspension (indomethacin) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
indomethacin <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Invokamet (canagliflozin and metformin HCl)	○	○	○	○		

Juxtapid (lomitapide)	○		○	○		PCI, MG
Kynamro (mipomersen)	○		○	○	○	MG
Mobic Suspension (meloxicam) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Mobic Tablets (meloxicam) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Nalfon (fenoprofen) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Napreelan (naproxen) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Naprosyn (naproxen) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Naprosyn Suspension (naproxen) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Naprosyn-EC (naproxen) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Pennsaid 1.5% (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Pennsaid 2% (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Ponstel (mefenamic acid) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Potiga (ezogabine)	○		○	○	○	
Solaraze (diclofenac sodium) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○			PCI, MG
Sprix (ketorolac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG

Tivorbex (indomethacin) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Treximet (naproxen and sumatriptan) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Vimovo (naproxen/esomeprazole magnesium) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○	○	○	○	○	PCI, MG
Vioxx (rofecoxib) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Voltaren (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Voltaren Gel (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Voltaren-XR (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Zipsor (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
Zorvolex (diclofenac) <i>*Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema</i>	○		○	○		PCI, MG
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Crestor (rosuvastatin calcium)		○			○	PCI, MG
Dobutamine in 5% Dextrose Injection, USP in Flexible Plastic Containers		○		○	○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Adrenalin (epinephrine injection, USP)			○	○	○	
Alli (orlistat) Capsules			○			
AUVI-Q Autoinjector (epinephrine injection, USP)			○	○	○	
Caverject Impulse (alprostadil for injection)			○	○		PCI, PI

Cefepime Injection			○	○	○	PCI
Cometriq (cabozantinib)			○	○		PCI, MG
Cotellic (cobimetinib)			○	○		MG
Doryx (doxycycline hyclate delayed-release tablets)			○	○		
Epinephrine Injection, USP (epinephrine, 1:1000)			○	○	○	
EpiPen and EpiPen Jr. (epinephrine injection) Auto-Injector			○	○	○	
Extavia (interferon beta-1b)			○	○	○	PCI
Faslodex (fulvestrant)			○	○		
Habitrol (nicotine transdermal system) Patch			○			PPI
Invokana (canagliflozin)			○	○		
Inspira (eplerenone)			○	○	○	
Lenvima (lenvatinib)			○	○		PCI, MG
Lithobid (lithium carbonate USP)			○	○		
Nicoderm CQ (nicotine transdermal system)			○			
Opdivo (nivolumab)			○	○	○	
Orkambi (lumacaftor/ivacaftor)			○	○		
Sterile Water for Injection, USP			○			
Teflaro (ceftaroline fosamil)			○	○	○	
Twinject, Adrenaclick & Epinephrine Injection USP Auto-Injector			○	○	○	
Tysabri (natalizumab)			○	○		
Xarelto (rivaroxaban)			○	○		MG
Zarontin (ethosuximide)			○		○	MG
Zelboraf (vemurafenib)			○	○	○	PI, MG

Zithromax (azithromycin) Zithromax IV (azithromycin for injection)			○	○	○	
Zytiga (abiraterone acetate)			○	○	○	PPI
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Ativan (lorazepam)				○		
Caverject Sterile Powder (alprostadil for injection)				○		
Folotyn (pralatrexate injection)				○		
Votrient (pazopanib)				○		PCI, MG
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Acular LS (ketorolac tromethamine ophthalmic solution)					○	
Busulfex (busulfan)					○	
Haldol (Haloperidol Lactate) Haldol (Haloperidol Decanoate)					○	
Imbruvica (ibrutinib)					○	
Kineret (anakinra)					○	
Tygacil (tigecycline)					○	
	BW	C	W	P	AR	PPI/ MG
Belsomra (suvorexant)						MG

参考情報

**Risks of Cardiovascular Thrombotic Events, Heart Failure, Edema*

NSAIDクラスの薬剤について、致死性となり得る重篤な心血管系血栓イベントのリスクなどに関し、枠組み警告をはじめとする改訂が行われた。

・医薬品安全性情報【米FDA】Vol.13 No.17 (2015/08/27) 参照

Vol.14(2016) No.16(08/10) R02

【 EU EMA 】

●EudraVigilance—2015年度年次報告書(2015年1月1日～12月31日)

2015 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission

通知日:2016/03/17, 2016/05/04(更新日)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/03/WC500203705.pdf

(抜粋)

◆緒言

ファーマコビジランスは、EUでの市販後医薬品のベネフィット/リスク・バランスを最適化するために必須の活動である。EU regulatory networkは、EU加盟国の規制機関、欧州医薬品庁(EMA)、欧州委員会(EC)で構成されている。医薬品のリスクが新たに検出されていないか、既知のリスクに変更が生じていないかについて、EU regulatory networkが常にモニターし、評価を行い、対策を講じている^A。

このファーマコビジランス活動を行うための重要なツールがEudraVigilanceである。EudraVigilanceは医薬品有害反応報告を収載した欧州のデータベースであり、EUで承認された医薬品の安全性モニタリングのため、すべてのEU加盟国とEMAが活用している。EudraVigilanceには現在620万症例に関する950万件の有害反応報告が収載されており、世界で最も大規模な医薬品有害反応データベースの1つである。本データベースは2つのモジュール(EVPM^BとEVCTM^C)から成り、EMAがEU networkを代表して維持・管理している。

本年次報告は、EUの法令^Dに従って作成されており、2015年に実施されたEudraVigilance関連の活動を要約するものである。

◆EudraVigilanceデータベースとシグナル管理プロセスへの支援

EMAおよびEEA^E各国の医薬品規制機関による継続的な医薬品安全性モニタリングが進められ、2015年に計21,618件のeRMR^Fが作成された。このうち15,879件は通常のeRMR(月1回作成)、

^A EMAの年次報告書2015も参照。

・医薬品安全性情報【EU EMA】Vol.14 No.15(2016/07/28)(前号)

^B EudraVigilance Post-authorisation Module:市販後の自発報告を受ける市販後報告モジュール

^C EudraVigilance Clinical Trials Module:臨床試験(介入研究)からの報告のみを対象としたモジュール

^D Regulation (EC) No.726/2004, Article 24(2), paragraph 2

^E European Economic Area:欧州経済地域

^F electronic Reaction Monitoring Report:有害反応モニタリング電子報告。

[EudraVigilanceから抽出したデータで、一定期間分(現状では1カ月分あるいは2週間分)の個別症例の概要がわかる。以下のEMA資料SOP/H/3065を参照。(訳注) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Standard_Operating_Procedure_-_SOP/2009/09/WC500002962.pdf]

5,739件はモニタリング強化対象の医薬品についてのeRMR(2週間に1回作成)であった。

◆シグナル検出

シグナルとは、1例以上観察された、医薬品によって引き起こされた可能性のある有害反応に関する情報であり、さらに調査を必要とするものをいう。2015年に、EMAのSignal Management Teamは計2,372の潜在的シグナル^Gを詳細にレビューした。これは前年と比較して、17%の増加である。この増加は、EudraVigilanceに収載されたICSR^Hの報告数の増加により説明できると思われる。

2015年のEMAの潜在的シグナルの主要なソースは引き続きEudraVigilanceであり、潜在的シグナルの87.8%がEudraVigilanceからであった。これは前年とほぼ同じであった(2014年は86.7%)。EudraVigilanceに加えて、科学文献からの潜在的シグナルにも増加がみられた(潜在的シグナルの8.7%)。さらに、他の規制機関^Iからの情報によるものが2.3%、その他の情報源からは1.2%であった。

表:EMAがレビューした潜在的シグナルに関して講じられた措置の概要

講じられた措置	2015年1～12月の 潜在的シグナル	%	2014年1～12月の 潜在的シグナル	%
検証の結果シグナルと確定されず(終了)	2,045	86.2	1,657	81.6
検証中	176	7.4	280	13.8
モニタリングを継続	90	3.8	59	2.9
EMAによりシグナルと確定され、 PRACによる優先順位付け/評価を受けた	61	2.6	34	1.7
計	2,372	100.0	2,030	100.0

2015年は前年と比較して、EMAによりシグナルと確定され、PRAC^Jの評価を受けたシグナルの数がかなり増加した(2015年:61, 2014年:34)。モニタリングを継続中の潜在的シグナルの数も3.8%まで増加した(2014年は2.9%)(表)。

◆PRACによる優先順位付けおよび評価が行われたシグナルの概要

検出・検証されたシグナル[Rapporteur(担当者)または担当の加盟国により確定されたシグナル]はすべて、初回解析と優先順位付けおよび評価を受けるためPRACに送られる。2015年にPRACにより優先順位付けおよび評価が行われた確定シグナルの数は102であった(2014年は90)。この102のシグナルのうち、61はEMAにより検証され(表)、41は加盟国により検証されたものであ

^G 医薬品と有害事象の組み合わせ。EudraVigilance データベースのスクリーニングで得られたもの、医学文献からのもの、他の規制機関から受けた情報など。

^H Individual Case Safety Report: 個別症例安全性報告

^I FDA: 23 件, 日本の PMDA/厚生労働省: 19 件, Health Canada: 7 件, WHO: 7 件

^J Pharmacovigilance Risk Assessment Committee: ファーマコビジランス・リスク評価委員会

た。検証は、有害反応モニタリング報告、ADR^K報告、医学文献およびその他の安全性データのスクリーニングによりADR報告を継続的にモニタリングする中で行われた。その情報源として、全体の64%がEudraVigilanceからのデータであった。

◇PRACが評価した102件のシグナルの内訳(図2)

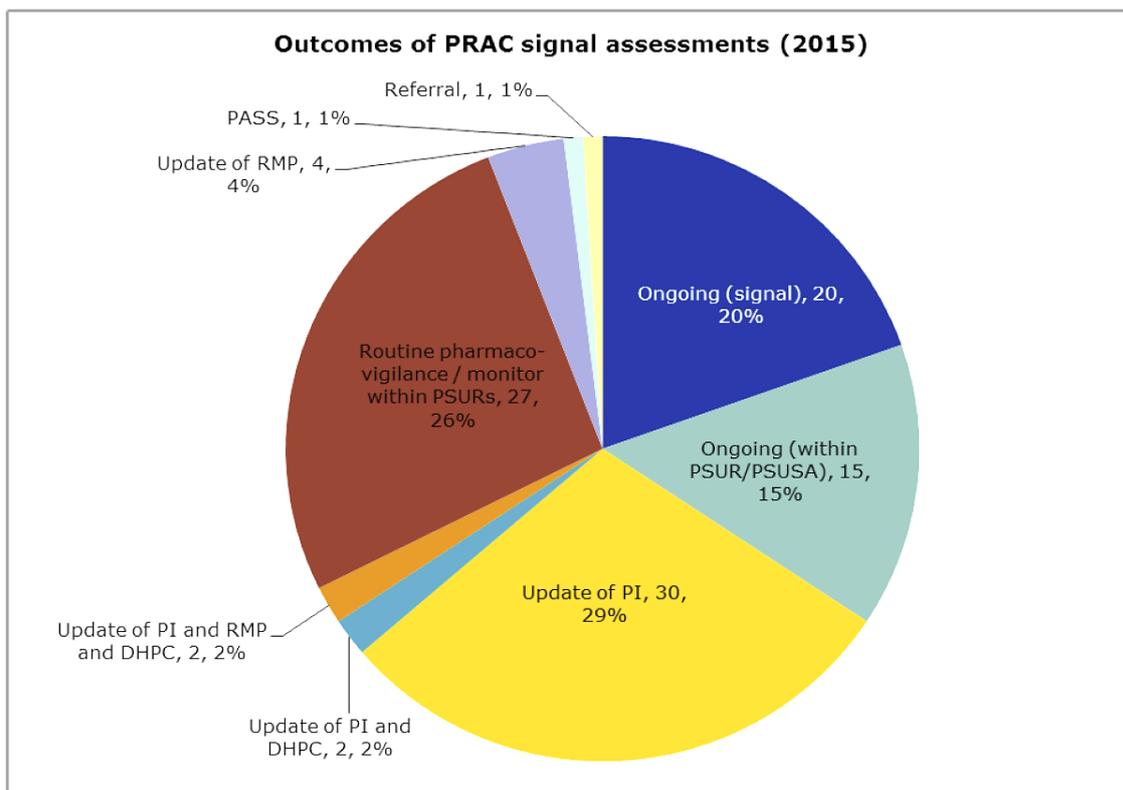


図2: PRACによるシグナル評価の結果(2015年)

- PI: product information (製品情報)
- DHPC: Direct Healthcare Professional Communication (医療従事者向け通知, ドクターレター)
- RMP: Risk Management Plan (リスク管理計画)
- PASS: Post-Authorisation Safety Study (市販後安全性研究)
- PSUR: Periodic Safety Update Report (定期的安全性最新報告)
- PSUSA: PSUR Single Assessment (同一有効成分を含有する医薬品に関するPSUR)

評価したシグナルのうちの34件(33%)が、製品情報改訂の勧告に至っていた。このうち4件では、重要な新たな安全性情報への注意を喚起するため、DHPCレターの発行もPRACにより勧告された。他の4つのシグナルの評価はRMP改訂に至った。1つのシグナルはreferral手続きにより評価中である(PRACがリスク最小化のための勧告を行った)^A。別の1つはPASSを通じて評価される予定である。27(26%)のシグナルは評価が終了し、今後は通常の安全性モニタリングの対象となる。35(35%)のシグナルの評価は現在進行中である(20はフォローアップのシグナル手続きで、15は次

^K Adverse Drug Reaction: 医薬品有害反応

回のPSUR/PSUSAで評価)。

2015年にPRACにより優先順位付けおよび評価が行われたすべてのシグナルのリストを下記に示す。進捗状況または結果は2016年1月12日時点であることに留意すること。

◇2015年にPRACにより優先順位付けおよび評価が行われたすべてのシグナル

医薬品名	安全性問題/シグナル	進捗状況/結果
adalimumab	自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) および溶血性貧血	進行中 ^L
adalimumab	痙攣	通常のパフォーマンス/PSUR の範囲内でモニター
adalimumab	糸球体腎炎	進行中
aflibercept	硝子体内注射後の全身曝露量が ranibizumabに比べて高い	通常のパフォーマンス/PSUR の範囲内でモニター
aliskiren	重度の低ナトリウム血症による神 経学的症状	PI改訂
alogliptin; Linagliptin	関節痛	進行中
amikacin	好酸球増加と全身症状を伴う薬 物反応 (DRESS)	通常のパフォーマンス/PSUR の範囲内でモニター
amiodarone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候 群 (SIADH)	PI改訂
amiodarone	膵炎	PI改訂
anakinra	血小板減少症	PI改訂
アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬: benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril,trandolapril, zofenpril	幻覚	通常のパフォーマンス/PSUR の範囲内でモニター
aripiprazole	攻撃性および関連事象	PI改訂
aripiprazole	高プロラクチン血症	PI改訂
atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, simvastatin	免疫性壊死性ミオパチー (IMNM)	PI改訂
非定型抗精神病薬: aripiprazole; asenapine; clozapine; lurasidone; olanzapine; paliperidone; quetiapine; risperidone; sertindole; ziprasidone; zotepine	急性腎不全	通常のパフォーマンス/PSUR の範囲内でモニター
axitinib	ネフローゼ症候群	進行中
bcr-ablチロシンキナーゼ阻害薬	HBV再活性化	進行中

^L シグナル評価の手続きが進行中。

benzodiazepines	アルツハイマー病	通常のパーマコビジランス/PSURの範囲内でモニター
bevacizumab	全身性強直性間代性発作	進行中(PSUR/PSUSAの範囲内)
ビスホスホネート系薬 (alendronic acid; alendronic acid, colecalciferol; clodronic acid; etidronic acid; ibandronic acid; neridronic acid; pamidronic acid; risedronic acid; tiludronic acid; zoledronic acid); denosumab	外耳道骨壊死	PI改訂 ^M
boceprevir	低ナトリウム血症	通常のパーマコビジランス/PSURの範囲内でモニター
canagliflozin, canagliflozin/metformin, dapagliflozin, dapagliflozin/metformin empagliflozin, empagliflozin/metformin	糖尿病性ケトアシドーシス	referral
carbidopa, levodopa	腸重積症	進行中
clopidogrel	グレープフルーツジュースとの薬物相互作用のため治療効果が低下する可能性あり	PI改訂
clopidogrel, prasugrel	抗血小板薬2剤併用療法における安全性	通常のパーマコビジランス/PSURの範囲内でモニター
clozapine	心筋炎	進行中
dabigatran	肺胞出血	進行中(PSUR/PSUSAの範囲内)
daclatasvir, sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir	不整脈	PI改訂およびDHPC配布
daptomycin	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)	進行中(PSUR/PSUSAの範囲内)
decitabine	器質化肺炎	進行中(PSUR/PSUSAの範囲内)
denosumab	難聴	通常のパーマコビジランス/PSURの範囲内でモニター
digoxin	心房細動患者での死亡	通常のパーマコビジランス/PSURの範囲内でモニター
donepezil	横紋筋融解症	PI改訂
enfuvirtide	アミロイドーシス	PI改訂
etanercept	下痢	通常のパーマコビジランス/PSURの範囲内でモニター
everolimus	リンパ浮腫	PI改訂
fingolimod	進行性多巣性白質脳症(PML)	PI改訂およびDHPC配布

^M PI改訂はビスホスホネート系薬にのみ適用。Denosumabについては、PRACはRMP改訂を勧告。

flucloxacillin, paracetamol;	paracetamolとの併用で flucloxacillinを投与後の代謝性 アシドーシス	進行中
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	進行中
gadodiamide; gadopentetic acid; gadoversetamide	急性腎障害患者での腎原性全身 性線維症	PI改訂
HMG-CoA還元酵素阻害薬: atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin	苔癬様薬疹	通常のパーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
ホルモン補充療法(HRT)薬(臍剤 を除く): ・エストロゲン単独, またはエストロ ゲン+プロゲステロゲン配合剤 (tibolone含有製品も対象) ・bazedoxifene/結合型エストロゲン 配合剤	卵巣癌のリスク上昇	PI改訂
ヒトフィブリノゲン/ヒトロンビン	腸閉塞	PI および RMP の改訂, DHPC 配 布
ヒト免疫グロブリン	可逆性後白質脳症症候群 (PRES)	進行中
ibrutinib	末梢性ニューロパチー	進行中(PSUR/PSUSAの範囲内)
infliximab	横紋筋融解症	通常のパーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
infliximab	甲状腺障害	進行中
インターフェロン α -2a, α -2b, β -1a, β -1b, ペグインターフェロン α -2a, α -2b, β -1a	肺動脈性肺高血圧症	PI改訂
ipilimumab	フォークト・小柳・原田症候群 (VKH)	PI改訂
latanoprost	薬剤処方変更後, 眼障害, 特に 眼刺激の報告が増加	PI改訂
leflunomide	大腸炎	PI改訂
leflunomide	肺高血圧症	PI改訂
lenalidomide	肺胞出血	進行中(PSUR/PSUSAの範囲内)
levetiracetam	脳症	進行中(PSUR/PSUSAの範囲内)
lithium	固形腎癌	PI改訂

長時間作用型グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 作動薬: liraglutide, exenatide, albiglutide, dulaglutide	甲状腺髄様癌	通常のファーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
mercaptopurine; azathioprine	リンパ増殖性障害	進行中
methotrexate	先天性心血管異常	進行中
methotrexate	進行性多巣性白質脳症 (PML), JCウイルス感染	通常のファーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
mitotane	性ホルモン障害および卵巣大嚢 胞の発現	進行中
nalmefene	自殺念慮	RMP改訂
natalizumab	貧血	PI改訂
olanzapine	好酸球増加と全身症状を伴う薬 物反応 (DRESS)	進行中
olanzapine	閉塞隅角緑内障	通常のファーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
oxybutynin	精神障害	PI改訂
palifermin	急性肺損傷での適応外使用によ る死亡例増加	通常のファーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
palifermin	感染	PIおよびRMPの改訂, DHPC配布
paliperidone	経口剤への小児の偶発的曝露	RMP改訂
pantoprazole	亜急性皮膚エリテマトーデス (SCLE)	PI改訂
paracetamol; phenylephrine	薬物動態学的相互作用: paracetamolとの同時投与で phenylephrineの生物学的利用率 が上昇	通常 of ファーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
paroxetine	攻撃性	PI改訂
peginterferon alfa-2a	後天性血友病	進行中
peginterferon alfa-2a	ギラン・バレー症候群 (GBS)	通常 of ファーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
pemetrexed	強皮症	進行中 (PSUR/PSUSAの範囲内)
pertuzumab	急性腎不全	進行中 (PSUR/PSUSAの範囲内)
pregabalin	低ナトリウム血症, および抗利 尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)	通常 of ファーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
組換え型第VIII因子: 抗血友病 因子 (組換え型); moroctocog alfa; octocog alfa	治療歴のない患者でのインヒビター 発現	進行中
regorafenib	急性膵炎	進行中 (PSUR/PSUSAの範囲内)
regorafenib	溶血	進行中 (PSUR/PSUSAの範囲内)
rivaroxaban	肺胞出血	進行中 (PSUR/PSUSAの範囲内)

saxagliptin; saxagliptin/metformin	急性腎障害	PASS
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) : citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, mirtazapine, paroxetine, sertraline セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (SNRI) : duloxetine, venlafaxine	母親のSSRI/SNRI使用による出生児での自閉症スペクトラム障害 (ASD) のリスク	進行中
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) : paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, sertraline	母親のSSRI使用による新生児での新たな奇形のリスク	通常 of フェーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
sildenafil	小児での適応外使用による肺出血	RMP改訂
sildenafil	非動脈炎性前部虚血性視神経症 (NAION)	通常 of フェーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
sitagliptin; vildagliptin	腸閉塞	通常 of フェーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
ナトリウム含有の発泡性, 分散性, 可溶性の薬剤	心血管事象	PI改訂
somatropin	過敏反応	進行中 (PSUR/PSUSAの範囲内)
sorafenib	急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP)	通常 of フェーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
sunitinib	腸壁気腫症	進行中 (PSUR/PSUSAの範囲内)
tamsulosin	尿失禁	通常 of フェーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
temsirolimus	心筋梗塞	PI改訂
teriparatide	狭心症	通常 of フェーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
teriparatide	非尿毒性のカルシフィラキシス	RMP改訂
thioctic Acid	インスリン自己免疫症候群 (IAS)	PI改訂
tigecycline	低フィブリノゲン血症	進行中
trabectedin	毛細血管漏出症候群	PI改訂
ustekinumab	類天疱瘡	進行中
valproateおよび関連物質	ミトコンドリア毒性	PI改訂
vismodegib	血管浮腫	進行中 (PSUR/PSUSAの範囲内)
warfarin	骨密度減少	通常 of フェーマコビジランス/PSUR の範囲内でモニター
ziprasidone	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS)	PI改訂

参考情報

※欧州委員会(EC)は2016年8月8日付で、新ファーマコビジランス法が施行された2012年7月から2015年7月までの3年間にEU医薬品規制ネットワーク(EMA, EC, EU加盟国規制機関から成る)によって行われたファーマコビジランス活動に関する報告書を公開した。

EMAのニュースおよびプレスリリース:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/08/news_detail_002588.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EU医薬品規制ネットワークのファーマコビジランス活動に関するECの報告書:

http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/pharmacovigilance-report-2012-2014_en.pdf

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.14 No.15 (2016/07/28), Vol.12 No.12 (2014/06/05)

Vol.14 (2016) No.16 (08/10) R03

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2016 年 5 月 10～13 日 PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the PRAC meeting of 10-13 May 2016

Signal management

通知日:2016/05/26

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2016/05/WC500206968.pdf

(Web掲載日:2016/06/06)

(抜粋)

本記事は、2016年5月10～13日のファーマコビジランス・リスク評価委員会(PRAC)^Aの会議で討議されたシグナルに関し、採択され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

^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の勧告をCHMPが承認しており(2016年5月23～26日の会議にて)、製品情報改訂のための変更(variation)は、CHMPが評価することになる。

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、MAHがPRACの勧告に従った対応を取るものと見込まれる。



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)	有害事象のシグナル	MAH ^C への勧告内容
natalizumab	壊死性網膜炎	入手可能なエビデンスにもとづき、急性網膜壊死に関する記載を追加して製品表示を改訂するよう勧告。製品表示のための変更 (variation) を2カ月以内に提出。リスク管理計画 ^H もそれに応じて改訂すること。
warfarin	カルシフィラキシス	EudraVigilance, 文献, 製薬企業提出の解析結果を考慮し, また, 妥当な生物学的機序により説明できることから, 因果関係に合理性があると考えられるとPRACは結論。カルシフィラキシスに関する記載を追加して製品表示を改訂するよう勧告。変更 (variation) を3カ月以内に提出。

2. 補足情報提出が勧告されたシグナル

一般名 (INN表記)	有害事象のシグナル	MAHへの勧告内容
anakinra; canakinumab	体重増加	2016年7月27日までに補足情報を提出。
dexlansoprazole; lansoprazole	幼若ラット毒性試験での予期せぬ病理組織学的所見	2016年7月27日までに補足情報を提出。
fluconazole	妊娠中の自然流産, および死産	2016年7月27日までに補足情報を提出。

^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 Risk Management Plan

フルオロキノロン系薬 (全身用): ciprofloxacin; enoxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin	大動脈瘤および大動脈 解離	2016年7月27日までに補足情報を提出。
levetiracetam (経口液)	偶発的過量摂取に伴う 投薬関連過誤	2016年8月24日までに補足情報を提出。
metronidazole	コケイン症候群患者での 重度の肝毒性および神 経毒性	2016年7月27日までに補足情報を提出。
quinine	β遮断薬の併用の有無 にかかわらず、心不全患 者での死亡リスク上昇	次回のPSUR ^I で評価 (EURDリスト ^J に従い提 出)。
regorafenib	血管浮腫	2016年7月27日までに補足情報を提出。
vedolizumab	肝毒性	進行中のPSUSA ^K の手続きで評価。

3. その他の勧告が行われたシグナル

一般名 (INN表記)	有害事象のシグナル	MAHへの勧告内容
adalimumab	糸球体腎炎	通常 of ファーマコビジランス活動 ^L で対応すること。
clozapine	心筋炎	通常 of ファーマコビジランス活動で対応すること。
cytarabine	良性頭蓋内圧亢進	通常 of ファーマコビジランス活動で対応すること。
dapagliflozin; dapagliflozin/metformin	膵炎	PSUR ^I でモニターすること。

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

^J The list of Union reference dates and frequency of submission of PSURs の略称。EURD=EU reference date (訳注)

^K PSUR Single Assessment Procedure (PSUSA): 同一有効成分を含有する医薬品に関する PSUR の統一評価手続き。

^L routine pharmacovigilance

フルオロキノロン系薬 (全身用): ciprofloxacin; enoxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin	網膜剥離	通常のファーマコビジランス活動で対応すること。
gefitinib	腸壁気腫症	通常 of ファーマコビジランス活動で対応すること。
infliximab	甲状腺障害	通常 of ファーマコビジランス活動で対応すること。
methotrexate	先天性心血管異常	通常 of ファーマコビジランス活動で対応すること。
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI): citalopram; escitalopram; fluoxetine; fluvoxamine; mirtazapine; paroxetine; sertraline セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI): duloxetine; sibutramine; venlafaxine	母親のSSRI/SNRI使用による出生児での自閉症スペクトラム障害のリスク	通常 of 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.16(08/10) R04

【カナダHealth Canada】

●Chlorhexidine 含有 OTC 外用消毒薬:重篤なアレルギー反応(過敏反応)のリスクに関する評価
Summary Safety Review - Topical Antiseptic Non-Prescription Chlorhexidine Products -
Assessing the Potential Risk of Serious Allergic Reactions (hypersensitivity reactions)

Safety Reviews

通知日:2016/05/13

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

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- Chlorhexidineは、皮膚を殺菌し、感染リスクを低減するためのOTC外用消毒薬に用いられている。
- Health Canadaがルーティンに行っている医薬品のモニタリングで、chlorhexidine含有外用薬の使用に関連した重篤なアレルギー反応(アナフィラキシーを含む)の公表症例が見出されたことが契機となり、この安全性レビューが実施された。
- Health Canadaの安全性レビューで、chlorhexidine含有外用薬は、口腔内や開放創での使用、あるいは外科手術の直前や手術中での使用などの特定の状況で、重篤なアレルギー性アナフィラキシー反応を引き起こす可能性があると結論された。Health Canadaの「Antiseptic Skin Cleansers」(皮膚消毒清拭剤)のモノグラフ^Aでは既に、chlorhexidine含有の手指用洗浄剤の製品表示には含有成分にアレルギーのある人での使用に関する警告を記載するよう求めている。Health Canadaは、これらの新たな知見にもとづき、製品情報の改訂に取り組む。

◇概要

今回の安全性レビューは、chlorhexidine含有外用消毒薬と重篤なアレルギー反応が関連する可能性について検討し、製品表示に新たな勧告を追加する必要があるか判断するために実施された。

重篤なアレルギー反応(アナフィラキシーを含む)の症状には、顔、眼、口唇、口腔、咽頭などの腫脹を伴うそう痒性の蕁麻疹、呼吸困難、咽喉絞扼感や嘔声、失神などがある。アナフィラキシー反応は、生命を脅かすおそれのある重篤な過敏反応である。

◇カナダでの使用状況

- Chlorhexidine含有OTC薬は、細菌感染リスクを低減するため、消毒薬として皮膚に用いられる(外用薬)。
- カナダには、50品目以上のヒト用chlorhexidine含有OTC外用薬がある。

^A http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd/bdipsn/atReq.do?atid=antiseptic_antiseptique

- カナダでは、2～4%の濃度のchlorhexidine含有OTC外用薬の販売が認められており^A、クリーム、液体、ゲル、スプレーなどの製品がある。マウスウォッシュなど、口腔内で使用するchlorhexidine製品は、処方箋薬のみである。

◇安全性レビューの結果^B

- レビューの時点で、Health Canadaは、chlorhexidine含有OTC外用薬の使用に伴う重篤なアレルギー反応の報告を53件受けていた。このうち3件はアナフィラキシー反応であった。
- Chlorhexidine含有OTC外用薬の使用に伴う重篤なアレルギー反応(アナフィラキシーを含む)に関する症例報告も公表されていた。
- アレルギー反応(アナフィラキシーを含む)は、chlorhexidine含有の経口処方箋薬のリスクとして知られており、カナダの処方情報には既に記載されている。
- Chlorhexidine含有OTC外用薬の使用に伴い重篤なアレルギー性アナフィラキシー反応が発現する頻度は多くはない。Health Canadaは、安全性レビューの結果、chlorhexidine含有外用薬は、口腔内や開放創での使用、あるいは外科手術の直前や手術中での使用などの特定の状況で、重篤なアレルギー性アナフィラキシー反応を引き起こす可能性がある^Bと結論した。

◇措置

Health Canadaの「皮膚消毒清拭剤」のモノグラフでは既に、chlorhexidine含有OTC外用消毒薬の製品表示にアレルギー反応のリスクを最小化するための警告文を記載するよう求めている。Health Canadaは、これらの新たな知見にもとづき、製品情報の改訂に取り組む。

◆関連する医薬品安全性情報

【NZ MEDSAFE】Vol.11 No.16(2013/08/01)(アナフィラキシー反応のリスク)

【英MHRA】Vol.13 No.07(2015/04/09)(未熟児での皮膚の化学熱傷のリスク)

薬剤情報

◎Chlorhexidine〔クロルヘキシジン塩酸塩, Chlorhexidine Hydrochloride(JP), クロルヘキシジンジグルコン酸塩, Chlorhexidine Gluconate, 殺菌消毒薬〕国内:発売済 海外:発売済

^B 本安全性レビューは、科学文献、医学文献、カナダ国内外の副作用報告、カナダ国内外でのchlorhexidine含有OTC外用薬の使用に関する知見などにもとづいて行われた。

Vol.14 (2016) No.16 (08/10) R05

【NZ MEDSAFE】

●スルホニル尿素系薬：心血管疾患リスクの可能性

Sulfonylureas – Associated with Cardiovascular Disease?

Prescriber Update Vol.37 No.2

通知日：2016/06/02

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2016/SulfonylureasCardiovascularDisease.htm>

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber%20Update%20June%202016.pdf>

◇重要なメッセージ

ニュージーランドで補助金の給付対象となっている3品目のスルホニル尿素系薬のうち、glibenclamideは心血管での有害アウトカムを引き起こすリスクが最も高いようである。



スルホニル尿素系薬は、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進させる働きがあり、2型糖尿病の管理に用いられる¹⁾。ニュージーランドでは、glibenclamide、glipizide、およびgliclazideが承認を受けており、公的な補助金が提供されている^A。

スルホニル尿素系薬は一般に、HbA1cの目標値を達成できない患者において、metforminと組み合わせて用いられる。しかしながら、スルホニル尿素系薬は、metforminに忍容性のない患者で、単独療法としても用いられる^{1,2)}。

糖尿病治療薬の各製品の心血管アウトカムへの影響については、大きな関心もたれている。MARC (医薬品有害反応委員会)^Bは先ごろ、スルホニル尿素系薬の使用患者での心血管アウトカムに関し、入手可能な科学情報をレビューした^C。

スルホニル尿素系薬の無作為化比較試験に参加した患者での心血管アウトカムについては、全般的に情報が乏しい。しかしながら、中国人患者におけるglipizideとmetforminの使用について比較したSPREAD-DIMCAD試験では、この転帰が評価されていた³⁾。Metformin使用群では、glipizide使用群に比べ、心血管系有害事象が少ないことが示された。

心血管アウトカムを調査・検討した観察研究は複数発表されているが、いくつかの要因のためその解釈には限界がある。例えば、多くの研究で、喫煙状態などの交絡因子に関する情報が欠けていた。さらに、ベースライン特性の違いなど、metforminの使用患者とスルホニル尿素系薬の使用患者とで相違点がみられた。

MARCは、入手したエビデンスは、glibenclamideがgliclazideに比べ心血管系有害事象のリスク

^A ニュージーランドには、経口2型糖尿病治療薬として、スルホニル尿素系薬の他にmetforminとpioglitazonがある (第165回MARC会議の議事録より)。(訳注)

^B Medicines Adverse Reactions Committee

^C 詳しくは、2016年3月10日に開かれた第165回MARC会議の議事録(下記サイト)を参照：

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes165.htm>

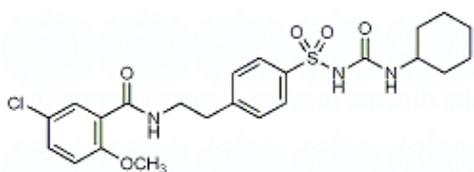
上昇と関連することを示していると考えた。またMARCは、glipizideおよびgliclazide(いずれも、スルホニル尿素系薬の中でよく選択される²⁾)に比べ、glibenclamideは低血糖のリスク上昇と関連することにも注目している。

文献および関連資料

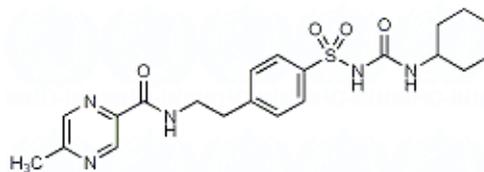
- 1) Pfizer New Zealand Limited. 2008. *Minidiab Data Sheet* 20 June 2008. URL: www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/Minidiabtab.pdf (accessed 8 April 2016).
- 2) Best Practice Advocacy Centre New Zealand. 2015. Managing patients with type 2 diabetes: from lifestyle to insulin. *Best Practice Journal* 72: 32-42. URL: www.bpac.org.nz/BPJ/2015/December/docs/BPJ72-diabetes.pdf (accessed 8 April 2016).
- 3) Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. 2013. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 36: 1304-1311.

薬剤情報

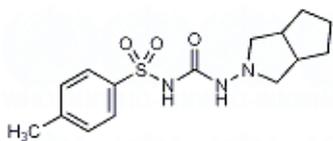
- ◎Glibenclamide [グリベンクラミド (JP), Glyburide (USAN), 第二世代スルホニル尿素系薬, 糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Glipizide [グリピジド, 第二世代スルホニル尿素系薬, 糖尿病治療薬] 海外: 発売済
- ◎Gliclazide [グリクラジド (JP), 第二世代スルホニル尿素系薬, 糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Metformin [メトホルミン塩酸塩, Metformin Hydrochloride (JP), ビグアナイド (BG) 系薬, 糖尿病治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済



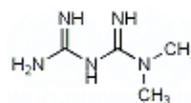
Glibenclamide



Glipizide



Gliclazide



Metformin

以上

連絡先

安全情報部第一室: 青木 良子