



## 医薬品安全性情報 Vol.14 No.26 (2016/12/22)

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

##### 【EU EMA (European Medicines Agency)】

- 生物学的製剤の安全性モニタリング—GVPのガイドラインに新たな章を追加 .....2

##### 【カナダ Health Canada】

- Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧(2016年6月1日～2016年9月30日分) .....3

##### 【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2016
  - VigiBaseで特定された安全性シグナル(Dimenhydrinate) .....5

「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。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用したことによる結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

## 各国規制機関情報

Vol.14(2016) No.26(12/22) R01

### 【 EU EMA 】

#### ●生物学的製剤の安全性モニタリング—GVPのガイドラインに新たな章を追加

#### **Better monitoring of biological medicines - New chapter in guidelines on good pharmacovigilance practices**

#### News

通知日:2016/08/15

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/08/news\\_detail\\_002590.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/08/news_detail_002590.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

EMAは、good pharmacovigilance practices (EU-GVP)のガイドラインに、“Product- or population-specific considerations II: Biological medicinal products”(「製品別または集団別の留意事項II:生物学的製剤」)と題する新たな章<sup>A</sup>を追加した。GVPは安全性モニタリングシステムの頑健性を確保するための一連の方策である。この新たな章では、欧州において生物学的製剤の使用の安全性・有効性を最適化するため、それらの医薬品の安全性のモニタリングおよび管理をどのように強化すべきかについて、ガイダンスを示している。

生物学的製剤とは、血液、血漿など、生物材料由来の有効成分を1つ以上含んだものである。その中には、インスリンや成長ホルモンなどのタンパク質など、ヒトの体内に元々存在している物質もある。生物学的製剤の有効成分は、非生物学的製剤に比べ、高分子で、構造が複雑である。生命体のみがこのように複雑なものを再生することができる。その複雑性、および製造方法のため、同じ有効成分であっても分子に多少ばらつきが生じることがある。特に医薬品のバッチが異なる場合にそれが起こり得る。

そのため、このガイダンスでは、以下の方法により、生物学的製剤のモニタリング担当者を支援することを目的としている。

- 生物学的医薬品のファーマコビジランスに特異的な問題や困難点に焦点を当てる。  
例えば、有効成分のばらつき、製品のトレーサビリティに関連した問題などである。
- これらの特異的な問題や困難点への対処方法について助言を行う。
- さまざまな当事者の役割と責任について説明する。

このGVPガイダンスは、2016年8月16日に発効する。

この新たな章は、生物学的製剤、バイオシミラー(生物学的製剤の後発品)、同一または類縁の有効成分を含有しているがバイオシミラーとして承認されていない薬剤に適用される。ワクチンおよび先進医療用医薬品には適用されない。それらには既に別のガイダンスがあるためである。

---

<sup>A</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/08/WC500211728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf)

関連情報

- Good pharmacovigilance practicesについて  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c)

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.10 No.16 (2012/08/02), Vol.10 No.7 (2012/03/27)

Vol.14 (2016) No.26 (12/22) R02

【カナダHealth Canada】

●Health Canadaが開始した安全性レビューの一覧 (2016年6月1日～2016年9月30日分)

New Safety Reviews

Safety Reviews

通知日:2016/11/29

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

下表は、2016年6月から9月に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<sup>A</sup>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。

安全性レビューの完了後、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)<sup>B</sup>が公表される。

◇2016年9月1～30日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売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
Aerius	deloratadine	QT延長, およびトルサード ドポアント
Brilinta	ticagrelor	重度皮膚有害反応 (SCAR) <sup>D</sup>

<sup>A</sup> Health Canadaが行っている市販後医薬品安全性監視については下記サイトを参照:

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

・医薬品安全性情報【カナダHealth Canada】Vol.13 No.20 (2015/10/08) 参照。

<sup>B</sup> 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>

<sup>C</sup> 医薬品のみを対象とし、医療機器等は省いた。(訳注)

<sup>D</sup> Severe cutaneous adverse reactions

非経口栄養液 (Primene, Prosol, Clinimix, Olimel, Travasol, Smofkabiven, Aminosyn)	amino acid	非経口栄養液が遮光されてい なかった場合の早産児(在胎37週 未満での出生児)での死亡率上 昇
Tecfidera	dimethyl fumarate	腎障害(急性腎不全など)

◇2016年8月1～31日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売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
DPP-4阻害薬	alogliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin	心不全
ヨード造影剤	diatrizoate, iodipamide, iopamidol, ioxitalamate, ioversol, iothalamate, iodixanol, iohexol, iopromide	甲状腺機能低下症
Proscar, Propecia	finasteride	筋関連の副作用
Voluven, Volulyte	hydroxyethyl starch	危篤状態ではない外傷のある, 待機的手術患者での急性腎障 害

◇2016年7月1～31日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売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
C型肝炎治療用直接作用型抗 ウイルス薬 (Daklinza, Epclusa, Galexos, Harvoni, Holkira Pak, Sovaldi, Technivie, Zepatier)	asunaprevir, daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, simeprevir, sofosbuvir, velpatasvir	肝細胞癌の早期再発
同上	同上	B型肝炎ウイルスの再活性化 <sup>E</sup>

◇2016年6月1～30日に開始された安全性レビュー<sup>C</sup>

販売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
Aclasta, Zometa, Fosamax, Fosavance, Bonefos, Clasteon, Didrocal, Etidrocal Pamidronate, Actonel, Actonel DR	zoledronic acid, alendronate, clodronate etidronate, pamidronate risedronate	下顎以外の骨壊死

<sup>E</sup> 2016年12月1日付で安全性レビューの結果がMedEffect Canadaのサイトで通知されている。  
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/antivirals-antiviraux-eng.php>

Vol.14(2016) No.26(12/22) R03

【WHO】

●VigiBaseで特定された安全性シグナル(Dimenhydrinate)

Signal (Dimenhydrinate)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2016

通知日:2016/10

[http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter5\\_16.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter5_16.pdf?ua=1)

(Webアクセス日:2016/10/25)

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて<sup>A</sup>

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因果関係の可能性についてWHOに報告された情報のうち、これまで知られていなかったか、エビデンスが不十分であったものである。通常、シグナルの生成には2件以上の報告が必要であるが、これは有害事象の重篤度や情報の質にもよる。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、かつ予備的な性質をもつことに留意することが重要である。

本Newsletterに掲載されているシグナルは、WHOのVigiBaseに収載された個別症例安全性報告(ICSR)<sup>B</sup>の情報にもとづいている。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム<sup>C</sup>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1,400万件以上収載されている。VigiBaseは、WHOに代わりUppsala Monitoring Centre(UMC)<sup>D</sup>が維持・管理し、VigiBaseのデータは、現在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<sup>E</sup>。



◇Dimenhydrinateと多形紅斑/スティーブンス・ジョンソン症候群

◇要約

Dimenhydrinateはアレルギー、乗物酔い、または悪心の症状の緩和に用いられる抗ヒスタミン薬である。VigiBaseには、2015年10月時点で、dimenhydrinateの使用に伴うスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)と多形紅斑(EM)<sup>F</sup>[いずれもMedDRAのPT(基本語)<sup>G</sup>による]の症例報告が合わせ

<sup>A</sup> 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)

<sup>B</sup> Individual Case Safety Report

ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.24)を参照。

[http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter5\\_16.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter5_16.pdf?ua=1)

<sup>C</sup> WHO Programme for International Drug Monitoring

<sup>D</sup> <http://www.who-umc.org/>

<sup>E</sup> UMCが行っているシグナル検出の方法については、WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2012のp23を参照:

[http://www.who.int/entity/medicines/publications/Newsletter\\_1\\_2012.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/medicines/publications/Newsletter_1_2012.pdf?ua=1)

<sup>F</sup> erythema multiforme

<sup>G</sup> MedDRA: ICH国際医薬用語集 PT: Preferred Term (訳注)

て73例(それぞれ49例, 24例)記載されていた。Dimenhydrinateと、これら2つの有害事象の組み合わせには、いずれも報告率の不均衡がみられた<sup>H</sup>。これらのSJSとEMの報告症例は、タイからのものが大半を占めており、アジア系患者集団は重度皮膚反応に感受性をもつことが知られていること、発現までの期間に合理性があること、文献での症例報告と類似性があること、使用再開後に再発した症例があることから、アジア系患者に特異的なシグナルであることを示しているように思われる。さらに、dimenhydrinateのtheophylline部分がSJS/EMの発現に関与していると考えられる。報告バイアス、報告書フォーマットによる制約などの限界があるとはいえ、dimenhydrinateに伴う重度皮膚反応のシグナルがある可能性がある。タイのFDA(保健省食品医薬品局)より最近ガイドラインが発行されたことから、他国の医療従事者にもこの潜在的な安全性問題について知らせることが賢明である。

◇ ◇ ◇

#### ◇Dimenhydrinateについて

Dimenhydrinateはアレルギー症状の緩和に用いられる抗ヒスタミン薬で、有効成分としてdiphenhydramineと8-chlorotheophyllineを含有する。Diphenhydramineが抗ヒスタミン作用の本体であり、8-chlorotheophyllineは興奮作用を有し、鎮静作用に拮抗するように働く。Dimenhydrinateはアレルギー、乗物酔い、悪心の対症療法に用いられる。

#### ◇SJSとEMについて

SJSは致死性となり得る免疫介在性の疾患で、皮膚の炎症を伴わない表皮壊死を特徴とする。急性症状には、皮膚、粘膜、眼の病変、発熱、咽喉痛がある。一般に、SJSは薬剤が原因で生じると考えられている<sup>1)</sup>。

EMは軽症型と重症型に分類される。EM重症型は、標的状病変に加えて粘膜症状を呈することを特徴とし、薬剤性であることが多い<sup>2)</sup>。

#### ◇DimenhydrinateとSJSとの関連

2015年10月時点で、VigiBaseには、dimenhydrinateに関連したSJS(MedDRA PTによる)の症例報告が49例記載されていた(重複が疑われる報告は除く)。報告国は、タイ(32例)、ドイツ(14例)、マレーシア、スリナム、およびカナダ(それぞれ1例)である。

#### 東南アジアでの報告

患者33人のほとんどは女性であり(男女比は7:26)、平均年齢は56.1歳(中央値:64.0歳、範囲:5~86歳)であった。SJS発現までの期間は31例で報告されており、平均で約2.5日(中央値1日)、最短で0日、最長で29日であった。これらの症例では重篤度は報告されていなかった。

33例中25例でdimenhydrinateが単独の被疑薬、13例では唯一の報告薬であった。

16人の患者は他の医薬品も使用していた。

<sup>H</sup> IC値がそれぞれ2.52, 1.90

Dimenhydrinateの使用は18例で中止され、そのうち13例では有害反応が低減したが、5例では中止による効果はみられなかった。有害反応が低減した症例のうち、転帰として「回復した」または「後遺症を残して回復した」と報告されていたのが9例、未回復が2例、残りの2例は不明であった。Dimenhydrinateの使用中止で効果がみられなかった症例のうち、転帰として「回復した」、「後遺症を残して回復した」と報告されていたのが2例、未回復が2例、不明が1例であった。

Positive rechallenge<sup>I</sup>が1例(dechallenge<sup>J</sup>に関する情報はなし)報告されていたが、報告時点での転帰は未回復であった。

Dimenhydrinateの使用中止により回復した9人のうち、6人は他の被疑薬を併用していなかったか、またはSJSを誘発することが知られている他の薬剤を併用していなかった。SJSは薬剤の使用開始後2カ月以内に発現することが知られているため、発現までの期間が平均2.5日、最長29日であることは薬剤性であることを示す合理的範囲に収まっていると考えられる。Dimenhydrinateとの関連は、positive rechallenge<sup>I</sup>の症例があったことによっても裏付けられる。

### その他の国での報告

16例のうち、dimenhydrinate関連SJSであることが示唆されたのは1例のみであった。

### ◇Dimenhydrinateと多形紅斑との関連

MedDRA PTの「多形紅斑」として報告されていたのは24例で、その多くはやはりタイでの症例であり(22例)、残りはイランおよび韓国から1例ずつであった。

そのうち20人は女性、他は男性であった。平均年齢は59歳(中央値62歳)で、最年少が25歳、最高齢が80歳であった。多形紅斑の発現までの期間は22例で報告されており、平均1.8日(中央値1日)、最短が0日、最長が11日であった。1例では重篤と報告されていたが、他の症例は重篤度に関する情報が報告されていない。1例を除きすべての症例で、dimenhydrinateが単独の被疑薬であり、12例ではdimenhydrinateが単独の報告薬であった。

Dimenhydrinateの使用を中止したのは15例で、そのうち12例で有害反応が低減した(3例では使用中止の効果がみられなかった)。Positive rechallenge<sup>I</sup>が2例報告されていた。

### ◇文献および製品表示

Dimenhydrinateの製品表示には、MHRAの製品表示<sup>8)</sup>、Martindale<sup>9)</sup>、DailyMed<sup>10)</sup>のいずれにおいても、SJSについて記載されていない。しかしながら、2016年6月にタイFDAより、重度皮膚反応(SJS, TEN<sup>K</sup>, 固定薬疹など)のため、dimenhydrinateの使用は慎重に行うよう強く求める通知が発行された<sup>11)</sup>。

文献のレビューから、興味深い症例が2例見出された。17歳のイラン人男性<sup>12)</sup>と、22歳の中国の女

<sup>I</sup> 薬剤の使用再開後に有害反応が再発すること(訳注)

<sup>J</sup> 薬剤の使用を中止または用量を減量すること(訳注)

<sup>K</sup> 中毒性表皮壊死症(Toxic Epidermal Necrolysis)

性<sup>13)</sup>であった。論文の著者らは、これらの症例では、成分中のtheophylline部分 (pamabromや8-chlorotheophylline)が重度皮膚反応を引き起こした可能性がある結論している。

文献および関連資料 (抜粋)

- 1) Roujeau JC, Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous drug reactions. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, J Loscalzo, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Medical; 2008. p. 343-349.
- 11) Drug and Medical Supply Information Center, Ministry of Public Health. Fixed-drug eruption occurred after the drug Dimenhydrinate. Available from: [http://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?&p=1&type=3&t=3&id=24&n\\_id=4651&sec=2](http://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?&p=1&type=3&t=3&id=24&n_id=4651&sec=2)  
Accessed: 1 October 2015.
- 12) Mohammadzadeh I, Khaledi M, Nima Rezaei. Stevens-Johnson syndrome: report on a case with a strange complaint of allergy to bus. *Acta Clin Croat.* 2013;52:391-4.
- 13) Tan DS, Sklar GE. Erythema multiforme secondary to dimenhydrinate in a patient with previous similar reactions to pamabrom. *Ann Pharmacother.* 2014 Mar;48(3):425-8.

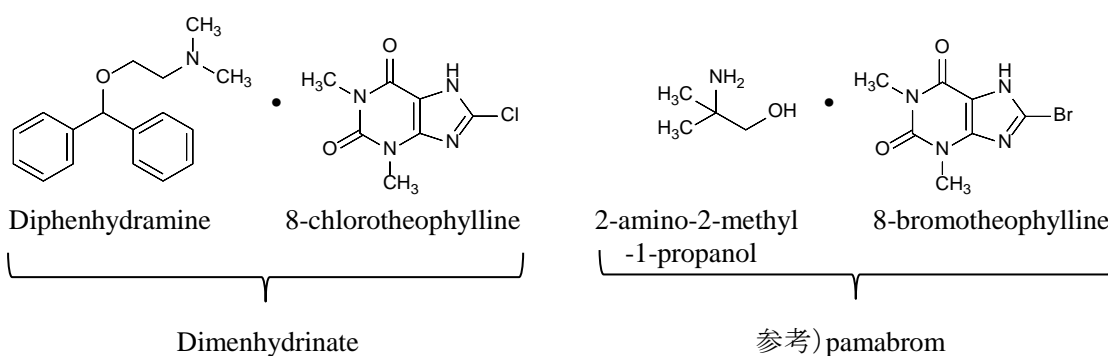
他の文献・資料は下記サイトを参照:

[http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter5\\_16.pdf?ua=1](http://www.who.int/entity/medicines/publications/PharmaNewsletter5_16.pdf?ua=1)

薬剤情報

◎Dimenhydrinate [ジメンヒドリナート(JP), H1受容体拮抗薬, 第一世代抗ヒスタミン薬, 制吐薬]

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