



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.15 No.17 (2017/08/24)

目 次

各国規制機関情報

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

- 2017年1月1日～3月31日に完了した市販後医薬品安全性評価の概要2

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

- Drug Safety Update Volume 10, Issue 11, June 2017
 - Denosumab(['Prolia'], ['Xgeva']):外耳道骨壊死の報告7

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

- Prescriber Update Vol.38 No.2
 - 高齢患者の副作用報告9

「NIHS 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.17 (08/24) R01

【 米FDA 】

●2017年1月1日～3月31日に完了した市販後医薬品安全性評価の概要

Postmarket Drug Safety Evaluations Completed From January 1, 2017 to March 31, 2017

Surveillance

通知日:2017/06/30

<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により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、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。この安全性評価は、製品が広く一般に使用されるようになった現時点で、医薬品の開発段階で特定されなかった新たな重篤な有害事象が生じていないか、既知の副作用であっても異常に多く報告されていないか、あるいは新たな潜在的な安全性問題(potential safety concern)が生じていないかを判断するために行う。2007年のFDA改革法(Food and Drug Administration Amendments Act:FDAAA) Title IX, section 915にもとづき、これらの市販後評価は、医薬品の承認から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う^C *1。



^A New Drug Application

^B Biologics License Application

^C FDAは2017年7月21日付で本サイトを更新し、市販後安全性評価を開始する基準を変更する予定であると通知した。詳しくは本号 p.6 の「参考情報」を参照。(訳注)

◇新たな潜在的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)および剤型 NDA/BLA番号 承認年月日	主な適応	評価結果の概要	規制措置および進行中の監視活動
Cosentyx (secukinumab)注射剤, 皮下注用 BLA 125504(NME) ^E January 21, 2015	成人での以下の疾患の治療: ・局面型乾癬 ・乾癬性関節炎 ・強直性脊椎炎	以下の5つの潜在的な安全性問題が市販後有害事象報告から特定された。 ・敗血症・感染症関連の死亡 ・好中球減少症関連の重篤な感染症 ・湿疹 ・扁平苔癬/扁平苔癬様の粘膜炎 ・投薬関連過誤および医療機器関連事象	FDAは、規制措置が必要かを判断するため、敗血症・感染症関連の死亡、好中球減少症関連の重篤な感染症、湿疹、扁平苔癬/扁平苔癬様の粘膜炎、投薬関連過誤および医療機器関連事象に関する有害事象報告の評価を実施中である。
Dysport (abobotulinumtoxinA)注射剤, 筋注用 BLA 125274(NME) April 29, 2009	以下の治療: ・成人での頸部ジストニア ・成人での上肢痙直 ・2歳以上の小児での下肢痙直 ・眉間の中等度～重度のしわの外観を一時的に改善するための美容に使用。	以下の2つの潜在的な安全性問題が市販後有害事象報告から特定された。 ・アナフィラキシー ・ドライアイ	FDAは、規制措置が必要かを判断するため、ドライアイの有害事象報告の評価を実施中である。 2017年6月14日に、製品表示の「副作用；市販後報告」の項に、アナフィラキシーを含む過敏反応の報告を追加することが承認された。

^D 原文では1つの表であるが、ここでは「新たな潜在的な安全性問題が特定された医薬品」の表と「新たな潜在的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」の表に分けた。なお、ワクチンは省略した。(訳注)

^E New Molecular Entity: 新有効成分

<p>Perjeta (pertuzumab) 注射 剤, 静注用</p> <p>BLA 125409 (NME)</p> <p>June 8, 2012</p>	<p>・HER2 陽性転移性乳癌患者で、これまでに転移・再発乳癌に対する抗HER2 療法または化学療法による治療歴がない場合、trastuzumab および docetaxel と組み合わせて使用。</p> <p>・HER2 陽性乳癌(局所進行性, 炎症性, または腫瘍径 2 cm 超もしくはリンパ節転移陽性の早期癌)の患者において, trastuzumab および docetaxel と組み合わせた術前化学療法として, 早期乳癌の治療レジメンの一部として使用。</p>	<p>以下の 2 つの潜在的安全性問題が市販後有害事象報告から特定された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血管浮腫 ・腫瘍崩壊症候群 	<p>FDA は, 規制措置が必要かを判断するため, 血管浮腫および腫瘍崩壊症候群に関する有害事象報告の評価を継続する。</p>
<p>Pomalyst (pomalidomide) カプセル剤, 経口用</p> <p>NDA 204026 (NME)</p> <p>February 8, 2013</p>	<p>Lenalidomide およびプロテアソーム阻害薬を含む 2 種類以上のレジメンによる治療歴があり, 直近の治療の期間中または完了後 60 日以内に増悪を示した多発性骨髄腫の患者において, dexamethasone と組み合わせて使用。</p>	<p>以下の 3 つの潜在的安全性問題が市販後有害事象報告から特定された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・虚血性大腸炎 ・膵炎 ・進行性多巣性白質脳症 	<p>FDA は, 規制措置が必要かを判断するため, 虚血性大腸炎, 膵炎, 進行性多巣性白質脳症に関する有害事象報告の評価を実施中である。</p>
<p>Yervoy (ipilimumab) 注射剤, 静注用</p> <p>BLA 125377 (NME)</p> <p>March 25, 2011</p>	<p>・切除不能または転移性の黒色腫の治療。</p> <p>・1 mm を超える所属リンパ節転移のある皮膚黒色腫の根治切除術(根治的リンパ節郭清を含む)を受けた患者での術後補助療法として使用。</p>	<p>次の 6 つの潜在的安全性問題が市販後有害事象報告から特定された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球減少症および/または発熱性好中球減少症 ・血小板減少症 ・網膜剥離 ・失明 ・横紋筋融解症 ・急性熱性好中球性皮膚症 	<p>FDA は, 規制措置が必要かを判断するため, 有害事象報告の評価を継続する。</p>

◇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)および剤型 NDA/BLA番号 承認年月日
Cysview Kit (hexaminolevulinate hydrochloride) ^F 膀胱内投与用溶液, 膀胱内注入用に限る。 NDA 022555 May 28, 2010
Edurant (rilpivirine) 錠剤, 経口用 NDA 202022 (NME) May 20, 2011
Epaned Kit (enalapril maleate) 経口服液剤 NDA 204308 August 13, 2013
Esomeprazole strontium 時限放出型カプセル剤, 経口用 NDA 202342 August 6, 2013
Glyxambi (empagliflozin/linagliptin) 錠剤, 経口用 NDA 206073 January 30, 2015
Meropenem 注射用 USP/塩化ナトリウム注射用 USP, in Duplex container, 静注用 NDA 202106 April 30, 2015
Neostigmine methylsulfate 注射剤, 静注用 NDA 203629 January 8, 2015
Pazeo (olopatadine hydrochloride 点眼液) 0.7%, 点眼用 NDA 206276 January 30, 2015
Phenylephrine hydrochloride 点眼液 USP 2.5%および 10% NDA 207926 January 15, 2015
Potassium chloride 経口服液剤 NDA 206814 December 22, 2014
Savaysa (edoxaban) 錠剤, 経口用 NDA 206316 (NME) January 8, 2015
Saxenda (liraglutide) 注射剤, 皮下注用 NDA 206321 December 23, 2014
Simponi Aria (golimumab) 注射剤, 静注用 BLA 125433 (NME) July 18, 2013

^F 診断補助薬(膀胱造影) (訳注)

Toujeo (insulin glargine 注射剤) U-300, 皮下注用 NDA 206538 February 25, 2015
Viekira Pak (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 配合錠; dasabuvir 錠剤), 組み合わせ製剤, 経口用 NDA 206619 (NME) December 19, 2014
Xofigo (radium Ra-223 dichloride) 注射剤, 静注用 NDA 203971 (NME) May 15, 2013

参考情報

*1: FDAは2017年7月21日付の通知で、市販後評価を医薬品の承認から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うという現在の方針を変更する予定であることを発表した。

その理由として、FDAが現在行っている他の監視活動と重複する部分がある、リソースが有効に活用されていない、医薬品の特性や用途などさまざまな要素に応じたリスクベース・アプローチを実施するには柔軟性が不十分である(例えば、希少疾病用医薬品の多くは、評価を開始する基準である使用者1万人という条件を到底満たせない、など)としている。詳細は下記を参照:

‘Information FDA Considers During Postmarket Safety Evaluations’

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/UCM567959.pdf>

Vol.15 (2017) No.17 (08/24) R02

【 英MHRA 】

●Denosumab(['Prolia'], ['Xgeva']):外耳道骨壊死の報告

Denosumab (Prolia, Xgeva▼): reports of osteonecrosis of the external auditory canal

Drug Safety Update Volume 10, Issue 11, June 2017

通知日:2017/06/21

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/620777/DSU-June_PDF.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-prolia-xgeva-reports-of-osteonecrosis-of-the-external-auditory-canal>

Denosumabは顎骨壊死のリスクとの関連が示されているが、denosumabの使用に伴う外耳道骨壊死も報告されている。



◇医療従事者向け助言

- Denosumabを使用している患者で、慢性の耳感染症などの耳の症状や、真珠腫が疑われる症状が現れた場合、外耳道骨壊死である可能性を考慮すべきである。
- 感染症や外傷などの局所性のリスク因子の有無にかかわらず、ステロイドの使用、化学療法などがリスク因子となり得る。
- 患者に対し、denosumabによる治療中に耳痛、耳漏、耳感染症などが発現した場合には報告するよう助言すること。
- どの部位の骨であれ、denosumab、あるいは他の医薬品との関連が疑われる骨壊死の症例は、Yellow Card副作用報告システム^Aにより報告すること。

◇外耳道骨壊死の報告

MHRAは、2015年12月に発行したDrug Safety Update^Bの中で、ビスホスホネート系薬の使用に関連して外耳道骨壊死の症例がごくまれに報告されていることを通知した。その後、denosumabについても、このリスクの可能性について綿密なレビューを行ってきた。Denosumabとビスホスホネート系薬はいずれも顎骨壊死との関連が知られているためである。

骨粗鬆症の治療のためdenosumab 60 mgを使用していた患者での外耳道骨壊死の症例が、世界全体で5例報告されている。

Denosumabが外耳道骨壊死を引き起こす病態メカニズムは、顎骨壊死の場合と同様であると考

^A <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

^B <https://www.gov.uk/drug-safety-update/bisphosphonates-very-rare-reports-of-osteonecrosis-of-the-external-auditory-canal> ・NIHS 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.14 No.03 (2016/02/10) 参照。

えられる。Denosumabの使用に伴う外耳道骨壊死の症例数は、ビスホスホネート系薬と同様、顎骨壊死に比べて少ない。

すべてのdenosumab含有製品の製品情報は、外耳道骨壊死のリスクに関する警告を盛り込むため、改訂されているところである。ビスホスホネート系薬についても、顎や外耳道骨以外の部位での壊死のリスクがないか、引き続き綿密なレビューを行っている。

◇背景

Denosumabは、ヒト型モノクローナル抗体(IgG2)である。Denosumab 60 mg注射液[‘Prolia’]は、閉経後女性および骨折リスクの高い男性での骨粗鬆症の治療、およびホルモン遮断療法を受けている骨折リスクの高い前立腺癌の男性患者での骨喪失の治療を適応とする。

Denosumab 120 mg 注射液[‘Xgeva’]は、固形癌骨転移のある成人患者での骨関連事象^C(病的骨折、骨への放射線照射、脊髄圧迫、骨の外科手術)の抑制、あるいは成人および骨格が成熟した未成年患者における、切除不能か、または外科的切除をした場合に重度の後遺症が残る可能性の高い骨巨細胞腫の治療を適応とする。

参考情報

※▼(black triangle)のマークについては、下記サイト、および NIHS 医薬品安全性情報【英 MHRA】Vol.14 No.08 (2016/04/21)を参照：

<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【EU EMA】Vol.13 No.23 (2015/11/19) (安全性シグナル)、【英 MHRA】Vol.14 No.03 (2016/02/10) (主にビスホスホネート系薬と外耳道骨壊死のリスクとの関連)

薬剤情報

©Denosumab〔デノスマブ(遺伝子組換え){Denosumab (Genetical Recombination)}, 抗RANKL (receptor activator for nuclear factor-κB ligand)ヒトIgG2モノクローナル抗体製剤, 骨吸収抑制薬] 国内:発売済 海外:発売済

^C skeletal-related events

Vol.15 (2017) No.17 (08/24) R03

【NZ MEDSAFE】

●高齢患者の副作用報告

Adverse Reaction Reporting in Older Patients

Prescriber Update Vol.38 No.2

通知日:2017/06/01

<http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2017/AdverseReactionReportinginOlderPatients.htm>

http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_June2017.pdf

医薬品との関連が疑われる有害反応をCARM^Aに報告することは、年齢にかかわらず、あらゆる患者にとって重要であるが、高齢患者にとっては特に重要である。高齢患者は、併存疾患があること、腎・肝機能が低下していることなどから、医薬品による有害反応がより発現しやすいためである。高齢患者における有害反応疑い症例の報告は、MedsafeおよびCARMにとって、高齢者に特異的な潜在的な安全性懸念を特定するのに役立つ。

2012～2016年の5年間に、CARMに報告された全症例の17.3%は65～79歳の年齢群、5.8%は80歳以上の年齢群で生じていた。この割合は過去5年間ほぼ一定である(図1)。ただし、1件の症例報告には複数の医薬品や複数の有害反応が含まれている場合があることに留意すること。

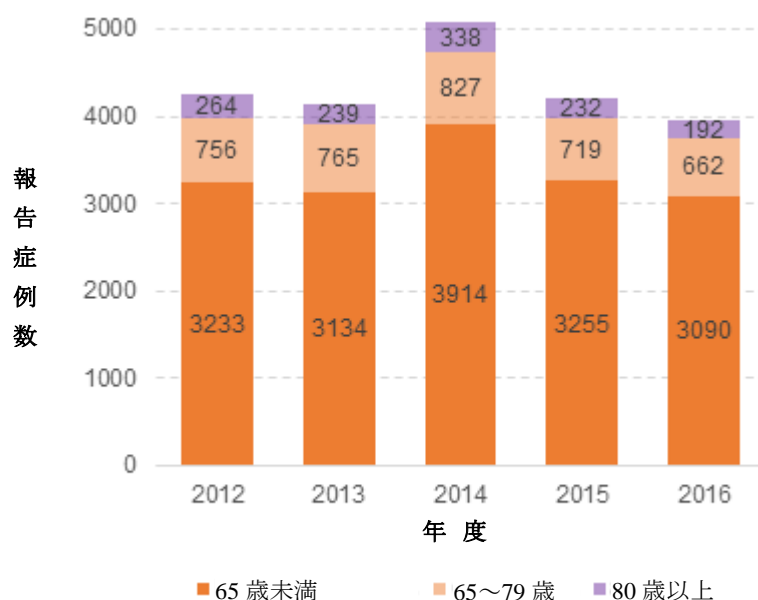


図1: 2012～2016年にCARMに報告された医薬品との関連が疑われる有害反応報告症例数

^A Centre for Adverse Reactions Monitoring (有害反応モニタリングセンター)

過去5年間で、CARMに報告された有害反応疑い症例に関連した医薬品で、65～79歳、および80歳以上の両年齢群において最も報告が多かったのはdabigatranであった(65～79歳の群では3,729例のうち6.2%、80歳以上の群では1,265例のうち13.4%) (表1)。興味深いことに、出血の有害反応は、報告症例のトップ5に入っていなかった。これは、出血に関してさまざまな用語が用いられているためと考えられる。

表1: 過去5年間(2012～2016年)にCARMへの高齢患者での有害反応報告が最も多かった医薬品上位5品目

	65～79歳	80歳以上
1	Dabigatran	Dabigatran
2	Iohexol	Zoledronic acid
3	インフルエンザワクチン	インフルエンザワクチン
4	Zoledronic acid	Clozapine
5	Clozapine	Omeprazole

65～79歳の年齢群での有害反応疑い症例で2番目に多く報告されていた医薬品は、造影剤iohexolであった(4.9%)。80歳以上の年齢群で2番目に報告の多かった医薬品はzoledronic acid(5.3%)であった。両年齢群とも、3番目に報告が多かった医薬品はインフルエンザワクチンであった(65～79歳群では4.9%、80歳以上の群では3.6%)。

Clozapineは、いずれの年齢群においても上位5品目に含まれていた。これは、clozapineの使用にはモニタリングが義務付けられているためと考えられる。

この5年間で、両群の患者が使用した医薬品との関連が疑われる有害反応で、最も報告数の多かったのは発疹であった(表2)。65～79歳の群では3,729例中5.5%、80歳以上の群では1,265例中5.4%で、発疹が報告されていた。

表2: 過去5年間(2012～2016年)にCARMへの報告数の多かった高齢患者での有害反応1～5位

	65～79歳	80歳以上
1	発疹	発疹
2	悪心	呼吸困難
3	蕁麻疹	そう痒症
4	呼吸困難	悪心
5	注射部位炎症	そう痒性皮疹

◆関連する NIHS 医薬品安全性情報

【英MHRA】Vol.10 No.13 (2012/06/21) (抗精神病薬:高齢認知症患者への処方を減らすための取り組み), ほか

薬剤情報

- ◎Dabigatran Etexilate [ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩, Dabigatran Etexilate Methanesulfonate, 直接トロンビン阻害薬, 抗血液凝固薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Iohexol [イオヘキソール (JP), 非イオン性ヨード造影剤] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Zoledronic acid [ゾレドロン酸水和物, Zoledronic Acid Hydrate, ビスホスホネート系骨吸収抑制薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clozapine [クロザピン, ジベンゾジアゼピン系薬, 非定型抗精神病薬, 治療抵抗性統合失調症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Omeprazole [オメプラゾール (JP), Omeprazole Sodium, オメプラゾールナトリウム, プロトンポンプ阻害薬, 消化性潰瘍治療薬] 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