



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.10 (2017/05/18)

目 次

各国規制機関情報

【米FDA (U. S. Food and Drug Administration)】

- 2016年10月1日～12月31日に完了した市販後医薬品安全性評価の概要2

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

- Prescriber Update Vol.38 No.1
 - 薬剤誘発性の回転性めまい.....6

【WHO (World Health Organization)】

- 新規抗菌薬を緊急に必要とする薬剤耐性菌のリストをWHOが公表.....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。

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>←過去の情報はこちら

各国規制機関情報

Vol.15(2017) No.10(05/18)R01

【米FDA】

●2016年10月1日～12月31日に完了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from October 1, 2016 to December 31, 2016

Surveillance

通知日:2017/03/31

<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm204091.htm>

(抜粋)

本サイトでは、2007年9月27日以降に新薬承認申請(NDA)^Aおよび生物製剤承認申請(BLA)^Bにもとづき承認された医薬品についてFDAが受けた有害事象報告に関し、FDAが実施中または完了した市販後安全性評価の概要を提供している^C。

◇新たな安全性問題が特定された医薬品^D

製品の販売名 (有効成分)剤型 NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応	評価結果の概要	行われた規制措置および実施中の監視活動
Ceftazidime注射液 USP/ブドウ糖注射液 USP, 静注用 NDA 050823 June 13, 2011	本薬剤に感受性の、指定された菌による以下の感染の治療: ・ 下気道感染 ・ 皮膚および皮膚組織感染 ・ 細菌性敗血症 ・ 骨および関節感染 ・ 婦人科感染症 ・ 中枢神経系感染	てんかん重積状態が、安全性問題として、市販後有害事象報告から特定された。	FDAは、規制措置が必要かを判断するため、てんかん重積状態に関する有害事象報告の評価を継続する。

^A New Drug Application

^B Biologics License Application

^C 市販後安全性評価は、承認から18カ月後、または使用者が1万人に達した時の、いずれか遅い時点で行われる。詳細はNIHS 医薬品安全性情報【米FDA】Vol.14 No.19(2016/09/21)を参照。(訳注)

^D 原文では1つの表であるが、ここでは「新たな安全性問題が特定された医薬品」および「新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が不要とされた医薬品」を分けて別の表とした。(訳注)

<p>Coartem (artemether^E/ lumefantrine)錠剤, 経口用 NDA 022268(NME)^F April 7, 2009</p>	<p>体重5 kg以上の患者での <i>Plasmodium falciparum</i> による合併症のない急性 マラリア感染の治療</p>	<p>「Artemisinin投与後遅発 性溶血」^Gとの関連が考え られる溶血性貧血の安全 性問題が、市販後有害事 象報告から特定された。</p>	<p>FDAは、規制措置が必 要かを判断するため、溶 血性貧血に関する有害 事象報告の評価を実施 中である。</p>
<p>Invokamet (canagliflozin/ metformin hydrochloride)錠剤, 経口用 NDA 204353 August 8, 2014</p>	<p>Canagliflozinおよび metforminの使用が適切 と判断された2型糖尿病の 成人患者で、血糖コント ロール改善のため食事・ 運動療法の補助療法とし て用いられる。</p>	<p>腎結石症の安全性問題が 市販後有害事象報告から 特定された。</p>	<p>FDAは、規制措置が必 要かを判断するため、腎 結石症に関する有害事 象報告の評価を継続す る。</p>
<p>Jardiance (empagliflozin)錠 剤, 経口用 NDA 204629 (NME) August 1, 2014</p>	<p>2型糖尿病の成人患者 で、血糖コントロール改善 のため食事・運動療法の 補助療法として用いられ る。</p>	<p>以下の2つの安全性問題 が市販後有害事象報告か ら特定された。 ・ 急性腎障害 ・ 膝炎</p>	<p>急性腎障害に関する情 報を記載するため、2016 年12月に、処方情報の 「警告および使用上の注 意」、「副作用」、「患者カ ウンセリング」の項、およ び患者向け添付文書が 改訂された。 膝炎については、レ ビューの結果、現時点で 規制措置は不要であると FDAは判断した。</p>
<p>Kcentra (濃縮人プロトロンビ ン複合体) BLA 125421 April 29, 2013</p>	<p>急性大出血の成人患者 や緊急の外科手術/侵襲 的処置を要する成人患者 において、ビタミンK拮抗 薬(warfarinなど)による後 天性凝固因子欠乏症の 速やかな是正のため用い られる。</p>	<p>製品表示の読み違い、お よび薬剤投与量過誤の報 告が特定された。</p>	<p>FDAは、規制措置が必 要かを判断するため、こ の問題の評価を実施中 である。</p>
<p>Soolantra (ivermectin)クリー ム, 1%, 外用 NDA 206255 December 19, 2014</p>	<p>酒さの炎症性病変の治 療。</p>	<p>以下の2つの安全性問題 が市販後有害事象報告か ら特定された。 ・ 接触皮膚炎 ・ アレルギー性接触皮膚 炎</p>	<p>FDAは、規制措置が必 要かを判断するため、接 触皮膚炎およびアレル ギー性接触皮膚炎の有 害事象報告の評価を実 施中である。</p>

^E artemisinin 誘導体 (訳注)

^F New Molecular Entity: 新有効成分

^G post-artemisinin delayed hemolysis (PADH)

Subsys (fentanyl) 舌下スプレー NDA 202788 January 4, 2012	オピオイドに忍容性のある成人癌患者での突出痛の管理。	適用部位での灼熱感の安全性問題が市販後有害事象報告から特定された。	FDAは、規制措置が必要かを判断するため、適用部位での灼熱感に関する有害事象報告の評価を実施中である。
Trulicity (dulaglutide) 皮下注用 BLA 125469 (NME) September 18, 2014	2型糖尿病の成人患者で、血糖コントロール改善のため食事・運動療法と組み合わせて用いられる。	医療機器機能不良の安全性問題が市販後有害事象報告から特定された。	FDAは、規制措置が必要かを判断するため、医療機器機能不良の有害事象報告の評価を継続する。

◇新たな安全性問題が特定されなかったため、現時点で規制措置が不要とされた医薬品^D

製品の販売名(有効成分) 剤型 NDA/BLA番号 承認年月日
Argatroban注射液, 5%ブドウ糖溶液, 静注点滴用のみ。 NDA 201743 May 9, 2011
Benlysta (belimumab) 静注用のみ。 BLA 125370 (NME) March 9, 2011
Bloxiverz (neostigmine methylsulfate) 静注用。 NDA 204078 May 31, 2013
Dotarem (gadoterate meglumine) 静注用。 NDA 204781 (NME) March 20, 2013
Harvoni (ledipasvir/ sofosbuvir) 錠剤, 経口用。 NDA 205834 (NME) October 10, 2014
Hysingla ER (hydrocodone bitartrate) 徐放剤, 経口用。 NDA 206627 November 20, 2014
Lymphoseek (technetium Tc 99m tilmanocept) 注射液, 皮下・皮内・乳輪・癌近傍への注射用。 NDA 202207 (NME) March 13, 2013
Movantik (naloxegol) 錠剤, 経口用。 NDA 204760 (NME) September 16, 2014

Namzaric (memantine/ donepezil hydrochlorides) 徐放カプセル, 経口用。 NDA 206439 December 23, 2014
Paricalcitol注射液, 静注用 NDA 201657。 October 21, 2014
Rytary (carbidop/ levodopa) 徐放カプセル, 経口用。 NDA 203312 January 7, 2015
Testosterone ゲル剤, 外用。 NDA 203098 January 31, 2013
Tobi Podhaler (tobramycin) 吸入用パウダー, 経口吸入用。 NDA 201688 March 22, 2013
Xigduo XR (dapagliflozin/ 徐放性metformin hydrochloride) 錠剤, 経口用。 NDA 205649 October 29, 2014

Vol.15(2017) No.10(05/18) R02

【NZ MEDSAFE】

●薬剤誘発性の回転性めまい

Medicine-induced Vertigo

Prescriber Update Vol.38 No.1

通知日:2017/03/02

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2017/MedicineInducedVertigo.htm>

◇重要なメッセージ

- 回転性めまいを呈している患者では、薬剤誘発性である可能性を考慮すること。
- さまざまな医薬品が回転性めまいを誘発し得る。
- 回転性めまいを誘発する医薬品の中には、聴器毒性を有するものもある。
- 「回転性めまい」の症例を有害反応モニタリングセンター (CARM)^Aに報告する際、真の回転性めまい (vertigo) か、それ以外の「めまい感」 (dizzines) かが鑑別されていることが望ましい。



回転性めまいにはさまざまな原因が考えられる。最も多いのは、前庭神経炎、良性発作性頭位めまい (BPPV)^B、あるいは前庭性片頭痛であるが、医薬品によって誘発されることもある^{1,2)}。

回転性めまいは、自分の身体または周囲のものが動いているような感覚である。自己の空間的位置に関して脳が受け取る視覚系、固有知覚系、前庭系の情報が一致しない場合に生じる³⁾。

回転性めまいを患者はよく「めまい感」 (dizzines) という言葉で表す。「めまい感」は多様な感覚を表す広義の用語で、頭部ふらふら感、浮動性めまい感、平衡失調などを含む場合もあり、いずれもさまざまな原因が考えられる。これらの症状は原因と管理法が異なる場合があるため、症状を鑑別することが重要である。

◇回転性めまいを誘発することが知られている医薬品

さまざまな医薬品が回転性めまいを誘発し得ることが知られている。(表 1)。

回転性めまいを誘発する医薬品の中には、聴器毒性を有するものもある(例えば、アミノグリコシド系薬、抗炎症薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬、furosemideなど)。聴器毒性のあることが知られている医薬品の使用患者に回転性めまいが発現した場合、不可逆性の難聴を防止するため、その医薬品の減量または使用中止を検討することが必要となる場合がある。

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring

^B benign paroxysmal positional vertigo

表1:回転性めまいを誘発する可能性のある医薬品の例(網羅的なリストではない)

医薬品クラス	例
鎮痛薬	codeine
抗菌薬	aminoglycosides, macrolides, minocycline, nitrofurantoin, sulfamethoxazole
抗けいれん薬	levetiracetam, phenytoin, pregabalin
抗炎症薬	celecoxib, parecoxib, naproxen, prednisone
抗マalaria薬	mefloquine, quinine, hydroxychloroquine
抗ウイルス薬	oseltamivir, raltegravir
抗パーキンソン病薬	lisuride
心血管系治療薬	nifedipine, furosemide, indapamide, prazosin, terazosin, glyceryl trinitrate, isosorbide mononitrate, sotalol, timolol
胃腸薬	omeprazole, lansoprazole, sucralfate
抗リウマチ薬	zolendronic acid, alendronate
ホスホジエステラーゼ5阻害薬	sildenafil, vardenafil
その他	lithium, haloperidol, benzodiazepines, desmopressin, melatonin

◇CARMに報告された回転性めまいの症例

2006年1月1日～2015年12月31日に、98例の回転性めまいの症例がCARMに報告されている。

最も報告の多かった医薬品は3価インフルエンザワクチン(11例)であった。しかしながら、この症例報告のうち、回転性めまいについて明確な記述があったのは3例のみであった。そのうち1例では、回転性めまいに片側性の重度の頭痛と脱力が伴っていた。残りの8例では、「回転性めまい」という用語が使用されておらず、真の回転性めまいなのかめまい感なのか、症例説明の記述からは不明である。

次に報告が多かった医薬品はthyroxine(8例)であった。この症例報告の多くは、2007年9月に行われた製剤処方の変更^Cに関連しているように思われる。

次に報告が多かった医薬品はsimvastatin(5例)、venlafaxine(5例)、およびomeprazole(4例)であった。

安全性プロファイルが確立した医薬品にはよくあることだが、回転性めまいを誘発することがよく知られている医薬品(アミノグリコシド系薬など)に伴う回転性めまいの症例は、まれにしかCARMに報告されない。

CARMへの症例報告にあった医薬品の多数は、その製品表示に副作用として「回転性めまい」が記載されていない。しかしながら、「めまい感」は副作用として記載されていることは注目に値する。

CARMに「回転性めまい」の症例を報告する際、真の回転性めまいであるか、それ以外の「めまい感」であるかが鑑別されていることが望ましい。患者の症状、特に動いているような感覚(部屋がぐるぐる回っているような感覚など)を経験したか否かについての記述は有用である。これは、当該薬剤の製品表示の改訂が必要か、またさらなる通知が必要かを、CARMおよびMedsafeが判断す

^C 500 µg および 1000 µg の両錠剤の外観と賦形剤が変更された。(訳注)

るのに役立つ。

文献および関連資料

- 1) Drug-induced true vertigo and balance disorders. 2015. *Prescrire International*. 24(156): 18.
- 2) Best Practice Advocacy Centre (BPAC). 2012. *A delicate balance: managing vertigo in general practice*. URL: www.bpac.org.nz/BPJ/2012/september/vertigo.aspx (accessed 22 October 2016).
- 3) Walker B, Colledge N, Ralston S, et al. 2014. *Davidson's Principles and Practice of Medicine 22nd edition*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Vol.15(2017) No.10(05/18) R03

【WHO】

●新規抗菌薬を緊急に必要とする薬剤耐性菌のリストを WHO が公表

WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed

News release

通知日:2017/02/27

<http://www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/index.html>

WHOは、2017年2月27日付で、ヒトの健康にとって最大の脅威となっている12の科のバクテリアを記載した「優先すべき薬剤耐性菌」のリストを初めて公表した。

同リストは、薬剤耐性菌の世界的な増加に対するWHOの取り組みの一環として、新規抗菌薬の研究・開発(R&D)の指針となり、R&Dを促進することを目指して作成された。

リストでは特に、複数の抗菌薬に対して耐性をもつグラム陰性菌に重点が置かれている。これらのバクテリアは、耐性を獲得する新たな方法を見出す能力を備え持っており、また他のバクテリアに耐性遺伝子を伝播し、そのバクテリアも薬剤耐性をもつようになる。

「このリストは、公衆衛生上の緊急のニーズにR&Dが対応できるようにするための新たなツールである」と、Marie-Paule Kieny博士(WHO事務局長補、医療システム・イノベーション担当)は述べた。さらに、「抗菌薬への耐性菌が増加しており、治療選択肢が急速に無くなりつつある。市場原理のみに任せていると、最も緊急に必要とする新規抗菌薬の開発が間に合わなくなる」と述べた。

WHOのリストは、新規抗菌薬を必要とする緊急性に応じて、3つのカテゴリー(優先度が重要・高・中^A)に分類されている。

最重要カテゴリーには、病院、老人介護施設において、また人工呼吸器や血管内カテーテルなどの機器を要する介護を受けている患者にとって脅威となっている多剤耐性菌が含まれている。多剤耐性菌は、アシネトバクター(*Acinetobacter*)、シュードモナス(*Pseudomonas*)、およびさまざまな

^A critical, high and medium priority

腸内細菌科〔例えば、クレブシエラ(*Klebsiella*)、大腸菌(*E. coli*)、セラチア菌(*Serratia*)、プロテウス(*Proteus*)〕などである。これらは、血流感染、肺炎など、致死性となることが多い重度感染症を引き起こす可能性がある。

これらの細菌は多数の抗菌薬に対して耐性を獲得している。その抗菌薬の中には、多剤耐性菌の治療薬として切り札とされるカルバペネム系薬や第三世代セファロスポリン系薬も含まれている。

最重要カテゴリーに次ぐ2番目、3番目のカテゴリー(優先度高・中のカテゴリー)には、薬剤耐性菌が増加しつつある他の細菌が含まれている。これらは、淋疾、サルモネラ(*Salmonella*)を原因とする食中毒など、よくみられる疾患を引き起こす細菌である。

今週ベルリンで、G20^Bの各国・地域の公衆衛生専門家が会合を開く予定である。ドイツ連邦保健相のHermann Gröhe氏は、「医療システムにとって、有効な抗菌薬が必要である。明日の健康のため、今日協力しなければならない。そのため、G20で薬剤耐性との戦いについて協議する予定である。WHOの初の国際的な優先病原菌リストは、新規抗菌薬の研究・開発を促進し、その指針を示す重要な新しいツールである」と述べた。

このリストの目的は各国政府に対し、官民両セクター出資による新規抗菌薬発見の基礎科学および革新的R&Dについて報奨制度を設けるよう奨励することである。また、このリストは、WHOと「顧みられない病気の医薬品開発イニシアティブ」(DNDi)^Cとの「国際抗菌薬R&Dパートナーシップ」^D(非営利の新規抗菌薬開発活動)など、新たなR&Dプロジェクトの指針となるであろう。

結核は、従来の治療に対する耐性菌が近年増加しているが、特に結核をターゲットとした別個のプログラムがあるため、リストに含めていない。リストに記載されていない他の細菌(A・B群連鎖球菌、クラミジアなど)は、既存の治療法への耐性が低いため、現時点で公衆衛生上大きな脅威となっていないものである。

このリストは、多基準決定分析(MCDA)^Eの手法を用いて、ドイツのTübingen大学感染病学科(Division of Infectious Diseases)と共同で開発され、各国の専門家から成るグループが精査を行った。リストに掲載した病原菌の選択基準は以下の通りである。

- 引き起こす感染症がいかにか致命的か
- 治療に長期の入院を要するか
- 市中で感染した場合に既存の抗菌薬に耐性である頻度はどれくらいか
- 動物-動物、動物-ヒト、ヒト-ヒトの間でどのくらい容易に伝播するか
- 予防可能か(良好な衛生状態、ワクチンなどにより)
- 治療選択肢はいくつ残っているか
- それを治療するための新規抗菌薬は既に研究開発パイプラインに入っているか

^B 金融世界経済に関する首脳会合(訳注)

^C Drugs for Neglected Diseases initiative

^D Global Antibiotic R&D Partnership

^E multi-criteria decision analysis

「この優先病原菌リストをターゲットにした新規抗菌薬は、耐性菌による死亡を世界的に低減するのに役立つであろう」と、Tübingen大学感染病学科の室長であり、リスト作成に尽力したEvelina Tacconelli教授が述べている。「これ以上一刻でも遅れると、公衆衛生問題が拡大し、患者の治療に甚大な影響が及ぶだろう。」

R&Dの促進は必要不可欠であるが、それだけでは問題の解決にならない。耐性菌の問題への取り組みとして、感染防止策の強化、既存の抗菌薬のヒトおよび動物における適正な使用、ならびに今後開発される新規抗菌薬の合理的使用に努めなければならない。

◇新規抗菌薬のR&D促進のためのWHO優先病原菌リスト

(「新規抗菌薬の研究・発見・開発の指針としての国際的な薬剤耐性菌優先リスト」^Fより)

優先度1: CRITICAL (重要)#

アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*):カルバペネム系薬耐性
 緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*):カルバペネム系薬耐性
 腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*)*:カルバペネム系薬耐性, 第三世代セファロスポリン系薬耐性

優先度2: HIGH (高)

フェシウム菌 (*Enterococcus faecium*):vancomycin耐性
 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*):methicillin耐性, vancomycin中等度耐性および耐性
 ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*):clarithromycin耐性
 カンピロバクター (*Campylobacter*):フルオロキノロン系薬耐性
 サルモネラ属菌 (*Salmonella spp.*):フルオロキノロン系薬耐性
 淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*):第三世代セファロスポリン系薬耐性, フルオロキノロン系薬耐性

優先度3: MEDIUM (中)

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*):penicillin非感受性
 インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*):ampicillin耐性
 赤痢菌属 (*Shigella spp.*):フルオロキノロン系薬耐性

マイコバクテリア (*Mycobacteria*) [ヒトの結核の原因である結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) など] は、今回の優先度決定作業の検討に含めなかった。革新的新薬を緊急に必要とする優先度として、既に国際的に確定されているためである。

* 腸内細菌科 (*Enterobacteriaceae*) に含まれるバクテリア:肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*), 大腸菌 (*Escherichia coli*), エンテロバクター属 (*Enterobacter spp.*), セラチア属 (*Serratia spp.*), プロテウス属 (*Proteus spp.*), およびプロビデンシア属 (*Providencia spp.*), モルガネラ属 (*Morganella spp.*)。

^F WHO が 2017 年 2 月 25 日付で発表した“Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics” 全文は下記を参照:
http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1

◆関連する医薬品安全性情報

【EU ECDC】Vol.11 No.26(2013/12/19), 【米CDC】Vol.11 No.23(2013/11/07), ほか。

以上

連絡先

安全情報部第一室：青木 良子