



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.11 (2017/06/01)

目 次

各国規制機関情報

【EU EMA (European Medicines Agency)】

- シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 3 月 6～9 日の PRAC 会議での採択分2

【カナダ Health Canada】

- Bevacizumab[‘Avastin’]:成人癌患者で顎骨以外の部位に骨壊死が生じるリスク5

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

- Vemurafenib[‘Zelboraf’]:デュピュイトラン拘縮および足底腱膜線維腫症のリスク7

「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.11 (06/01) R01

【 EU EMA 】

●シグナルに関する PRAC の勧告—2017 年 3 月 6～9 日の PRAC 会議での採択分

PRAC recommendations on signals adopted at the 6-9 March 2017 PRAC meeting

Signal management

通知日 : 2017/03/23

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/03/WC500223722.pdf

(Web掲載日 : 2017/04/04)

(抜粋)

本記事は、2017年3月6～9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、シグナルに関して討議され、採択され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が直接その勧告に対応する。シグナルに関して検討された結果、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、各国承認薬では勧告内容がCMDh(相互認証方式および分散審査方式の調整グループ)^Dへ情報提供のため提出される。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。

PRACは、必要に応じて、EMAまたは加盟国による追加解析の実施を勧告する場合もある。

中央承認薬については、本記事の公表時には、PRACからの製品情報改訂の勧告に関しCHMPの会議(2017年3月20～23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)については、CHMPが評価する。

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。



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

表1. 製品情報改訂が勧告された医薬品^E

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAH ^B への勧告内容
loperamide	乱用や誤用により高用量のloperamideを使用した場合の重篤な心イベント	自発報告および文献から得たエビデンスを検討した結果, loperamide含有製品のMAHに製品表示を改訂するよう勧告(過量投与に伴い, 死亡例を含め, QT延長, トルサード ド ポアントなど心疾患の報告があること等を記載)。変更申請を2カ月以内に提出。
nivolumab; pembrolizumab	移植拒絶反応	EudraVigilanceおよび文献からの症例報告や, 作用機序による生物学的妥当性について検討した結果, nivolumab[‘Opdivo’]および pembrolizumab[‘Keytruda’]のMAHに対し製品表示を改訂するよう勧告(それぞれの抗PD-1抗体製品の使用患者で移植拒絶反応が報告されていること等を記載)。変更申請を2カ月以内に提出。

表2. 補足情報提出が勧告された医薬品^E

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの勧告内容
enzalutamide	肝毒性	補足情報を2017年5月3日までに提出。
fulvestrant	アナフィラキシー反応	補足情報を2017年5月3日までに提出。
meropenem と ciprofloxacin との併用	この両薬を同時に静脈内投与した場合, 配合変化が生じ, 沈殿物が形成されるおそれがある。	補足情報を2017年5月3日までに提出。

表3. その他の勧告が行われた医薬品^E

一般名 (INN表記)	安全性シグナルとして特定された有害事象	MAHへの勧告内容
docetaxel	予想外に重篤な医薬品有害反応(ADR) ^F があったこと, およびフランスでADR報告率上昇の疑いがあること。	現段階では対応不要。

^E 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)^F adverse drug reaction

loperamide	乱用や誤用により高用量のloperamideを使用した場合の重篤な心イベント	<ul style="list-style-type: none"> ・表1を参照。 ・リスク管理計画(RMP)^G改訂。 ・PSUR^H内でモニタリング[QT延長および/または重篤な心室性不整脈(トルサードポアントなど)] ・次回のPSUR提出のDLP^Iは2018年5月31日に移行され,その後3年サイクルで継続。
nivolumab; pembrolizumab	移植拒絶反応	<ul style="list-style-type: none"> ・表1を参照。 ・RMP改訂。

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

^G risk management plan

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

^I データロックポイント(data lock point)

Vol.15 (2017) No.11 (06/01) R02

【 カナダ Health Canada 】

●Bevacizumab[‘Avastin’]:成人癌患者で顎骨以外の部位に骨壊死が生じるリスク

Summary Safety Review - AVASTIN (bevacizumab) - Assessing the Potential Risk of Damage in Bones other than the Jawbone in Adult Cancer Patients

Safety Reviews

通知日:2017/04/05

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/avastin-2-eng.php>

◇重要なメッセージ

- Bevacizumab[‘Avastin’]は処方箋薬であり、単独または化学療法薬との併用による特定の癌の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている。
- Health Canadaは、[‘Avastin’]による治療を受けている成人癌患者で下顎以外の部位に骨壊死が発現した症例2例を報告している論文¹⁾が発表されたことを受け、このリスクに関するレビューを行った。
- 入手データをレビューした結果、成人での[‘Avastin’]の使用と、下顎以外の部位の骨壊死との間に明確な関連を確定するには情報が不十分であると結論された。しかしながら、Health Canadaは製造業者に対し、[‘Avastin’]による治療を受けていた成人癌患者で下顎以外の部位の骨壊死が発現したという報告に関する情報を追加して[‘Avastin’]の安全性に関する製品情報を改訂するよう勧告した。

◇背景

Health Canadaは、[‘Avastin’]による治療を受けている成人癌患者で下顎以外の部位に骨壊死が発現した症例2例を報告している論文¹⁾が発表されたことを受け、このリスクに関するレビューを行った。下顎骨壊死は既知のリスクであり、[‘Avastin’]のカナダの製品情報に記載されている。したがって、今回の安全性レビューでは、下顎以外の部位の骨壊死に焦点が置かれた。この種の骨損傷は激しい痛みを引き起こし、損傷した骨に変形や骨折が生じることがあるため、重大な問題である。

◇カナダでの使用状況

- [‘Avastin’]は、単独での使用で、特定の脳悪性腫瘍(神経膠芽細胞腫)の治療を適応として、カナダで販売承認を受けている処方箋薬である。また、大腸、肺、女性生殖系、腹膜における特定のタイプの癌の治療を適応として、化学療法薬との併用で用いられる。
- [‘Avastin’]はカナダでは2005年に上市された。注射剤として販売されている。

◇安全性レビューの結果^A

- レビュー時点でHealth Canadaには, [‘Avastin’]の使用に関連した下顎以外の部位の骨壊死の症例がカナダで1例報告されていた^B。その報告は情報が不十分であったため, [‘Avastin’]が単独の原因薬であったと結論付けるには至らなかったが, 関連は否定できなかった。
- 今回の安全性レビューでは, [‘Avastin’]の使用に伴う下顎以外の骨壊死のカナダ国外における報告67例も検討した(Health Canadaの安全性レビューの契機となった2例も含む)。このうち26例では, [‘Avastin’]と下顎以外の部位の骨壊死との関連を明確に否定することはできなかった。残りの41例は, 関連を確定するには情報が不十分であったか, または骨壊死の原因となった可能性のある他の要因(骨の疾患, 骨の損傷を引き起こすことが知られている治療を受けていた, など)が存在していた。

◇結論および対策

- 入手データをレビューした結果, 成人癌患者での[‘Avastin’]の使用と, 下顎以外の部位の骨壊死との間に明確な関連を確定するには情報が不十分であると結論された。しかしながら, Health Canadaは製造業者に対し, [‘Avastin’]による治療を受けている成人癌患者で下顎以外の部位の骨壊死が発現したという報告に関する情報を追加して[‘Avastin’]の安全性情報を改訂するよう勧告した。現行のカナダの安全性情報には, [‘Avastin’]による治療を受けている小児に関してのみこのリスクが記載されており, 成人については言及されていない。

文 献

- 1) Reactions Weekly Bevacizumab Osteonecrosis: 2 case reports October 2015, Volume 1573, Issue 1, pp 51-51

※本情報の引用元は下記の論文である。(訳注)

Tabouret T, et al. Long term exposure to antiangiogenic therapy, bevacizumab, induces osteonecrosis. *Invest New Drugs*. 2015 Oct;33(5):1144-7.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-015-0283-x>

薬剤情報

◎Bevacizumab [{ベバシズマブ(遺伝子組換え), Bevacizumab(genetical recombination)}, 抗VEGFヒト化モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

^A 本安全性レビューは, 科学文献, 医学文献, カナダ国内外の副作用報告, カナダ国内外での[‘Avastin’]の使用に関する知見などにもとづいて行った。

^B カナダでの報告は, 下記の Canada Vigilance Online Database のサイトで検索することができる。

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>

Vol.15 (2017) No.11 (06/01) R03

【NZ MEDSAFE】

●Vemurafenib[‘Zelboraf’]:デュピュイトラン拘縮および足底腱膜線維腫症のリスク

Zelboraf - Risk of Dupuytren's Contracture and Plantar Fascial Fibromatosis

Dear Healthcare Professional Letter

通知日:2017/03/23

<http://www.medsafe.govt.nz/safety/DHCPLetters/Zelboraf27Mar2017.pdf>

(Web掲載日:2017/03/27)

◆Roche Products社からの医療従事者向け情報

Roche Products社(ニュージーランド)は、vemurafenib[‘Zelboraf’]の安全性に関する最新情報を提供する。

◇要約

- Vemurafenib[‘Zelboraf’]の使用に伴う、デュピュイトラン拘縮および足底腱膜線維腫症の症例が報告されている。
- 症例の多くで、症状は軽度～中等度であった。しかしながら、日常生活に支障をきたすような(disabling)、重度のデュピュイトラン拘縮の症例も報告されている。
- デュピュイトラン拘縮および足底腱膜線維腫症が発現した場合には、現行の[‘Zelboraf’]の添付文書に記載されている用量調節ガイダンスに従い、本薬使用の一時中断または治療中止により対処すべきである。

◇安全性懸念および勧告に関する詳細情報

[‘Zelboraf’]の使用に伴うデュピュイトラン拘縮の報告症例は、片手または両手の手掌腱膜が肥厚する、あるいは浮き上がってくることを特徴としていた。[‘Zelboraf’]の使用開始から拘縮発現までの期間の中央値は224日であった。患者の多くで、[‘Zelboraf’]の使用継続中は拘縮が持続したが、[‘Zelboraf’]の使用を中断または中止したケースでは、患者の多くで症状が改善したか、拘縮が解消した。デュピュイトラン拘縮を既に有していた1人の患者では、[‘Zelboraf’]の使用後に症状が増悪した。[‘Zelboraf’]の使用に関連して、デュピュイトラン拘縮以外に、軽度～中等度の足底腱膜線維腫症も、まれではあるが報告されている。1つの症例では、この2つの症状が手と足に続けて発現していた。

医療従事者は患者にこのリスクについて知らせるべきであり、既にデュピュイトラン拘縮や足底腱膜線維腫症を有する患者には十分に注意を払うべきである。医療従事者に対し、[‘Zelboraf’]の添付文書に記載されている、有害事象に関する用量調節ガイダンスに従うよう注意喚起する。中等度～重度の線維腫症に関しては、線維腫症が解消または改善するまで、[‘Zelboraf’]の使用を中

断することを推奨する。使用再開時には、用量を240 mg減量すべきである^A。治療中断後に、用量を240 mgずつ減量して治療再開を試みて(1回目240 mg減量, 2回目さらに240 mg減量), 症状が解消, 改善しなかった場合は, 永続的に中止すべきである。480 mgを1日2回までの減量は可能であるが, それ以上の減量は推奨しない。

◇[‘Zelboraf’]の添付文書で改訂された安全性情報

Medsafeによるレビューの結果, [‘Zelboraf’]の添付文書の「使用上の注意」および「副作用」の項に, デュピュイトラン拘縮および足底腱膜線維腫症が記載された。処方前に[‘Zelboraf’]の添付文書全文に目を通すこと。

◆関連する医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.13 No.01 (2015/01/15) (シグナルに関するPRACの勧告)

薬剤情報

◎Vemurafenib [ベムラフェニブ, BRAFキナーゼ阻害薬, 抗悪性腫瘍薬] 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

^A [‘Zelboraf’]の推奨用量は, 1回 960 mg (4錠)を1日2回である。(ニュージーランドの添付文書より。訳注)